



(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) 
1-0021299

(51)⁷ **C07D 403/14**, 405/14, 417/14, 471/08,
491/10, 493/04, 495/04, 513/04, A61K
31/4178, 31/4184, 31/4188, A61P 31/12

(13) **B**

(21) 1-2013-01720

(22) 16.11.2011

(86) PCT/US2011/060966 16.11.2011

(87) WO2012/068234 24.05.2012

(30) 61/414,818 17.11.2010 US

61/504,924 06.07.2011 US

(45) 25.07.2019 376

(43) 26.05.2014 314

(73) GILEAD PHARMASSET LLC (US)

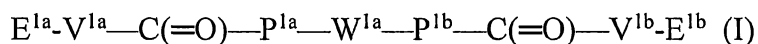
333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, United States of America

(72) BACON, Elizabeth, M. (US), COTTELL, Jeromy, J. (US), KATANA, Ashley, Anne (US), KATO, Darryl (US), KRYGOWSKI, Evan, S. (US), LINK, John, O. (US), TAYLOR, James (US), TRAN, Chinh, Viet (US), TREJO MARTIN, Teresa, Alejandra (US), YANG, Zheng-Yu (US), ZIPFEL, Sheila (US)

(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) **HỢP CHẤT KHÁNG VIRUT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất kháng virus có công thức (I), trong đó các ký hiệu có nghĩa như được xác định trong phần mô tả, và dược phẩm chứa hợp chất này dùng để điều trị bệnh.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất kháng virus, được phẩm chứa hợp chất này và quy trình và các chất trung gian hữu ích để điều chế các hợp chất đó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

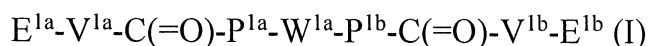
Bệnh viêm gan C là một bệnh mãn tính của gan do virus gây ra, bệnh này là bệnh lý đặc trưng của gan. Mặc dù có nhiều loại thuốc hướng tới mục tiêu là gan đã được sử dụng rộng rãi và cho thấy hiệu quả, tuy nhiên độc tính và các tác dụng phụ khác đã làm hạn chế hiệu quả của chúng. Các chất ức chế virus viêm gan C (hepatitis C virus - HCV) có tác dụng làm hạn chế quá trình lây nhiễm và phát triển bệnh của bệnh HCV cũng như có hiệu quả trong các thử nghiệm chẩn đoán HCV.

Có nhu cầu đối với các hợp chất mới để điều trị HCV. Cụ thể là, có nhu cầu đối với các hợp chất để điều trị HCV có hoạt tính rộng kháng lại các kiểu gen của HCV (ví dụ, các kiểu gen 1a, 1b, 2a, 3a, 4a). Ngoài ra cũng có nhu cầu với các chất ít nhạy cảm với tính kháng thuốc của virus. Các đột biến kháng thuốc đối với các chất ức chế đã được mô tả cho NS5A của HCV đối với các kiểu gen 1a và 1b trong tài liệu “Antimicrobial Agents và Chemotherapy, September 2010, Volume 54, p. 3641 - 3650”.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là nhằm tìm ra hợp chất để điều trị HCV có hoạt tính rộng kháng lại các kiểu gen của HCV và ít nhạy cảm với tính kháng thuốc của virus.

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



trong đó:

E^{1a} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

P^{1a} được chọn từ P^0 , P^1 , P^3 , P^5 , P^6 , P^7 , P^8 , P^{10} , P^{12} , P^{15} , P^{18} , P^{19} , và P^{30} ;

P^{1b} được chọn từ P^0 , P^1 , P^3 , P^5 , P^6 , P^7 , P^8 , P^{10} , P^{12} , P^{15} , P^{18} , P^{19} , và P^{30} ;

mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsunfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsunfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsunfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sunfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và arylsunfonyl, nhóm heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

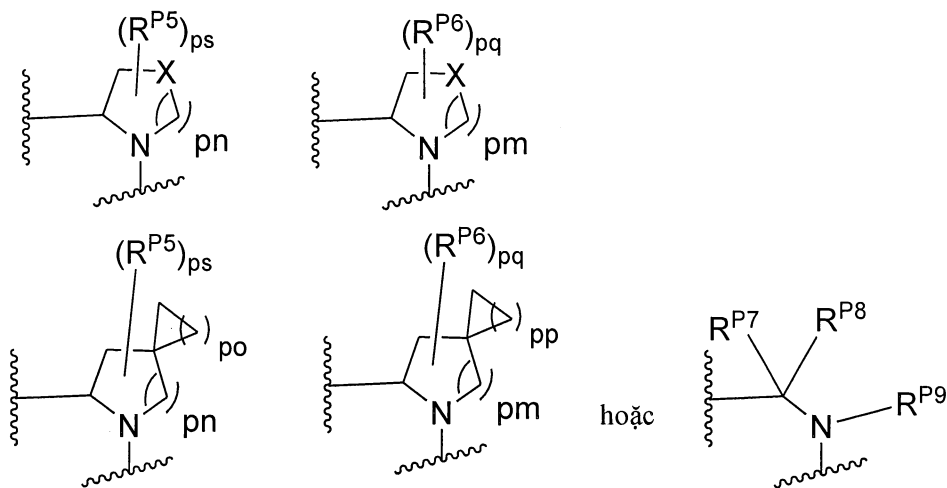
mỗi nhóm E^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, $-NH$ haloalkyl, aryl và heteroxycyl;

mỗi nhóm E^2 độc lập là $-NHR^{Ef}$, trong đó R^{Ef} là xycloalkylcarbonyl hoặc xycloalkyloxycarbonyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, arylalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, $NRRCO$ alkyl, trong đó, mỗi nhóm R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng ba nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm bổ sung được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy,

haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)alkyl-$, oxo, và $-P(O)OR_2$, trong đó, mỗi nhóm R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không thay thế, và trong đó, nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxyclyl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)alkyl$ và oxo, trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không thay thế, và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm P^0 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, $S(O)$, SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} và $C(R^{P10})_2$; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 , CHR^{P10} và $C(R^{P10})_2$;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl,

aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

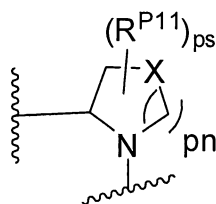
pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm R^{P7} và R^{P8} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl và $(NR^{Pa}R^{Pb})alkyl$; hoặc R^{P7} và R^{P8} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng no có từ 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ NR^{Pz} , O và S; trong đó R^{Pz} được chọn từ hydro và alkyl;

R^{P9} được chọn từ hydro và alkyl;

mỗi nhóm P^1 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn bằng 0, thì X được chọn từ nhóm bao gồm CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl này có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm alkyl;

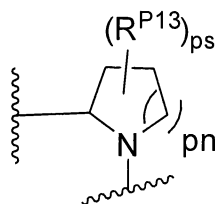
ít nhất một nhóm R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h)sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl,

heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxyclyoxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h thì chúng có thể cùng các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroarylsunfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo và heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h thì chúng có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

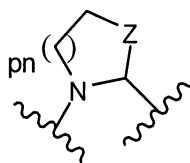
vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxycyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi hai nhóm R^h cùng có mặt thì chúng có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

ps là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} , trong đó nhóm R^{P15} này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl này có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và khi hai nhóm R^{P15} được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon thì cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 nguyên tử hoặc vòng dị vòng;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

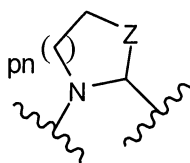
pn là 0, 1 hoặc 2;

Z là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl,

haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; hoặc khi hai nhóm R^h cùng có mặt, thì chúng có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể bằng một hoặc nhiều oxo và được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} mà nhóm R^{P16} này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liền kề, trong đó, vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng một hoặc hai nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

Z là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

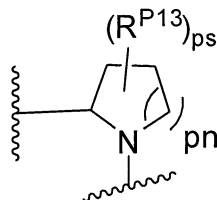
pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; hoặc khi hai nhóm R^h cùng có mặt thì chúng có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^7 là vòng dị vòng có hai vòng cầu, có từ 5 đến 15 nguyên tử, được

gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức I thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P6} và R^{P11} ;

mỗi nhóm P^8 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

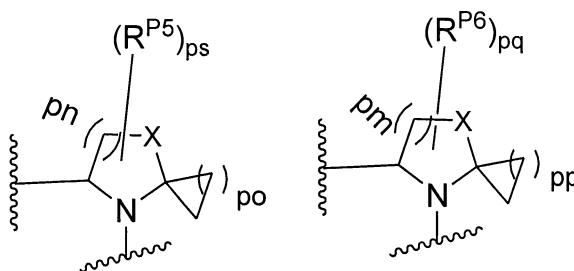
ps là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng một hoặc hai nhóm alkyl; trong đó ít nhất 1 trong 2 nhóm R^{P13} mà được gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P^{10} độc lập là:



trong đó:

nhóm X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm bằng 0, thì nhóm X được chọn từ nhóm bao gồm CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo

thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm alkyl;

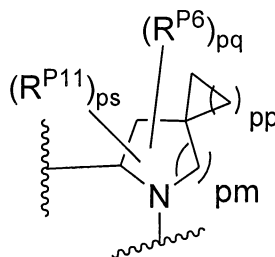
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm độc lập là 0, 1 hoặc 2;

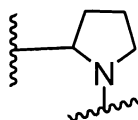
pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

nhóm R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heterocyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heterocyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl,

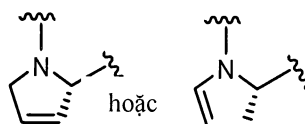
(NR^hR^h)carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h thì chúng có thể cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, (NR^hR^h)sunfonyl, heteroarylsunfonyl, -S(=O)₂R^h, -C(=O)R^h, -C(=O)NR^hR^h; và nhóm R^{P11} còn lại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5}, xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h)sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h)alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h thì chúng có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P¹⁵ là:



trong đó nhóm này được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfanyl, alkylsulfanylalkyl, xyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

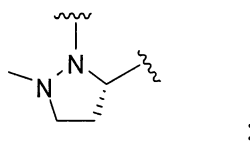
mỗi nhóm P¹⁸ là:



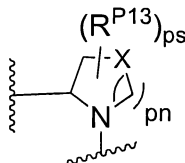
trong đó nhóm này được thế tùy ý bằng heteroxyclylalkyl, heteroxyclyloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alkenyl, (NR^cR^d)alkyl và (NR^cR^d)carbonyl; nhóm R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro,

alkenyloxycarbonyl cùng với một hoặc hai nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{19} là:



mỗi nhóm P^{30} độc lập là vòng có công thức:



ps là 2

pn là 0, 1 hoặc 2;

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂ hoặc CH₂; với điều kiện khi p_n là 0, thì X là CH₂.

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkyl-, alkoxyalkyl-, hydroxyalkyl-, alkyl-S-alkyl-, sulfanylalkyl-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, alkyl-SO₂-alkyl, trong đó khi hai nhóm R^{P13} được gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử;

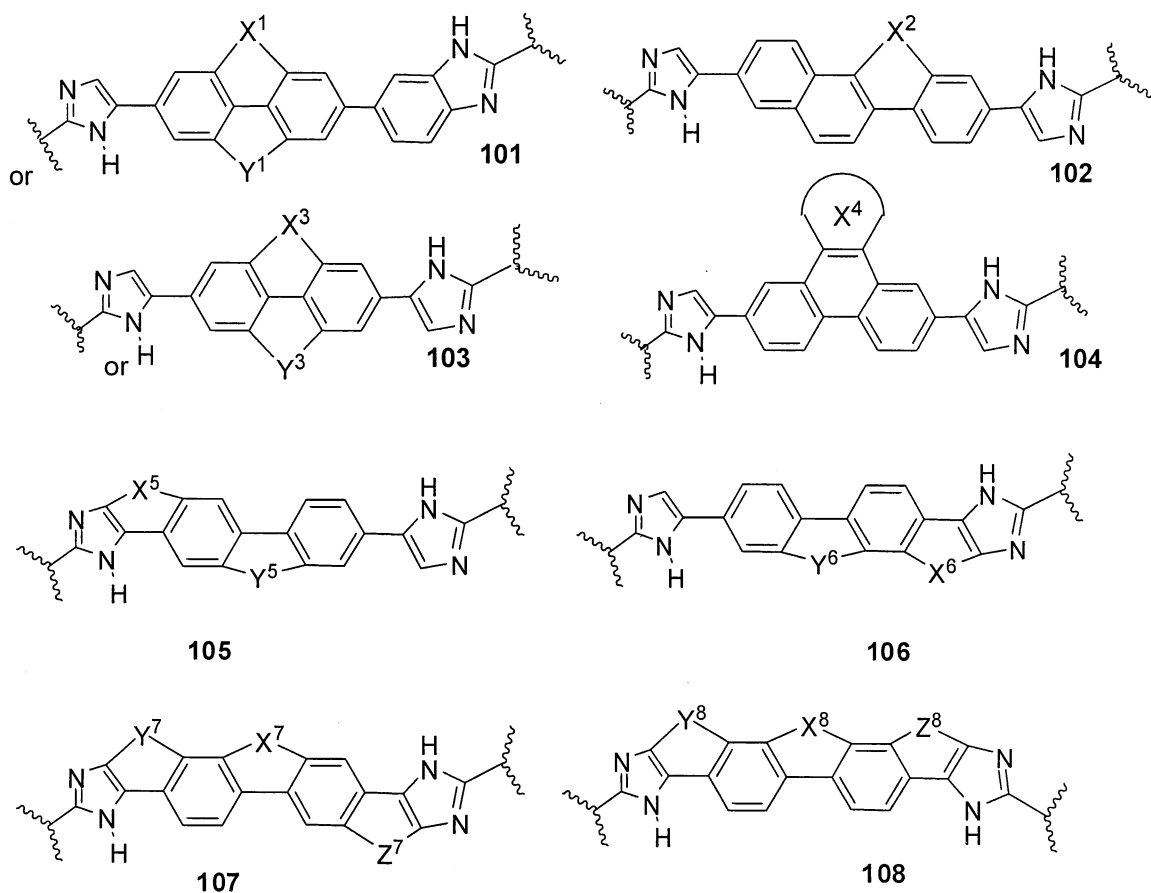
mỗi nhóm R^{9a} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alkenyl, (NR^cR^d)alkyl và (NR^cR^d)carbonyl; nhóm R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxy, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsunfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy, aryloxyalkyl, aryloxyalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylsunfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxy, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f)alkyl, (NR^eR^f)alkylcarbonyl, (NR^eR^f)carbonyl, (NR^eR^f)sunfonyl, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^xR^y, trong đó nhóm R' được chọn từ

alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và các nhóm arylsunfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; nhóm R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế, heteroxycylalkyl không thay thế, $-(NR^XR^Y)$ alkyl và $-(NR^XR^Y)$ carbonyl; nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế và (NR^XR^Y) carbonyl, trong đó nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

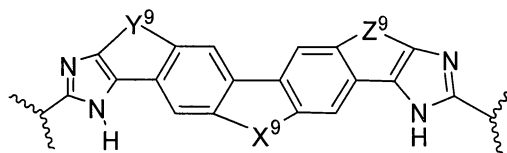
mỗi nhóm R^{9b} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; nhóm R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsunfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsunfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsunfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sunfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của các nhóm

arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và các nhóm arylsunfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl và heteroxycyloxycarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; nhóm R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế, heteroxyclylalkyl không thay thế, $-(NR^X R^Y)$ alkyl và $-(NR^X R^Y)$ carbonyl; nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế và $(NR^{X'} R^{Y'})$ carbonyl, trong đó nhóm $R^{X'}$ và $R^{Y'}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và

nhóm W^{1a} được chọn từ:

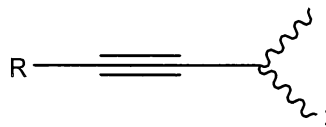


và



109

trong đó, mỗi nhóm W^{1a} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyno, và



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

X^1 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-(\text{O})\text{CO}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

Y^1 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-(\text{O})\text{CO}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

X^2 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-(\text{O})\text{CO}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

X^3 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-(\text{O})\text{CO}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

Y^3 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-(\text{O})\text{CO}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

X^4 là vòng thơm có 6 nguyên tử, hoặc là vòng không thơm, hoặc là vòng không thơm có 5 nguyên tử;

X^5 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-(\text{O})\text{CO}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

Y^5 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-(\text{O})\text{CO}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

X^6 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-(\text{O})\text{CO}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

Y^6 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-(\text{O})\text{CO}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

X^7 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-(\text{O})\text{CO}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

Y^7 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$,

-CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

Z⁷ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

X⁸ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

Y⁸ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

Z⁸ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

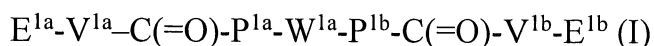
X⁹ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

Y⁹ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-; và

Z⁹ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

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



trong đó:

E^{1a} là E⁰, E¹ hoặc E², hoặc E^{1a}-V^{1a} liên kết với nhau là R^{9a};

E^{1b} là E⁰, E¹ hoặc E², hoặc E^{1b}-V^{1b} liên kết với nhau là R^{9b};

V^{1a} là V⁰ hoặc E^{1a}-V^{1a} liên kết với nhau là R^{9a};

V^{1b} là V⁰ hoặc E^{1b}-V^{1b} liên kết với nhau là R^{9b};

một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ P¹, P³, P⁵, P⁶, P⁷, P⁸, P¹⁰, P¹², P¹⁵, P¹⁸, P¹⁹ và P³⁰; và nhóm còn lại được chọn từ P⁰, P¹, P³, P⁵, P⁶, P⁷, P⁸, P¹⁰, P¹², P¹⁵, P¹⁸, P¹⁹ và P³⁰;

mỗi nhóm E⁰ độc lập là -NR^{Ec}R^{Ed}, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsunfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsunfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsunfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl,

heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^eR^f)alkyl$, $(NR^eR^f)alkylcarbonyl$, $(NR^eR^f)carbonyl$, $(NR^eR^f)sunfonyl$, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ alkyl và phenyl được thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxy, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và các nhóm arylsunfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxy, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

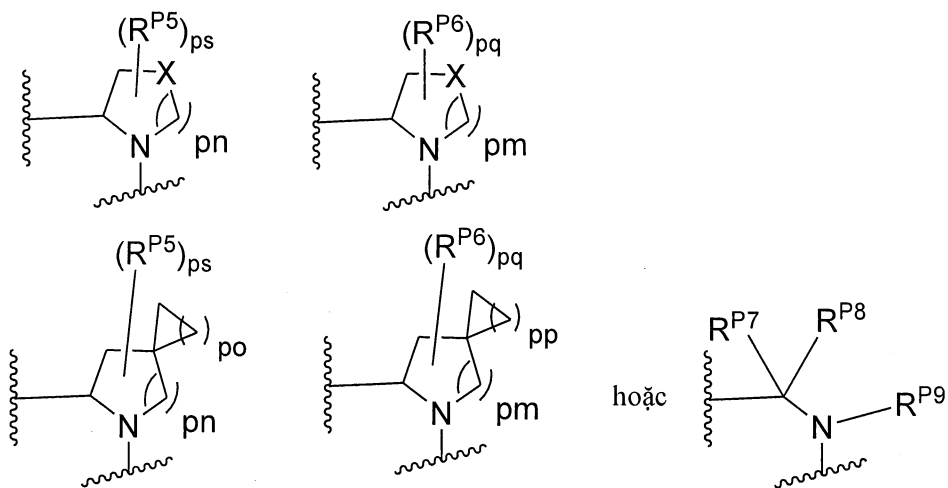
mỗi nhóm E^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, $-NHhaloalkyl$, aryl và heteroxyclyl;

mỗi nhóm E^2 độc lập là $-NHR^{Ef}$, trong đó nhóm R^{Ef} là xycloalkylcarbonyl hoặc xycloalkyloxycarbonyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, xycloalkylalkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, arylalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, $NRRCOalkyl$, trong đó mỗi nhóm R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó, phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ 2, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^XR^Y$, $(NR^XR^Y)alkyl$ -, oxo và $-P(O)OR_2$, trong đó mỗi nhóm R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không thay thế, và trong đó, nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3

phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxyclyl có thể được thể bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)$ alkyl và oxo, trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không thay thế, và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm P^0 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ nhóm bao gồm CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

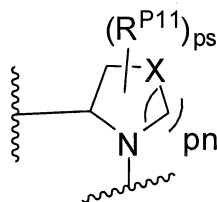
pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm R^{P7} và R^{P8} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl và $(NR^{Pa}R^{Pb})$ alkyl; hoặc nhóm R^{P7} và R^{P8} cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ hydro và alkyl;

R^{P9} được chọn từ hydro và alkyl;

mỗi nhóm P^1 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X được chọn từ nhóm bao gồm CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

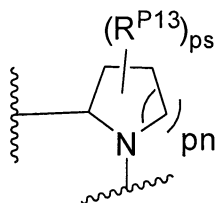
ít nhất một nhóm R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heterocyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocyclyloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h thì chúng có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành

vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó, mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroarylsunfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heterocyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heterocyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo và heterocyclyl; trong đó, mỗi nhóm R^h độc lập là $-H$, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h thì chúng có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế bằng 1 hoặc nhiều nhóm oxo;

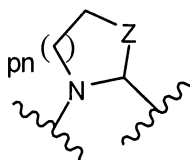
mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heterocyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heterocyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là $-H$, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl,

alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h thì chúng có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

ps là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} , mà nhóm R^{P15} này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và khi hai nhóm R^{P15} được gắn với cùng một nguyên tử cacbon thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 nguyên tử hoặc vòng dị vòng;

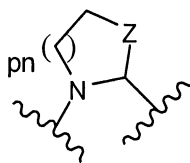
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pn là 0, 1 hoặc 2;

Z là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có 2 nhóm R^h thì chúng có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} , trong đó nhóm R^{P16} này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

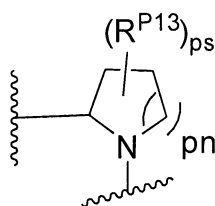
Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f ;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h thì chúng có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^7 là một vòng dị vòng có hai vòng cầu có từ 5 đến 15 nguyên tử, trong đó vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức I thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó, vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P6} và R^{P11} ;

mỗi nhóm P^8 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

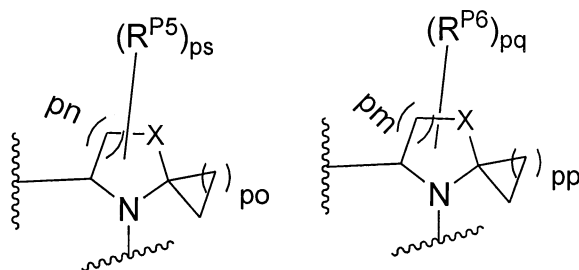
ps là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó, ít nhất 1 trong 2 nhóm R^{P13} được gắn với nguyên tử cacbon, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P^{10} độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm bằng 0, thì X được chọn từ nhóm bao gồm CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó, nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liền kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

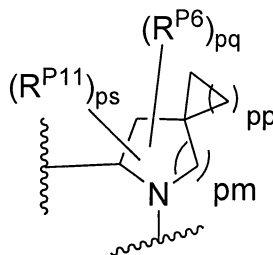
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó, nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng với 1 nguyên tử cacbon, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm độc lập là 0, 1 hoặc 2;

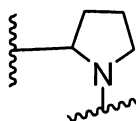
pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^{hR^h}) sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^{hR^h}) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có 2 nhóm R^h thì chúng có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó, mỗi nhóm R^h độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, (NR^{hR^h}) sunfonyl, heteroarylsunfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^{hR^h}$; và nhóm R^{P11} còn lại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl,

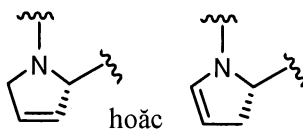
(NR^hR^h)sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h)alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h thì cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P¹⁵ là:



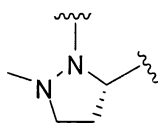
mà nhóm này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfanyl, alkylsulfanylalkyl, xyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P¹⁸ là:



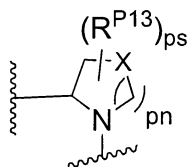
mà nhóm này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P¹⁹ là:



;

mỗi nhóm P³⁰ độc lập là 1 vòng có công thức:



ps là 2

pn là 0, 1 hoặc 2;

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂ hoặc CH₂; với điều

kiện khi p_n bằng 0, thì X là CH_2 .

mỗi nhóm $\text{R}^{\text{P}13}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkyl-, alkoxyalkyl-, hydroxyalkyl-, alkyl-S-alkyl-, sulfanylalkyl-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, alkyl-SO₂-alkyl, trong đó, khi hai nhóm $\text{R}^{\text{P}13}$ được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử;

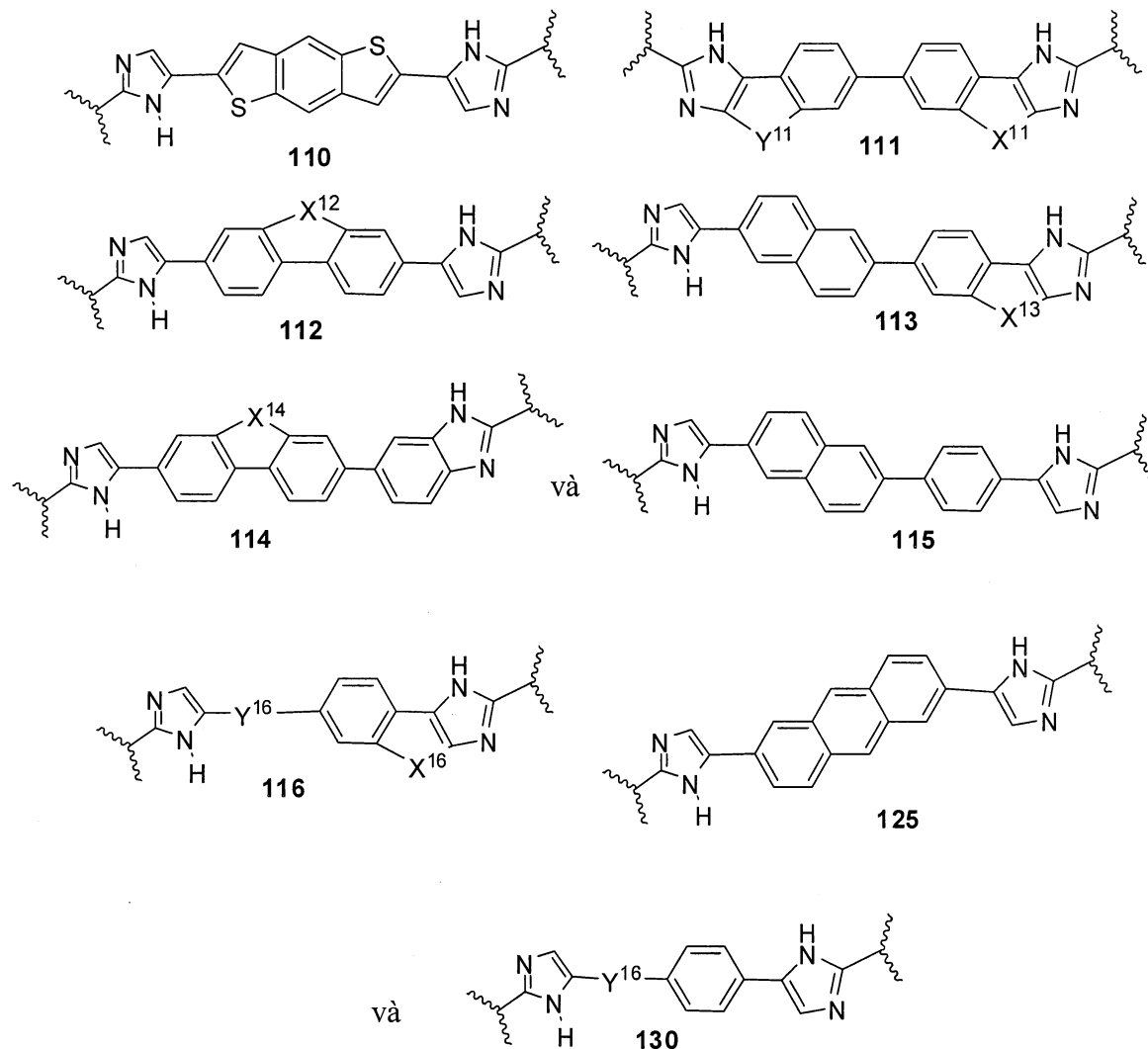
mỗi nhóm R^{9a} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy-carbonyl, alkoxy-carbonylalkyl, alkyl, alkyl-carbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})\text{alkenyl}$, $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})\text{alkyl}$ và $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})\text{carbonyl}$; mỗi nhóm R^{c} và R^{d} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy-carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsunfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsunfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsunfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxy-carbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{alkyl}$, $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{alkylcarbonyl}$, $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{carbonyl}$, $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{sunfonyl}$, $-\text{C}(\text{NCN})\text{OR}'$ và $-\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$, trong đó nhóm R' được chọn từ alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng nhóm $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$; và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsunfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxy-carbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; nhóm R^{e} và R^{f} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế, heteroxycylalkyl không thay thế, $-(\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}})\text{alkyl}$ và $-(\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}})\text{carbonyl}$; nhóm R^{X} và R^{Y} được chọn độc

lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy carbonyl, alkyl, alkyl carbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxy carbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế và $(NR^X R^Y)$ carbonyl, trong đó nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

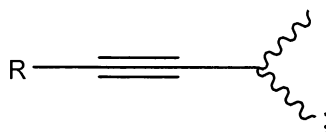
mỗi nhóm R^{9b} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkoxy carbonyl alkyl, alkyl, alkyl carbonyl alkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkenyl, heteroxyclylalkoxy, heteroxyclylalkyl, heteroxyclyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^c R^d$, $(NR^c R^d)$ alkenyl, $(NR^c R^d)$ alkyl và $(NR^c R^d)$ carbonyl; nhóm R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxy carbonyl, alkoxyalkyl carbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkyl carbonyl, alkylsunfonyl, aryl, arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkyl carbonyl, aryl carbonyl, aryloxy carbonyl, arylsunfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsunfonyl, formyl, haloalkoxy carbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxy carbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl carbonyl, heteroxyclyl carbonyl, heteroxyclyloxy carbonyl, hydroxyalkyl carbonyl, $(NR^e R^f)$ alkyl, $(NR^e R^f)$ alkyl carbonyl, $(NR^e R^f)$ carbonyl, $(NR^e R^f)$ sunfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkyl carbonyl, heteroxyclylalkyl và heteroxyclylalkyl carbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^e R^f$; và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkyl carbonyl, aryl carbonyl, aryloxy carbonyl, và nhóm arylsunfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxy carbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl carbonyl, heteroxyclyl carbonyl, và heteroxyclyloxy carbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; nhóm R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế, heteroxyclylalkyl không thay thế, $-(NR^X R^Y)$ alkyl và $-(NR^X R^Y)$ carbonyl; nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy carbonyl, alkyl, alkyl carbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxy carbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế và $(NR^X R^Y)$ carbonyl, trong đó nhóm R^X và R^Y được

chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

W^{1a} được chọn từ:



trong đó, mỗi nhóm W^{1a} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

X^{11} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-$; hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$

Y^{11} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-$; hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$

X^{12} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$,

-C(O)-, -CF₂-, -O-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -CH=N-; -N=CH-; hoặc -CH=CH-

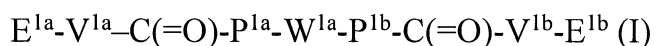
X¹³ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, -O-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -CH=N-; -N=CH-; hoặc -CH=CH-; và

X¹⁴ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, -O-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -CH=N-; -N=CH-; hoặc -CH=CH-; và

mỗi nhóm Y¹⁶ là hệ vòng thơm có hai vòng có chứa 8 đến 12 nguyên tử tùy ý bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, trong đó hệ vòng có 2 vòng này tùy ý là một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, haloalkyl, alkyl và oxo.

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

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



trong đó:

E^{1a} là E⁰, E¹ hoặc E², hoặc E^{1a}-V^{1a} liên kết với nhau là R^{9a};

E^{1b} là E⁰, E¹ hoặc E², hoặc E^{1b}-V^{1b} liên kết với nhau là R^{9b};

V^{1a} là V⁰ hoặc E^{1a}-V^{1a} liên kết với nhau là R^{9a};

V^{1b} là V⁰ hoặc E^{1b}-V^{1b} liên kết với nhau là R^{9b};

một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ P¹, P³, P⁵, P⁶, P⁷, P⁸, P¹⁰, P¹², P¹⁵, P¹⁸, P¹⁹ và P³⁰; và nhóm còn lại được chọn từ P⁰, P¹, P³, P⁵, P⁶, P⁷, P⁸, P¹⁰, P¹², P¹⁵, P¹⁸, P¹⁹ và P³⁰;

mỗi nhóm E⁰ độc lập là -NR^{Ec}R^{Ed}, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsunfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsunfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsunfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f)alkyl, (NR^eR^f)alkylcarbonyl, (NR^eR^f)carbonyl, (NR^eR^f)sunfonyl, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^XR^Y, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm gồm alkyl và phenyl không

thay thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm -NR^eR^f; và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và arylsunfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

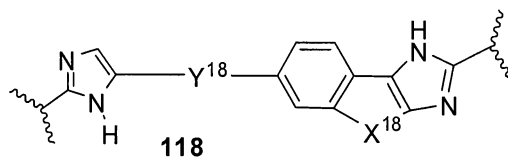
mỗi nhóm E¹ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, aryl, và heteroxyclyl;

mỗi nhóm E² độc lập là -NHR^{ef}, trong đó nhóm R^{ef} là xycloalkylcarbonyl hoặc xycloalkyloxycarbonyl;

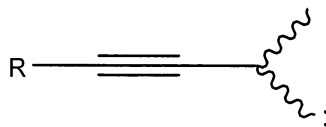
mỗi nhóm V⁰ độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, xycloalkylalkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, arylalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, NRRCOalkyl, trong đó mỗi nhóm R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó, phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ dung được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, -NR^xR^y, (NR^xR^y)alkyl-, oxo và -P(O)OR₂, trong đó mỗi nhóm R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không thay thế, và trong đó, nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của các nhóm arylcarbonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxyclyl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl,

alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heterocyclyl thứ hai, heterocyclylalkyl, heterocyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)$ alkyl và oxo, trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heterocyclylalkyl không thay thế, và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heterocyclyl thứ hai, và phần heterocyclyl của các nhóm heterocyclylalkyl và heterocyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

nhóm W^{1a} là:



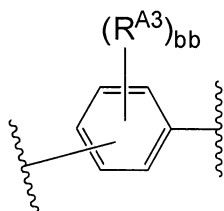
trong đó nhóm W^{1a} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

Y^{18} được chọn từ A^0 , A^1 , A^2 , A^3 , A^7 , A^{15} , A^{16} và A^{20} ;

mỗi nhóm A^0 độc lập là:



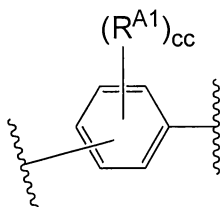
trong đó:

mỗi nhóm R^{A3} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, arylalkoxycarbonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^a R^b$, $(NR^a R^b)$ alkyl và $(NR^a R^b)$ carbonyl; mỗi nhóm R^a và R^b được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heterocyclyl và heterocyclylalkyl; và

mỗi bb độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; hoặc

mỗi nhóm A^0 độc lập là một vòng không thơm có 6 nguyên tử chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, trong đó vòng này được thế tùy ý bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm R^{A3} ;

mỗi nhóm A^1 độc lập là:



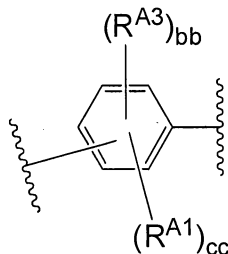
trong đó:

mỗi nhóm R^{A1} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, nitro, SOR^4 , SO_2R^4 , -alkyl SO_2R^4 , haloalkoxy, xyanoalkyl, $NR^4SO_2R^4$, xycloalkyl, (halo)xycloalkyl, nhóm dị vòng, (xycloalkyl)alkyl, (dị vòng)alkyl, trong đó, mỗi nhóm alkyl, dị vòng và xycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm halo; và

mỗi nhóm R^4 được chọn độc lập từ H, alkyl, haloalkyl, aryl và arylalkyl;

mỗi cc độc lập là 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi nhóm A^2 độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{A1} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, nitro, SOR^4 , SO_2R^4 , -alkyl SO_2R^4 , haloalkoxy, xyanoalkyl, $NR^4SO_2R^4$, xycloalkyl, (halo)xycloalkyl, nhóm dị vòng, (xycloalkyl)alkyl, (dị vòng)alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, dị vòng và xycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm halo;

mỗi nhóm R^{A3} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, arylalkoxycarbonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) alkyl và (NR^aR^b) carbonyl; mỗi nhóm R^a và R^b được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl;

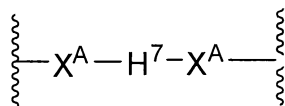
mỗi nhóm R^4 được chọn độc lập từ H, alkyl, haloalkyl, aryl và arylalkyl;

nhóm R^a và R^b được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl;

mỗi bb là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; mỗi cc là 1, 2, 3 hoặc 4; và tổng của bb và cc là 1, 2, 3, hoặc 4;

mỗi nhóm A^3 độc lập là một vòng không thơm có 6 nguyên tử chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, mà vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{A1} , và vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{A3} ;

mỗi nhóm A^7 độc lập là:

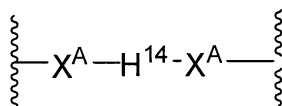


trong đó:

mỗi nhóm H^7 độc lập là một vòng không thơm có 5 nguyên tử, mà nhóm H^7 này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ R^{A1} và R^{A3} ; và

mỗi nhóm X^A độc lập là O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, allenyl, alkynyl, hoặc vắng mặt, và mỗi nhóm R được chọn độc lập từ H hoặc alkyl;

mỗi nhóm A^{15} độc lập là:

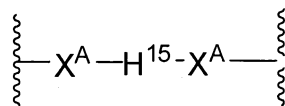


trong đó:

mỗi nhóm H^{14} độc lập là nhóm vòng cacbon ba vòng hợp nhất chưa no, nhóm vòng cacbon ba vòng chưa no hoặc no một phần, mà nhóm này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm gồm oxo, R^{A1} và R^{A3} ; và

mỗi nhóm X^A độc lập là O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, allenyl, alkynyl, hoặc vắng mặt, và mỗi nhóm R được chọn độc lập từ nhóm gồm H hoặc alkyl;

mỗi nhóm A^{16} độc lập là:



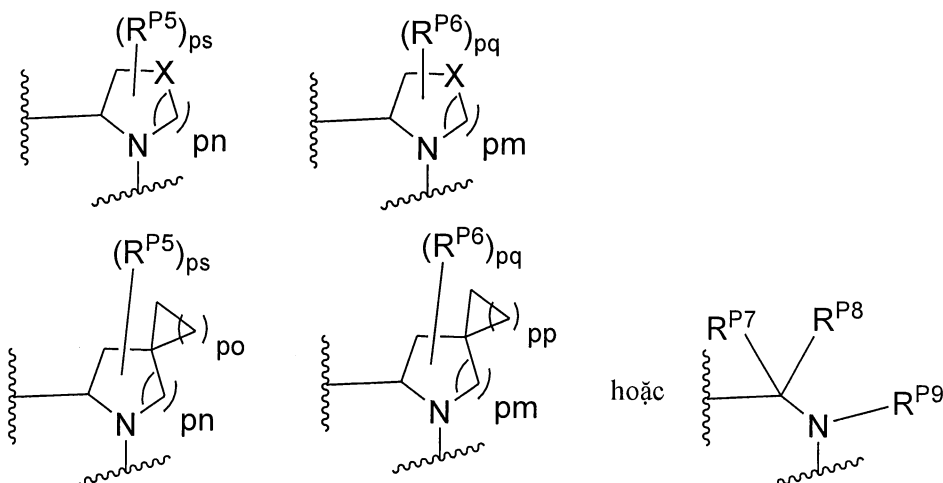
trong đó:

mỗi nhóm H^{15} độc lập là nhóm dị vòng ba vòng hợp nhất chưa no, nhóm dị vòng ba vòng chưa no hoặc no một phần, có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại trong hệ vòng, mà hệ vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ $\text{R}^{\text{A}1}$ và $\text{R}^{\text{A}3}$; và

mỗi nhóm X^{A} độc lập là O, NR, SO, SO_2 , C(=O) , NRC(=O) , C(=O)NR , CR=CR , NRC(=O)NR , allenyl, alkynyl, hoặc vắng mặt, và mỗi nhóm R được chọn độc lập từ nhóm gồm H hoặc alkyl;

mỗi nhóm A^{20} độc lập là một vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 nguyên tử, mà vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ $\text{R}^{\text{A}1}$ và $\text{R}^{\text{A}3}$;

mỗi nhóm P^0 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O) , SO_2 , CH_2 , $\text{CHR}^{\text{P}10}$ và $\text{C(R}^{\text{P}10})_2$; với điều kiện khi pn hoặc pm bằng 0, thì X được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 , $\text{CHR}^{\text{P}10}$ và $\text{C(R}^{\text{P}10})_2$;

mỗi nhóm $\text{R}^{\text{P}10}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $\text{---NR}^{\text{Pa}}\text{R}^{\text{Pb}}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng một hoặc hai nhóm alkyl;

mỗi nhóm $\text{R}^{\text{P}5}$ và $\text{R}^{\text{P}6}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $\text{---NR}^{\text{Pa}}\text{R}^{\text{Pb}}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng một hoặc hai nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

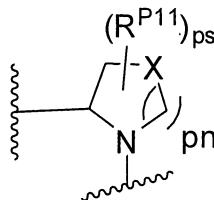
pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm R^{P7} và R^{P8} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl và $(NR^{Pa}R^{Pb})$ alkyl; hoặc nhóm R^{P7} và R^{P8} , cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 nguyên tử bao gồm tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ NR^{Pz} , O và S; trong đó nhóm R^{Pz} được chọn từ hydro và alkyl;

R^{P9} được chọn từ hydro và alkyl;

mỗi nhóm P^1 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X được chọn từ nhóm bao gồm CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

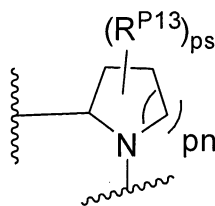
ít nhất một nhóm R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyno, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heterocyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocyclyloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xynoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó, mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng,

heteroxycyloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h thì chúng có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycyloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroarylsunfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo và heteroxycyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là $-H$, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycyloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h thì chúng có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

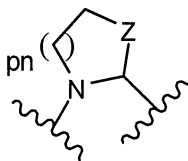
mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxycyl; trong đó mỗi

nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h thì chúng có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

ps là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} , mà nhóm này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và trong đó khi hai nhóm R^{P15} được gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng cacbon hoặc vòng dị vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

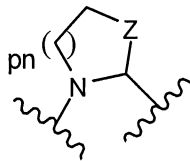
pn là 0, 1 hoặc 2;

Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h thì cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên

tử;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} , trong đó nhóm R^{P16} này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

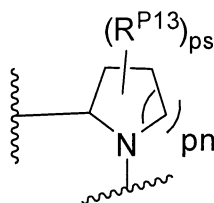
Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f ;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h thì cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^7 là một vòng dị vòng có hai vòng cầu có từ 5 đến 15 nguyên tử, mà vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức I thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P6} và R^{P11} ;

mỗi nhóm P^8 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

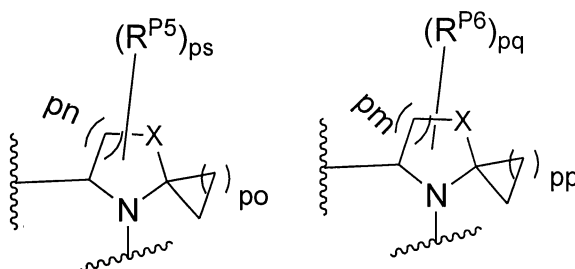
ps là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bởi 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó ít nhất một trong hai nhóm R^{P13} mà gắn với cùng một nguyên tử cacbon, sẽ cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P^{10} độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm bằng 0, thì X được chọn từ nhóm bao gồm CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng

có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

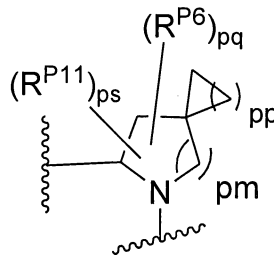
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm độc lập là 0, 1 hoặc 2;

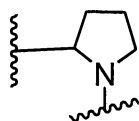
pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

nhóm R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heterocyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm

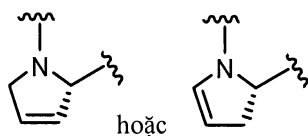
R^h độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroarylsunfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heterocyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là $-H$, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^{15} là:



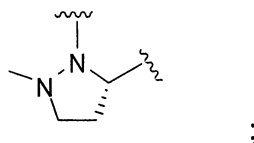
trong đó nhóm này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfanyl, alkylsulfanylalkyl, xyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{18} là:

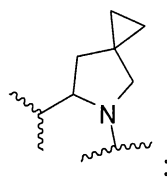


trong đó nhóm này được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

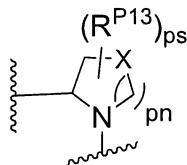
mỗi nhóm P^{19} là:



mỗi nhóm P^{20} là:



mỗi nhóm P^{30} độc lập là vòng có công thức:



ps là 2

pn là 0, 1 hoặc 2;

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂ hoặc CH₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X là CH₂.

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkyl-, alkoxyalkyl-, hydroxyalkyl-, alkyl-S-alkyl-, sulfanylalkyl-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, alkyl-SO₂-alkyl, trong đó khi hai nhóm R^{P13} được gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử;

mỗi nhóm R^{9a} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkoxy carbonyl alkyl, alkyl, alkyl carbonyl alkyl, aryl, aryl alkyl, aryl alkoxy, aryl alkyl, aryloxy alkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl) alkyl, (xycloalkyl) alkyl, xycloalkyloxy alkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycyl alkyl, heteroxycyl alkoxy, heteroxycyl alkyl, heteroxycyloxy alkyl, hydroxy alkyl, -NR^cR^d, (NR^cR^d) alkyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; nhóm R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxy alkyl carbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkyl carbonyl, alkyl sunfonyl, aryl, aryl alkoxy carbonyl, aryl alkyl, aryl alkyl carbonyl, aryl carbonyl, aryloxycarbonyl, aryl sunfonyl, xycloalkyl, xycloalkyl sunfonyl, formyl, haloalkoxy carbonyl, heteroxycyl, heteroxycyl alkoxy carbonyl, heteroxycyl alkyl, heteroxycyl alkyl carbonyl, heteroxycyl carbonyl, heteroxycyloxy carbonyl, hydroxy alkyl carbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkyl carbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sunfonyl, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^xR^y, trong đó nhóm R' được chọn từ alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm aryl alkyl, aryl alkyl carbonyl, heteroxycyl alkyl, và heteroxycyl alkyl carbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm -NR^eR^f; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm

arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsunfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; nhóm R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế, heteroxycylalkyl không thay thế, $-(NR^X R^Y)$ alkyl và $-(NR^X R^Y)$ carbonyl; nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế và $(NR^{X'} R^{Y'})$ carbonyl, trong đó, nhóm $R^{X'}$ và $R^{Y'}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và

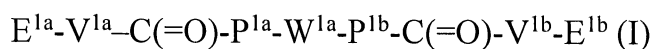
mỗi nhóm R^{9b} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^c R^d$, $(NR^c R^d)$ alkenyl, $(NR^c R^d)$ alkyl và $(NR^c R^d)$ carbonyl; nhóm R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsunfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsunfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsunfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ alkyl, $(NR^e R^f)$ alkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ carbonyl, $(NR^e R^f)$ sunfonyl, $-C(NCN)OR'$, và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^e R^f$; và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl và các nhóm arylsunfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl,

heteroxyclylcarbonyl và heteroxycyloxy carbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; nhóm R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế, heteroxyclylalkyl không thay thế, $-(NR^X R^Y)$ alkyl và $-(NR^X R^Y)$ carbonyl; nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxy carbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế và $(NR^X R^Y)$ carbonyl, trong đó nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

X^{18} là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CF_2-$, $-O-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-CH=N-$; $-N=CH-$; hoặc $-CH=CH-$;

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

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



trong đó:

E^{1a} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$, trong đó, mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxy carbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsunfonyl, aryl, arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl, arylsunfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsunfonyl, formyl, haloalkoxy carbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxy carbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxycyloxy carbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ alkyl, $(NR^e R^f)$ alkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ carbonyl, $(NR^e R^f)$ sunfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và

heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsunfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm E^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, aryl và heteroxycyl;

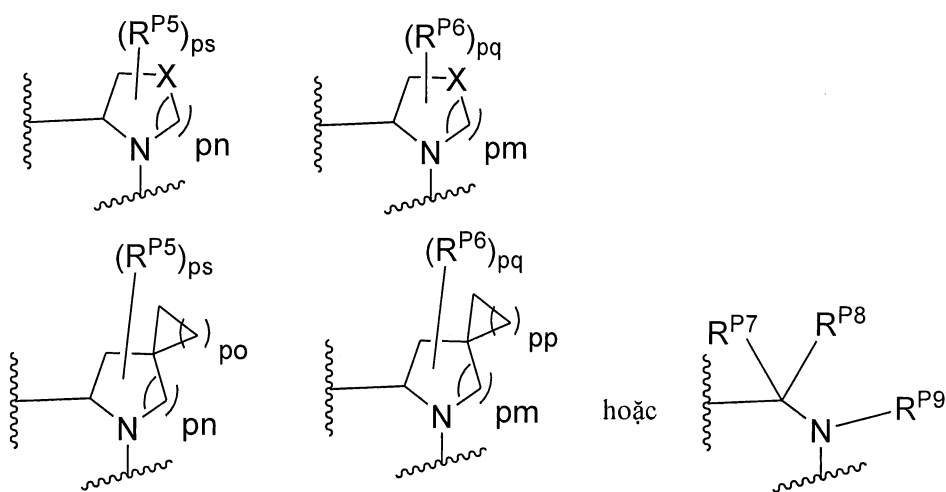
mỗi nhóm E^2 độc lập là $-NHR^{Ef}$, trong đó nhóm R^{Ef} là xycloalkylcarbonyl hoặc xycloalkyloxycarbonyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, xycloalkylalkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, arylalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, $NRRCOalkyl$, trong đó mỗi nhóm R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó, phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^XR^Y$, $(NR^XR^Y)alkyl-$, oxo và $-P(O)OR_2$, trong đó mỗi nhóm R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó, phần alkyl của nhóm arylalkyl và heteroxycylalkyl không thay thế, và trong đó, nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của các nhóm arylcarbonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkyl và heteroxycylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxycyl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo,

haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heterocyclyl thứ hai, heterocyclylalkyl, heterocyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)alkyl$ và oxo, trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heterocyclylalkyl không thay thế, và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heterocyclyl thứ hai, và phần heterocyclyl của các nhóm heterocyclylalkyl và heterocyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn độc lập từ nhóm gồm P^0 , P^1 , P^3 , P^5 , P^6 , P^7 , P^8 , P^{10} , P^{12} , P^{15} , P^{18} , P^{19} , và P^{30} ;

mỗi nhóm P^0 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} và $C(R^{P10})_2$; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 , CHR^{P10} và $C(R^{P10})_2$;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

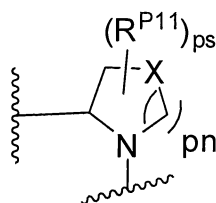
pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm R^{P7} và R^{P8} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl và $(NR^{Pa}R^{Pb})$ alkyl; hoặc nhóm R^{P7} và R^{P8} , cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm NR^{Pz} , O và S; trong đó nhóm R^{Pz} được chọn từ hydro và alkyl;

R^{P9} được chọn từ hydro và alkyl;

mỗi nhóm P^1 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X được chọn từ nhóm bao gồm CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó, nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

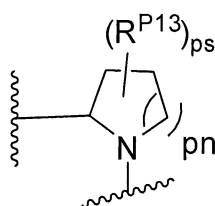
ít nhất một nhóm R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heterocyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heterocyclyloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và

khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroarylsunfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heterocyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heterocyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo và heterocyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P3} độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

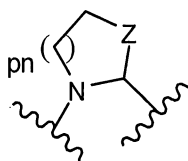
mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heterocyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heterocyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl,

alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

ps là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} , mà nhóm R^{P15} này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và khi hai nhóm R^{P15} được gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng cacbon hoặc vòng dị vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử;

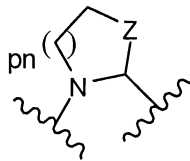
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pn là 0, 1 hoặc 2;

Z là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; hoặc khi có cùng hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} , trong đó nhóm R^{P16} này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử, trong đó, vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

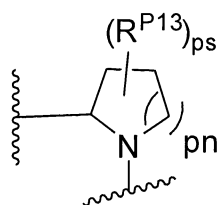
Z là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^7 là một vòng dị vòng có hai vòng cầu có từ 5 đến 15 nguyên tử được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức I thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P6} và R^{P11} ;

mỗi nhóm P^8 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

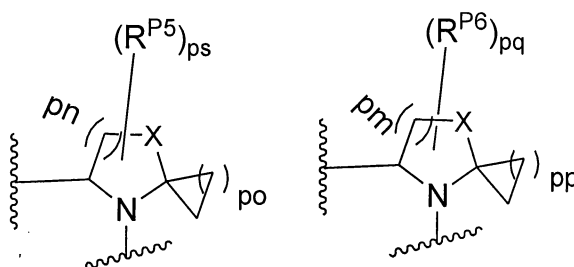
ps là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó, ít nhất 1 trong 2 nhóm R^{P13} được gắn với cùng một nguyên tử cacbon, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P^{10} độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ nhóm bao gồm CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

nhóm R^{P5} và R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

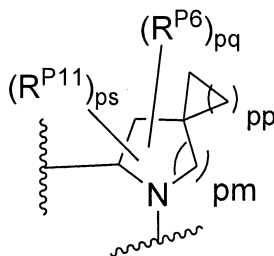
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm độc lập là 0, 1 hoặc 2;

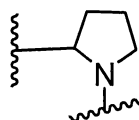
pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

nhóm R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyloxy,

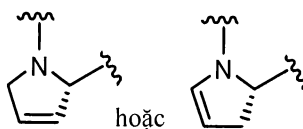
alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroarylsunfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroxycylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxycyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycyloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^{15} là:



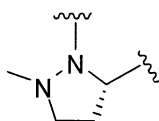
trong đó nhóm này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfanyl, alkylsulfanylalkyl, xyanoalkyl, và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{18} là:



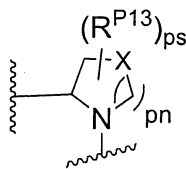
trong đó nhóm này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{19} là:



;

mỗi nhóm P^{30} độc lập là vòng có công thức:



ps là 2

pn là 0, 1 hoặc 2;

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂ hoặc CH₂; với điều kiện khi pn là 0, X là CH₂.

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkyl-, alkoxyalkyl-, hydroxyalkyl-, alkyl-S-alkyl-, sulfanylalkyl-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, alkyl-SO₂-alkyl, trong đó, khi hai nhóm R^{P13} được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử;

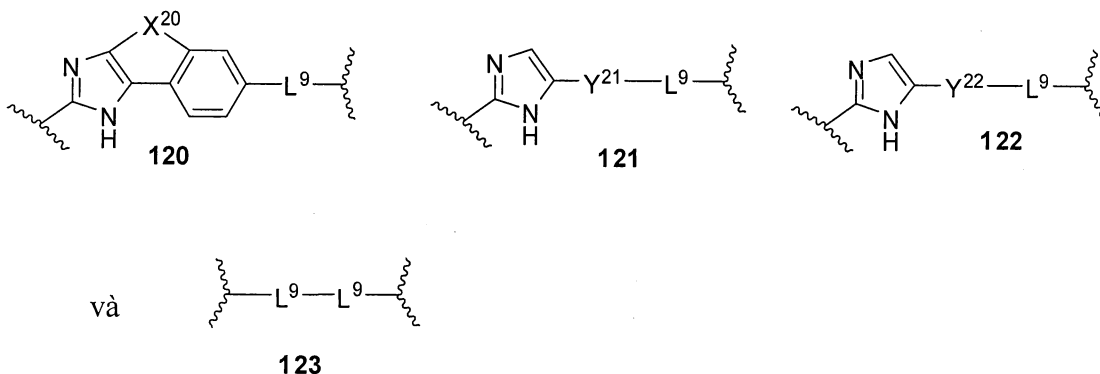
mỗi nhóm R^{9a} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy-carbonyl, alkoxy-carbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkenyl, heteroxyclylalkoxy, heteroxyclylalkyl, heteroxyclyloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^{cR^d}, (NR^{cR^d})alkenyl, (NR^{cR^d})alkyl và (NR^{cR^d})carbonyl; nhóm R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxy-carbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy-carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsunfonyl, aryl, arylalkoxy-carbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy-carbonyl, arylsunfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsunfonyl, formyl, haloalkoxy-carbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxy-carbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxy-carbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^{eR^f})alkyl, (NR^{eR^f})alkylcarbonyl, (NR^{eR^f})carbonyl, (NR^{eR^f})sunfonyl, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^XR^Y, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm -NR^{eR^f}; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxy-carbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy-carbonyl, và các nhóm arylsunfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxy-carbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl và heteroxyclyloxy-carbonyl còn được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần

tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; nhóm R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế, heteroxycylalkyl không thay thế, $-(NR^X R^Y)$ alkyl và $-(NR^X R^Y)$ carbonyl; nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy, carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxy, carbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế và $(NR^X R^Y)$ carbonyl, trong đó nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm R^{9b} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy, carbonyl, alkoxy, carbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^c R^d$, $(NR^c R^d)$ alkenyl, $(NR^c R^d)$ alkyl và $(NR^c R^d)$ carbonyl; nhóm R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxy, carbonyl, alkoxy, alkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsunfonyl, aryl, arylalkoxy, carbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy, carbonyl, arylsunfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsunfonyl, formyl, haloalkoxy, carbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxy, carbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxy, carbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ alkyl, $(NR^e R^f)$ alkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ carbonyl, $(NR^e R^f)$ sunfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^e R^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxy, carbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy, carbonyl, và các nhóm arylsunfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxy, carbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxy, carbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; nhóm R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế,

(xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế, heteroxycylalkyl không thay thế, $-(NR^X R^Y)alkyl$ và $-(NR^X R^Y)carbonyl$; nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy carbonyl, alkyl, alkyl carbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxy carbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế và $(NR^{X'} R^{Y'})carbonyl$, trong đó nhóm $R^{X'}$ và $R^{Y'}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

nhóm W^{1a} được chọn từ:



trong đó mỗi nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xcyano và



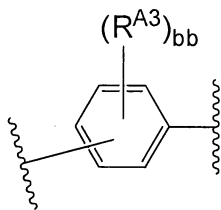
trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

X^{20} là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CF_2-$, $-O-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-CH=N-$, $-N=CH-$; hoặc $-CH=CH-$

Y^{21} là một hệ vòng thơm có hai vòng có từ 8 đến 12 nguyên tử tùy ý bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, trong đó hệ vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, haloalkyl, alkyl và oxo;

Y^{22} được chọn từ A^0 , A^1 , A^2 , A^3 , A^7 , A^{15} , A^{16} và A^{20} ;

mỗi nhóm A^0 độc lập là:

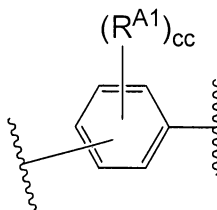


trong đó:

mỗi nhóm R^{A3} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, arylalkoxycarbonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) alkyl và (NR^aR^b) carbonyl; mỗi nhóm R^a và R^b được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl; và mỗi bb độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; hoặc

mỗi nhóm A^0 độc lập là một vòng không thơm có 6 nguyên tử chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ mà vòng được thế tùy ý bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm R^{A3} ;

mỗi nhóm A^1 độc lập là:



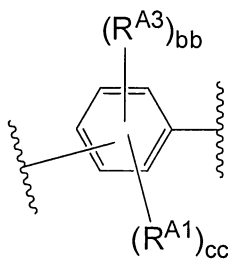
trong đó:

mỗi nhóm R^{A1} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, nitro, SOR^4 , SO_2R^4 , $-alkylSO_2R^4$, haloalkoxy, xyanoalkyl, $NR^4SO_2R^4$, xycloalkyl, (halo)xycloalkyl, nhóm dị vòng, (xycloalkyl)alkyl, (dị vòng)alkyl, trong đó, mỗi nhóm alkyl, dị vòng và xycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm halo; và

mỗi nhóm R^4 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, alkyl, haloalkyl, aryl và arylalkyl;

mỗi cc độc lập là 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi A^2 độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{A1} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, nitro, SOR^4 , SO_2R^4 , -alkyl SO_2R^4 , haloalkoxy, xyanoalkyl, $NR^4SO_2R^4$, xycloalkyl, (halo)xycloalkyl, nhóm dị vòng, (xycloalkyl)alkyl, (dị vòng)alkyl, trong đó, mỗi nhóm alkyl, dị vòng và xycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm halo;

mỗi nhóm R^{A3} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, arylalkoxycarbonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) alkyl và (NR^aR^b) carbonyl; mỗi nhóm R^a và R^b được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl;

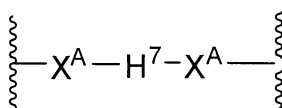
mỗi nhóm R^4 được chọn độc lập từ H, alkyl, haloalkyl, aryl và arylalkyl;

nhóm R^a và R^b được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl;

mỗi bb là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; mỗi cc là 1, 2, 3 hoặc 4; và tổng bb và cc là 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi nhóm A^3 độc lập là một vòng không thơm có 6 nguyên tử chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, mà vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{A1} , và vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{A3} ;

mỗi nhóm A^7 độc lập là:



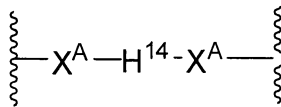
trong đó:

mỗi nhóm H^7 độc lập là vòng không thơm có 5 nguyên tử, trong đó nhóm H^7 này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ R^{A1} và R^{A3} ; và

mỗi nhóm X^A độc lập là O, NR, SO, SO_2 , $C(=O)$, $NRC(=O)$, $C(=O)NR$, $CR=CR$, $NRC(=O)NR$, allenyl, alkynyl hoặc vắng mặt; và mỗi nhóm R được chọn độc

lập từ nhóm bao gồm H hoặc alkyl;

mỗi nhóm A¹⁵ độc lập là:

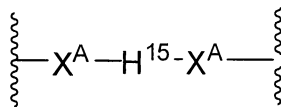


trong đó:

mỗi nhóm H¹⁴ độc lập là vòng cacbon ba vòng hợp nhất chưa no, vòng cacbon ba vòng chưa no hoặc no một phần, mà vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm oxo, R^{A1} và R^{A3}; và

mỗi nhóm X^A độc lập là O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, allenyl, alkynyl, hoặc vắng mặt, và mỗi nhóm R được chọn độc lập từ H hoặc alkyl;

mỗi nhóm A¹⁶ độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm H¹⁵ độc lập là nhóm dị vòng ba vòng hợp nhất chưa no, nhóm dị vòng ba vòng chưa no hoặc no một phần, có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại trong hệ vòng, mà hệ vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{A1} và R^{A3}; và

mỗi nhóm X^A độc lập là O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, allenyl, alkynyl, hoặc vắng mặt, và mỗi nhóm R được chọn độc lập từ H hoặc alkyl;

mỗi nhóm A²⁰ độc lập là vòng heteroaraly có 5 hoặc 6 nguyên tử được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ R^{A1} và R^{A3};

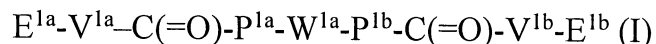
mỗi nhóm L⁹ độc lập là hệ vòng dị vòng hợp nhất có bốn vòng no, hệ vòng dị vòng chưa no một phần hoặc hệ vòng dị vòng thơm; mà hệ vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm oxo, halo, -R^{L9}, -OR^{L9}, -SR^{L9}, -CF₃, -CCl₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -N(R^{L9})C(=O)R^{L9}, -C(=O)R^{L9}, -OC(=O)R^{L9}, -C(O)OR^{L9}, -C(=O)NR^{L9}, -S(=O)R^{L9}, -S(=O)₂OR^{L9}, -S(=O)₂R^{L9}, -OS(=O)₂OR^{L9}, -S(=O)₂NR^{L9}, alkoxyalkyl, arylalkoxycarbonyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alkyl, và (NR^aR^b)carbonyl;

mỗi nhóm R^{L9} độc lập là -H, alkyl, aryl, arylalkyl, hoặc nhóm dị vòng; và

mỗi nhóm R^a và R^b được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl;

hoặc muối được dựng hoặc tiền được chất của chúng.

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



trong đó:

E^{1a} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$ trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsunfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsunfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsunfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^eR^f)alkyl$, $(NR^eR^f)alkylcarbonyl$, $(NR^eR^f)carbonyl$, $(NR^eR^f)sunfonyl$, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và các nhóm arylsunfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

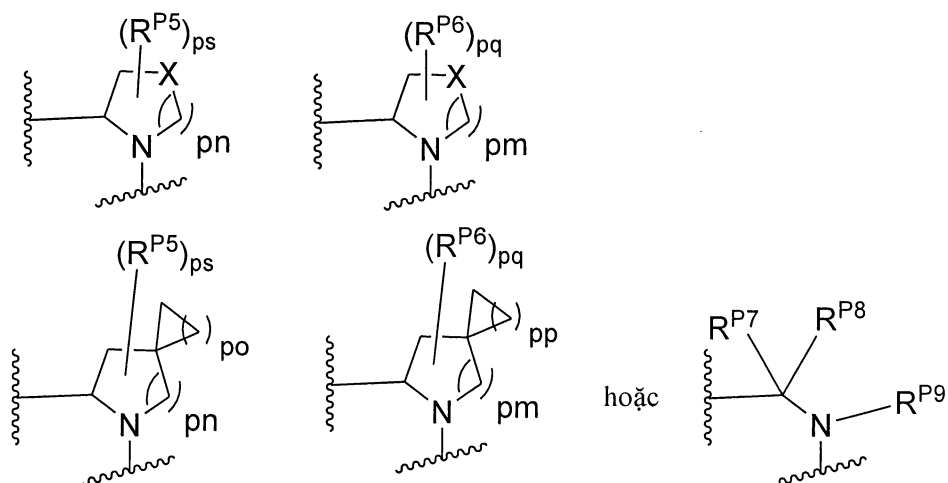
mỗi nhóm E^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, $-NHhaloalkyl$, aryl và heteroxyclyl;

mỗi nhóm E^2 độc lập là $-NHR^{Ef}$, trong đó nhóm R^{Ef} là xycloalkylcarbonyl hoặc xycloalkyloxycarbonyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, xycloalkylalkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, aryalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, NRRCOalkyl, trong đó mỗi nhóm R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó, phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)alkyl-$, oxo và $-P(O)OR_2$, trong đó mỗi nhóm R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không thay thế, và trong đó nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của các nhóm arylcarbonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxyclyl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)alkyl$ và oxo, trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không thay thế, và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm P^0 , P^1 , P^3 , P^5 , P^6 , P^7 , P^8 , P^{10} , P^{12} , P^{15} , P^{18} , P^{19} và P^{30} ;

mỗi nhóm P^0 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm bằng 0, X được chọn từ nhóm bao gồm CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

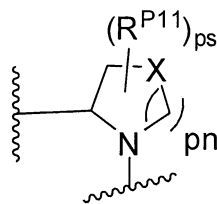
pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm R^{P7} và R^{P8} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl và (NR^{Pa}R^{Pb})alkyl; hoặc nhóm R^{P7} và R^{P8}, cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ NR^{Pz}, O và S; trong đó nhóm R^{Pz} được chọn từ hydro và alkyl;

nhóm R^{P9} được chọn từ hydro và alkyl;

mỗi nhóm P^1 độc lập là:



trong đó:

nhóm X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P¹⁰} và C(R^{P¹⁰})₂; với điều kiện khi pn bằng 0, X được chọn từ nhóm bao gồm CH₂, CHR^{P¹⁰} và C(R^{P¹⁰})₂;

mỗi nhóm R^{P¹⁰} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

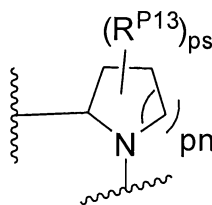
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng; ít nhất một nhóm R^{P¹¹} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h)sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclyloxyalkyloxy, (NR^hR^h)alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl, -NR^{hh}R^h, (NR^{hh}R^h)alkyl, (NR^{hh}R^h)carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, (NR^hR^h)sunfonyl, heteroarylsunfonyl, -S(=O)₂R^h, -C(=O)R^h, -C(=O)NR^hR^h; và nhóm R^{P¹¹} còn lại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P⁵}, xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h)sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy,

heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo và heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

ps là 1, 2, 3, hoặc 4;

pn là 0, 1, hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

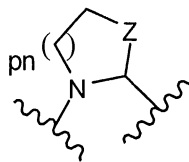
vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

ps là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} , trong đó nhóm R^{P15} này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và khi hai nhóm R^{P15} được gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng cacbon hoặc vòng dị vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử;

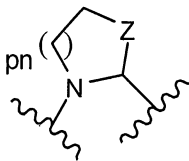
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pn là 0, 1 hoặc 2;

Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^6 độc lập là một vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} , mà nhóm R^{P16} này được chọn độc lập từ nhóm bao

gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

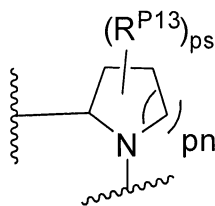
Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f ;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^7 là một vòng có hai vòng cầu có từ 5 đến 15 nguyên tử, mà vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức I thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P6} và R^{P11} ;

mỗi nhóm P^8 độc lập là một vòng có công thức:



trong đó:

ps là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

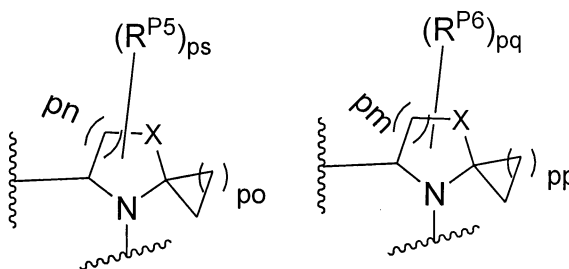
pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên

tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó ít nhất 1 trong 2 nhóm R^{P13} được gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P^{10} độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, X được chọn từ nhóm bao gồm CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

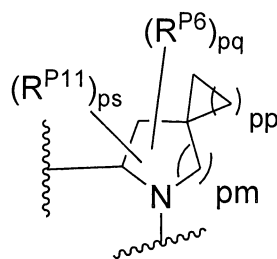
mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng liên kết với, tạo thành nhóm dị vòng;

pq độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm độc lập là 0, 1 hoặc 2;

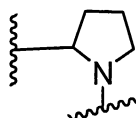
pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

nhóm R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroarylsunfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy,

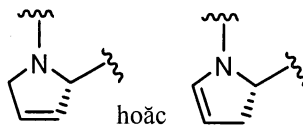
heteroaryloxyalkoxy, heteroxyclooxyalkoxy, (NR^hR^h)alkoxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkoxy, xycloalkoxy, oxo, heteroxycyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P¹⁵ là:



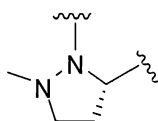
mà nhóm này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfanyl, alkylsulfanylalkyl, xyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P¹⁸ là:



mà nhóm này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P¹⁹ là:



;

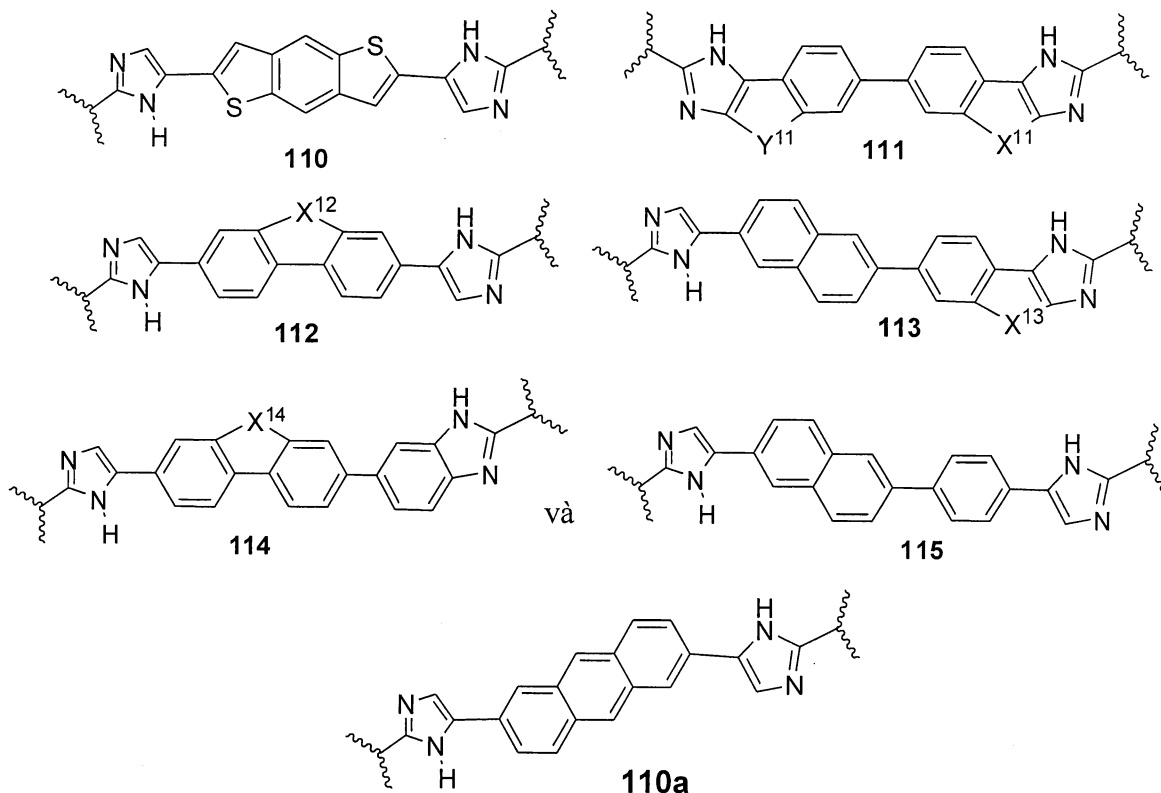
mỗi nhóm R^{9a} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alkenyl, (NR^cR^d)alkyl và (NR^cR^d)carbonyl; nhóm R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsunfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsunfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsunfonyl, formyl,

haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sunfonyl, $-C(NCN)OR'$, và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsunfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl và heteroxyclyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; nhóm R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế, heteroxyclylalkyl không thay thế, $-(NR^XR^Y)$ alkyl và $-(NR^XR^Y)$ carbonyl; nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế và (NR^XR^Y) carbonyl, trong đó nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm R^{9b} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkenyl, heteroxyclylalkoxy, heteroxyclylalkyl, heteroxyclyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; nhóm R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsunfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsunfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsunfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl,

(NR^eR^f)sunfonyl, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^XR^Y, nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm -NR^eR^f; và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsunfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; nhóm R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế, heteroxycylalkyl không thay thế, -(NR^XR^Y)alkyl và -(NR^XR^Y)carbonyl; nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế và (NR^{X'}R^{Y'})carbonyl, trong đó nhóm R^{X'} và R^{Y'} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

W^{1a} được chọn từ:



trong đó mỗi nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và trong đó, mỗi nhóm W^{1a} được thể bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4):



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

X^{11} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-$; hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$

Y^{11} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-$; hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$

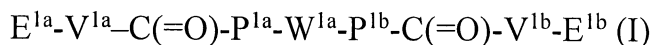
X^{12} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-$; hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$

X^{13} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-$; hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$; và

X^{14} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-$; hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

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



trong đó:

E^{1a} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc $E^{1a}\text{-}V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc $E^{1b}\text{-}V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc $E^{1a}\text{-}V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc $E^{1b}\text{-}V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ P^{0a} và nhóm còn lại được chọn từ nhóm bao gồm P^1 , P^3 , P^5 , P^6 , P^7 , P^8 , P^{10} , P^{12} , P^{15} , P^{18} , P^{19} và P^{30} ;

mỗi nhóm E^0 độc lập là $-\text{NR}^{\text{Ec}}\text{R}^{\text{Ed}}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} được chọn

độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsunfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsunfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsunfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sunfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó, nhóm R' được chọn từ alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsunfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

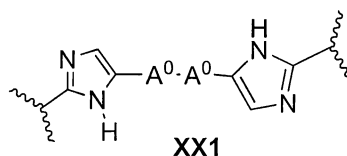
mỗi nhóm E^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, aryl và heteroxycyl;

mỗi nhóm E^2 độc lập là $-NHR^{Ef}$, trong đó nhóm R^{Ef} là xycloalkylcarbonyl hoặc xycloalkyloxycarbonyl;

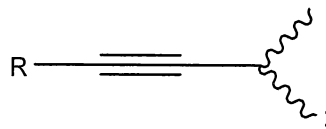
mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, xycloalkylalkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxy carbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, aryalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, $NRRCO$ alkyl, trong đó mỗi nhóm R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng ba nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyocarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, -

$\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$, $-(\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}})\text{alkyl}$, oxo và $-\text{P}(\text{O})\text{OR}_2$, trong đó mỗi nhóm R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heterocyclalkyl không thay thế, và trong đó, nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, heterocycl, và phần heterocycl của nhóm heterocyclalkyl và heterocyclcarbonyl còn được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro và nhóm heterocycl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heterocycl thứ hai, heterocyclalkyl, heterocyclcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$, $(\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}})\text{alkyl}$ và oxo, trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heterocyclalkyl không thay thế, và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heterocycl thứ hai, và phần heterocycl của nhóm heterocyclalkyl và heterocyclcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

nhóm W^{la} là:

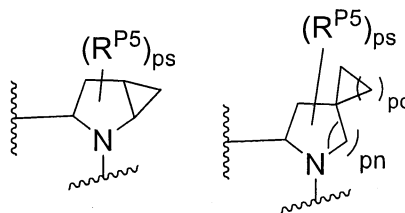


trong đó nhóm W^{la} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

mỗi nhóm P^{0a} độc lập là:



mỗi nhóm R^{P5} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl,

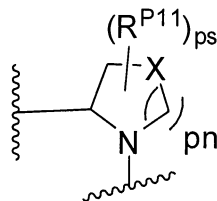
aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^1 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn bằng 0, thì X được chọn từ nhóm bao gồm CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

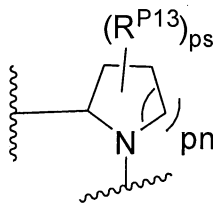
mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; ít nhất một nhóm R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h)sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxycloxyalkyloxy, (NR^hR^ha)lkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl, -NR^{hh}R^h, (NR^{hh}R^h)alkyl, (NR^{hh}R^h)carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, (NR^hR^h)sunfonyl, heteroarylsunfonyl, -S(=O)₂R^h, -C(=O)R^h, -C(=O)NR^hR^h; và nhóm còn lại R^{P11}

được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

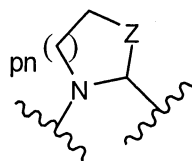
vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

ps là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

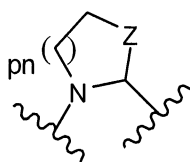
vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} , trong đó nhóm R^{P15} này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và khi hai nhóm R^{P15} được gắn trên cùng một nguyên tử cacbon thì cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 nguyên tử hoặc vòng dị vòng;

pn là 0, 1 hoặc 2;

Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} , trong đó nhóm R^{P16} này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó

nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

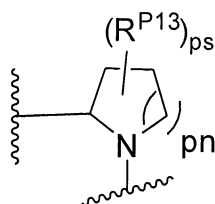
Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, -S(=O)₂NR^hR^h, -S(=O)₂R^h, C(=O)R^h, C(=O)OR^h, -C(=O)NR^hR^h; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P⁷ là một vòng dị vòng có hai vòng cầu có từ 5 đến 15 nguyên tử, mà vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức I thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P6} và R^{P11};

mỗi nhóm P⁸ độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

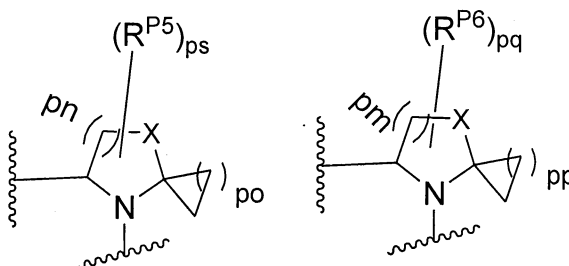
ps là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó ít nhất 1 trong 2 nhóm R^{P13} được gắn với cùng một nguyên tử cacbon, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 6

nguyên tử;

mỗi nhóm P^{10} độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ nhóm bao gồm CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó, nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

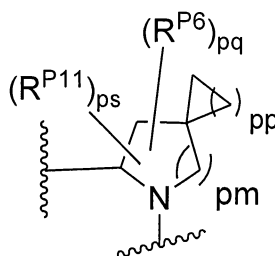
mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó, nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3

đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

pq độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

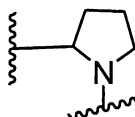
pm độc lập là 0, 1 hoặc 2;

pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

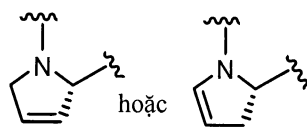
R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroxycylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxycyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycyloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử cacbon liền kề tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó, mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycyloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroarylsunfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroxycylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxycyl; trong đó, mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycyloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^{15} là:



mà nhóm này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfanyl, alkylsulfanylalkyl, xyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P¹⁸ là:



mà nhóm này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm R^{9a} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alkenyl, (NR^cR^d)alkyl và (NR^cR^d)carbonyl; nhóm R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsunfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsunfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsunfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f)alkyl, (NR^eR^f)alkylcarbonyl, (NR^eR^f)carbonyl, (NR^eR^f)sunfonyl, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^xR^y, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm -NR^eR^f; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và arylsunfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxyalkyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; nhóm R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế,

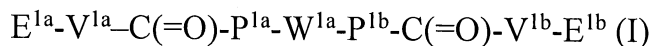
(xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế, heteroxyclylalkyl không thay thế, $-(NR^X R^Y)alkyl$ và $-(NR^X R^Y)carbonyl$; nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế và $(NR^{X'} R^{Y'})carbonyl$, trong đó nhóm $R^{X'}$ và $R^{Y'}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm R^{9b} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkenyl, heteroxyclylalkoxy, heteroxyclylalkyl, heteroxyclyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^c R^d$, $(NR^c R^d)alkenyl$, $(NR^c R^d)alkyl$ và $(NR^c R^d)carbonyl$; nhóm R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsunfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsunfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsunfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^e R^f)alkyl$, $(NR^e R^f)alkylcarbonyl$, $(NR^e R^f)carbonyl$, $(NR^e R^f)sunfonyl$, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^e R^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và arylsunfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxycarbonyl còn được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; nhóm R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế, heteroxyclylalkyl không thay thế, $-(NR^X R^Y)alkyl$ và $-(NR^X R^Y)carbonyl$; nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế,

arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế, và $(NR^X R^Y)$ carbonyl, trong đó R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

hoặc muối được dựng hoặc tiền được chất của chúng.

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



trong đó:

E^{1a} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ P^{0b} và nhóm còn lại được chọn từ P^{21} , P^3 , P^6 , P^7 , P^{28} , P^{12} , P^{15} và P^{38} ;

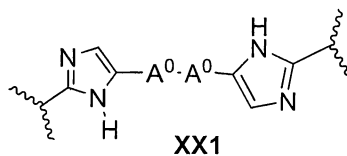
mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsunfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsunfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsunfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ alkyl, $(NR^e R^f)$ alkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ carbonyl, $(NR^e R^f)$ sunfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^e R^f$; và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsunfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl và heteroxyclyloxycarbonyl được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm E^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, aryl và heteroxyclyl;

mỗi nhóm E^2 độc lập là $-NHR^{Ef}$, trong đó, nhóm R^{Ef} là xycloalkylcarbonyl hoặc xycloalkyloxycarbonyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, xycloalkylalkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, aryalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, NRRCOalkyl, trong đó mỗi nhóm R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó, phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng ba nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylocarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)alkyl$, oxo và $-P(O)OR_2$, trong đó mỗi nhóm R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không thay thế, và trong đó, nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của các nhóm arylcarbonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxyclyl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^XR^Y$, $(NR^XR^Y)alkyl$ và oxo, trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không thay thế, và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

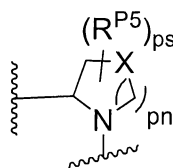
nhóm W^{1a} là:



trong đó nhóm W^{1a} được chọn độc lập từ một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xcyano, và



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;
mỗi nhóm P^{0b} độc lập là:



nhóm X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}

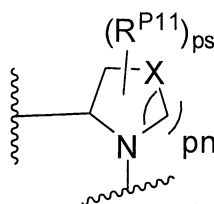
mỗi nhóm R^{P5} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P²¹ độc lập là:



trong đó:

nhóm X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và

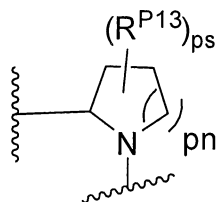
$C(R^{P10})_2$; với điều kiện khi pn bằng 0, thì X được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 , CHR^{P10} và $C(R^{P10})_2$;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; ít nhất một nhóm R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroarylsunfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

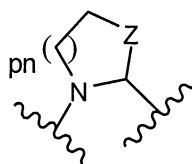
vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

ps là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} , mà nhóm R^{P16} này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

Z là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

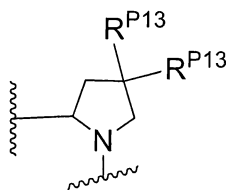
pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng,

heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^7 là một vòng dị vòng có hai vòng cầu có từ 5 đến 15 nguyên tử, mà vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức I thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó, vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P6} và R^{P11} ;

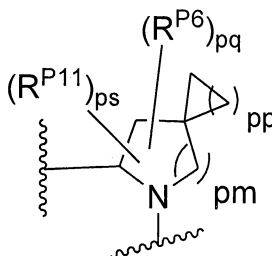
mỗi nhóm P^{28} độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, khi có hai nhóm R^{P13} thì cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

pq độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

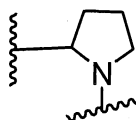
pm độc lập là 0, 1 hoặc 2;

pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

nhóm R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó, mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroarylsunfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm còn lại R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsunfonyl, arylsunfonyl, (NR^hR^h) sunfonyl, heteroxyclylsunfonyl, heteroarylsunfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sunfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

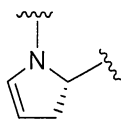
mỗi nhóm P^{15} là:



trong đó nhóm này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm

alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfanyl, alkylsulfanylalkyl, xyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P³⁸ là:



mà nhóm này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm R^{9a} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^eR^d, (NR^eR^d)alkenyl, (NR^eR^d)alkyl và (NR^eR^d)carbonyl; nhóm R^e và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsunfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsunfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsunfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxy carbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f)alkyl, (NR^eR^f)alkylcarbonyl, (NR^eR^f)carbonyl, (NR^eR^f)sunfonyl, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^xR^y, trong đó nhóm R' được chọn từ alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng một nhóm -NR^eR^f; và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và arylsunfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxy carbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; nhóm R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế, heteroxycylalkyl

không thay thế, $-(NR^X R^Y)alkyl$ và $-(NR^X R^Y)carbonyl$; nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế và $(NR^{X'} R^{Y'})carbonyl$, trong đó nhóm $R^{X'}$ và $R^{Y'}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; nhóm R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsunfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsunfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsunfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sunfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsunfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxyalkyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; nhóm R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế, heteroxycylalkyl không thay thế, $-(NR^XR^Y)$ alkyl và $-(NR^XR^Y)$ carbonyl; nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay

thể, heterocyclyl không thay thế, và $(NR^{X'}R^{Y'})$ carbonyl, trong đó nhóm $R^{X'}$ và $R^{Y'}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Phương án khác theo sáng chế đề cập đến hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức từ 1 đến 25, 25b, 25c và 25d đã được mô tả trong bảng 1, hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Phương án khác theo sáng chế đề cập đến hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức từ 26 đến 102 đã được mô tả trong bảng 2, hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Phương án khác theo sáng chế đề cập đến hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức từ 103 đến 289 đã được mô tả trong bảng 3, hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất làm giàu đồng vị bao gồm đồng vị được làm giàu tại một hoặc nhiều vị trí trong hợp chất.

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và ít nhất một chất mang được dụng.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm dùng trong điều trị các rối loạn do HCV gây ra.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm còn chứa interferon hoặc interferon pegyl hóa.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm còn chứa chất tương tự nucleosit.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm trong đó chất tương tự nucleosit nói trên được chọn từ nhóm bao gồm ribavirin, viramidin, levovirin, L-nucleosit và isatoribin và interferon nói trên là α -interferon hoặc α -interferon pegyl hóa.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều trị các rối loạn do bệnh viêm gan C gây ra, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một dược phẩm riêng lẻ chứa một lượng hợp chất theo sáng chế có hoạt tính điều trị.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp ức chế HCV, bao gồm việc cho động vật có vú bị ảnh hưởng bởi tình trạng liên quan đến hoạt tính của HCV dùng một lượng hợp chất theo sáng chế có hiệu lực ức chế HCV.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất theo sáng chế sử dụng trong liệu pháp y học (chẳng hạn sử dụng trong việc ức chế hoạt tính của HCV hoặc điều trị tình trạng liên

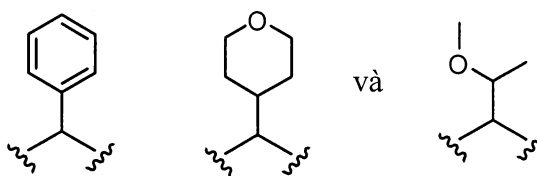
quan đến hoạt tính của HCV), cũng như sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc chữa bệnh hữu ích cho việc ức chế HCV hoặc điều trị tình trạng liên quan đến hoạt tính của HCV ở động vật có vú.

Sáng chế cũng đề cập đến quy trình tổng hợp và các chất trung gian mới được đề cập đến ở đây, các chất này hữu ích cho việc điều chế hợp chất theo sáng chế. Một vài hợp chất theo sáng chế hữu ích cho việc điều chế các hợp chất khác theo sáng chế.

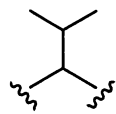
Theo khía cạnh Khác của sáng chế đề cập đến hợp chất, hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng, để sử dụng trong điều trị dự phòng hoặc điều trị bệnh viêm gan C hoặc các rối loạn liên quan đến bệnh viêm gan C.

Theo khía cạnh Khác của sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế hoạt tính của HCV trong mẫu, bao gồm việc xử lý mẫu này bằng hợp chất theo sáng chế.

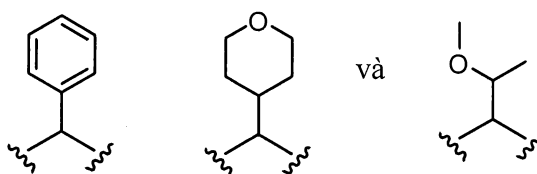
Hợp chất có công thức (I) được phát hiện là hoạt tính hữu ích kháng lại kiểu gen 1 và 4 của HCV. Hợp chất có công thức (I), trong đó nhóm W^{1a} được chọn từ cấu trúc 103 đến 109 được phát hiện là có hoạt tính hữu ích kháng lại kiểu gen 1 đến 4 của HCV. Ngoài ra, một số hợp chất có công thức (I), trong đó nhóm W^{1a} được chọn từ cấu trúc 101 đến 109 và ít nhất một nhóm trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



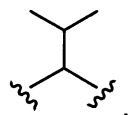
được cải thiện khả năng chống lại các biến thể kháng trong GT1 so với các hợp chất tương ứng, trong đó mỗi nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



Theo đó, một số hợp chất có công thức (I), trong đó nhóm W^{1a} được chọn từ các cấu trúc 101-102 có các đặc tính dược động học có lợi rất phù hợp nhu cầu thực tiễn đối với các tác nhân của HCV với những đặc tính có lợi như vậy. Ngoài ra, các hợp chất có công thức (I), trong đó nhóm W^{1a} được chọn từ cấu trúc 101, 102 và ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:

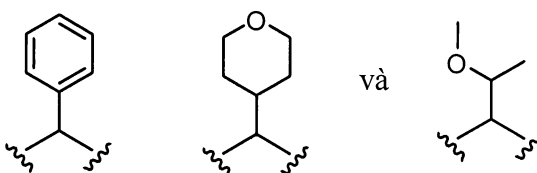


được phát hiện là có hoạt tính được cải thiện để chống lại các kiểu gen 2 và 3 của HCV so với các hợp chất tương tự, trong đó mỗi nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:

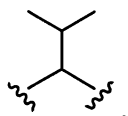


Ngoài ra, một số hợp chất có công thức (I), trong đó nhóm W^{1a} được chọn từ các cấu trúc 101, 102 có các đặc tính dược động học rất phù hợp nhu cầu thực tiễn đối với các tác nhân của HCV với các đặc tính có lợi như vậy.

Hợp chất có công thức (I), trong đó nhóm W^{1a} được chọn từ các cấu trúc 110, 111, 112, 118 và 125 được phát hiện là có đặc tính hữu ích chống lại kiểu gen 1 đến 4 của HCV. Ngoài ra, một số hợp chất có công thức (I), trong đó nhóm W^{1a} được chọn từ các cấu trúc 110, 111, 112, 118 và 125 và ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:

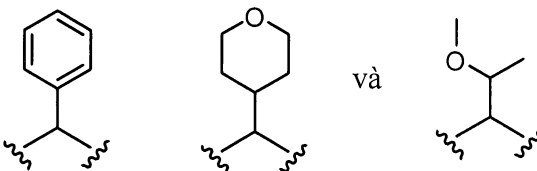


đã được cải thiện khả năng để chống lại các biến thể kháng trong GT1 so với các hợp chất tương tự, trong đó mỗi nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:

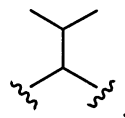


Ngoài ra, một số hợp chất có công thức (I), trong đó nhóm W^{1a} được chọn từ các cấu trúc 113, 114, 115, 116, 130 có các đặc tính dược động học rất phù hợp với nhu cầu thực tiễn đối với các tác nhân của HCV với các đặc tính có lợi như vậy.

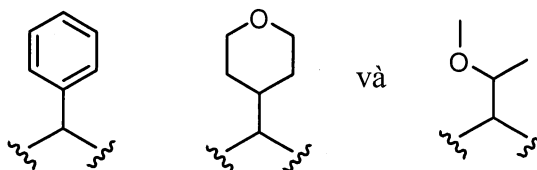
Ngoài ra, một số hợp chất có công thức (I), trong đó nhóm W^{1a} được chọn từ các cấu trúc 113, 114, 115, 116, 130 và ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



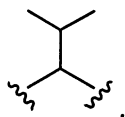
đã được cải thiện khả năng để chống lại các biến thể kháng trong GT1 so với các hợp chất tương tự, trong đó mỗi nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



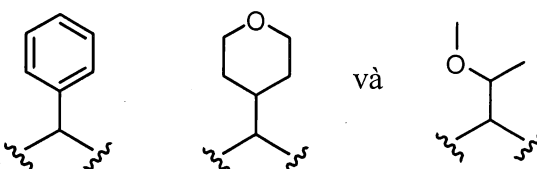
Ngoài ra, một số hợp chất có công thức (I), trong đó nhóm W^{1a} được chọn từ các cấu trúc 120 đến 123 và ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



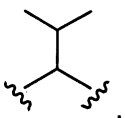
đã được cải thiện khả năng để chống lại các biến thể kháng trong GT1 so với các hợp chất tương tự, trong đó mỗi nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



Hợp chất có công thức (I), trong đó nhóm W^{1a} được chọn từ cấu trúc XX1 được phát hiện có hoạt tính hữu ích để chống lại các kiểu gen 1 đến 4 của HCV. Ngoài ra, một số hợp chất có công thức (I), trong đó nhóm W^{1a} được chọn từ cấu trúc XX1 và ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



đã được cải thiện khả năng để chống lại các biến thể kháng trong GT1 so với các hợp chất tương tự, trong đó mỗi nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:

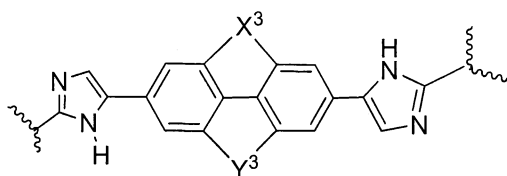


Người ta còn phát hiện ra rằng, một số hợp chất có công thức (I) cùng với nhóm W^{1a} cụ thể đã được cải thiện khả năng trong các kiểu gen 2, 2a và 2b (“GT2”, “GT2a”, và “GT2b”) khi có methionin ở vị trí gốc 31 của NS5A (“khi có mặt M31”) (trong bảng dữ liệu đã chỉ ra ở đây, dòng replecon GT2a J6 và replecon GT2b có nhiều gốc M31 kháng hơn, và dòng replecon GT2a JFH có ít gốc L31 kháng hơn). Một số hợp chất có công thức (I) cũng có thể được cải thiện khả năng chống lại một vài đột biến

kháng trong kiểu gen 1 và những kiểu gen khác. Ví dụ về đột biến kháng như vậy trong kiểu gen 1a là khi gốc 30 đã được thay đổi từ Q thành R (Q30R). Đột biến kháng này được biểu thị trong các bảng dữ liệu. Khả năng tăng cường còn được cải thiện khi nhóm W^{1a} cụ thể kết hợp với một vài nhóm P được chọn, hoặc nhóm V được chọn, và/hoặc nhóm E hoặc R^9 được chọn độc lập như được mô tả dưới đây.

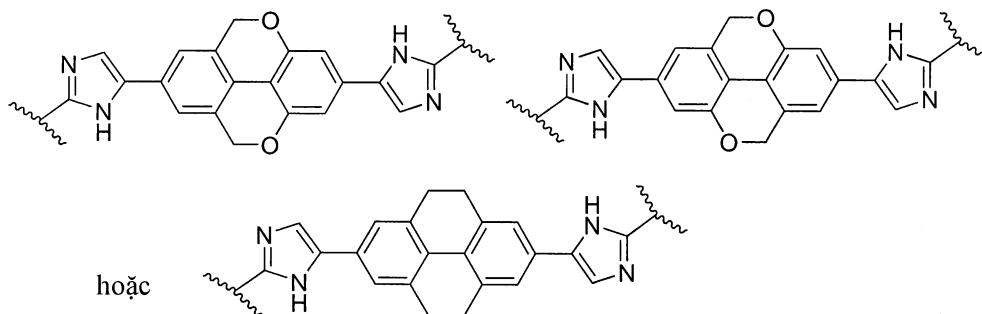
Các hợp chất có khả năng chống lại GT2a, GT2b (có cả M31) và chống lại một vài biến thể kháng trong kiểu gen 1 và các kiểu gen khác bao gồm những hợp chất mà nhóm W^{1a} được chọn từ các cấu trúc 103, 105, 111 và 118.

Bao gồm những hợp chất đặc biệt có công thức (I), trong đó nhóm W^{1a} được chọn từ cấu trúc 103 có công thức:

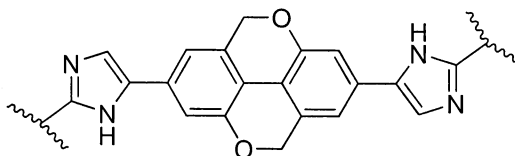


103

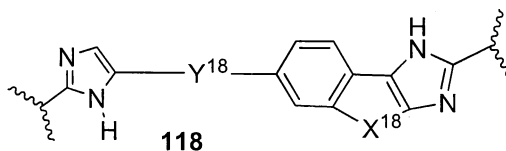
trong đó X^3 là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$ hoặc $-\text{O}-\text{CH}_2-$; và Y^3 là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$. Còn bao gồm các hợp chất mà trong đó, nhóm W^{1a} là:



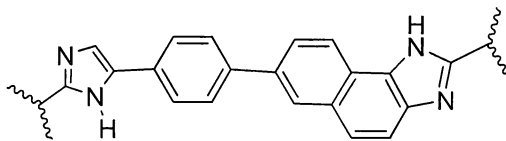
Còn bao gồm các hợp chất mà trong đó, nhóm W^{1a} là:



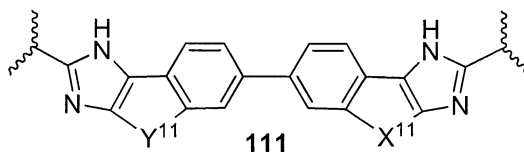
Còn bao gồm các hợp chất đặc biệt có công thức (I), trong đó nhóm W^{1a} được chọn từ cấu trúc 118 có công thức:



trong đó X^{18} là $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{OCH}_2-$; và Y^{18} là phenyl. Còn bao gồm hợp chất mà trong đó, nhóm W^{1a} là:

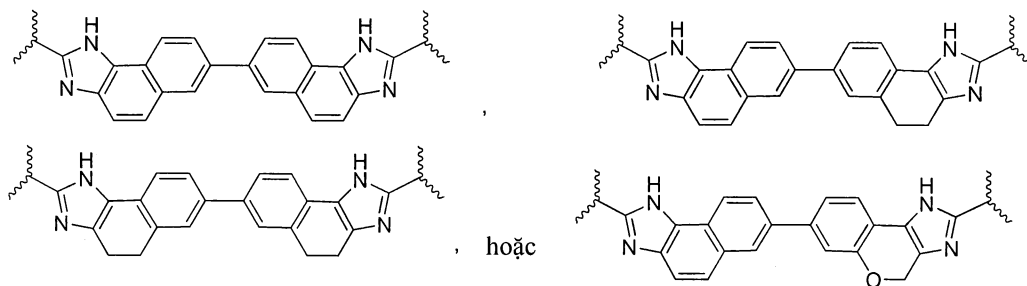


Cũng bao gồm các hợp chất đặc biệt có công thức (I), trong đó nhóm W^{1a} được chọn từ cấu trúc 111 có công thức:

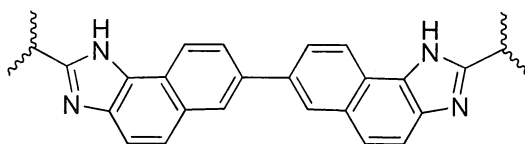


trong đó X^{11} là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$; và Y^{11} là $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$.

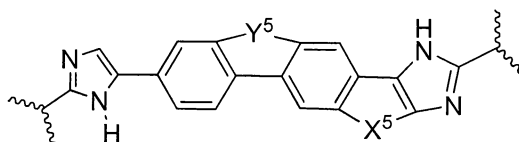
Còn bao gồm các hợp chất mà trong đó, nhóm W^{1a} là:



Còn bao gồm các hợp chất mà trong đó, nhóm W^{1a} là:

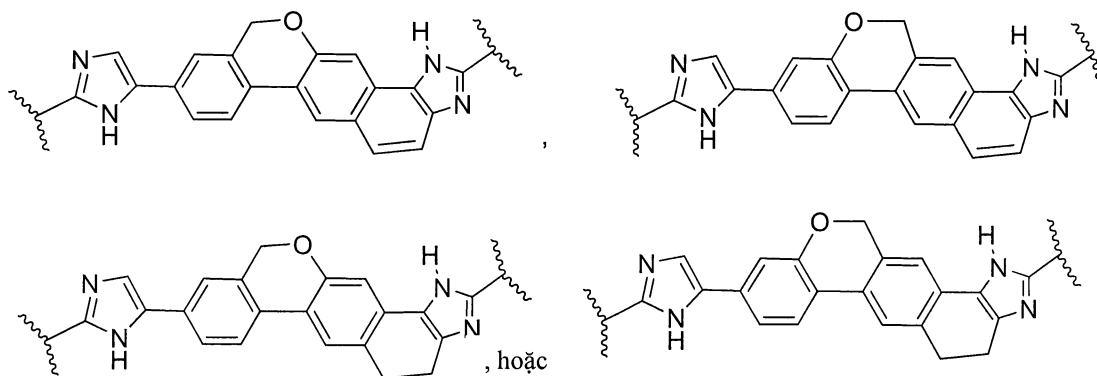


Cũng bao gồm các hợp chất đặc biệt có công thức (I), trong đó nhóm W^{1a} được chọn từ cấu trúc 105 có công thức:

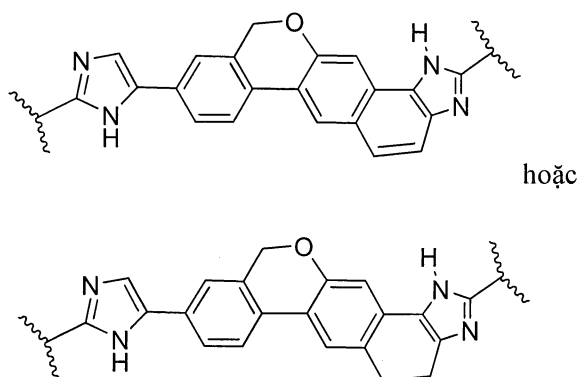


trong đó Y^5 là $-\text{O}-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2-\text{O}-$; và X^5 là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$.

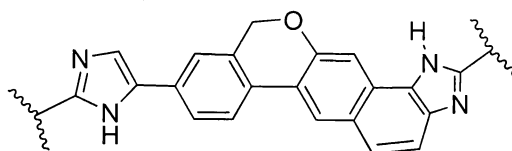
Còn bao gồm các hợp chất mà trong đó, nhóm W^{1a} là:



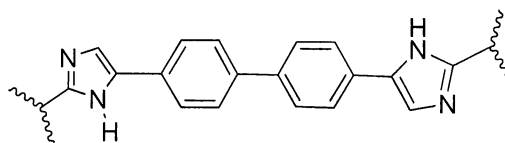
Còn bao gồm các hợp chất mà trong đó, nhóm W^{1a} là:



Còn bao gồm các hợp chất mà trong đó, nhóm W^{1a} là:



Ngoài ra, khi kết hợp với các nhóm P, V, và/hoặc E hoặc R^9 được chọn độc lập từ các nhóm được mô tả dưới đây, một số hợp chất có công thức (I), trong đó nhóm W^{1a} có cấu trúc 130 có thể đã được cải thiện khả năng trong GT2a và GT2b (cả với M31):

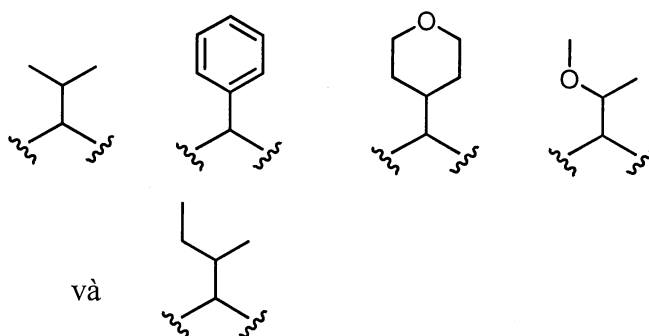


130

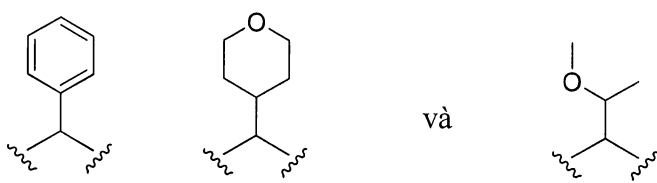
Người ta đã quan sát thấy khả năng chống lại GT2a, GT2b (bao gồm cả M31) và chống lại một vài biến thể kháng tăng cường trong kiểu gen 1 và các kiểu gen khác, khả năng này cũng có thể được cải tiến khi nhóm đặc trưng W^{1a} được mô tả ở trên được kết hợp với một vài nhóm P được chọn, hoặc nhóm V được chọn, và/hoặc nhóm

E hoặc R⁹ được chọn như đã được mô tả dưới đây.

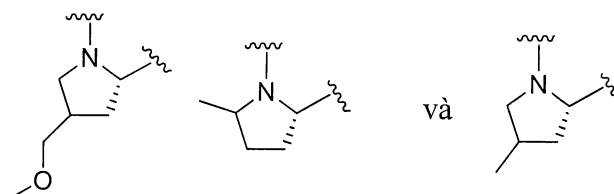
Nhóm kết hợp được chọn là những hợp chất mà trong đó, nhóm V^{1a} được chọn từ:



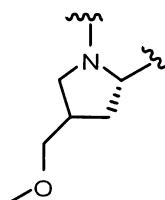
Cụ thể, khả năng tăng cường được quan sát thấy khi ít nhất một nhóm V^{1a} được chọn từ:



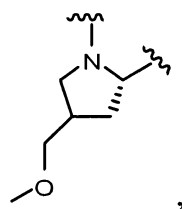
Nhóm kết hợp được chọn khác là những hợp chất mà trong đó, nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ:



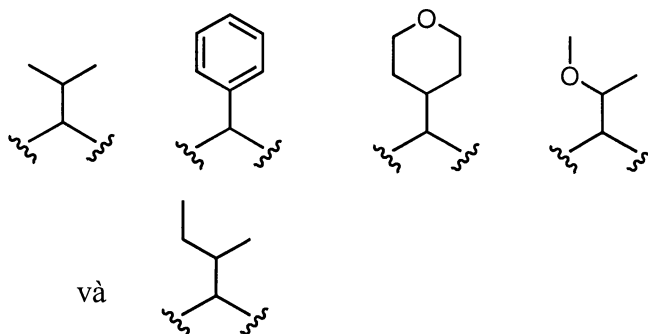
Những hợp chất có lợi cụ thể trong việc tạo khả năng tăng cường chống lại GT2a, GT2b (bao gồm cả M31) và chống lại một vài biến thể kháng trong kiểu gen 1 và các kiểu gen khác là những hợp chất mà trong đó, nhóm P^{1a} hoặc P^{1b} được chọn từ:



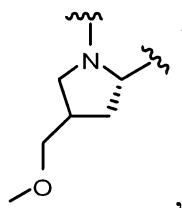
Các nhóm kết hợp được chọn khác bao gồm những nhóm mà P^{1a} là:



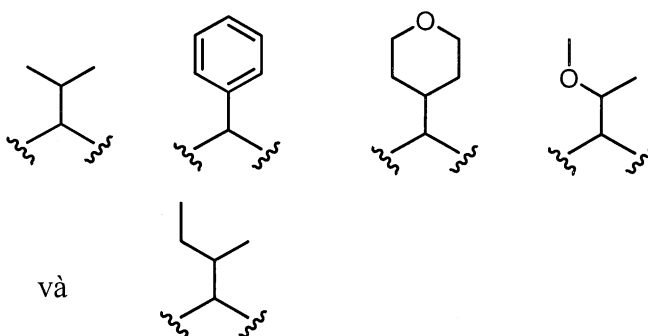
và V^{1a} được chọn từ:



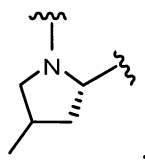
Các nhóm kết hợp được chọn khác bao gồm những nhóm mà P^{1b} là:



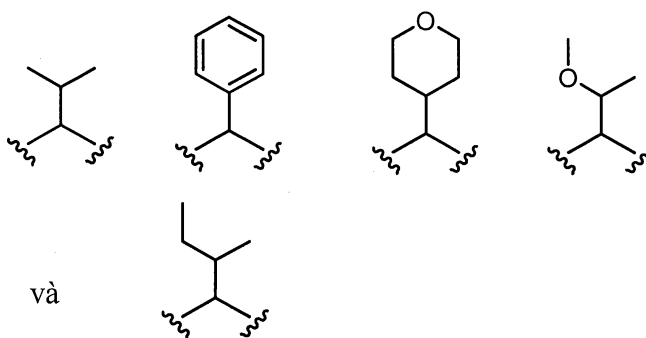
và V^{1b} được chọn từ:



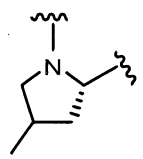
Các nhóm kết hợp được chọn khác bao gồm những nhóm mà P^{1a} là:



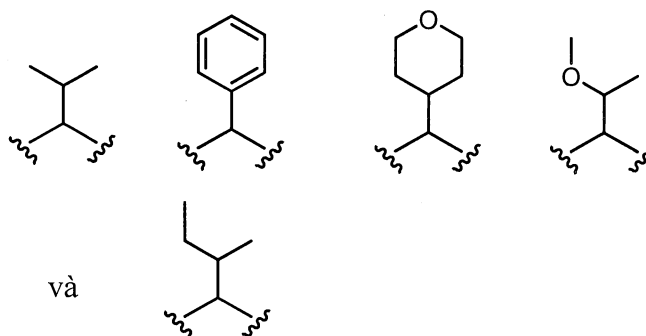
và V^{1a} được chọn từ:



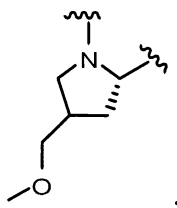
Các nhóm kết hợp được chọn khác bao gồm những nhóm mà P^{1b} là:



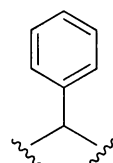
và V^{1b} được chọn từ:



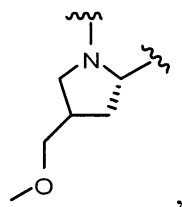
Các nhóm kết hợp được chọn khác bao gồm những nhóm mà P^{1a} là:



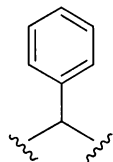
và V^{1a} là,



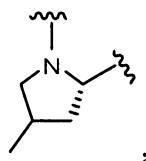
Các nhóm kết hợp được chọn khác bao gồm những nhóm mà P^{1b} là:



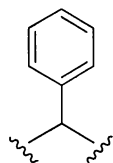
và V^{1b} là,



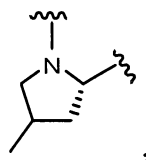
Các nhóm kết hợp được chọn khác bao gồm những nhóm mà P^{1a} là:



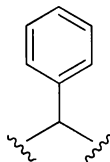
và V^{1a} là,



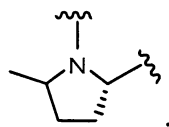
Các nhóm kết hợp được chọn khác bao gồm những nhóm mà P^{1b} là:



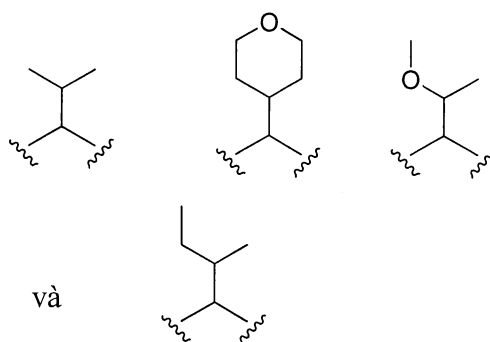
và V^{1b} là,



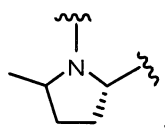
Các nhóm kết hợp được chọn khác bao gồm những nhóm mà P^{1a} là:



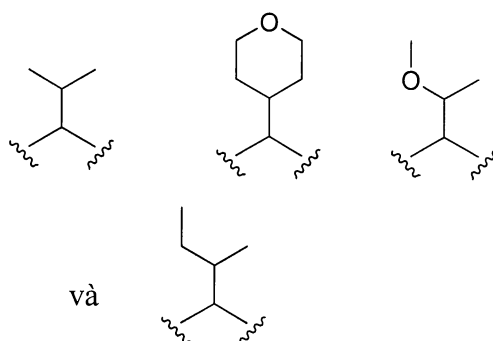
và V^{1a} được chọn từ:



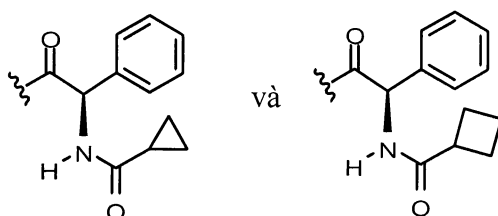
Các nhóm kết hợp được chọn khác bao gồm những nhóm mà P^{1b} là:



và V^{1b} được chọn từ:



Ngoài ra, khả năng bổ sung chống lại GT2a, GT2b (bao gồm cả M31) và chống lại một vài biến thể kháng trong kiểu gen 1 và các kiểu gen khác đã được quan sát trong các hợp chất, trong đó E^{1a} - V^{1a} liên kết với nhau là R^{9a} hoặc trong đó, E^{1b} - V^{1b} liên kết với nhau là R^{9b} , trong đó, R^{9a} hoặc R^{9b} được chọn từ:



Ngoài ra, một vài hợp chất có công thức (I) có đặc tính dược động học phù hợp với nhu cầu thực tiễn đối với các tác nhân của HCV cùng với các đặc tính có ích này.

Một phương án theo sáng chế đề cập đến hợp chất được cải thiện đặc tính ức chế hoặc đặc tính dược động học, bao gồm hoạt tính tăng cường chống lại sự phát triển của chủng kháng virus, nâng cao tính sinh khả dụng qua đường uống, tính tiềm năng

(chẳng hạn trong hoạt động ức chế HCV) hoặc hiệu lực phân bố rộng trong cơ thể. Một số hợp chất theo sáng chế có thể có ít tác dụng phụ hơn, quy trình dùng thuốc ít phức tạp hơn, hoặc là hoạt động theo đường uống.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây sẽ đề cập một cách chi tiết đến các phương án cụ thể theo sáng chế, các ví dụ về các phương án này được minh họa bằng các cấu trúc và công thức kèm theo. Mặc dù sáng chế được mô tả kết hợp với các phương án được liệt kê, song cần phải hiểu rằng, các phương án đó không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế. Trái lại, sáng chế nhằm bao quát tất cả các thay thế, sửa đổi và các điểm tương đồng thuộc phạm vi của sáng chế như đã được xác định bằng các phương án đó.

Hợp chất theo sáng chế

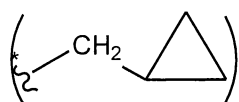
Hợp chất theo sáng chế không bao gồm các hợp chất đã được biết đến từ trước đến nay. Tuy nhiên, sáng chế sử dụng các hợp chất mà trước đó chưa được biết đến là có đặc tính kháng virus cho mục đích kháng virus (như tạo ra tác dụng kháng virus ở động vật). Liên quan đến Hoa Kỳ, các hợp chất hoặc được phẩm ở đây không bao gồm các hợp chất đã được biết trong đơn số 35 USC §102 hoặc các hợp chất hiển nhiên trong đơn số 35 USC §103.

Bất cứ khi nào hợp chất nêu ra ở đây được thể bằng nhiều hơn một nhóm được chỉ định giống nhau, như “R¹” hoặc “A³”, thì sẽ được hiểu là, các nhóm đó có thể là giống nhau hoặc khác nhau, tức là từng nhóm được chọn độc lập.

“Vắng mặt” – một vài nhóm đã được xác định có thể vắng mặt. Khi một nhóm vắng mặt thì nó trở thành liên kết chuyển tiếp. Hai nhóm mà liên kết với một nhóm vắng mặt thì được liên kết với nhau thông qua một liên kết. Chẳng hạn, khi nhóm W vắng mặt, thì M liên kết với M.

“Alkyl” là gốc hydrocarbon C₁-C₁₈ chứa các nguyên tử cacbon mạch thẳng, bậc hai, bậc ba hoặc các nguyên tử cacbon mạch vòng. Ví dụ về các gốc alkyl là metyl (Me, -CH₃), etyl (Et, -CH₂CH₃), 1-propyl (n-Pr, n-propyl, -CH₂CH₂CH₃), 2-propyl (*i*-Pr, *i*-propyl, -CH(CH₃)₂), 1-butyl (n-Bu, n-butyl, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metyl-1-propyl (*i*-Bu, *i*-butyl, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butyl (s-Bu, s-butyl, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metyl-2-propyl (t-Bu, t-butyl, -C(CH₃)₃), 1-pentyl (n-pentyl, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentyl (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentyl (-

CH(CH₂CH₃)₂), 2-metyl-2-butyl (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metyl-2-butyl (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metyl-1-butyl (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metyl-1-butyl (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexyl (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexyl (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexyl (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metyl-2-pentyl (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metyl-2-pentyl (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metyl-2-pentyl (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metyl-3-pentyl (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metyl-3-pentyl (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetyl-2-butyl (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetyl-2-butyl (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), và xyclopropylmetyl



“Alkenyl” là gốc hydrocarbon C₂-C₁₈ chứa các nguyên tử cacbon mạch thẳng, bậc hai, bậc ba hoặc các nguyên tử cacbon mạch vòng, chứa ít nhất một vị trí chưa no, tức là liên kết đôi cacbon-cacbon lai sp². Ví dụ bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, gốc etylen hoặc vinyl(-CH=CH₂), allyl(-CH₂CH=CH₂), xyclopentenyl(-C₅H₇) và 5-hexenyl(-CH₂CH₂CH₂CH₂-CH=CH₂).

“Alkynyl” là gốc hydrocarbon C₂-C₁₈ chứa các nguyên tử cacbon mạch thẳng, bậc hai, bậc ba hoặc các nguyên tử cacbon mạch vòng, chứa ít nhất một vị trí chưa no, tức là liên kết ba cacbon-cacbon lai sp. Ví dụ bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, gốc axetylen (-C≡CH) và gốc propargyl (-CH₂C≡CH).

“Alkylen” được dùng để chỉ gốc hydrocarbon no, mạch nhánh hoặc mạch thẳng, hay mạch vòng, chứa 1 đến 18 nguyên tử cacbon và có hai tâm gốc hóa trị một được tạo ra do loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi cùng một nguyên tử cacbon hoặc ra khỏi hai nguyên tử cacbon khác nhau của alkan gốc. Các gốc alkylen thông thường bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, gốc metylen(-CH₂-), 1,2-etyl(-CH₂CH₂-), 1,3-propyl(-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butyl(-CH₂CH₂CH₂CH₂-) và các gốc tương tự.

“Alkenylen” được dùng để chỉ gốc hydrocarbon chưa no, mạch nhánh, mạch thẳng, hoặc mạch vòng, chứa 2 đến 18 nguyên tử cacbon và có hai tâm gốc hóa trị một được tạo ra do loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi cùng một nguyên tử cacbon hoặc ra khỏi hai nguyên tử cacbon khác nhau của alken gốc. Các gốc alkenylen thông thường bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, gốc 1,2-etylen(-CH=CH-).

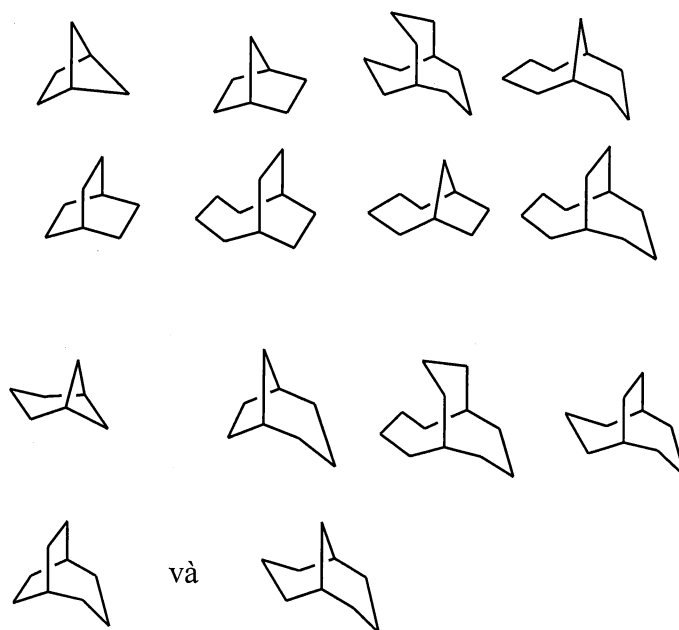
“Alkynylen” được dùng để chỉ gốc hydrocarbon chưa no, mạch nhánh, mạch

thẳng, hoặc mạch vòng, chứa 2 đến 18 nguyên tử cacbon và có hai tâm gốc hóa trị một được tạo ra do loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi cùng một nguyên tử cacbon hoặc ra khỏi hai nguyên tử cacbon khác nhau của alkyl gốc. Các gốc alkynylen thông thường bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, gốc axetylen($-C\equiv C-$), propargyl($-CH_2C\equiv C-$) và 4-pentynyl($-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH-$).

“Aryl” được dùng để chỉ gốc hydrocarbon thơm hóa trị một, chứa 6 đến 20 nguyên tử cacbon, được tạo ra do loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi một nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm gốc. Các nhóm aryl thông thường bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, các gốc dẫn xuất từ benzen, benzen được thế, naphtalen, antraxen, biphenyl và các gốc tương tự.

“Arylalkyl” được dùng để chỉ gốc alkyl không vòng, trong đó một trong các nguyên tử hydro được gắn với nguyên tử cacbon, thông thường là nguyên tử cacbon ở tận cùng hoặc nguyên tử cacbon lại sp^3 , được thế bằng một gốc aryl. Các nhóm arylalkyl thông thường bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, benzyl, 2-phenyletan-1-yl, naphthylmetyl, 2-naphtyletan-1-yl, naphhtobenzyl, 2-naphhtophenyletan-1-yl và các nhóm tương tự. Nhóm arylalkyl này chứa 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ gốc alkyl bao gồm các nhóm alkanyl, alkenyl hoặc alkynyl, có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, còn gốc aryl có 5 đến 14 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “đa vòng cacbon” chỉ hệ vòng đa vòng no hoặc chưa no có khoảng 6 đến 25 nguyên tử cacbon và có 2 hoặc nhiều vòng (chẳng hạn 2, 3, 4 hoặc 5 vòng). Các vòng này có thể được hợp nhất và hoặc liên kết cầu để tạo thành hệ vòng đa vòng. Ví dụ, thuật ngữ này bao gồm hệ vòng bixyclo [4,5], [5,5], [5,6] hoặc [6,6], cũng như các hệ vòng cầu sau đây:



(tức là tương ứng với hệ vòng đa vòng [2.1.1], [2.2.1], [3.3.3], [4.3.1], [2.2.2], [4.2.2], [4.2.1], [4.3.2], [3.1.1], [3.2.1], [4.3.3], [3.3.2], [3.2.2] và [3.3.1]) có thể được liên kết với phần còn lại của hợp chất có công thức (I) thông qua vị trí khả thi tổng hợp bất kỳ. Giống như các đa vòng cacbon khác, hệ vòng hợp nhất và hệ vòng bixyclo tiêu biểu này có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều liên kết đôi trong hệ vòng.

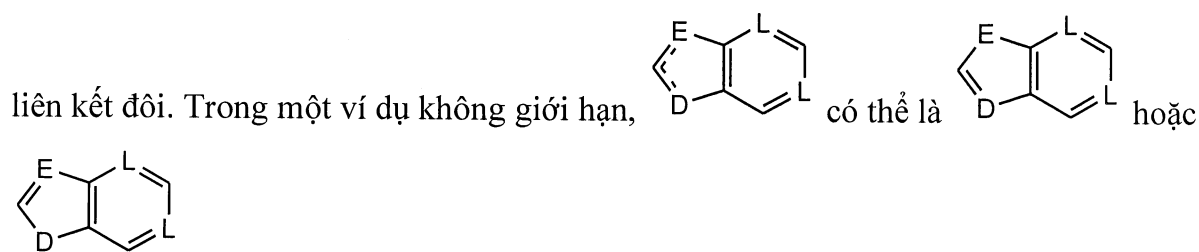
Thuật ngữ “đa dị vòng” chỉ đa vòng cacbon như đã mô tả ở đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thế bằng một nguyên tử khác loại (chẳng hạn, O, S, S(O), S(O)₂, N⁺(O⁻)R_x, hoặc NR_x); trong đó mỗi nhóm R_x độc lập là H, (C1-10)alkyl, (C2-10)alkenyl, (C2-10)alkynyl, (C1-10)alkanoyl, S(O)₂NR_nR_p, S(O)₂R_x, hoặc (C1-10)alkoxy, trong đó mỗi nhóm (C1-10)alkyl, (C2-10)alkenyl, (C2-10)alkynyl, (C1-10)alkanoyl, và (C1-10)alkoxy được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halo).

“Alkyl được thế”, “aryl được thế”, và “arylalkyl được thế” có nghĩa là alkyl, aryl, và arylalkyl tương ứng, trong đó cứ một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng một phân tử thế không chứa hydro. Các phân tử thế thông thường này bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở: halogen (chẳng hạn F, Cl, Br, I), -R, -OR, -SR, -NR₂, -CF₃, -CCl₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -N(R)C(=O)R, -C(=O)R, -OC(=O)R, -C(O)OR, -C(=O)NRR, -S(=O)R, -S(=O)₂OR, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NRR, và mỗi nhóm R độc lập là -H, alkyl, aryl, arylalkyl, hoặc dị vòng. Các nhóm alkylen, alkenylen, và alkynylen cũng có thể được thế tương tự.

Thuật ngữ “được thế tùy ý” trong tài liệu tham khảo với nhóm đặc trưng của hợp chất có công thức I (chẳng hạn nhóm aryl được thế tùy ý) chỉ nhóm có 0, 1, 2 hoặc

nhiều phân tử thế.

Biểu tượng “-----” trong cấu trúc vòng có nghĩa là liên kết là liên kết đơn hoặc

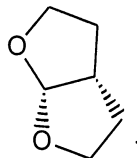


“Haloalkyl” như được sử dụng ở đây bao gồm một nhóm alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halogen (chẳng hạn F, Cl, Br, hoặc I). Các ví dụ tiêu biểu về haloalkyl bao gồm triflometyl, 2,2,2-trifloetyl, và 2,2,2-triflo-1-(triflometyl)etyl.

“Dị vòng” hoặc “heteroxyclyl” như được sử dụng ở đây bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, các dị vòng được đề cập đến trong tài liệu “Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry” (W.A. Benjamin, New York, 1968), cụ thể là các tập 1, 3, 4, 6, 7, và 9; “The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs” (John Wiley & Sons, New York, 1950 cho tới nay), cụ thể là các tập 13, 14, 16, 19 và 28 của bộ sách này; và “J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566”. Theo một phương án cụ thể của sáng chế, “dị vòng” bao gồm “nhóm vòng cacbon” như được xác định ở đây, trong đó một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nguyên tử cacbon đã được thế bằng nguyên tử khác loại (như O, N hoặc S). Thuật ngữ dị vòng này cũng bao gồm “heteroaryl”, là dị vòng trong đó có ít nhất một vòng thơm.

Ví dụ về các dị vòng bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, pyridyl, dihydropyridyl, tetrahydropyridyl(piperidyl), thiazolyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiolphenyl bị oxy hóa bằng lưu huỳnh, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, benzofuranyl, thianaphtalenyl, indolyl, indolenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, piperidinyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, 2-pyrrolidonyl, pyrrolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, decahydroquinolinyl, octahydroisoquinolinyl, azoxinyl, triazinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, thienyl, thiantrenyl, pyranyl, isobenzofuranyl, cromenyl, xantenyl, phenoxatynyl, 2H-pyrrolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolizinyl, isoindolyl, 3H-indolyl, 1H-indazolyl, purinyl, 4H-quinolizinyl, phthalazinyl, naphthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, xinolinyl, pteridinyl, 4H-carbazolyl, carbazolyl, β -carbolinyl, phenantridinyl, acridinyl, pyrimidinyl, phenantrolinyl, phenazinyl,

phenothiazinyl, furazanyl, phenoxazinyl, isocromanyl, cromanyl, imidazolidinyl, imodazolidinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, piperazinyl, indoliny, isoindoliny, quinuclidinyl, morpholinyl, oxazolidinyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, benzisoxasolyl, oxin doly, benzoxazolinyl, isatinoyl và bis-tetrahydrofuranyl:



Các dị vòng liên kết với cacbon gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, các dị vòng được liên kết ở vị trí 2, 3, 4, 5 hoặc 6 của vòng pyridin; ở vị trí 3, 4, 5 hoặc 6 của vòng pyridazin; ở vị trí 2, 4, 5 hoặc 6 của vòng pyrimidin; ở vị trí 2, 3, 5 hoặc 6 của vòng pyrazin; ở vị trí 2, 3, 4 hoặc 5 của vòng furan, tetrahydrofuran, thiofuran, thiophen, pyrrol hoặc tetrahydropyrrol; ở vị trí 2, 4 hoặc 5 của vòng oxazol, imidazol hoặc thiazol; ở vị trí 3, 4 hoặc 5 của vòng isoxazol, pyrazol hoặc isothiazol; ở vị trí 2 hoặc 3 của vòng aziridin; ở vị trí 2, 3 hoặc 4 của vòng azetidin; ở vị trí 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 của vòng quinolin; hay ở vị trí 1, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 của vòng isoquinolin. Còn thường gặp hơn nữa là các dị vòng liên kết với cacbon bao gồm 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 5-pyridyl, 6-pyridyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 5-pyridazinyl, 6-pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 6-pyrimidinyl, 2-pyrazinyl, 3-pyrazinyl, 5-pyrazinyl, 6-pyrazinyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl hoặc 5-thiazolyl.

Các dị vòng được liên kết với nitơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dị vòng được liên kết ở vị trí 1 của các vòng aziridin, azetidin, pyrrol, pyrrolidin, 2-pyrolin, 3-pirolin, imidazol, imidazilidin, 2-imidazolin, 3-imidazolin, pyrazol, pyrazolin, 2-pyrazolin, 3-pyrazolin, piperidin, piperazin, indol, indolin, 1H-indazol; ở vị trí 2 của vòng isoindol hoặc isoindolin; ở vị trí 4 của vòng morpholin và ở vị trí 9 của vòng carbazol hoặc vòng β -carbolin. Còn thường gặp hơn nữa là các dị vòng được gắn với nitơ bao gồm 1-aziridyl, 1-azetedy, 1-pyrolyl, 1-imidazolyl, 1-pyrazolyl và 1-piperidinyl.

“Nhóm vòng cacbon” được dùng để chỉ vòng no, chưa no hoặc thơm có khoảng 25 nguyên tử cacbon. Thông thường, nhóm vòng cacbon có khoảng 3 đến 7 nguyên tử cacbon dưới dạng một vòng, khoảng 7 đến 12 nguyên tử cacbon dưới dạng hai vòng và khoảng 25 nguyên tử cacbon dưới dạng nhiều vòng. Các nhóm vòng cacbon một vòng thường chứa 3 đến 6 nguyên tử, còn thường hơn thì chứa 5 hoặc 6 nguyên tử. Các nhóm vòng cacbon hai vòng thường chứa 7 đến 12 nguyên tử, như được sắp xếp thành hệ vòng bixyclo [4,5], [5,5], [5,6] hoặc [6,6], hay chứa 9 hoặc 10 nguyên tử được sắp xếp thành hệ vòng bixyclo [5,6] hoặc [6,6]. Thuật ngữ “nhóm vòng cacbon” bao gồm “xycloalkyl” là nhóm vòng cacbon no hoặc

chưa no. Ví dụ về các nhóm vòng cacbon một vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, 1-xyclopent-1-enyl, 1-xyclopent-2-enyl, 1-xyclopent-3-enyl, xyclohexyl, 1-xyclohex-1-enyl, 1-xyclohex-2-enyl, 1-xyclohex-3-enyl, phenyl, spiryl và naphtyl.

Thuật ngữ “không đối xứng” được dùng để chỉ các phân tử có tính chất không thể chồng khít lên ảnh gương của chúng, còn thuật ngữ “đối xứng” chỉ các phân tử có thể chồng khít lên ảnh gương của chúng.

Thuật ngữ “các chất đồng phân lập thể” được dùng để chỉ các hợp chất có cấu tạo hóa học đồng nhất, nhưng khác nhau về sự sắp xếp các nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử trong không gian.

Thuật ngữ “các chất đồng phân không đối ảnh” được dùng để chỉ các chất đồng phân lập thể có hai hoặc nhiều tâm không đối xứng và các phân tử của các chất đồng phân đó không phải là ảnh gương của nhau. Các chất đồng phân không đối ảnh có các tính chất vật lý khác nhau, tức là có các điểm nóng chảy, điểm sôi, các tính chất phổ và khả năng phản ứng khác nhau. Có thể tách hỗn hợp các chất đồng phân không đối ảnh thành các chất đối quang riêng biệt nhờ các kỹ thuật phân tích có độ phân giải cao, như kỹ thuật điện di và kỹ thuật sắc ký.

Thuật ngữ “các chất đồng phân đối ảnh” được dùng để chỉ hai chất đồng phân lập thể của một hợp chất là các ảnh gương của nhau không thể chồng khít lên nhau.

Thuật ngữ “sự điều trị” hoặc “điều trị” liên quan đến bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, bao gồm việc ngăn ngừa để bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đó không xảy ra, ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đó, loại trừ bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đó và/hoặc làm mất một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đó.

Nói chung, các định nghĩa và các quy ước về hóa học lập thể được sử dụng ở đây là dựa theo các tài liệu “S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York” và “Eliel, E. và Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York”. Nhiều hợp chất hữu cơ tồn tại dưới dạng quay quang, tức là chúng có khả năng làm quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực phẳng. Trong cách mô tả hợp chất quay quang, các tiếp đầu D và L hoặc R và S được sử dụng để chỉ cấu hình tuyệt đối của phân tử đó quanh (các) tâm không đối xứng của nó. Các tiếp đầu d và l hoặc (+) và (-) được sử dụng để chỉ dấu ký hiệu chiều quay của ánh sáng phân cực phẳng gây ra bằng hợp chất đó, với dấu (-) hoặc l có nghĩa là hợp chất đó gây ra sự quay trái. Hợp chất mang tiếp đầu (+) hoặc d là hợp chất gây ra sự quay phải. Đối với một cấu trúc hóa học nhất

định, các chất đồng phân lập thể này là đồng nhất, trừ việc chúng là các ảnh gương của nhau. Một chất đồng phân lập thể cụ thể trong trường hợp này cũng có thể được gọi là chất đồng phân đối ảnh, còn hỗn hợp của các chất đồng phân đó thường được gọi là hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh. Hỗn hợp có tỷ lệ 50:50 của các chất đồng phân đối ảnh được gọi là hỗn hợp raxemic hoặc raxemat, hỗn hợp này có thể thu được trong trường hợp không có sự chọn lọc lập thể hoặc không có tính đặc hiệu lập thể trong một phản ứng hoặc một quá trình hóa học. Các thuật ngữ “hỗn hợp raxemic” và “raxemat” được dùng để chỉ hỗn hợp có số mol như nhau của hai chất đồng phân đối ảnh, do đó hỗn hợp này có tính quay quang. Sáng chế bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể của các hợp chất được nêu ra ở đây.

Thuật ngữ “heteroxyclylsunfonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm heterxyclyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm sunfonyl.

Thuật ngữ “heteroarylsunfonyl,” như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm heteroaryl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm sunfonyl.

Thuật ngữ “alkyloxy”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nguyên tử oxy.

Thuật ngữ “alkoxyalkyloxy”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyloxy được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm alkoxy.

Thuật ngữ “haloalkoxyalkyloxy”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyloxy được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm haloalkoxy.

Thuật ngữ “xycloalkoxyalkyloxy”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyloxy được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm xycloalkoxy.

Thuật ngữ “aryloxyalkyloxy”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyloxy được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm aryloxy.

Thuật ngữ “heteroaryloxyalkyloxy”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyloxy được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm heteroaryloxy.

Thuật ngữ “heteroxyclyloxyalkyloxy”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyloxy được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm heteroxyclyloxy.

Thuật ngữ “xyanoalkyloxy”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyloxy được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm xyano.

Thuật ngữ “xyanoxycloalkyloxy”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm xycloalkoxy được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm xyano.

Thuật ngữ “haloalkoxyalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm haloalkoxy.

Thuật ngữ “amino”, như được sử dụng ở đây, chỉ -NH_2 .

Thuật ngữ “alkylamino”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm amino được thế bằng một nhóm alkyl (chẳng hạn -NH(alkyl)).

Thuật ngữ “dialkylamino”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm amino được thế bằng 2 nhóm alkyl (chẳng hạn -N(alkyl)_2).

Thuật ngữ “aminoalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm amino.

Thuật ngữ “alkylaminoalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm alkylamino.

Thuật ngữ “dialkylaminoalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm dialkylamino.

Thuật ngữ “alkoxyamino,” như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm amino được thế bằng một nhóm alkoxy.

Thuật ngữ “sunfonylalkyl,” như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng ít nhất một nhóm SO_3H .

Các định nghĩa cụ thể cho các nhóm A^0 , P^0 , V^0 , Z^0 , và E^0

Các nhóm A^0 , P^0 , V^0 , Z^0 , và E^0 áp dụng các định nghĩa sau đây. Các định nghĩa này cũng áp dụng cho các nhóm khác như nhóm A, P, V, Z, và E, trừ khi những nhóm này được định nghĩa khác ở đây.

Trừ khi có các quy định khác, toàn bộ các nhóm aryl, xycloalkyl, và heteroxyclyl có mặt đều có thể được thế như đã mô tả trong từng định nghĩa tương ứng của chúng. Chẳng hạn, phần aryl của nhóm arylalkyl có thể được thế như đã mô tả trong định nghĩa của thuật ngữ “aryl”.

Thuật ngữ “alkenyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm chuỗi mạch thẳng hoặc phân nhánh, có 2 đến 6 nguyên tử cacbon chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon.

Thuật ngữ “alkenyloxy”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkenyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nguyên tử oxy.

Thuật ngữ “alkenyloxycarbonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkenyloxy được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm carbonyl.

Thuật ngữ "alkoxy", như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "alkoxyalkyl", như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm alkoxy.

Thuật ngữ "alkoxyalkylcarbonyl", như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkoxyalkyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm carbonyl.

Thuật ngữ "alkoxyalkylcarbonylalkyl", như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm alkoxyalkylcarbonyl.

Thuật ngữ "alkoxycarbonyl", như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkoxy được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm carbonyl.

Thuật ngữ "alkoxycarbonylalkyl", như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm alkoxycarbonyl.

Thuật ngữ "alkyl", như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm được tạo thành từ hydrocarbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkylcarbonyl", như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm carbonyl.

Thuật ngữ "alkylcarbonylalkyl", như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm alkylcarbonyl.

Thuật ngữ "alkylcarbonyloxy", như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkylcarbonyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "alkylsulfanyl", như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ "alkylsulfanylalkyl", như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm alkylsulfanyl.

Thuật ngữ "alkylsunfonyl", như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm sunfonyl.

Thuật ngữ "aryl", như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm phenyl, hoặc hệ vòng hợp nhất 2 vòng, trong đó 1 hoặc cả 2 vòng này là nhóm phenyl. Hệ vòng hợp nhất 2 vòng bao gồm nhóm phenyl được hợp nhất với vòng carboxylic không thơm hoặc thơm có từ 4 đến 6 nguyên tử. Nhóm aryl theo sáng chế có thể được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua nguyên tử cacbon có thể thế bất kỳ trong nhóm. Các ví dụ đại diện về nhóm aryl bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, indanyl, indenyl,

naphthyl, phenyl, và tetrahydronaphthyl. Nhóm aryl theo sáng chế được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $-(NR^X R^Y)alkyl$, oxo, và $-P(O)OR_2$, trong đó mỗi nhóm R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl và nhóm heteroxyclylalkyl được thể, và trong đó, nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và nhóm heteroxyclylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, và nitro.

Thuật ngữ “arylalkenyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkenyl được thể bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm aryl.

Thuật ngữ “arylalkoxy”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm aryl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm alkoxy.

Thuật ngữ “arylalkoxyalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thể bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm arylalkoxy.

Thuật ngữ “arylalkoxyalkylcarbonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm arylalkoxyalkyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm carbonyl.

Thuật ngữ “arylalkoxyalkylcarbonylalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thể bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm arylalkoxyalkylcarbonyl.

Thuật ngữ “arylalkoxycarbonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm arylalkoxy được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm carbonyl.

Thuật ngữ “arylalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thể bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm aryl. Phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, hydroxy, và $-NR^c R^d$, trong đó nhóm heteroxyclyl này còn được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, ary không thay thế, arylalkoxy không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, và $-NR^X R^Y$;

Thuật ngữ “arylalkylcarbonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm

arylalkyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm carbonyl.

Thuật ngữ “arylcabonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm aryl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm carbonyl.

Thuật ngữ “aryloxy”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm aryl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm oxy.

Thuật ngữ “aryloxyalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm aryloxy.

Thuật ngữ “aryloxycarbonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm aryloxy được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm carbonyl.

Thuật ngữ “arylsulfanyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm aryl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ “arylsunfonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm aryl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm sunfonyl.

Thuật ngữ "Cap" và "cap", như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm được đặt lên nguyên tử nitơ của vòng chứa nitơ ở giai đoạn cuối cùng. Nên hiểu rằng "Cap" hoặc "cap" có thể chỉ chất phản ứng được sử dụng để bổ sung nhóm vào vòng chứa nitơ ở giai đoạn cuối cùng hoặc để bổ sung nhóm vào mảnh trong sản phẩm cuối cùng.

Thuật ngữ “carbonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ $-C(=O)-$.

Thuật ngữ “carboxy”, như được sử dụng ở đây, chỉ $-CO_2H$.

Thuật ngữ “carboxyalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm carboxy.

Thuật ngữ “xyano”, như được sử dụng ở đây, chỉ $-CN$.

Thuật ngữ “xyanoalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl có ít nhất một phân tử thế $-CN$.

Thuật ngữ “xycloalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ hệ vòng hydrocarbon, vòng đơn vòng no có 3 đến 7 nguyên tử cacbon và không có nguyên tử khác loại. Các ví dụ đại diện về nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclopentyl, và xyclohexyl. Nhóm xycloalkyl theo sáng chế được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phân tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, và $-NR^xR^y$, trong đó nhóm aryl và heteroxyclyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phân tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, và nitro.

Thuật ngữ “(xycloalkyl)alkenyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkenyl được thể bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm xycloalkyl.

Thuật ngữ “(xycloalkyl)alkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thể bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm xycloalkyl. Phần alkyl của nhóm (xycloalkyl)alkyl còn được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydroxy và –NR^cR^d.

Thuật ngữ “xycloalkyloxy”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm xycloalkyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nguyên tử oxy.

Thuật ngữ “xycloalkyloxyalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thể bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm xycloalkyloxy.

Thuật ngữ “xycloalkylsunfonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm xycloalkyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm sunfonyl.

Thuật ngữ “formyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ -CHO.

Thuật ngữ “halo” và “halogen”, như được sử dụng ở đây, chỉ F, Cl, Br, hoặc I.

Thuật ngữ “haloalkoxy”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm haloalkyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nguyên tử oxy.

Thuật ngữ “haloalkoxycarbonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm haloalkoxy được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm carbonyl.

Thuật ngữ “haloalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thể bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử halogen.

Thuật ngữ “haloalkylsulfanyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm haloalkyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ “heteroxyclyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ vòng có 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử có chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Vòng có 4 nguyên tử này không có liên kết đôi, vòng có 5 nguyên tử này có từ 0 đến 2 liên kết đôi, và vòng 6 và 7 nguyên tử này có 0 đến 3 liên kết đôi. Thuật ngữ “heteroxyclyl” cũng bao gồm nhóm có 2 vòng, trong đó vòng heteroxyclyl này được hợp nhất với một nhóm heteroxyclyl đơn vòng khác, hoặc vòng carboxylic thiom hoặc không thiom có từ 4 đến 6 nguyên tử; cũng như nhóm có 2 vòng cầu như 7-azabixyclo[2.2.1]hept-7-yl, 2-azabixyclo[2.2.2]oc-2-tyl, và 2-azabixyclo[2.2.2]oc-3-tyl. Nhóm heteroxyclyl theo sáng chế có thể được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ bất kỳ trong nhóm. Các ví dụ về nhóm heteroxyclyl bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, benzothienyl, furyl,

imidazolyl, indolinyl, indolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxazolyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrrolidinyl, pyrrolopyridinyl, pyrrolyl, thiazolyl, thienyl, thiomorpholinyl, 7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl, 2-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl, và 2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl. Nhóm heterocyclyl theo sáng chế được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heterocyclyl thứ hai, heterocyclylalkyl, heterocyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $-(NR^X R^Y)alkyl$, và oxo, trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl và heterocyclylalkyl không thay thế, và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heterocyclyl thứ hai, và phần heterocyclyl của nhóm heterocyclylalkyl và heterocyclylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, và nitro.

Thuật ngữ “heterocyclylalkenyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkenyl được thể bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm heterocyclyl.

Thuật ngữ “heterocyclylalkoxy”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm heterocyclyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm alkoxy.

Thuật ngữ “heterocyclylalkoxycarbonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm heterocyclylalkoxy được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm carbonyl.

Thuật ngữ “heterocyclylalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thể bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm heterocyclyl. Phần alkyl của nhóm heterocyclylalkyl còn được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, aryl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, và $-NR^X R^d$, trong đó nhóm aryl còn được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl không thay thế, arylalkoxy không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, và $-NR^X R^Y$.

Thuật ngữ “heterocyclylalkylcarbonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm heterocyclylalkyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm carbonyl.

Thuật ngữ “heterocyclylcarbonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm heterocyclyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm carbonyl.

Thuật ngữ “heterocyclylcarbonylalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm

alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm heteroxyclylcarbonyl.

Thuật ngữ “heteroxycyloxy”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm heteroxyclyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nguyên tử oxy.

Thuật ngữ “heteroxycyloxyalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm heteroxycyloxy.

Thuật ngữ “heteroxycyloxycarbonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm heteroxycyloxy được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm carbonyl.

Thuật ngữ “hydroxy”, như được sử dụng ở đây, chỉ -OH.

Thuật ngữ “hydroxyalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm hydroxy.

Thuật ngữ “hydroxyalkylcarbonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm hydroxyalkyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm carbonyl.

Thuật ngữ “nitro”, như được sử dụng ở đây, chỉ -NO₂.

Thuật ngữ “-NR^aR^b”, như được sử dụng ở đây, chỉ hai nhóm, R^a và R^b, mà hai nhóm này được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nguyên tử nitơ. R^a và R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyl, và alkyl.

Thuật ngữ “(NR^aR^b)alkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm -NR^aR^b.

Thuật ngữ “(NR^aR^b)carbonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm -NR^aR^b được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm carbonyl.

Thuật ngữ “-NR^cR^d”, như được sử dụng ở đây, chỉ hai nhóm, R^c và R^d, mà hai nhóm này được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nguyên tử nitơ. R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsunfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsunfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsunfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f)alkyl, (NR^eR^f)alkylcarbonyl, (NR^eR^f)carbonyl, (NR^eR^f)sunfonyl, -C(NCN)OR', và -C(NCN)NR^xR^y, trong đó R' được chọn từ alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và nhóm heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm -NR^eR^f; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl,

arylcabonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsunfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxycarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, và nitro.

Thuật ngữ “(NR^eR^d)alkenyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkenyl được thể bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm –NR^eR^d.

Thuật ngữ “(NR^eR^d)alkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thể bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm –NR^eR^d. Phần alkyl của nhóm (NR^eR^d)alkyl còn được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung được chọn từ alkoxy, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkylsulfanyl, arylalkoxyalkylcarbonyl, carboxy, heteroxyclyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, và (NR^eR^f)carbonyl; trong đó nhóm heteroxyclyl này còn được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, và nitro.

Thuật ngữ “(NR^eR^d)carbonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm –NR^eR^d được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm carbonyl.

Thuật ngữ “-NR^eR^f”, như được sử dụng ở đây, chỉ hai nhóm, R^e và R^f, trong đó hai nhóm này được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nguyên tử nitơ. R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, ary không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế, heteroxyclylalkyl không thay thế, -(NR^xR^y)alkyl, và -(NR^xR^y)carbonyl.

Thuật ngữ “(NR^eR^f)alkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thể bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm -NR^eR^f.

Thuật ngữ “(NR^eR^f)alkylcarbonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm (NR^eR^f)alkyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm carbonyl.

Thuật ngữ “(NR^eR^f)carbonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm -NR^eR^f được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm carbonyl.

Thuật ngữ “(NR^eR^f)sunfonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm -NR^eR^f được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nhóm sunfonyl.

Thuật ngữ “-NR^xR^y”, như được sử dụng ở đây, chỉ hai nhóm, R^x và R^y, mà hai nhóm này được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua nguyên tử nitơ. R^x và R^y

được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, ary không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế, và $(NR^X R^Y)$ carbonyl, trong đó nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl.

Thuật ngữ “ $(NR^X R^Y)$ alkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm $-NR^X R^Y$.

Thuật ngữ “oxo”, như được sử dụng ở đây, chỉ $=O$.

Thuật ngữ “sulfonyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ $-SO_2-$.

Thuật ngữ “trialkylsilyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ $-SiR_3$, trong đó R là alkyl. Các nhóm R này có thể giống hoặc khác nhau.

Thuật ngữ “trialkylsilylalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm trialkylsilyl.

Thuật ngữ “trialkylsilylalkoxy”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm trialkylsilylalkyl được gắn với nhóm phân tử gốc thông qua một nguyên tử oxy.

Thuật ngữ “trialkylsilylalkoxyalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm trialkylsilylalkoxy.

Các nhóm “P” (chẳng hạn P^{1a} , P^{1b} , P^0 , v.v.) được định nghĩa cho công thức (I) ở đây có một liên kết với $-C(=O)-$ của công thức (I) và một liên kết với nhóm W^{1a} . Điều này được hiểu là nitơ của nhóm P được liên kết với nhóm $-C(=O)-$ của công thức (I) và cacbon của nhóm P được liên kết với nhóm W^{1a} .

Thuật ngữ “không đối xứng” chỉ các phân tử có đặc tính không thể chồng khít lên ảnh gương của nhau, trong khi thuật ngữ “đối xứng” chỉ các phân tử có thể chồng khít lên ảnh gương của chúng.

Thuật ngữ “các chất đồng phân lập thể” được dùng để chỉ các hợp chất có cấu tạo hóa học đồng nhất, nhưng khác nhau về sự sắp xếp các nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử trong không gian.

Thuật ngữ “các chất đồng phân không đối ảnh” được dùng để chỉ các chất đồng phân lập thể có hai hoặc nhiều tâm không đối xứng và các phân tử của các chất đồng phân đó không phải là các ảnh gương của nhau. Các chất đồng phân không đối ảnh có các tính chất vật lý khác nhau, tức là có các điểm nóng chảy, điểm sôi, các tính chất phổ và khả năng phản ứng khác nhau. Có thể tách hỗn hợp các chất đồng phân không đối ảnh thành các chất đối quang riêng biệt nhờ các kỹ thuật phân tích có độ phân giải cao, như kỹ thuật điện di và kỹ thuật sắc ký.

Thuật ngữ “các chất đồng phân đối ảnh” được dùng để chỉ hai chất đồng phân lập thể của một hợp chất là các ảnh gương của nhau không thể chồng khít lên nhau.

Thuật ngữ “sự điều trị”, “điều trị” khi liên quan đến bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, bao gồm việc ngăn ngừa để bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đó không xảy ra, ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đó, loại trừ bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đó và/hoặc làm mất một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đó.

Nói chung, các định nghĩa và quy ước về hóa học lập thể được sử dụng ở đây là dựa theo các tài liệu “S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York” và “Eliel, E. và Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York”. Nhiều hợp chất hữu cơ tồn tại dưới dạng quay quang, tức là chúng có khả năng làm quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực phẳng. Trong cách mô tả hợp chất quay quang, các tiếp đầu D và L hoặc R và S được dùng để chỉ cấu hình tuyệt đối của phân tử đó quanh (các) tâm không đối xứng của nó. Các tiếp đầu d và l hoặc (+) và (-) được sử dụng để chỉ dấu ký hiệu chiều quay của ánh sáng phân cực phẳng gây ra bằng hợp chất đó, với dấu (-) hoặc l có nghĩa là hợp chất đó gây ra sự quay trái. Hợp chất mang tiếp đầu (+) hoặc d là hợp chất gây ra sự quay phải. Đối với một cấu trúc hóa học nhất định, các chất đồng phân lập thể này là đồng nhất, trừ việc chúng là các ảnh gương của nhau. Một chất đồng phân lập thể cụ thể trong trường hợp này cũng có thể được gọi là chất đồng phân đối ảnh, còn hỗn hợp của các chất đồng phân đó thường được gọi là hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh. Hỗn hợp có tỷ lệ 50:50 của các chất đồng phân đối ảnh được gọi là hỗn hợp racemic hoặc racemat, hỗn hợp này có thể thu được trong trường hợp không có sự chọn lọc lập thể hoặc không có tính đặc hiệu lập thể trong một phản ứng hoặc một quá trình hóa học. Các thuật ngữ “hỗn hợp racemic” và “racemat” được dùng để chỉ hỗn hợp có số mol như nhau của hai chất đồng phân đối ảnh, do đó hỗn hợp này có tính quay quang. Sáng chế bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể của các hợp chất được nêu ra ở đây.

Các tiền dược chất

Thuật ngữ “tiền dược chất” như được sử dụng ở đây chỉ hợp chất bất kỳ mà khi dùng cho một hệ sinh học thì tạo ra hợp chất theo sáng chế ức chế hoạt tính của HCV (“hợp chất có hoạt tính ức chế”). Hợp chất này có thể được tạo thành từ tiền dược chất là kết quả của: (i) (các) phản ứng hóa học tự phát, (ii) (các) phản ứng hóa học được

xúc tác bởi enzym, (iii) sự quang phân, và/hoặc (iv) (các) phản ứng hóa học chuyển hóa.

“Gốc tiền dược chất” chỉ nhóm chức dễ bị biến đổi tách ra khỏi hợp chất có hoạt tính ức chế trong suốt quá trình chuyển hóa, bên trong cơ thể, bên trong tế bào, do sự thủy phân, sự phân cắt bằng enzym hoặc bằng một quá trình nào đó khác (Bundgaard, Hans “Design và Application of Prodrugs” trong “A Textbook of Drug Design và Development” (1991), P. Krogsgaard-Larsen và H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Các enzym có khả năng chịu tác động của cơ chế hoạt hóa enzym bằng các tiền dược chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, các amidaza, các esteaza, các enzym vi sinh vật, các photpholipaza, các cholinsteaza và các phosphaza. Các gốc tiền dược chất có thể có tác dụng làm tăng độ hòa tan, tăng mức hấp thụ và tăng độ ưa lipid, để tối ưu hóa sự phân phối dược chất, tối ưu hóa độ sinh khả dụng và hiệu lực của dược chất. Gốc tiền dược chất có thể bao gồm chất chuyển hóa hoạt tính hoặc chính dược chất.

Các gốc tiền dược chất làm ví dụ bao gồm các nhóm este axyloxymetyl – $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ và các nhóm axyloxymetyl carbonat – $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^9$ dễ bị thủy phân hoặc dễ bị biến đổi, trong đó R^9 là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl được thế, C_6 - C_{20} aryl hoặc C_6 - C_{20} aryl được thế. Đầu tiên, nhóm axyloxyalkyl este được sử dụng làm chiến lược điều chế tiền dược chất đối với các axit carboxylic và sau đó được áp dụng đối với các photphat và các photphonat, như được sử dụng bởi Farrquahar và các đồng tác giả (1983) trong bài báo *J. Pharm. Sci.* 72: 324; cũng như trong các bằng sáng chế Hoa Kỳ số 4816570, 4968788, 5663159 và 5792756. Tiếp sau đó, nhóm axyloxyalkyl este được sử dụng để phân phối các axit photphonic đi qua các màng tế bào và làm tăng cường mức sinh khả dụng qua đường miệng. Một biến thể gần của nhóm axyloxyalkyl este, là alkoxycarbonyloxy-alkyl este (carbonat), cũng có thể làm tăng độ sinh khả dụng qua đường miệng, nhóm này là gốc tiền dược chất trong các hợp chất của các dược chất kết hợp theo sáng chế. Nhóm axyloxymetyl este làm ví dụ là pivaloyloxymethoxy (POM) – $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Gốc tiền dược chất axyloxymetyl carbonat làm ví dụ là pivaloxymethylcarbonat (POC) – $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

Các aryl este của các nhóm axit chứa photpho, đặc biệt là các phenyl este, được thông báo là có tác dụng làm tăng độ sinh khả dụng qua đường miệng (xem bài báo De Lombaert và các đồng tác giả (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498). Các phenyl este chứa

nhóm carboxylic este ở vị trí ortho so với nhóm phosphat cũng đã được thông báo (xem bài báo Khamnei và Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115). Các benzyl este được thông báo là tạo ra các axit photphonic gốc. Trong một số trường hợp, các phân tử thế ở vị trí ortho hoặc para có thể làm tăng tốc độ thủy phân. Các gốc tương tự gốc benzyl có nhóm phenol được axyl hóa hoặc alkyl hóa có thể tạo ra các hợp chất phenolic nhờ tác dụng của các enzym, như các esteaza, các oxidaza, v.v., mà hợp chất phenolic này lại bị đứt tại liên kết C-O benzylic C-O để tạo ra axit photphoric và hợp chất trung gian quinon methit. Các ví dụ về loại tiền dược chất này được nêu ra trong bài báo Mitchell và các đồng tác giả (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 2345; Glazier WO 01/19721. Còn có các tiền dược chất benzylic khác nữa được nêu ra, có chứa nhóm carboxylic este được gắn với nhóm metylen benzylic (xem bài báo Glazier WO 91/19721). Các tiền dược chất chứa nhóm thio được thông báo là có thể sử dụng để phân phối vào nội bào các thuốc photphonat. Các tiền este này chứa nhóm etylthio, trong đó nhóm thio được este hóa bằng nhóm axyl hoặc được phối hợp với một nhóm thio khác để tạo ra nhóm disunfua. Sự phân giải nhóm este hoặc khử nhóm disunfua tạo ra hợp chất trung gian giữa nhóm thio tự do, tiếp sau đó hợp chất trung gian này lại phân hủy thành axit photphoric và episunfua (xem các bài báo Puech và các đồng tác giả (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria và các đồng tác giả (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958).

Các nhóm bảo vệ:

Theo lời sử dụng từ ngữ của sáng chế, các nhóm bảo vệ bao gồm các gốc tiền dược chất và các nhóm hóa học có tác dụng bảo vệ.

“Nhóm bảo vệ” được dùng để chỉ thành phần trong hợp chất, có tác dụng che chắn cho nhóm chức hoặc làm thay đổi các tính chất của nhóm chức, hoặc làm thay đổi các tính chất của tổng thể hợp chất. Nhóm hóa học bảo vệ và các chiến lược đưa nhóm bảo vệ vào/tách nhóm bảo vệ ra đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, tham khảo tài liệu “Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991”. Các nhóm bảo vệ thường được sử dụng để che chắn khả năng phản ứng của một số nhóm chức, làm tăng hiệu quả của các phản ứng hóa học mong muốn, như để tạo ra các liên kết hóa học và làm đứt các liên kết hóa học một cách có thứ tự và theo như kế hoạch đã định. Việc bảo vệ các nhóm chức trong hợp chất ngoài tác dụng làm thay đổi khả năng phản ứng của các nhóm chức được bảo vệ, còn làm thay

đổi khả năng phản ứng của các nhóm chức được bảo vệ, còn làm thay đổi các tính chất vật lý khác, như làm thay đổi tính phân cực, tính ưa lipit (tính kỵ nước), cũng như làm thay đổi các tính chất khác mà có thể xác định được các tính chất này bằng các công cụ phân tích thông thường. Bản thân các hợp chất trung gian được bảo vệ bằng các nhóm hóa học có thể có hoạt tính sinh học hoặc không có hoạt tính đó.

Các hợp chất được bảo vệ cũng có thể biểu lộ các tính chất được thay đổi, và trong một số trường hợp có thể thể hiện các tính chất được tối ưu hóa *in vitro* và *in vivo*, như khả năng đi qua màng tế bào và khả năng kháng lại sự thoái biến gây ra bằng enzym hoặc kháng lại sự tạo phức vòng càng. Với vai trò này, các hợp chất được bảo vệ có tác dụng điều trị đã định có thể được xem là các tiền dược chất. Chức năng khác của nhóm bảo vệ là chuyển hóa thuốc thành tiền dược chất, nhờ vậy dược chất gốc được giải phóng ra khi tiền dược chất chuyển hóa *in vivo*. Do các tiền dược chất hoạt động có thể hấp thụ có hiệu quả hơn dược chất gốc, nên các tiền dược chất có thể có hiệu lực *in vivo* mạnh hơn dược chất gốc. Các nhóm bảo vệ sẽ được loại bỏ *in vitro*, như trong trường hợp các hợp chất trung gian hóa học, hoặc *in vivo*, như trong trường hợp các tiền dược chất. Với các hợp chất trung gian hóa học, thì việc các sản phẩm tạo ra sau khi loại bỏ nhóm bảo vệ, ví dụ bao gồm các rượu, cần phù hợp về mặt sinh lý là điều không quan trọng lắm, mặc dù nói chung thì điều mong muốn hơn là, các sản phẩm đó vô hại về mặt dược lý.

Các nhóm bảo vệ có thể tìm kiếm hoặc mua được, được biết đến và sử dụng rộng rãi; các nhóm này tùy ý được sử dụng để ngăn ngừa các phản ứng phụ xảy ra với các nhóm cần bảo vệ trong các quy trình tổng hợp, tức là trong các lộ trình hoặc các phương pháp điều chế các hợp chất theo sáng chế. Đa phần việc quyết định các nhóm nào được bảo vệ, khi nào cần đưa nhóm bảo vệ vào, cũng như quyết định về bản chất của nhóm hóa học bảo vệ “PG” được sử dụng sẽ đều phụ thuộc vào bản chất hóa học của phản ứng cần được bảo vệ để đối phó với các điều kiện bất lợi (như môi trường axit, môi trường kiềm, môi trường có tính oxy hóa, môi trường có tính khử hoặc các môi trường khác), cũng như phụ thuộc vào khía cạnh tổng hợp đã được dự định. Các nhóm PG không nhất thiết là như nhau, và nói chung không nhất thiết là như nhau, nếu như hợp chất được thay thế bằng nhiều nhóm PG. Thông thường, các nhóm PG sẽ được sử dụng để bảo vệ các nhóm chức như các nhóm carboxy, hydroxyl, thio hoặc amino, và do vậy, là để ngăn ngừa các phản ứng phụ xảy ra, hoặc nếu không thì để làm tăng hiệu quả của quy trình

tổng hợp. Trình tự loại bỏ nhóm bảo vệ để tạo ra các nhóm tự do, không gắn nhóm bảo vệ, phụ thuộc vào khía cạnh tổng hợp đã được dự tính và phụ thuộc vào các điều kiện phản ứng cần phải đối mặt; việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể diễn ra theo một trình tự nào đó, như được quyết định bằng chuyên gia thực hiện quy trình tổng hợp.

Có thể bảo vệ các nhóm chức khác nhau của các hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, các nhóm bảo vệ cho các nhóm $-OH$ (hoặc nhóm hydroxyl, nhóm axit carboxylic, nhóm axit photphonic, hoặc các nhóm chức khác) bao gồm “các nhóm tạo ete hoặc tạo este”. Các nhóm tạo ete hoặc tạo este có chức năng như các nhóm hóa học bảo vệ trong các sơ đồ tổng hợp được nêu ra ở đây. Tuy nhiên, một số nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxyl và nhóm thio không phải là nhóm tạo ete, cũng không phải là nhóm tạo este, như những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy rõ; các nhóm bảo vệ đó cũng bao gồm cả các nhóm tạo amit, như được bàn đến dưới đây.

Có rất nhiều nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxyl và các nhóm bảo vệ tạo amit, cũng như các phản ứng hóa học làm đứt liên kết đã được trình bày trong tài liệu “Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene” (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) (gọi tắt là tài liệu “Greene”). Xin cũng tham khảo tài liệu “Kocienski, Philip J.; Protecting Groups” (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), mà tài liệu này được đưa toàn văn vào đây theo lối viện dẫn. Cụ thể, tham khảo Chương 1, Nhóm bảo vệ: Tổng quan, ở các trang 1-20; Chương 2, Nhóm bảo vệ Hydroxyl, ở các trang 21-94; Chương 3, Nhóm bảo vệ Diol, ở các trang 95-117; Chương 4, Nhóm bảo vệ Carboxyl, ở các trang 118-154; Chương 5, Nhóm bảo vệ Carbonyl, ở các trang 155-184. Về các nhóm bảo vệ cho axit carboxylic, axit photphonic, photphonat, axit sunfonic và các nhóm bảo vệ khác cho các axit, tham khảo tài liệu “Greene” được dẫn ra dưới đây.

Bằng các ví dụ không giới hạn, theo các phương án nhất định, R^1 , R^3 , R^{A1} , R^{A3} , và X^A là các phần tử thế đệ quy. Thông thường, mỗi nhóm trong số các nhóm này có thể độc lập xuất hiện 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, hoặc 0 lần trong một phương án đưa ra. Thường thì, mỗi nhóm trong số các nhóm này có thể độc lập xuất hiện 12 lần hoặc ít hơn theo một phương án đưa ra. Khi hợp chất được mô tả ở đây được thế bằng nhiều hơn 1 nhóm được chọn như nhau, chẳng hạn “ R^1 ” hoặc “ R^3 ”, thì điều này được hiểu rằng, các nhóm này có thể là giống hoặc khác

nhau, tức là, mỗi nhóm được chọn độc lập. Các đường lượn sóng cho thấy vị trí của liên kết cộng hóa trị đỉnh kém với các nhóm liền kề, các gốc hoặc các nguyên tử.

Theo một phương án của sáng chế, hợp chất này thuộc dạng đã được tách và được tinh chế. Nhìn chung, thuật ngữ “tách và tinh chế” có nghĩa là hợp chất này về căn bản là tự do tách khỏi các chất liệu sinh học (như máu, mô, tế bào, v.v.). Theo một phương án cụ thể của sáng chế, thuật ngữ này có nghĩa là hợp chất hoặc nhóm liên hợp theo sáng chế có ít nhất là 50% trọng lượng tự do tách khỏi các chất liệu sinh học; theo một phương án cụ thể khác, thuật ngữ này có nghĩa là hợp chất hoặc tiếp hợp của sáng chế có ít nhất là 75% trọng lượng tự do tách khỏi các chất liệu sinh học; theo một phương án cụ thể khác, thuật ngữ này có nghĩa là hợp chất hoặc tiếp hợp của sáng chế có ít nhất 90% trọng lượng tự do tách khỏi các chất liệu sinh học; theo một phương án cụ thể khác, thuật ngữ này có nghĩa là hợp chất hoặc tiếp hợp của sáng chế có ít nhất 98% trọng lượng tự do tách khỏi các chất liệu sinh học; và theo một phương án cụ thể khác, thuật ngữ này có nghĩa là hợp chất hoặc tiếp hợp của sáng chế có ít nhất 99% trọng lượng tự do tách khỏi các chất liệu sinh học. Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc nhóm liên hợp được điều chế một cách tổng hợp (ví dụ như điều chế bên ngoài cơ thể sống).

Các chất đồng phân lập thể

Các hợp chất theo sáng chế có thể có các tâm không đối xứng, như các nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử photpho không đối xứng. Bằng vậy, các hợp chất theo sáng chế sẽ bao gồm các hỗn hợp raxemic của tất cả các đồng phân lập thể, bao gồm các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối ảnh và các đồng phân cân quay. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng phân quang học đã được làm giàu hoặc đã được tách thành từng đồng phân riêng biệt theo bất kỳ nguyên tử không đối xứng nào hoặc theo tất cả các nguyên tử không đối xứng. Hay nói cách khác, các tâm không đối xứng thấy rõ từ các công thức mô tả được thể hiện như các chất đồng phân không đối xứng hoặc như các hỗn hợp raxemic. Cả hỗn hợp raxemic và hỗn hợp các chất đồng phân không đối ảnh cũng như các đồng phân quang học riêng rẽ, đã được tách biệt hoặc được tổng hợp ra, về cơ bản không bị lẫn chất đồng phân đối ảnh tương ứng hoặc chất đồng phân không đối ảnh tương ứng của chúng, tất cả chúng đều thuộc phạm vi của sáng chế. Các hỗn hợp raxemic được tách thành các

đồng phân không đối ảnh được tạo ra với các chất hỗ trợ có tính quay quang, như với các axit hoặc các bazơ, sau đó chuyển hóa trở lại thành các chất quay quang. Trong đa số trường hợp, đồng phân quang học mong muốn được tổng hợp bằng các phản ứng đặc hiệu lập thể, đi từ đồng phân lập thể thích hợp của vật liệu đầu cần thiết.

Trong một số trường hợp, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại dưới dạng các đồng phân hỗn hợp. Mặc dù chỉ có thể mô tả một cấu trúc cộng hưởng được giải tỏa điện tử, song tất cả các dạng đó đều được chú ý tới trong khuôn khổ sáng chế. Ví dụ, các đồng phân hỗn hợp en-amin có thể tồn tại đối với purin, pyrimidin, imidazol, guanidin, amidin và các hệ tetrazol; tất cả các dạng đồng phân hỗn hợp có thể có của chúng đều thuộc phạm vi của sáng chế.

Các muối và các hydrat

Các ví dụ về muối chấp nhận được về mặt sinh lý của các hợp chất theo sáng chế bao gồm các muối là dẫn xuất từ bazơ thích hợp, như muối kim loại kiềm (ví dụ bao gồm muối natri), muối kim loại kiềm thổ (ví dụ bao gồm muối magie), muối amoni và muối NX_4^+ (trong đó X là C_1 - C_4 alkyl). Các muối chấp nhận được về mặt sinh lý được tạo ra với nguyên tử hydro hoặc với nhóm amino bao gồm các muối của các axit carboxylic hữu cơ như các axit axetic, benzoic, lactic, fumaric, tartaric, maleic, malonic, malic, isethionic, lactobionic và xucxinic; các muối của các axit sulfonic hữu cơ, như các axit metansulfonic, etansulfonic, benzensulfonic và *p*-toluensulfonic; cũng như các muối của các axit vô cơ, như các axit clohydric, sulfuric, photphoric và sulfamic. Các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của hợp chất chứa nhóm hydroxy có cấu tạo gồm anion của hợp chất đó kết hợp với cation thích hợp như Na^+ và NX_4^+ (trong đó, X được chọn độc lập từ H và nhóm C_1 - C_4 alkyl).

Để sử dụng trong điều trị, muối của các hoạt chất của hợp chất theo sáng chế thường phải là chấp nhận được về mặt sinh lý, tức là chúng là các muối dẫn xuất từ axit hoặc bazơ chấp nhận được về mặt sinh lý. Tuy nhiên, các muối của các axit hoặc bazơ không chấp nhận được về mặt sinh lý cũng có thể được sử dụng, ví dụ bao gồm các bazơ không chấp nhận được về mặt sinh lý cũng có thể được sử dụng, ví dụ, trong việc điều chế hoặc tinh chế hợp chất chấp nhận được về mặt sinh lý. Tất cả các muối, dù là dẫn xuất hoặc không là dẫn xuất từ axit hoặc bazơ chấp nhận được về mặt sinh lý, đều thuộc phạm vi của sáng chế.

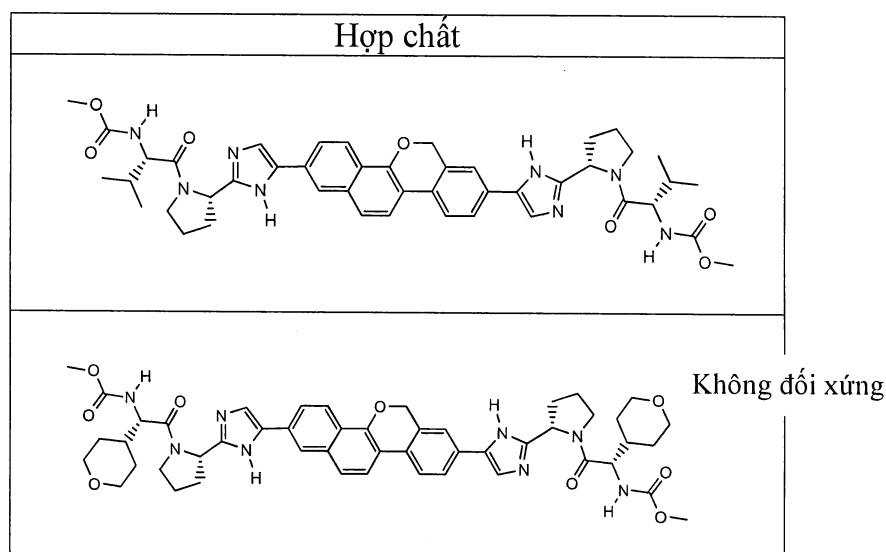
Các muối kim loại thường được điều chế bằng cách cho kim loại hydroxit phản ứng với hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ về các muối kim loại được điều chế theo cách này là các muối chứa Li^+ , Na^+ và K^+ . Muối kim loại tan ít hơn có thể được kết tủa từ dung dịch muối tan nhiều hơn bằng cách thêm hợp chất kim loại thích hợp.

Ngoài ra, các muối có thể được tạo ra bằng cách thêm một số axit hữu cơ và vô cơ, ví dụ như các axit HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 hoặc các axit sunfonic hữu cơ, vào các hợp chất có tâm bazơ, thường là các amin, hoặc vào các hợp chất có chứa nhóm gốc axit. Cuối cùng, cần hiểu rằng, các dược phẩm ở đây có chứa các hợp chất theo sáng chế dưới dạng không ion hóa của chúng, cũng như dưới dạng ion lưỡng tính và dưới dạng tổ hợp với các lượng nước hợp thức, tức là dưới dạng các hydrat.

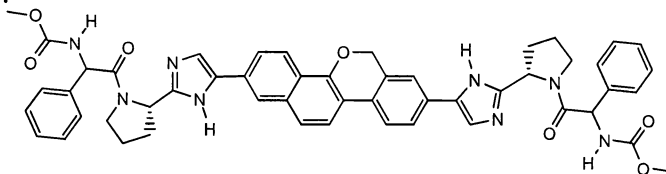
Cũng bao gồm trong phạm vi sáng chế là các muối của các hợp chất gốc với một hoặc nhiều axit amin. Bất kỳ axit amin nào trong các axit amin không có trong tự nhiên và có trong tự nhiên đều thích hợp, đặc biệt là các axit amin tồn tại trong tự nhiên được tìm thấy là các cấu phần của protein, mặc dù axit amin này thường là một axit amin mạch nhánh có nhóm axit hoặc nhóm bazơ, ví dụ như, lysin, acginin hoặc axit glutamic, hoặc có nhóm trung tính, ví dụ như glyxin, serin, threonin, alanin, isoleuxin hoặc leuxin.

Các phương án cụ thể

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, hợp chất có công thức (I) không phải là:

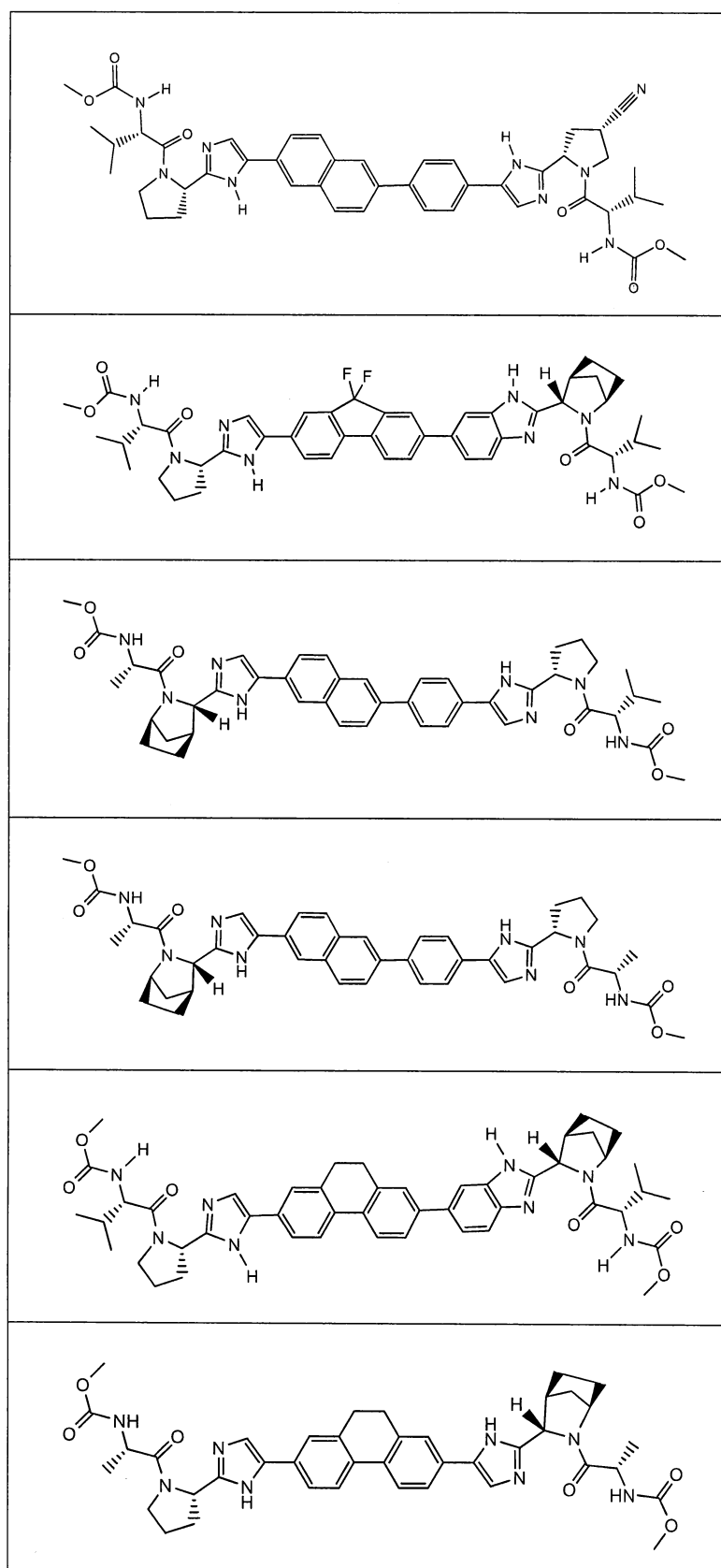


hoặc

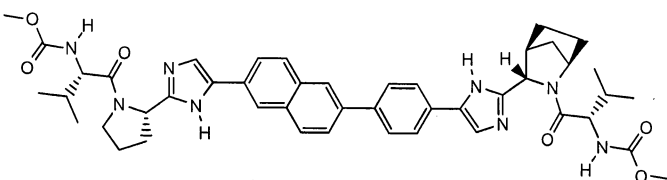
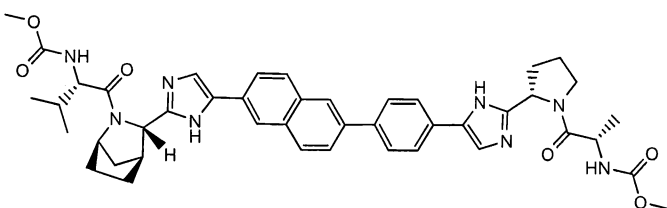
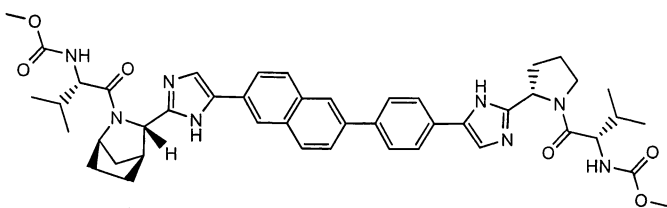
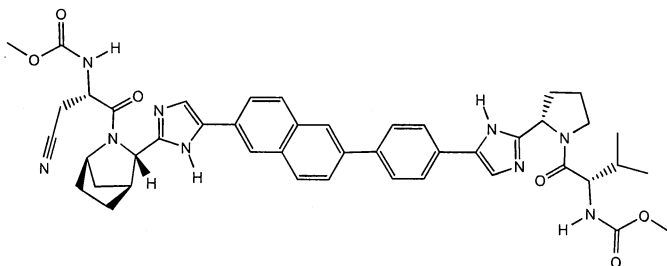
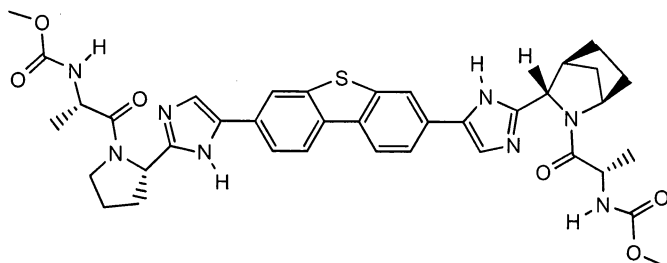
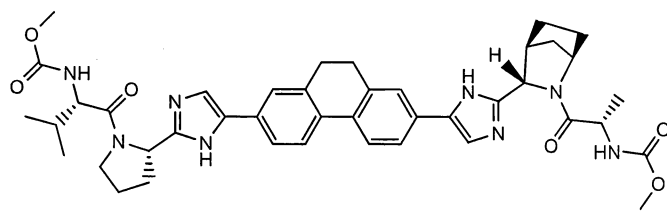


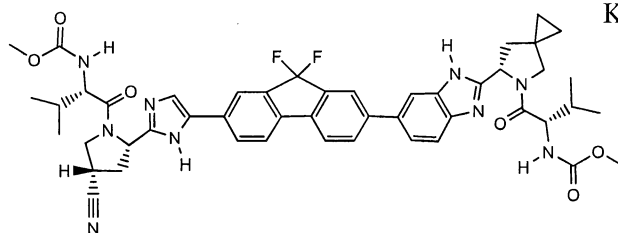
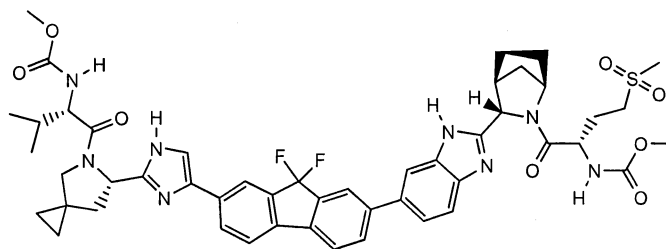
Theo một phương án cụ thể của sáng chế, hợp chất có công thức (I) không phải là:

Hợp chất

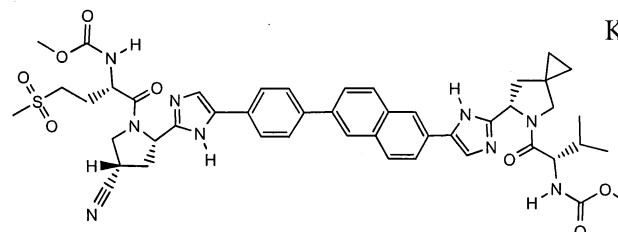
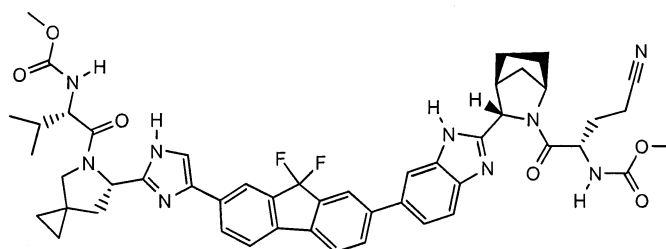


21299

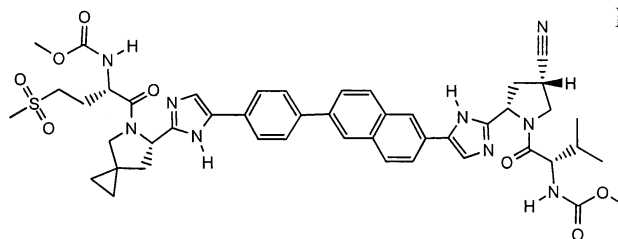




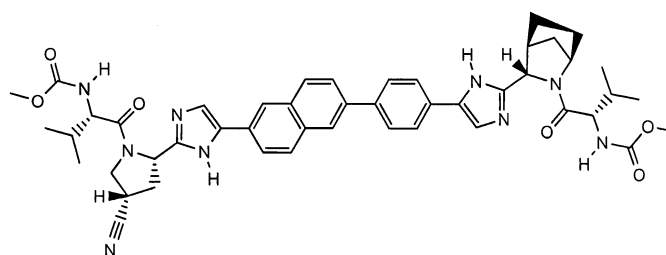
Không đối xứng

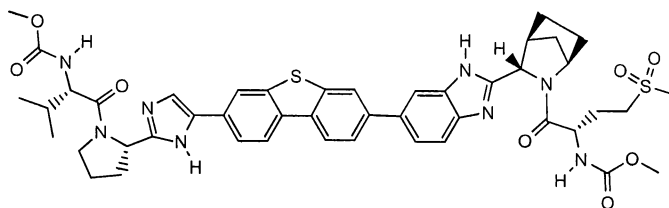
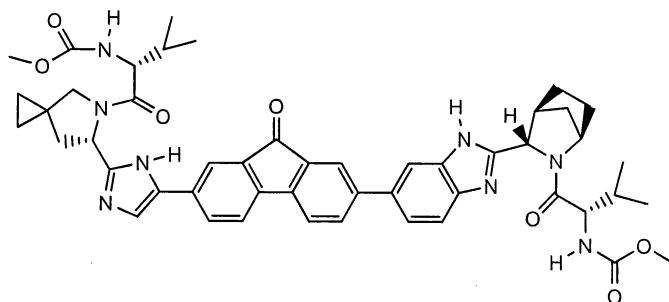
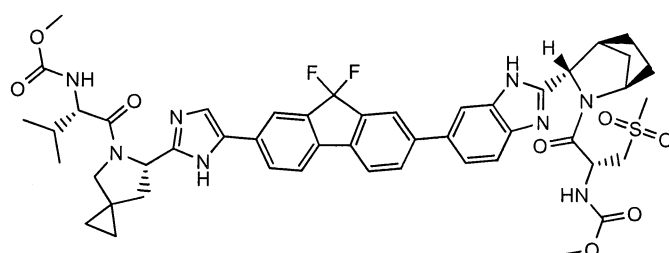
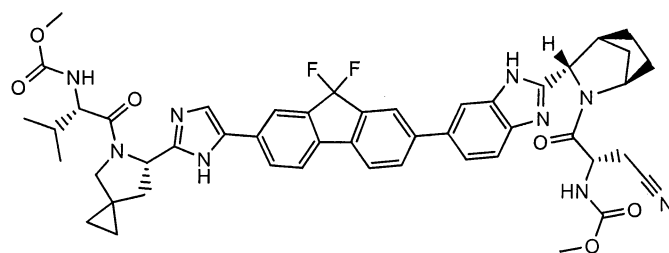
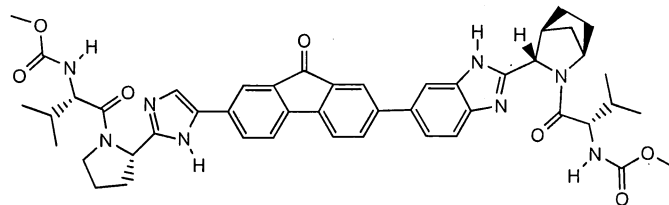
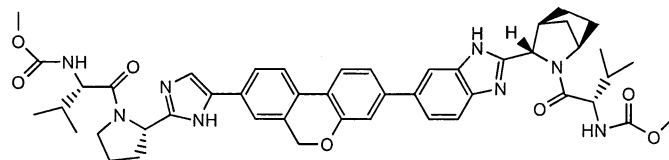


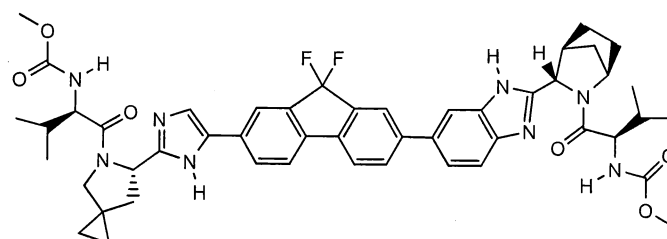
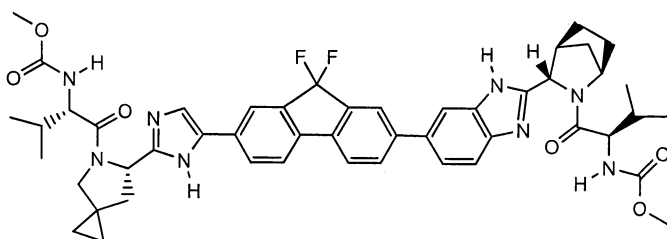
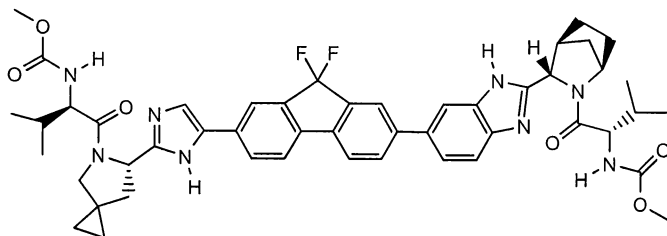
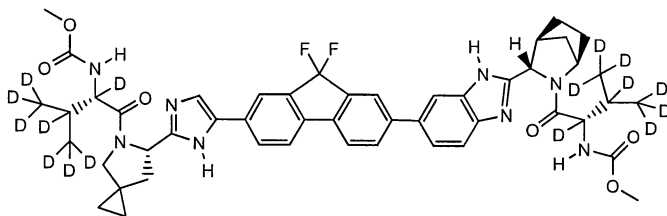
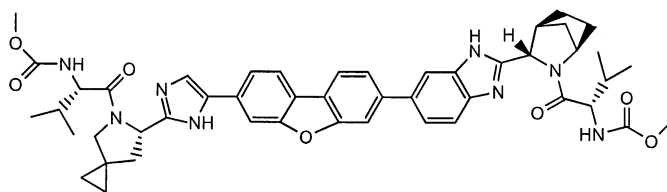
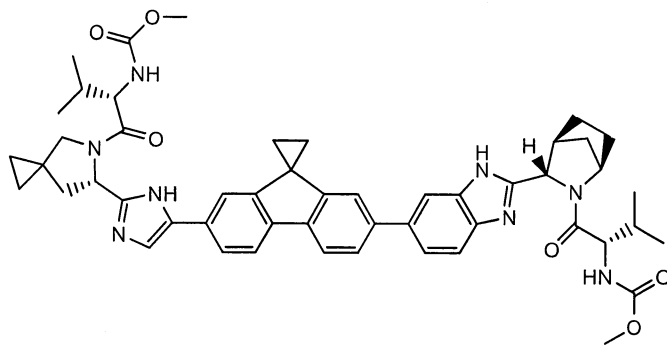
Không đối xứng

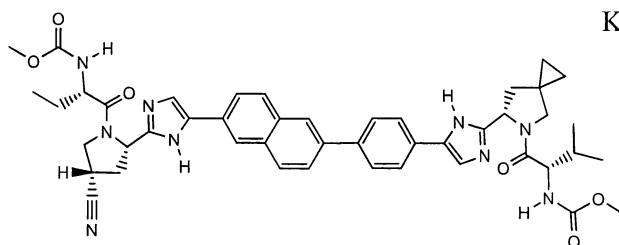
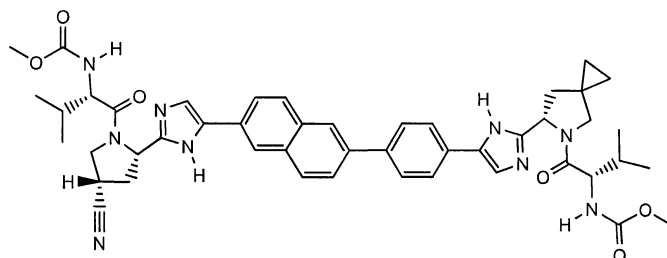
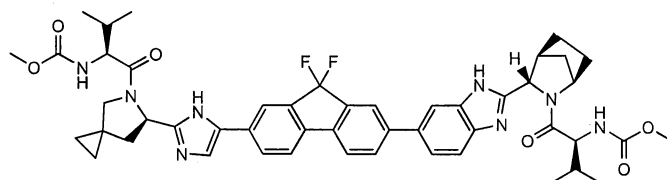


Không đối xứng

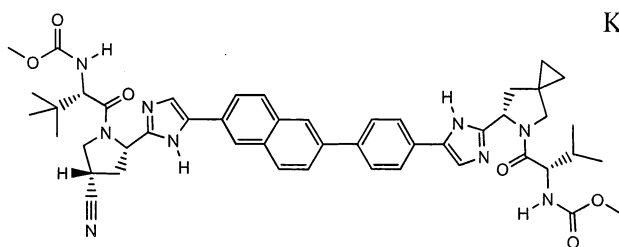




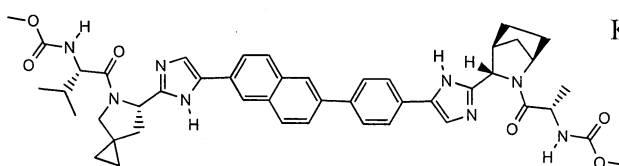




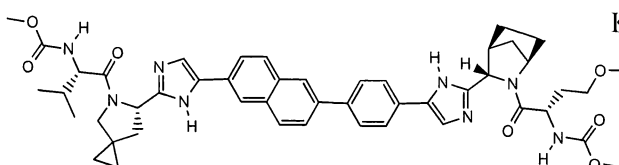
Không đối xứng



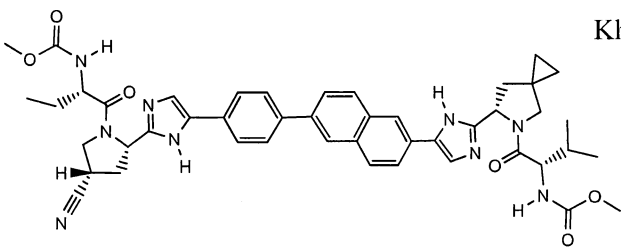
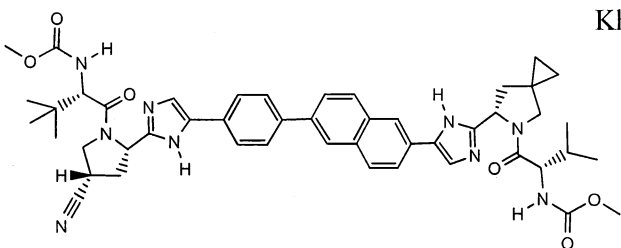
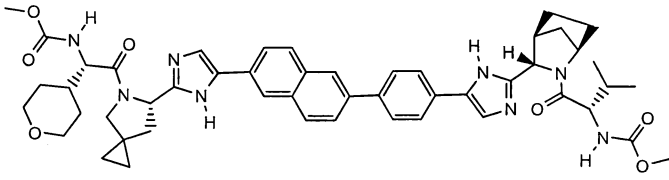
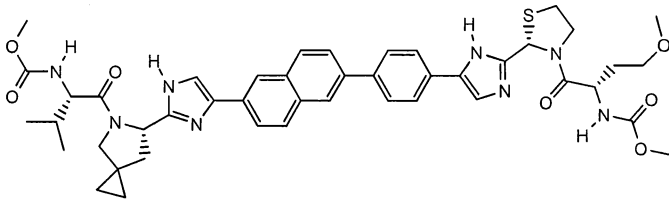
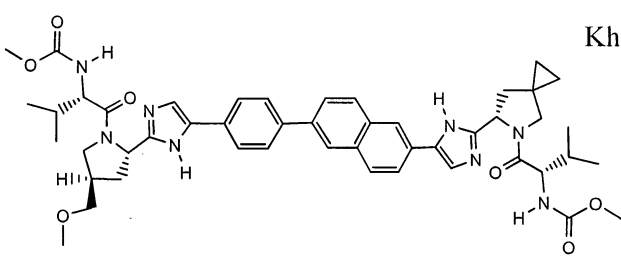
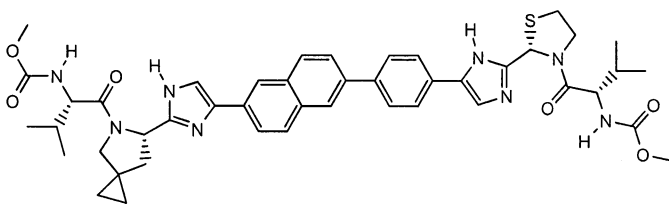
Không đối xứng

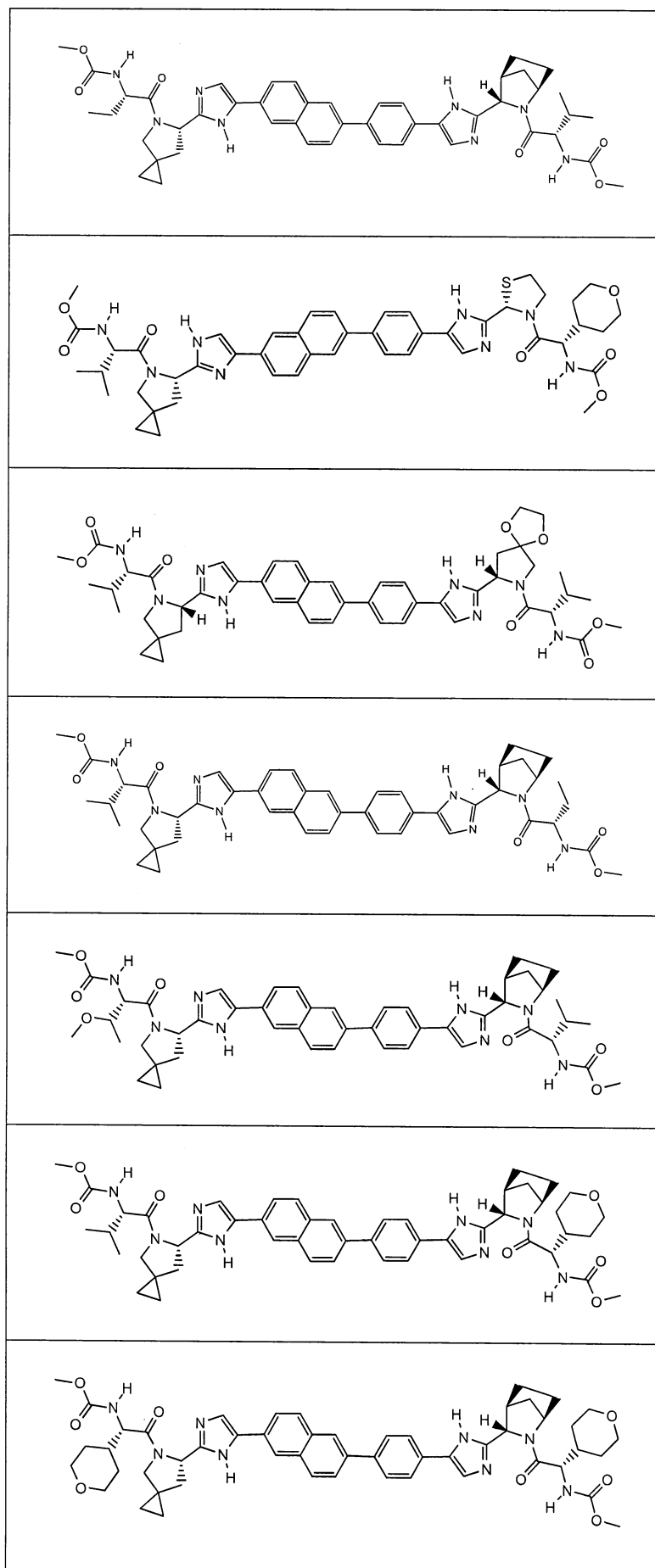


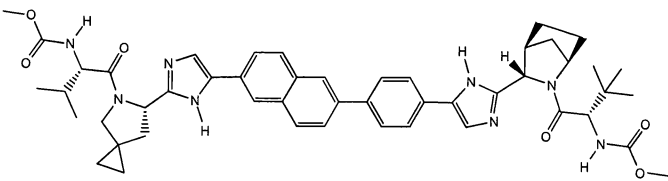
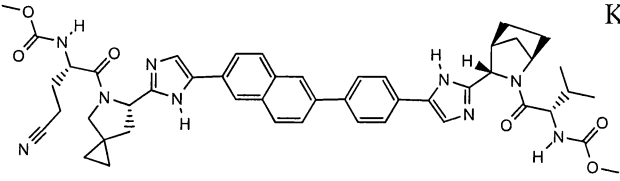
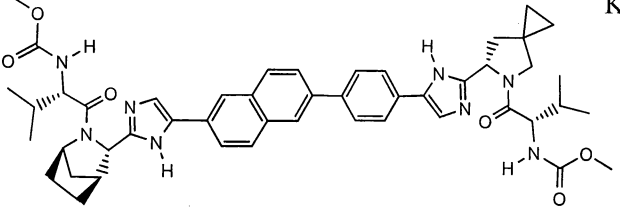
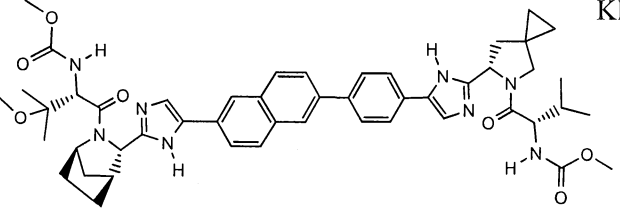
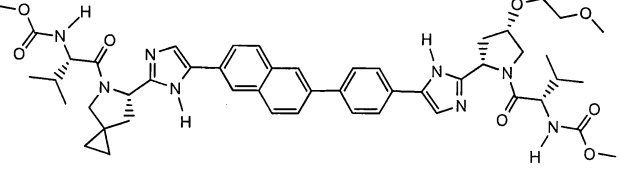
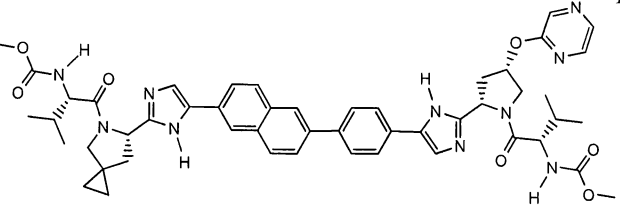
Không đối xứng



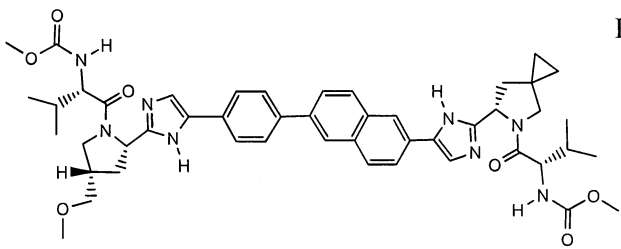
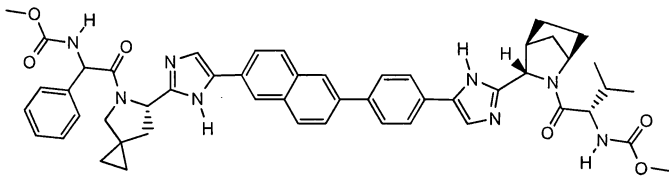
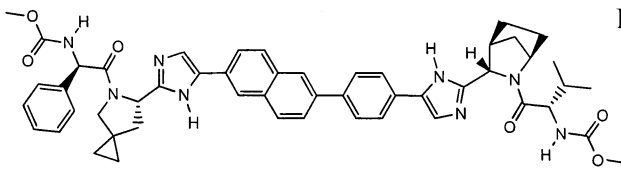
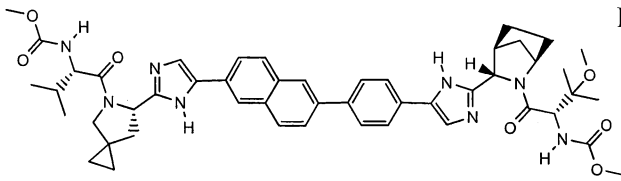
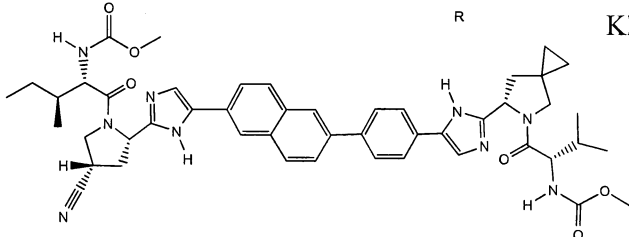
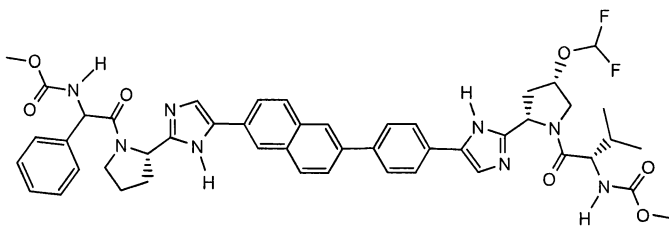
Không đối xứng

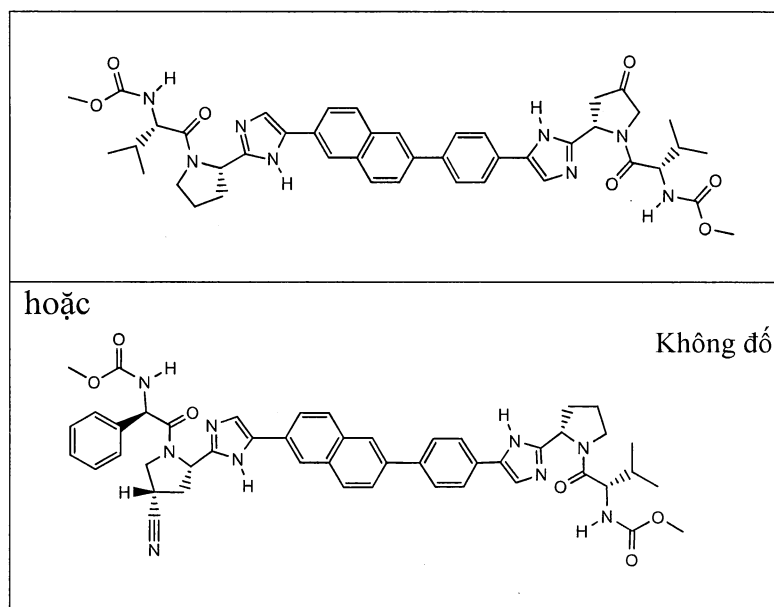
	Không đối xứng
	Không đối xứng
	
	
	Không đối xứng
	



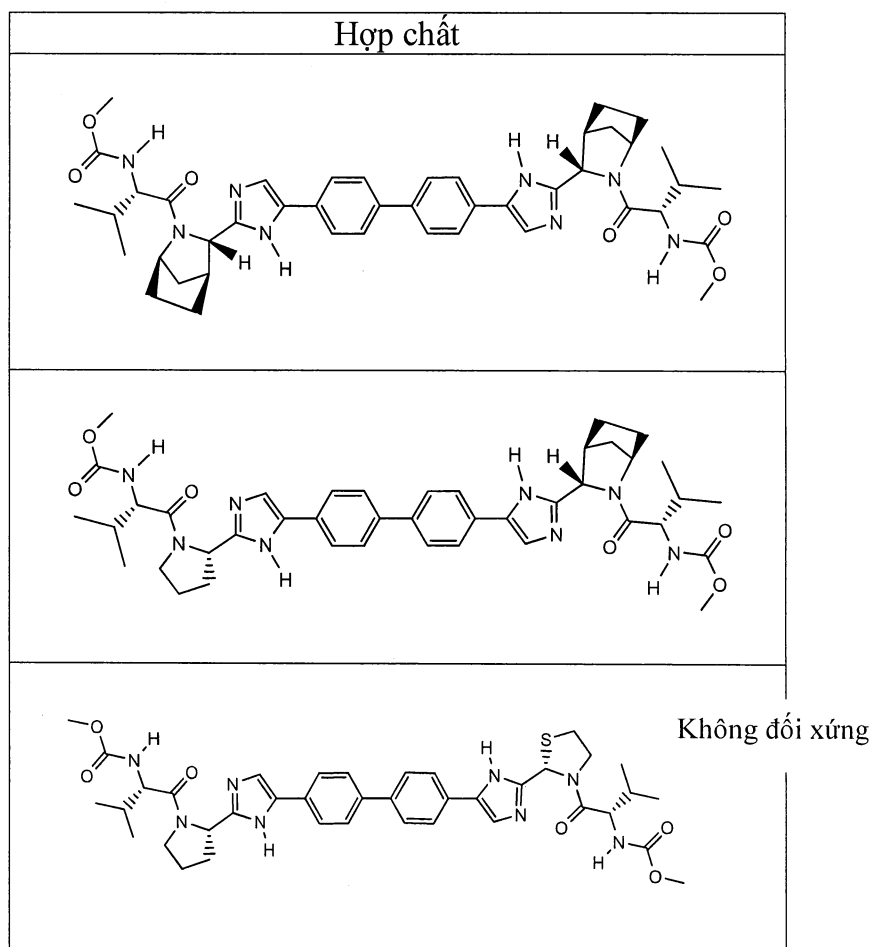
	
	Không đối xứng
	Không đối xứng
	Không đối xứng
	Không đối xứng
	Không đối xứng

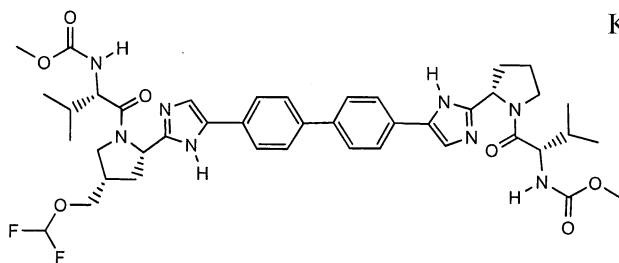
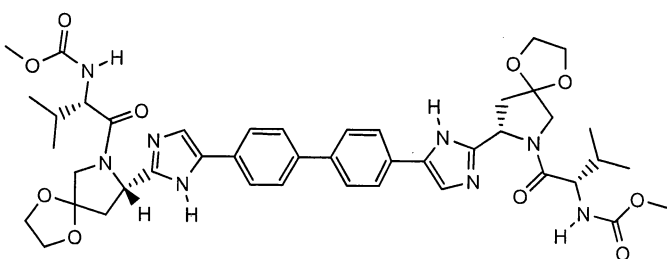
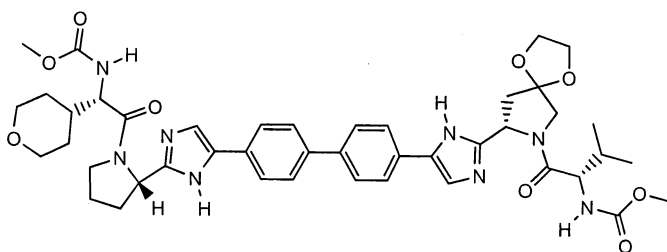
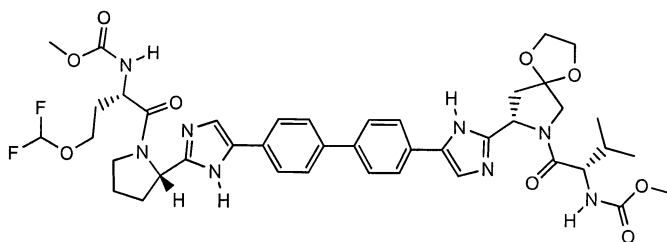
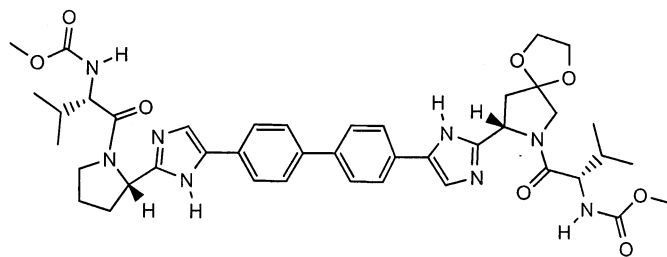
	Không đối xứng
	Không đối xứng

	Không đối xứng
	
	Không đối xứng
	Không đối xứng
	Không đối xứng
	

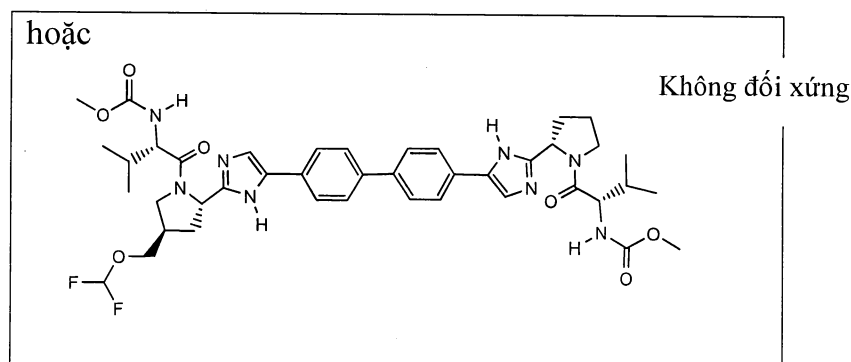


Theo một phương án cụ thể của sáng chế, hợp chất có công thức (I) không phải là:





Không đối xứng



Các phương pháp ức chế HCV

Một khía cạnh khác của sáng chế mô tả các phương pháp ức chế hoạt tính của HCV, bao gồm bước xử lý đối tượng mẫu nghi là có chứa HCV bằng hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng như các chất ức chế HCV, như các hợp chất trung gian của các chất ức chế đó, hoặc có các lợi ích khác như trình bày dưới đây. Nói chung, các chất ức chế này sẽ liên kết với các vị trí nằm trên bề mặt gan hoặc trong khoang rỗng ở gan. Các hợp chất liên kết ở gan có thể liên kết với mức độ thuận nghịch khác nhau. Các hợp chất liên kết về cơ bản là không thể đảo ngược này là các chất dự kiến được sử dụng trong phương pháp này của sáng chế. Một khi được đánh dấu, các hợp chất liên kết cơ bản là không thể đảo ngược này có thể được sử dụng làm hợp chất thăm dò để phát hiện HCV. Do vậy, sáng chế đề cập đến các phương pháp phát hiện NS3 ở các đối tượng mẫu nghi có chứa HCV, bao gồm các bước: xử lý đối tượng mẫu nghi có chứa HCV bằng được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế đã được liên kết với dấu chỉ; theo dõi tác động của đối tượng mẫu lên hoạt tính của dấu chỉ. Các dấu chỉ thích hợp đã được biết rõ trong lĩnh vực chẩn đoán học và bao gồm các gốc tự do ổn định, các nhóm mang huỳnh quang, các đồng vị phóng xạ, các enzym, các nhóm phát quang hóa học và các nhóm sinh màu. Các hợp chất nêu ở đây được đánh dấu theo cách thông thường nhờ sử dụng các nhóm chức như nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), mà hợp chất này có chứa hoặc được cho liên kết hay liên kết với một hoặc nhiều dấu chỉ có thể phát hiện được. Theo cách sử dụng từ ngữ của sáng chế, các mẫu nghi có chứa HCV bao gồm các vật liệu tự nhiên hoặc nhân tạo, như các sinh vật sống,

sản phẩm nuôi cấy mô hoặc nuôi cấy tế bào, các đối tượng sinh vật như các mẫu vật liệu sinh học (như máu, huyết thanh, nước tiểu, dịch não-tủy, nước mắt, đờm, nước bọt, các mẫu mô và các mẫu tương tự), các đối tượng mẫu trong phòng thí nghiệm, các mẫu thực phẩm, nước hoặc không khí, các mẫu sản phẩm sinh học như các chiết phẩm từ tế bào, đặc biệt là các tế bào tái tổ hợp tổng hợp nên glycoprotein mong muốn; cũng như các đối tượng mẫu tương tự. Thường thì các đối tượng mẫu này bị nghi là có chứa HCV. Các mẫu đó có thể được chứa trong môi trường bất kỳ, bao gồm nước và các hỗn hợp của dung môi hữu cơ với nước. Các đối tượng mẫu bao gồm các sinh vật sống, ví dụ như con người và các vật liệu do con người tạo ra như các sản phẩm nuôi cấy tế bào.

Bước xử lý theo sáng chế bao gồm việc bổ sung hợp chất theo sáng chế vào mẫu nghiên cứu để xử lý hoặc bao gồm việc bổ sung dược phẩm chứa tiền dược chất vào mẫu đó để xử lý. Bước bổ sung hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa tiền dược chất nêu trên sử dụng bất kỳ phương pháp dùng thuốc nào như đã được trình bày ở trên.

Nếu muốn, hoạt tính của HCV sau khi xử lý bằng hợp chất theo sáng chế có thể được theo dõi bằng bất kỳ phương pháp nào, bao gồm phương pháp trực tiếp và gián tiếp để phát hiện hoạt tính của HCV. Tất cả các phương pháp định lượng, định tính và bán định lượng để xác định hoạt tính HCV đều được dự tính. Thường thì áp dụng một trong các phương pháp sàng lọc được trình bày trên đây; tuy nhiên, cũng có thể áp dụng bất kỳ phương pháp nào khác, ví dụ bao gồm phương pháp theo dõi các đặc tính sinh lý của sinh vật sống.

Nhiều sinh vật mang HCV. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc dự phòng các tình trạng bệnh có liên quan đến hoạt động của HCV ở động vật và người.

Tuy nhiên, trong việc sàng lọc các hợp chất có khả năng ức chế HCV, thì cần lưu ý rằng, các kết quả thử nghiệm với enzym không phải lúc nào cũng phù hợp với các thử nghiệm nuôi cấy tế bào. Vì vậy, thử nghiệm trên cơ sở tế bào thường chỉ là công cụ sàng lọc sơ bộ.

Dược phẩm

Các hợp chất theo sáng chế được bào chế với các chất mang và các tá dược thông thường, được chọn theo thông lệ. Các dược phẩm dạng viên nang sẽ chứa các tá dược, chất làm trơn, chất độn, chất kết dính và các chất tương tự khác. Các dược phẩm dạng lỏng được bào chế dưới dạng vô khuẩn, và nếu có ý định dùng qua đường khác đường miệng thì dược phẩm sẽ là dạng đẳng trương. Tất cả các dược phẩm bao gồm tùy ý các tác dược như các tá dược nêu trong tài liệu “Handbook of Pharmaxeutical Excipients” (1986). Các tá dược bao gồm axit ascorbic và các chất chống oxy hóa khác, các chất tạo phức vòng càng như EDTA, các hydratcarbon như dextrin, hydroxyalkylxenluloza, hydroxylalkylmetylxenluloza, axit stearic và các chất tương tự. Độ pH của các dược phẩm này nằm trong khoảng từ 3 đến 11, nhưng thường là khoảng từ 7 đến 10.

Mặc dù trong điều trị bệnh có thể chỉ sử dụng các hoạt chất, song sẽ tốt hơn nếu các hoạt chất đó được sử dụng dưới dạng các dược phẩm. Các dược phẩm theo sáng chế, cả để sử dụng trong thú y và sử dụng cho người, sẽ chứa ít nhất một hoạt chất, như được xác định trên đây, cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng và, các chất có hoạt tính điều trị tùy chọn khác. (Các) chất mang cần phải là “dược dụng” với ý nghĩa là tương thích với các thành phần khác của dược phẩm được bào chế và vô hại về mặt sinh lý đối với đối tượng sử dụng dược phẩm đó.

Các dược phẩm bao gồm các dược phẩm thích hợp để sử dụng qua các đường dùng thuốc nêu trên. Để thuận tiện, các dược phẩm này có thể được trình bày dưới dạng liều đơn vị và có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Nhìn chung, các kỹ thuật bào chế và các dược phẩm được trình bày trong “Remington’s Pharmaxeetical Sciences” (Mack Publishing Co., Easton, PA). Các phương pháp nêu ra trong đó bao gồm bước kết lượng dược chất với chất mang bao gồm một hoặc nhiều thành phần phụ trợ. Nói chung, các dược phẩm được bào chế bằng cách phối kết đều và kỹ dược chất với các chất mang dạng lỏng hoặc với các chất mang dạng rắn nghiền mịn, hoặc với cả hai chất mang đó, rồi sau đó, nếu cần, tạo hình cho sản phẩm.

Các dược phẩm theo sáng chế là thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể được trình bày dưới dạng các đơn vị riêng biệt, như các viên nang, viên nhện hoặc viên nén, mỗi viên chứa một lượng dược chất định trước; hay dưới dạng thuốc bột và dạng

cốm; như dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù trong chất lỏng chứa nước hoặc không chứa nước; hoặc dưới dạng nhũ tương lỏng dầu trong nước hay nhũ tương lỏng nước trong dầu. Hoạt chất cũng có thể được sử dụng dưới dạng viên thuốc to, thuốc tê hoặc thuốc dạng bột nhão.

Viên nén được tạo ra bằng cách ép hoặc đúc, tùy ý có thêm một hoặc nhiều thành phần phụ trợ. Các viên nén được bào chế bằng cách ép, trên một máy ép thích hợp, được chất dưới dạng chảy tự do như dạng bột hoặc hạt, tùy ý có trộn thêm với chất kết dính, chất làm trơn, chất pha loãng trợ, chất bảo quản, chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán. Các viên nén đúc có thể được tạo ra, trên một máy thích hợp, bằng cách đúc hỗn hợp gồm được chất được tẩm bằng chất pha loãng trợ dạng lỏng. Các viên nén nêu trên, tùy ý có thể được tạo thêm vỏ bao hoặc có khía, và tùy ý được bào chế sao cho được chất được giải phóng chậm hay được giải phóng có kiểm soát ra khỏi các viên nén đó.

Để sử dụng cho mắt hoặc các mô bên ngoài khác, ví dụ, cho miệng và da, tốt hơn là các thuốc được sử dụng dưới dạng thuốc mỡ dùng tại chỗ, hoặc dưới dạng kem chứa (các) dược chất với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,075% đến 20% tính theo trọng lượng/trọng lượng (bao gồm (các) hoạt chất nằm trong khoảng từ 0,1% đến 20%, với các gia số là 0,1% tính theo trọng lượng/trọng lượng, như 0,6% tính theo trọng lượng/trọng lượng, 0,7% tính theo trọng lượng, v.v.), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2% tính theo trọng lượng/trọng lượng đến 15% tính theo trọng lượng/trọng lượng, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,5% tính theo trọng lượng/trọng lượng đến 10% tính theo trọng lượng/trọng lượng. Nếu được bào chế thành dạng thuốc mỡ, các hoạt chất có thể được sử dụng kèm với chất nền parafin hoặc chất nền trộn lẫn được với nước dành cho thuốc mỡ. Hay khác đi, các hoạt chất có thể được bào chế thành dạng kem với chất nền là dầu trong nước dành cho thuốc kem.

Nếu muốn, pha nước của chất nền dành cho thuốc kem sẽ gồm, chẳng hạn ít nhất 30% tính theo trọng lượng/trọng lượng là rượu polyhydric, tức là rượu chứa hai hoặc nhiều nhóm hydroxyl như propylen glycol, butan-1,3-diol, manitol, sorbitol, glyxerol và polyetylen glycol (bao gồm PEG 400) và hỗn hợp của các rượu polyhydric nêu trên. Các dược phẩm để dùng tại chỗ có thể là nên chứa hợp chất có khả năng làm tăng sự hấp thụ hoặc làm tăng tính thấm của dược chất qua da hoặc qua các vùng bị

tổn thương khác. Các ví dụ về các chất làm tăng sự thẩm qua da hoặc qua các vùng bị tổn thương đã nêu bao gồm dimetyl sunfoxit và các chất có tính chất tương tự.

Pha dầu của các nhũ tương theo sáng chế có thể được tạo ra từ các thành phần đã biết theo phương pháp đã biết. Mặc dù pha dầu có thể chỉ đơn thuần chứa chất nhũ hóa, song pha này nên chứa hỗn hợp của, ít nhất một chất nhũ hóa với mỡ hoặc với dầu, hoặc với cả mỡ và dầu. Tốt hơn, nếu chất nhũ hóa ưa nước được cùng đưa vào với chất nhũ tương hóa ưa lipit có tác dụng làm chất ổn định. Cũng sẽ tốt hơn, nếu gồm cả dầu và mỡ. (Các) chất nhũ hóa có kèm hay không kèm (các) chất ổn định tạo ra chất sáp được nhũ tương hóa, và chất sáp này cùng với dầu và mỡ tạo ra thuốc mỡ được nhũ tương hóa để tạo nên pha phân tán trong dầu của các dược phẩm dạng kem.

Các chất nhũ hóa và các chất ổn định nhũ tương thích hợp để sử dụng trong các dược phẩm theo sáng chế bao gồm Tween® 60, Span® 80, rượu xetostearylic, rượu benzylic, rượu myristylic, glyxeryl mono-stearat và natri lauryl sunphat.

Việc lựa chọn dầu hoặc mỡ thích hợp cho dược phẩm thì dựa trên yêu cầu phải đạt được các tính chất thẩm mỹ mong muốn. Tốt hơn, thuốc kem cần phải là sản phẩm không nhờn tay, không làm dây màu và có thể rửa sạch, có độ quánh thích hợp để tránh rò rỉ từ các tuýp thuốc hoặc từ các đồ chứa khác. Có thể sử dụng các alkyl este của axit đơn chức axit và hai chức axit có mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như diisoadipat este, isoxetyl stearat, propylen glycol dieste của các axit béo dầu dừa, isopropyl myristat, dexyl oleat, isopropyl palmitat, butyl stearat, 2-etylhexyl palmitat hoặc hỗn hợp của các este mạch nhánh đã biết dưới tên Crodamol CAP; ba este nêu sau cùng là các este được ưu tiên. Các este này được sử dụng chỉ riêng từng este hoặc phối hợp các este với nhau, tùy thuộc vào các tính chất được yêu cầu. Nếu không, các lipit có điểm chảy cao, như parafin mềm màu trắng và/hoặc parafin lỏng, hay các dầu khoáng khác sẽ được sử dụng.

Các dược phẩm theo sáng chế chứa một hoặc vài hợp chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng hoặc tá dược và, tùy ý cùng với các chất có hoạt tính điều trị khác. Các dược phẩm chứa hoạt chất có thể ở dạng bất kỳ thích hợp cho phương pháp dùng thuốc dự định. Nếu là để sử dụng qua đường miệng chẳng hạn, có thể bào chế các dược phẩm dạng viên nén, viên ngậm dạng tròn dẹt, viên ngậm

dạng kẹo ngọt, huyền phù trong nước hoặc trong dầu, các thuốc dạng bột hoặc dạng hạt có khả năng phân phối, các thuốc dạng nhũ tương, các viên nang cứng hoặc mềm, các xirô hoặc cồn ngọt. Các dược phẩm để dùng qua đường miệng có thể được bào chế bằng bất kỳ phương pháp nào đã biết trong lĩnh vực sản xuất dược phẩm; các dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất hỗ trợ, bao gồm chất làm ngọt, các chất tạo mùi thơm, các chất tạo màu và các chất bảo quản, nhằm làm cho thuốc trở nên dễ uống. Có thể chấp nhận các thuốc dạng viên nén chứa thành phần dược chất được phối trộn với các tá dược không độc, thích hợp cho việc bào chế dạng viên nén. Ví dụ, các tá dược này có thể là các chất pha loãng trợ, như canxi carbonat hoặc natri carbonat, lactoza, lactoza monohydrat, croscarmelloza natri, povidon, canxi hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và chất gây rã thuốc, như tinh bột ngô, hoặc axit alginic; các chất kết dính, như xenluloza, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, gelatin hoặc keo; và các chất làm trơn như magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Các viên nén có thể không có vỏ bao hoặc được tạo vỏ bao bằng các kỹ thuật đã biết, bao gồm kỹ thuật tạo vi nang để làm chậm sự rã thuốc và sự hấp thụ thuốc ở đường tiêu hóa, nhờ vậy tạo được tác dụng ổn định vững của thuốc trong một khoảng thời gian lâu hơn. Ví dụ, có thể sử dụng chất kéo dài thời gian tác dụng của thuốc như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat, riêng một mình chất nêu trên hoặc phối hợp với sáp.

Các thuốc bào chế để dùng qua đường miệng cũng có thể được trình bày dưới dạng các viên nang gelatin cứng, trong đó dược chất được phối trộn với chất pha loãng trợ dạng rắn, ví dụ bao gồm canxi phosphat hoặc cao-lanh, hoặc dưới dạng các viên nang gelatin mềm, trong đó hoạt chất được trộn lẫn với nước hoặc dầu, như dầu lạc, parafin lỏng hoặc dầu ô liu.

Các hệ huyền phù nước theo sáng chế chứa các chất có hoạt tính được phối trộn với các tá dược thích hợp cho việc bào chế các huyền phù nước. Các tá dược này bao gồm chất tạo huyền phù, như natri carboxymetylxenluloza, metyloxenluloza, hydroxylpropylmetylxenluloza, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, gôm tragacan và gôm keo; và các chất phân tán hoặc chất làm thấm ướt, như phosphatit tồn tại trong tự nhiên (ví dụ, lexitin), sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với axit béo (như polyoxyetylen stearat), sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este không hoàn toàn được tạo ra từ axit béo và hexitol anhydrit (như polyoxyetylen sorbitan monooleat).

Huyền phù trong nước trên đây cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản, như etyl hoặc n-propyl p-hydroxy-benzoat, một hoặc nhiều chất tạo màu, một hoặc nhiều chất tạo mùi thơm và một hoặc nhiều chất làm ngọt như saccaroza hoặc saccarin.

Các huyền phù trong dầu có thể được bào chế bằng cách huyền phù hóa được chất trong dầu thực vật, như dầu lạc, dầu ô-liu, dầu vừng hoặc dầu dừa; hoặc trong dầu khoáng như parafin lỏng. Các huyền phù dùng qua đường miệng có thể chứa chất làm đặc, như sáp ong, parafin rắn hoặc rượu etylic. Các chất làm ngọt, như các chất làm ngọt được nêu trên đây, và các chất tạo mùi thơm có thể được thêm vào để làm cho được phẩm dễ uống. Các dược phẩm này có thể được bảo quản bằng cách thêm chất chống oxy hóa như axit ascorbic chẳng hạn.

Các chất dạng bột và dạng hạt có khả năng phân tán theo sáng chế thích hợp với việc bào chế được phẩm là huyền phù nước nhờ việc thêm nước giúp cho dược chất được phối trộn với chất phân tán hoặc chất làm ướt, với chất tạo huyền phù, cũng như với một hoặc nhiều chất bảo quản. Ví dụ về các chất phân tán hoặc chất thấm ướt và các chất tạo huyền phù thích hợp là các chất được nêu trên đây. Các tá dược phụ trợ, ví dụ bao gồm các chất làm ngọt, chất tạo mùi thơm và chất tạo màu cũng có thể có mặt trong dược phẩm.

Các dược phẩm theo sáng chế cũng có thể ở dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật, như dầu ô-liu hoặc dầu lạc, dầu khoáng, như parafin lỏng, hoặc là hỗn hợp của các dầu trên. Các chất nhũ hóa thích hợp bao gồm các gồm tồn tại trong tự nhiên, như gồm keo và gồm tragacan, các phosphatit tồn tại trong tự nhiên, như lexitin đậu tương, các este hoặc các este không hoàn toàn được tạo ra từ các axit béo và các hexitol anhydrit, như sorbitan monooleat, cũng như các sản phẩm ngưng tụ của các este không hoàn toàn này với etylen oxit, như polyoxyetylen sorbitan monooleat chẳng hạn. Nhũ tương nêu trên cũng có thể chứa các chất làm ngọt như glyxerol, sorbitol hoặc saccaroza. Các dược phẩm này cũng có thể chứa chất khử nhũ tương, chất bảo quản, chất tạo mùi thơm hoặc tạo màu.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng chế phẩm vô khuẩn để tiêm, như huyền phù vô khuẩn trong nước hoặc trong dầu để tiêm. Có thể bào chế huyền phù này bằng kỹ thuật đã biết nhờ sử dụng các chất phân tán hoặc chất làm ướt và các chất tạo

huyền phù đã được nhắc tới trên đây. Chế phẩm tiêm vô khuẩn cũng có thể là dung dịch hoặc huyền phù tiêm vô khuẩn trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc có thể dùng ngoài đường tiêu hóa, như dung dịch trong 1,3-butan-diol hoặc được bào chế thành dạng bột đông khô. Trong số các tá dược và các dung môi được dùng có thể sử dụng có nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, thường có thể sử dụng các dầu vô khuẩn không bay hơi làm dung môi hoặc làm môi trường huyền phù hóa. Với mục đích này, có thể sử dụng bất kỳ dầu không bay hơi có mùi nhẹ nào, bao gồm monoglyxerit hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic có thể được sử dụng tương tự trong việc bào chế các thuốc tiêm.

Lượng dược chất có thể phối hợp với chất mang để bào chế dạng liều đơn sẽ thay đổi tùy thuộc vào cơ thể chủ được điều trị và phương pháp cụ thể sử dụng thuốc. Ví dụ, dược phẩm giải phóng thuốc chậm dùng qua đường miệng dùng cho người có thể chứa khoảng từ 1mg đến 1000mg dược chất phối hợp với một lượng thích hợp chất mang, mà lượng này có thể thay đổi, nằm trong khoảng từ 5% đến 95% so với tổng trọng lượng của dược phẩm (tức là tính theo trọng lượng/trọng lượng). Dược phẩm này có thể được bào chế sao cho dễ dàng định được liều lượng sử dụng. Ví dụ, dung dịch nước dùng để truyền theo đường tĩnh mạch có thể chứa khoảng từ 3 μ g đến 500 μ g hoạt chất trong mỗi mililit dung dịch để có thể tiến hành truyền một thể tích thích hợp của dung dịch tiêm với tốc độ vào khoảng 30ml/h.

Các thuốc thích hợp để sử dụng cho mắt bao gồm các thuốc nhỏ mắt, trong đó dược chất được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong chất mang thích hợp, đặc biệt là dung môi nước dành cho dược chất. Tốt hơn, hoạt chất có mặt trong các dược phẩm bào chế đó với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,5% đến 20%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10%, cụ thể là vào khoảng 1,5% tính theo trọng lượng/trọng lượng.

Các thuốc thích hợp để sử dụng với tác dụng tại chỗ ở miệng bao gồm các viên thuốc ngậm dạng kẹo chứa dược chất trong chất nền có thêm hương liệu, thường là sucroza và keo hoặc tragacan; các viên thuốc dạng kẹo gồm chứa dược chất trong chất nền trơn như gelatin và glyxerin, hoặc sucroza và keo; và các loại nước súc miệng chứa dược chất trong chất mang lỏng thích hợp.

Các dược phẩm để dùng theo đường trực tràng có thể được trình bày dưới dạng

thuốc đạn với chất nền thích hợp, ví dụ bao gồm bơ ca-cao hoặc salixylat.

Các dược phẩm thích hợp với việc sử dụng theo đường trong phổi hoặc theo đường mũi có cỡ hạt, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 0,1 micromet đến 500 micromet (bao gồm các cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,1 micromet đến 500 micromet với các gia số là 0,5 micromet; 1 micromet; 30 micromet; 35 micromet, v.v.); dược phẩm này được sử dụng theo cách hít nhanh qua đường mũi hoặc hít qua mồm để thuốc đến được các phế nang. Các dược phẩm thích hợp đó bao gồm các dung dịch nước hoặc dung dịch dầu của dược chất. Các dược phẩm thích hợp để dùng dưới dạng so khí hoặc dưới dạng bột khô có thể được bào chế theo các phương pháp thông thường và có thể được sử dụng phối hợp với các dược chất khác như các hợp chất mà trước đây đã được sử dụng trong điều trị hoặc dự phòng các tình trạng bệnh có liên quan đến sự hoạt động của HCV.

Các dược phẩm thích hợp với việc dùng theo đường âm đạo có thể được trình bày dưới dạng thuốc đặt âm đạo, tắm-pông, thuốc kem, thuốc dạng gel, thuốc dạng bột nhão, thuốc dạng bột hoặc thuốc để phun, mà ngoài dược chất còn chứa các chất mang như các chất mang được biết là thích hợp trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các dược phẩm thích hợp với việc dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm các dung dịch tiêm vô khuẩn là dung dịch nước hoặc không phải là dung dịch nước, có thể chứa các chất chống oxy hóa, các chất đệm, các thuốc kìm khuẩn và các chất tan giúp cho các dược phẩm này đẳng trương với máu của đối tượng dùng thuốc được dự định; và các huyền phù vô khuẩn trong nước hoặc không phải trong nước, có thể chứa các chất tạo huyền phù và các chất làm đặc.

Các dược phẩm có thể được trình bày dưới dạng liều đơn vị hoặc dạng đa liều đựng trong các đồ chứa, ví dụ bao gồm trong ống tiêm hàn kín và lọ bịt kín, và có thể được bảo quản ở trạng thái đông khô, để chỉ cần thêm chất mang vô khuẩn dạng lỏng, ví dụ bao gồm nước tiêm, ngay trước khi sử dụng là dùng được. Các dung dịch và huyền phù để tiêm pha chế ngay lúc dùng được pha từ các thuốc vô khuẩn dạng bột, dạng hạt và dạng viên nén thuộc loại như đã nêu trên đây. Các dược phẩm dưới dạng liều đơn vị được ưu tiên là các dạng chứa liều hàng ngày hoặc chứa liều chia nhỏ của liều đơn vị hàng ngày, như các dạng liều được nêu trên đây, hoặc chứa một phần thích hợp của hoạt chất.

Cần phải hiểu rằng, ngoài các thành phần được nêu cụ thể trên đây, các dược

phẩm theo sáng chế còn có thể chứa các chất khác thường được sử dụng trong kỹ thuật có liên quan với kiểu được phẩm đang xem xét, ví dụ bao gồm các được phẩm thích hợp với việc sử dụng qua đường miệng có thể chứa các chất tạo mùi thơm.

Sáng chế còn đề xuất các được phẩm dùng trong thú y, ít nhất có chứa một được chất như được xác định trên đây, cùng với chất mang dùng trong thuốc thú y.

Các chất mang dùng trong thú y là các chất có ích cho mục đích sử dụng được phẩm thú y và có thể là chất rắn, chất lỏng hoặc chất khí, mà về mặt khác là trợ không mang hoạt tính điều trị hoặc có thể được chấp nhận trong kỹ thuật thú y và tương thích với hoạt chất. Có thể sử dụng các được phẩm thú y này qua đường miệng, theo đường ngoài đường tiêu hóa hoặc theo bất kỳ đường dùng thuốc nào mong muốn.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được bào chế để việc giải phóng hoạt chất diễn ra theo cách có kiểm soát, cho phép giảm số lần sử dụng thuốc hoặc cải thiện về phương diện được động học hoặc về độc tính của hoạt chất. Do đó, sáng chế cũng đề xuất các được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế được bào chế sao cho đạt được sự giải phóng thuốc kéo dài hay có kiểm soát.

Liều có hiệu lực của hoạt chất, ít nhất phụ thuộc vào bản chất của tình trạng bệnh được điều trị, và độc tính của hoạt chất, phụ thuộc vào việc hợp chất theo sáng chế có phải là được sử dụng chỉ để dự phòng (khi đó được sử dụng với các liều thấp hơn), phụ thuộc vào phương pháp dùng thuốc, và bản thân được phẩm, cũng như sẽ được bác sĩ lâm sàng xác định bằng các nghiên cứu tăng dần liều lượng thường được sử dụng.

Các đường dùng thuốc

Một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế (ở đây được gọi là các được chất) được sử dụng trong điều trị theo bất kỳ đường dùng thuốc nào thích hợp với tình trạng bệnh được điều trị. Các đường dùng thuốc thích hợp bao gồm đường uống, đường trực tràng, đường mũi, đường dùng tác dụng tại chỗ (bao gồm ngâm trong mồm và ngâm dưới lưỡi), đường âm đạo và dùng ngoài đường tiêu hóa (bao gồm tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, tiêm trong da, tiêm trong màng cứng và tiêm ngoài màng cứng) và các đường tương tự. Cần hiểu là, đường dùng thuốc ưu tiên có thể khác nhau, chẳng hạn, tùy theo tình trạng bệnh của đối tượng được sử dụng cho thuốc. Ưu thế của các hợp chất theo sáng chế là các hợp chất này sinh khả dụng qua đường miệng, nên có thể

dùng thuốc qua đường miệng.

Liệu pháp phối hợp điều trị bệnh viêm gan C

Theo một phương án khác, các ví dụ không giới hạn về sự phối hợp này bao gồm: sự phối hợp của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều interferon, hoặc các chất tương tự, các chất ức chế enzym proteaza NS3 của HCV, các chất ức chế alpha-glucosidaza 1, các chất bảo vệ gan, các chất ức chế enzym polymeraza NS5B của HCV nucleosit hoặc nucleotit, các chất ức chế enzym polymeraza NS5B của HCV không nucleosit, các chất ức chế NS5A của HCV, các chất có tác dụng ngăn lên gen TLR-7, các chất ức chế xyclophillin, các chất ức chế trình tự tiếp nhận ribosom ở bên trong của HCV, các chất hỗ trợ được động học, và các thuốc khác để điều trị HCV.

Cụ thể hơn, một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

1) các interferon, như, rIFN-alpha 2b (PEG-Intron) được pegyl hóa, rIFN-alpha 2a được pegyl hóa (thuốc Pegasys), rIFN-alpha 2b (thuốc Intron A), rIFN-alpha 2a (thuốc Roferon-A), interferon alpha (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, subalin), interferon alfacon-1 (Infergen), interferon alpha-n1 (Wellferon), interferon alpha-n3 (Alferon), interferon-beta (Avonex, DL-8234), interferon-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferon alpha-2b (Albuferon), IFN alpha-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferon alpha-2b (AVI-005) glycosyl hóa, PEG-Infergen, interferon lambda-1 pegyl hóa (IL-29 pegyl hóa), và belerofon,

2) ribavirin và các chất tương tự, như ribavirin (Rebetol, Copegus), và taribavirin (Viramidin),

3) các chất ức chế enzym proteaza NS3 của HCV, như boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, và ITMN-191,

4) các chất ức chế alpha-glucosidaza 1, như celgosivir (MX-3253), Miglitol, và UT-231B,

5) các chất bảo vệ gan, như emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilin, và MitoQ,

6) các chất ức chế enzym polymeraza NS5B của HCV nucleosit hoặc nucleotit,

như, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabin (NM-283), và MK-0608,

7) các chất ức chế enzym polymeraza NS5B của HCV không nucleosit, như, PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, GS-9190, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, và GS-9190,

8) các chất ức chế NS5A của HCV NS5A, như, AZD-2836 (A-831), BMS-790052, và A-689,

9) các chất có tác dụng ngăn lên gen TLR-7, như imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), và SM-360320,

10) các chất ức chế xyclophillin, như, DEBIO-025, SCY-635, và NIM811,

11) các chất ức chế trình tự tiếp nhận ribosom ở bên trong của HCV, như, MCI-067,

12) các chất hỗ trợ được động học, như, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585, và roxythromycin,

13) các dược chất khác dùng cho điều trị HCV, như thymosin alpha 1 (Zadaxin), nitazoxanide (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide, và VX-497 (merimepodib).

Theo một phương án khác nữa, đơn này tiết lộ được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng, solvat, và/hoặc este của chúng, kết hợp với ít nhất một tác nhân có hoạt tính điều trị bổ sung, và chất mang hoặc tá dược được dụng.

Theo sáng chế, tác nhân có hoạt tính điều trị được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế, có thể là tác nhân bất kỳ có tác dụng điều trị. Ví dụ, tác nhân có hoạt tính điều trị được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể là các interferon, chất tương tự ribavirin, chất ức chế proteaza NS3, chất ức chế polymeraza NS5b, chất ức chế alpha-glucosidaza 1, chất bảo vệ gan, chất ức chế HCV không nucleosit, và các thuốc khác dùng cho điều trị HCV.

Theo một phương án khác, đơn này đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng, solvat, và/hoặc este của chúng, kết hợp với ít nhất

một tác nhân có hoạt tính điều trị bổ sung được chọn từ nhóm gồm rIFN-alpha 2b pegyl hóa, rIFN-alpha 2a pegyl hóa, rIFN-alpha 2b, IFN alpha-2b XL, rIFN-alpha 2a, IFN alpha liên ứng, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegyl hóa, interferon alpha dùng qua đường miệng, feron, reaferon, intermax alpha, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega cùng với DUROS, albuferon, rebetol, copegus, levovirin, VX-497, viramidin (taribavirin), A-831, A-689, NM-283, valopicitabin, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, và BILN-2065, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, và LB-84451, dẫn xuất benzimidazol, dẫn xuất benzo-1,2,4-thiadiazin, và dẫn xuất phenylalanin, zadaxin, nitazoxanit (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanit, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975 (isatoribin), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, và NIM811 và chất mang và tá dược được dùng.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế này đề cập đến dược chất phối hợp bao gồm:

a) dược phẩm đầu tiên chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, solvat, hoặc este của chúng; và

b) dược phẩm thứ hai chứa ít nhất một tác nhân có hoạt tính điều trị bổ sung, được chọn từ nhóm gồm hợp chất ức chế proteaza của virus HIV, chất ức chế men sao chép ngược không nucleosit của virus HIV, chất ức chế men sao chép ngược nucleosit của virus HIV, chất ức chế men sao chép ngược nucleotit của virus HIV, chất ức chế enzym integrase của virus HIV, chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, chất ức chế gp120, chất ức chế CCR5, các interferon, các chất tương tự ribavirin, chất ức chế proteaza NS3, chất ức chế alpha-glucosidaza 1, các chất bảo vệ gan, chất ức chế không nucleosit của HCV, và các thuốc khác dùng cho điều trị HCV, và sự kết hợp các hợp chất này.

Sự kết hợp các hợp chất có công thức I và các chất có hoạt tính điều trị bổ sung có thể được chọn lọc để điều trị các bệnh nhân bị nhiễm HCV và các tình trạng bệnh khác, chẳng hạn như nhiễm HIV. Theo đó, các hợp chất có công thức I có thể được kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất có ích cho việc điều trị HIV, chẳng hạn như hợp chất

ức chế enzym proteaza của virus HIV, chất ức chế men sao chép ngược không nucleosit của HIV, chất ức chế men sao chép ngược nucleosit của HIV, chất ức chế men sao chép ngược nucleotit của HIV, chất ức chế enzym integraza của HIV, chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, chất ức chế gp120, chất ức chế CCR5, các interferon, các chất tương tự ribavirin, các chất ức chế enzym proteaza NS3, các chất ức chế enzym polymeaza NS5b, chất ức chế enzym alpha-glucosidaza 1, chất bảo vệ gan, chất ức chế không nucleosit của HCV, và các dược chất khác dùng cho điều trị HCV.

Cụ thể hơn, một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm gồm 1) chất ức chế enzym proteaza của HIV, như là, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brexanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, và GW640385X, DG17, PPL-100, 2) chất ức chế men sao chép ngược không nucleosit của HIV, như là, capravirin, emivirin, delaviridin, efavirenz, nevirapin, (+) calanolit A, etravirin, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, và TMC-120, TMC-278 (rilpivirin), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) chất ức chế men sao chép ngược nucleosit của HIV, như là, zidovudin, emtricitabin, didanosin, stavudin, zalcitabin, lamivudin, abacavir, amdoxovir, elvucitabin, alovudin, MIV-210, racivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, emtricitabin, phosphazit, fozivudin tidoxil, fosalvudin tidoxil, apricitabin (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudin, abacavir + lamivudin + zidovudin, zidovudin + lamivudin, 4) chất ức chế men sao chép ngược nucleotit của HIV, như là, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabin, tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabin + efavirenz, và adefovir, 5) chất ức chế enzym integraza của HIV, như là, curcumin, dẫn xuất của curcumin, axit chicoric, dẫn xuất của axit chicoric, axit 3,5-dicaffeoylquinic, dẫn xuất của axit 3,5-dicaffeoylquinic, axit aurintricarboxylic, dẫn xuất của axit aurintricarboxylic, phenetyl este của axit caffeic, dẫn xuất của phenetyl este của axit caffeic, tyrphostin, dẫn xuất của tyrphostin, quercetin, dẫn xuất của quercetin, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, và L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) chất ức chế gp41, như là, enfuvirtide, sifuvirtide, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX, và REP 9, 7) chất ức chế CXCR4, như là,

AMD-070, 8) chất ức chế xâm nhập, như là, SP01A, TNX-355, 9) chất ức chế gp120, như là, BMS-488043 và BlockAide/CR, 10) chất ức chế enzym G6PD và NADH-oxidaza, như là, immunitin, 10) chất ức chế CCR5, như là, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004, và maraviroc, 11) interferon, như là, rIFN-alpha 2b pegyl hóa, rIFN-alpha 2a pegyl hóa, rIFN-alpha 2b, IFN alpha-2b XL, rIFN-alpha 2a, chất tương đồng IFN alpha, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegyl hóa, interferon alpha dùng qua đường miệng, feferon, reaferon, intermax alpha, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega cùng với DUROS, và albuferon, 12) chất tương tự ribavirin, như là, rebetol, copegus, levovirin, VX-497, và viramidin (taribavirin) 13) chất ức chế NS5a, như là, A-831, A-689, và BMS-790052, 14) chất ức chế enzym polymeraza NS5b, như là, NM-283, valopicitabin, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, và XTL-2125, 15) chất ức chế enzym proteaza NS3, như là, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, và BILN-2065, 16) chất ức chế enzym alpha-glucosidaza 1, như là, MX-3253 (celgosivir) và UT-231B, 17) chất bảo vệ gan, như là, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, và LB-84451, 18) chất ức chế không nucleosit của HCV, như là, dẫn xuất của benzimidazol, dẫn xuất của benzo-1,2,4-thiadiazin, và dẫn xuất của phenylalanin, 19) các thuốc khác dùng cho điều trị bệnh viêm gan C, như là, zadaxin, nitazoxanide (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanide, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975 (isatoribin), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, và NIM811, 19) chất bổ trợ được, như là, BAS-100 và SPI452, 20) chất ức chế RNAza H, như là, ODN-93 và ODN-112, 21) các chất kháng HIV khác, như là, VGV-1, PA-457 (bevirimat), ampligen, HRG214, cytolin, polymun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889, và PA-1050040.

Các chất chuyển hóa của hợp chất theo sáng chế

Các sản phẩm chuyển hóa *in vivo* của hợp chất như đã mô tả ở đây cũng thuộc phạm vi của sáng chế này. Các sản phẩm như vậy có thể dẫn ví dụ từ sự oxi hóa, khử, thủy phân, amin hóa, este hóa và tương tự như vậy của hợp chất được dùng, chủ yếu là do các quá trình enzym. Theo đó, sáng chế bao gồm các hợp chất được tạo ra bằng quy trình có sự tiếp xúc hợp chất theo sáng chế với động vật có vú với khoảng thời gian đủ

để tạo ra sản phẩm chuyển hóa của chúng. Những sản phẩm như vậy thường được xác định bằng cách chuẩn bị một hợp chất theo sáng chế có đánh dấu phóng xạ (ví dụ, C^{14} hoặc H^3), dùng qua đường ruột với một liều hợp lý (chẳng hạn hơn khoảng 0,5 mg/kg) cho các con vật như, chuột, chuột nhắt, chuột bạch, khỉ, hoặc cho người, với lượng thời gian đủ để quá trình chuyển hóa có thể xảy ra (thường là từ khoảng 30 giây đến 30 giờ) và tách các sản phẩm chuyển hóa của chúng khỏi các mẫu nước tiểu, máu hoặc các mẫu sinh học khác. Các sản phẩm này dễ dàng được tách vì chúng đã được đánh dấu phóng xạ (các sản phẩm khác được tách bằng cách sử dụng các kháng thể có thể kết hợp các epitope tồn tại trong chất chuyển hóa). Cấu trúc của các chất chuyển hóa này được xác định bằng cách thông thường, chẳng hạn, bằng phương pháp phân tích phổ MS hoặc phương pháp phân tích phổ NMR. Nói chung, cách phân tích các chất chuyển hóa được thực hiện theo cách tương tự như nghiên cứu các chất chuyển hóa của thuốc đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các sản phẩm chuyển hóa này, miễn là không có trong *in vivo*, rất hữu ích cho các thử nghiệm chuẩn đoán cho liệu điều trị của hợp chất theo sáng chế thậm chí ngay cả khi bản thân các sản phẩm này không có hoạt tính ức chế HCV.

Các phương pháp xác định tính ổn định của hợp chất trong dịch tiết đường tiêu hóa đã được biết đến.

Các phương pháp đưa ra làm ví dụ cho việc điều chế hợp chất theo sáng chế

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp bào chế các dược phẩm theo sáng chế. Các dược phẩm này được bào chế bằng các kỹ thuật thích hợp bất kỳ trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Nhiều kỹ thuật như vậy đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tuy nhiên, nhiều trong số các kỹ thuật đã biết đã được xây dựng trong tuyển tập Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, New York), Tập 1, Ian T. Harrison và Shuyen Harrison, 1971; Tập 2, Ian T. Harrison và Shuyen Harrison, 1974; Tập 3, Louis S. Hegedus và Leroy Wade, 1977; Tập 4, Leroy G. Wade, Jr., 1980; Tập 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; và Tập 6, Michael B. Smith; cũng như trong March, J., Advanced Organic Chemistry, Third Edition, (John Wiley & Sons, New York, 1985), Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes, Barry M. Trost, Editor-in-Chief (Pergamon Press, New York, 1993 printing). Các phương pháp khác thích hợp cho việc điều chế hợp chất theo sáng chế được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2006/020276.

Một số phương pháp đưa ra làm ví dụ cho việc bào chế dược phẩm theo sáng chế đã được đề cập trong các sơ đồ và ví dụ sau. Các phương pháp này nhằm mục đích minh họa bản chất của các kỹ thuật điều chế này và không giới hạn phạm vi ứng dụng của các phương pháp.

Nhìn chung, các điều kiện phản ứng như nhiệt độ, thời gian phản ứng, dung môi, các phương thức chấm dứt phản ứng hóa học, và các điều kiện tương tự, đều phổ biến trong lĩnh vực kỹ thuật này cho phản ứng đặc trưng được thực hiện. Tài liệu tham khảo trích dẫn, cùng với tài liệu đã được trích dẫn trong đó, đều chứa các mô tả chi tiết về các điều kiện này. Thường thì nhiệt độ sẽ là -100°C đến 200°C , dung môi sẽ là aprotic hoặc protic, và thời gian phản ứng sẽ là 10 giây đến 10 ngày. Thông thường giai đoạn chấm dứt phản ứng hóa học bao gồm việc dập tắt bằng thuốc thử không phản ứng bất kỳ sau khi phân cắt thành hệ thống lớp nước và lớp hữu cơ (chiết) và tách lớp có chứa sản phẩm.

Phản ứng oxi hóa và phản ứng khử thường được thực hiện ở nhiệt độ gần nhiệt độ trong phòng (khoảng 20°C), tuy nhiên phản ứng khử hydrua kim loại thường thực hiện ở nhiệt độ giảm từ 0°C xuống -100°C , dung môi cho quá trình khử thường là aprotic, còn dung môi cho quá trình oxi hóa có thể là protic hoặc aprotic. Thời gian phản ứng được điều chỉnh để đạt được những chuyển đổi mong muốn.

Phản ứng ngưng tụ thường được thực hiện ở nhiệt độ gần nhiệt độ trong phòng, tuy nhiên các phản ứng ngưng tụ không cân bằng và các phản ứng ngưng tụ được kiểm soát bởi động lực thì thực hiện ở nhiệt độ giảm (0°C xuống -100°C) là phổ biến. Dung môi có thể là protic (phổ biến trong các phản ứng cân bằng) hoặc aprotic (phổ biến trong các phản ứng được kiểm soát bởi động lực).

Các kỹ thuật tổng hợp chuẩn như phản ứng loại đẳng phí các sản phẩm phụ và sử dụng các điều kiện của phản ứng khan (tức là môi trường khí trơ) là phổ biến trong lĩnh vực kỹ thuật này và sẽ được chấp nhận khi ứng dụng.

Thuật ngữ “xử lý”, “sự xử lý”, “cách xử lý”, và các thuật ngữ tương tự, khi được sử dụng kết hợp với hoạt động tổng hợp hóa học, thì có nghĩa là tiếp xúc, trộn, phản ứng, cho phép phản ứng, cho tiếp xúc, và các thuật ngữ khác phổ biến trong lĩnh vực kỹ thuật này để biểu thị rằng, một hoặc nhiều thực thể hóa học được xử lý theo cách chuyển nó sang một hoặc nhiều thực thể hóa học khác. Điều này có nghĩa là: “xử lý hợp chất một với hợp chất hai” đồng nghĩa với “cho hợp chất một phản ứng với hợp

chất hai”, “tiếp xúc hợp chất một với hợp chất hai”, “phản ứng hợp chất một với hợp chất hai”, và các cách diễn đạt khác phổ biến trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ để biểu thị một cách hợp lý rằng hợp chất một được “xử lý”, “phản ứng”, “cho phản ứng”, v.v., với hợp chất hai. Chẳng hạn, xử lý chỉ cách thức hợp lý và thông thường được cho phép phản ứng trong lĩnh vực hóa hữu cơ. Nồng độ bình thường (từ 0,01M đến 10M, đặc trưng là từ 0,1M đến 1M), nhiệt độ (từ -100°C đến 250°C, đặc trưng là từ -78°C đến 150°C, đặc trưng hơn là từ -78°C đến 100°C, đặc trưng hơn nữa là từ 0°C đến 100°C), các bình phản ứng (đặc trưng là bằng thủy tinh, nhựa, kim loại, pha lê), dung môi, áp suất, khí quyển (đặc trưng là không khí cho các phản ứng không nhạy cảm với oxi và nước, hoặc nitơ hoặc argon cho các phản ứng nhạy cảm với nitơ và nước), v.v., đã được dự định, trừ khi có các quy định khác. Kiến thức về các phản ứng tương tự trong lĩnh vực kỹ thuật tổng hợp hữu cơ được sử dụng trong việc chọn các điều kiện và thiết bị để “xử lý” trong quy trình được đưa ra. Cụ thể, một trong những kỹ năng thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật tổng hợp hữu cơ là chọn điều kiện và thiết bị phản ứng hợp lý để thực hiện thành công các phản ứng hóa học của các quy trình đã mô tả dựa trên kiến thức về lĩnh vực kỹ thuật này.

Sự thay đổi trong từng ví dụ và sơ đồ đưa ra làm dẫn chứng (sau đây gọi là “các sơ đồ đưa ra làm ví dụ”) dẫn đến các chất tương tự khác nhau của sản phẩm vật liệu đưa ra làm ví dụ cụ thể. Các trích dẫn đối chứng trên đây mô tả phương pháp phù hợp thuộc lĩnh vực tổng hợp hữu cơ được ứng dụng cho những thay đổi này.

Trong mỗi sơ đồ đưa ra làm ví dụ, có thể có sự thuận lợi cho việc tách các sản phẩm phản ứng ra khỏi một chất khác và/hoặc ra khỏi vật liệu khởi đầu. Các sản phẩm mong muốn trong từng bước hoặc chuỗi các bước được tách và/hoặc tinh chế (sau đây gọi là được tách) thành các chất đồng nhất mong muốn bằng các kỹ thuật phổ biến trong lĩnh vực này. Thường thì quá trình tách này liên quan đến việc chiết nhiều pha, kết tinh từ dung môi hoặc hỗn hợp dung môi, chưng cất, thăng hoa hoặc sắc ký. Sắc ký có thể liên quan đến một số các phương pháp bất kỳ như các phương pháp và thiết bị sắc ký pha đảo hoặc pha thường; sắc ký loại trừ kích thước; sắc ký trao đổi ion; sắc ký lỏng cao áp hiệu năng cao, trung bình, và thấp; các phân tích quy mô nhỏ; sắc ký liên tục bằng phương pháp sắc ký di chuyển giường mô phỏng (SMB) và phương pháp sắc ký lớp mỏng và dày điều chế, cũng như các kỹ thuật sắc ký nhanh và sắc ký lớp mỏng quy mô nhỏ.

Loại khác là các phương pháp liên quan đến việc xử lý hỗn hợp với thuốc thử được chọn để liên kết hoặc để tách các sản phẩm mong muốn, nguyên liệu khởi đầu không phản ứng, sản phẩm phụ của phản ứng, hoặc tương tự. Các thuốc thử như vậy bao gồm các chất hút bám hoặc các chất hấp phụ như than hoạt tính, rây phân tử, môi trường trao đổi ion hoặc tương tự. Ngoài ra các thuốc thử này có thể là axit trong trường hợp vật chất có tính bazơ, là bazơ trong trường hợp vật chất có tính axit, các thuốc thử kết hợp như kháng thể, protein liên kết, chất tạo phức chọn lọc như ete vòng, thuốc thử chiết ion lỏng/lỏng (LIX), hoặc tương tự.

Việc chọn lọc các phương pháp tách phù hợp phụ thuộc vào đặc tính của các chất liên quan. Ví dụ nhiệt độ sôi, và trọng lượng phân tử trong chưng cất và thăng hoa, sự hiện diện hoặc vắng mặt của nhóm chức có cực trong sắc ký, sự ổn định của chất trong môi trường axit và bazơ trong quá trình chiết nhiều pha, và các đặc tính tương tự. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ áp dụng các kỹ thuật thích hợp nhất để đạt được quá trình phân tách mong muốn.

Chất đồng phân lập thể đơn, như chất đồng phân đối ảnh, về cơ bản là không lẫn các chất đồng phân lập thể có thể thu được bằng cách chuyển hóa hỗn hợp raxemic bằng cách sử dụng phương pháp như phương pháp tạo thành các chất đồng phân đối quang bằng cách sử dụng tùy ý các chất có hoạt tính chuyển hóa (Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113, 3) 283-302). Hỗn hợp raxemic của hợp chất không đối xứng theo sáng chế có thể được tách và cô lập bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, bao gồm: (1) phương pháp tạo thành các ion, muối đồng phân không đối quang cùng với hợp chất không đối xứng và tách bởi phương pháp kết tinh phân đoạn hoặc các phương pháp khác, (2) tạo thành hợp chất đồng phân không đối quang cùng với các thuốc thử dẫn xuất hóa không đối xứng, tách các chất đồng phân không đối quang, và chuyển thành các chất đồng phân không đối quang tinh khiết, và (3) tách các chất đồng phân không đối quang đã được làm giàu hoặc tinh khiết dưới các điều kiện không đối xứng.

Theo phương pháp (1), muối chất đồng phân không đối quang có thể được tạo thành bằng phản ứng của bazơ không đối xứng tinh khiết của chất đồng phân đối hình như brucin, quinin, ephedrin, strychnin, α -metyl- β -phenyletylamin (amphetamin), và các chất tương tự, với các hợp chất không đối xứng có tính axit, chẳng hạn như axit carboxylic và axit sunfonic. Muối chất đồng phân không đối quang này có thể được tách bằng các kết

tinh phân đoạn hoặc bằng phương pháp sắc ký ion. Để tách các đồng phân quang học thông thường của các hợp chất amin, cộng với các axit carboxylic hoặc các axit sunfonic không đối xứng, chẳng hạn như axit camphorsunfonic, axit tartaric, axit mandelic, hoặc axit lactic có thể dẫn đến sự hình thành các muối chất đồng phân không đối quang.

Ngoài ra, theo phương pháp (2), các chất nền được chuyển sang phản ứng với một chất đồng phân đối hình của hợp chất không đối xứng để tạo thành một cặp chất đồng phân không đối quang (Eliel, E. và Wilen, S. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). Các hợp chất không đối quang có thể được tạo thành bằng cách cho các hợp chất không đối xứng phản ứng với các thuốc thử dẫn xuất không đối xứng tinh khiết của chất đồng phân đối hình, như dẫn xuất của mentyl, sau đó tách các chất đồng phân không đối hình rồi thủy phân thu được chất nền đã được làm giàu đối hình và ở dạng tự do. Phương pháp xác định độ tinh khiết quang học liên quan đến việc tạo ra các este không đối xứng, như mentyl este, tức là, (-) mentyl cloformat với sự hiện diện của bazơ, hoặc Mosher este, α -methoxy- α -(triflometyl)phenyl axetat (Jacob III. (1982) *J. Org. Chem.* 47:4165), của hỗn hợp raxemic, và liên quan đến việc phân tích quang phổ NMR với sự hiện diện của 2 chất đồng phân không đối hình của đồng phân atropo. Chất đồng phân không đối hình ổn định của hợp chất đồng phân atropo có thể được tách bằng phương pháp sắc ký pha đảo và sắc ký pha thường sau phương pháp tách naphthyl-isoquinolin của đồng phân atropo (Hoye, T., WO 96/15111). Theo phương pháp (3), hỗn hợp raxemic của 2 chất đồng phân đối hình có thể được tách bằng phương pháp sắc ký sử dụng pha tĩnh không đối xứng (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman và Hall, New York; Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* 513:375-378). Các chất đồng phân đối hình đã được tinh chế hoặc làm giàu có thể được phân biệt bằng các phương pháp được sử dụng để phân biệt các phân tử không đối xứng khác cùng với các nguyên tử cacbon không đối xứng, chẳng hạn như phương pháp góc quay cực và lưỡng sắc tròn.

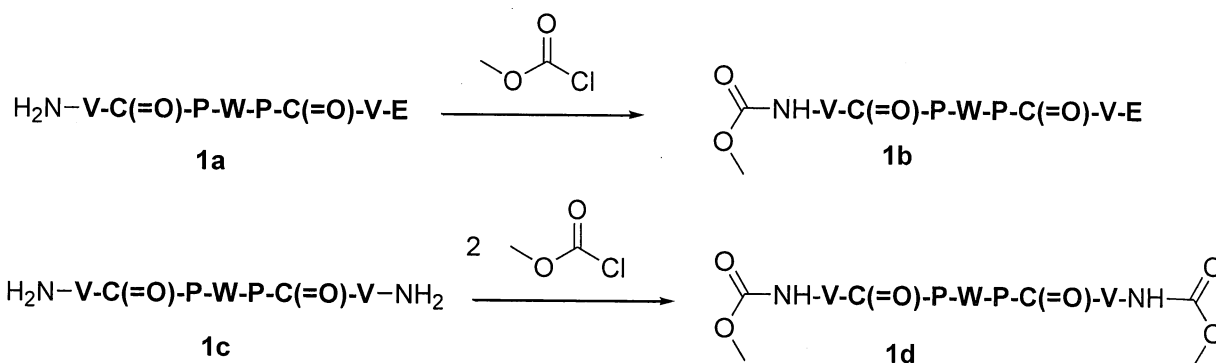
Sơ đồ và các ví dụ thực hiện sáng chế

Khía cạnh chung của các phương pháp đưa ra làm ví dụ này được mô tả dưới đây và trong phần ví dụ. Mỗi sản phẩm của các quy trình sau đây đều được tách tùy ý, cô lập, và/hoặc được tinh chế trước khi sử dụng cho quy trình tiếp theo.

Một số các phương pháp đưa ra làm ví dụ để điều chế hợp chất theo sáng chế cũng được đề cập đến ở đây, như trong các ví dụ dưới đây. Các phương pháp này

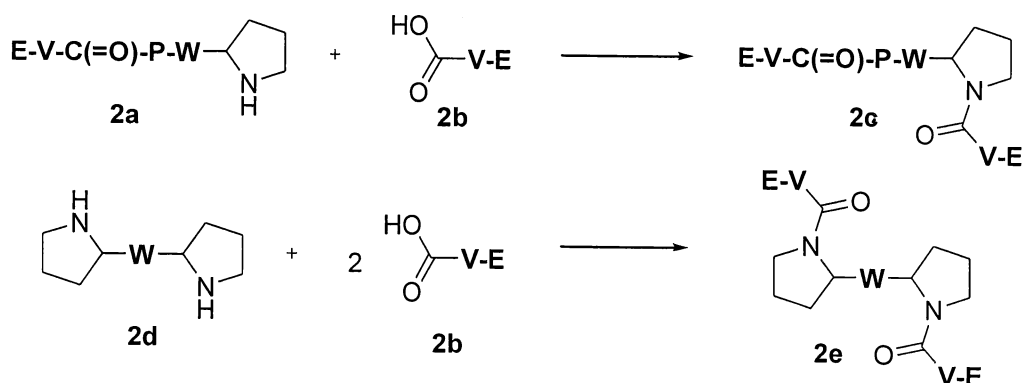
nhằm mục đích minh họa bản chất của các quy trình điều chế này và không giới hạn phạm vi của các phương pháp thích hợp. Các hợp chất cụ thể theo sáng chế có thể được sử dụng như chất trung gian để điều chế các hợp chất khác theo sáng chế. Trong các phương pháp được đưa ra làm ví dụ, thì đoạn E-V- này có thể cũng được viết như R9-. PG biểu thị nhóm bảo vệ đặc trưng cho nhóm chức năng mà nó gắn vào. Việc bổ sung hoặc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn, như được mô tả trong Wuts, P. G. M., Greene, T. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey, 2007.

Sơ đồ 1: Quy trình tổng hợp điển hình của E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E



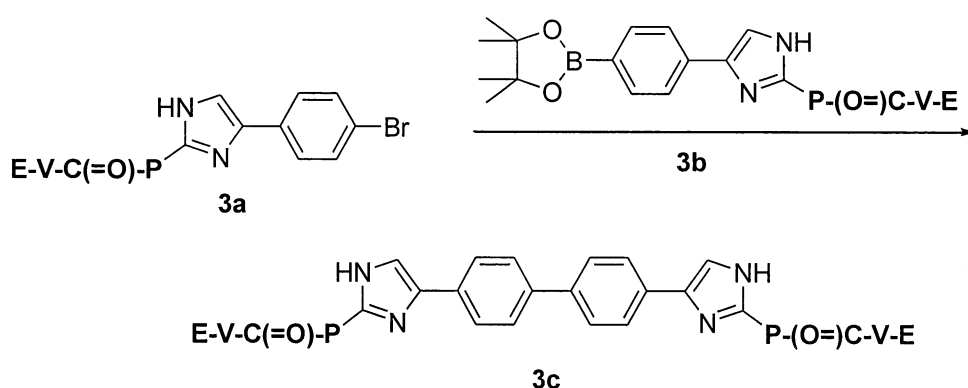
Sơ đồ 1 biểu thị quy trình tổng hợp chung của phân tử E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E theo sáng chế, trong đó, với mục đích minh họa, E là methoxycarbonylamino. Xử lý hợp chất có công thức 1a hoặc 1c cùng với một hoặc hai đương lượng tương ứng của methyl cloformat trong điều kiện có bazơ (ví dụ, natri hydroxit), tạo ra phân tử hợp chất có công thức 1b hoặc 1d.

Sơ đồ 2: Quy trình tổng hợp điển hình của E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E



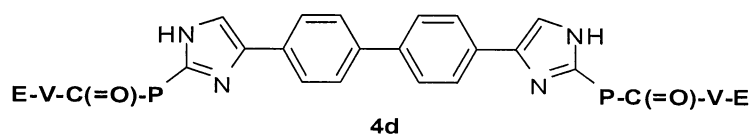
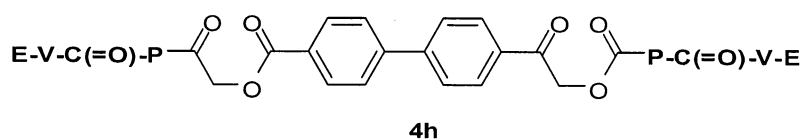
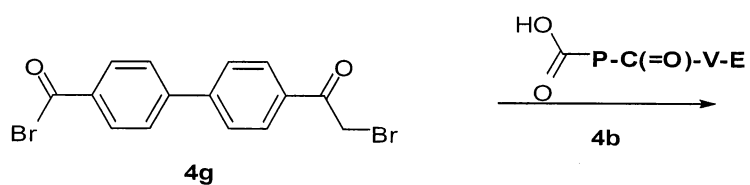
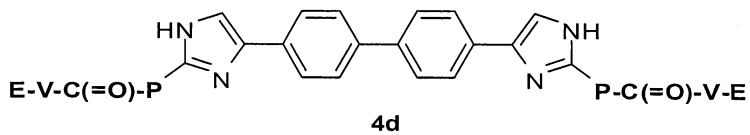
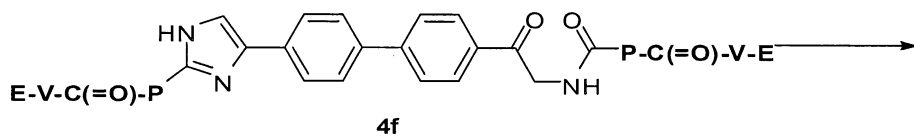
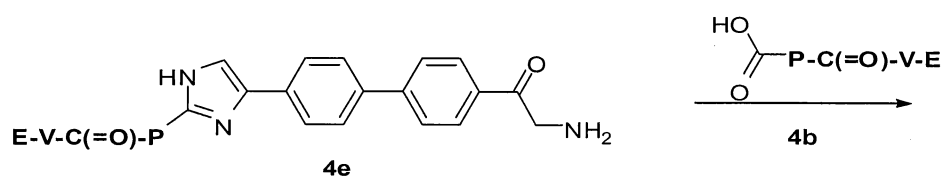
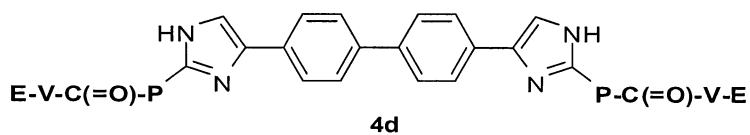
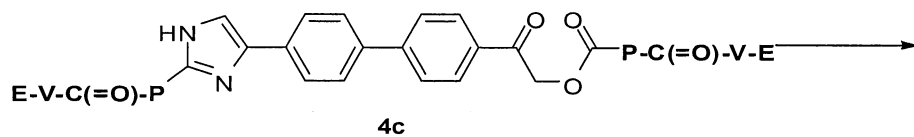
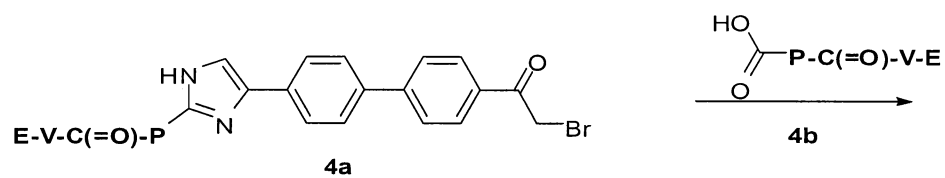
Sơ đồ 2 biểu thị quy trình tổng hợp chung của phân tử E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E theo sáng chế, trong đó, với mục đích minh họa, P là pyrrolidin. Sự liên kết amin có công thức 2a với axit 2b được thực hiện bằng cách sử dụng một thuốc thử liên kết peptit (ví dụ, HATU), tạo ra phân tử hợp chất có công thức 2c. Ngoài ra, amin có công thức 2d được liên kết với hai đương lượng hợp chất có công thức 2b trong điều kiện tương tự, tạo ra phân tử hợp chất có công thức 2e.

Sơ đồ 3: Quy trình tổng hợp điển hình của E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E



Sơ đồ 3 biểu thị quy trình tổng hợp chung của phân tử E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E theo sáng chế, trong đó, với mục đích minh họa, W là nhóm có 4 vòng thơm được tạo ra nhờ kim loại chuyển tiếp qua trung gian phản ứng ghép đôi. Với mục đích minh họa, phản ứng Suzuki được sử dụng để liên kết boronic este với nhóm aryl- hoặc là heteroaryl bromua. Boronic este có công thức 3b được liên kết với một thành phần liên kết thích hợp (như phân tử hợp chất có công thức 3a) sử dụng chất xúc tác paladi, chẳng hạn Pd(PPh₃)₄, tạo ra phân tử hợp chất có công thức 3c. Với mỗi kim loại chuyển tiếp qua trung gian phản ứng ghép đôi, thì vai trò của chất ái lực hạt nhân và chất ái lực điện tử có thể được chuyển hóa để tạo ra sản phẩm liên kết giống nhau. Kim loại chuyển tiếp khác qua trung gian phản ứng ghép đôi cho phép tạo W, còn sử dụng các phân liên kết thay thế và các thuốc thử, bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, các liên kết Negishi, Kumada, Stille, và Ullman.

Sơ đồ 4: Quy trình tổng hợp điển hình của E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E

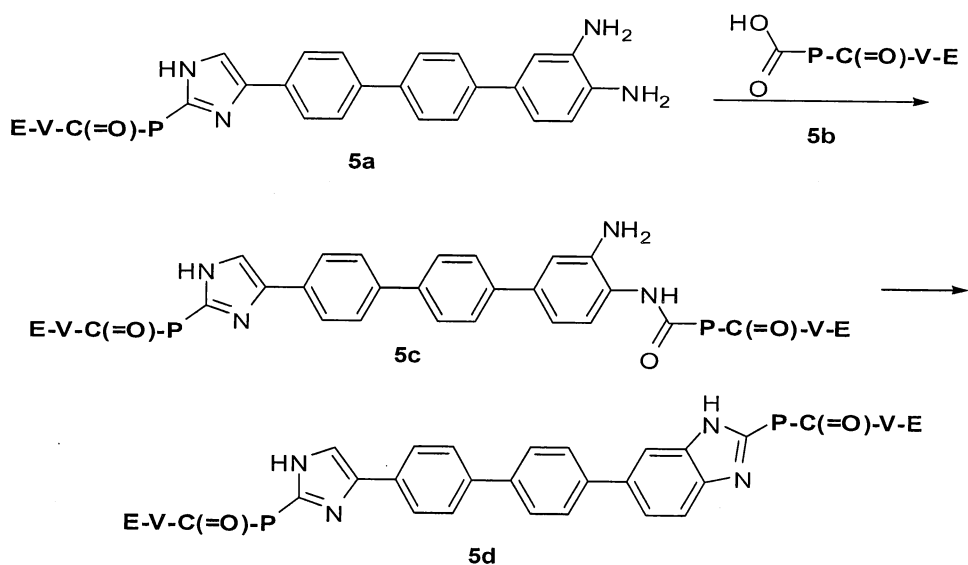


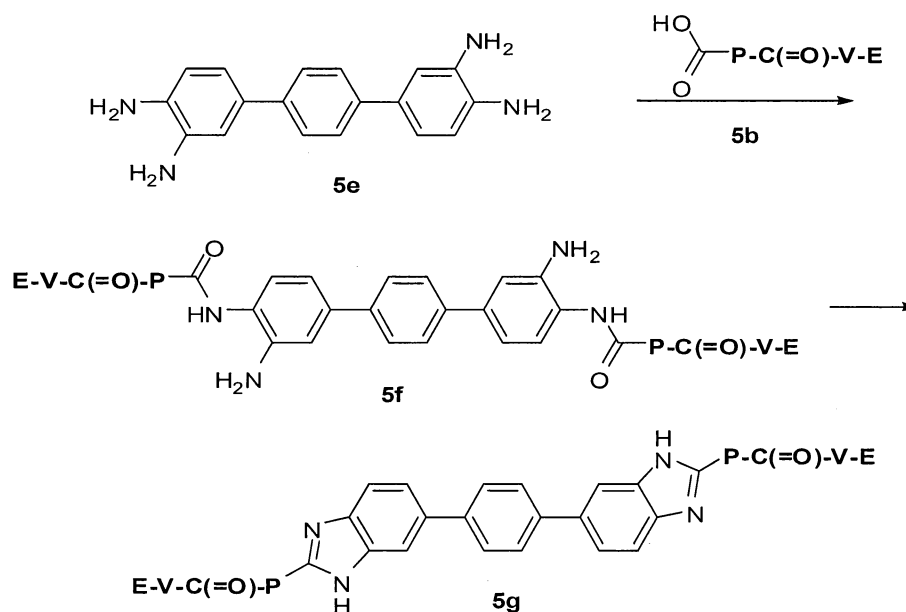
Sơ đồ biểu thị quy trình tổng hợp chung của phân tử E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-

V-E theo sáng chế, trong đó, với mục đích minh họa, W là một đơn vị có 4 vòng thơm được tạo thành bằng cách tạo một vòng imidazol được thể. Sự vòng hóa imidazol được thực hiện bằng cách cho axit có công thức 4b liên kết với một α -haloketon, chẳng hạn như α -bromketon có công thức 4a, trong điều kiện môi trường có bazơ (như Et_3N) tạo ra hợp chất có công thức 4c. Ngoài ra, axit có công thức 4b này được liên kết với α -aminoketon có công thức 4e, trong điều kiện tạo thành amit (như EDC, Et_3N) tạo ra hợp chất có công thức 4f. Phản ứng của hợp chất có công thức 4c hoặc 4f với một amin hoặc muối của amin (chẳng hạn như amoni axetat) tạo ra imidazol có chứa phân tử hợp chất có công thức 4d.

Sự hình thành nhiều vòng imidazol được thực hiện bằng phương pháp tương tự, bắt đầu với bis- α -haloketon như α -bromketon có công thức 4g, tạo ra phân tử hợp chất có công thức 4d.

Sơ đồ 5: Quy trình tổng hợp điển hình E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E

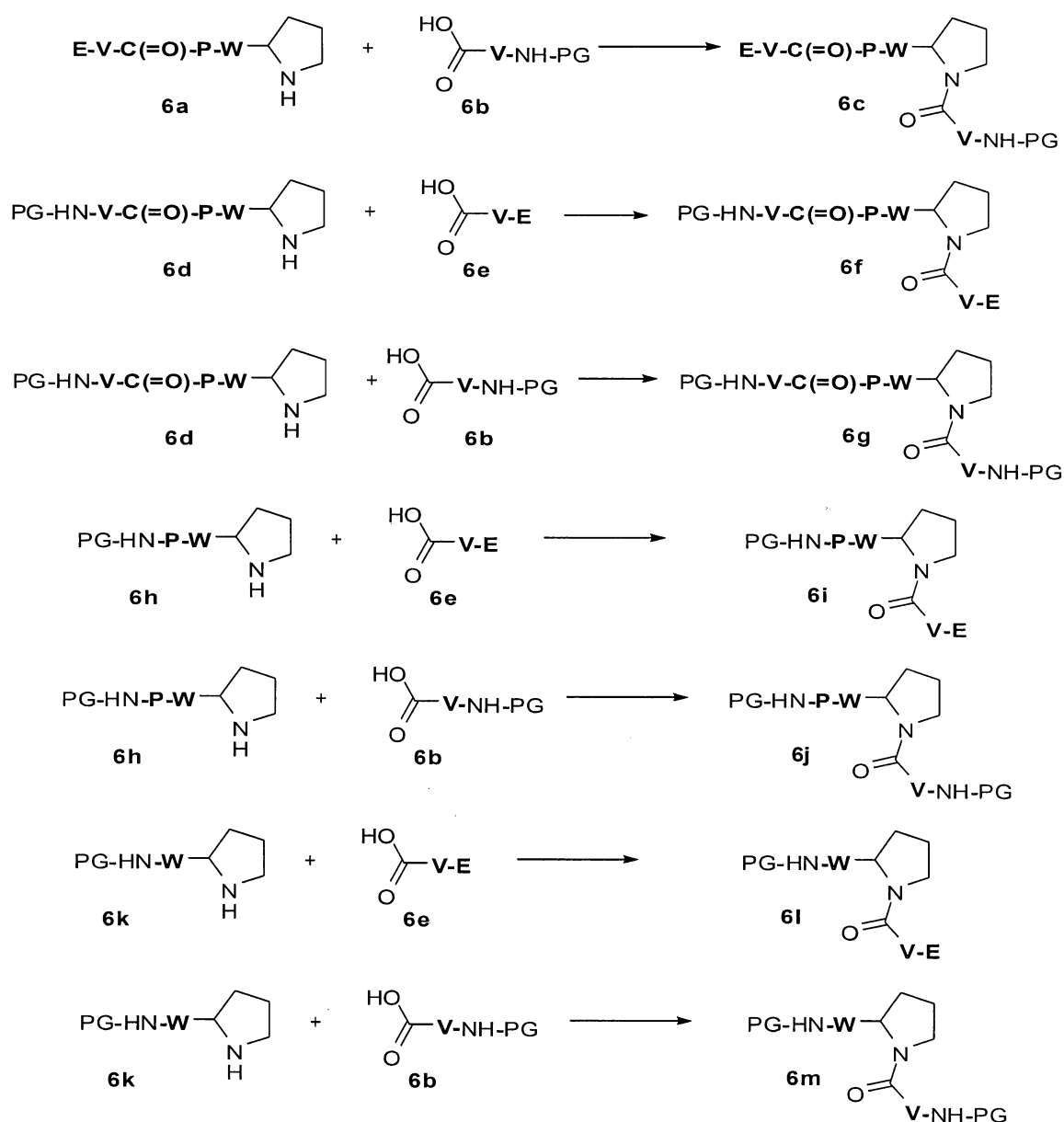




Sơ đồ 5 biểu thị quy trình tổng hợp chung của phân tử E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E theo sáng chế, trong đó, với mục đích minh họa, W là một đơn vị có 4 vòng thơm được tạo thành bằng cách vòng hóa benzimidazol được thể. Sự tạo thành benzimidazol được thực hiện bằng cách cho axit có công thức 5b liên kết với arylamin có công thức 5a, bằng cách sử dụng một thuốc thử liên kết peptit như HATU, tạo ra hợp chất có công thức 5c. Sự vòng hóa của axit có công thức 5c với sự hiện diện của một axit (như axit axetic) tạo ra benzimidazol có chứa phân tử hợp chất có công thức 5d.

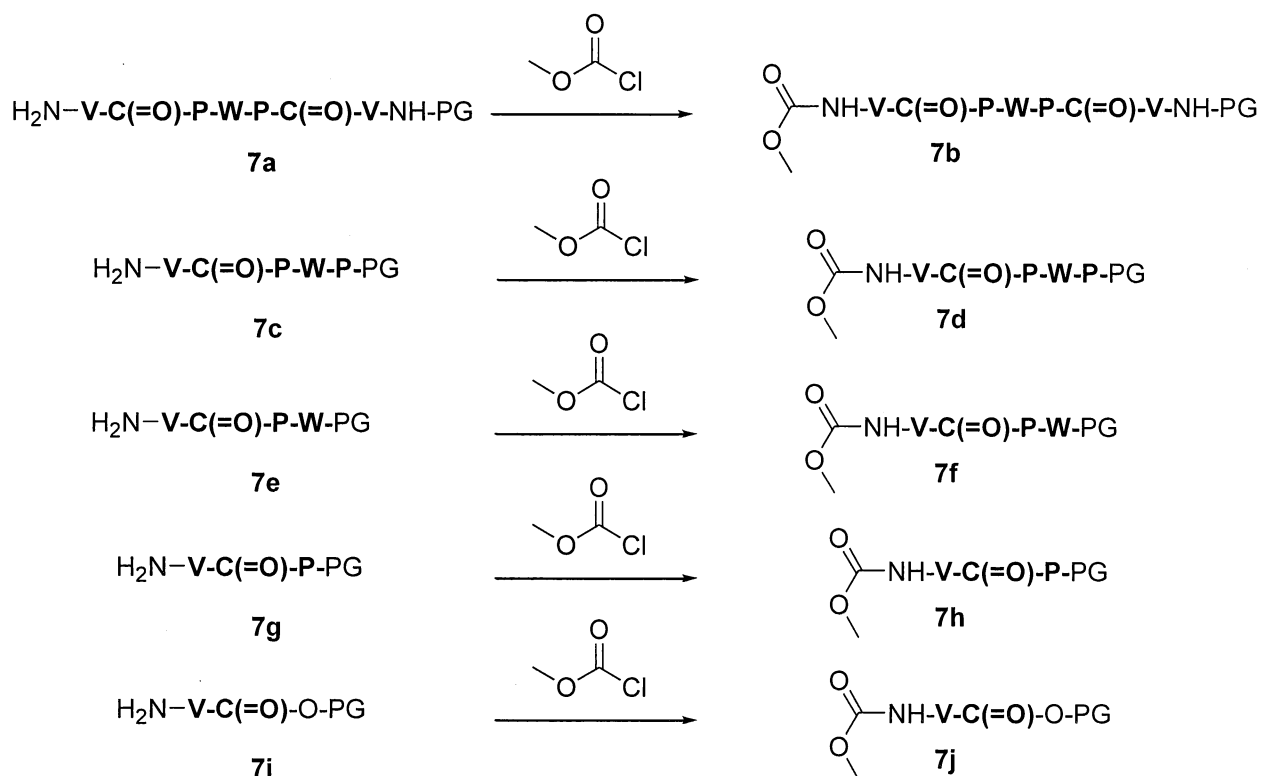
Sự hình thành nhiều benzimidazol được tạo thành bằng phương pháp tương tự, bắt đầu với bis-diamin như hợp chất có công thức 5f, thu được phân tử hợp chất có công thức 5g.

Sơ đồ 6: Quy trình tổng hợp điển hình của $\text{R}^1\text{-V-C(=O)-P-R}^2$



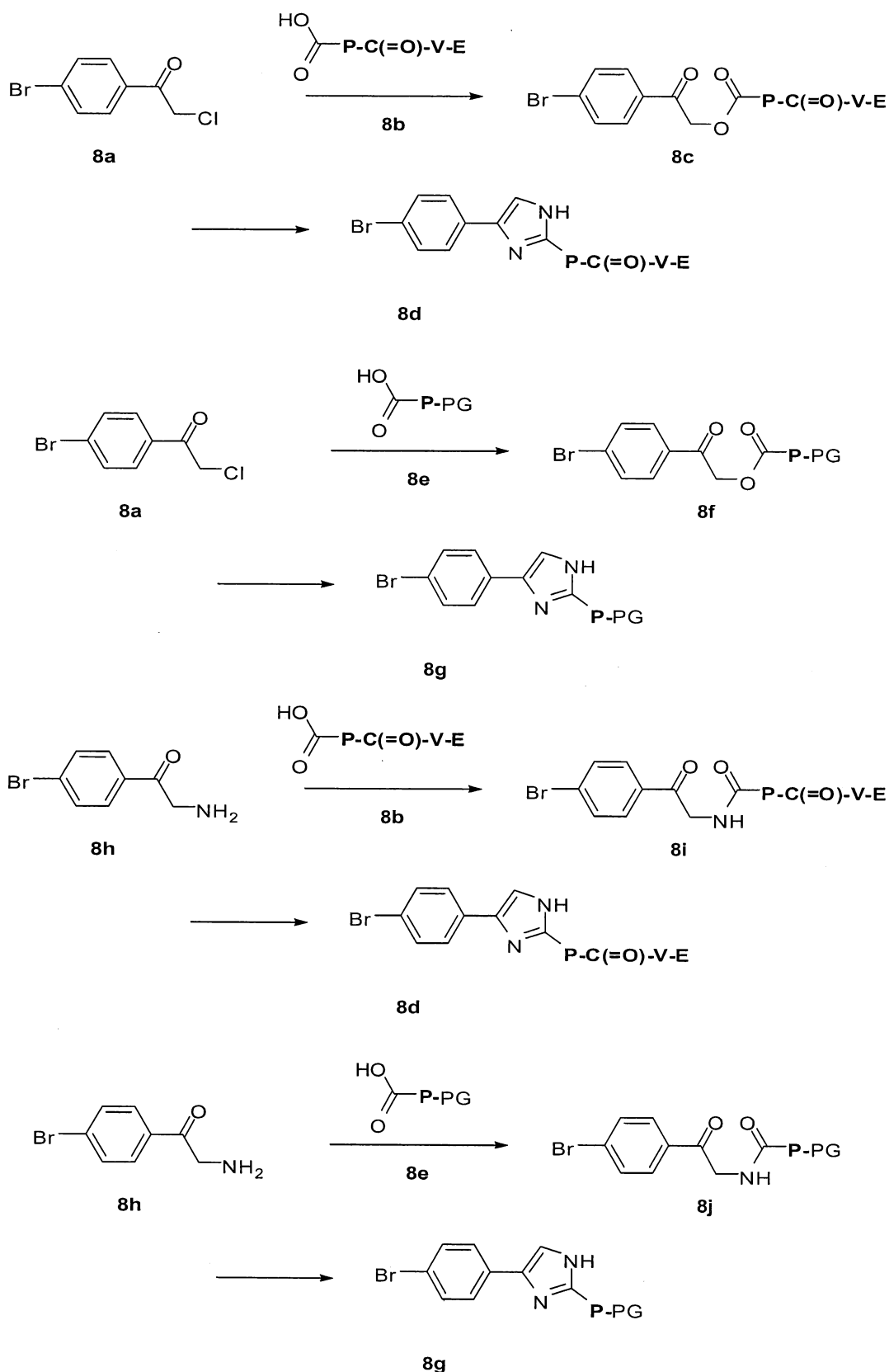
Sơ đồ 6 biểu thị quy trình tổng hợp chung của chất trung gian $R^1\text{-V-C(=O)-P-}$ R^2 , trong đó, với mục đích minh họa, P là pyrrolidin, R^1 là nhóm chung được mô tả như nhóm bảo vệ -E hoặc nhóm bảo vệ amino, và R^2 là nhóm chung được mô tả như -W-P-C(=O)-V-E, -W-P-C(=O)-V-NH-PG, -W-P-NH-PG, hoặc -W-NH-PG. Liên kết của amin có công thức 6a (hoặc 6d, 6h, 6k) với axit có công thức 6b hoặc 6e được hoàn thành bằng cách sử dụng một thuốc thử liên kết peptit (chẳng hạn HATU) tạo ra chất tương ứng có công thức 6c (hoặc 6f, 6g, 6i, 6j, 6l, 6m).

Sơ đồ 7: Quy trình tổng hợp điển hình của E-V-C(=O)-R^1



Sơ đồ 7 biểu thị quy trình tổng hợp chung của chất trung gian E-V-C(=O)-R¹, trong đó, với mục đích minh họa, E là methoxycarbonylamino và R¹ là nhóm chung được mô tả là -P-W-P-C(=O)-V-NH-PG, -P-W-P-PG, -P-W-PG, -P-PG, hoặc -O-PG. Xử lý hợp chất có công thức 7a (hoặc 7c, 7e, 7g, 7i) bằng methyl cloformat trong điều kiện môi trường bazơ (như natri hydroxit) tạo ra phân tử hợp chất có công thức 7b (hoặc 7d, 7f, 7h, 7j).

Sơ đồ 8: Quy trình tổng hợp điển hình của R¹-P-R²

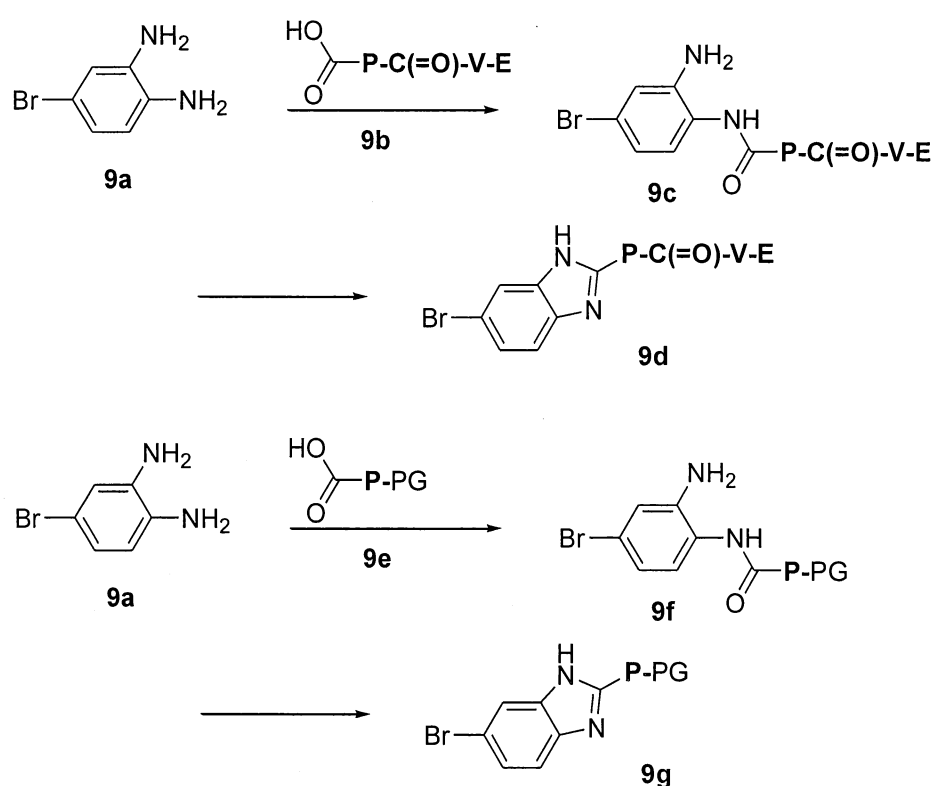


Sơ đồ 8 biểu thị quy trình tổng hợp chung của chất trung gian $\text{R}^1\text{-P-R}^2$, trong đó, với mục đích minh họa, R^1 là $-\text{C}(=\text{O})-\text{V}-\text{E}$ hoặc một nhóm bảo vệ và R^2 là imidazol được thế. Sự tạo thành imidazol được thực hiện bằng cách cho axit có công thức 8b hoặc 8e liên kết với α -haloketon, chẳng hạn α -cloroketon có công thức 8a, trong

điều kiện môi trường bazơ (như Et_3N) thu được hợp chất có công thức 8c hoặc 8f. Ngoài ra, axit có công thức 8b hoặc 8e này còn được liên kết với một α -aminoketon có công thức 8h, trong điều kiện tạo thành amit (như là EDC, Et_3N) thu được hợp chất có công thức 8i hoặc 8j. Phản ứng của hợp chất có công thức 8c (hoặc 8f, 8i, 8j) với amin hoặc muối của amin (như amoni axetat) tạo ra imidazol có chứa phân tử hợp chất có công thức 8d hoặc 8g.

Sự hình thành nhiều imidazol được tạo thành bằng phương pháp tương tự, bắt đầu bằng bis- α -haloketon thu được bis-imiddazol tương ứng.

Sơ đồ 9: Quy trình tổng hợp điển hình của $\text{R}^1\text{-P-R}^2$

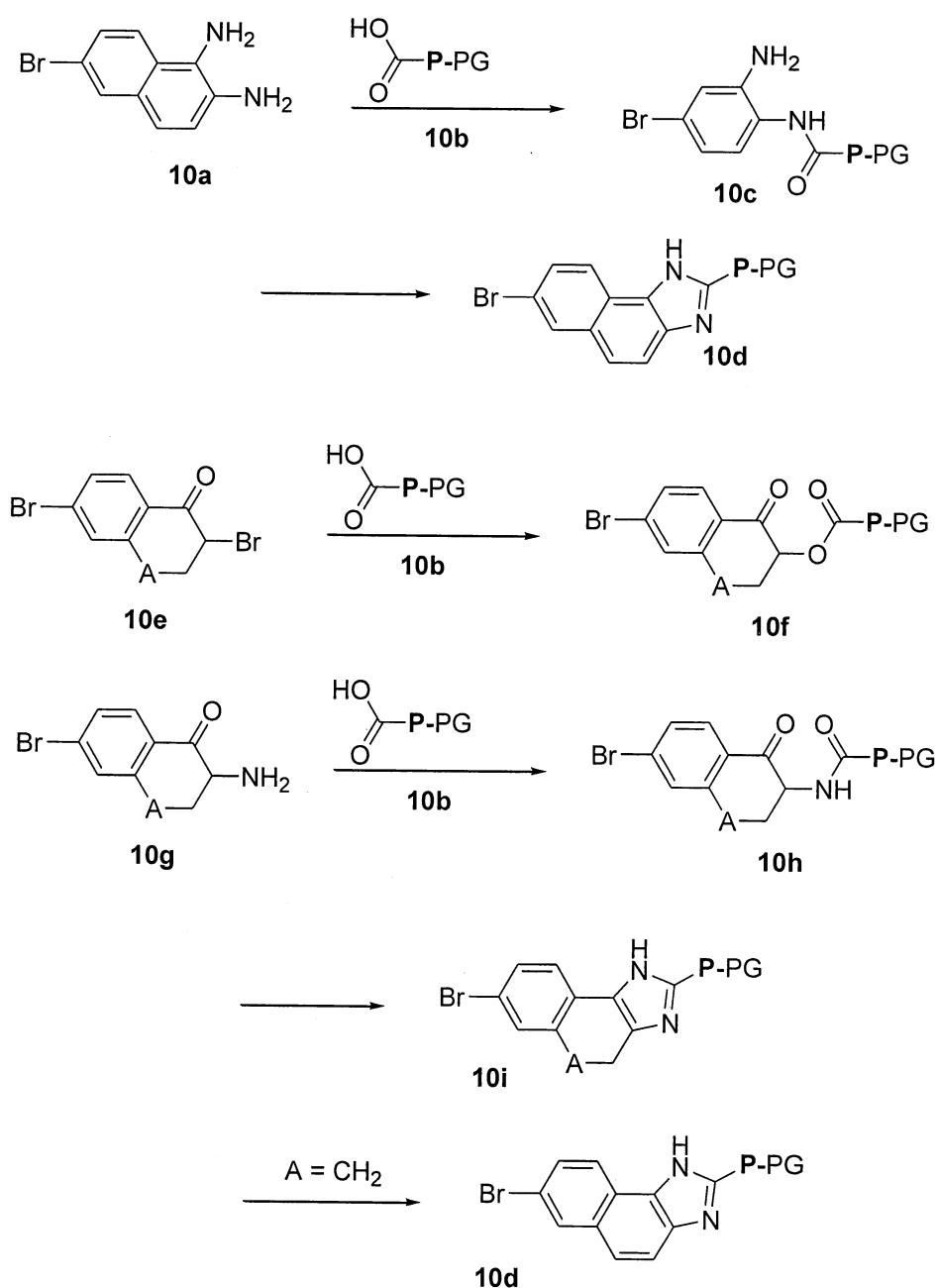


Sơ đồ 9 biểu thị phương pháp tổng hợp chung của chất trung gian $\text{R}^1\text{-P-R}^2$, trong đó, với mục đích minh họa, R^1 là $-\text{C}(=\text{O})\text{-V-E}$ hoặc nhóm bảo vệ và R^2 là benzimidazol được thế. Sự tạo thành benzimidazol này được thực hiện bằng cách cho axit có công thức 9b hoặc 9e liên kết với arylamin có công thức 9a, bằng cách sử dụng thuốc thử liên kết peptit như HATU, thu được hợp chất có công thức 9c hoặc 9d. Sự tạo vòng của amit với sự hiện diện của một axit (như axit axetic) tạo ra benzimidazol có chứa phân tử hợp chất có công thức 9d hoặc 9g.

Sự hình thành nhiều benzimidazol được tạo thành bằng phương pháp tương tự,

bắt đầu bằng bis-diamin thu được bis-benzamidazol tương ứng.

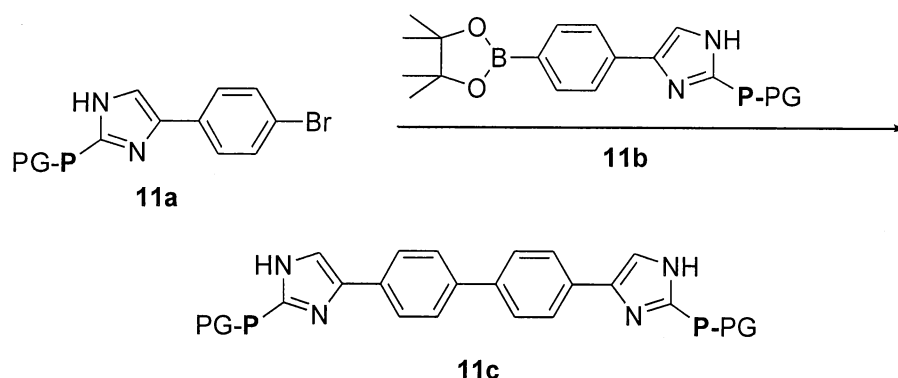
Sơ đồ 10: Quy trình tổng hợp điển hình của R^1 -P- R^2



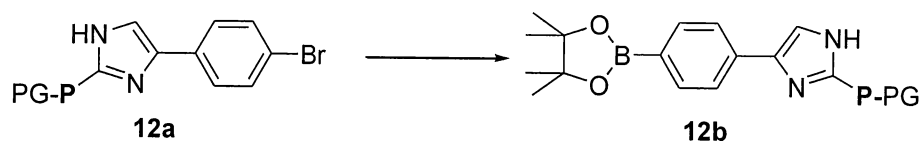
Sơ đồ 10 biểu thị quy trình tổng hợp điển hình của chất trung gian R^1 -P- R^2 , trong đó, với mục đích minh họa, R^1 là nhóm bảo vệ và R^2 là naphthamidazol được thế. Sự tạo thành naphthamidazol này được thực hiện bằng cách cho axit có công thức 10b liên kết với arylamin có công thức 10a, sử dụng một thuốc thử liên kết peptit như HATU, thu được hợp chất có công thức 10c. Sự tạo vòng của amit với sự hiện diện của một axit (như axit axetic) tạo ra benzimidazol có chứa phân tử hợp chất có công thức 10d.

Naphthamidazol này cũng có thể được tạo thành bằng cách cho axit có công thức 10b, trong đó A là O hoặc CH₂, liên kết với một α -haloketon, như α -bromketon có công thức 10e, trong điều kiện môi trường bazơ (như Et₃N) tạo ra hợp chất có công thức 10f. Ngoài ra, axit có công thức 8b này được liên kết với một α -aminoketon có công thức 10g, trong điều kiện môi trường tạo amit (như EDC, Et₃N) tạo ra hợp chất có công thức 10h. Phản ứng của hợp chất có công thức 10f hoặc 10h với amin hoặc muối của amin (như amoni axetat) tạo thành imidazol có chứa phân tử hợp chất có công thức 10i. Khi A là CH₂, sự oxi hóa hợp chất có công thức 10i thành hợp chất có công thức 10d có thể thực hiện bằng cách làm nóng phản ứng với sự hiện diện của MnO₂.

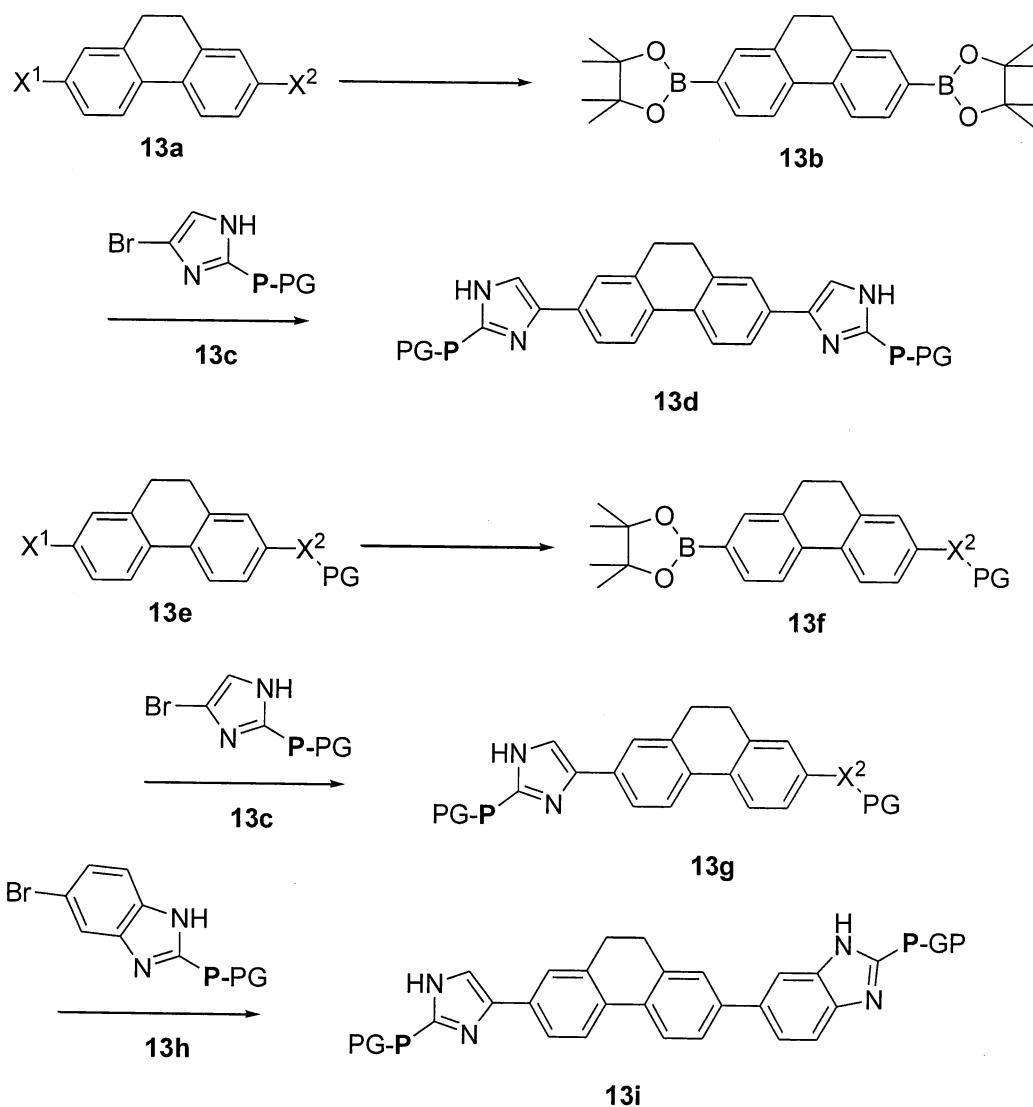
Sơ đồ 11: Quy trình tổng hợp R¹-P-W-P-R²



Sơ đồ 11 biểu thị quy trình tổng hợp chung của chất trung gian R¹-P-W-P-R² của sáng chế, trong đó, với mục đích minh họa, R¹ và R² là các nhóm bảo vệ độc lập và W là một đơn vị có 4 vòng thơm được tạo thành thông qua phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp. Với mục đích minh họa, phản ứng Suzuki này được sử dụng để liên kết boronic este với aryl- hoặc heteroarylbromua. Boronic este có công thức 11b được liên kết với một chất liên kết thích hợp (ví dụ, hợp chất có công thức 11a), sử dụng một chất xúc tác paladi, như Pd(PPh₃)₄, tạo ra hợp chất có công thức 11c. Với mỗi phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp, vai trò của thuốc thử ưa nhân và chất có ái lực với điện có thể được chuyển hóa cho nhau cho nhau để tạo ra sản phẩm liên kết tương tự. Các phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp khác có thể tạo thành W, còn sử dụng các thuốc thử và các chất liên kết thay thế, bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, các liên kết Negishi, Kumada, Stille, và Ullman.

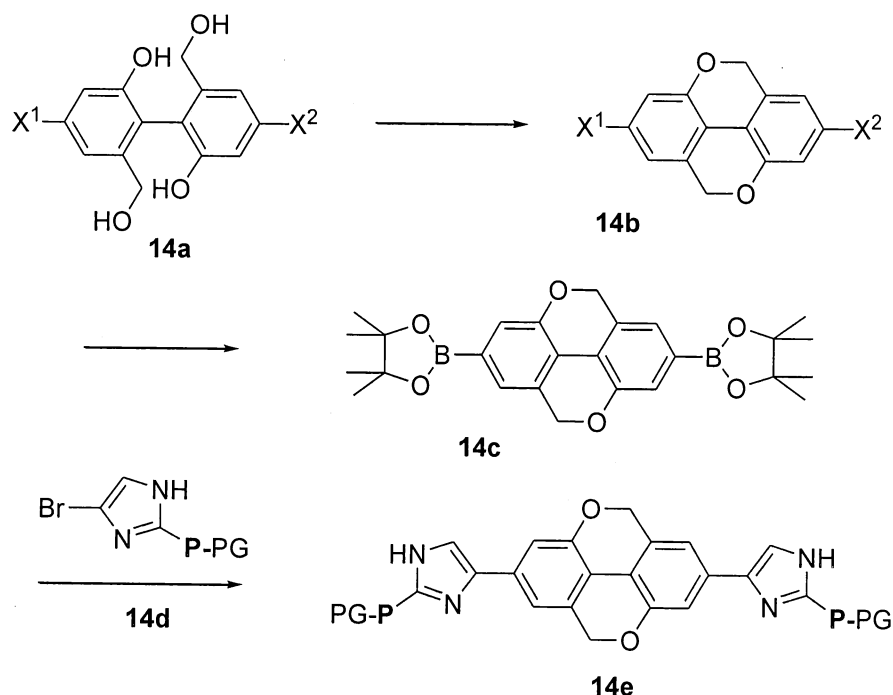
Sơ đồ 12: Quy trình tổng hợp điển hình của R¹-P-R²

Sơ đồ 12 biểu thị quy trình tổng hợp chung của chất trung gian R¹-P-R² của sáng chế, trong đó, với mục đích minh họa, R¹ là nhóm chung được mô tả là một nhóm bảo vệ và R² là một nhóm chung được mô tả là một aryl boronic este. Phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp được sử dụng để tạo boronic este. Xử lý aryl bromua tương ứng bằng chất xúc tác paladi, như PdCl₂(dppf), và nguồn boron như bis(pinacolato)diboron tạo ra boronic este có công thức 12b.

Sơ đồ 13: Quy trình tổng hợp điển hình của R¹-P-W-P-R²

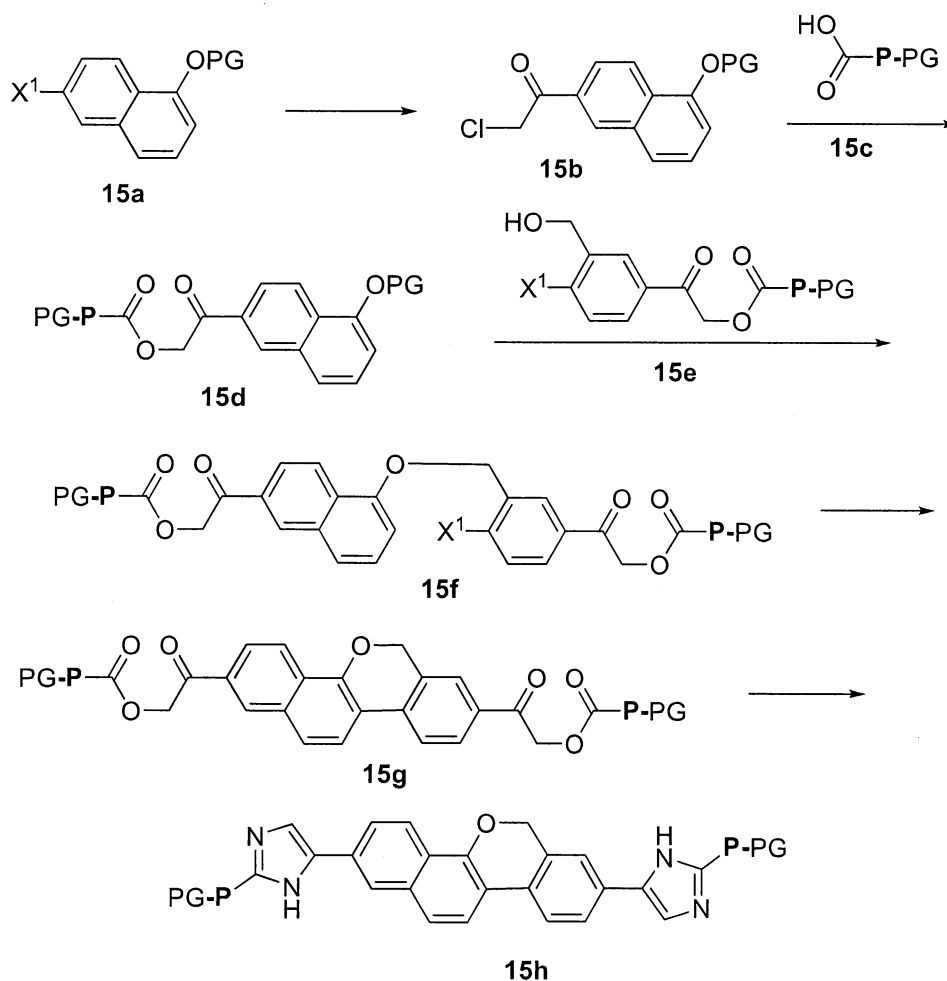
Sơ đồ 13 biểu thị quy trình tổng hợp chung của chất trung gian R^1 -P-W-P- R^2 của sáng chế, trong đó, với mục đích minh họa, R^1 và R^2 là các nhóm bảo vệ độc lập và W là một đơn vị có 3 vòng thơm được tạo thành thông qua phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp. Với mục đích minh họa, W được tạo thành từ một vòng thơm có 3 vòng, trong đó X^1 và X^2 là các halogen độc lập hoặc các halogen tương ứng được bảo vệ thích hợp. Với mục đích minh họa, phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp được sử dụng để tạo boronic este và phản ứng Suzuki này được sử dụng để liên kết boronic este với một heteroaryl bromua. Xử lý hợp chất có công thức 13a hoặc 13e bằng chất xúc tác paladi, như $PdCl_2(dppf)$, và nguồn boron như bis(pinacolato)diboron tạo ra boronic este có công thức 13b hoặc 13f. Boronic este này được liên kết với một chất liên kết thích hợp (như hợp chất có công thức 13c hoặc 13h), sử dụng chất xúc tác paladi, như $Pd(PPh_3)_4$, tạo ra hợp chất có công thức 13d hoặc 13i. Với mỗi phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp, vai trò của thuốc thử ưa nhân và chất có ái lực với điện tử có thể được chuyển hóa cho nhau để tạo ra sản phẩm liên kết tương tự. Các phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp khác có thể tạo thành W, còn sử dụng các thuốc thử và các chất liên kết tương tự, bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, các liên kết Negishi, Kumada, Stille, và Ullman.

Sơ đồ 14: Quy trình tổng hợp điển hình của R^1 -P-W-P- R^2



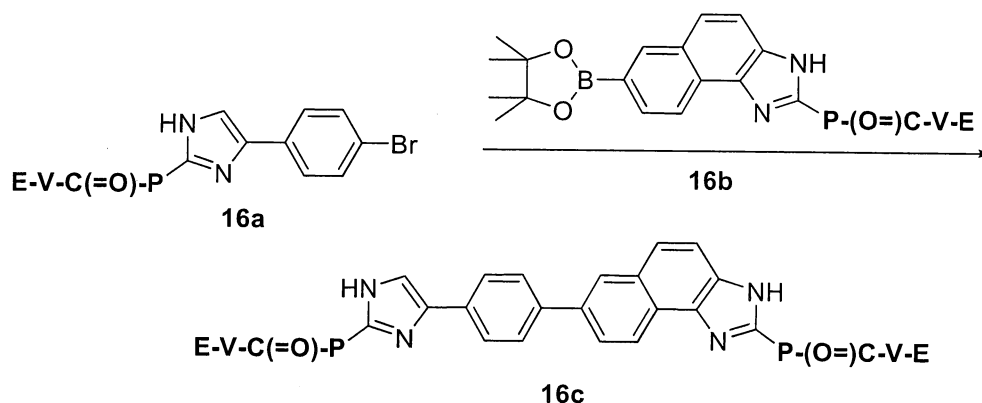
Sơ đồ 14 biểu thị quy trình tổng hợp chung của chất trung gian R^1 -P-W-P- R^2

của sáng chế, trong đó, với mục đích minh họa, R^1 và R^2 là các nhóm bảo vệ độc lập và W là một đơn vị có 3 vòng thơm được tạo thành nhờ phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp. Với mục đích minh họa, W được tạo thành từ vòng thơm có 4 vòng, trong đó X^1 và X^2 là các halogen độc lập hoặc các halogen tương ứng có thể được bảo vệ thích hợp. Sự tạo thành hợp chất có 4 vòng có công thức 14b này có thể được thực hiện từ chất trung gian biphenyl chức năng hóa thích hợp (như hợp chất có công thức 14a) bằng cách hoạt hóa bởi PBr_3 sau khi xử lý bằng bazơ, như cesi carbonat. Với mục đích minh họa, phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp được sử dụng để tạo ra boronic este còn phản ứng Suzuki được sử dụng để liên kết boronic este với heteroaryl bromua. Xử lý hợp chất có công thức 14b bằng chất xúc tác paladi, chẳng hạn $PdCl_2(dppf)$, và nguồn boron chẳng hạn bis(pinacolato)diboron tạo ra boronic este có công thức 14c. Boronic este này được liên kết với chất liên kết thích hợp (như hợp chất có công thức 14d), sử dụng chất xúc tác paladi, như $Pd(PPh_3)_4$, tạo ra hợp chất có công thức 14e. Với mỗi phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp, vai trò của các thuốc thử ura nhân và các chất có ái lực với điện có thể được chuyển hóa cho nhau để tạo ra sản phẩm liên kết tương tự. Các phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp khác có thể tạo ra W, còn sử dụng các thuốc thử các chất liên kết thích hợp, bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, các liên kết Negishi, Kumada, Stille, và Ullman.

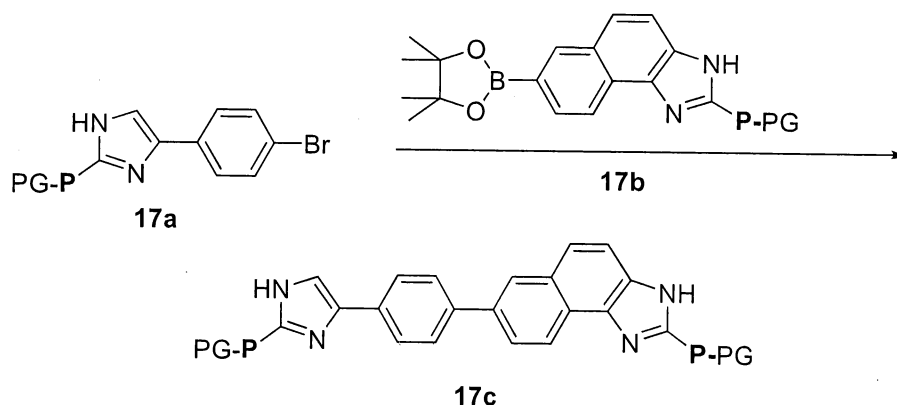
Sơ đồ 15: Quy trình tổng hợp điển hình của R¹-P-W-P-R²

Sơ đồ 15 biểu thị quy trình tổng hợp chung của chất trung gian R¹-P-W-P-R² của sáng chế, trong đó, với mục đích minh họa, R¹ và R² là các nhóm bảo vệ độc lập còn W là một đơn vị có 3 vòng thơm được tạo thành thông qua quá trình vòng hóa của kim loại chuyển tiếp. Với mục đích minh họa, W bao gồm một vòng thơm có 4 vòng. Sự thế nguyên tử hydro bằng kim loại của hợp chất có công thức 15a với *n*-BuLi hoặc *i*-PrMgCl, sau đó xử lý bằng 2-Clo-N-methoxy-N-metyl-axetamid thu được α-haloketon có công thức 15b. Xử lý với một axit, như axit có công thức 15c, trong điều kiện môi trường bazơ (chẳng hạn Et₃N) thu được este có công thức 15d. Hoạt hóa hợp chất có công thức 15e, và xử lý bằng hợp chất có công thức 15d, trong điều kiện môi trường bazơ tạo ra ete có công thức 15f. Sự tạo vòng với sự hiện diện của chất xúc tác của kim loại chuyển tiếp, chẳng hạn Pd(OAc)₂ tạo ra hợp chất có công thức 15g. Phản ứng của hợp chất có công thức 15g này với amin hoặc muối của amin (như amoni axetat) tạo ra imidazol có chứa phân tử hợp chất có công thức 15h.

Sơ đồ 16: Quy trình tổng hợp E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E



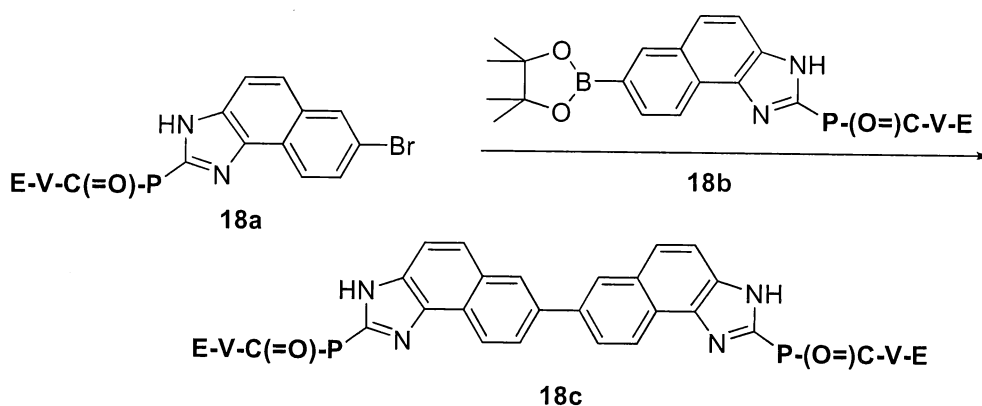
Sơ đồ 16 biểu thị quy trình tổng hợp chung của phân tử E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E của sáng chế, trong đó, với mục đích minh họa, W là một đơn vị có 3 vòng thơm được tạo thành thông qua phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp. Với mục đích minh họa, phản ứng Suzuki này được sử dụng để liên kết boronic este với aryl- hoặc heteroarylbromua. Boronic este có công thức 16b được liên kết với một chất liên kết thích hợp (như hợp chất có công thức 16a), sử dụng chất xúc tác paladi, như $\text{Pd(PPh}_3)_4$, tạo ra hợp chất có công thức 16c. Với mỗi phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp, thì vai trò của thuốc thử ưa nhân và chất có ái lực với điện này có thể chuyển hóa cho nhau để tạo thành sản phẩm liên kết tương tự. Phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp khác có thể tạo thành W, còn sử dụng các thuốc thử và các chất liên kết thích hợp, bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, các liên kết Negishi, Kumada, Stille, và Ullman. Với việc điều chế vòng có 3 vòng thơm kế tiếp nhau có chứa nhóm W, thì sơ đồ chung này có thể ứng dụng thông qua việc chọn lựa các thuốc thử và các chất liên kết chéo thích hợp.

Sơ đồ 17: Quy trình tổng hợp điển hình $\text{R}^1\text{-P-W-P-R}^2$ 

Sơ đồ 17 biểu thị quy trình tổng hợp chung của chất trung gian $\text{R}^1\text{-P-W-P-R}^2$

của sáng chế, trong đó, với mục đích minh họa, R^1 và R^2 là các nhóm bảo vệ độc lập và W là một đơn vị có 3 vòng thơm được tạo thành thông qua phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp. Với mục đích minh họa, phản ứng Suzuki được sử dụng để liên kết boronic este với aryl- hoặc heteroaryl bromua. Boronic este có công thức 17b được liên kết với chất liên kết thích hợp (chẳng hạn hợp chất có công thức 17a), sử dụng chất xúc tác paladi. Với mỗi phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp, vai trò của thuốc thử ưa nhân và chất có ái lực với điện có thể được chuyển hóa cho nhau để tạo thành sản phẩm liên kết tương tự. Phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển hóa khác có thể tạo ra W, còn sử dụng các thuốc thử và các chất liên kết thích hợp, bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, liên kết Negishi, Kumada, Stille, và Ullman. Với việc điều chế vòng có 3 vòng thơm kế tiếp nhau có chứa nhóm W, thì sơ đồ chung này có thể ứng dụng thông qua việc chọn lựa các thuốc thử và các chất liên kết chéo thích hợp.

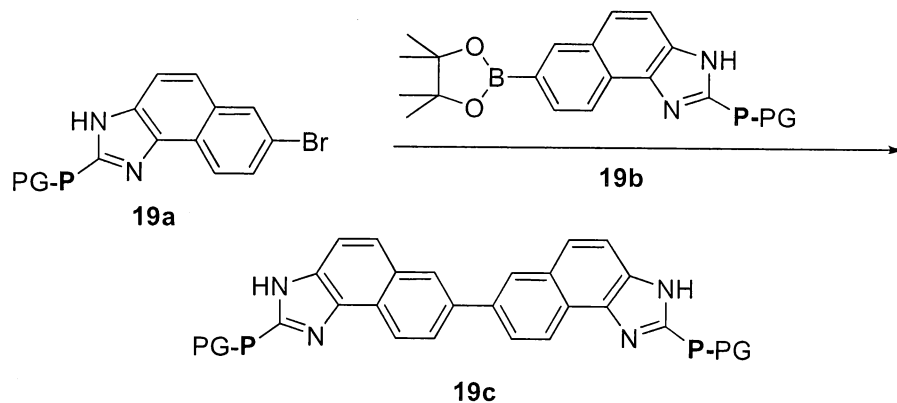
Sơ đồ 18: Quy trình tổng hợp điển hình của E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E



Sơ đồ 18 biểu thị quy trình tổng hợp chung của phân tử E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E của sáng chế, trong đó, với mục đích minh họa, W là một đơn vị có 2 vòng thơm được tạo thành thông qua phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp. Với mục đích minh họa, phản ứng Suzuki được sử dụng để liên kết boronic este với aryl- hoặc heteroaryl bromua. Boronic este có công thức 18b được liên kết với một chất liên kết thích hợp (chẳng hạn hợp chất có công thức 18a), sử dụng chất xúc tác paladi, như là $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, để tạo ra hợp chất có công thức 18c. Với mỗi phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp, thì vai trò của thuốc thử ưa nhân và chất có ái lực với điện có thể được chuyển hóa cho nhau để tạo thành sản phẩm liên kết tương tự. Các phản ứng liên kết gián tiếp của kim loại chuyển tiếp khác có thể tạo thành W, còn sử dụng các thuốc thử và các chất liên kết thích hợp, bao gồm, nhưng

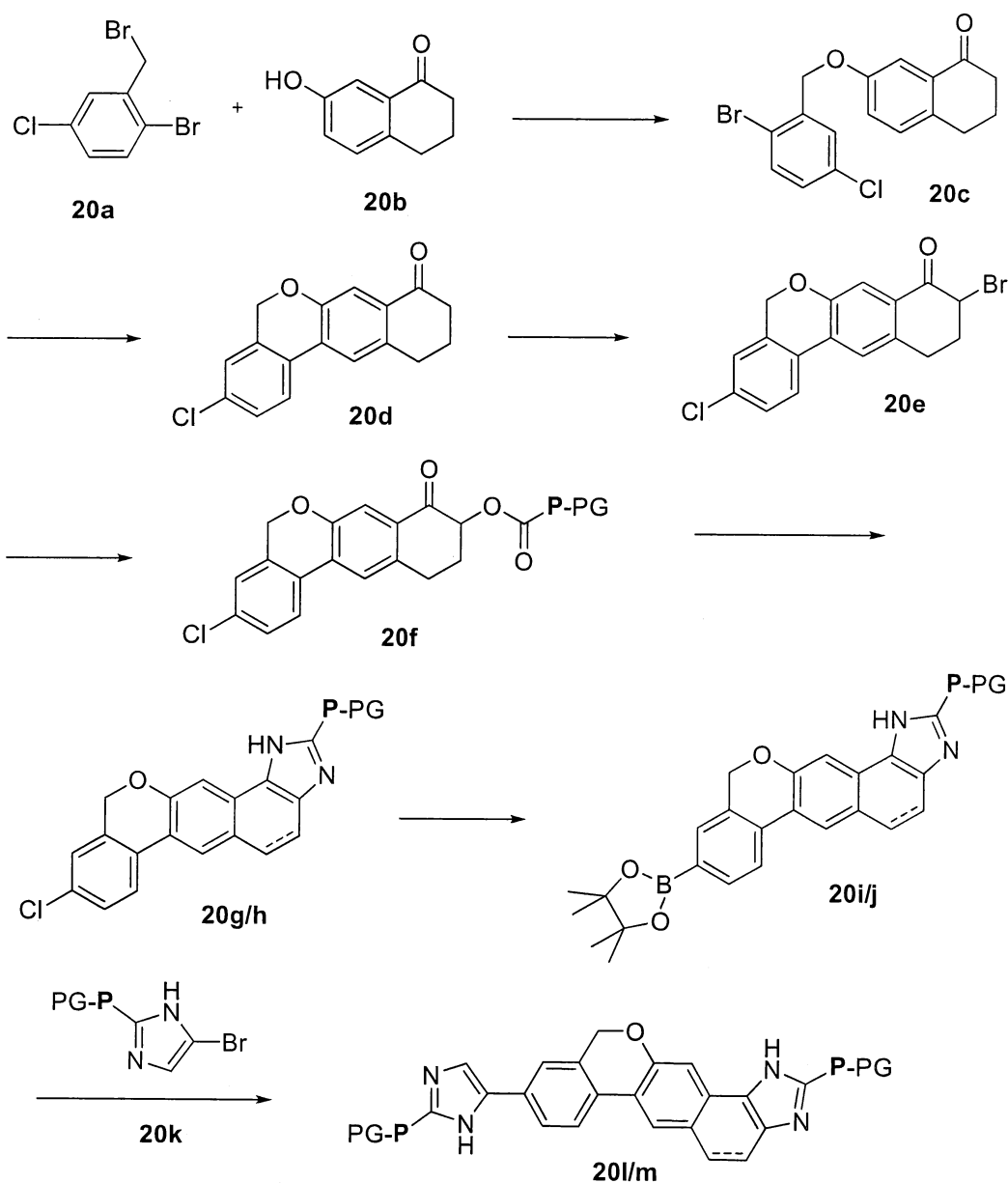
không phải chỉ giới hạn ở, liên kết Negishi, Kumada, Stille, và Ullman. Với việc điều chế vòng có 3 vòng thơm kế tiếp nhau có chứa nhóm W, thì sơ đồ chung này có thể ứng dụng thông qua việc chọn lựa các thuốc thử và các chất liên kết chéo thích hợp.

Sơ đồ 19: Quy trình tổng hợp điển hình của R^1 -P-W-P- R^2



Sơ đồ 19 biểu thị quy trình tổng hợp chung của chất trung gian R^1 -P-W-P- R^2 của sáng chế, trong đó, với mục đích minh họa, R^1 và R^2 là các nhóm bảo vệ độc lập và W là một đơn vị có 2 vòng thơm được tạo thành thông qua phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp. Với mục đích minh họa, phản ứng Suzuki được sử dụng để liên kết boronic este với aryl- hoặc heteroaryl bromua. Boronic este có công thức 19b được liên kết với chất liên kết thích hợp (chẳng hạn hợp chất có công thức 19a), sử dụng chất xúc tác paladi, như $Pd(PPh_3)_4$, để tạo ra hợp chất có công thức 19c. Với mỗi phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp, thì vai trò của thuốc thử ưa nhân và chất có ái lực với điện có thể được chuyển hóa để tạo thành sản phẩm liên kết tương tự. Các phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp khác có thể tạo thành W, còn sử dụng các thuốc thử và các chất liên kết thích hợp, bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, liên kết Negishi, Kumada, Stille, và Ullman. Với việc điều chế vòng có 3 vòng thơm kế tiếp nhau có chứa nhóm W, thì sơ đồ chung này có thể ứng dụng thông qua việc chọn lựa các thuốc thử và các chất liên kết chéo thích hợp.

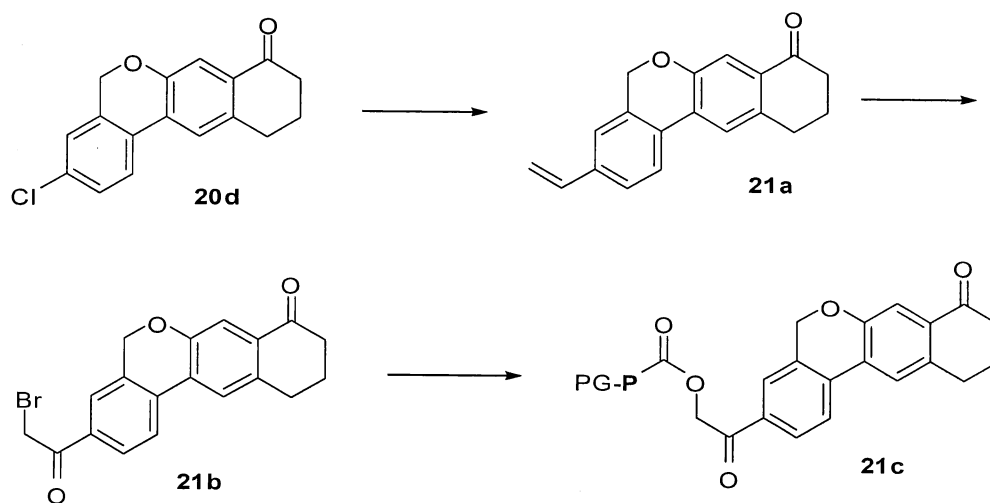
Sơ đồ 20: Quy trình tổng hợp điển hình của R^1 -P-W-P- R^2

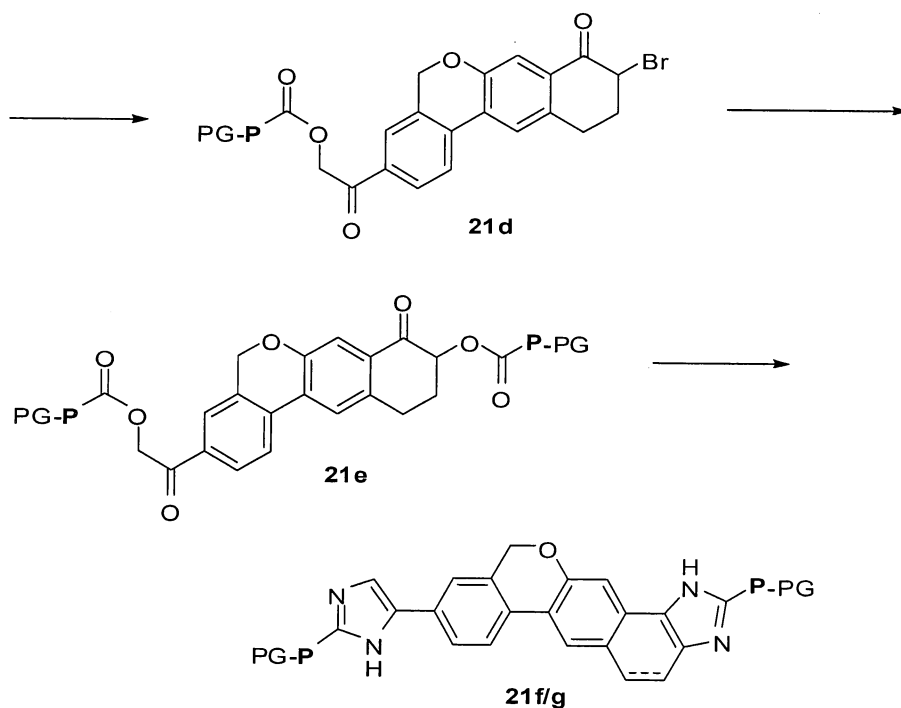


Sơ đồ 20 biểu thị quy trình tổng hợp chung của chất trung gian R^1 -P-W-P- R^2 của sáng chế, trong đó, với mục đích minh họa, R^1 và R^2 là các nhóm bảo vệ độc lập và W là một đơn vị có 2 vòng thơm được tạo thành thông qua quá trình vòng hóa gián tiếp của kim loại chuyển tiếp. Alkyl hóa phenol có công thức 20b với alkyl bromua, như hợp chất có công thức 20a, tạo ra ete có công thức 20c. Vòng hóa các vòng thơm với sự hiện diện của chất xúc tác paladi tạo ra hợp chất có công thức 20d. Xử lý hợp chất có công thức 20d bằng $CuBr_2$ tạo ra α -haloketon có công thức 20e, tạo ra hợp chất có công thức 20f khi bổ sung axit trong điều kiện môi trường bazơ (chẳng hạn Et_3N). Phản ứng của hợp chất có công thức 20f với amin hoặc muối của amin (như amoni axetat) tạo thành imidazol có chứa phân tử hợp chất có công thức 20g. Sự oxy hóa hợp chất có công thức 20g, 20i, hoặc 20l có thể được thực hiện bằng cách đun nóng với sự

hiện diện của MnO_2 tạo ra hợp chất có công thức 20h, 20j, hoặc 20m tương ứng. Sự chuyển biến của hợp chất có công thức 20g hoặc 20h với một chất xúc tác paladi, như Pd_2dba_3 và X-Phos, và nguồn boron như bis(pinacolato)diboron tạo ra boronic este có công thức 20i hoặc 20j. Boronic este này được liên kết với một chất liên kết thích hợp (chẳng hạn hợp chất có công thức 20k), sử dụng chất xúc tác paladi, như $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ hoặc $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, để tạo ra hợp chất có công thức 20l hoặc 20m. Với mỗi phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp, thì vai trò của thuốc thử ưa nhân và chất có ái lực với điện có thể được chuyển hóa để tạo thành sản phẩm liên kết tương tự. Các phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp khác có thể tạo thành W, còn sử dụng các thuốc thử và các chất liên kết thích hợp, bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn ở, liên kết Negishi, Kumada, Stille, và Ullman. Với việc điều chế vòng có 3 vòng thơm kế tiếp nhau có chứa nhóm W, thì sơ đồ chung này có thể ứng dụng thông qua việc chọn lựa các thuốc thử và các chất liên kết chéo thích hợp.

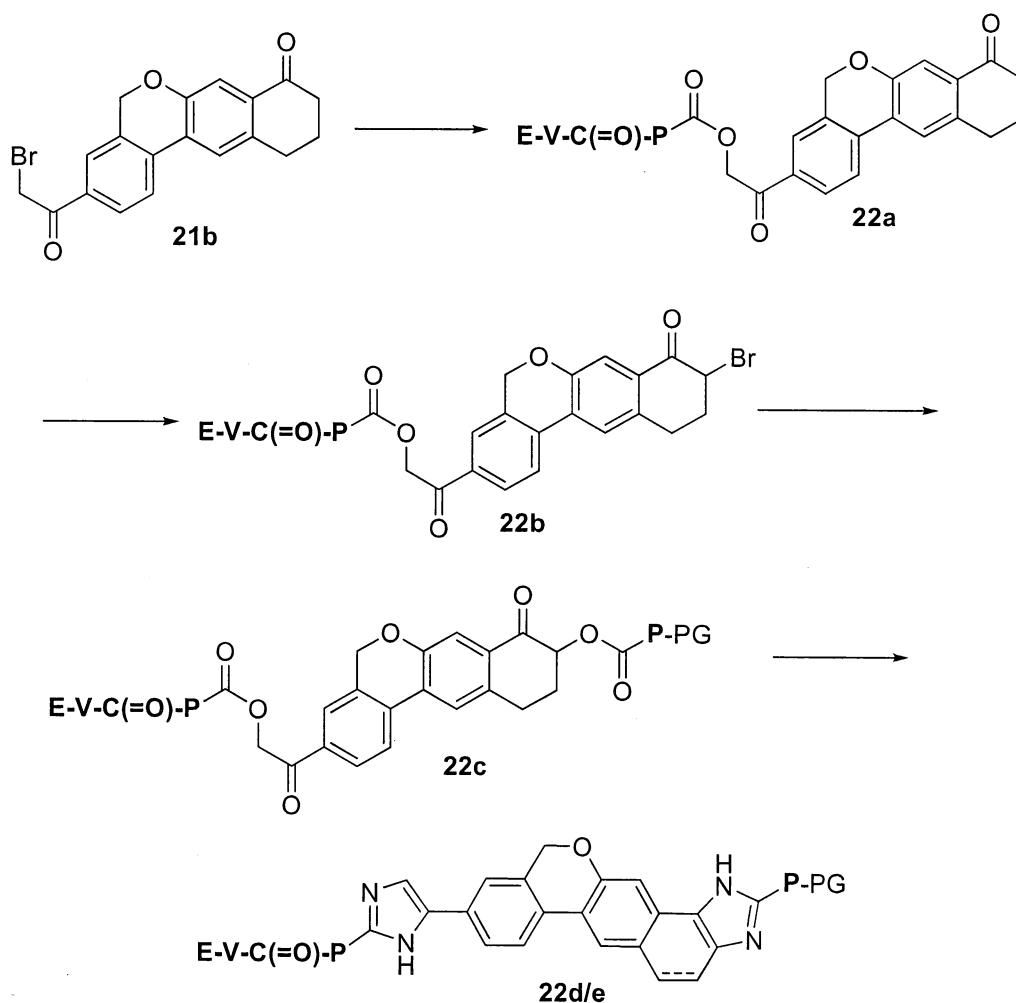
Sơ đồ 21: Quy trình tổng hợp điển hình của $\text{R}^1\text{-P-W-P-R}^2$





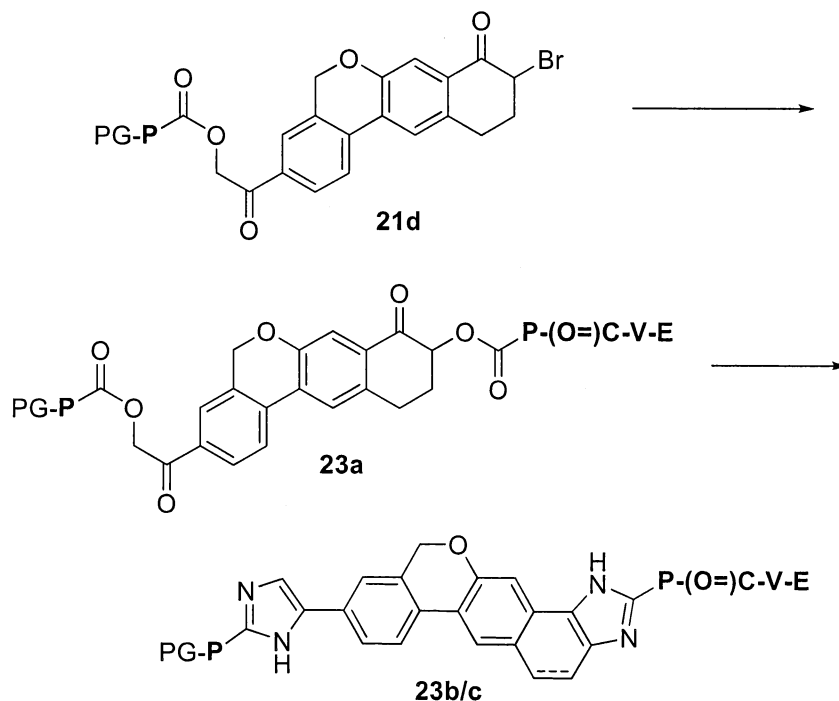
Sơ đồ 21 biểu thị quy trình tổng hợp chung của chất trung gian R^1 -P-W-P- R^2 của sáng chế, trong đó, với mục đích minh họa, R^1 và R^2 là các nhóm bảo vệ độc lập và W là một đơn vị có 2 vòng thơm được tạo thành thông qua quá trình vòng hóa gián tiếp của kim loại chuyển tiếp. Xử lý hợp chất có công thức 20d bằng thuốc thử vinyl đã hoạt hóa (chẳng hạn kali vinyltrifloborat) với sự hiện diện của chất xúc tác paladi (như paladi axetat và S-Phos) tạo ra hợp chất vinyl có công thức 21a. Sự chuyển hóa của chất α -halo keton tương ứng có thể được thực hiện bằng cách brom hóa bằng N-bromsuccinimua, tiếp theo oxi hóa bằng MnO_2 . Sự thay thế của α -halo keton bắt nguồn từ việc bổ sung axit trong điều kiện môi trường bazơ (chẳng hạn Et_3N). Sự brom hóa hợp chất có công thức 21d bắt nguồn từ việc xử lý bằng pyridin tribromua, và tiếp theo bổ vào axit thứ hai trong điều kiện môi trường bazơ tạo ra dieste có công thức 21e. Phản ứng của hợp chất có công thức 21e với amin hoặc muối của amin (chẳng hạn amoni axetat) tạo ra imidazol có chứa phân tử hợp chất có công thức 21f. Sự oxi hóa hợp chất có công thức 21f có thể được thực hiện với sự hiện diện của MnO_2 tạo ra hợp chất có công thức 21g.

Sơ đồ 22: Quy trình tổng hợp điển hình của E-V-C(=O)-P-W-P-R

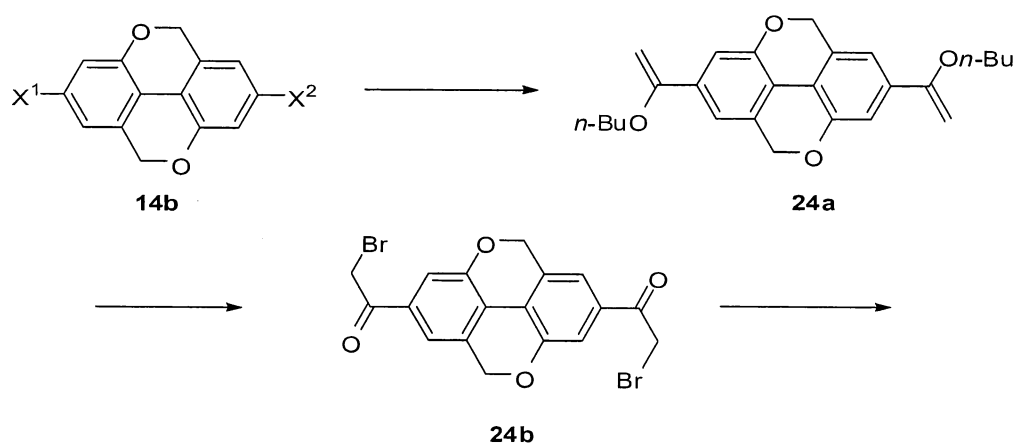


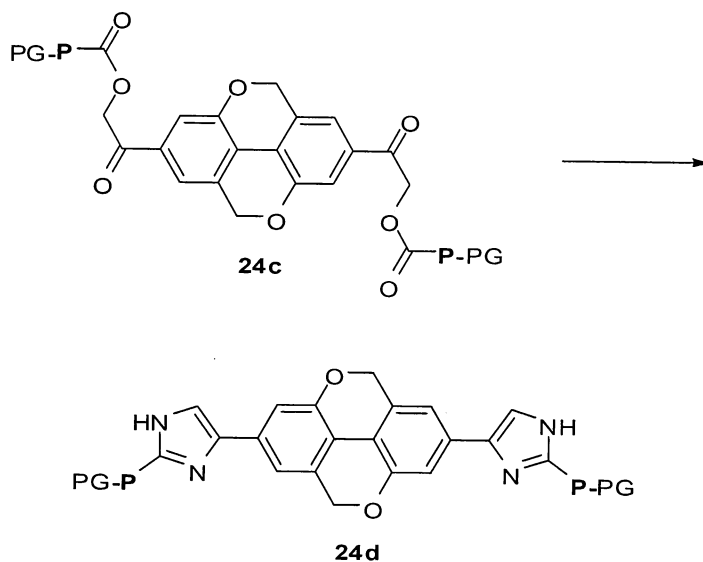
Sơ đồ 22 biểu thị quy trình tổng hợp chung của chất trung gian E-V-C(=O)-P-W-P-R của sáng chế, trong đó, với mục đích minh họa, R là một nhóm bảo vệ và W là một đơn vị có 2 vòng thơm. Sự thay thế của α -halo keton có công thức 21b bắt nguồn từ việc bổ sung một axit trong điều kiện môi trường bazơ (chẳng hạn Et₃N). Brom hóa hợp chất có công thức 22b bắt nguồn từ việc xử lý bằng pyridin tribromua, và tiếp theo bổ sung axit thứ hai trong điều kiện môi trường bazơ tạo ra dieste có công thức 22c. Phản ứng của hợp chất có công thức 22c với amin hoặc muối của amin (chẳng hạn amoni axetat) tạo ra imidazol có chứa phân tử hợp chất có công thức 22d. Sự oxi hóa hợp chất có công thức 22d có thể được thực hiện với sự hiện diện của MnO₂ tạo ra hợp chất có công thức 22e.

Sơ đồ 23: Quy trình tổng hợp điển hình của R-P-W-P-C(=O)-V-E



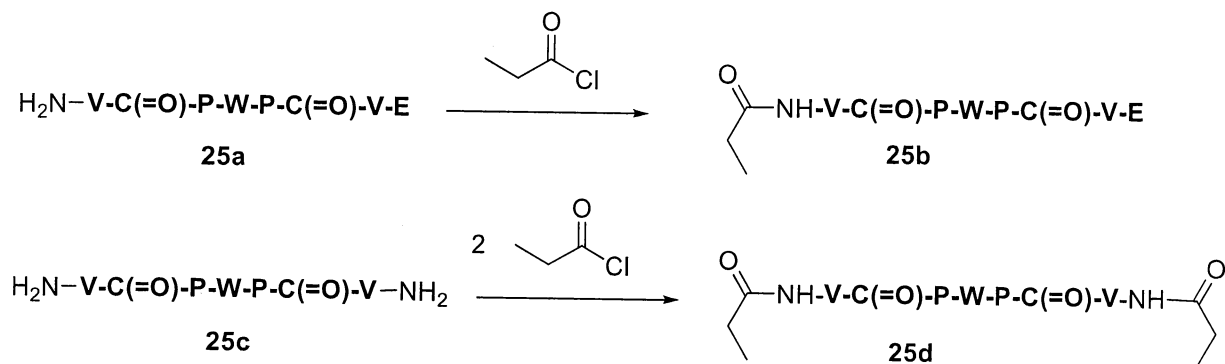
Sơ đồ 23 biểu thị quy trình tổng hợp chung của chất trung gian E-V-C(=O)-P-W-P-R của sáng chế, trong đó, với mục đích minh họa, R là một nhóm bảo vệ và W là một đơn vị có hai vòng thơm. Sự thay thế α -halo keton có công thức 21d bắt nguồn từ việc bổ sung một axit trong điều kiện môi trường bazơ (chẳng hạn Et_3N). Phản ứng của hợp chất có công thức 23a với amin hoặc muối của amin (chẳng hạn amoni axetat) tạo ra imidazol có chứa phân tử hợp chất có công thức 23b. Sự oxi hóa hợp chất có công thức 23b có thể được thực hiện với sự hiện diện của MnO_2 tạo ra hợp chất có công thức 23c.

Sơ đồ 24: Quy trình tổng hợp điển hình của $\text{R}^1\text{-P-W-P-R}^2$ 



Sơ đồ 24 biểu thị quy trình tổng hợp chung của chất trung gian R^1 -P-W-P- R^2 của sáng chế, trong đó, với mục đích minh họa, R^1 và R^2 là các nhóm bổ sung độc lập và W là một đơn vị có 3 vòng thơm được tạo thành thông qua phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển tiếp. Với mục đích minh họa, W được tạo thành từ vòng thơm có 4 vòng, trong đó X^1 và X^2 là các halogen độc lập hoặc halogen tương tự được bảo vệ thích hợp. Phản ứng liên kết chéo gián tiếp của kim loại chuyển hóa với butylvinylete, với sự hiện diện của paladi axetat và dppp, tạo ra hợp chất divinyl có công thức 24a. Xử lý hợp chất có công thức 24a với N-bromsuccinimit tạo ra α -halo keton tương tự. Sự thay thế. α -halo keton có công thức 24b bắt nguồn từ việc bổ sung 2 axit giống nhau trong điều kiện môi trường bazơ (như Et_3N). Phản ứng của hợp chất có công thức 24c với amin hoặc muối của amin (chẳng hạn amoni axetat) tạo ra bis-imidazol có chứa phân tử hợp chất có công thức 24d.

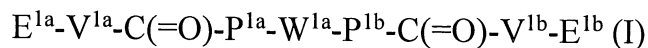
Sơ đồ 25: Quy trình tổng hợp điển hình của E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E



Sơ đồ 25 biểu thị quy trình tổng hợp chung của phân tử E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E của sáng chế, trong đó, với mục đích minh họa, E là etylcarbonylamino. Xử lý hợp chất có công thức 25a hoặc 25c bằng một hoặc propionyl clorua tương ứng

theo thứ tự trong điều kiện môi trường bazơ (chẳng hạn natri hydroxit) tạo ra phân tử hợp chất có công thức 25b hoặc 25d.

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



trong đó:

E^{1a} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

P^{1a} được chọn từ $P^0, P^1, P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{10}, P^{12}, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} ;

P^{1b} được chọn từ $P^0, P^1, P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{10}, P^{12}, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} ;

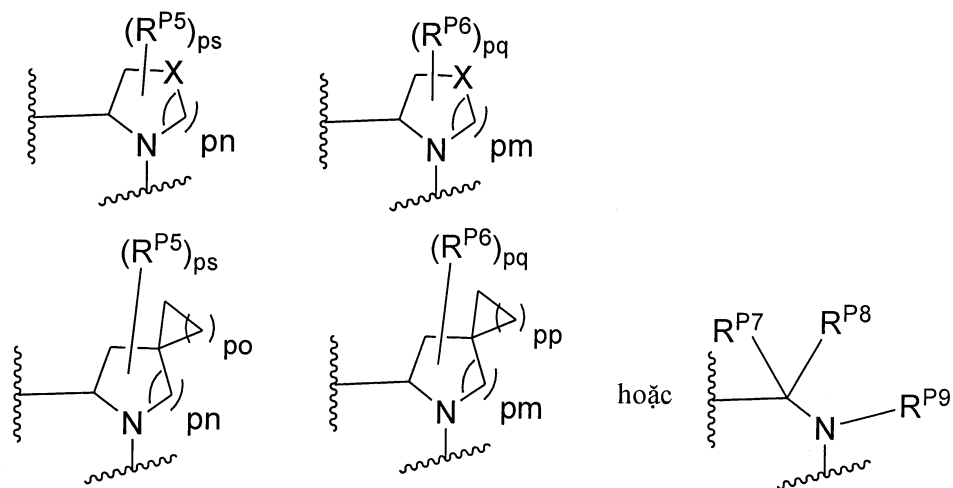
mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$, trong đó, mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl và the heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm E^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, $-NH$ haloalkyl, aryl và heteroxyclyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxy carbonylalkyl, alkylsulfonylalkyl, arylalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, $NRRCO$ alkyl, trong đó mỗi nhóm R độc

lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó, phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)alkyl-$, oxo và $-P(O)OR_2$, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl là không được thế, và trong đó, nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxyclyl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)alkyl$ và oxo, trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl là không được thế, và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm P^0 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

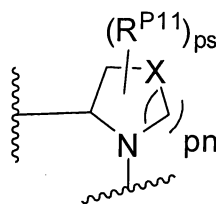
pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm R^{P7} và R^{P8} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl và (NR^{Pa}R^{Pb})alkyl; hoặc R^{P7} và R^{P8}, cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 nguyên tử chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm NR^{Pz}, O và S; trong đó nhóm R^{Pz} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

nhóm R^{P9} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm P^1 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X được chọn từ nhóm bao gồm CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó, nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

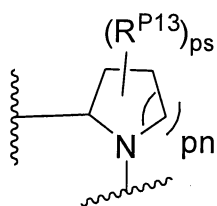
ít nhất một nhóm R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h)sulfonyl, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h)alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, -NR^{hh}R^h, (NR^{hh}R^h)alkyl, (NR^{hh}R^h)carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó, mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h)sulfonyl, heteroarylsulfonyl, -S(=O)₂R^h, -C(=O)R^h, -C(=O)NR^hR^h; và nhóm còn lại R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5}, xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h)sulfonyl, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h)alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo và heterocyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl,

alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

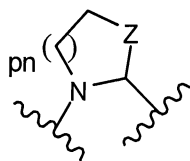
vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} , mà nhóm R^{P15} này

độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó, nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và khi hai nhóm R^{P15} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng cacbon có 3 đến 6 cạnh hoặc vòng dị vòng;

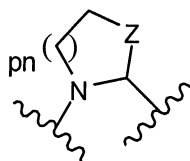
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pn là 0, 1 hoặc 2;

Z là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} , mà nhóm R^{P16} này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó, nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

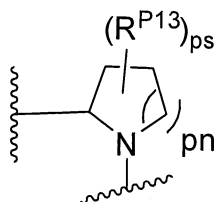
Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, -S(=O)₂NR^hR^h, -S(=O)₂R^h, C(=O)R^h, C(=O)OR^h, -C(=O)NR^hR^h; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P⁷ là vòng dị vòng có hai vòng cầu có 5 đến 15 cạnh, được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức (I) thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{P6} và R^{P11};

mỗi nhóm P⁸ độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

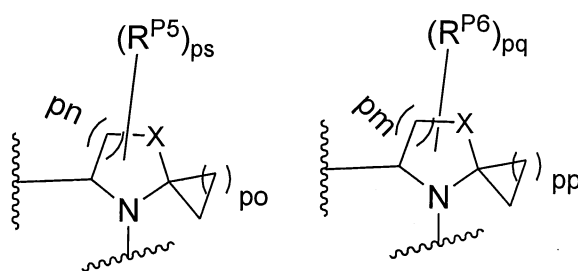
ps là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó, ít nhất 1 trong 2 nhóm R^{P13} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P¹⁰ độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ nhóm bao gồm CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có 3 đến 6 cạnh, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

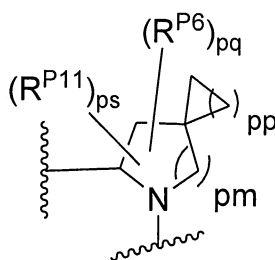
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P¹² độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó, nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này có thể được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc nhóm R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm độc lập là 0, 1 hoặc 2;

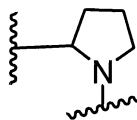
pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó, mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai

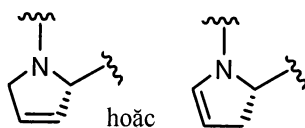
nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^{15} là:



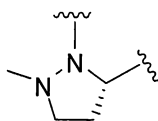
mà nhóm này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfanyl, alkylsulfanylalkyl, xcyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{18} là:



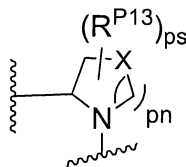
mà nhóm này được thế tùy ý bằng heteroxyclylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; nhóm R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl có 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{19} là:



;

mỗi nhóm P^{30} độc lập là vòng có công thức:



ps là 2

pn là 0, 1 hoặc 2;

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂ hoặc CH₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X là CH₂.

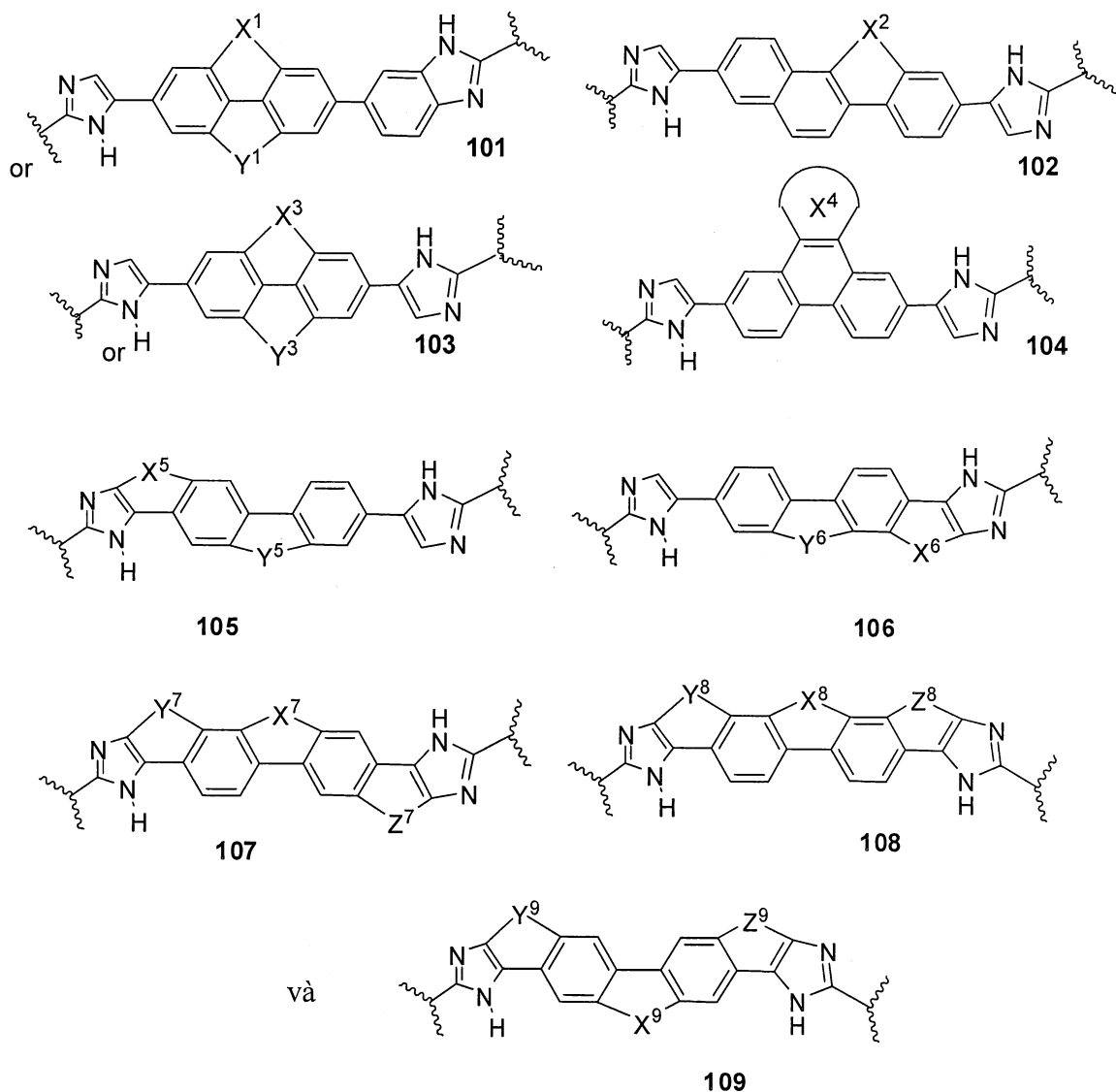
mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl-, alkoxyalkyl-, hydroxyalkyl-, alkyl-S-alkyl-, sulfanylalkyl-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, alkyl-SO₂-alkyl, khi có hai nhóm R^{P13} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^{9a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycycl, heteroxycyclalkenyl, heteroxycyclalkoxy, heteroxycyclalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^eR^d, (NR^eR^d)alkenyl, (NR^eR^d)alkyl và (NR^eR^d)carbonyl; nhóm R^e và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycycl, heteroxycyclalkoxycarbonyl, heteroxycyclalkyl, heteroxycyclalkylcarbonyl, heteroxycyclcarbonyl, heteroxycyloxy carbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f)alkyl, (NR^eR^f)alkylcarbonyl, (NR^eR^f)carbonyl, (NR^eR^f)sulfonyl, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^xR^y, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycyclalkyl, và heteroxycyclalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm -NR^eR^f; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và arylsulfonyl, heteroxycycl, và phần heteroxycycl của nhóm heteroxycyclalkoxycarbonyl, heteroxycyclalkyl, heteroxycyclalkylcarbonyl, heteroxycyclcarbonyl, và heteroxycyloxy carbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; nhóm R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, (xycloalkyl)alkyl không được thế, heteroxycycl không được thế, heteroxycyclalkyl không được thế, -(NR^xR^y)alkyl và -(NR^xR^y)carbonyl; nhóm R^x và R^y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thế, arylalkoxycarbonyl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không

được thế, heteroxyclyl không được thế và $(NR^X R^Y)$ carbonyl, trong đó R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm R^{9b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkenyl, heteroxyclylalkoxy, heteroxyclylalkyl, heteroxyclyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^e R^d$, $(NR^e R^d)$ alkenyl, $(NR^e R^d)$ alkyl và $(NR^e R^d)$ carbonyl; nhóm R^e và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxy carbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxy carbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxy carbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxy carbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ alkyl, $(NR^e R^f)$ alkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ carbonyl, $(NR^e R^f)$ sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^e R^f$; và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl, và arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxy carbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxy carbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, (xycloalkyl)alkyl không được thế, heteroxyclyl không được thế, heteroxyclylalkyl không được thế, $-(NR^X R^Y)$ alkyl và $-(NR^X R^Y)$ carbonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thế, arylalkoxy carbonyl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, heteroxyclyl không được thế, và $(NR^X R^Y)$ carbonyl, trong đó R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và

W^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó mỗi nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xcyano, và



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

X¹ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO-, hoặc -CH=CH-;

Y¹ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO-, hoặc -CH=CH-;

X² là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO-, hoặc -CH=CH-;

X³ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO-, hoặc -CH=CH-;

Y³ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, -O-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

X^4 là một vòng thơm có 6 cạnh, hoặc vòng không thơm có 6 cạnh, hoặc vòng không thơm có 5 cạnh.

X⁵ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, -O-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

Y⁵ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

X⁶ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, -O-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

Y⁶ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

X⁷ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

Y⁷ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

Z^7 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-(\text{O})\text{CO}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

X⁸ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

Y⁸ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

Z^8 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-(\text{O})\text{CO}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

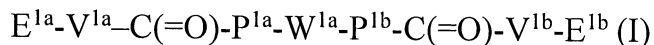
X⁹ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

Y⁹ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, -O-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-; và

Z^9 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-(\text{O})\text{CO}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

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



trong đó:

E^{1a} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ $P^1, P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{10}, P^{12}, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} ; và nhóm còn lại được chọn từ $P^0, P^1, P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{10}, P^{12}, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} ;

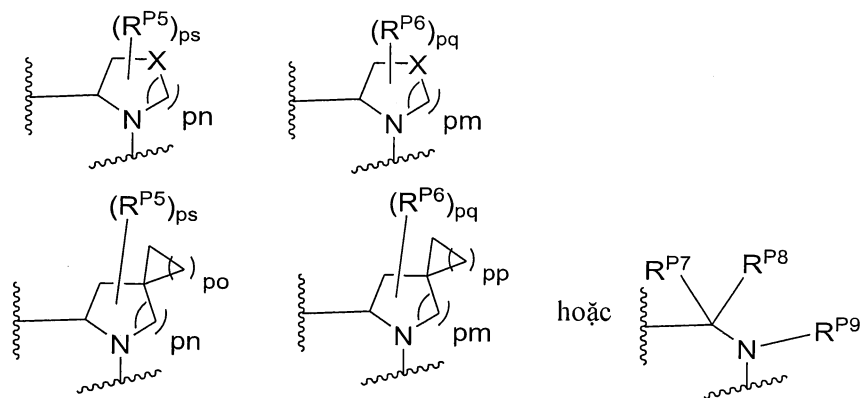
mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm E^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, $-NH$ haloalkyl, aryl và heteroxyclyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, xycloalkylalkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxy carbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, aryalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxyclylalkyl,

heteroxyclylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, NR^XCOalkyl, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó, phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, -NR^XR^Y, (NR^XR^Y)alkyl-, oxo và -P(O)OR₂, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó, phần alkyl của nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không được thế, và trong đó, nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxyclyl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, -NR^XR^Y, (NR^XR^Y)alkyl và oxo, trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không được thế, và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm P⁰ độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ nhóm bao gồm CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

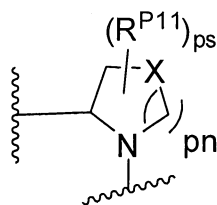
pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm R^{P7} và R^{P8} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl và (NR^{Pa}R^{Pb})alkyl; hoặc nhóm R^{P7} và R^{P8}, cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 cạnh chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm NR^{Pz}, O và S; trong đó R^{Pz} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

R^{P9} được chọn từ hydro và alkyl;

mỗi nhóm P¹ độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn là 0, X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo

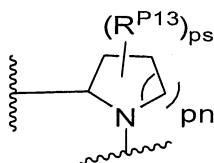
thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

ít nhất một nhóm R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclyloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó, mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm còn lại R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo và heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

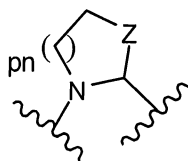
vòng này được thể bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} , mà nhóm R^{P15} này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và khi hai nhóm R^{P15} được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

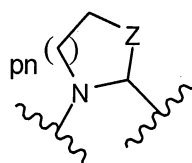
pn là 0, 1 hoặc 2;

Z là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl,

xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có 3 đến 6 cạnh, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

Z là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

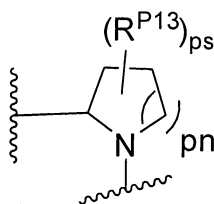
pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^7 là vòng dị vòng có hai vòng cầu có 5 đến 15 cạnh, mà vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức (I) thông qua một liên kết N và

một liên kết C; trong đó, vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{P6} và R^{P11} ;

mỗi nhóm P^8 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

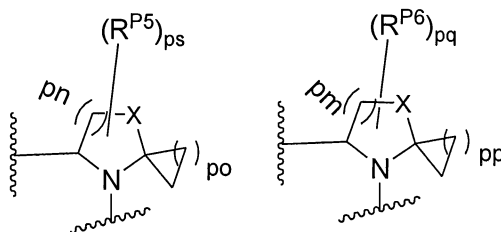
ps là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó, ít nhất 1 trong 2 nhóm R^{P13} được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon, cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P^{10} độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, $S(O)$, SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} và $C(R^{P10})_2$; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 , CHR^{P10} và $C(R^{P10})_2$;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có 3 đến 6 cạnh, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy,

alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có 3 đến 6 cạnh, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

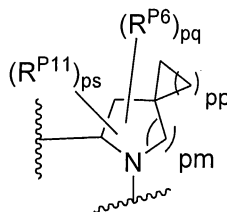
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm độc lập là 0, 1 hoặc 2;

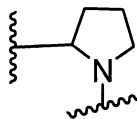
pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các

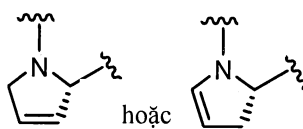
nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^{15} là:



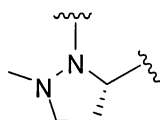
mà nhóm này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylalkyl, xyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{18} là:



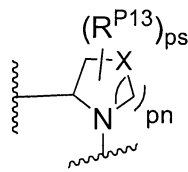
mà nhóm này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{19} là:



;

mỗi nhóm P^{30} độc lập là vòng có công thức:



ps là 2

pn là 0, 1 hoặc 2;

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂ hoặc CH₂; với điều kiện khi pn là 0, X là CH₂.

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl-, alkoxyalkyl-, hydroxyalkyl-, alkyl-S-alkyl-, sulfanylalkyl-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, alkyl-SO₂-alkyl, trong đó khi hai nhóm R^{P13} gắn vào cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

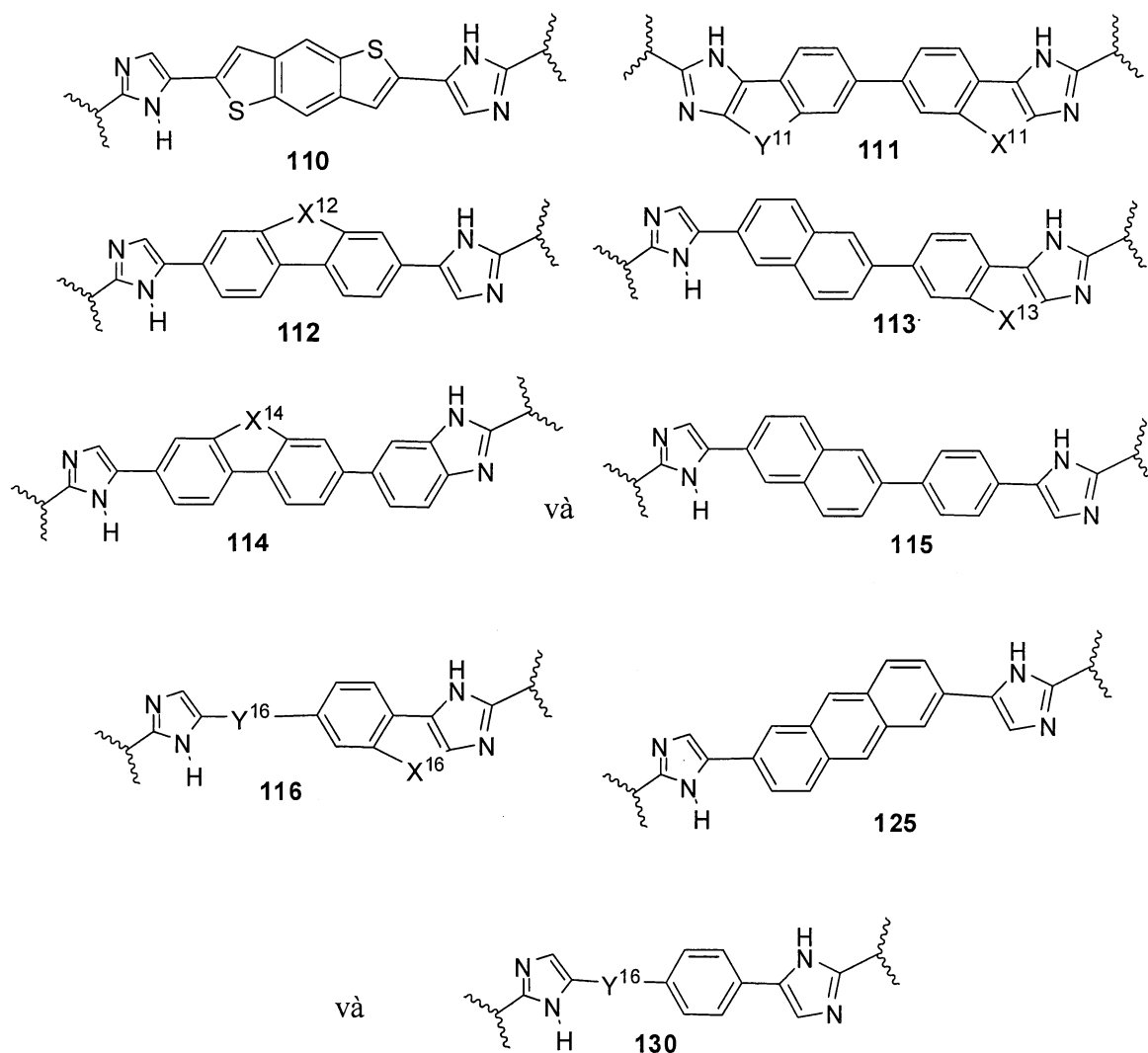
mỗi nhóm R^{9a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkoxy carbonylalkyl, alkyl, alkyl carbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alkenyl, (NR^cR^d)alkyl và (NR^cR^d)carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxy carbonyl, alkoxyalkyl carbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkyl carbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkyl carbonyl, aryl carbonyl, aryloxy carbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxy carbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxy carbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkyl carbonyl, heteroxycyl carbonyl, heteroxycyloxy carbonyl, hydroxyalkyl carbonyl, (NR^eR^f)alkyl, (NR^eR^f)alkyl carbonyl, (NR^eR^f)carbonyl, (NR^eR^f)sulfonyl, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^XR^Y, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó, phần alkyl của nhóm arylalkyl, arylalkyl carbonyl, heteroxycylalkyl và heteroxycylalkyl carbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm -NR^eR^f; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkyl carbonyl, aryl carbonyl, aryloxy carbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxy carbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkyl carbonyl,

heteroxyclylcarbonyl, và heteroxycyloxy carbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, (xycloalkyl)alkyl không được thể, heteroxyclyl không được thể, heteroxyclylalkyl không được thể, $-(NR^X R^Y)$ alkyl và $-(NR^X R^Y)$ carbonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thể, arylalkoxy carbonyl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, heteroxyclyl không được thể và $(NR^X R^Y)$ carbonyl, trong đó R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm R^{9b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkoxy carbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkenyl, heteroxyclylalkoxy, heteroxyclylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^e R^d$, $(NR^e R^d)$ alkenyl, $(NR^e R^d)$ alkyl và $(NR^e R^d)$ carbonyl; R^e và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxy carbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxy carbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxy carbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxycyloxy carbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ alkyl, $(NR^e R^f)$ alkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ carbonyl, $(NR^e R^f)$ sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thể, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng một nhóm $-NR^e R^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxy carbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxycyloxy carbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro,

alkyl, aryl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, (xycloalkyl)alkyl không được thế, heteroxyclyl không được thế, heteroxyclylalkyl không được thế, $-(NR^X R^Y)alkyl$ và $-(NR^X R^Y)carbonyl$; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thế, arylalkoxycarbonyl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, heteroxyclyl không được thế và $(NR^X R^Y)carbonyl$, trong đó $R^{X'}$ và $R^{Y'}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

nhóm W^{1a} được chọn từ:



trong đó mỗi nhóm W^{1a} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

X^{11} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-$; hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$

Y^{11} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-$; hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$

X^{12} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-$; hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$

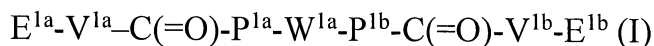
X^{13} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-$; hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$; và

X^{14} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-$; hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$; và

mỗi nhóm Y^{16} là một hệ vòng thơm có 2 vòng gồm từ 8 đến 12 nguyên tử tùy ý bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, mà hệ vòng có 2 vòng này tùy ý cùng với một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, haloalkyl, alkyl và oxo.

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

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



trong đó:

E^{1a} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1a}\text{-}V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1b}\text{-}V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc $E^{1a}\text{-}V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc $E^{1b}\text{-}V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ P^1 , P^3 , P^5 , P^6 , P^7 , P^8 , P^{10} , P^{12} , P^{15} , P^{18} , P^{19} và P^{30} ; và nhóm còn lại được chọn từ P^0 , P^1 , P^3 , P^5 , P^6 , P^7 , P^8 , P^{10} , P^{12} , P^{15} , P^{18} , P^{19} và P^{30} ;

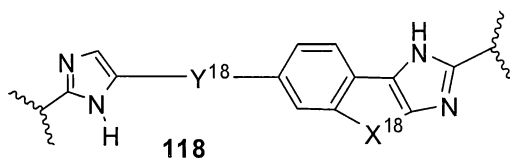
mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$ trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm E^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, aryl và heteroxycyl;

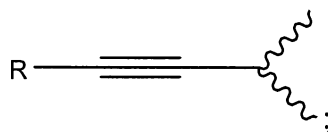
mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, xycloalkylalkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, aryalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, $NRRCO$ alkyl, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^XR^Y$, (NR^XR^Y) alkyl-, oxo và $-P(O)OR_2$, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ

nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không được thế, và trong đó nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxyclyl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)$ alkyl và oxo, trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không được thế, và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

nhóm W^{1a} là:



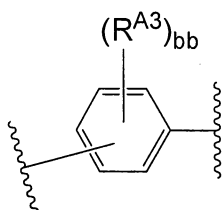
trong đó nhóm W^{1a} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

Y^{18} được chọn từ A^0 , A^1 , A^2 , A^3 , A^7 , A^{15} , A^{16} và A^{20} ;

mỗi nhóm A^0 độc lập là:

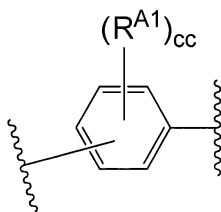


trong đó:

mỗi nhóm R^{A3} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, arylalkoxycarbonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, $(NR^aR^b)alkyl$ và $(NR^aR^b)carbonyl$; mỗi nhóm R^a và R^b độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl; và

mỗi bb độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; hoặc

mỗi nhóm A^0 độc lập là vòng không thơm có 6 cạnh, chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, mà vòng này được thế tùy ý bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm R^{A3} ;



mỗi nhóm A^1 độc lập là:

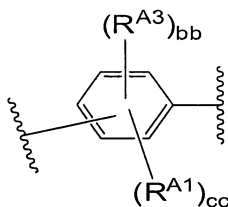
trong đó:

mỗi nhóm R^{A1} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, nitro, SOR^4 , SO_2R^4 , $-alkylSO_2R^4$, haloalkoxy, xyanoalkyl, $NR^4SO_2R^4$, xycloalkyl, (halo)xycloalkyl, dị vòng, (xycloalkyl)alkyl, (dị vòng)alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, dị vòng và xycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm halo; và

mỗi nhóm R^4 độc lập được chọn từ H, alkyl, haloalkyl, aryl và arylalkyl;

mỗi cc độc lập là 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi nhóm A^2 độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{A1} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, nitro, SOR^4 , SO_2R^4 , $-alkylSO_2R^4$, haloalkoxy, xyanoalkyl, $NR^4SO_2R^4$, xycloalkyl, (halo)xycloalkyl, dị vòng, (xycloalkyl)alkyl, (dị vòng)alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, nhóm dị vòng và xycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm halo;

mỗi nhóm R^{A3} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, arylalkoxycarbonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) alkyl và (NR^aR^b) carbonyl; mỗi nhóm R^a và R^b độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl;

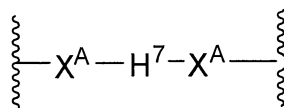
mỗi nhóm R^4 độc lập được chọn từ H, alkyl, haloalkyl, aryl và arylalkyl;

R^a và R^b độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl;

mỗi bb là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; mỗi cc là 1, 2, 3 hoặc 4; và tổng của bb và cc là 1, 2, 3, hoặc 4;

mỗi nhóm A^3 độc lập là vòng không thơm có 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, mà vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{A1} , và vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{A3} ;

mỗi nhóm A^7 độc lập là:

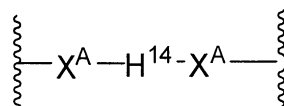


trong đó:

mỗi nhóm H^7 độc lập là vòng không thơm có 5 cạnh, mà nhóm H^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{A1} và R^{A3} ; và

mỗi nhóm X^A độc lập là O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, allenyl, alkynyl, hoặc vắng mặt, và mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H hoặc alkyl;

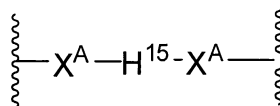
mỗi nhóm A^{15} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm H^{14} độc lập là vòng cacbon có 3 vòng no hoặc một phần không no hoặc hợp nhất không no, mà vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxo, R^{A1} và R^{A3} ; và

mỗi nhóm X^A độc lập là O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR,



CR=CR, NRC(=O)NR, allenyl, alkynyl, hoặc vắng mặt, hoặc nhóm R độc lập được chọn từ H hoặc alkyl;

mỗi nhóm A^{16} độc lập là:

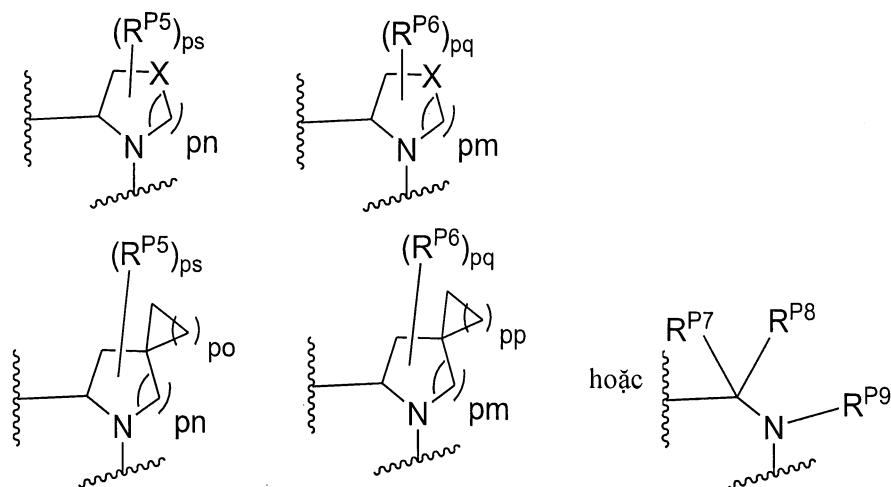
trong đó:

mỗi nhóm H^{15} độc lập là hợp chất dị vòng có 3 vòng no hoặc một phần không no hoặc hợp nhất không no, mà hợp chất dị vòng này chứa ít nhất một nguyên tử khác loại trong hệ vòng, mà hệ vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ $\text{R}^{\text{A}1}$ và $\text{R}^{\text{A}3}$; và

mỗi nhóm X^{A} độc lập là O, NR, SO, SO_2 , C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, allenyl, alkynyl, hoặc vắng mặt, và mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H hoặc alkyl;

mỗi nhóm A^{20} độc lập là vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mà vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ $\text{R}^{\text{A}1}$ và $\text{R}^{\text{A}3}$;

mỗi nhóm P^0 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO_2 , CH_2 , $\text{CHR}^{\text{P}10}$ và $\text{C}(\text{R}^{\text{P}10})_2$; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 , $\text{CHR}^{\text{P}10}$ và $\text{C}(\text{R}^{\text{P}10})_2$;

mỗi nhóm $\text{R}^{\text{P}10}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $\text{---NR}^{\text{Pa}}\text{R}^{\text{Pb}}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

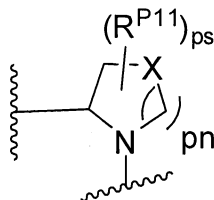
pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm R^{P7} và R^{P8} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl và $(NR^{Pa}R^{Pb})$ alkyl; hoặc R^{P7} và R^{P8} , cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 cạnh chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm NR^{Pz} , O và S; trong đó R^{Pz} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

R^{P9} được chọn từ hydro và alkyl;

mỗi nhóm P^1 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

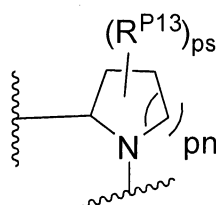
ít nhất một nhóm R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy,

xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là $-H$, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm còn lại R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo và heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là $-H$, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

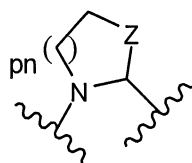
mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy,

aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxycycl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} , mà nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và khi hai nhóm R^{P15} gắn vào cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng dị vòng có 3 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

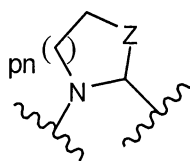
pn là 0, 1 hoặc 2;

Z là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc

khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} , mà nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

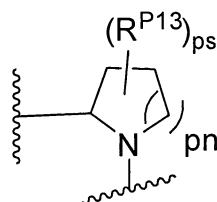
Z là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^7 là vòng dị vòng có hai vòng cầu có 5 đến 15 cạnh, mà vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức (I) thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó, vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{P6} và R^{P11} ;

mỗi nhóm P^8 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

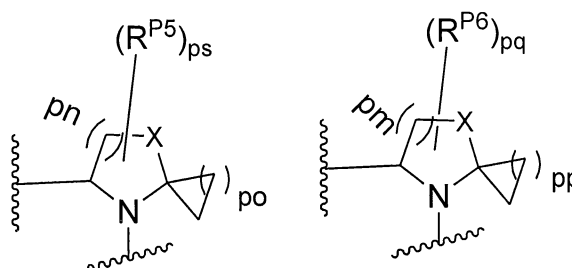
ps là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó, ít nhất 1 trong 2 nhóm R^{P13} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P^{10} độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ nhóm bao gồm CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

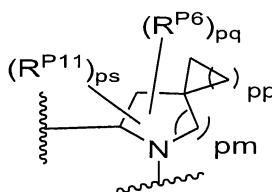
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm độc lập là 0, 1 hoặc 2;

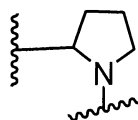
pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl,

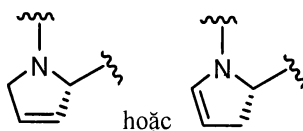
alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h)sulfonyl, heteroarylsulfonyl, -S(=O)₂R^h, -C(=O)R^h, -C(=O)NR^hR^h; và nhóm R^{P11} còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5}, xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h)sulfonyl, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h)alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocycl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P¹⁵ là:



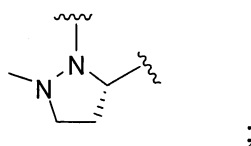
mà nhóm này được thể bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylalkyl, xyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P¹⁸ là:

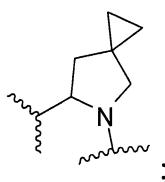


mà nhóm này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

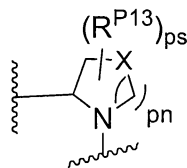
mỗi nhóm P¹⁹ là:



mỗi nhóm P²⁰ là:



mỗi nhóm P^{30} độc lập là vòng có công thức:



ps là 2

pn là 0, 1 hoặc 2;

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂ hoặc CH₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X là CH₂

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl-, alkoxyalkyl-, hydroxyalkyl-, alkyl-S-alkyl-, sulfanylalkyl-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, alkyl-SO₂-alkyl, trong đó khi hai nhóm R^{P13} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^{9a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy-carbonyl, alkoxy-carbonylalkyl, alkyl, alkyl-carbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alkenyl, (NR^cR^d)alkyl và (NR^cR^d)carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxy-carbonyl, alkoxyalkyl-carbonyl, alkoxy-carbonyl, alkyl, alkyl-carbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxy-carbonyl, arylalkyl, arylalkyl-carbonyl, aryl-carbonyl, aryloxy-carbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxy-carbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxy-carbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkyl-carbonyl, heteroxycyl-carbonyl, heteroxycyloxy-carbonyl, hydroxyalkyl-carbonyl, (NR^eR^f)alkyl, (NR^eR^f)alkyl-carbonyl, (NR^eR^f)carbonyl, (NR^eR^f)sulfonyl, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^XR^Y, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkyl-carbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkyl-carbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm -NR^eR^f; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxy-carbonyl, arylalkyl, arylalkyl-carbonyl, aryl-carbonyl, aryloxy-carbonyl, và arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxy-carbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkyl-carbonyl,

heteroxyclylcarbonyl, và heteroxycyloxy carbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, (xycloalkyl)alkyl không được thế, heteroxyclyl không được thế, heteroxyclylalkyl không được thế, $-(NR^X R^Y)$ alkyl và $-(NR^X R^Y)$ carbonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thế, arylalkoxy carbonyl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, heteroxyclyl không được thế, và $(NR^{X'} R^{Y'})$ carbonyl, trong đó $R^{X'}$ và $R^{Y'}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và

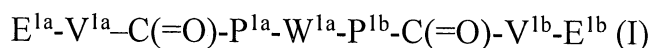
mỗi nhóm R^{9b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkoxy carbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkenyl, heteroxyclylalkoxy, heteroxyclylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^c R^d$, $(NR^c R^d)$ alkenyl, $(NR^c R^d)$ alkyl và $(NR^c R^d)$ carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxy carbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxy carbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxy carbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxycyloxy carbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ alkyl, $(NR^e R^f)$ alkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ carbonyl, $(NR^e R^f)$ sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^e R^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl, và arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxy carbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxycyloxy carbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro,

alkyl, aryl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, (xycloalkyl)alkyl không được thế, heteroxyclyl không được thế, heteroxyclylalkyl không được thế, $-(NR^X R^Y)$ alkyl và $-(NR^X R^Y)$ carbonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thế, arylalkoxycarbonyl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, heteroxyclyl không được thế, và $(NR^X R^Y)$ carbonyl, trong đó R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

X^{18} là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CF_2-$, $-O-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-CH=N-$; $-N=CH-$; hoặc $-CH=CH-$;

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

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



trong đó:

E^{1a} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ alkyl, $(NR^e R^f)$ alkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ carbonyl, $(NR^e R^f)$ sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^e R^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và arylsulfonyl, heteroxyclyl, và

phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxycarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

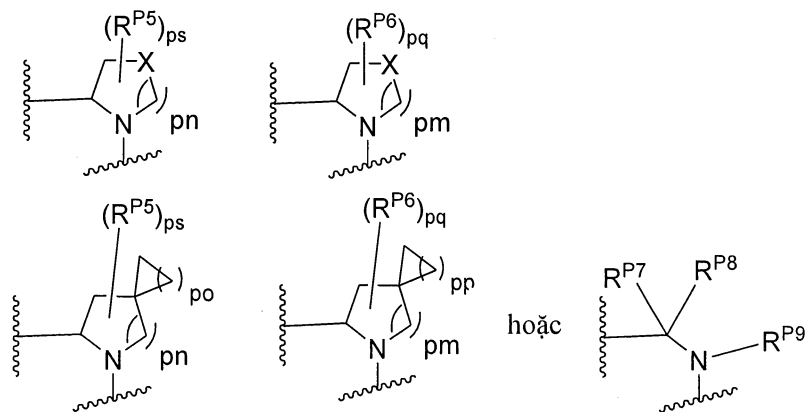
mỗi nhóm E¹ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, aryl và heteroxyclyl;

mỗi nhóm V⁰ độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, xycloalkylalkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, aryalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, NRRCOalkyl, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl, và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thể bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, hydroxy; và phần the aryl có thể được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, -NR^XR^Y, (NR^XR^Y)alkyl-, oxo và -P(O)OR₂, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không được thể, và trong đó nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của các nhóm arylcarbonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxyclyl có thể được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, -NR^XR^Y, (NR^XR^Y)alkyl và oxo, trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không được thể và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và

heteroxyclylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} độc lập được chọn từ P^0 , P^1 , P^3 , P^5 , P^6 , P^7 , P^8 , P^{10} , P^{12} , P^{15} , P^{18} , P^{19} và P^{30} ;

mỗi nhóm P^0 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} và $C(R^{P10})_2$; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH_2 , CHR^{P10} và $C(R^{P10})_2$;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

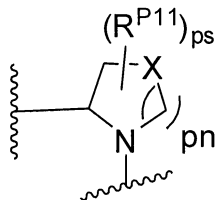
po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm R^{P7} và R^{P8} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl và $(NR^{Pa}R^{Pb})$ alkyl; hoặc R^{P7} và R^{P8} , cùng nguyên tử

cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 cạnh chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm NR^{Pz} , O và S; trong đó R^{Pz} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

R^{P9} được chọn từ hydro và alkyl;

mỗi nhóm P^1 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} và $\text{C}(\text{R}^{\text{P10}})_2$; với điều kiện khi pn là 0, thì X được chọn từ CH_2 , CHR^{P10} và $\text{C}(\text{R}^{\text{P10}})_2$;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-\text{NR}^{\text{Pa}}\text{R}^{\text{Pb}}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

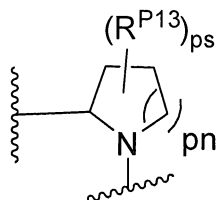
ít nhất một nhóm R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})\text{sulfonyl}$, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxyclyloxyalkyloxy, $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})\text{alkyloxy}$, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl, $-\text{NR}^{\text{hh}}\text{R}^{\text{h}}$, $(\text{NR}^{\text{hh}}\text{R}^{\text{h}})\text{alkyl}$, $(\text{NR}^{\text{hh}}\text{R}^{\text{h}})\text{carbonyl}$, trong đó mỗi nhóm R^{h} độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^{h} , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})\text{sulfonyl}$, heteroarylsulfonyl, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$; và nhóm còn lại R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl,

arylsulfonyl, (NR^hR^h)sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h)alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo và heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P³ độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

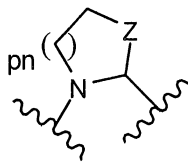
vòng này được thể bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{P¹³} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P⁵}, xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h)sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h)alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, d oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P⁵ độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} , mà nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và khi hai nhóm R^{P15} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có 3 đến 6 cạnh;

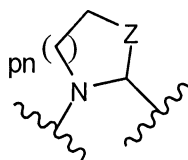
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pn là 0, 1 hoặc 2;

Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} , mà nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl

có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

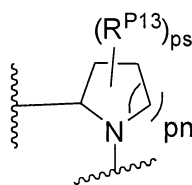
Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, -S(=O)₂NR^hR^h, -S(=O)₂R^h, C(=O)R^h, C(=O)OR^h, -C(=O)NR^hR^h; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P⁷ là một vòng dị vòng có hai vòng cầu có 5 đến 15 cạnh, mà vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức (I) thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{P6} và R^{P11};

mỗi nhóm P⁸ độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

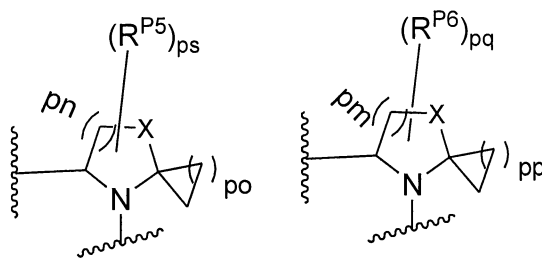
ps là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó ít nhất 1 trong 2 nhóm R^{P13} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P^{10} độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0,, thì X được chọn từ nhóm bao gồm CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

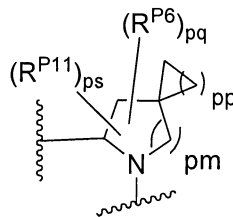
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo

thành vòng hợp nhất có 3 đến 6 nguyên tử carbon liền kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

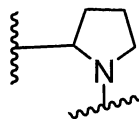
pm độc lập là 0, 1 hoặc 2;

pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

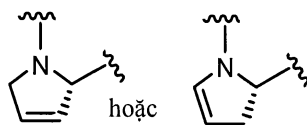
R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heterocyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó, mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heterocyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^{15} là:



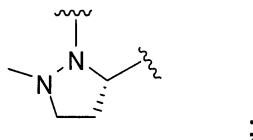
mà nhóm này được thể bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfanyl, alkylsulfanylalkyl, xynoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{18} là:

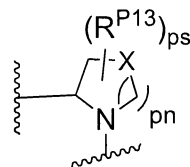


mà nhóm này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{19} là:



mỗi nhóm P^{30} độc lập là vòng có công thức:



ps là 2

pn là 0, 1 hoặc 2;

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂ hoặc CH₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X là CH₂.

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl-, alkoxyalkyl-, hydroxyalkyl-, alkyl-S-alkyl-, sulfanylalkyl-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, alkyl-SO₂-alkyl, khi hai nhóm R^{P13} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

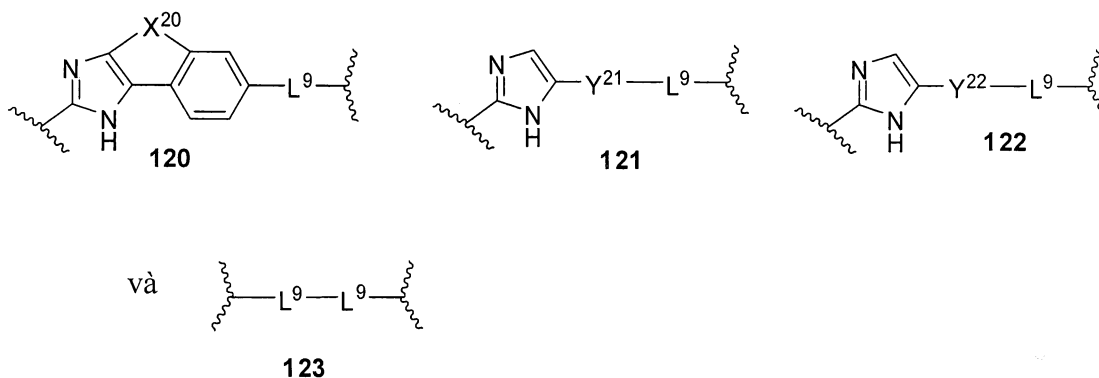
mỗi nhóm R^{9a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy-carbonyl, alkoxy-carbonylalkyl, alkyl, alkyl-carbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl,

xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, (xycloalkyl)alkyl không được thế, heteroxycyl không được thế, heteroxycylalkyl không được thế, $-(NR^XR^Y)$ alkyl và $-(NR^XR^Y)$ carbonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thế, arylalkoxycarbonyl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, heteroxycyl không được thế và (NR^XR^Y) carbonyl, trong đó R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm R^{9b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

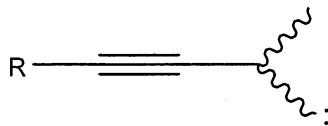
hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, (xycloalkyl)alkyl không được thế, heteroxyclyl không được thế, heteroxyclylalkyl không được thế, $-(NR^XR^Y)$ alkyl và $-(NR^XR^Y)$ carbonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy, alkoxy, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thế, arylalkoxycarbonyl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, heteroxyclyl không được thế và (NR^XR^Y) carbonyl, trong đó R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

W^{1a} được chọn từ:



trong đó mỗi nhóm W^{1a} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4)

nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và



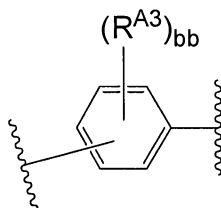
trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

X^{20} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-O-}$, $-\text{O-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$, $-\text{S-}$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{C(O)-}$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O-}$, $-\text{S-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-S-}$, $-\text{O-C(O)-}$, $-\text{C(O)-O-}$, $-\text{CH=N-}$; $-\text{N=CH-}$; hoặc $-\text{CH=CH-}$

Y^{21} là hệ vòng thơm có hai vòng gồm từ 8 đến 12 nguyên tử bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, mà hệ vòng có hai vòng này tùy ý cùng với một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, haloalkyl, alkyl và oxo;

Y^{22} được chọn từ A^0 , A^1 , A^2 , A^3 , A^7 , A^{15} , A^{16} và A^{20} ;

mỗi nhóm A^0 độc lập là:

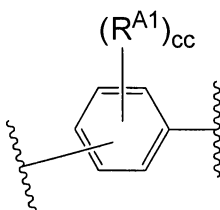


trong đó:

mỗi nhóm $R^{\text{A}3}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, arylalkoxycarbonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$, $(\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})\text{alkyl}$ và $(\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})\text{carbonyl}$; mỗi nhóm R^{a} và R^{b} độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl; và mỗi bb độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; hoặc

mỗi nhóm A^0 độc lập là vòng dị vòng có 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, mà vòng này được thế tùy ý bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm $R^{\text{A}3}$;

mỗi nhóm A^1 độc lập là:



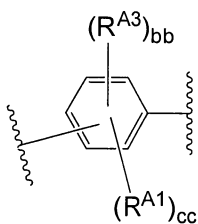
trong đó:

mỗi nhóm R^{A1} độc lập được chọn từ xyano, nitro, SOR^4 , SO_2R^4 , -alkyl SO_2R^4 , haloalkoxy, xyanoalkyl, $NR^4SO_2R^4$, xycloalkyl, (halo)xycloalkyl, dị vòng, (xycloalkyl)alkyl, (dị vòng)alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, dị vòng và xycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm halo; và

mỗi nhóm R^4 độc lập được chọn từ H, alkyl, haloalkyl, aryl và arylalkyl;

mỗi cc độc lập là 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi nhóm A^2 độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{A1} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, nitro, SOR^4 , SO_2R^4 , -alkyl SO_2R^4 , haloalkoxy, xyanoalkyl, $NR^4SO_2R^4$, xycloalkyl, (halo)xycloalkyl, dị vòng, (xycloalkyl)alkyl, (dị vòng)alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, dị vòng và xycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm halo;

mỗi nhóm R^{A3} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, arylalkoxycarbonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) alkyl và (NR^aR^b) carbonyl; mỗi nhóm R^a và R^b độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl;

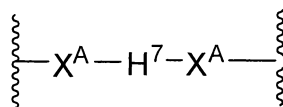
mỗi nhóm R^4 độc lập được chọn từ H, alkyl, haloalkyl, aryl và arylalkyl;

R^a và R^b độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl;

mỗi bb là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; mỗi cc là 1, 2, 3 hoặc 4; và tổng của bb và cc là 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi nhóm A^3 độc lập là vòng dị vòng có 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, mà vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{A1} , và vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{A3} ;

mỗi nhóm A^7 độc lập là:

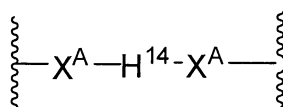


trong đó:

mỗi nhóm H^7 độc lập là vòng dị vòng có 5 cạnh, mà nhóm H^7 được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{A1} và R^{A3} ; và

mỗi nhóm X^A độc lập là O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, allenyl, alkynyl hoặc vắng mặt; và mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H hoặc alkyl;

mỗi nhóm A^{15} độc lập là:

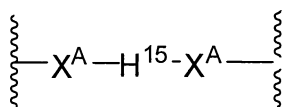


trong đó:

mỗi nhóm H^{14} độc lập là vòng cacbon có 3 vòng no hoặc không no một phần hoặc không no hợp nhất, mà vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Oxo, R^{A1} và R^{A3} ; và

mỗi nhóm X^A độc lập là O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, allenyl, alkynyl hoặc vắng mặt, và mỗi nhóm R độc lập được chọn từ H hoặc alkyl;

mỗi nhóm A^{16} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm H^{15} độc lập là vòng dị vòng có 3 vòng no hoặc vòng dị vòng có 3 vòng không no một phần hoặc vòng dị vòng có 3 vòng không no hợp nhất, mà vòng này chứa ít nhất một nguyên tử khác loại trong hệ vòng, hệ vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{A1} và R^{A3} ; và

mỗi nhóm X^A độc lập là O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, allenyl, alkynyl, hoặc vắng mặt và mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H hoặc alkyl;

mỗi nhóm A^{20} độc lập là vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mà vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{A1} và R^{A3} ;

mỗi nhóm L^9 độc lập là hệ vòng dị vòng thơm, hoặc hệ vòng không no một

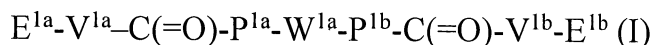
phần hoặc hệ vòng no có 4 vòng hợp nhất, mà hệ vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxo, halo, $-R^{L9}$, $-OR^{L9}$, $-SR^{L9}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{L9})C(=O)R^{L9}$, $-C(=O)R^{L9}$, $-OC(=O)R^{L9}$, $-C(O)OR^{L9}$, $-C(=O)NR^{L9}$, $-S(=O)R^{L9}$, $-S(=O)_2OR^{L9}$, $-S(=O)_2R^{L9}$, $-OS(=O)_2OR^{L9}$, $-S(=O)_2NR^{L9}$, alkoxyalkyl, arylalkoxycarbonyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, $(NR^aR^b)alkyl$ và $(NR^aR^b)carbonyl$;

mỗi nhóm R^{L9} độc lập là $-H$, alkyl, aryl, arylalkyl, hoặc dị vòng; và

mỗi nhóm R^a và R^b độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl và heteroxycylalkyl;

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

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



trong đó:

E^{1a} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^eR^f)alkyl$, $(NR^eR^f)alkylcarbonyl$, $(NR^eR^f)carbonyl$, $(NR^eR^f)sulfonyl$, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thể, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và arylsulfonyl, heteroxycyl, và

phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxycarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

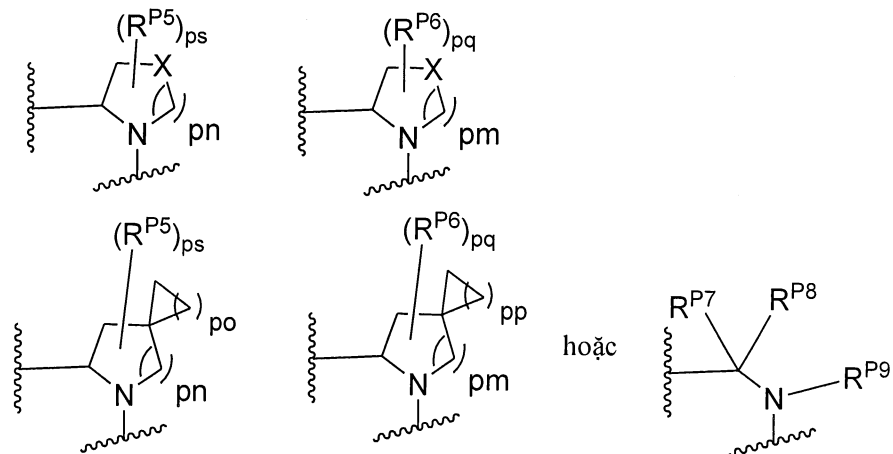
mỗi nhóm E¹ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, -NHhaloalkyl, aryl và heteroxyclyl;

mỗi nhóm V⁰ độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, xycloalkylalkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, aryalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, NRRCOalkyl, và mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó, phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thể bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, -NR^XR^Y, (NR^XR^Y)alkyl-, oxo và -P(O)OR₂, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không được thể, và trong đó, nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxyclyl có thể được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, -NR^XR^Y, (NR^XR^Y)alkyl và oxo, trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không được thể và trong đó, nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và

heterocyclylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} độc lập được chọn từ P^0 , P^1 , P^3 , P^5 , P^6 , P^7 , P^8 , P^{10} , P^{12} , P^{15} , P^{18} , P^{19} và P^{30} ;

mỗi nhóm P^0 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P¹⁰} và C(R^{P¹⁰})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P¹⁰} và C(R^{P¹⁰})₂;

mỗi nhóm $R^{P^{10}}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P^5} và R^{P^6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

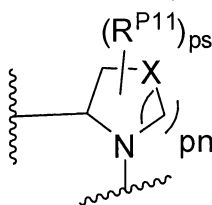
po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm R^{P^7} và R^{P^8} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl và $(NR^{Pa}R^{Pb})$ alkyl; hoặc R^{P^7} và R^{P^8} , cùng nguyên tử mà

chúng gắn vào, tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 cạnh chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm NR^{Pz} , O và S; trong đó nhóm R^{Pz} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

R^{P9} được chọn từ hydro và alkyl;

mỗi nhóm P^1 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O) , SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} và $\text{C(R}^{\text{P10}}\text{)}_2$; với điều kiện khi pn là 0 thì X được chọn từ CH_2 , CHR^{P10} và $\text{C(R}^{\text{P10}}\text{)}_2$;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-\text{NR}^{\text{Pa}}\text{R}^{\text{Pb}}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

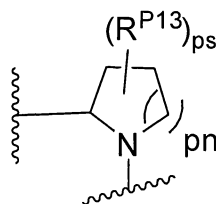
ít nhất một nhóm R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyno, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})\text{sulfonyl}$, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkyloxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocyclyloxyalkyloxy, $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})\text{alkyloxy}$, xynoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-\text{NR}^{\text{hh}}\text{R}^{\text{h}}$, $(\text{NR}^{\text{hh}}\text{R}^{\text{h}})\text{alkyl}$, $(\text{NR}^{\text{hh}}\text{R}^{\text{h}})\text{carbonyl}$, trong đó mỗi nhóm R^{h} độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xynoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^{h} , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xynoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})\text{sulfonyl}$, heteroarylsulfonyl, $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{C(=O)R}^{\text{h}}$, $-\text{C(=O)NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$; và nhóm còn lại R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm

bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo và heterocyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

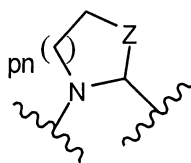
vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} , mà nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và khi hai nhóm R^{P15} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có 3 đến 6 cạnh;

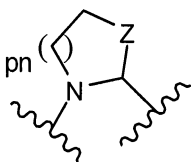
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pn là 0, 1 hoặc 2;

Z là O, S, S(=O), S(=O)₂, hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} , mà nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl

có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

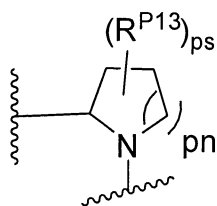
Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f ;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^7 là vòng dị vòng có 3 vòng cầu có 5 đến 15 cạnh, mà vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức I thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{P6} và R^{P11} ;

mỗi nhóm P^8 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

ps là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

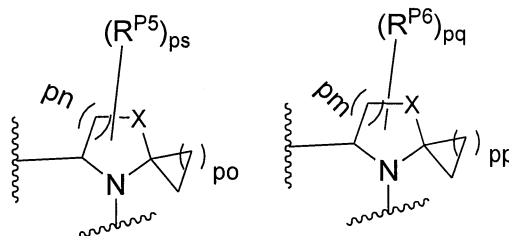
pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó ít nhất một trong hai nhóm R^{P13} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, cùng với nguyên tử

cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P^{10} độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

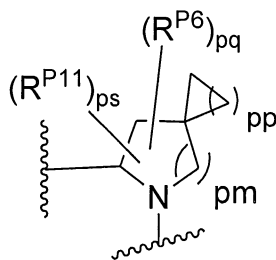
mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm độc lập là 0, 1 hoặc 2;

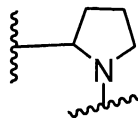
pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm còn lại R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai

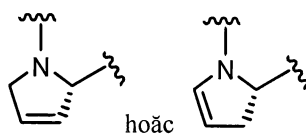
nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P¹⁵ là:



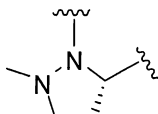
mà nhóm này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfanyl, alkylsulfanylalkyl, xynoalkyl, và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P¹⁸ là:



mà nhóm này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P¹⁹ là:



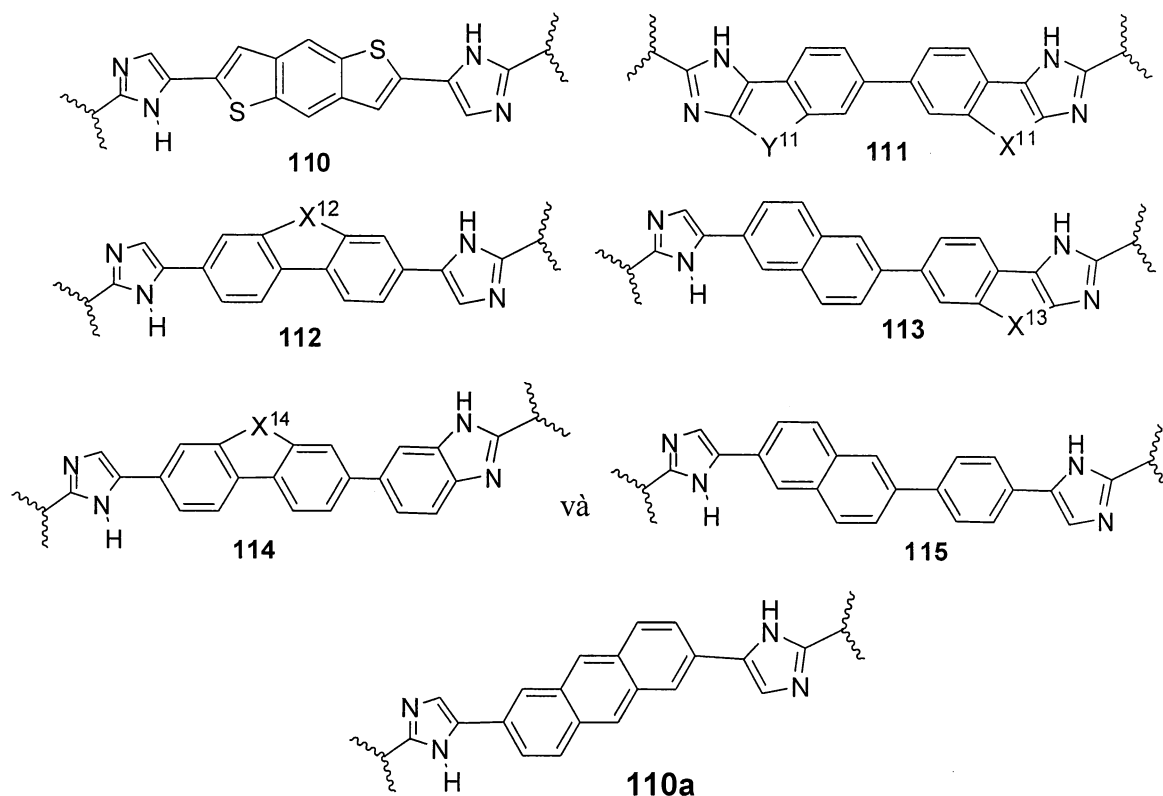
mỗi nhóm R^{9a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyacetyl, alkoxyacetylalkyl, alkyl, alkylacetylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkenyl, heterocyclylalkoxy, heterocyclylalkyl, heterocycliloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alkenyl, (NR^cR^d)alkyl và (NR^cR^d)acetyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxyacetyl, alkoxyalkylacetyl, alkoxyacetyl, alkyl, alkylacetyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxyacetyl, arylalkyl, arylalkylacetyl, arylacetyl, aryloxyacetyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxyacetyl, heterocyclyl, heterocyclylalkoxyacetyl, heterocyclylalkyl, heterocyclylalkylacetyl, heterocyclylacetyl, heterocycliloxyacetyl, hydroxyalkylacetyl, (NR^eR^f)alkyl, (NR^eR^f)alkylacetyl, (NR^eR^f)acetyl, (NR^eR^f)sulfonyl, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^xR^y, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylacetyl, heterocyclylalkyl và heterocyclylalkylacetyl còn được

thể tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl và heteroxyclyloxy carbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phân tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, (xycloalkyl)alkyl không được thể, heteroxyclyl không được thể, heteroxyclylalkyl không được thể, $-(NR^XR^Y)$ alkyl và $-(NR^XR^Y)$ carbonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thể, arylalkoxycarbonyl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, heteroxyclyl không được thể và (NR^XR^Y) carbonyl, trong đó R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

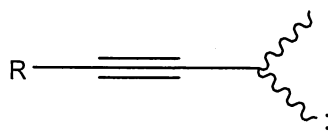
mỗi nhóm R^{9b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkoxy carbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkenyl, heteroxyclylalkoxy, heteroxyclylalkyl, heteroxyclyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^eR^d$, (NR^eR^d) alkenyl, (NR^eR^d) alkyl và (NR^eR^d) carbonyl; R^e và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxy carbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxy carbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thể và trong đó, phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm

heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phân tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, (xycloalkyl)alkyl không được thể, heteroxycyl không được thể, heteroxycylalkyl không được thể, $-(NR^X R^Y)$ alkyl và $-(NR^X R^Y)$ carbonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thể, arylalkoxycarbonyl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, heteroxycyl không được thể và $(NR^X R^Y)$ carbonyl, trong đó $R^{X'}$ và $R^{Y'}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

W^{1a} được chọn từ:



trong đó mỗi nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và trong đó mỗi nhóm W^{1a} được thể bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4):



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

X^{11} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$

Y^{11} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$

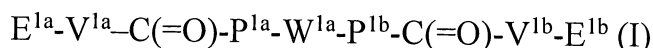
X^{12} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$

X^{13} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$; và

X^{14} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

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



trong đó:

E^{1a} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ P^{0a} và nhóm còn lại được chọn từ $P^1, P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{10}, P^{12}, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} ;

mỗi nhóm E^0 độc lập là $-\text{NR}^{\text{Ec}}\text{R}^{\text{Ed}}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl,

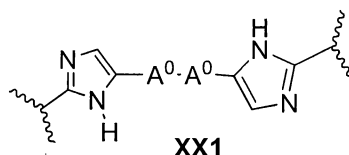
heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm E^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, aryl và heteroxycyl;

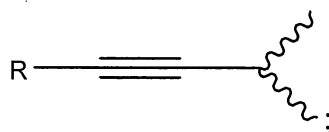
mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, xycloalkylalkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkyl, alkylsulfonylalkyl, aryalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, $NRRCO$ alkyl, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyocarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$ alkyl, oxo và $-P(O)OR_2$, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl và heteroxycylalkyl không được thế, và trong đó nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkyl và heteroxycylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo,

haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxyclyl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyacetyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyno, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)$ alkyl và oxo, trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không được thế, và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyno, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

W^{1a} là:

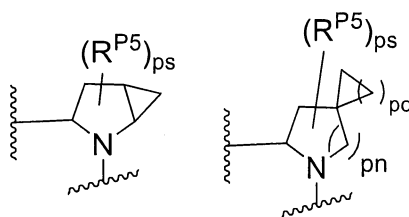


trong đó nhóm W^{1a} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyno, và



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

mỗi nhóm P^{0a} độc lập là:



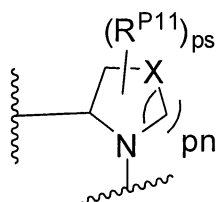
mỗi nhóm R^{P5} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^1 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

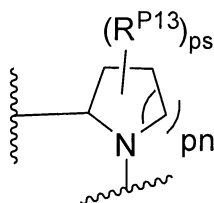
ít nhất một nhóm R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h)sulfonyl, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h)alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, -NR^{hh}R^h, (NR^{hh}R^h)alkyl, (NR^{hh}R^h)carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, dị vòng heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h)sulfonyl, heteroarylsulfonyl, -S(=O)₂R^h, -C(=O)R^h, -C(=O)NR^hR^h; và nhóm còn lại R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5}, xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h)sulfonyl, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h)alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h, thì hay

nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

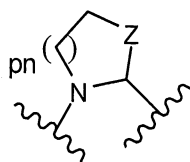
vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocycl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} , mà nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng

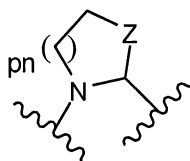
1 hoặc 2 nhóm alkyl; và khi hai nhóm R^{P15} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có 3 đến 6 cạnh;

pn là 0, 1 hoặc 2;

Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} , mà nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f ;

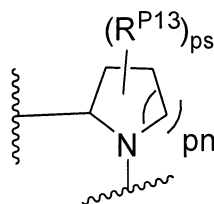
pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl,

haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^7 là vòng dị vòng có 2 vòng cầu có 5 đến 15 cạnh, mà vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức (I) thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{P6} và R^{P11} ;

mỗi nhóm P^8 độc lập là vòng có công thức:



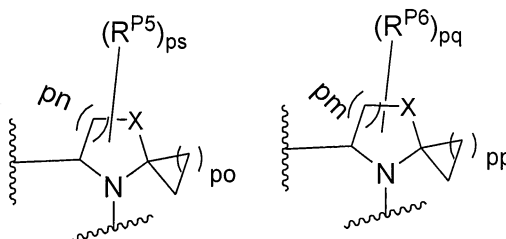
trong đó:

ps là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó ít nhất một trong hai nhóm R^{P13} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm P^{10} độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo

thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

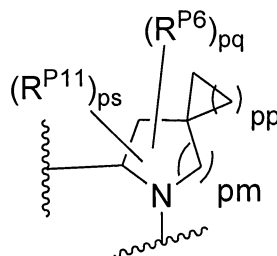
mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

pq độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm độc lập là 0, 1 hoặc 2;

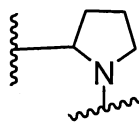
pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các

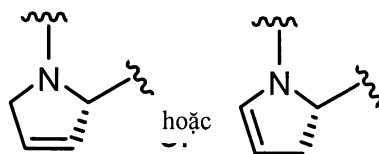
nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm còn lại R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xanoalkoxy, xanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^{15} là:



mà nhóm này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylalkyl, xanoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{18} là:



mà nhóm này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm R^{9a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkenyl, heterocyclylalkoxy, heterocyclylalkyl, heterocycliloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl,

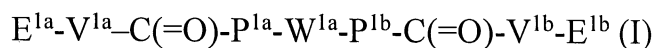
(NR^cR^d)alkyl và (NR^cR^d)carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxy carbonyl, alkoxyalkyl carbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkyl carbonyl, alkyl sulfonyl, aryl, arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkyl carbonyl, aryl carbonyl, aryloxy carbonyl, aryl sulfonyl, xycloalkyl, xycloalkyl sulfonyl, formyl, haloalkoxy carbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxy carbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkyl carbonyl, heteroxycyl carbonyl, heteroxycyloxy carbonyl, hydroxyalkyl carbonyl, (NR^eR^f)alkyl, (NR^eR^f)alkyl carbonyl, (NR^eR^f)carbonyl, (NR^eR^f)sulfonyl, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^XR^Y, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkyl carbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkyl carbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm -NR^eR^f; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkyl carbonyl, aryl carbonyl, aryloxy carbonyl, và nhóm aryl sulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxy carbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkyl carbonyl, heteroxycyl carbonyl, và heteroxycyloxy carbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, (xycloalkyl)alkyl không được thế, heteroxycyl không được thế, heteroxycylalkyl không được thế, -(NR^XR^Y)alkyl và -(NR^XR^Y)carbonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy carbonyl, alkyl, alkyl carbonyl, aryl không được thế, arylalkoxy carbonyl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, heteroxycyl không được thế và (NR^{X'}R^{Y'})carbonyl, trong đó R^{X'} và R^{Y'} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm R^{9b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkoxy carbonylalkyl, alkyl, alkyl carbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alkenyl, (NR^cR^d)alkyl và (NR^cR^d)carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxy carbonyl, alkoxyalkyl carbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkyl carbonyl, alkyl sulfonyl, aryl, arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkyl carbonyl,

arylcabonyl, aryloxycabonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycabonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycabonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcabonyl, heteroxyclylcabonyl, heteroxyclyloxycabonyl, hydroxyalkylcabonyl, (NR^eR^f)alkyl, (NR^eR^f)alkylcabonyl, (NR^eR^f)cabonyl, (NR^eR^f)sulfonyl, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^XR^Y, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcabonyl, heteroxyclylalkyl và heteroxyclylalkylcabonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm -NR^eR^f; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycabonyl, arylalkyl, arylalkylcabonyl, arylcabonyl, aryloxycabonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycabonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcabonyl, heteroxyclylcabonyl, và heteroxyclyloxycabonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, (xycloalkyl)alkyl không được thế, heteroxyclyl không được thế, heteroxyclylalkyl không được thế, -(NR^XR^Y)alkyl và -(NR^XR^Y)cabonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ, alkoxycabonyl, alkyl, alkylcabonyl, aryl không được thế, arylalkoxycabonyl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, heteroxyclyl không được thế và (NR^XR^Y)cabonyl, trong đó R^{X'} và R^{Y'} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

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



trong đó:

E^{1a} là E⁰ hoặc E¹, hoặc E^{1a}-V^{1a} liên kết với nhau là R^{9a};

E^{1b} là E⁰ hoặc E¹, hoặc E^{1b}-V^{1b} liên kết với nhau là R^{9b};

V^{1a} là V⁰ hoặc E^{1a}-V^{1a} liên kết với nhau là R^{9a};

V^{1b} là V⁰ hoặc E^{1b}-V^{1b} liên kết với nhau là R^{9b};

một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ P^{0b} và nhóm còn lại được chọn từ P²¹, P³, P⁶, P⁷, P²⁸, P¹², P¹⁵ và P³⁸;

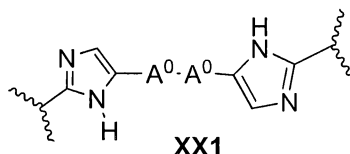
mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$ trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm E^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, aryl và heteroxycyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, xycloalkylalkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, arylalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, $NRRCO$ alkyl, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyocarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$ alkyl, oxo và $-P(O)OR_2$, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ

nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heterocyclalkyl không được thế, và trong đó nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heterocycl, và phần heterocycl của các nhóm heterocyclalkyl và heterocyclcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heterocycl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heterocycl thứ hai, heterocyclalkyl, heterocyclcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)$ alkyl và oxo, trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heterocyclalkyl không được thế và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heterocycl thứ hai, và phần heterocycl của nhóm heterocyclalkyl và heterocyclcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

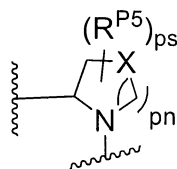
W^{1a} là:



trong đó nhóm W^{1a} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;
mỗi nhóm P^{0b} độc lập là:



X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$

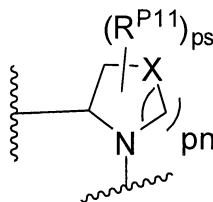
mỗi nhóm R^{P5} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^{21} độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

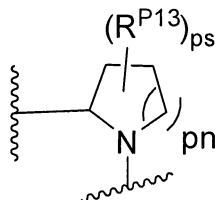
ít nhất một nhóm R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h)sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h)alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, -NR^{hh}R^h, (NR^{hh}R^h)carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h)sulfonyl, heteroarylsulfonyl, -S(=O)₂R^h, -

$C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm còn lại R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

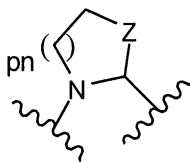
vòng này được thế bằng 1 hoặc nhiều nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} , mà nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

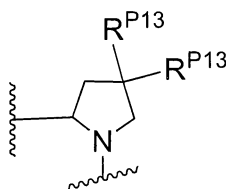
Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f ;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^7 là vòng dị vòng có 3 vòng cầu có 5 đến 15 cạnh, mà vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức I thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{P6} và R^{P11} ;

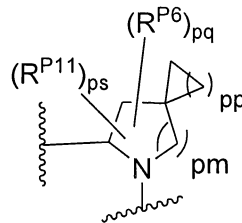
mỗi nhóm P^{28} độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó hai nhóm R^{P13} cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

pq độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm độc lập là 0, 1 hoặc 2;

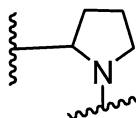
pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heterocyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm còn lại R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heterocyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy,

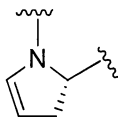
xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 nguyên tử trogn vòng;

mỗi nhóm P^{15} là:



mà nhóm này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfanyl, alkylsulfanylalkyl, xyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{38} là:



mà nhóm này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm R^{9a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkoxy carbonylalkyl, alkyl, alkyl carbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkenyl, heteroxyclylalkoxy, heteroxyclylalkyl, heteroxyclyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm

arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, (xycloalkyl)alkyl không được thể, heteroxycyl không được thể, heteroxycylalkyl không được thể, $-(NR^XR^Y)$ alkyl và $-(NR^XR^Y)$ carbonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thể, arylalkoxycarbonyl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, heteroxycyl không được thể, và (NR^XR^Y) carbonyl, trong đó R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm R^{9b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thể, và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và

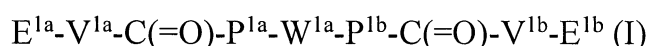
nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, the heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxycarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, (xycloalkyl)alkyl không được thể, heteroxyclyl không được thể, heteroxyclylalkyl không được thể, -(NR^XR^Y)alkyl và -(NR^XR^Y)carbonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thể, arylalkoxycarbonyl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, heteroxyclyl không được thể và (NR^XR^Y)carbonyl, trong đó R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức là một trong số các công từ 1 đến 25a, 25b, 25c, và 25d trình bày trong bảng 1, hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức là một trong số các công thức từ 26 đến 102a trình bày trong bảng 2, muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức là một trong số các công thức từ 103 đến 289 trình bày trong bảng 3, hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

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



trong đó:

E^{1a} là E⁰ hoặc E¹, hoặc E^{1a}-V^{1a} liên kết với nhau là R^{9a};

E^{1b} là E⁰ hoặc E¹, hoặc E^{1b}-V^{1b} liên kết với nhau là R^{9b};

V^{1a} là V⁰ hoặc E^{1a}-V^{1a} liên kết với nhau là R^{9a};

V^{1b} là V^0 hoặc E^{1b} - V^{1b} liên kết với nhau là R^{9b} ;

P^{1a} được chọn từ $P^0, P^1, P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{10}, P^{12}, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} ;

P^{1b} được chọn từ $P^0, P^1, P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{10}, P^{12}, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} ;

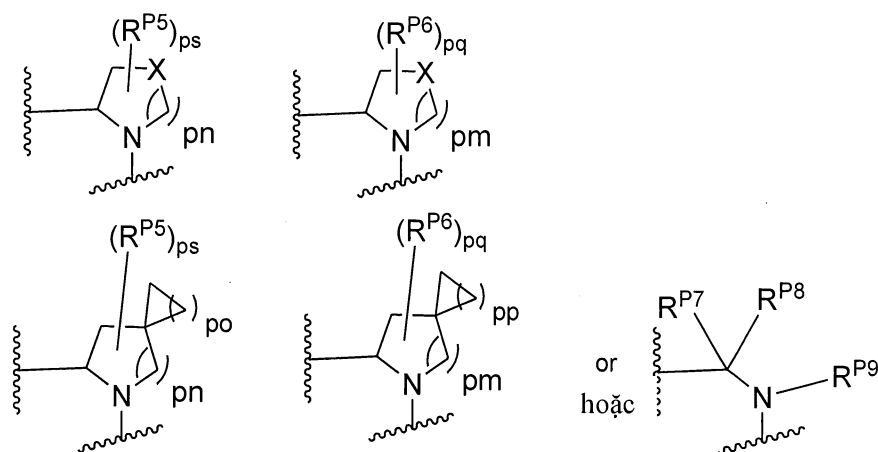
mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^{eR^f}) alkyl, (NR^{eR^f}) alkylcarbonyl, (NR^{eR^f}) carbonyl, (NR^{eR^f}) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^{eR^f}$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm E^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, $-NH$ haloalkyl, aryl và heteroxycyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkyl, alkylsulfonylalkyl, arylalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, $NRRCO$ alkyl, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl

thứ 2, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)alkyl-$, oxo và $-P(O)OR_2$, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không được thế, và trong đó nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxyclyl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)alkyl$ và oxo, trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl và nhóm heteroxyclylalkyl không được thế, và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm P^0 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo

thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

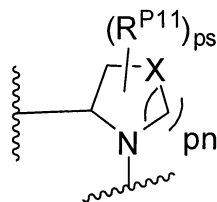
pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm R^{P7} và R^{P8} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl và $(NR^{Pa}R^{Pb})$ alkyl; hoặc nhóm R^{P7} và R^{P8} , cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 cạnh chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm NR^{Pz} , O và S; trong đó nhóm R^{Pz} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

R^{P9} được chọn từ hydro và alkyl;

mỗi nhóm P^1 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pm là 0, X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

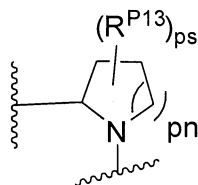
ít nhất một nhóm R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclisulfonyl,

heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và R^{P11} còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo và heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

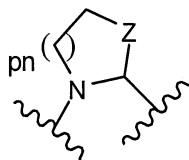
vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} , mà nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và trong đó khi hai nhóm R^{P15} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có 3 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

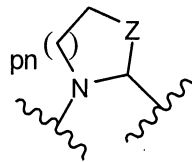
pn là 0, 1 hoặc 2;

Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi

nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} , mà nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

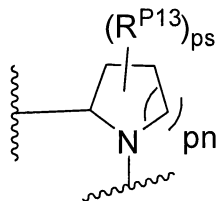
Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f ;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^7 là vòng dị vòng có 3 vòng cầu có 5 đến 15 cạnh, mà vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức I thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{P6} và R^{P11} ;

mỗi nhóm P^8 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

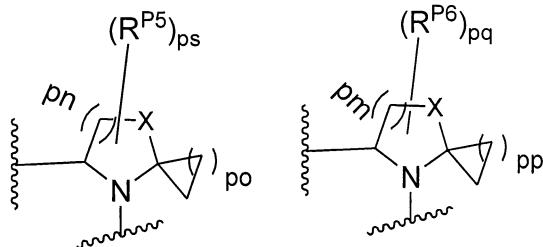
ps là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó, ít nhất một trong hai nhóm R^{P13} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 nguyên tử trong vòng;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P^{10} độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} và $C(R^{P10})_2$; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH_2 , CHR^{P10} và $C(R^{P10})_2$;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có 3 đến 6 cạnh cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy

ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

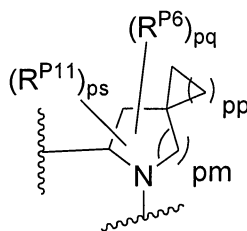
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm độc lập là 0, 1 hoặc 2;

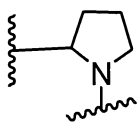
pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các

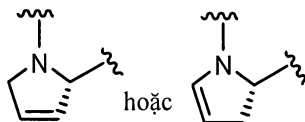
nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heterocyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^{15} là:



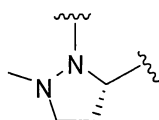
mà nhóm này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylalkyl, xyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{18} là:



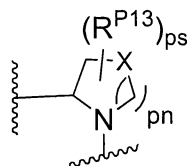
mà nhóm này được thế tùy ý bằng các nhóm heterocyclylalkyl, heterocycloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonylwith, 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{19} là:



;

mỗi nhóm P^{30} độc lập là vòng có công thức:



ps là 2

pn là 0, 1 hoặc 2;

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂ hoặc CH₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X là CH₂.

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl-, alkoxyalkyl-, hydroxyalkyl-, alkyl-S-alkyl-, sulfanylalkyl-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, alkyl-SO₂-alkyl, trong đó khi hai nhóm R^{P13} gắn với cùng nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

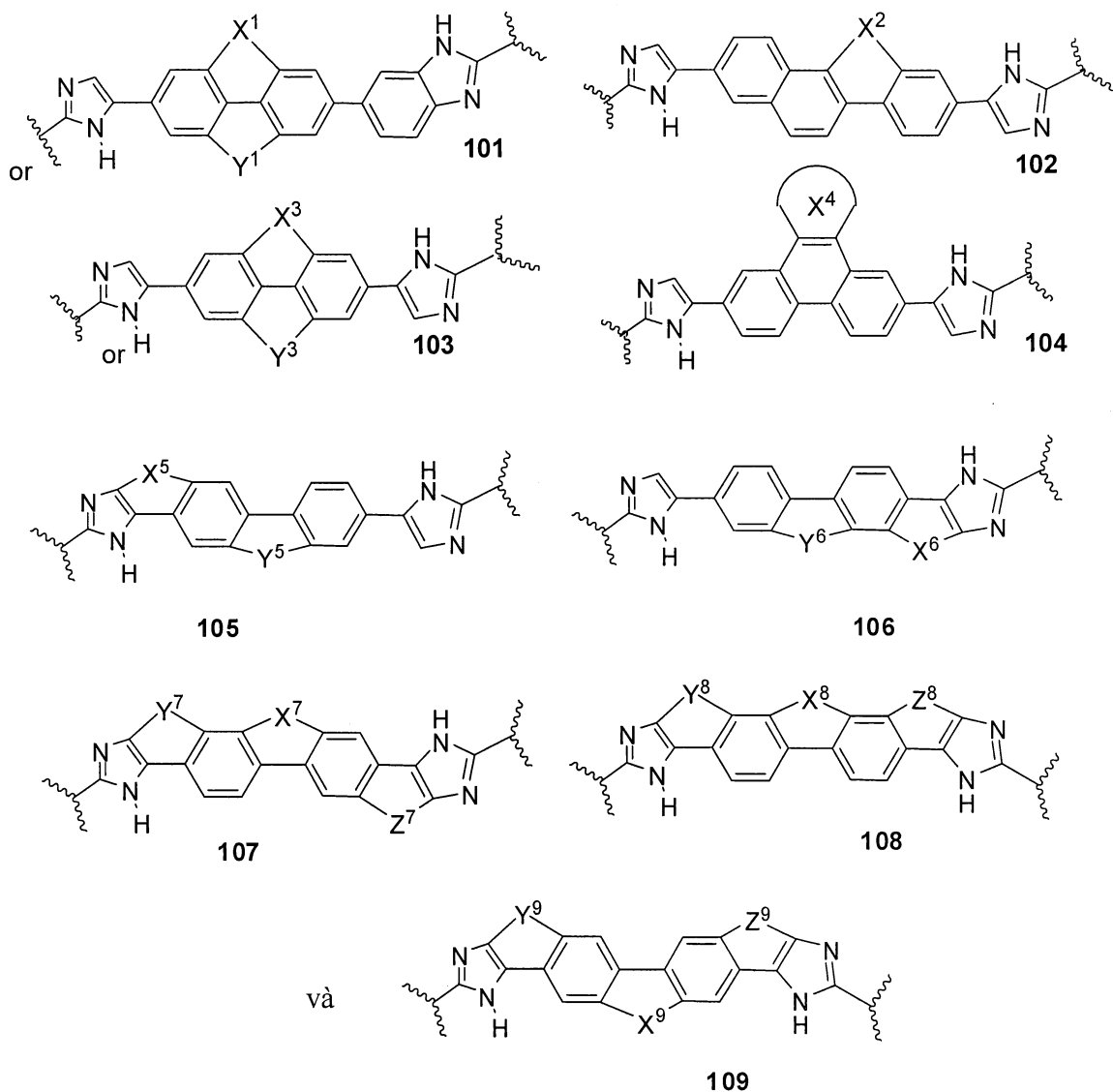
mỗi nhóm R^{9a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alkenyl, (NR^cR^d)alkyl và (NR^cR^d)carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f)alkyl, (NR^eR^f)alkylcarbonyl, (NR^eR^f)carbonyl, (NR^eR^f)sulfonyl, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^xR^y, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm -NR^eR^f; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm

arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxycarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, (xycloalkyl)alkyl không được thể, heteroxyclyl không được thể, heteroxyclylalkyl không được thể, $-(NR^X R^Y)$ alkyl và $-(NR^X R^Y)$ carbonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thể, arylalkoxycarbonyl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, heteroxyclyl không được thể và $(NR^X R^Y)$ carbonyl, trong đó nhóm R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm R^{9b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkenyl, heteroxyclylalkoxy, heteroxyclylalkyl, heteroxyclyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^c R^d$, $(NR^c R^d)$ alkenyl, $(NR^c R^d)$ alkyl và $(NR^c R^d)$ carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ alkyl, $(NR^e R^f)$ alkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ carbonyl, $(NR^e R^f)$ sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thể, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng một nhóm $-NR^e R^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl,

heteroxyclylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, (xycloalkyl)alkyl không được thể, heteroxyclyl không được thể, heteroxyclylalkyl không được thể, $-(NR^X R^Y)$ alkyl và $-(NR^X R^Y)$ carbonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thể, arylalkoxy, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, heteroxyclyl không được thể và $(NR^{X'} R^{Y'})$ carbonyl, trong đó $R^{X'}$ và $R^{Y'}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và

nhóm W^{1a} được chọn từ:



trong đó mỗi nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và

X¹ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, -CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

Y¹ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, -CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

X² là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, -O-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

X³ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

Y³ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

X^4 là vòng thơm có 6 cạnh hoặc vòng không thơm có 6 cạnh hoặc vòng không thơm có 5 cạnh;

X⁵ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, -CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

Y⁵ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, -CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

X⁶ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, -O-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

Y⁶ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, -CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

X⁷ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

Y⁷ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

Z^7 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-(\text{O})\text{CO}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

X⁸ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S- CH₂-, - CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO- hoặc -CH=CH-;

Y^8 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-(\text{O})\text{CO}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

Z^8 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-(\text{O})\text{CO}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

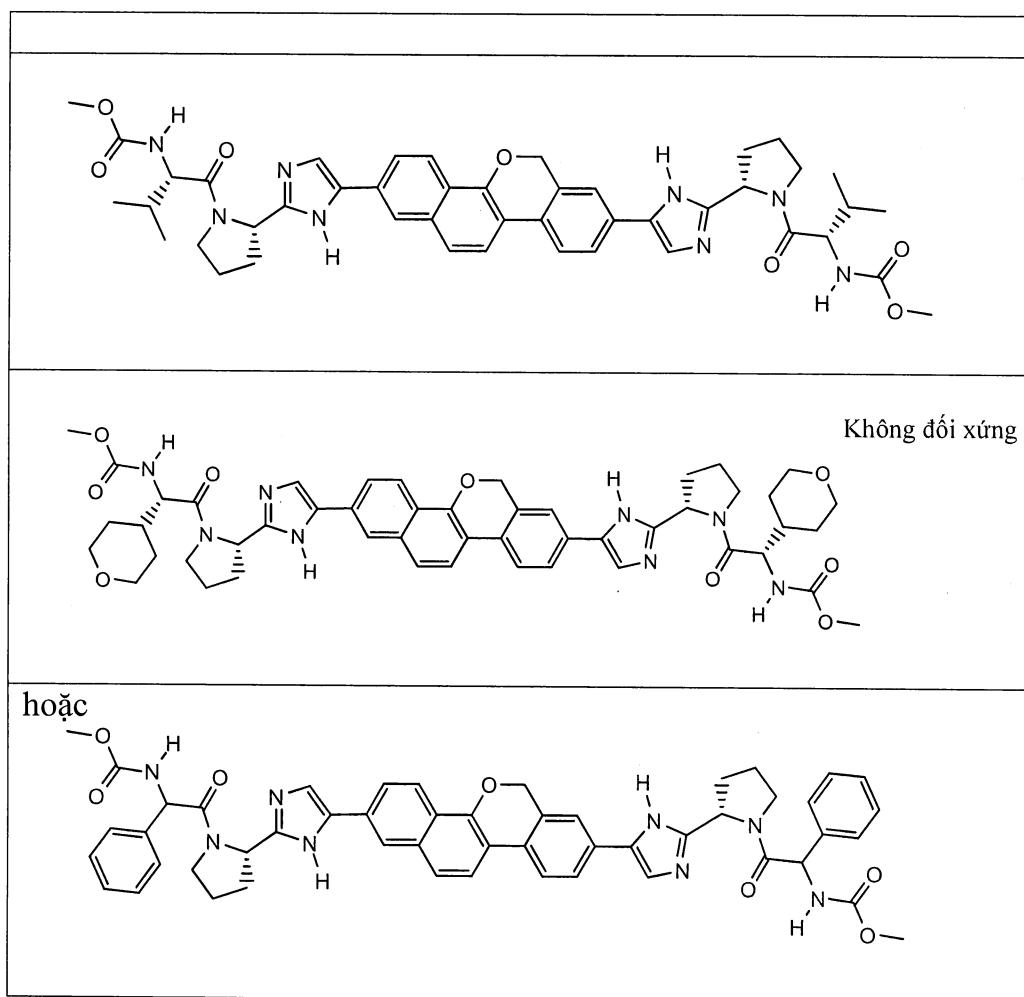
X^9 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-(\text{O})\text{CO}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

Y^9 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-(\text{O})\text{CO}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$; và

Z^9 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-(\text{O})\text{CO}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng;

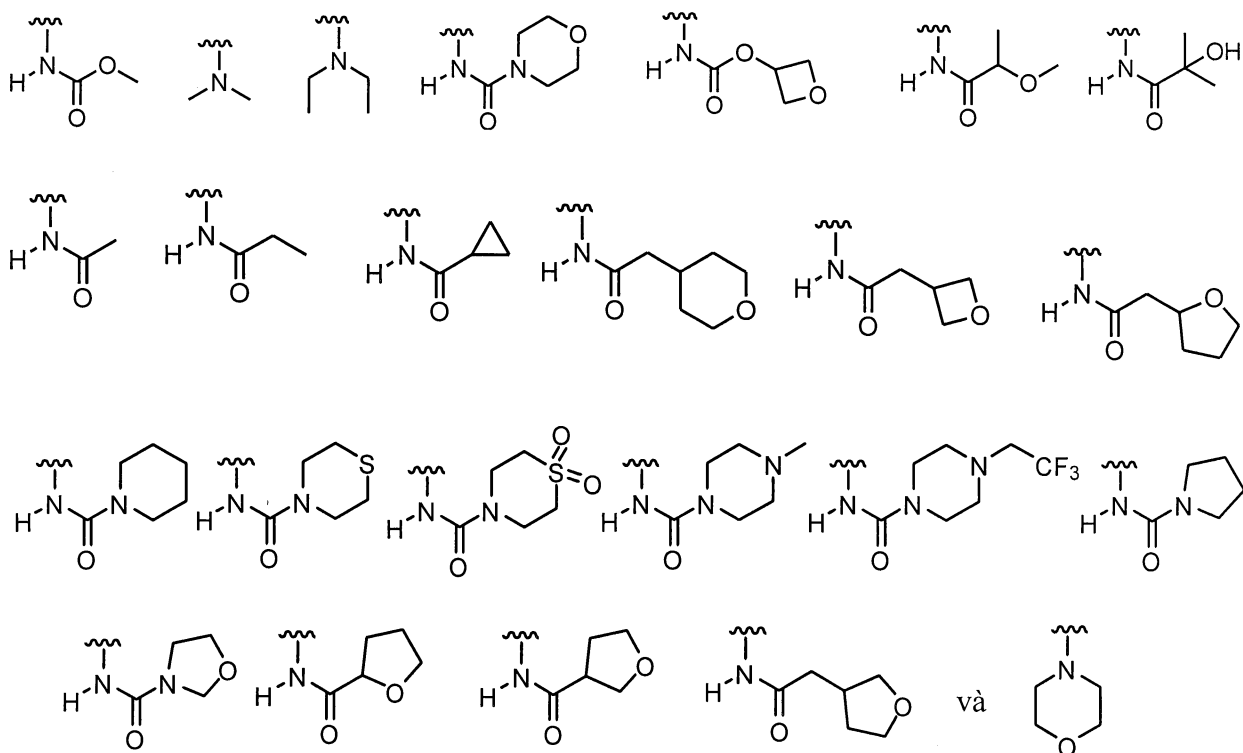
với điều kiện hợp chất có công thức (I) không phải là:



Theo một phương án cụ thể, E^{1a} là E^0 .

Theo một phương án cụ thể E^{1a} là E^1 .

Theo một phương án cụ thể, E^{1a} được chọn từ:



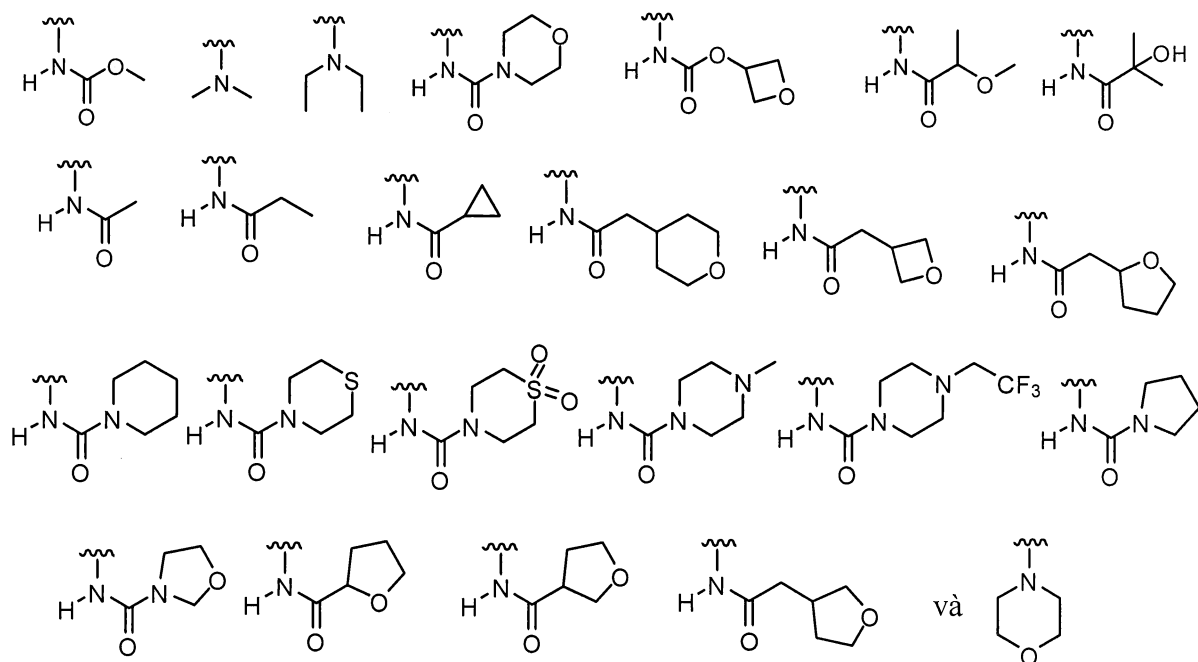
Theo một phương án cụ thể, E^{1a} là -N(H)alkoxycarbonyl.

Theo một phương án cụ thể, E^{1a} là -N(H)C(=O)OMe.

Theo một phương án cụ thể, E^{1b} là E^0 .

Theo một phương án cụ thể, E^{1b} là E^1 .

Theo một phương án cụ thể, E^{1b} được chọn từ:

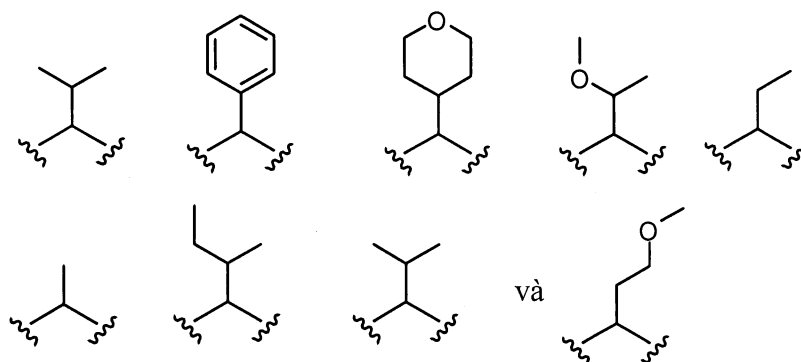


Theo một phương án cụ thể, E^{1b} là -N(H)alkoxycarbonyl.

Theo một phương án cụ thể, E^{1b} là -N(H)C(=O)OMe.

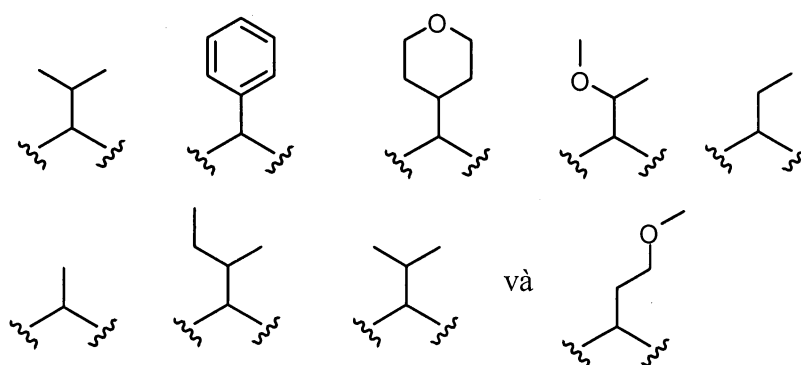
Theo một phương án cụ thể, V^{1a} là V^0 .

Theo một phương án cụ thể, V^{1a} được chọn từ:



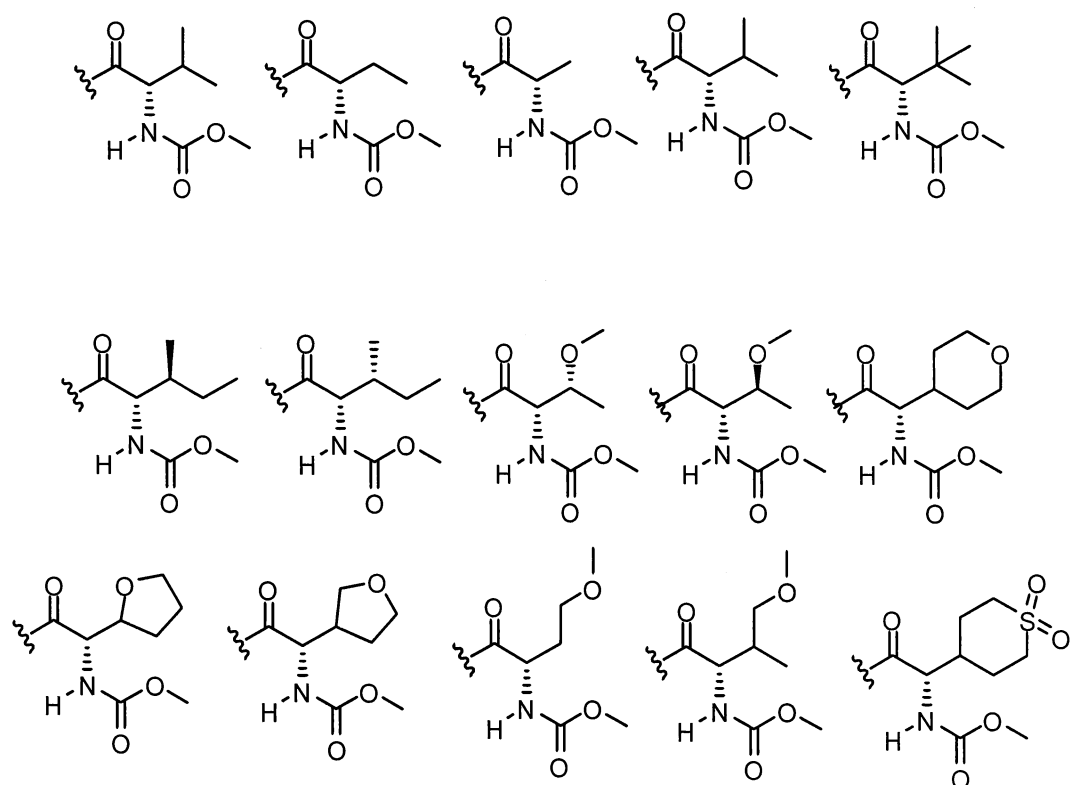
Theo một phương án cụ thể, V^{1b} là V^0 .

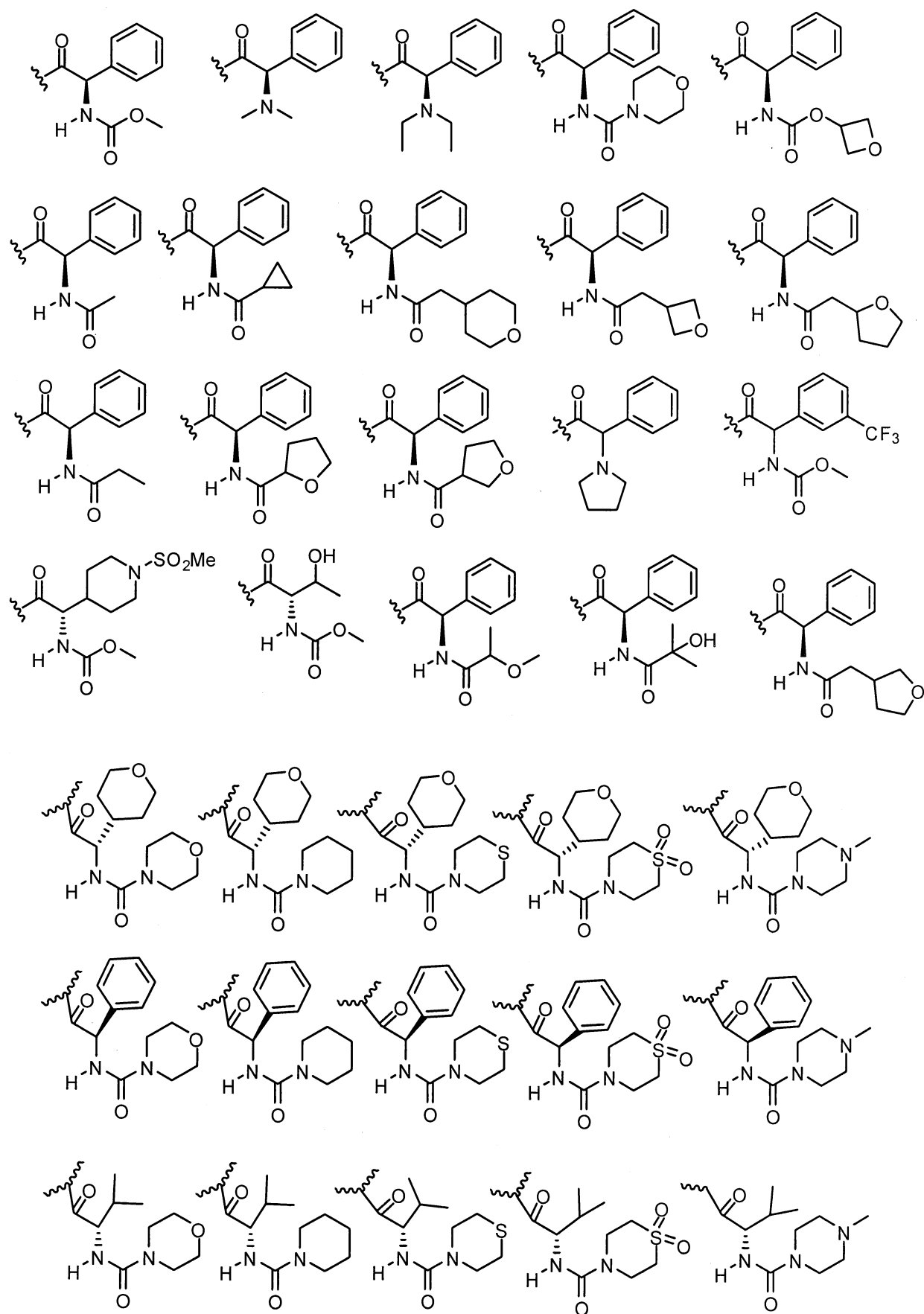
Theo một phương án cụ thể, V^{1b} được chọn từ:

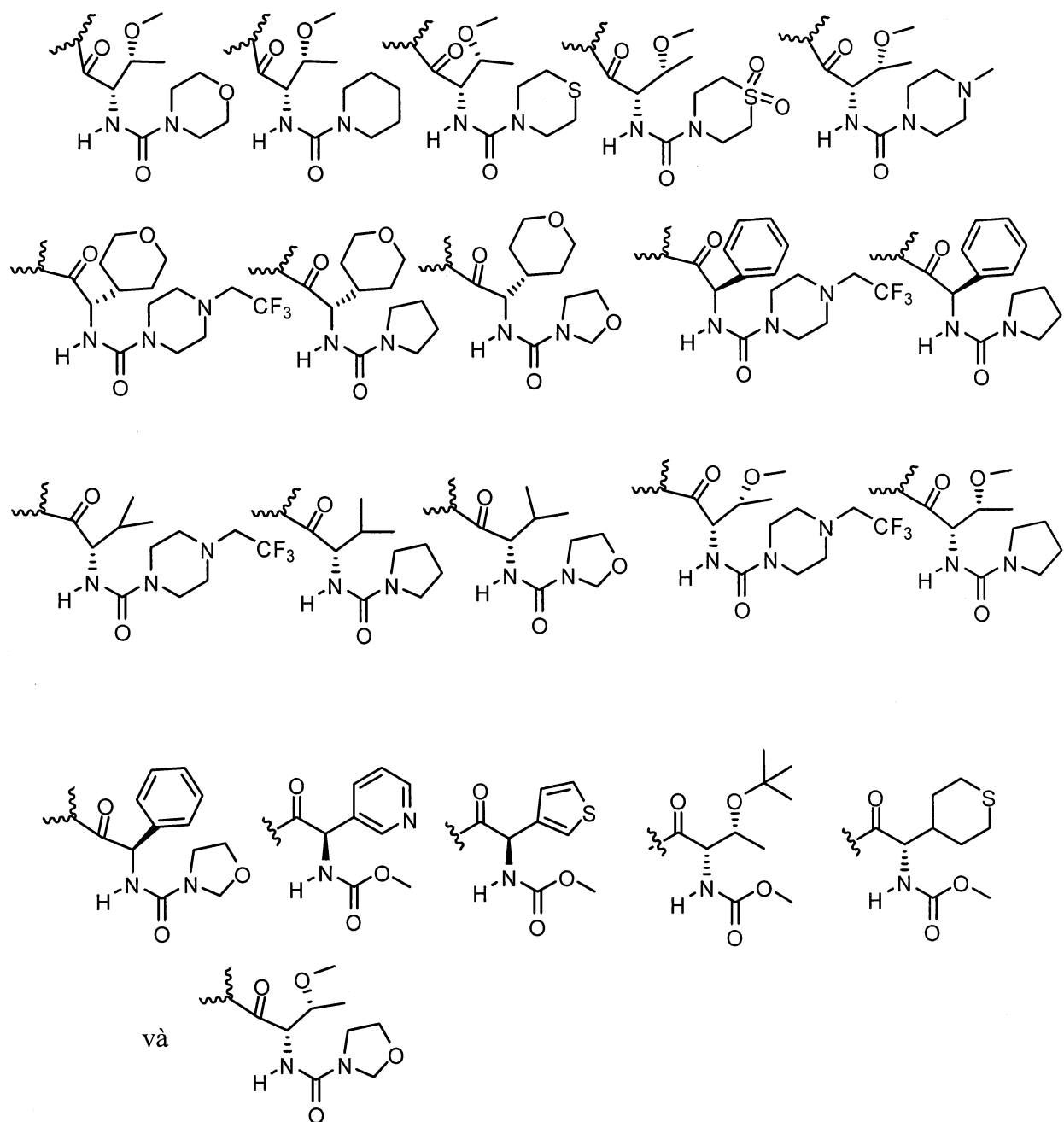


Theo một phương án cụ thể, E^{1a}-V^{1a} liên kết với nhau là R^{9a}.

Theo một phương án cụ thể, R^{9a} được chọn từ:

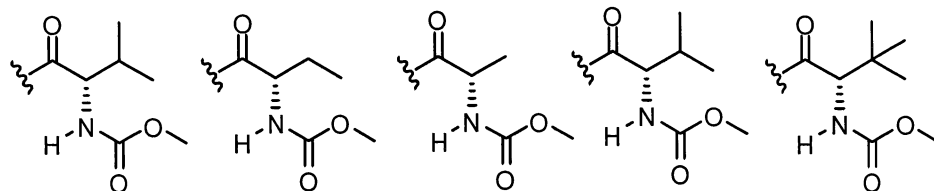


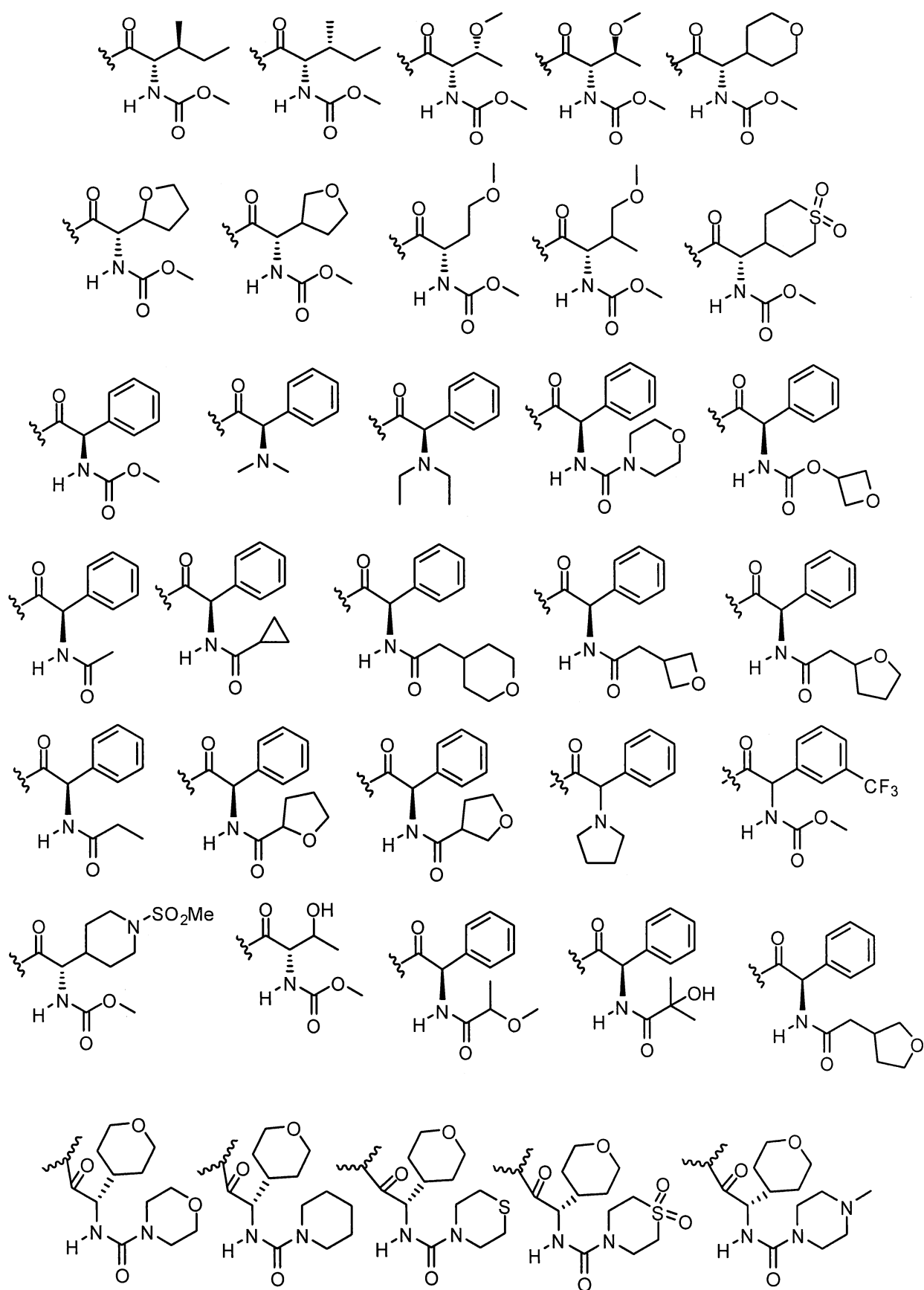


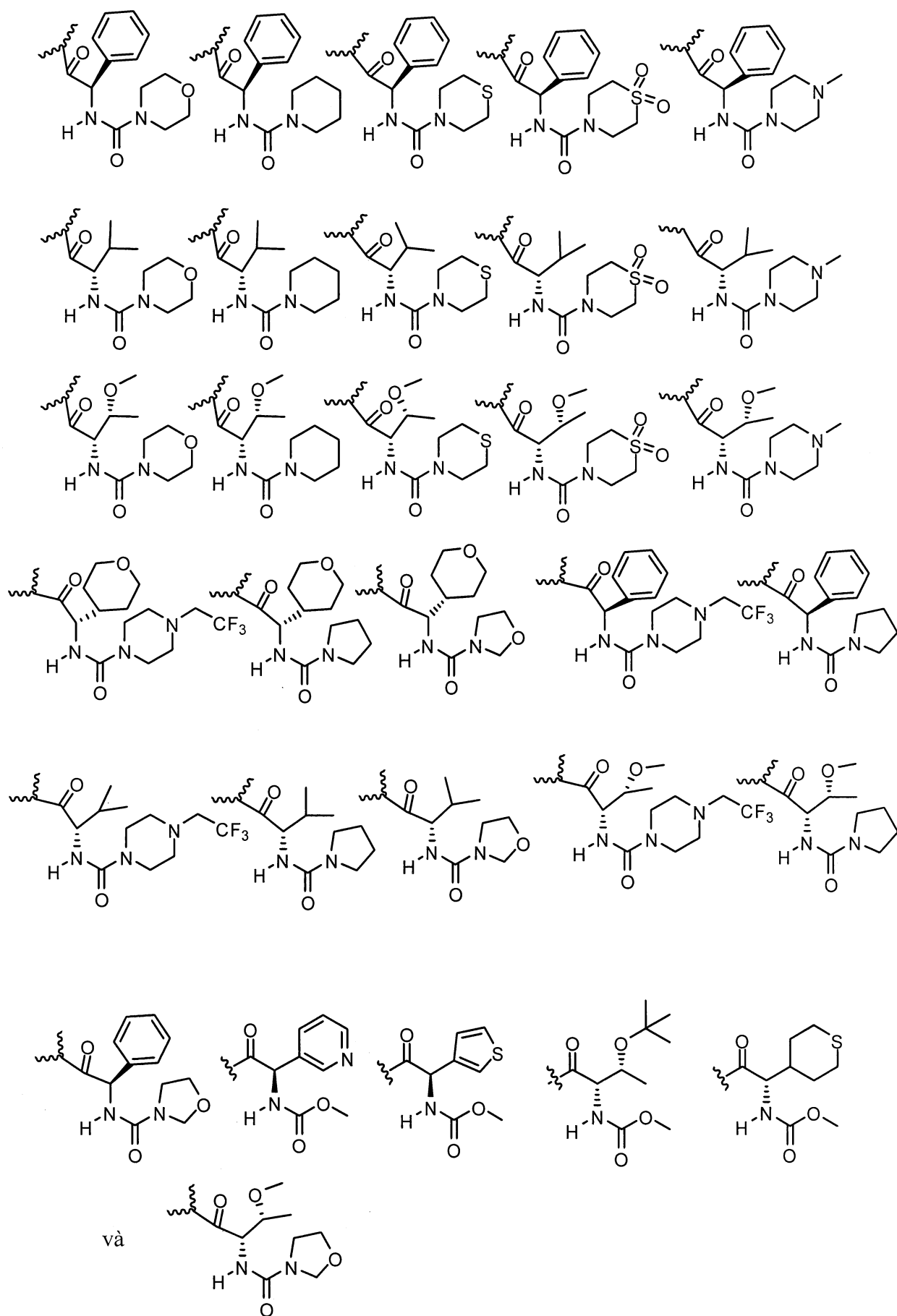


Theo một phương án cụ thể, E^{1b} - V^{1b} liên kết với nhau là R^{9b} .

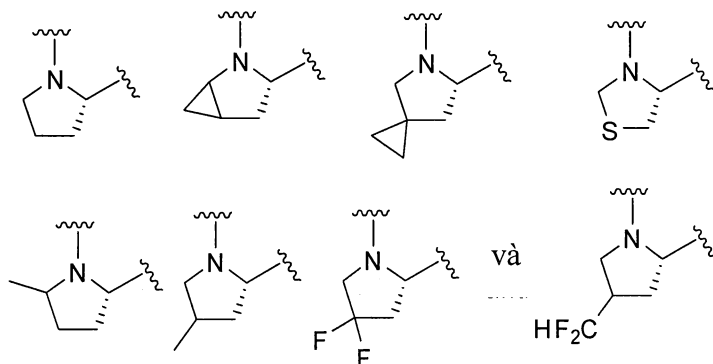
Theo một phương án cụ thể, R^{9b} được chọn từ:





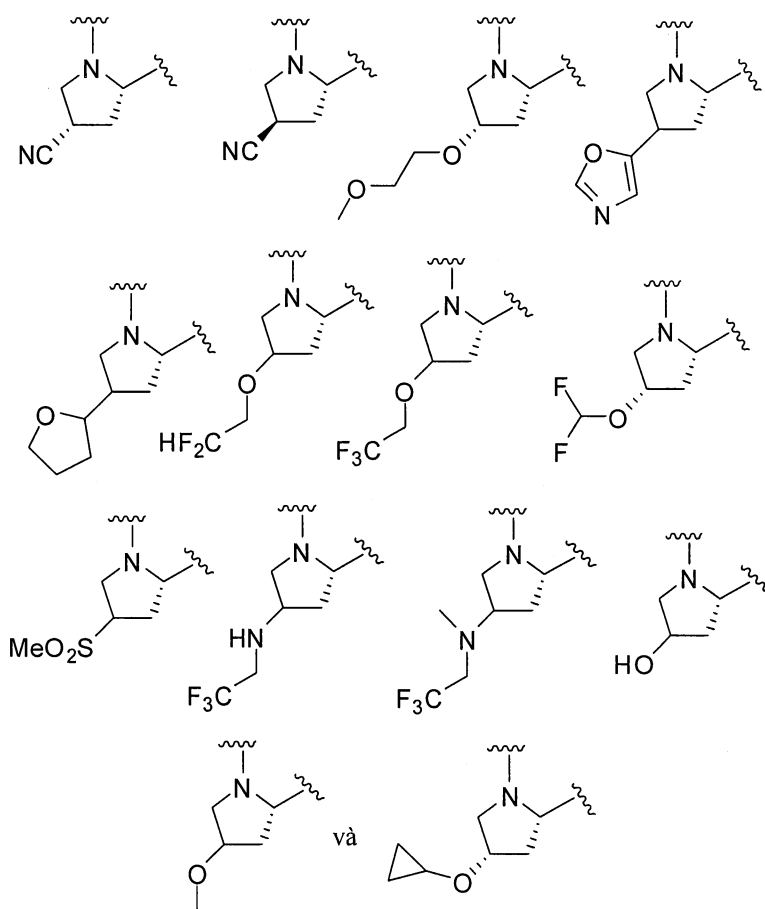


Theo một phương án cụ thể, P^{1a} được chọn từ:



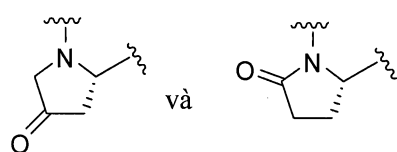
Theo một phương án cụ thể, P^{1a} là P¹.

Theo một phương án cụ thể, P^{1a} được chọn từ:



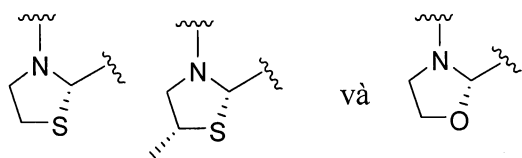
Theo một phương án cụ thể, P^{1a} là P³.

Theo một phương án cụ thể, P^{1a} được chọn từ:



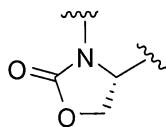
Theo một phương án cụ thể, P^{1a} là P⁵.

Theo một phương án cụ thể, P^{1a} được chọn từ:



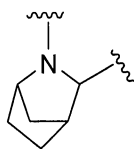
Theo một phương án cụ thể, P^{1a} là P⁶.

Theo một phương án cụ thể, P^{1a} là:



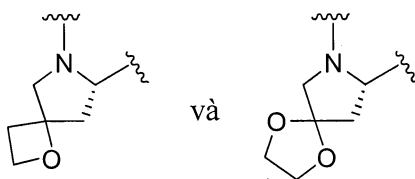
Theo một phương án cụ thể, P^{1a} là P⁷.

Theo một phương án cụ thể, P^{1a} là:



Theo một phương án cụ thể, P^{1a} là P⁸.

Theo một phương án cụ thể, P^{1a} được chọn từ:



Theo một phương án cụ thể, P^{1a} là P¹⁰.

Theo một phương án cụ thể, P^{1a} là:

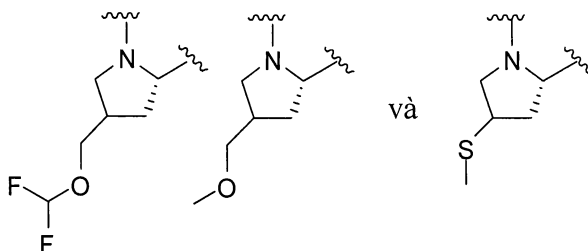


X là -S-, -O-, hoặc -CH₂

Theo một phương án cụ thể, P^{1a} là P¹².

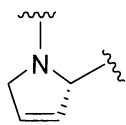
Theo một phương án cụ thể, P^{1a} là P¹⁵.

Theo một phương án cụ thể, P^{1a} được chọn từ:



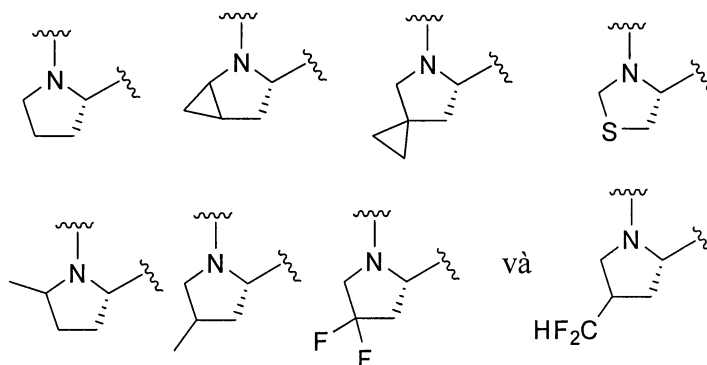
Theo một phương án cụ thể, P^{1a} là P¹⁸.

Theo một phương án cụ thể, P^{1a} là:



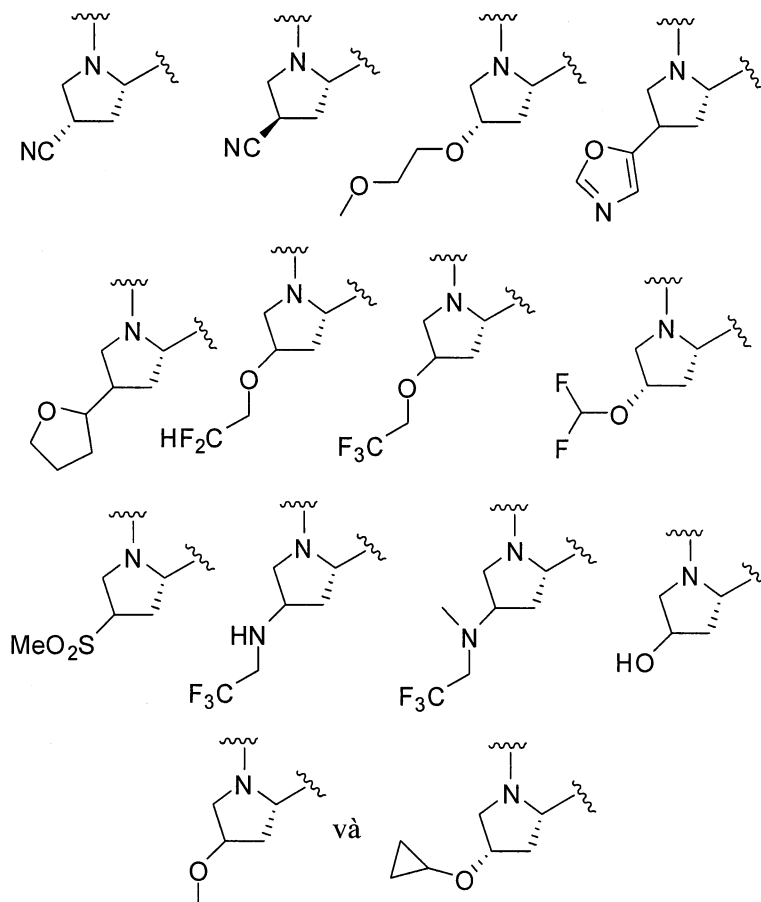
Theo một phương án cụ thể, P^{1b} là P⁰.

Theo một phương án cụ thể, P^{1b} được chọn từ:



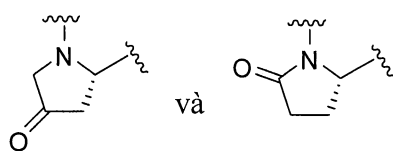
Theo một phương án cụ thể, P^{1b} là P¹.

Theo một phương án cụ thể, P^{1b} được chọn từ:



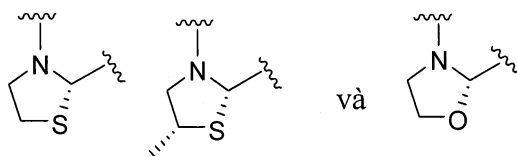
Theo một phương án cụ thể, P^{1b} là P³.

Theo một phương án cụ thể, P^{1b} được chọn từ:



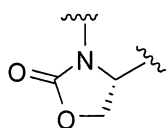
Theo một phương án cụ thể, P^{1b} là P⁵.

Theo một phương án cụ thể, P^{1b} được chọn từ:



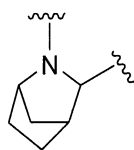
Theo một phương án cụ thể, P^{1b} là P⁶.

Theo một phương án cụ thể, P^{1b} là:



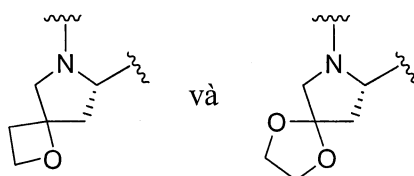
Theo một phương án cụ thể, P^{1b} là P⁷.

Theo một phương án cụ thể, P^{1b} là:



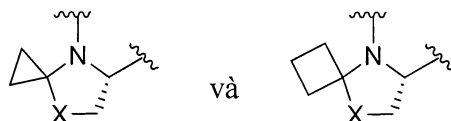
Theo một phương án cụ thể, P^{1b} là P⁸.

Theo một phương án cụ thể, P^{1b} được chọn từ:



Theo một phương án cụ thể, P^{1b} là P¹⁰.

Theo một phương án cụ thể, P^{1b} là:

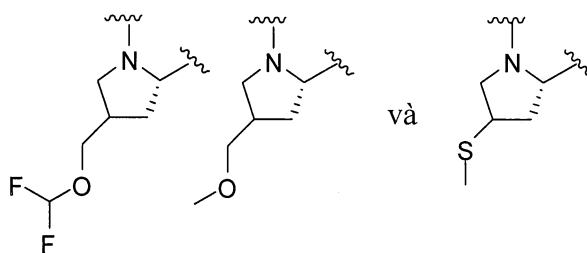


X là -S-, -O-, hoặc -CH₂-.

Theo một phương án cụ thể, P^{1b} là P¹².

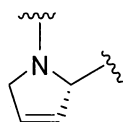
Theo một phương án cụ thể, P^{1b} là P¹⁵.

Theo một phương án cụ thể, P^{1a} được chọn từ:

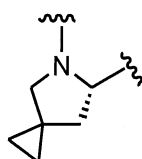


Theo một phương án cụ thể, P^{1b} là P¹⁸.

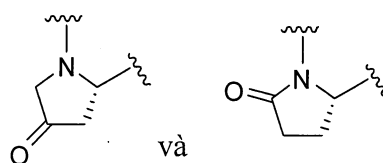
Theo một phương án cụ thể, P^{1b} là:



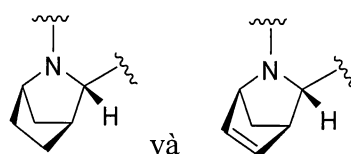
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



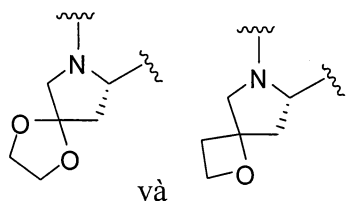
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ:



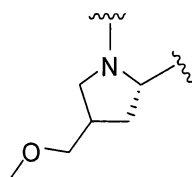
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ:



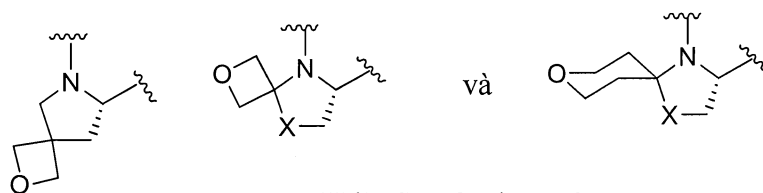
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ:



Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:

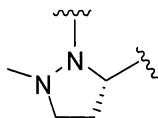


Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:

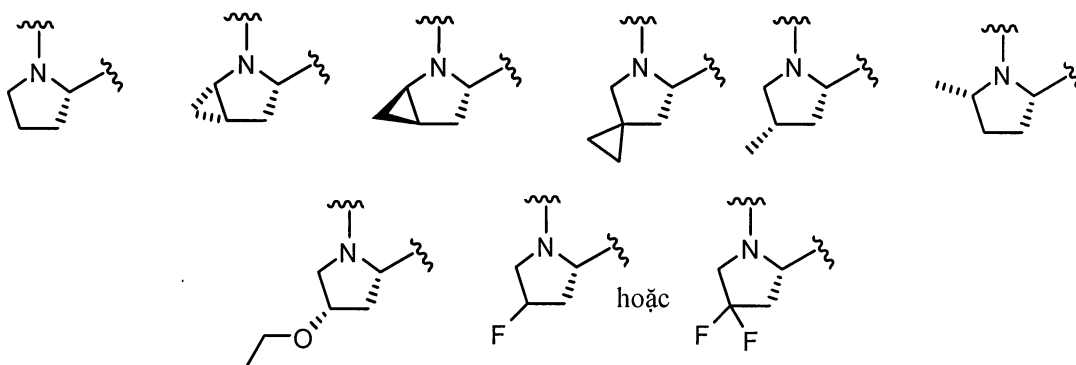


X là -S-, -O-, hoặc CH₂-

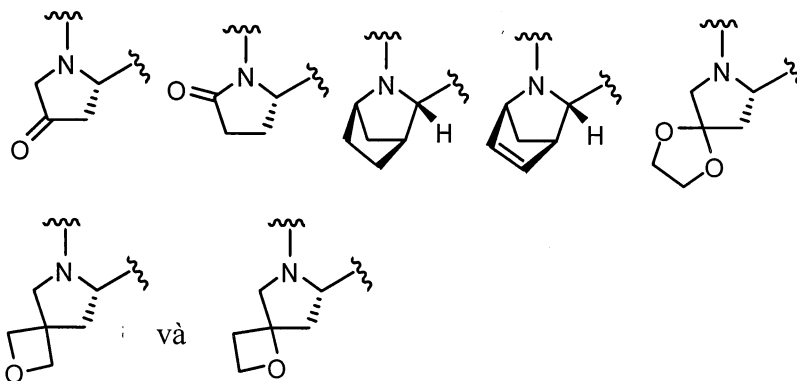
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



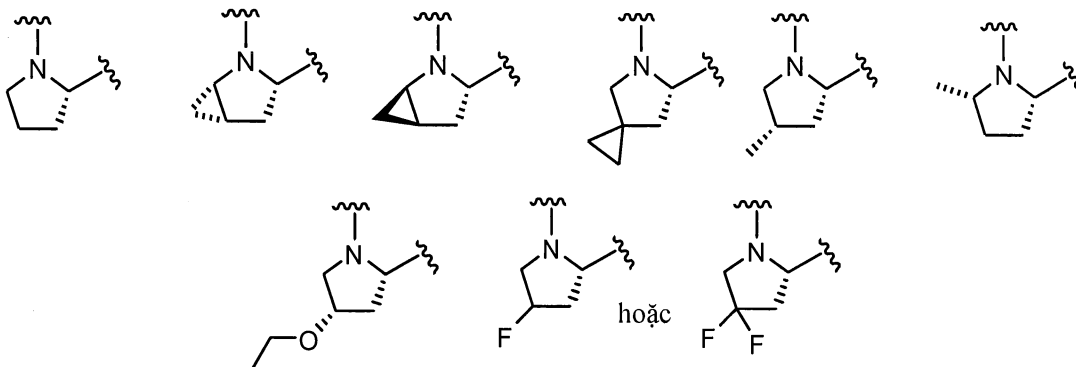
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} là:



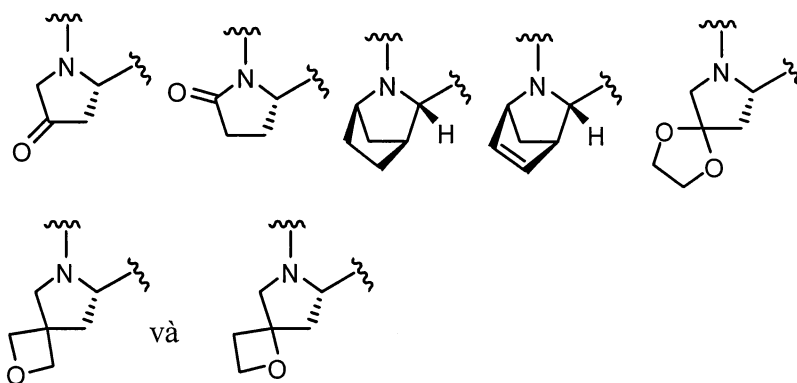
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} được chọn từ:



Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} được chọn từ:



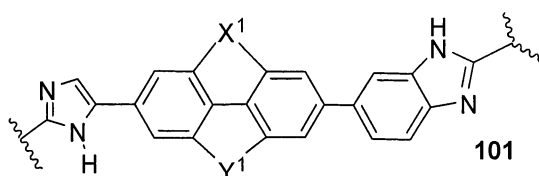
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} được chọn từ:



Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là 101, 102, 103 hoặc 104.

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là 105 hoặc 106.

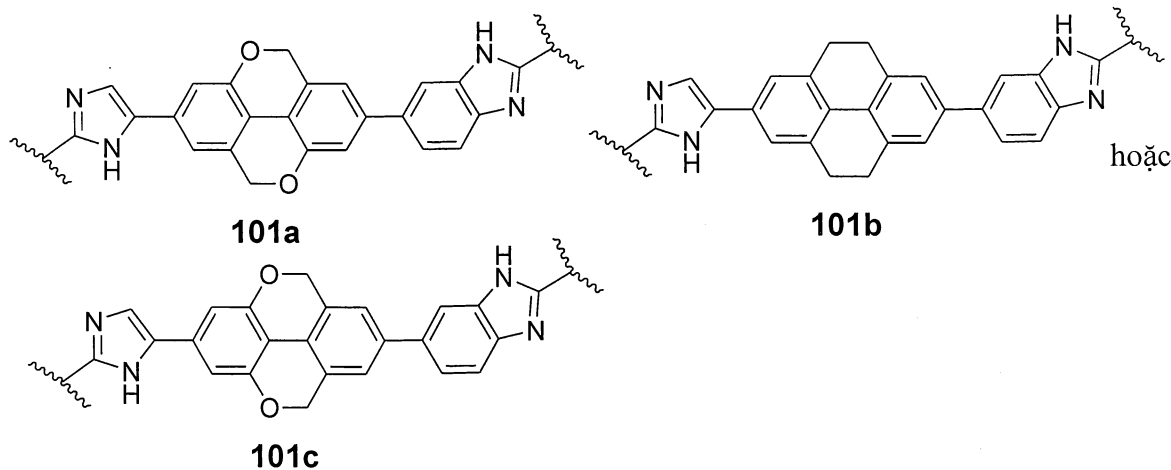
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



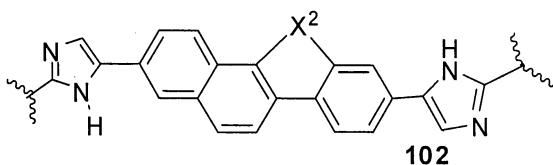
Theo một phương án cụ thể, nhóm X^1 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm Y^1 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



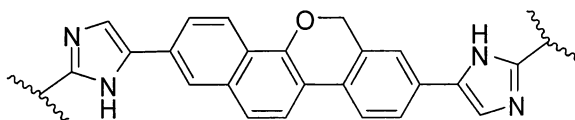
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



Theo một phương án cụ thể, nhóm X^2 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$,

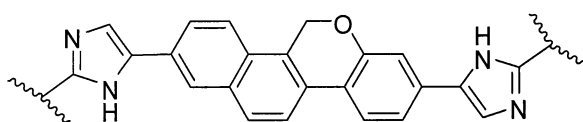
-CH₂-O-CH₂- hoặc -CH=CH-.

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:

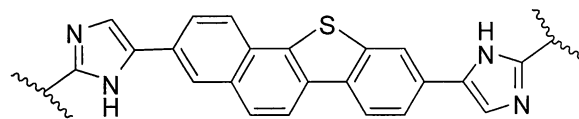


102a

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:

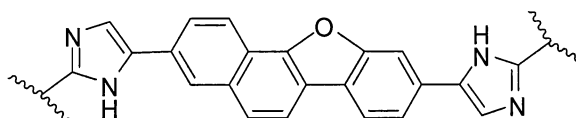


102b



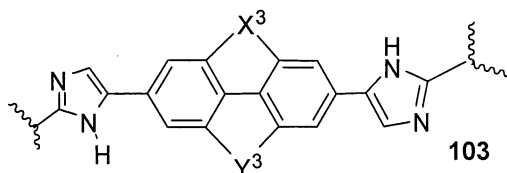
102c

hoặc



102d

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:

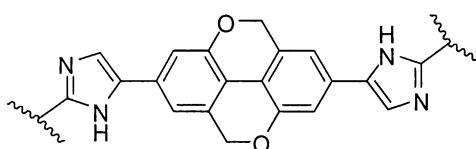


103

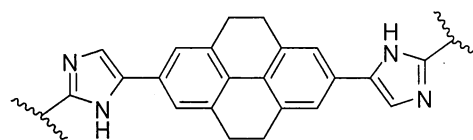
Theo một phương án cụ thể, nhóm X³ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂- hoặc -CH=CH-.

Theo một phương án cụ thể, nhóm Y³ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂- hoặc -CH=CH-.

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:

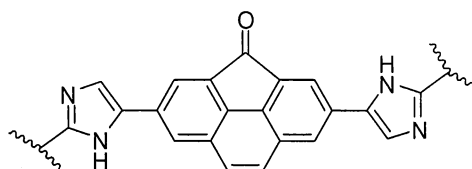


103a



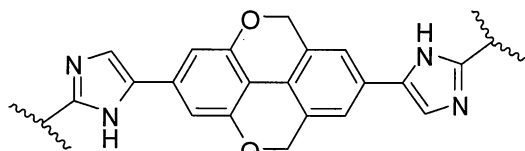
103b

hoặc

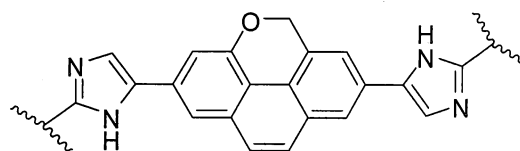


103c

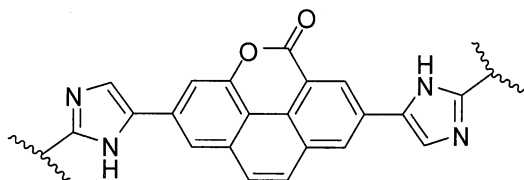
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



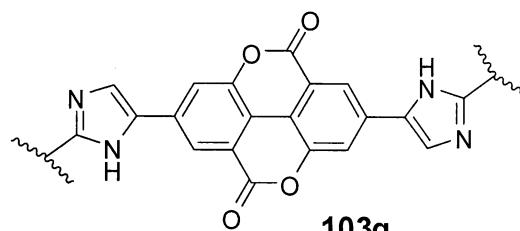
103d



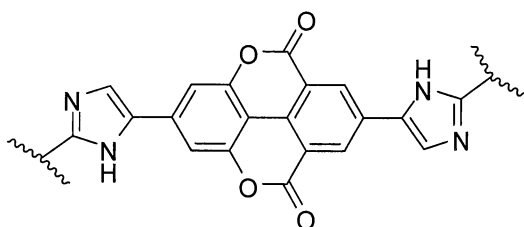
103e



103f

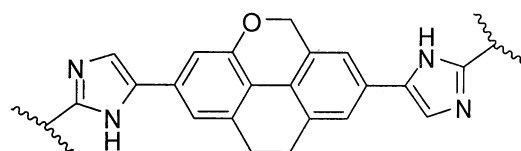


103g



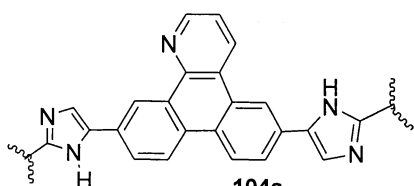
103h

hoặc

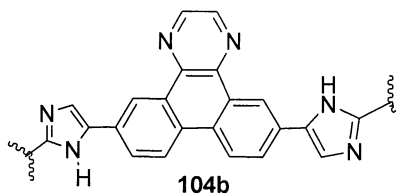


103i

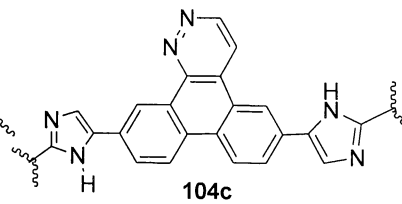
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



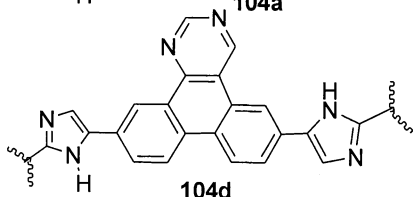
104a



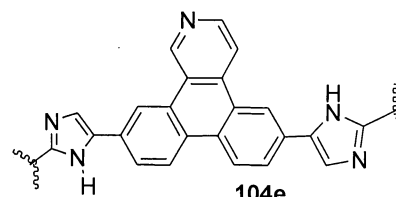
104b



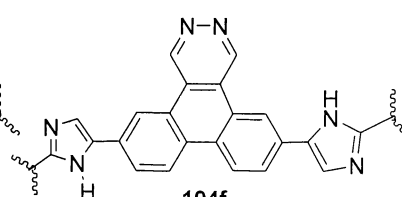
104c



104d

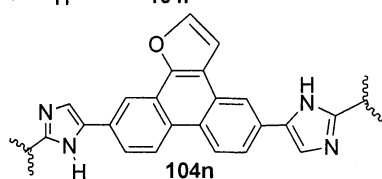
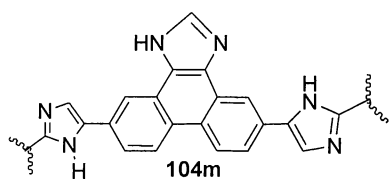
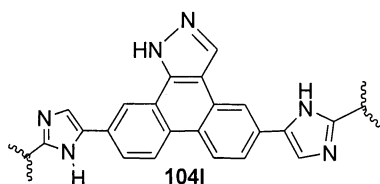
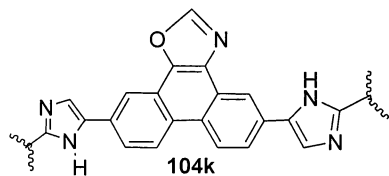
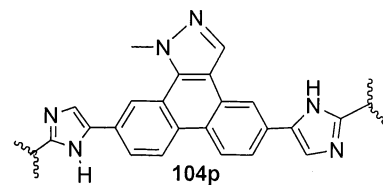
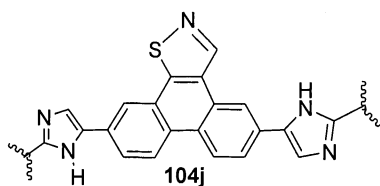
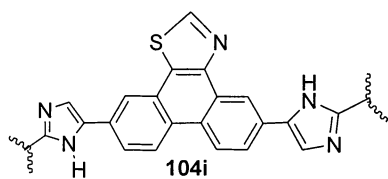
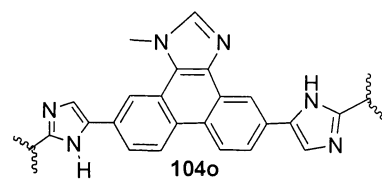
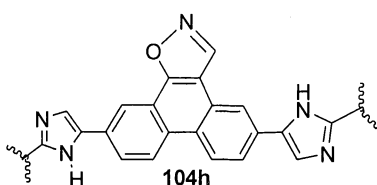
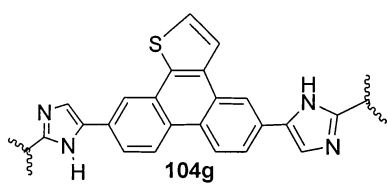


104e

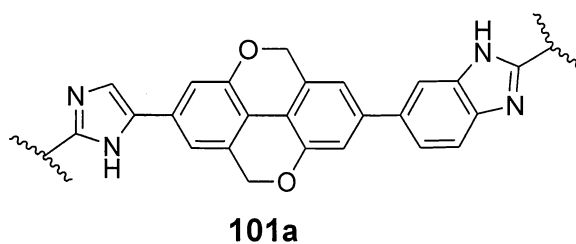


104f

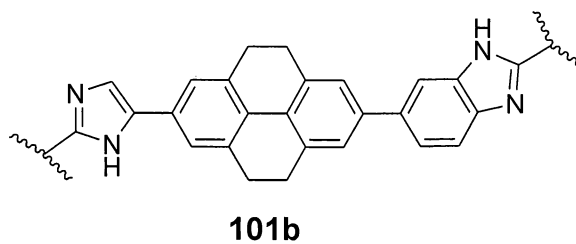
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



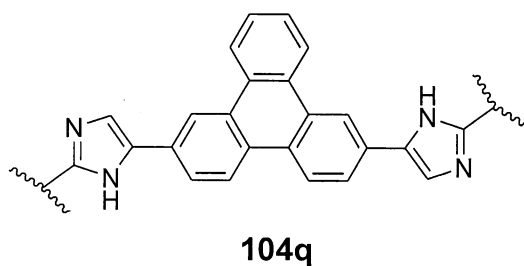
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



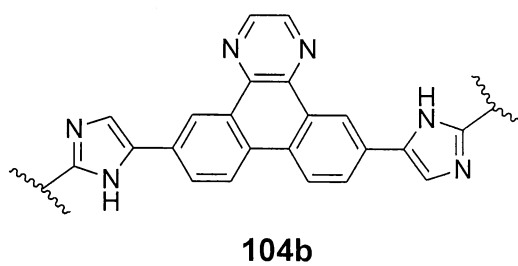
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



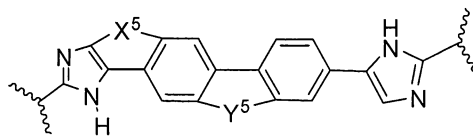
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



hoặc



Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:

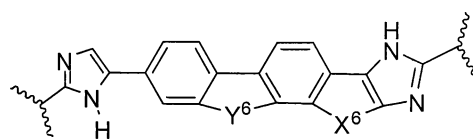


105

Theo một phương án cụ thể, nhóm X^5 là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$ hoặc $-CH=CH-$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm Y^5 là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$ hoặc $-CH=CH-$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:

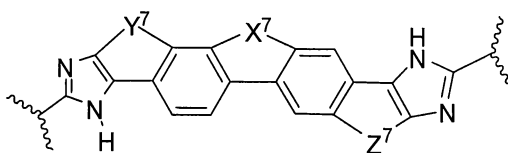


106

Theo một phương án cụ thể, nhóm X^6 là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$ hoặc $-CH=CH-$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm Y^6 là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$ hoặc $-CH=CH-$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



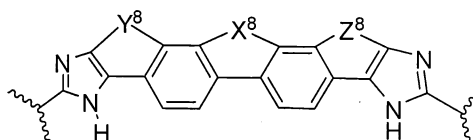
107

Theo một phương án cụ thể, nhóm X^7 là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$ hoặc $-CH=CH-$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm Y^7 là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$ hoặc $-CH=CH-$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm Z^7 là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$ hoặc $-CH=CH-$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



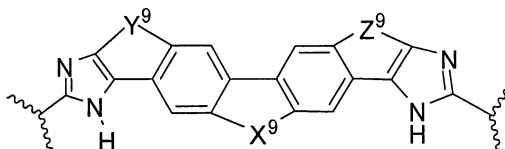
108

Theo một phương án cụ thể, nhóm X^8 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm Y^8 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm Z^8 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



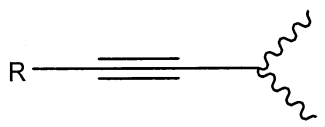
109

Theo một phương án cụ thể, nhóm X^9 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm Y^9 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm Z^9 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và



Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là 107, 108 hoặc 109.

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là 103a.

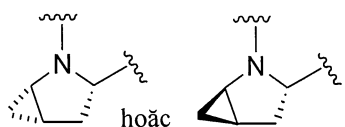
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là 103b.

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là 103d.

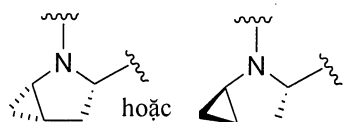
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là 103e.

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là 103i.

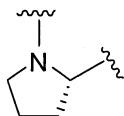
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} là:



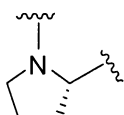
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} là:



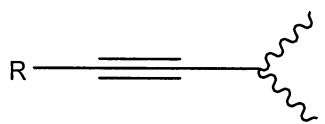
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} là:



Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} là:



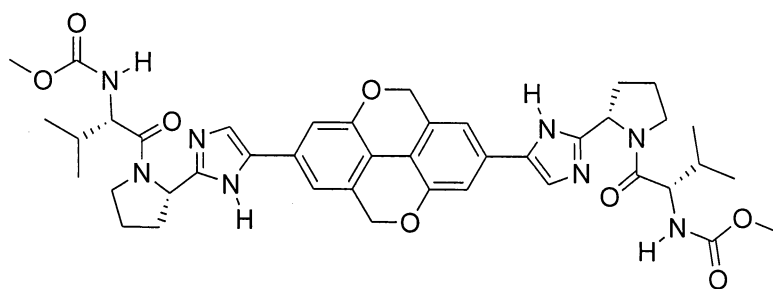
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} được thể bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm độc lập được chọn từ:



Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} được thể bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nguyên tố flo.

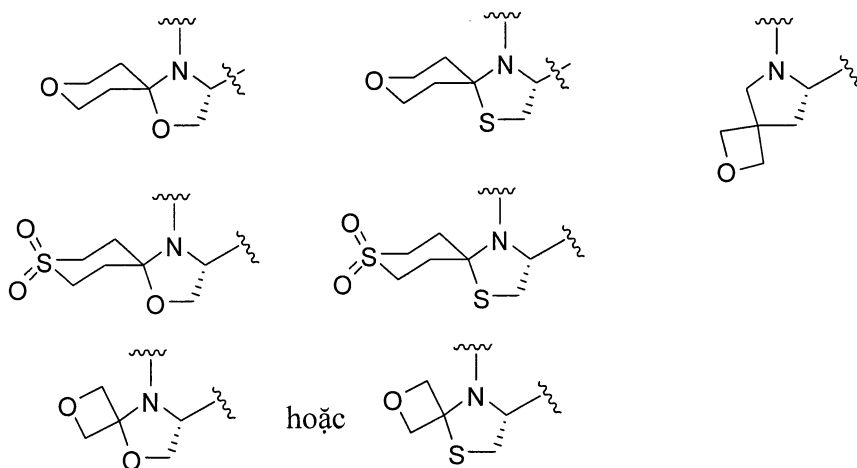
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất là chất bất kỳ có công thức từ 1 đến 25, 25b, 25c, và 25d biểu thị trong bảng 1 ở trên, hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất này không phải là chất có công thức:

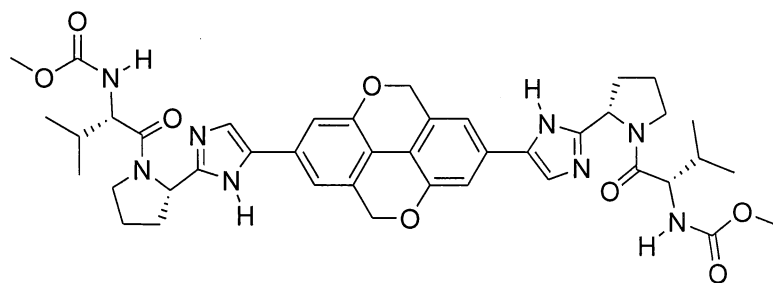


hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, nhóm P³⁰ là:

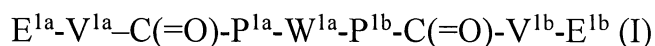


Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất:



hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

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



trong đó:

E^{1a} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ phương án đặc biệt là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ phương án đặc biệt là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ phương án đặc biệt là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ phương án đặc biệt là R^{9b} ;

một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ P^1 , P^3 , P^5 , P^6 , P^7 , P^8 , P^{10} , P^{12} , P^{15} , P^{18} , P^{19} và P^{30} ; và nhóm còn lại được chọn từ P^0 , P^1 , P^3 , P^5 , P^6 , P^7 , P^8 , P^{10} , P^{12} , P^{15} , P^{18} , P^{19} và P^{30} ;

mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl,

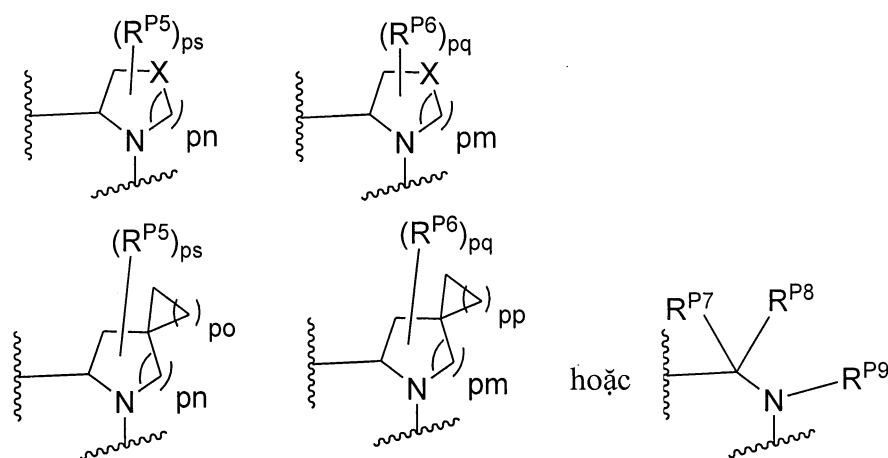
heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxy carbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^eR^f)alkyl$, $(NR^eR^f)alkylcarbonyl$, $(NR^eR^f)carbonyl$, $(NR^eR^f)sulfonyl$, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxy carbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxy carbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm E^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, $-NHhaloalkyl$, aryl và heteroxycyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, xycloalkylalkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxy carbonylalkyl, alkylsulfonylalkyl, aryalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, $NRRCOalkyl$, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^XR^Y$, $(NR^XR^Y)alkyl-$, oxo và $-P(O)OR_2$, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxycylalkyl không được thế, và trong đó nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxycyl, và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkyl và heteroxycylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxycyl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4

hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyacetyl, alkyl, alkylacetyl, aryl, arylalkyl, arylacetyl, xiano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heterocyclyl thứ hai, heterocyclylalkyl, heterocyclylacetyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)$ alkyl và oxo, trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heterocyclylalkyl không được thể và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylacetyl, nhóm heterocyclyl thứ hai, phần heterocyclyl của các nhóm heterocyclylalkyl và heterocyclylacetyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xiano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm P^0 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cabcon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

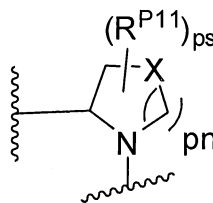
pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm R^{P7} và R^{P8} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl và $(NR^{Pa}R^{Pb})$ alkyl; hoặc R^{P7} và R^{P8} , cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 cạnh chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm NR^{Pz} , O và S; trong đó nhóm R^{Pz} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

R^{P9} được chọn từ hydro và alkyl;

mỗi nhóm P^1 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

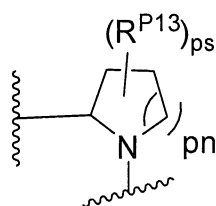
ít nhất một nhóm R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclyoxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó, mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và

khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo và heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là $-H$, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

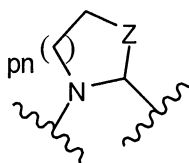
mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là $-H$, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl,

haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể tùy ý bằng 1 hoặc nhiều nhóm R^{P15} , mà nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và khi hai nhóm R^{P15} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có 3 đến 6 cạnh;

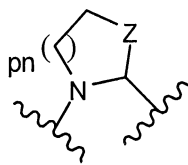
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pn là 0, 1 hoặc 2;

Z là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} , mà nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng

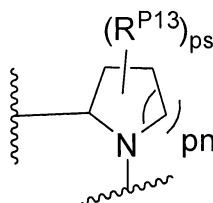
Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f ;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^7 là vòng dị vòng có 2 vòng cầu có 5 đến 15 cạnh, mà vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức (I) thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{P6} và R^{P11} ;

mỗi nhóm P^8 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

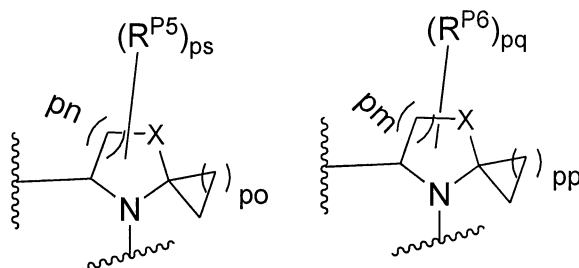
ps là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó ít nhất một trong hai nhóm R^{P13} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P^{10} độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

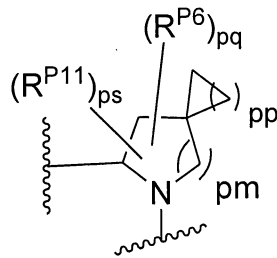
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm độc lập là 0, 1 hoặc 2;

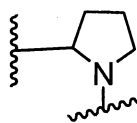
pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy,

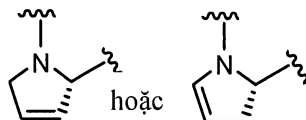
alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^{15} là:



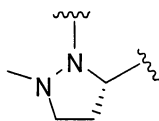
mà nhóm này được thể bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfanyl, alkylsulfanylalkyl, xyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{18} là:



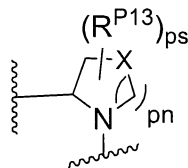
mà nhóm này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{19} là:



;

mỗi nhóm P^{30} độc lập là vòng có công thức:



ps là 2

pn là 0, 1 hoặc 2;

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂ hoặc CH₂; với điều

kiện khi p_n là 0, thì X là CH_2 .

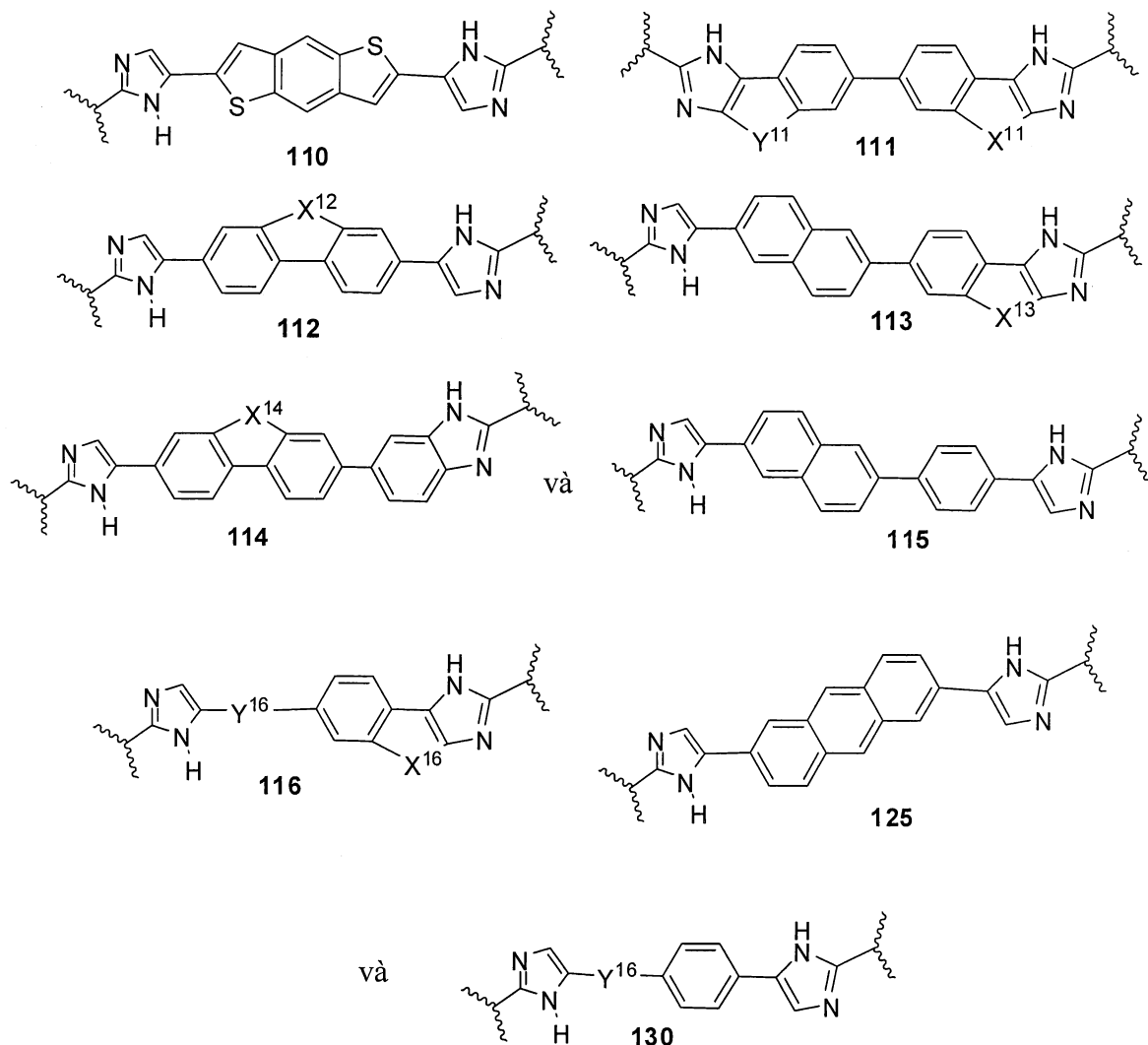
mỗi nhóm $\text{R}^{\text{P}13}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl-, alkoxyalkyl-, hydroxyalkyl-, alkyl-S-alkyl-, sulfanylalkyl-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, alkyl-SO₂-alkyl, trong đó khi hai nhóm $\text{R}^{\text{P}13}$ gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^{9a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})\text{alkenyl}$, $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})\text{alkyl}$ và $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})\text{carbonyl}$; R^{c} và R^{d} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{alkyl}$, $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{alkylcarbonyl}$, $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{carbonyl}$, $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{sulfonyl}$, $-\text{C}(\text{NCN})\text{OR}'$ và $-\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^{e} và R^{f} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và, alkyl, aryl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, (xycloalkyl)alkyl không được thế, heteroxycyl không được thế, heteroxycylalkyl không được thế, $-(\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}})\text{alkyl}$ và $-(\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}})\text{carbonyl}$; R^{X} và R^{Y} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thế,

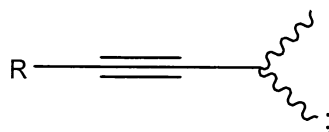
arylalkoxycarbonyl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, heteroxyclyl không được thế, và $(NR^X R^Y)$ carbonyl, trong đó nhóm R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm R^b độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkenyl, heteroxyclylalkoxy, heteroxyclylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^c R^d$, $(NR^c R^d)$ alkenyl, $(NR^c R^d)$ alkyl và $(NR^c R^d)$ carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ alkyl, $(NR^e R^f)$ alkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ carbonyl, $(NR^e R^f)$ sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^e R^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ, alkyl, aryl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, (xycloalkyl)alkyl không được thế, heteroxyclyl không được thế, heteroxyclylalkyl không được thế, $-(NR^X R^Y)$ alkyl và $-(NR^X R^Y)$ carbonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thế, arylalkoxycarbonyl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, heteroxyclyl không được thế, và $(NR^X R^Y)$ carbonyl, trong đó nhóm R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

W^{1a} được chọn từ:



trong đó mỗi nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

X¹¹ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, -O-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -CH=N-, -N=CH-; hoặc -CH=CH-

Y¹¹ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, -O-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -CH=N-, -N=CH-; hoặc -CH=CH-

X¹² là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, -O-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -CH=N-, -N=CH-; hoặc

$$\text{-CH=CH-}$$

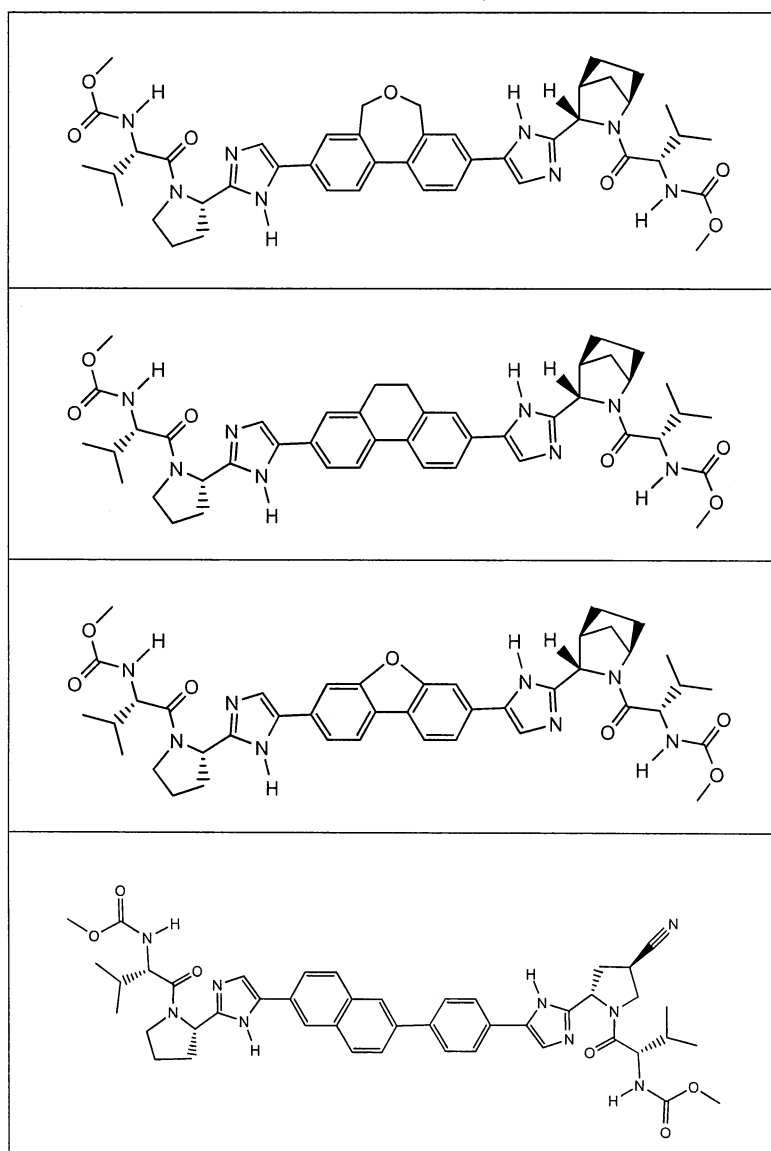
X¹³ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, -O-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -CH=N-; -N=CH-; hoặc -CH=CH-; và

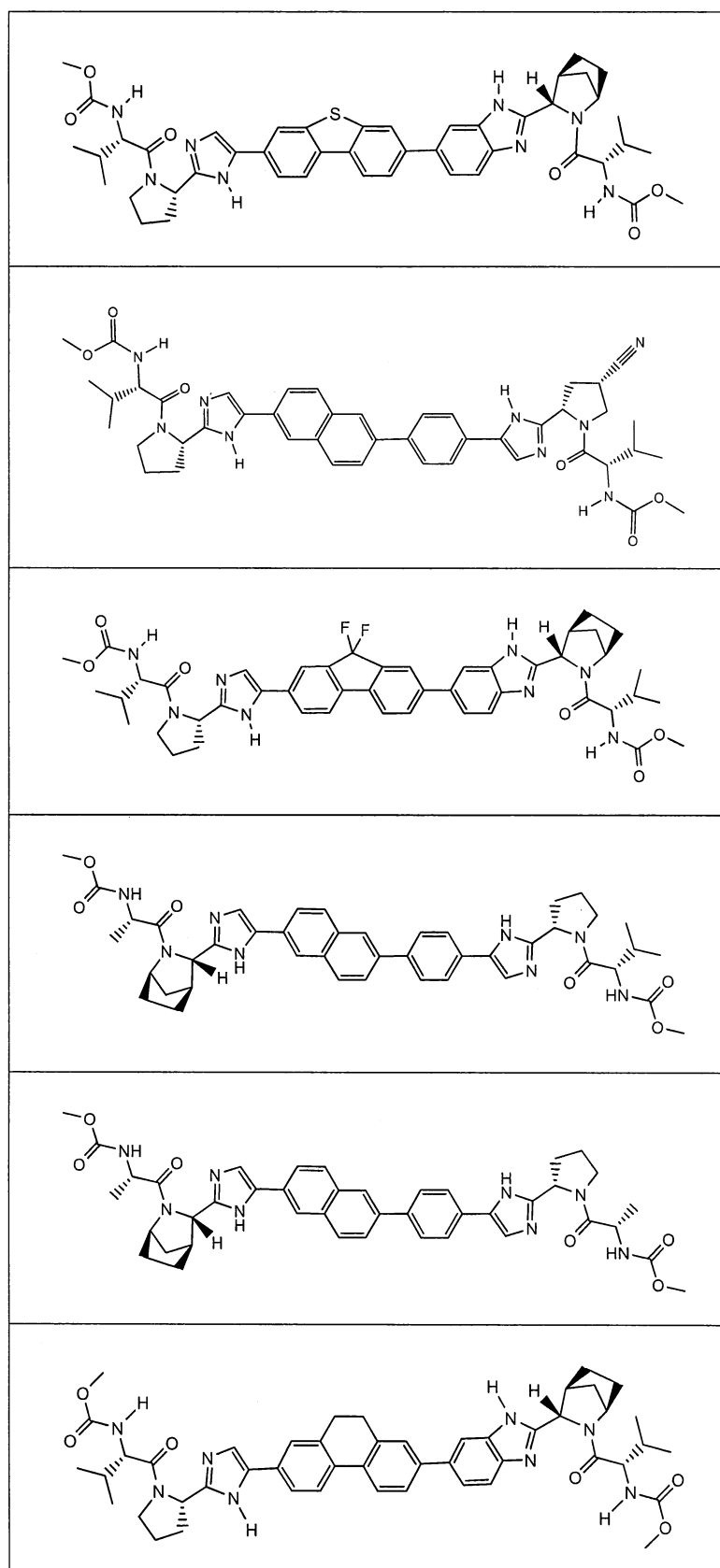
X¹⁴ là -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, -O-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -CH=N-; -N=CH-; hoặc -CH=CH-; và

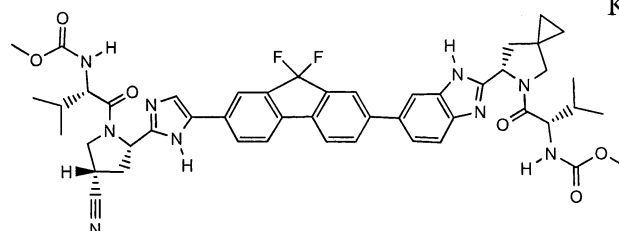
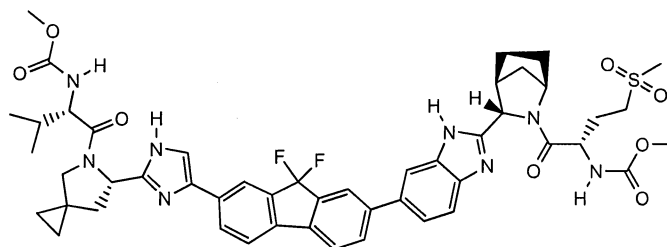
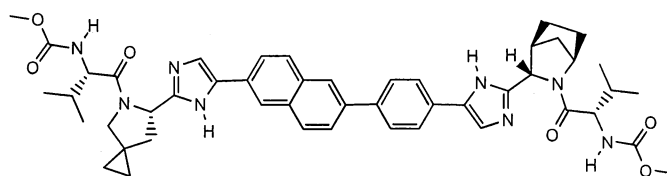
mỗi nhóm Y^{16} là hệ vòng thơm có 2 vòng gồm 8 đến 12 nguyên tử tùy ý bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, mà hệ vòng có 2 vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, haloalkyl, alkyl và oxo.

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng;

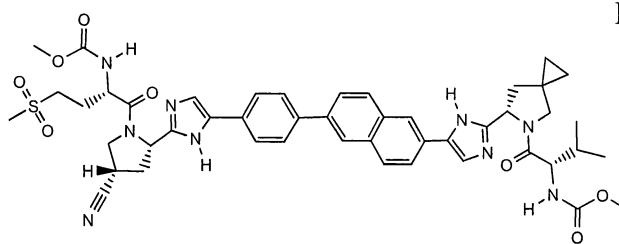
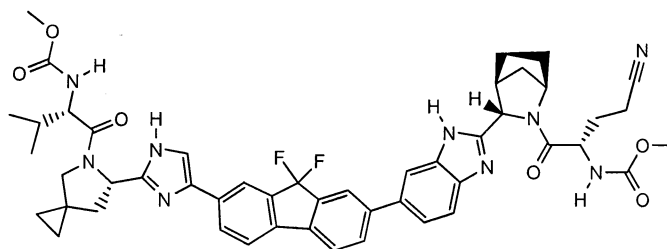
với điều kiện hợp chất có công thức (I) không phải là:



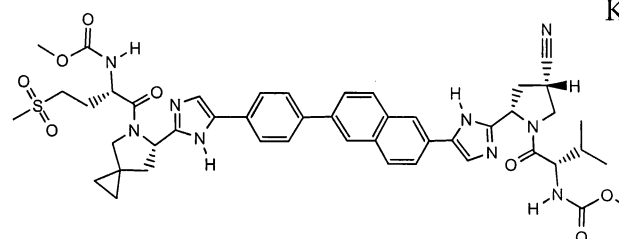




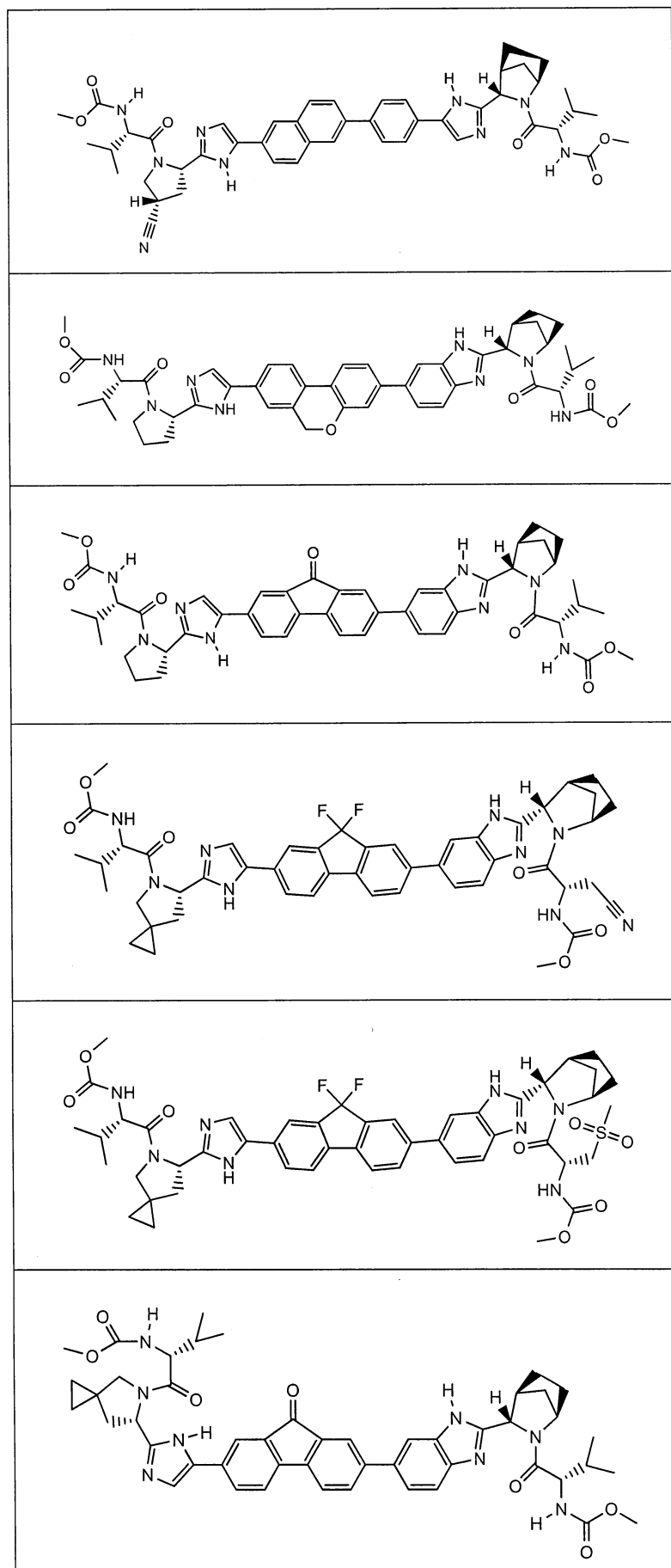
Không đối xứng

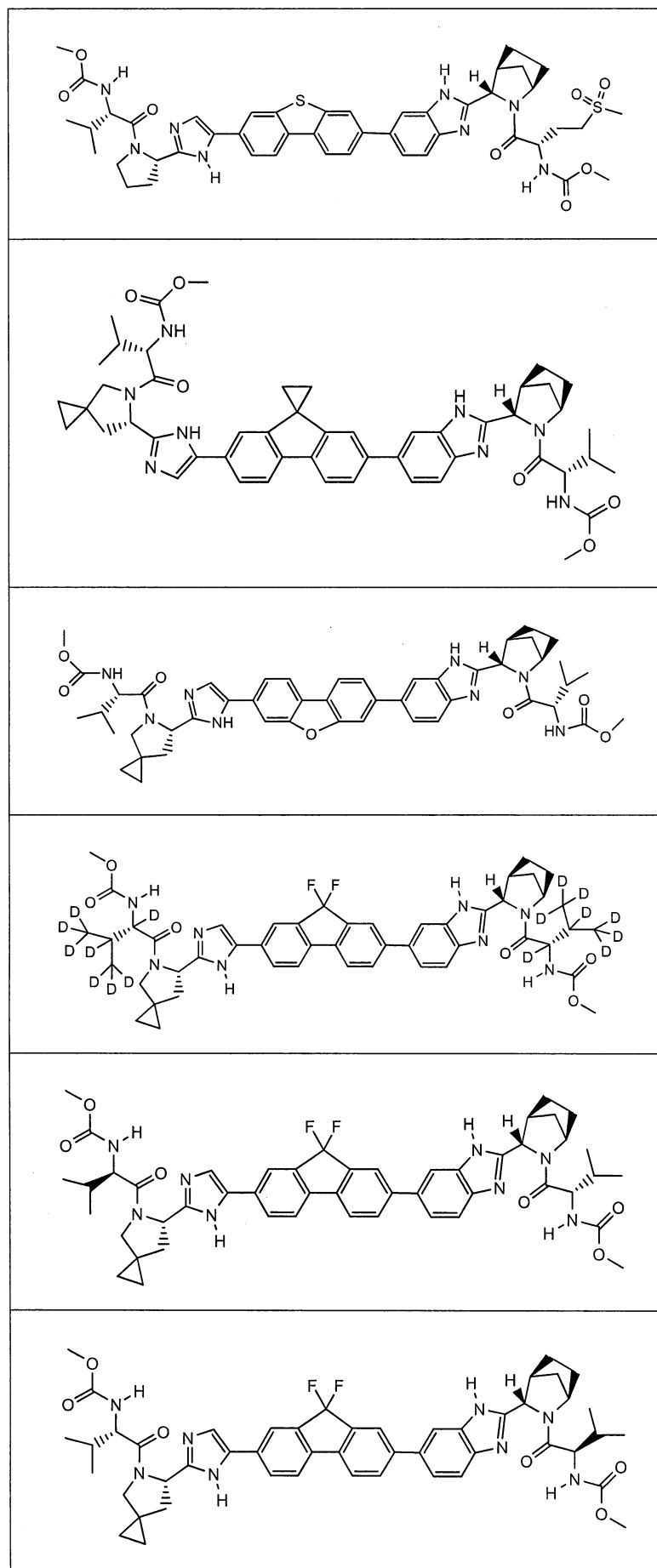


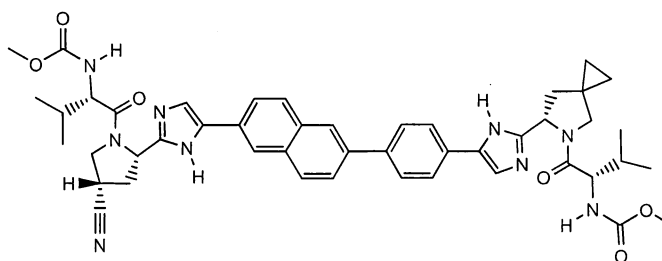
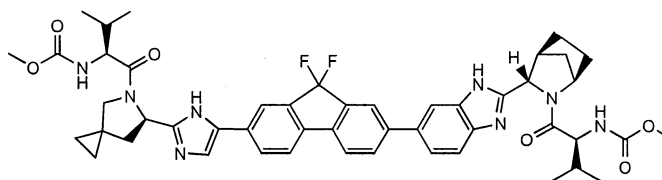
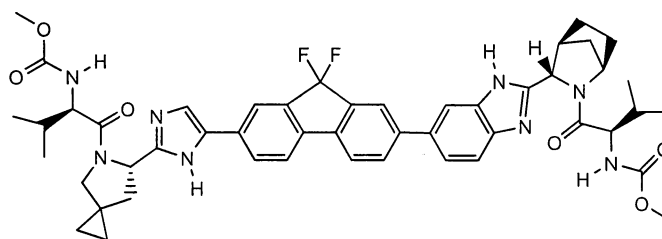
Không đối xứng



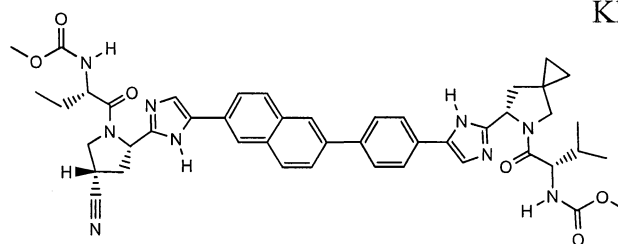
Không đối xứng



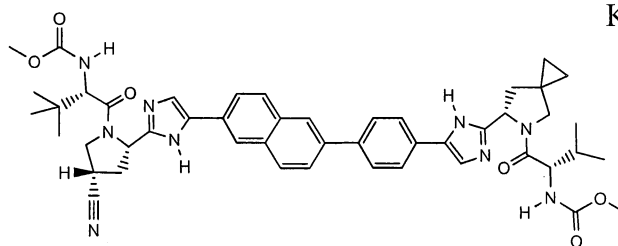




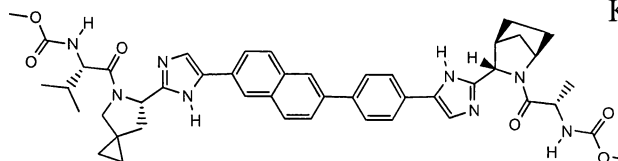
Không đối xứng

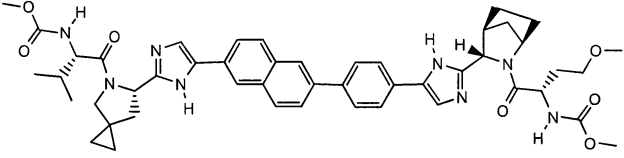
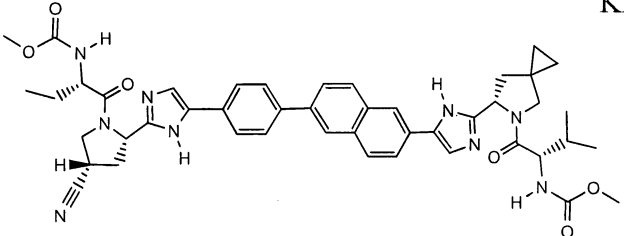
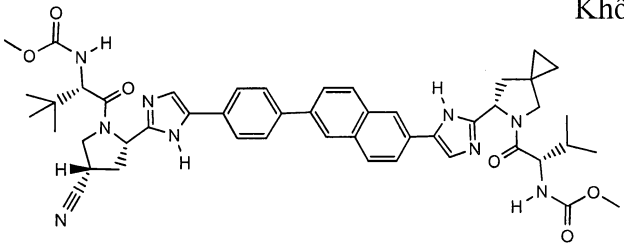
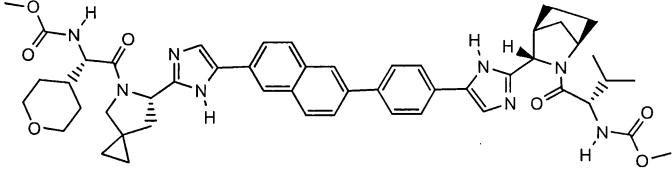
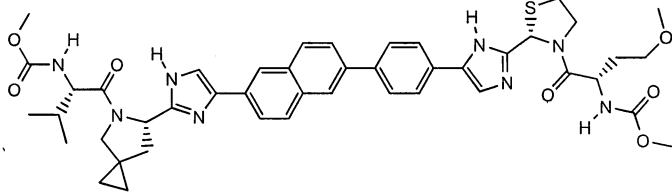
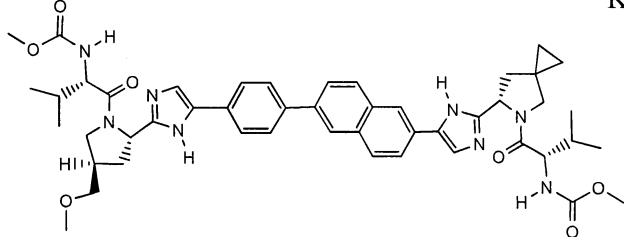


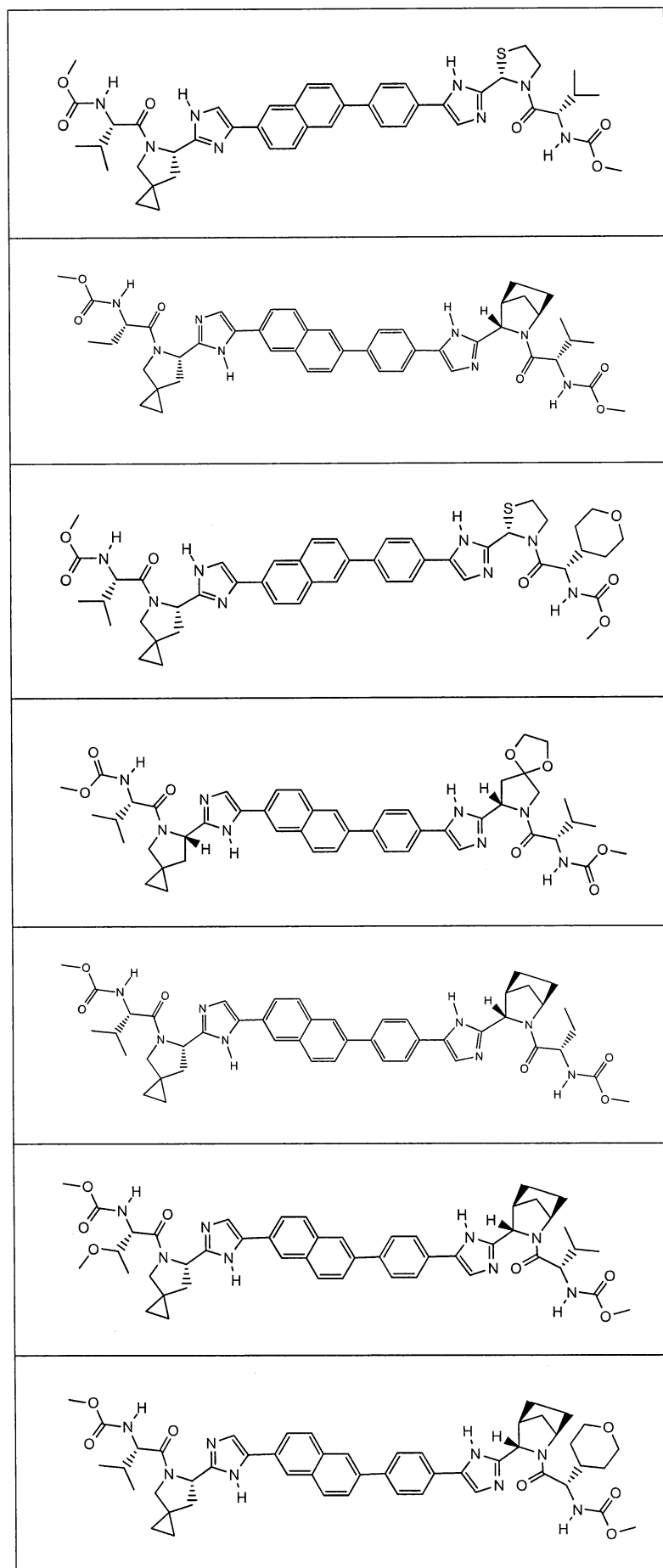
Không đối xứng

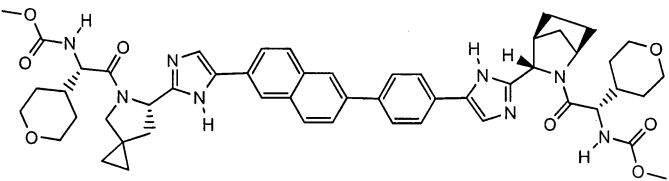
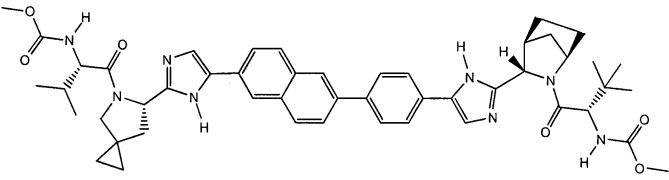
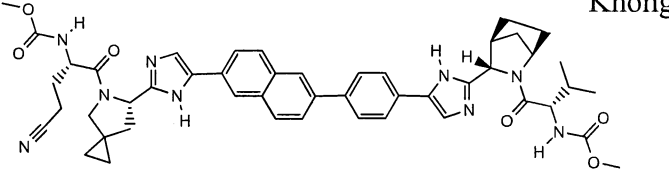
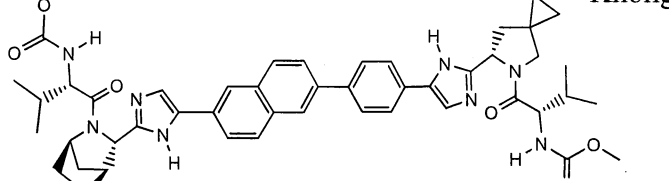
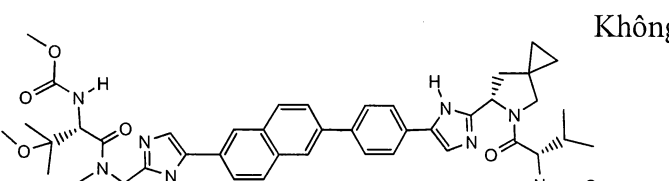
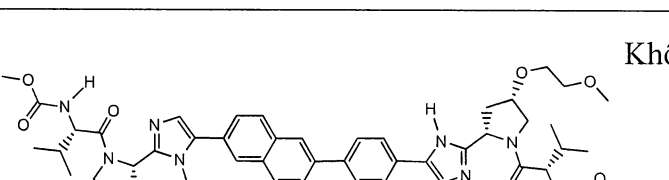


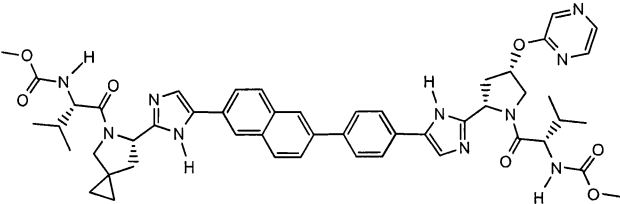
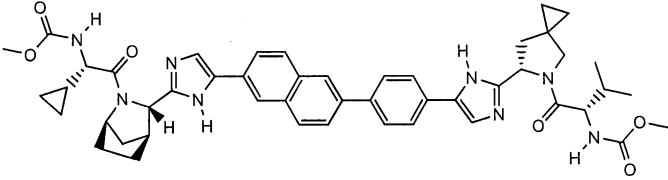
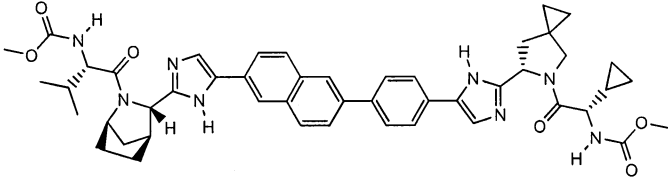
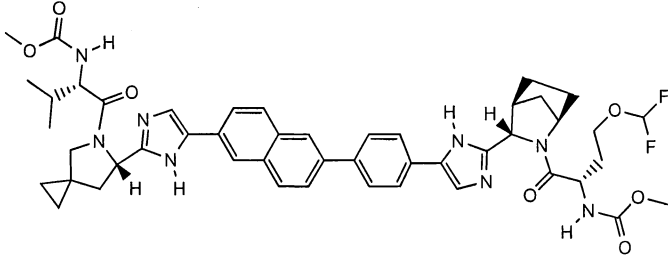
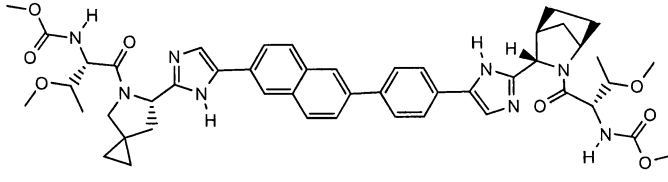
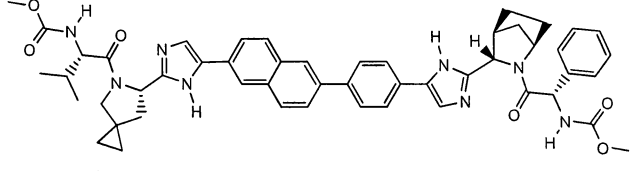
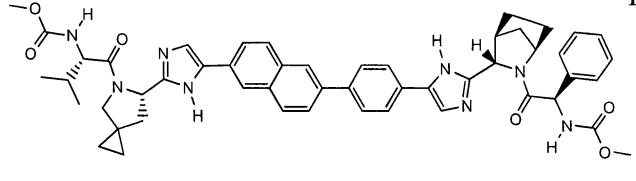
Không đối xứng

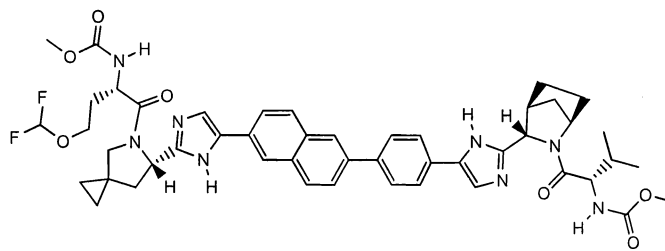


	Không đối xứng
	Không đối xứng
	Không đối xứng
	
	
	Không đối xứng

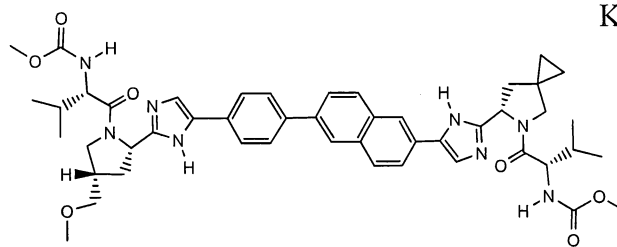


	
	
	Không đối xứng
	Không đối xứng
	Không đối xứng
	Không đối xứng

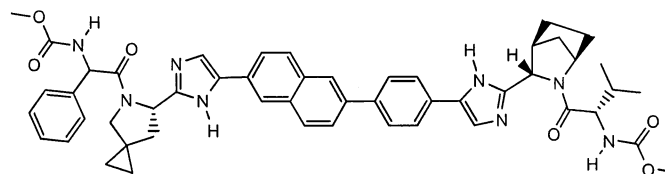
	Không đối xứng
	
	
	
	
	Không đối xứng
	Không đối xứng



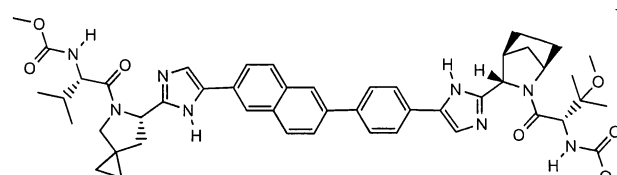
Không đối xứng



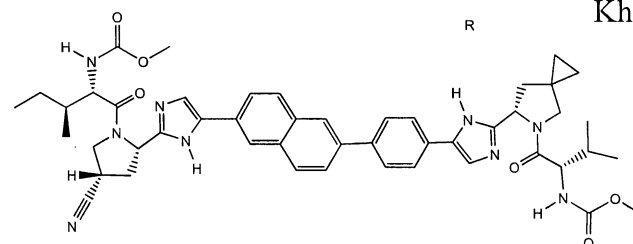
Không đối xứng

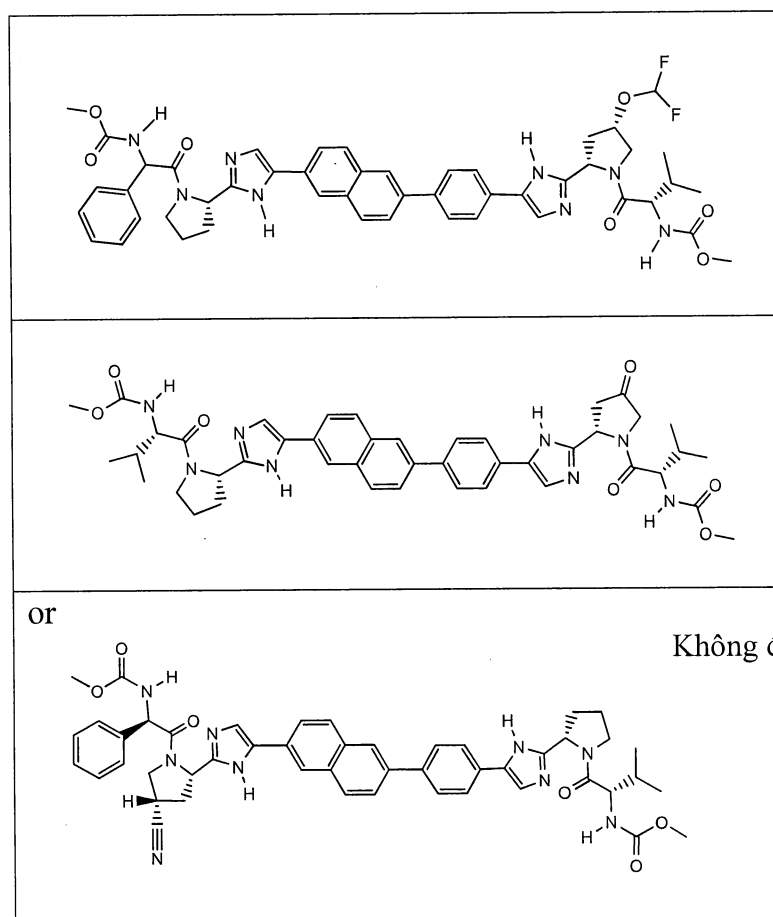


Không đối xứng



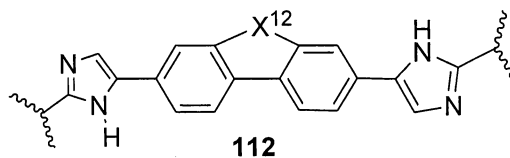
Không đối xứng





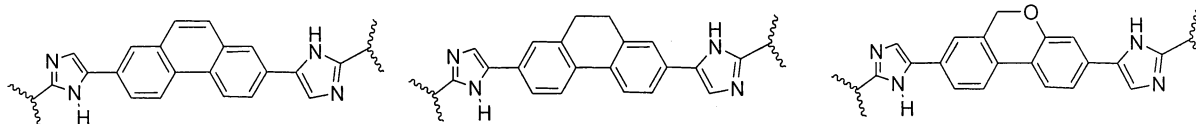
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} có công thức 116.

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:

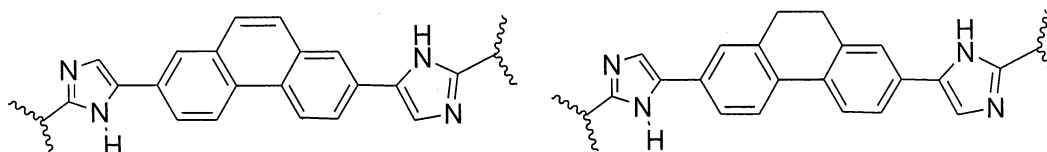


Theo một phương án cụ thể, nhóm X^{12} là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CF}_2-$, hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$.

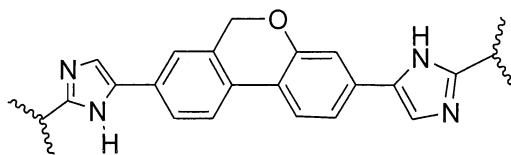
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



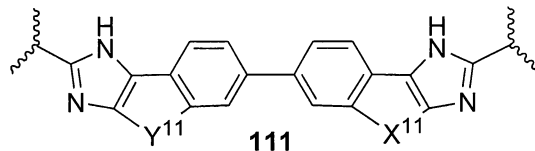
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



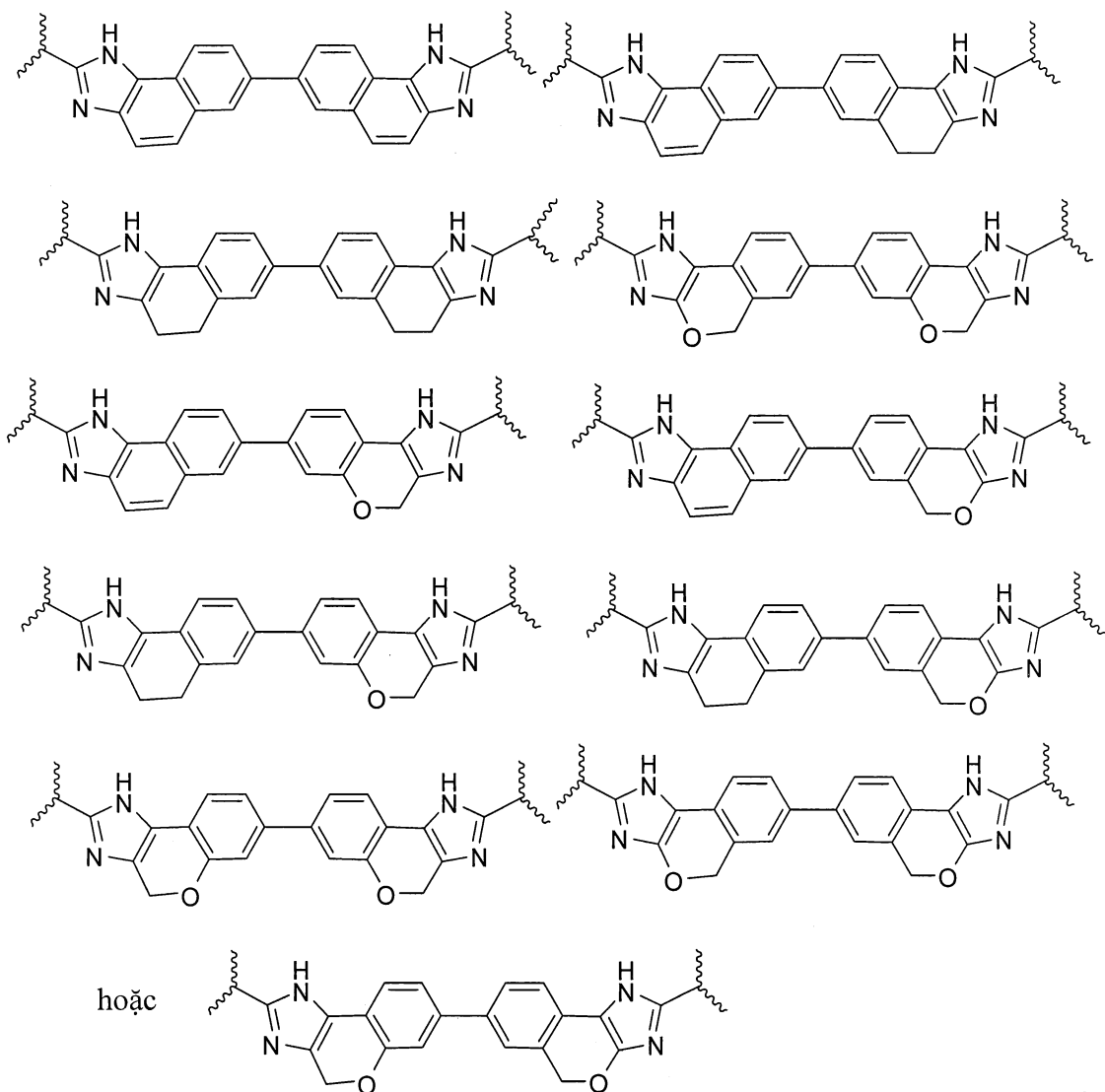
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



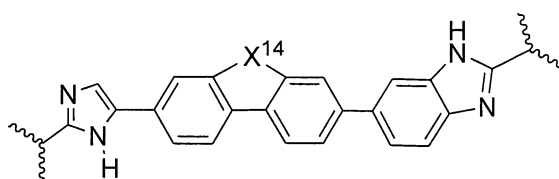
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:

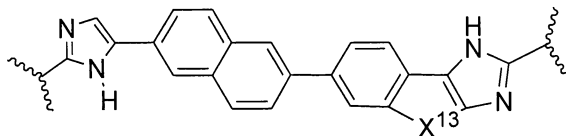


Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



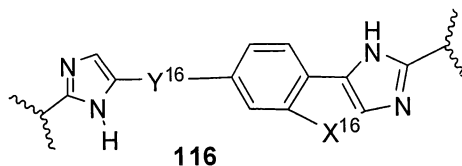
Theo một phương án cụ thể, nhóm X^{14} là $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-O-}$, $-\text{O-CH}_2-$, $-\text{S-}$, $-\text{O-}$, $-\text{CO-}$, $-\text{CF}_2-$ hoặc $-\text{CH=CH-}$

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:

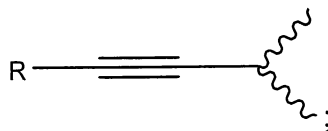


Theo một phương án cụ thể, nhóm X^{13} là: $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-O-}$, $-\text{O-CH}_2-$, $-\text{S-}$, $-\text{O-}$, $-\text{CO-}$, $-\text{CF}_2-$, hoặc $-\text{CH=CH-}$

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



trong đó nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và



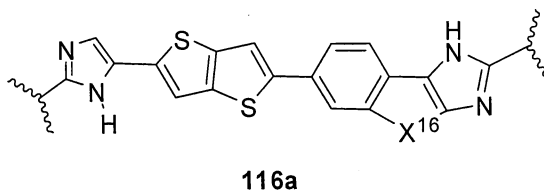
trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl;

X^{16} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-O-}$, $-\text{O-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$, $-\text{S-}$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{C(O)-}$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O-}$, $-\text{S-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-S-}$, $-\text{O-C(O)-}$, $-\text{C(O)-O-}$, $-\text{CH=N-}$; $-\text{N=CH-}$; hoặc $-\text{CH=CH-}$; và

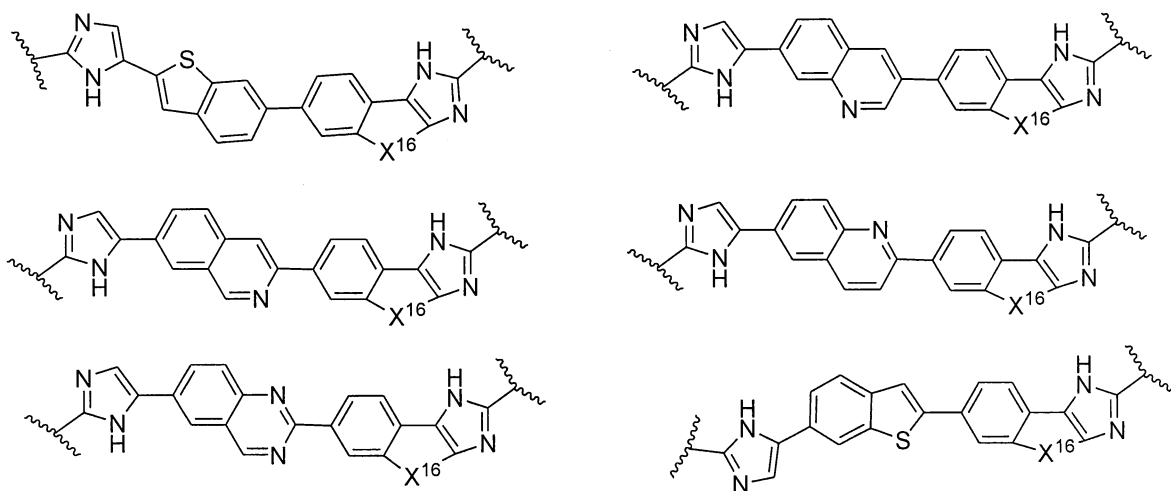
Y^{16} là hệ vòng thơm có 2 vòng gồm 8 đến 12 nguyên tử tùy ý bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, mà hệ vòng có hai vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, haloalkyl, alkyl và oxo.

Theo một phương án cụ thể, nhóm Y^{16} là benzothiophen, quinolin, isoquinolin, và quinazolin.

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:

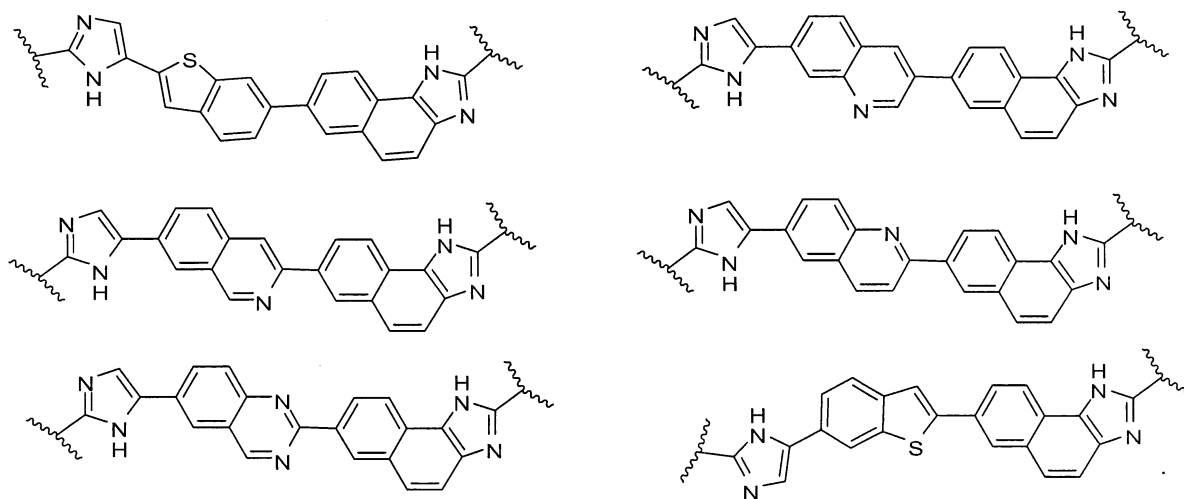


Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:

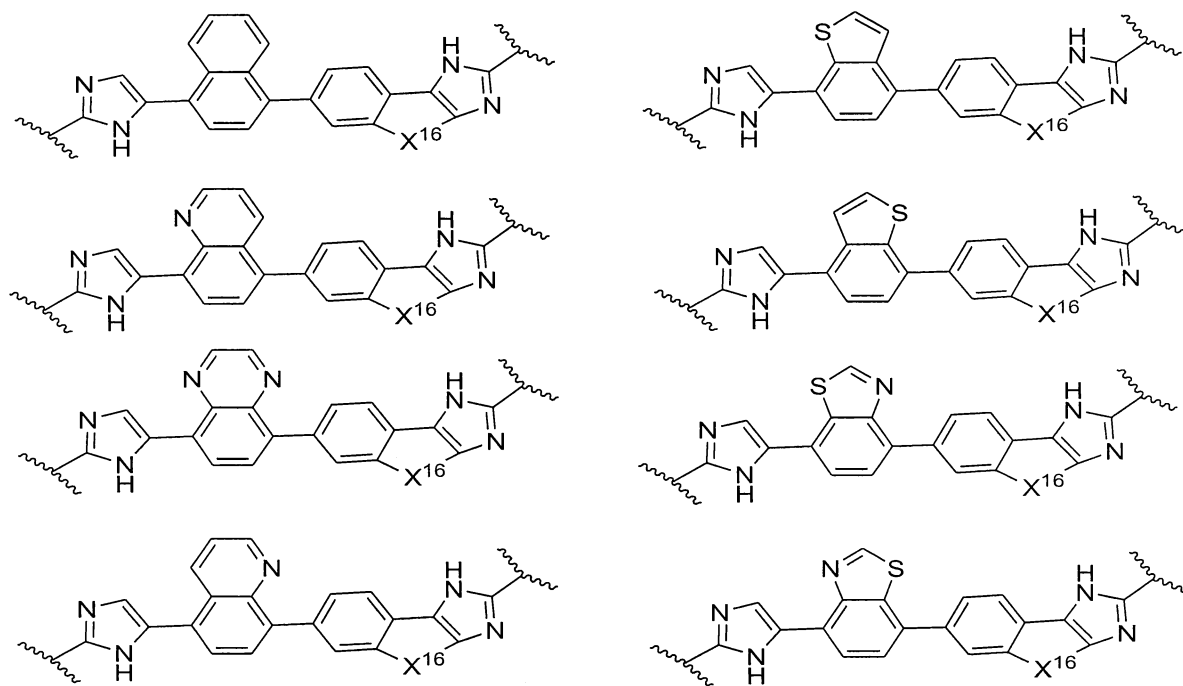


Theo một phương án cụ thể, nhóm X^{16} là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CF}_2-$, hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:

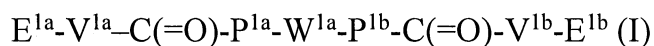


Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



Theo một phương án cụ thể, nhóm X^{16} là CH_2-CH_2 , CH_2-O , $O-CH_2-$, $-S-$, $-O-$, $-CO-$, $-CF_2-$, hoặc $CH=CH$.

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



trong đó:

E^{1a} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

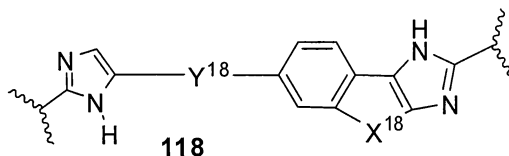
một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ P^1 , P^3 , P^5 , P^6 , P^7 , P^8 , P^{10} , P^{12} , P^{15} , P^{18} , P^{19} và P^{30} ; và nhóm còn lại được chọn từ P^0 , P^1 , P^3 , P^5 , P^6 , P^7 , P^8 , P^{10} , P^{12} , P^{15} , P^{18} , P^{19} và P^{30} ;

mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^{Ef}) alkyl, (NR^{Ef}) alkylcarbonyl, (NR^{Ef}) carbonyl, (NR^{Ef}) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó mỗi nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^{Ef}$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

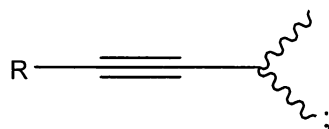
mỗi nhóm E^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, aryl và heteroxycyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, xycloalkylalkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, aryalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, NRRCOalkyl, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, -NR^XR^Y, (NR^XR^Y)alkyl-, oxo và -P(O)OR₂, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không được thế, và trong đó nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của các nhóm arylcarbonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxyclyl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, -NR^XR^Y, (NR^XR^Y)alkyl và oxo, trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl và nhóm heteroxyclylalkyl không được thế, và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và nhóm heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

nhóm W^{1a} là:



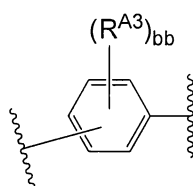
trong đó nhóm W^{1a} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

nhóm Y^{18} được chọn từ A^0 , A^1 , A^2 , A^3 , A^7 , A^{15} , A^{16} và A^{20} ;

mỗi nhóm A^0 độc lập là:



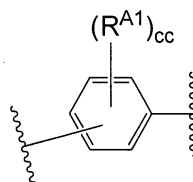
trong đó:

mỗi nhóm R^{A3} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, arylalkoxycarbonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, $(NR^aR^b)alkyl$, và $(NR^aR^b)carbonyl$; mỗi nhóm R^a và R^b độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; và

mỗi bb độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; hoặc

mỗi nhóm A^0 độc lập là vòng không thơm có 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, mà vòng này được thế tùy ý bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm R^{A3} ;

mỗi nhóm A^1 độc lập là:



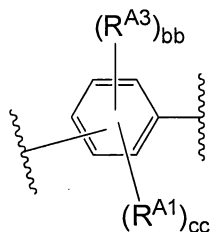
trong đó:

mỗi nhóm R^{A1} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, nitro, SOR^4 , SO_2R^4 , $-alkylSO_2R^4$, haloalkoxy, xyanoalkyl, $NR^4SO_2R^4$, xycloalkyl, (halo)xycloalkyl, dị vòng, (xycloalkyl)alkyl, (dị vòng)alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, dị vòng và xycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm halo; và

mỗi nhóm R^4 độc lập được chọn từ H, alkyl, haloalkyl, aryl và arylalkyl;

mỗi cc độc lập là 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi nhóm A^2 độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{A1} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, nitro, SOR^4 , SO_2R^4 , $-alkylSO_2R^4$, haloalkoxy, xyanoalkyl, $NR^4SO_2R^4$, xycloalkyl, (halo)xycloalkyl, dị vòng, (xycloalkyl)alkyl, (dị vòng)alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, dị vòng và xycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm halo;

mỗi nhóm R^{A3} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy-carbonyl, alkyl, arylalkoxy-carbonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, $(NR^aR^b)alkyl$ và $(NR^aR^b)carbonyl$; mỗi nhóm R^a và R^b độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl;

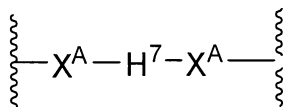
mỗi nhóm R^4 độc lập được chọn từ H, alkyl, haloalkyl, aryl và arylalkyl;

R^a và R^b độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl;

mỗi bb là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; mỗi cc là 1, 2, 3 hoặc 4; và tổng của bb và cc là 1, 2, 3, hoặc 4;

mỗi nhóm A^3 độc lập là vòng không thơm có 6 cạnh gồm 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, mà vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{A1} , và vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{A3} ;

mỗi nhóm A^7 độc lập là:

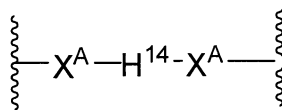


trong đó:

mỗi nhóm H^7 độc lập là vòng không thơm có 5 cạnh, mà nhóm H^7 này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{A1} và R^{A3} ; và

mỗi nhóm X^A độc lập là O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, allenyl, alkynyl, hoặc vắng mặt; và mỗi nhóm R độc lập được chọn từ H hoặc alkyl;

mỗi nhóm A^{15} độc lập là:

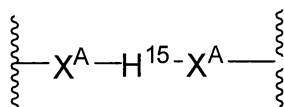


trong đó:

mỗi nhóm H^{14} độc lập là vòng cacbon có 3 vòng no hoặc vòng cacbon có 3 vòng không no một phần hoặc vòng cacbon có 3 vòng không no hợp nhất, mà vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxo, R^{A1} và R^{A3} ; và

mỗi nhóm X^A độc lập là O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, allenyl, alkynyl, hoặc vắng mặt, và mỗi nhóm R độc lập được chọn từ H hoặc alkyl;

mỗi nhóm A^{16} độc lập là:



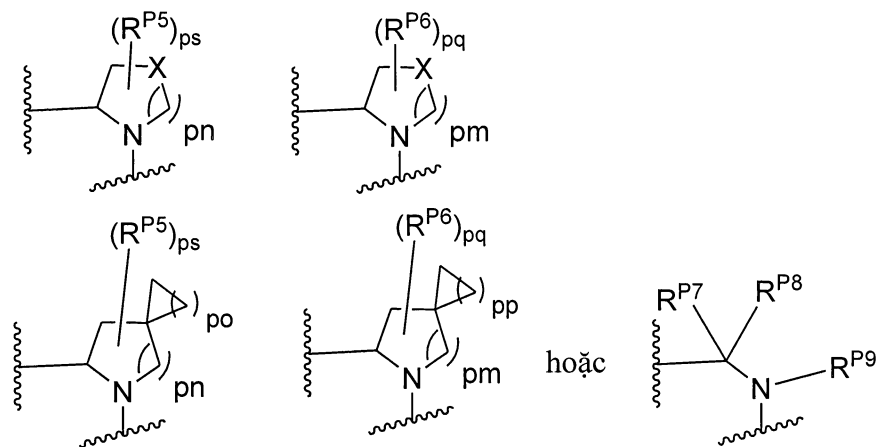
trong đó:

mỗi nhóm H^{15} độc lập là nhóm dị vòng có 3 vòng no hoặc nhóm dị vòng có 3 vòng không no một phần hoặc nhóm dị vòng có 3 vòng không no hợp nhất, mà nhóm này bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại trong hệ vòng, mà hệ vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{A1} và R^{A3} ; và

mỗi nhóm X^A độc lập là O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, allenyl, alkynyl, hoặc vắng mặt, và mỗi nhóm R độc lập được chọn từ H hoặc alkyl;

mỗi nhóm A^{20} độc lập là vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mà vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{A1} và R^{A3} ;

mỗi nhóm P^0 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

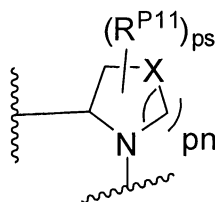
pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm R^{P7} và R^{P8} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl và (NR^{Pa}R^{Pb})alkyl; hoặc R^{P7} và R^{P8}, cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 cạnh chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm NR^{Pz}, O và S; trong đó nhóm R^{Pz} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

R^{P9} được chọn từ hydro và alkyl;

mỗi nhóm P¹ độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

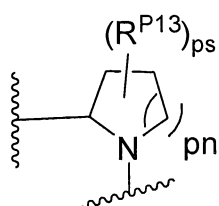
ít nhất một nhóm R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^{hR^h})sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^{hR^h})alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, -NR^{hhR^h}, (NR^{hhR^h})alkyl, (NR^{hhR^h})carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^{hR^h})sulfonyl, heteroarylsulfonyl, -S(=O)₂R^h, -C(=O)R^h, -C(=O)NR^{hR^h}; và nhóm R^{P11} còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5}, xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^{hR^h})sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^{hR^h})alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy,

xycloalkyloxy, oxo và heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

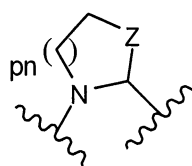
vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} , mà nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và khi hai nhóm R^{P15} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có 3 đến 6 cạnh;

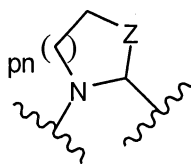
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pn là 0, 1 hoặc 2;

Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} , mà nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

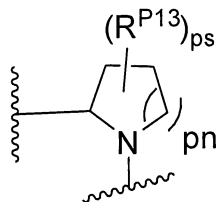
Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, -S(=O)₂NR^hR^h, -S(=O)₂R^h, C(=O)R^h, C(=O)OR^h, -C(=O)NR^hR^h; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P⁷ độc lập là vòng dị vòng có 2 vòng cầu có 5 đến 15 cạnh, mà vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức (I) thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thể tùy ý bằng một nhóm độc lập được chọn từ R^{P6} và R^{P11};

mỗi nhóm P⁸ độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

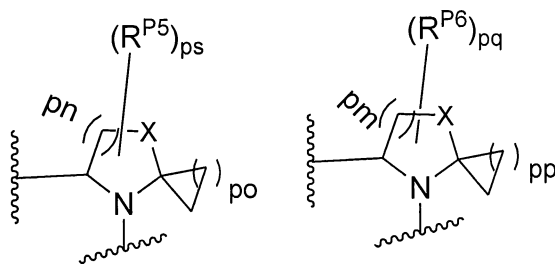
ps là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó ít nhất một trong hai nhóm R^{P13} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P¹⁰ độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

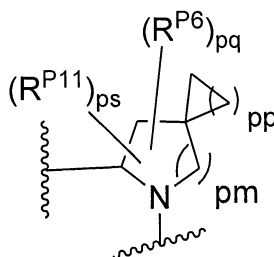
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P¹² độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

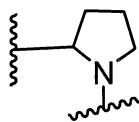
pm độc lập là 0, 1 hoặc 2;

pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

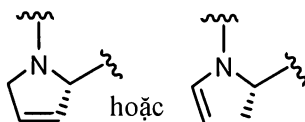
R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^{15} là:



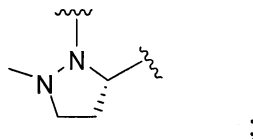
mà nhóm này được thể bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfanyl, alkylsulfanylalkyl, xcyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P¹⁸ là:

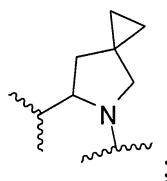


mà nhóm này được thể bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

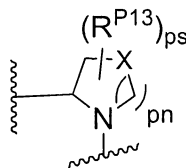
mỗi nhóm P¹⁹ là:



mỗi nhóm P²⁰ là:



mỗi nhóm P³⁰ độc lập là vòng có công thức:



ps là 2

pn là 0, 1 hoặc 2;

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂ hoặc CH₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X là CH₂.

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl-, alkoxyalkyl-, hydroxyalkyl-, alkyl-S-alkyl-, sulfanylalkyl-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, alkyl-SO₂-alkyl, trong đó khi hai nhóm R^{P13} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^{9a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxyalkyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, (xycloalkyl)alkyl không được thế, heteroxycyl không được thế, heteroxycylalkyl không được thế, $-(NR^XR^Y)$ alkyl và $-(NR^XR^Y)$ carbonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thế, arylalkoxycarbonyl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, heteroxycyl không được thế, và $(NR^X R^Y)$ carbonyl, trong đó R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và

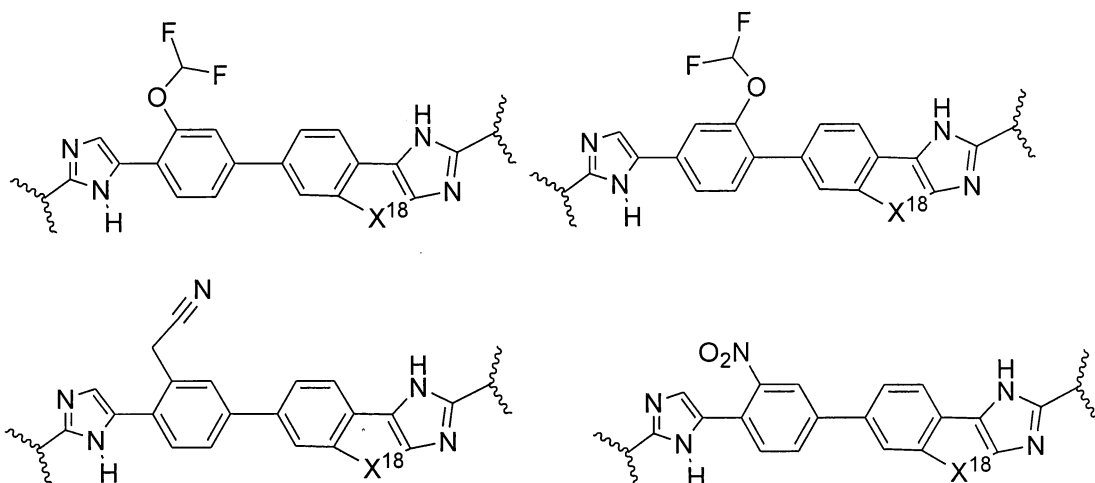
mỗi nhóm R^{9b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy,

heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxyalkyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxyalkyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxyalkyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxyalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxyalkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxyalkyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, the aryloxyalkyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxyalkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxyalkyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, (xycloalkyl)alkyl không được thế, heteroxycyl không được thế, heteroxycylalkyl không được thế, (NR^XR^Y) alkyl, và (NR^XR^Y) carbonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxyalkyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thế, arylalkoxyalkyl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, heteroxycyl không được thế, và (NR^XR^Y) carbonyl, trong đó nhóm R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

X^{18} là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CF_2-$, $-O-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-CH=N-$; $-N=CH-$; hoặc $-CH=CH-$;

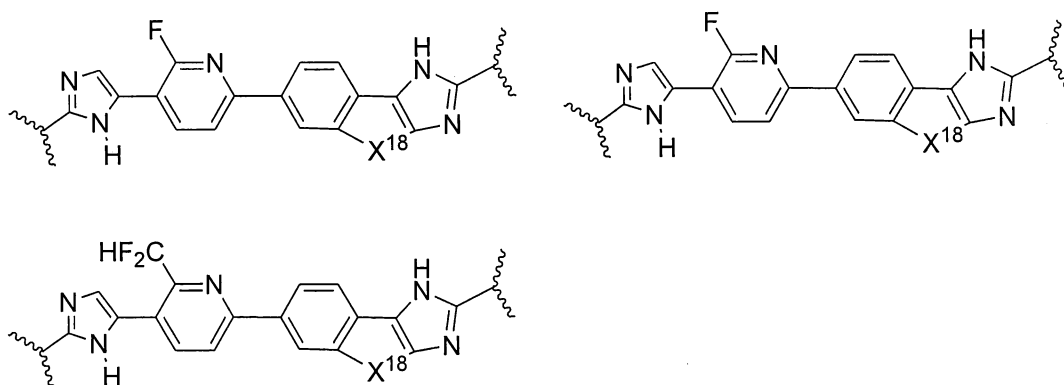
hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



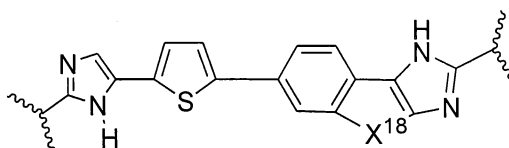
Theo một phương án cụ thể, nhóm X^{18} là $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-O-}$, $-\text{O-CH}_2-$, $-\text{S-}$, $-\text{O-}$, $-\text{CO-}$, $-\text{CF}_2-$, hoặc $-\text{CH=CH-}$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



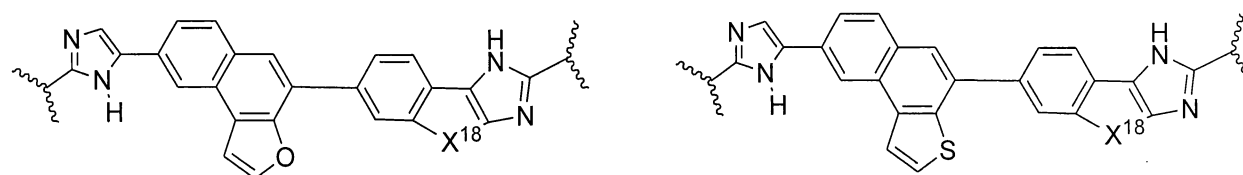
Theo một phương án cụ thể, nhóm X^{18} là $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-O-}$, $-\text{O-CH}_2-$, $-\text{S-}$, $-\text{O-}$, $-\text{CO-}$, $-\text{CF}_2-$, hoặc $-\text{CH=CH-}$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



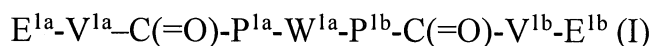
Theo một phương án cụ thể, nhóm X^{18} là $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-O-}$, $-\text{O-CH}_2-$, $-\text{S-}$, $-\text{O-}$, $-\text{CO-}$, $-\text{CF}_2-$, hoặc $-\text{CH=CH-}$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



Theo một phương án cụ thể, nhóm X^{18} là $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-O-}$, $-\text{O-CH}_2-$, $-\text{S-}$, $-\text{O-}$, $-\text{CO-}$, $-\text{CF}_2-$, hoặc $-\text{CH=CH-}$.

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



trong đó:

E^{1a} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

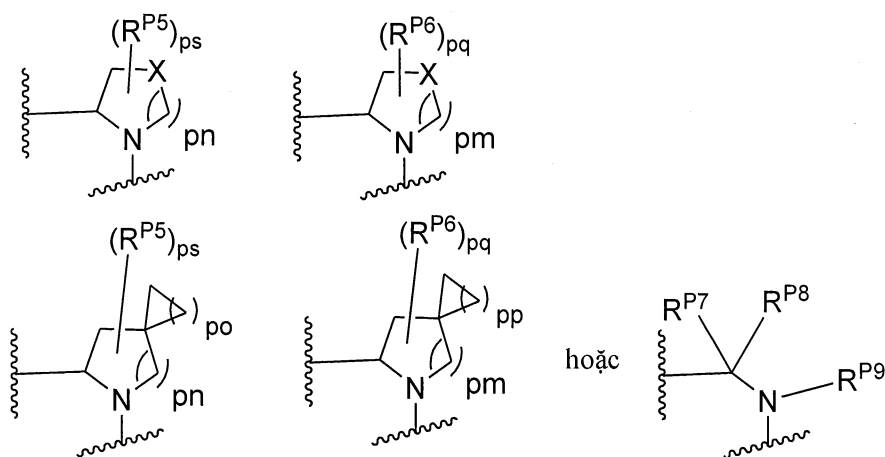
mỗi nhóm E^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, aryl và heteroxycyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, xycloalkylalkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxy carbonylalkyl, alkylsulfonylalkyl, aryalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, $NRRCO$ alkyl, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn

được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, -NR^XR^Y, (NR^XR^Y)alkyl-, oxo và -P(O)OR₂, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không được thể, và trong đó nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxyclyl có thể được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, -NR^XR^Y, (NR^XR^Y)alkyl và oxo, trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không được thể, và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} độc lập được chọn từ P⁰, P¹, P³, P⁵, P⁶, P⁷, P⁸, P¹⁰, P¹², P¹⁵, P¹⁸, P¹⁹ và P³⁰;

mỗi nhóm P⁰ độc lập là:



trong đó

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

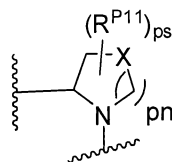
pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm R^{P7} và R^{P8} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl và (NR^{Pa}R^{Pb})alkyl; hoặc R^{P7} và R^{P8}, cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 cạnh chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm NR^{Pz}, O và S; trong đó nhóm R^{Pz} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

R^{P9} được chọn từ hydro và alkyl;

mỗi nhóm P¹ độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể

tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

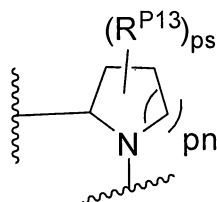
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

ít nhất một nhóm R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxycylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxycyloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxycyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, và, heteroxycyloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; trong đó khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh, trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycyloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxycylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo và heteroxycyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycyloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

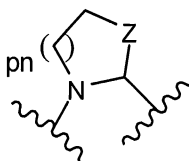
vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocycl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} , mà nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và trong đó, khi hai nhóm R^{P15} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có 3 đến 6 cạnh;

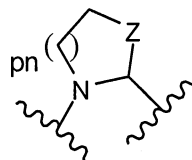
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pn là 0, 1 hoặc 2;

Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, -S(=O)₂NR^hR^h, -S(=O)₂R^h, C(=O)R^h, C(=O)OR^h, -C(=O)NR^hR^h; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P⁶ độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16}, mà nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

Z là O, S, S(=O), S(=O)₂, hoặc NR^f;

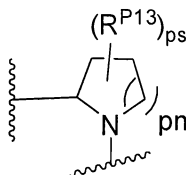
pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, -S(=O)₂NR^hR^h, -S(=O)₂R^h, C(=O)R^h, C(=O)OR^h, -C(=O)NR^hR^h; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc

khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^7 là vòng dị vòng có 2 vòng cầu có 5 đến 15 cạnh được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức (I) thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{P6} và R^{P11} ;

mỗi nhóm P^8 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

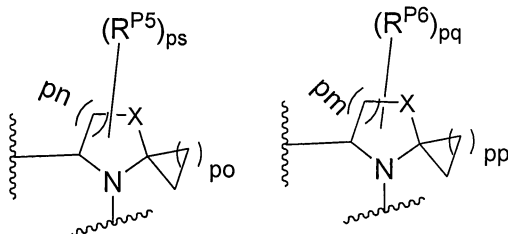
ps là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó ít nhất một trong hai nhóm R^{P13} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P^{10} độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể

tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

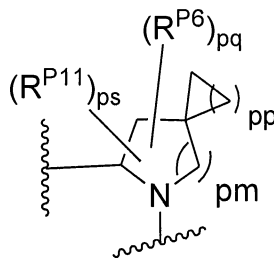
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm độc lập là 0, 1 hoặc 2;

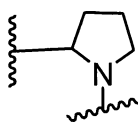
pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^{hR^h}) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxycloxyalkyloxy, (NR^{hR^h}) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl, $-NR^{hhR^h}$, (NR^{hhR^h}) alkyl,

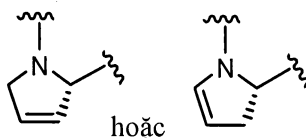
(NR^hR^h)carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h)sulfonyl, heteroarylsulfonyl, -S(=O)₂R^h, -C(=O)R^h, -C(=O)NR^hR^h; và nhóm R^{P11} còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5}, xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h)sulfonyl, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h)alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 nguyên tử trong vòng;

mỗi nhóm P¹⁵ là:



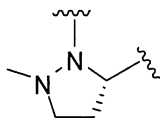
mà nhóm này được thể bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylalkyl, xyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P¹⁸ là:



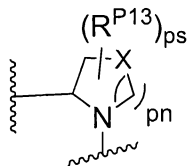
mà nhóm này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P¹⁹ là:



;

mỗi nhóm P^{30} độc lập là vòng có công thức:



ps là 2

pn là 0, 1 hoặc 2;

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂ hoặc CH₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X là CH₂.

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl-, alkoxyalkyl-, hydroxyalkyl-, alkyl-S-alkyl-, sulfanylalkyl-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, alkyl-SO₂-alkyl, trong đó khi hai nhóm R^{P13} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

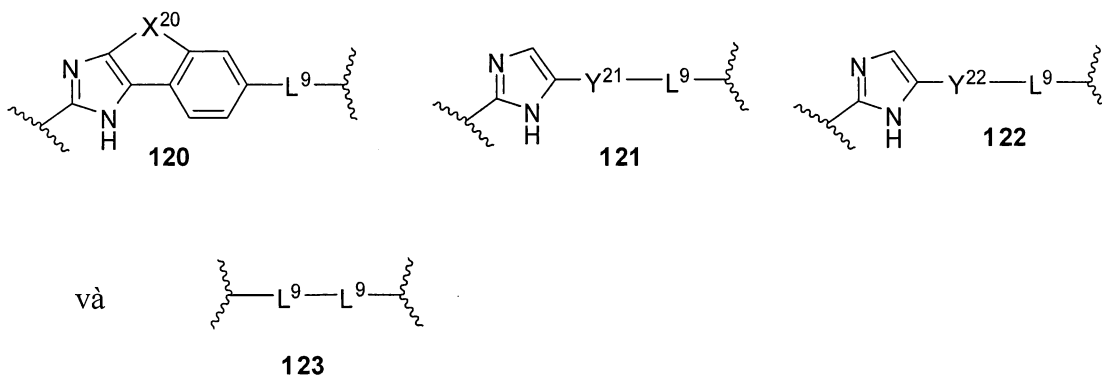
mỗi nhóm R^{9a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy-carbonyl, alkoxy-carbonylalkyl, alkyl, alkyl-carbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alkenyl, (NR^cR^d)alkyl và (NR^cR^d)carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy-carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxy-carbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f)alkyl, (NR^eR^f)alkylcarbonyl, (NR^eR^f)carbonyl, (NR^eR^f)sulfonyl, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^xR^y, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm -NR^eR^f; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm

arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxycarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, (xycloalkyl)alkyl không được thể, heteroxyclyl không được thể, heteroxyclylalkyl không được thể, $-(NR^X R^Y)$ alkyl và $-(NR^X R^Y)$ carbonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thể, arylalkoxycarbonyl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, heteroxyclyl không được thể và $(NR^X R^Y)$ carbonyl, trong đó nhóm R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

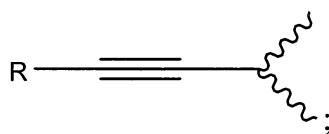
mỗi nhóm R^{9b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkenyl, heteroxyclylalkoxy, heteroxyclylalkyl, heteroxyclyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^c R^d$, $(NR^c R^d)$ alkenyl, $(NR^c R^d)$ alkyl và $(NR^c R^d)$ carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ alkyl, $(NR^e R^f)$ alkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ carbonyl, $(NR^e R^f)$ sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thể, và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng một nhóm $-NR^e R^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl,

heteroxyclylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, (xycloalkyl)alkyl không được thể, heteroxyclyl không được thể, heteroxyclylalkyl không được thể, $-(NR^X R^Y)$ alkyl và $-(NR^X R^Y)$ carbonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy, carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thể, arylalkoxy, carbonyl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, heteroxyclyl không được thể và $(NR^X R^Y)$ carbonyl, trong đó nhóm R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

nhóm W^{1a} được chọn từ:



trong đó mỗi nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và



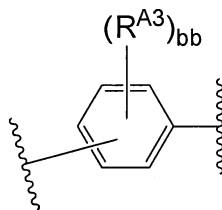
trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

X^{20} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-$; hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$

Y^{21} là hệ vòng thơm có 2 vòng gồm 8 đến 12 nguyên tử tùy ý bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, mà hệ vòng có 2 vòng này tùy ý cùng với một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, haloalkyl, alkyl và oxo;

Y^{22} được chọn từ A^0 , A^1 , A^2 , A^3 , A^7 , A^{15} , A^{16} và A^{20} ;

mỗi nhóm A^0 độc lập là:



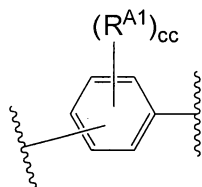
trong đó:

mỗi nhóm R^{A3} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, arylalkoxycarbonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) alkyl và (NR^aR^b) carbonyl; mỗi nhóm R^a và R^b độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl; và

mỗi bb độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; hoặc

mỗi nhóm A^0 độc lập là vòng không thơm có 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, mà vòng này được thế tùy ý bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm R^{A3} ;

mỗi nhóm A^1 độc lập là:



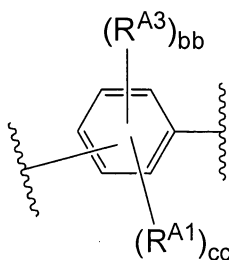
trong đó:

mỗi nhóm R^{A1} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, nitro, SOR^4 , SO_2R^4 , $-alkylSO_2R^4$, haloalkoxy, xyanoalkyl, $NR^4SO_2R^4$, xycloalkyl, (halo)xycloalkyl, dị vòng, (xycloalkyl)alkyl, (dị vòng)alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, dị vòng và xycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm halo; và

mỗi nhóm R^4 độc lập được chọn từ H, alkyl, haloalkyl, aryl và arylalkyl;

mỗi cc độc lập là 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi nhóm A^2 độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{A1} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, nitro, SOR^4 , SO_2R^4 , $-alkylSO_2R^4$, haloalkoxy, xyanoalkyl, $NR^4SO_2R^4$, xycloalkyl, (halo)xycloalkyl, dị vòng, (xycloalkyl)alkyl, (dị vòng)alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, dị vòng và xycloalkyl được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm halo;

mỗi nhóm R^{A3} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, arylalkoxycarbonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, $(NR^aR^b)alkyl$ và $(NR^aR^b)carbonyl$; mỗi nhóm R^a và R^b độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl;

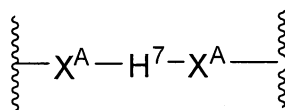
mỗi nhóm R^4 độc lập được chọn từ from H, alkyl, haloalkyl, aryl và arylalkyl;

R^a và R^b độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl;

mỗi bb là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; mỗi cc là 1, 2, 3 hoặc 4; và tổng của bb và cc là 1, 2, 3, hoặc 4;

mỗi nhóm A^3 độc lập là vòng không thơm có 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, mà vòng này được thể bằng một hoặc nhiều nhóm R^{A1} , và được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{A3} ;

mỗi nhóm A^7 độc lập là:

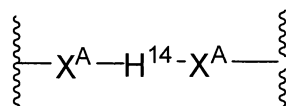


trong đó:

mỗi nhóm H^7 độc lập là vòng không thơm có 5 cạnh, mà nhóm H^7 này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{A1} và R^{A3} ; và

mỗi nhóm X^A độc lập là O, NR, SO, SO_2 , $C(=O)$, $NRC(=O)$, $C(=O)NR$, $CR=CR$, $NRC(=O)NR$, allenyl, alkynyl, hoặc vắng mặt; và mỗi nhóm R độc lập được chọn từ H hoặc alkyl;

mỗi nhóm A^{15} độc lập là:

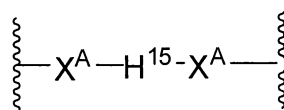


trong đó:

mỗi nhóm H^{14} độc lập là vòng cacbon có 3 vòng no hoặc vòng cacbon có 3 vòng không no một phần hoặc vòng cacbon có 3 vòng hợp nhất không no, mà vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Oxo, R^{A1} và R^{A3} ; và

mỗi nhóm X^A độc lập là O, NR, SO, SO_2 , $C(=O)$, $NRC(=O)$, $C(=O)NR$, $CR=CR$, $NRC(=O)NR$, allenyl, alkynyl, hoặc vắng mặt hoặc mỗi nhóm R độc lập được chọn từ H hoặc alkyl;

mỗi nhóm A^{16} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm H^{15} độc lập là dị vòng có 3 vòng no hoặc dị vòng có 3 vòng không no một phần hoặc dị vòng có 3 vòng hợp nhất không no, mà nhóm dị vòng này chứa ít nhất một nguyên tử khác loại trong hệ vòng, và hệ vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{A1} và R^{A3} ; và

mỗi nhóm X^A độc lập là O, NR, SO, SO_2 , $C(=O)$, $NRC(=O)$, $C(=O)NR$, $CR=CR$, $NRC(=O)NR$, allenyl, alkynyl, hoặc vắng mặt, và mỗi nhóm R độc lập được chọn từ H hoặc alkyl;

mỗi nhóm A^{20} độc lập là vòng heterocycle có 5 hoặc 6 cạnh, mà vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{A1} và R^{A3} ;

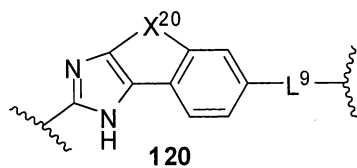
mỗi nhóm L^9 độc lập là hệ vòng dị vòng thơm hoặc vòng dị vòng không no một phần hoặc vòng dị vòng hợp nhất có 3 vòng no, mà hệ vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxo, halo, $-R^{L9}$, $-OR^{L9}$, $-SR^{L9}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{L9})C(=O)R^{L9}$, $-C(=O)R^{L9}$, $-OC(=O)R^{L9}$, $-C(O)OR^{L9}$, $-C(=O)NR^{L9}$, $-S(=O)R^{L9}$, $-S(=O)_2OR^{L9}$, $-S(=O)_2R^{L9}$, $-OS(=O)_2OR^{L9}$, $-S(=O)_2NR^{L9}$, alkoxyalkyl, arylalkoxycarbonyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, $(NR^aR^b)alkyl$, và $(NR^aR^b)carbonyl$;

mỗi nhóm R^{L9} độc lập là -H, alkyl, aryl, arylalkyl, hoặc dị vòng; và

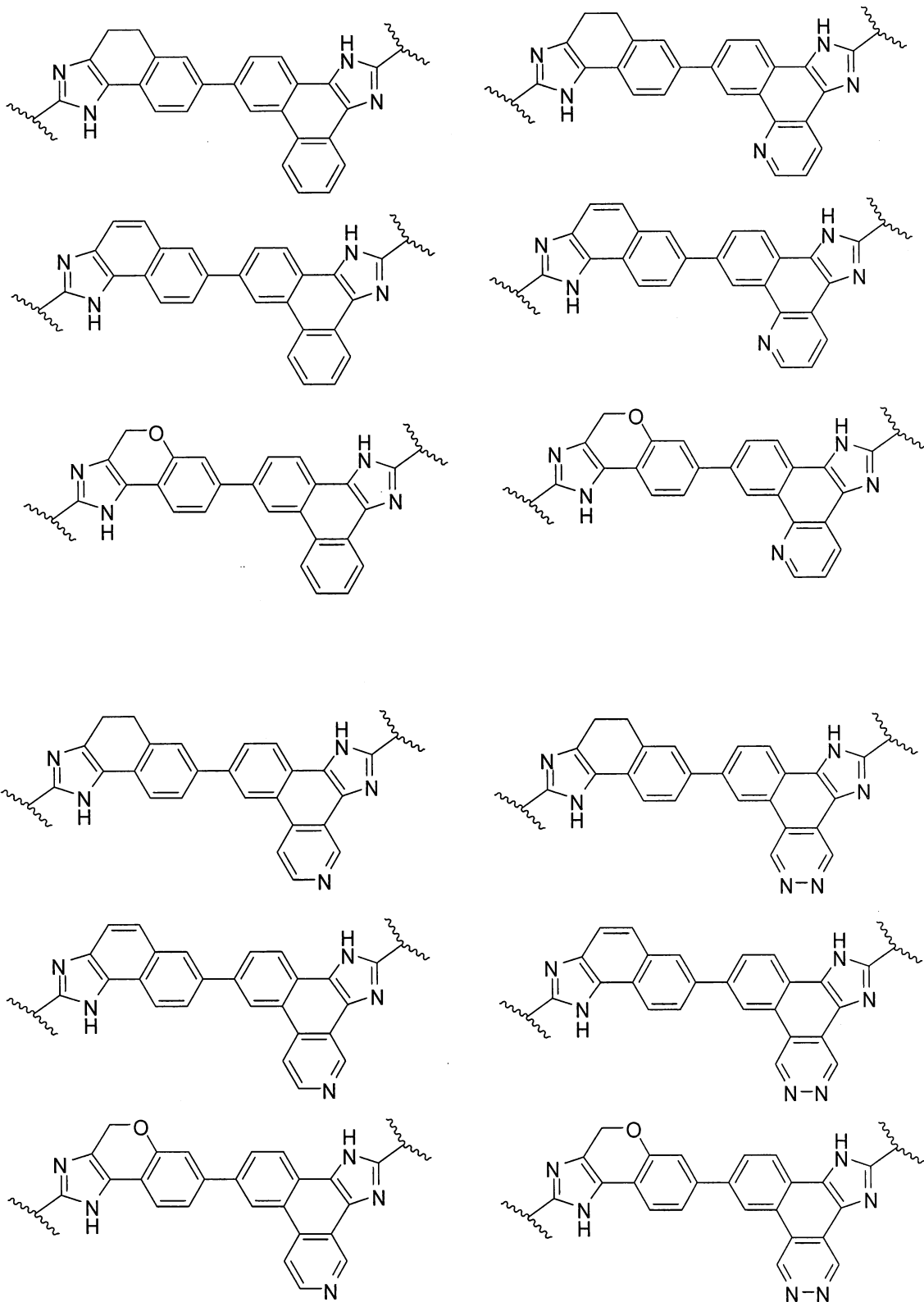
mỗi nhóm R^a và R^b độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, và heterocyclylalkyl;

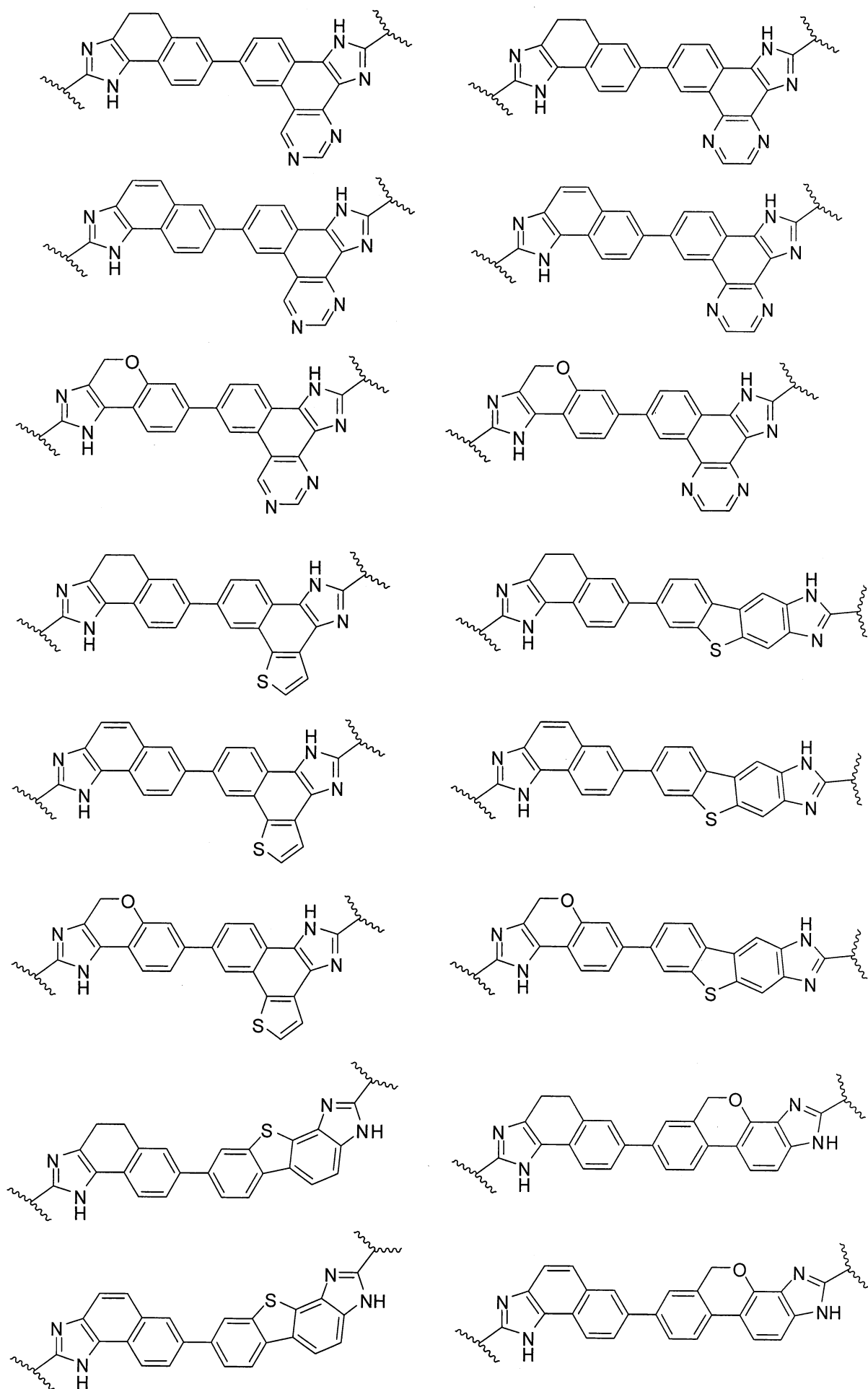
hoặc muối được dụng hoặc tiền dược chất của chúng.

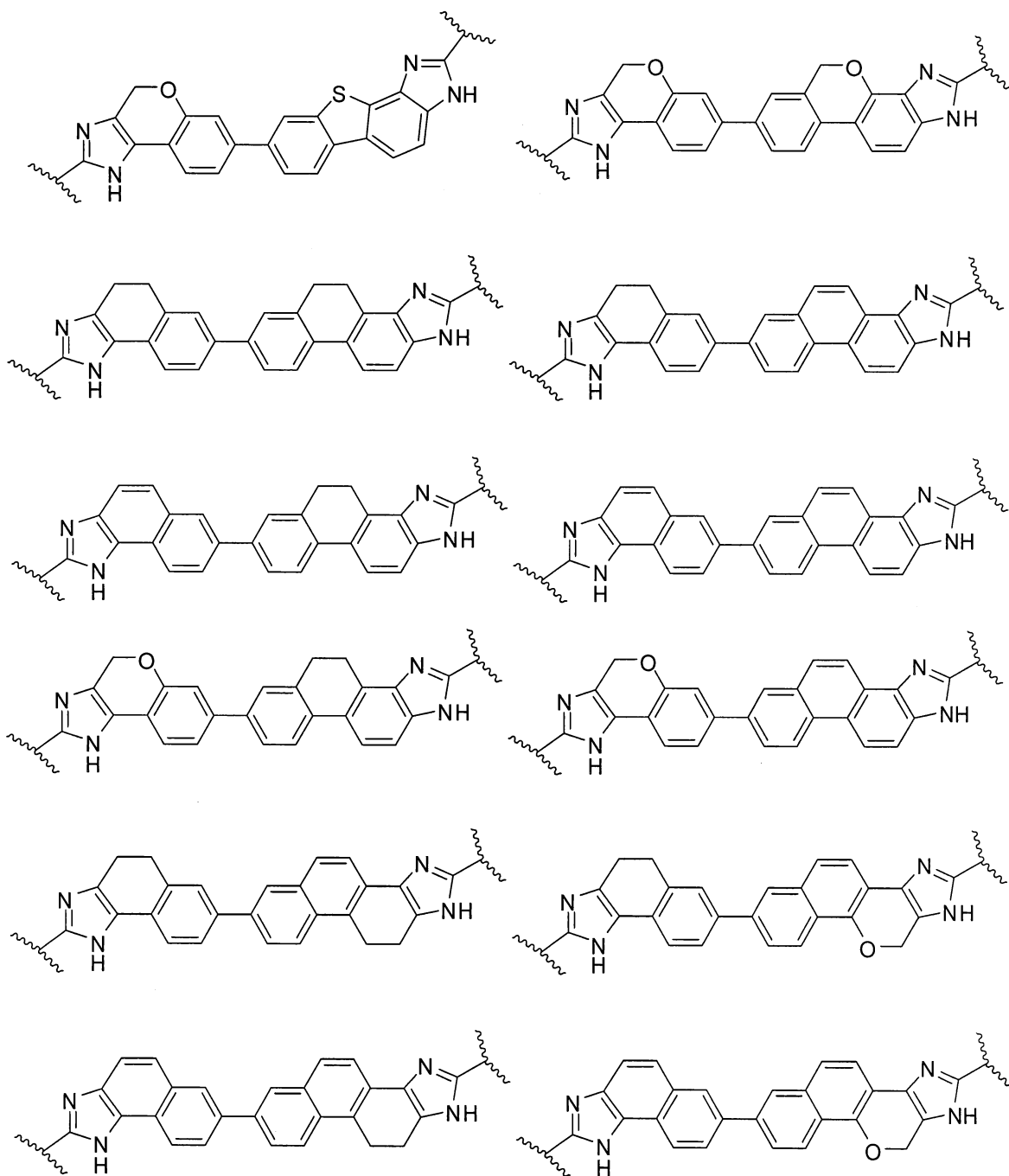
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:

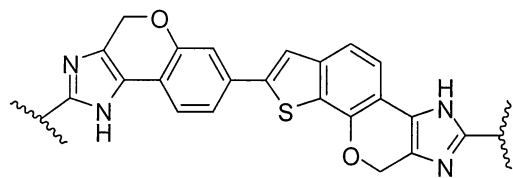
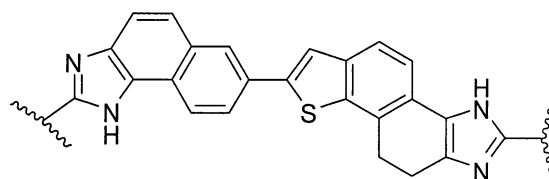
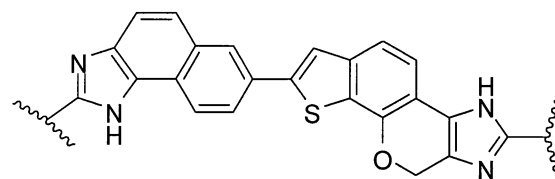
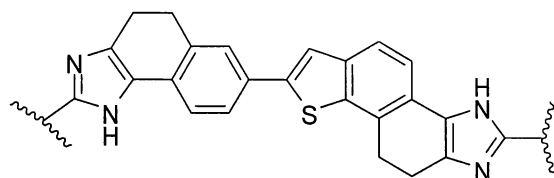
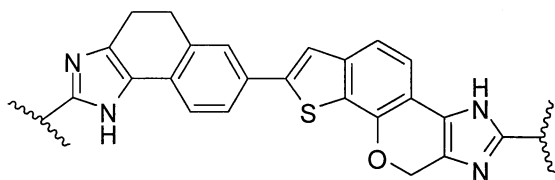
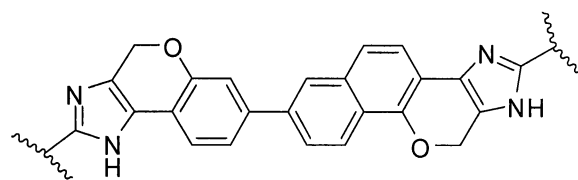
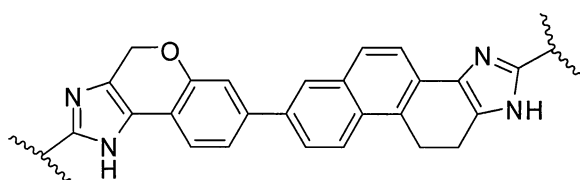


Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:

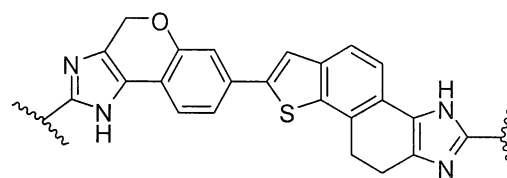




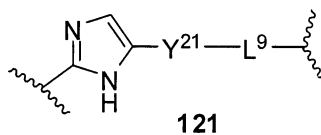




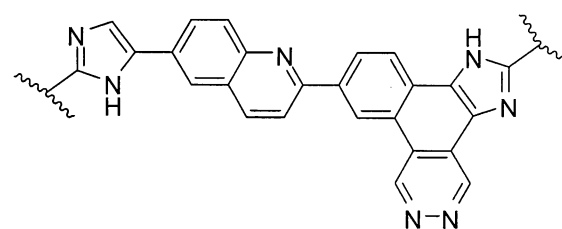
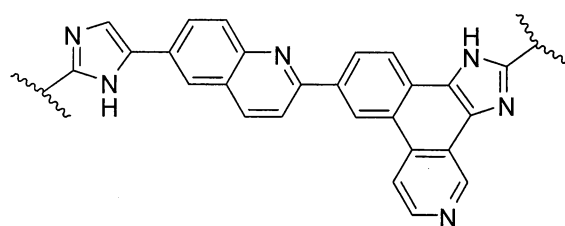
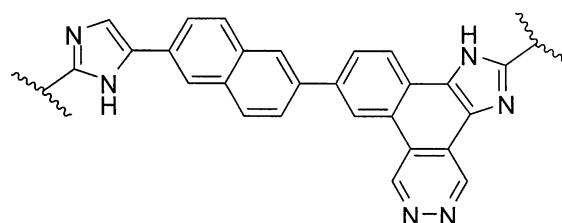
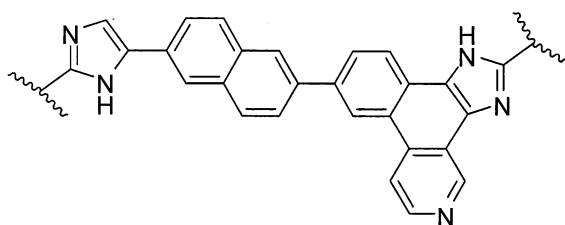
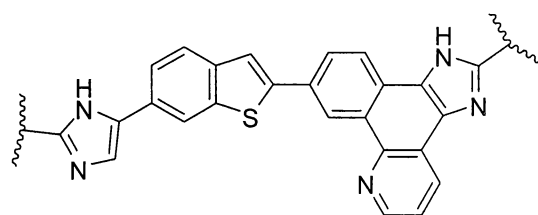
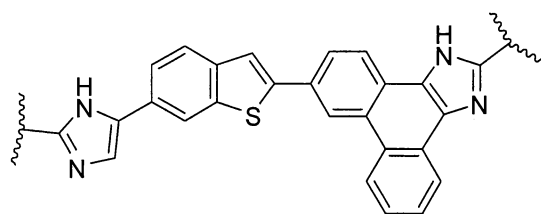
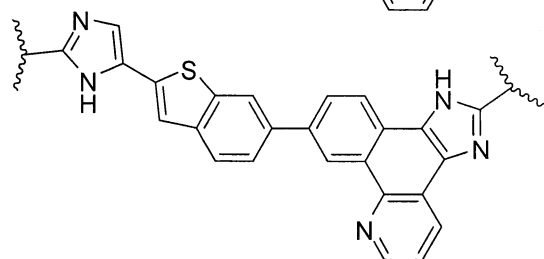
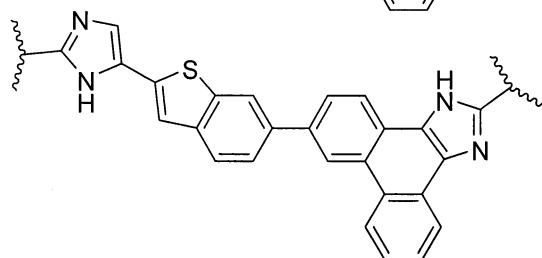
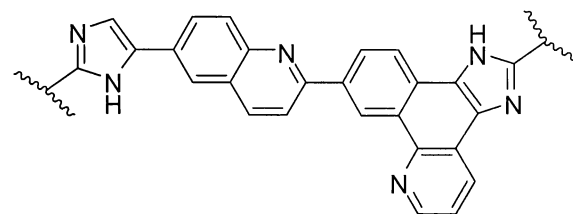
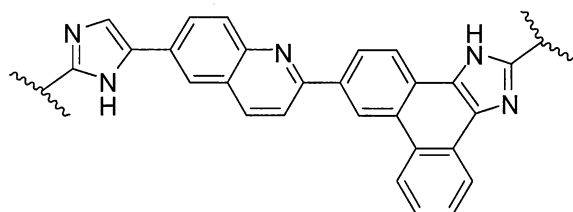
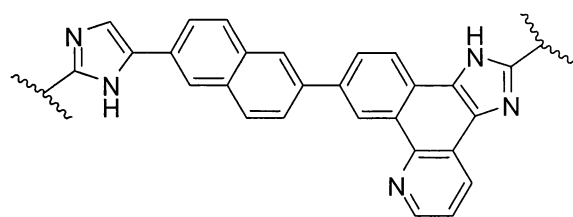
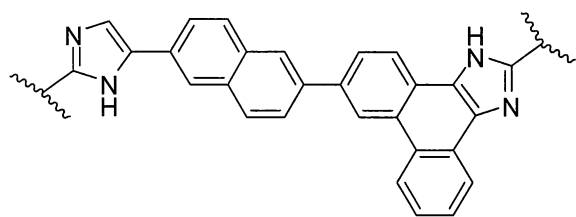
hoặc

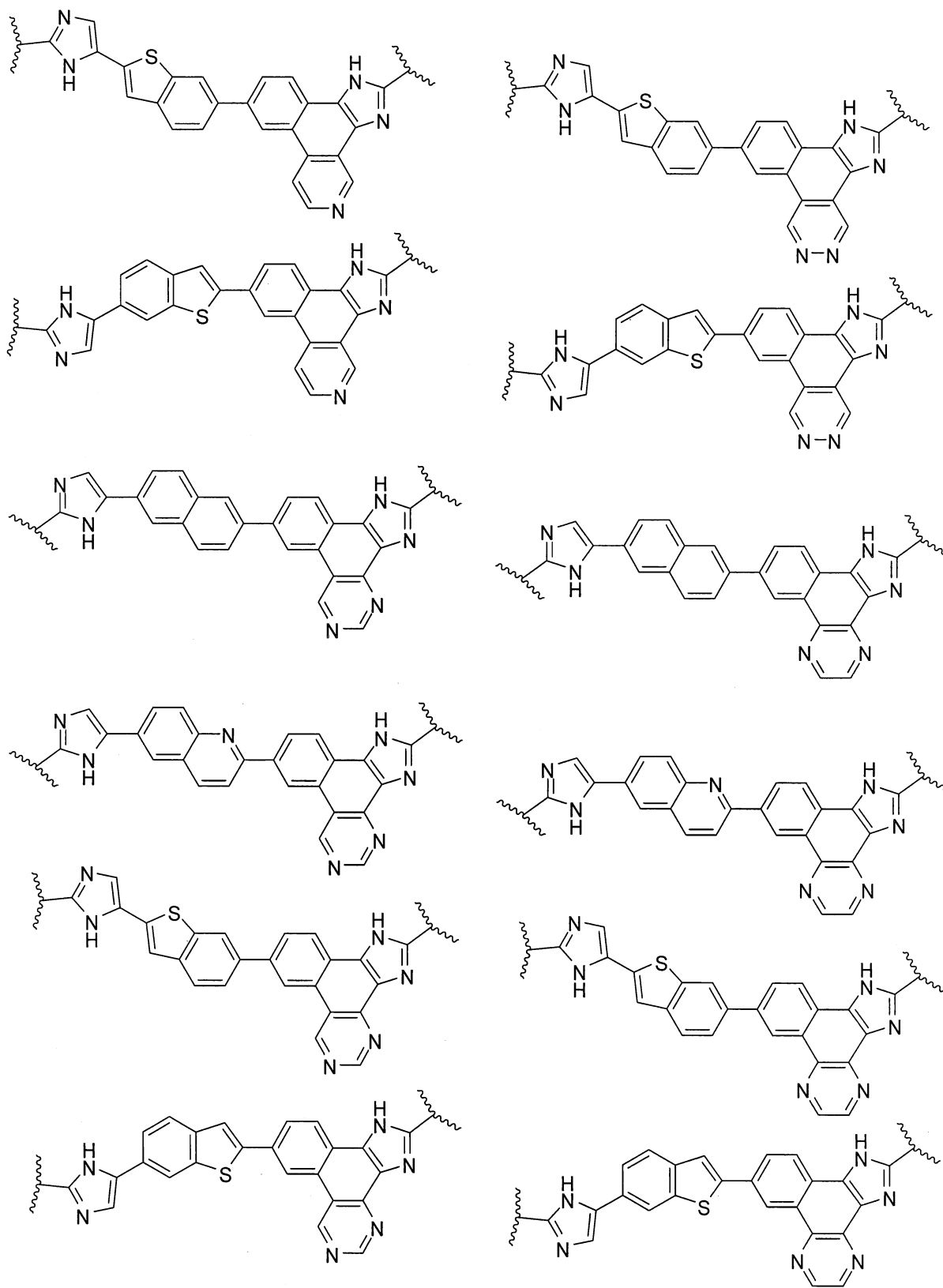


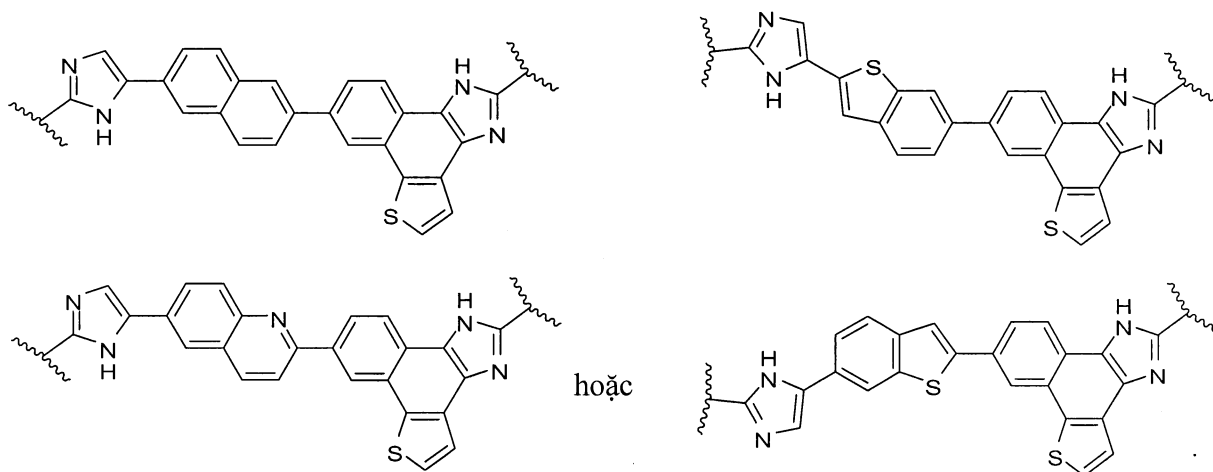
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



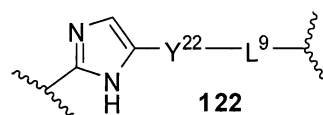
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



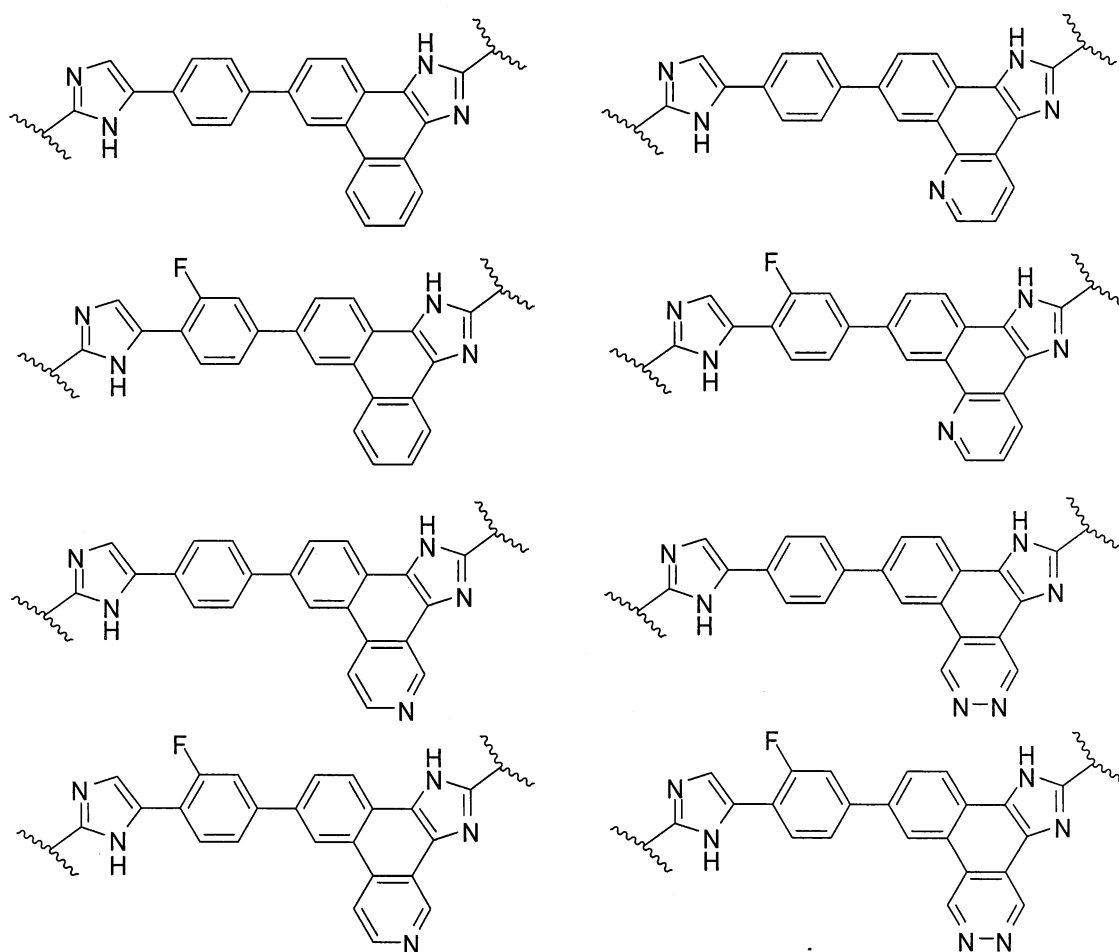


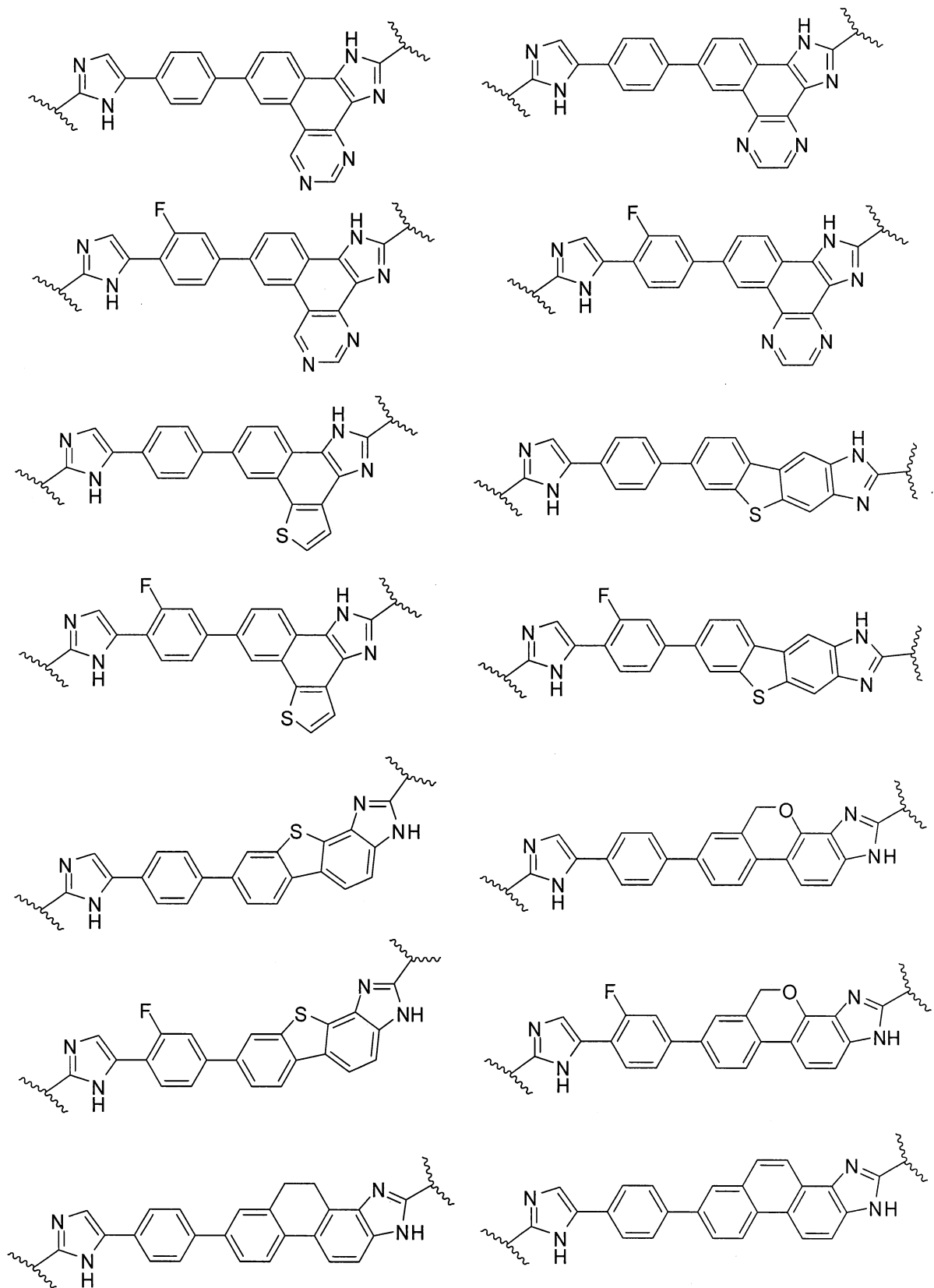


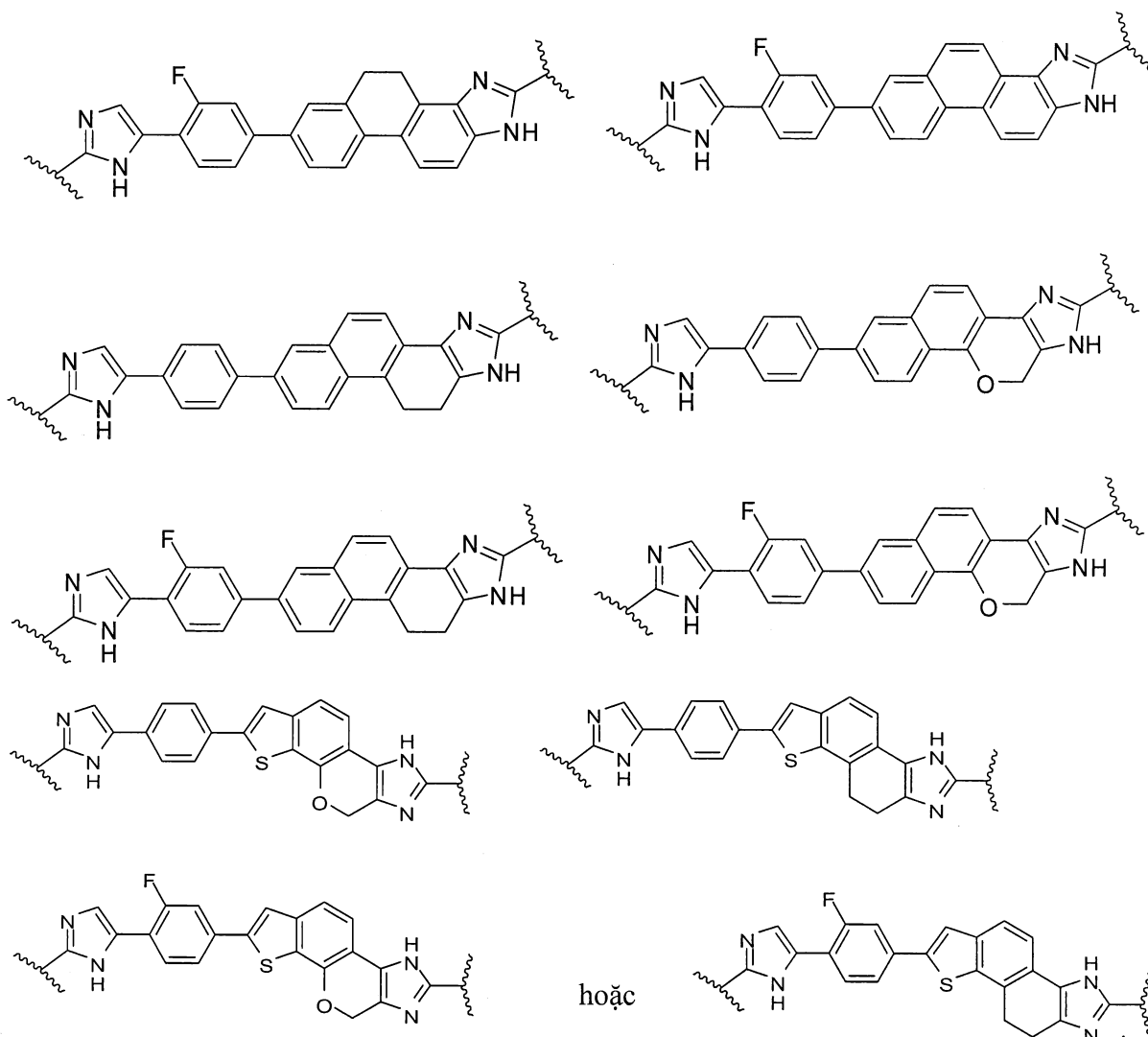
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



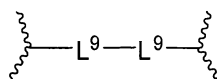
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:





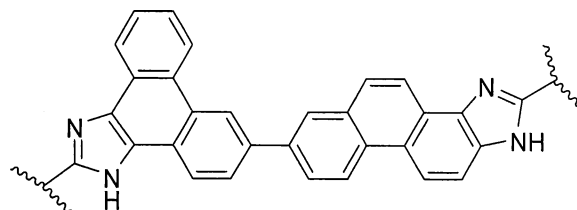
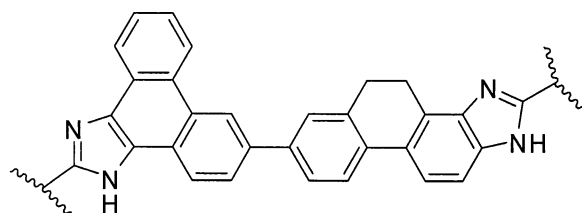
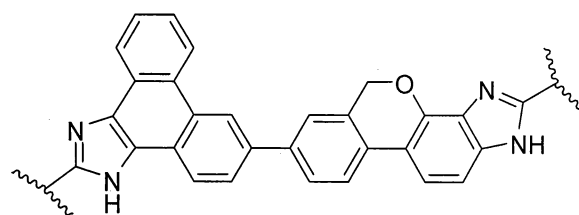
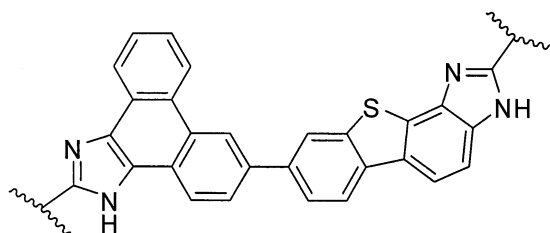
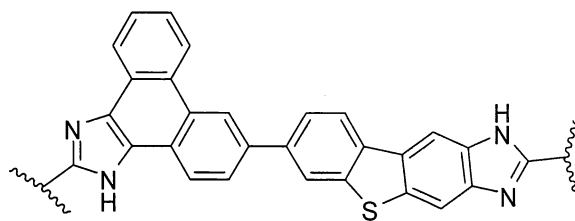
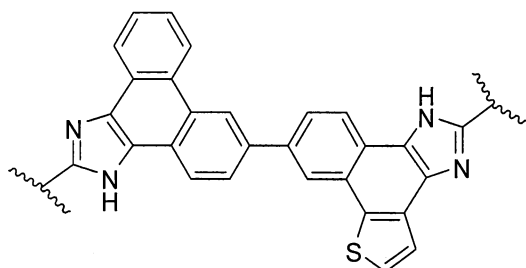
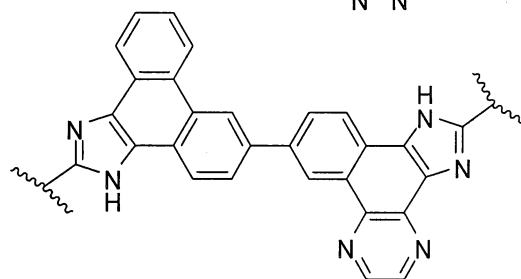
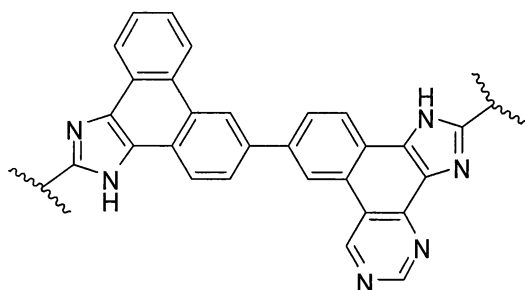
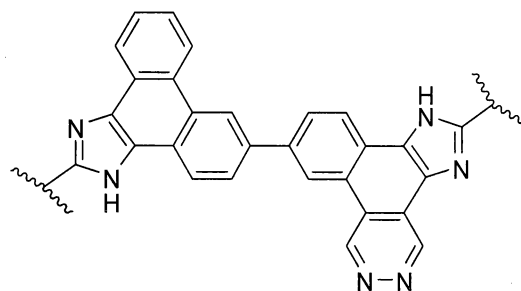
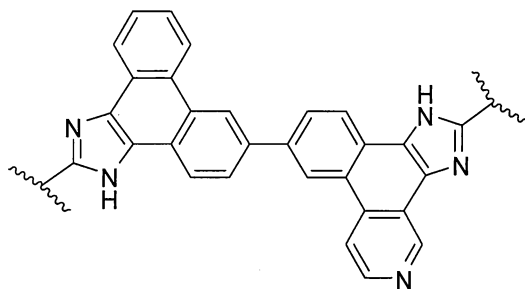
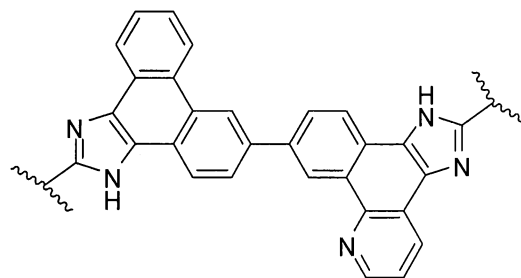
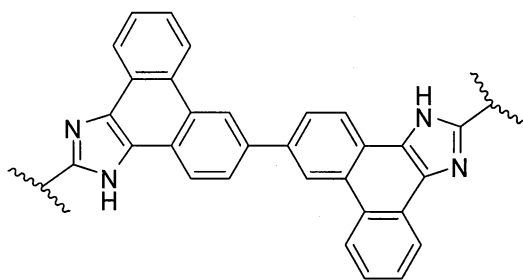


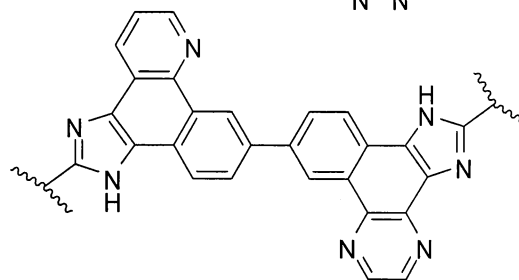
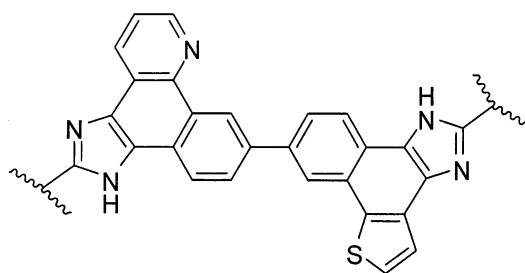
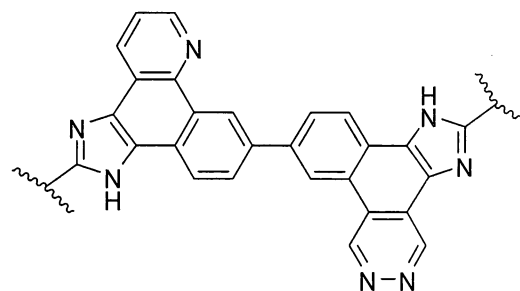
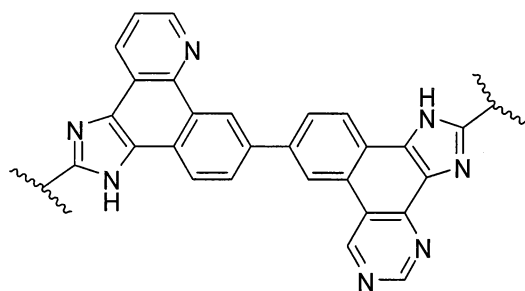
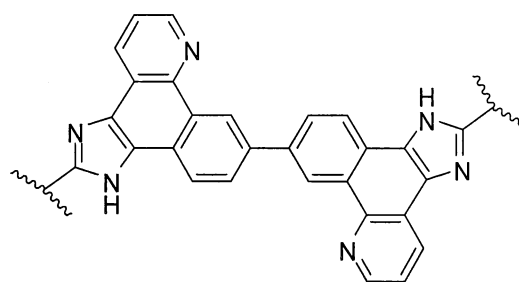
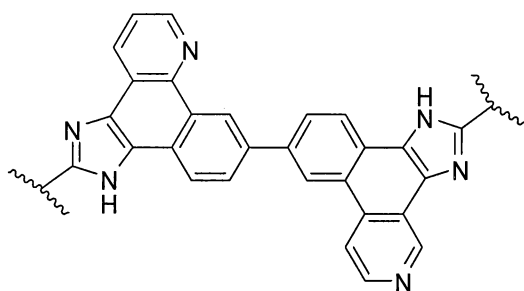
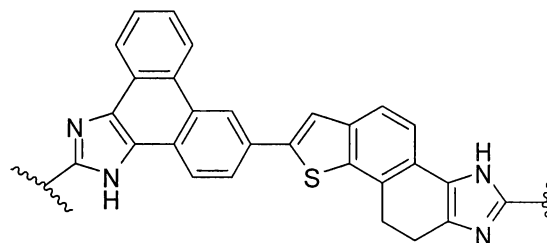
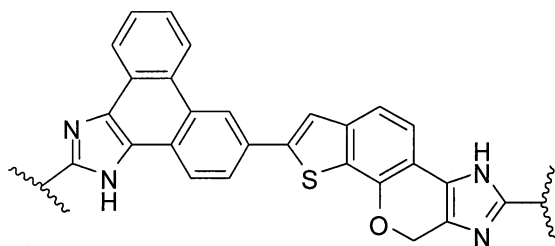
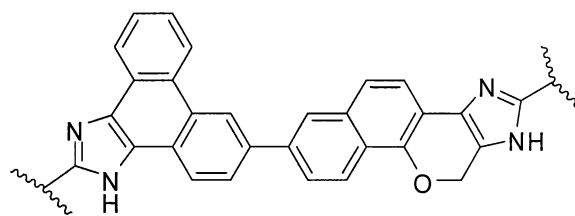
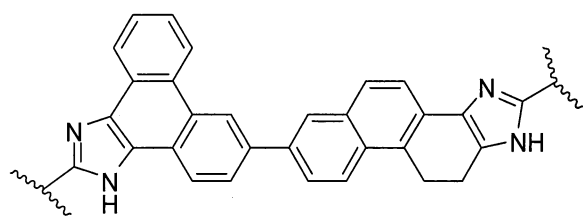
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:

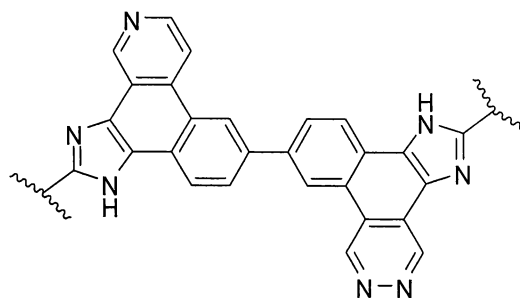
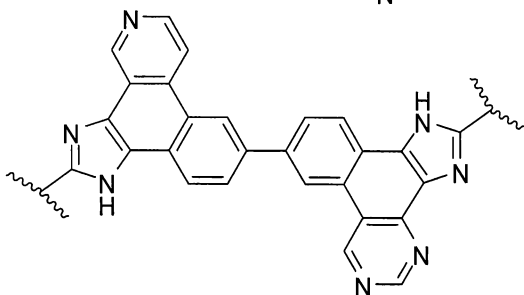
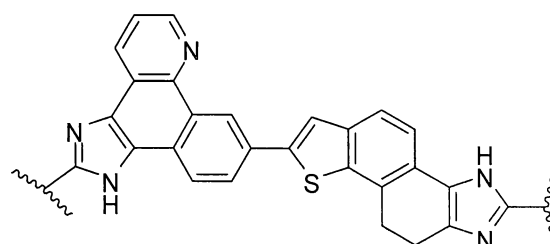
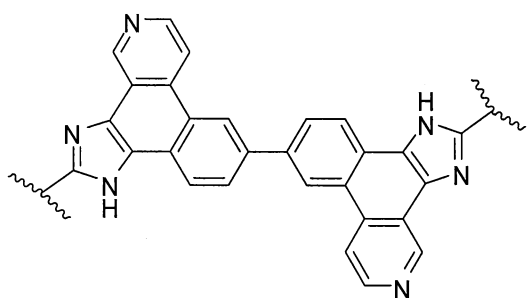
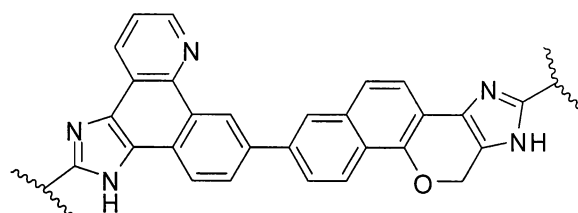
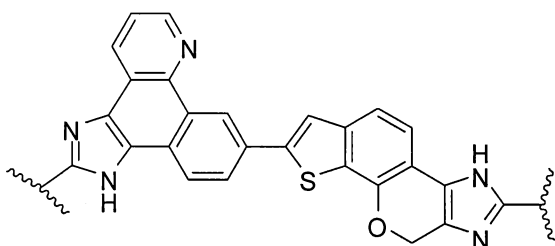
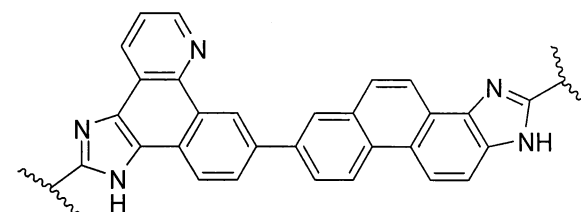
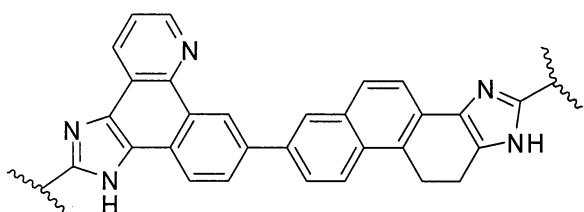
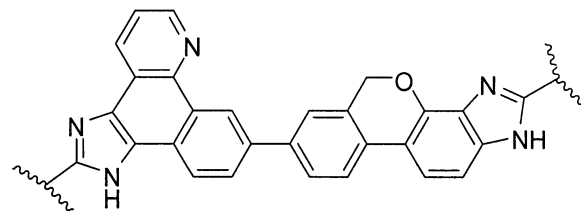
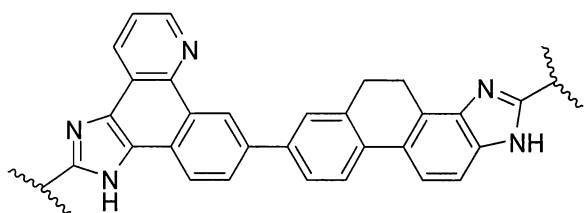
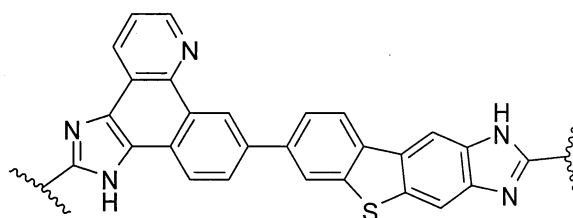
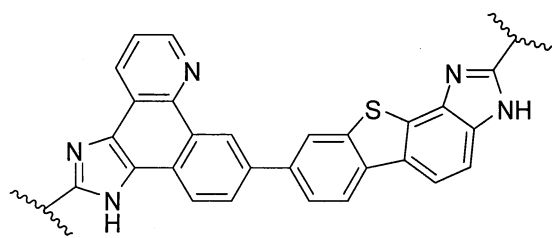


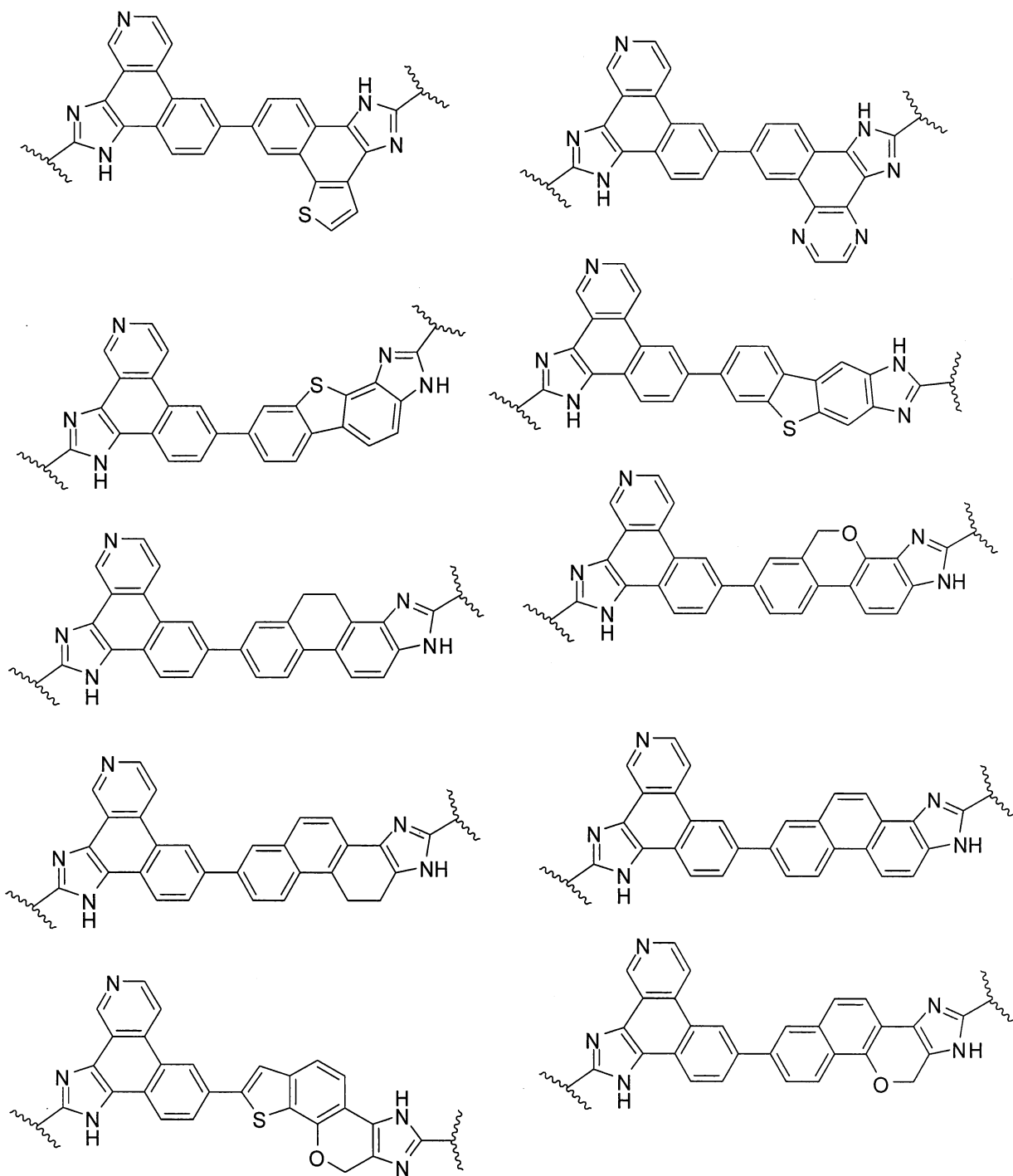
123

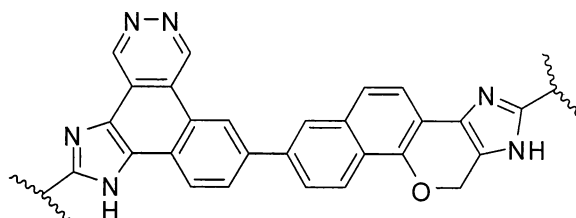
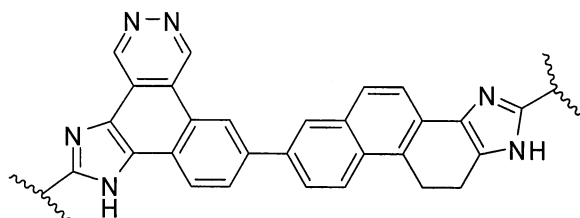
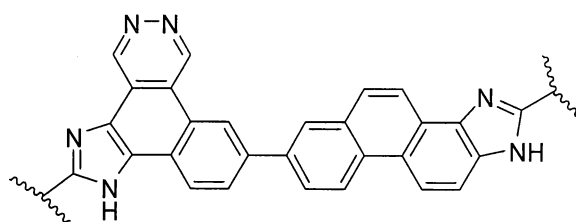
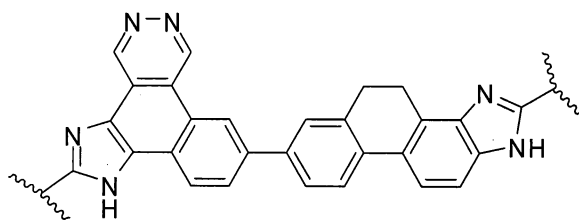
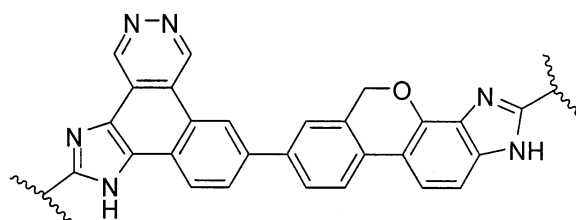
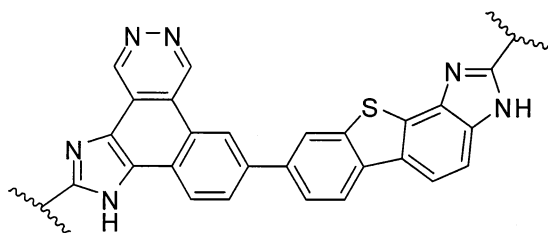
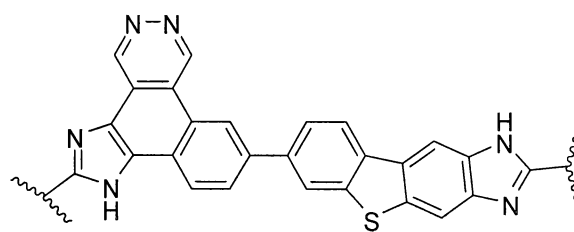
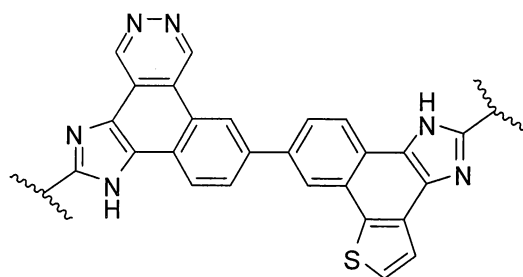
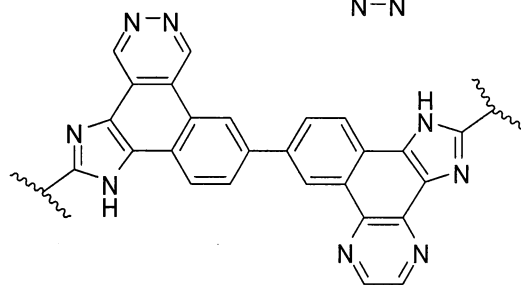
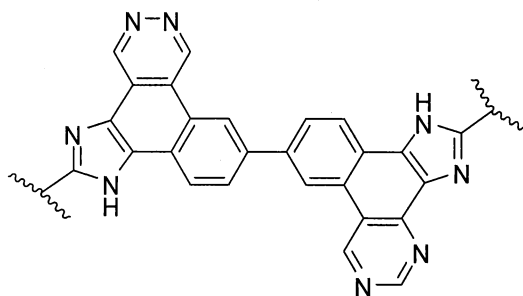
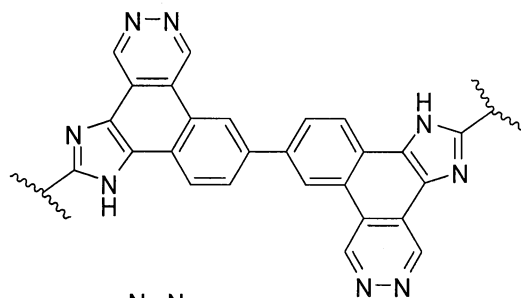
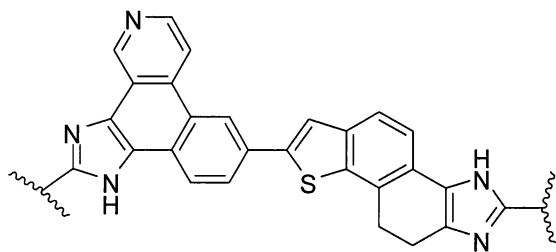
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:

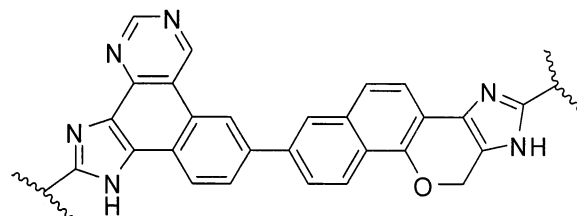
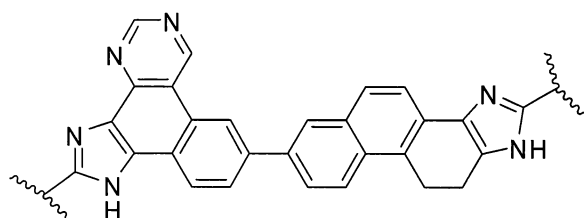
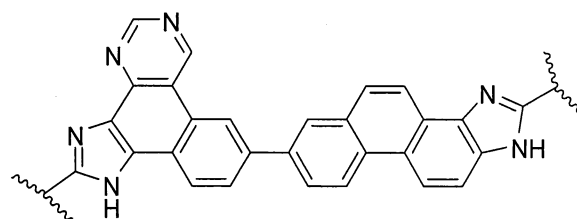
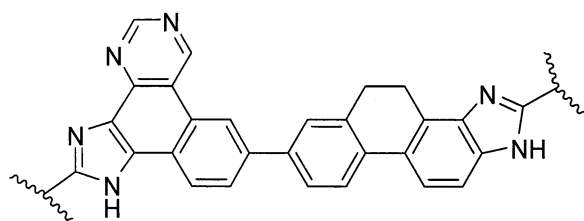
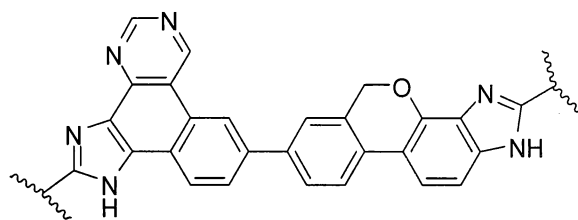
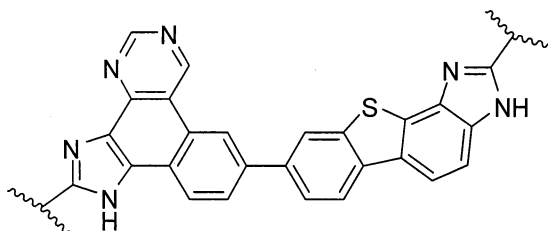
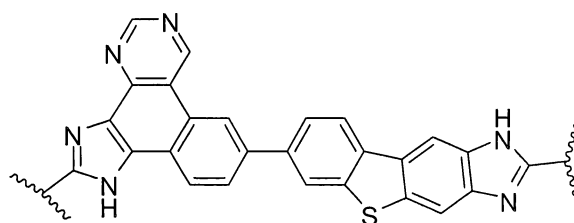
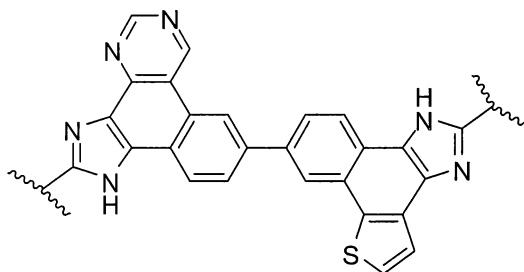
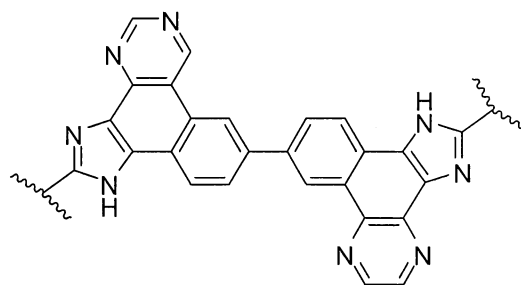
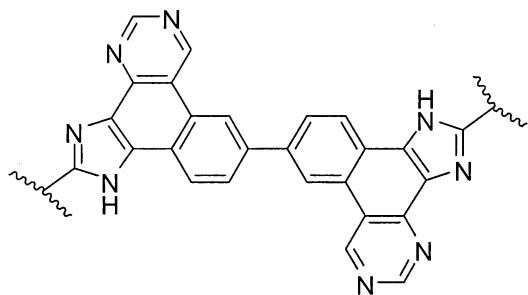
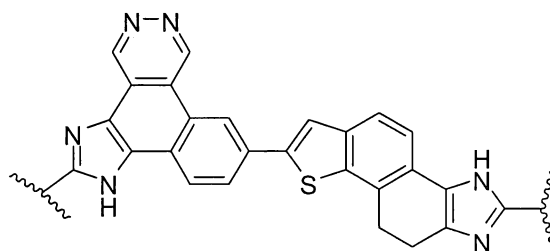
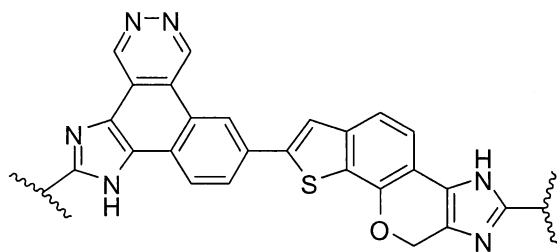


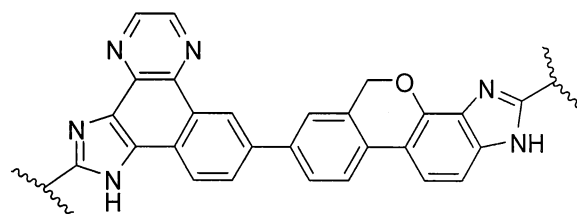
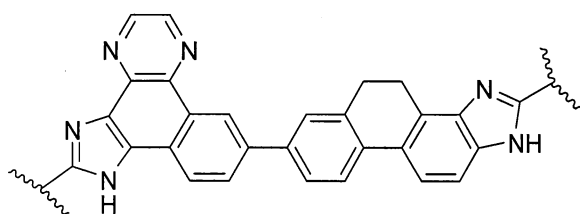
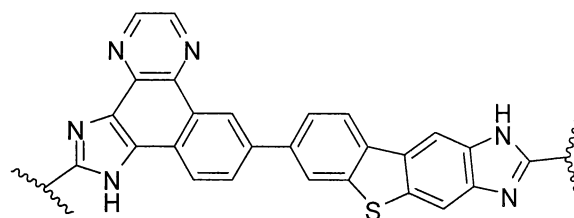
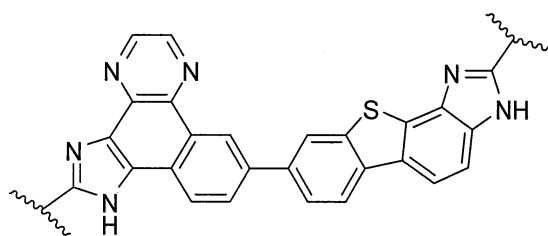
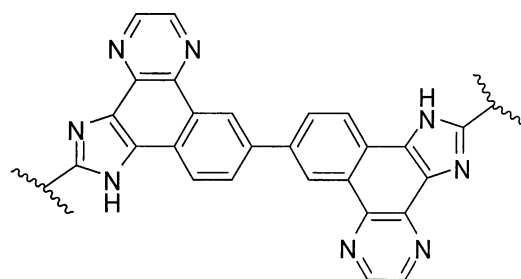
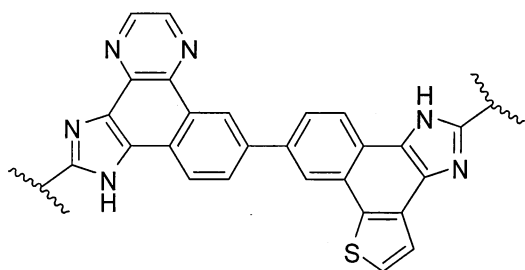
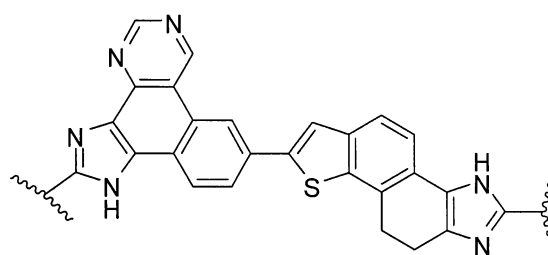
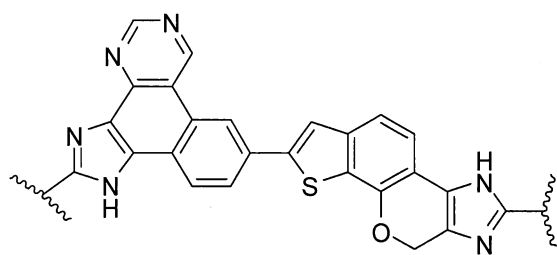


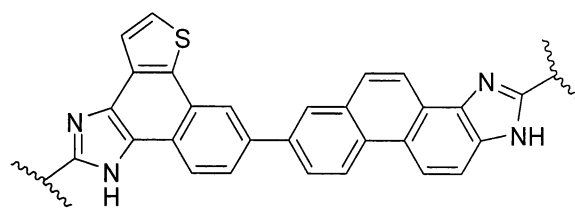
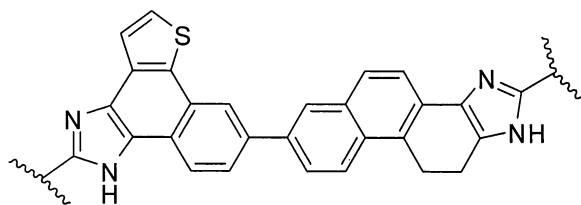
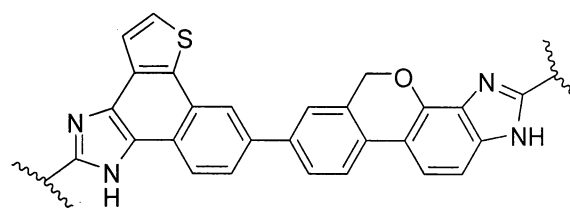
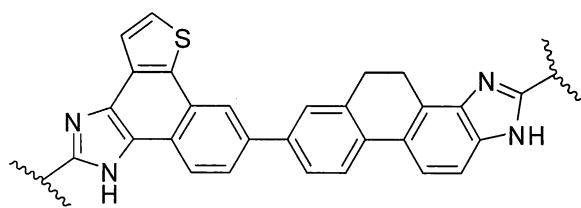
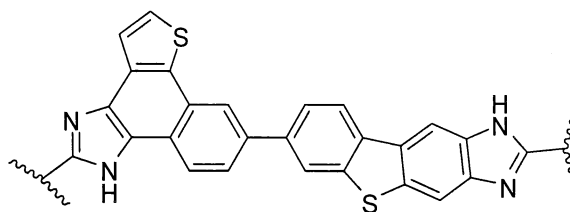
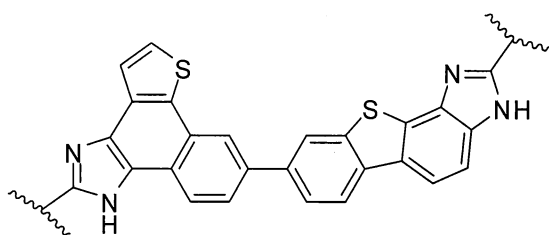
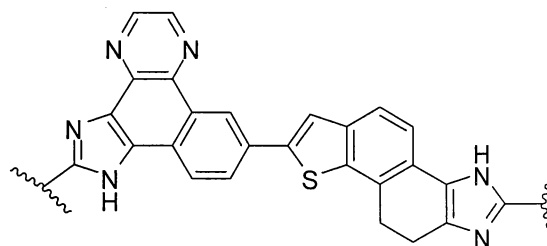
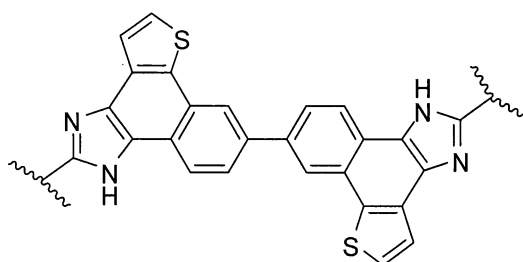
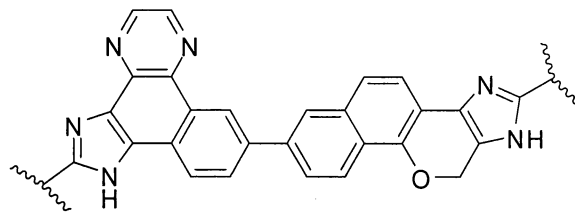
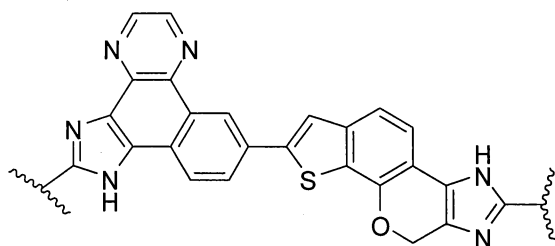
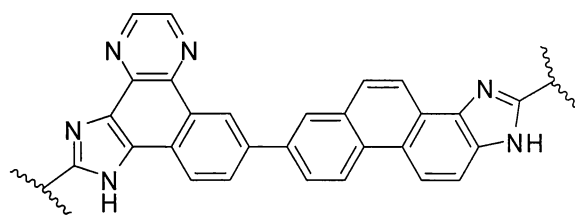
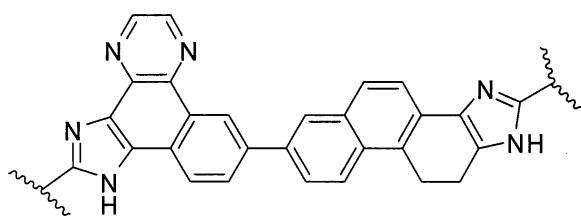


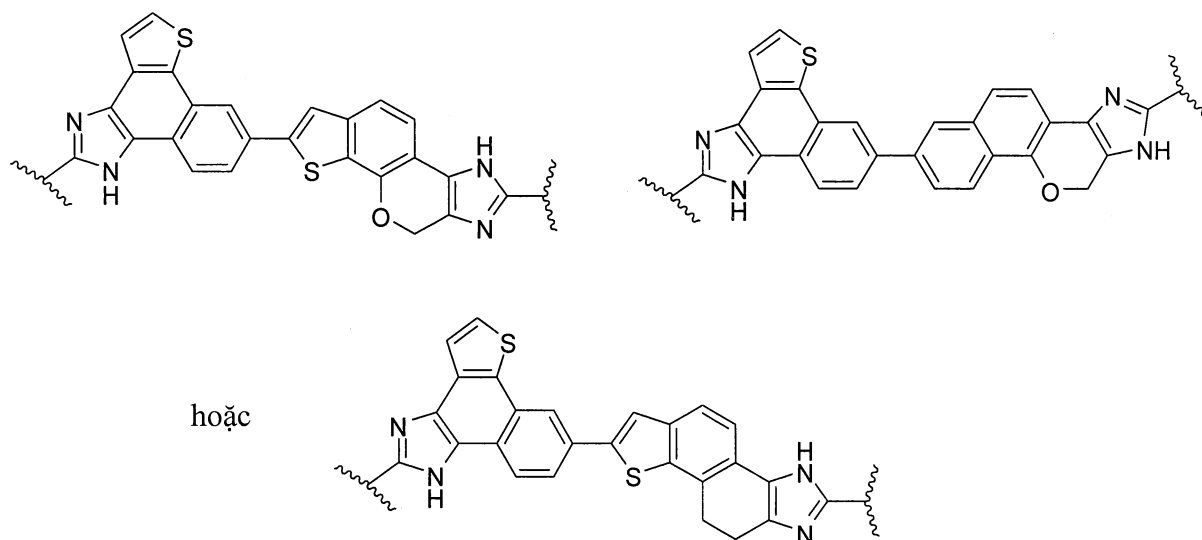




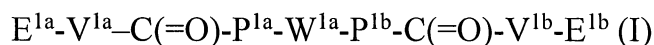








Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



trong đó:

E^{1a} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$, trong đó, mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl,

heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxy carbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

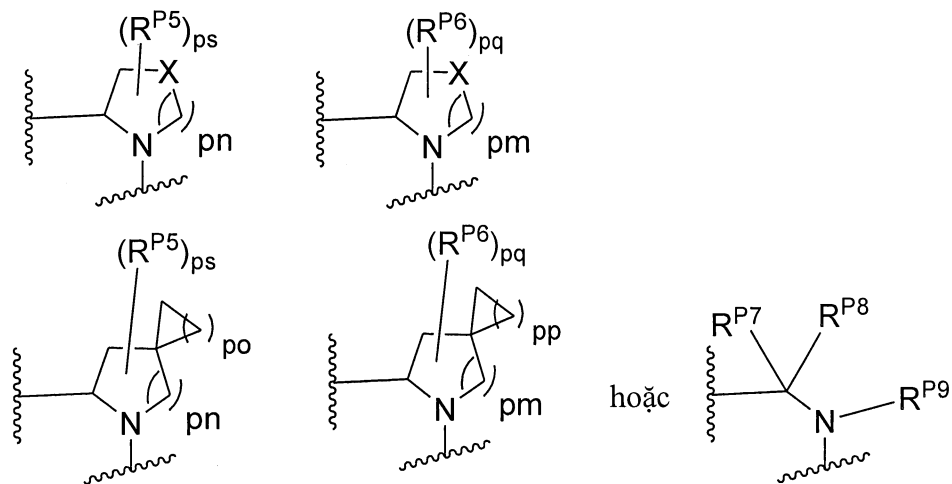
mỗi nhóm E^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, -NHhaloalkyl, aryl và heteroxycyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, xycloalkylalkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxy carbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, aryalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, NRRCOalkyl, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thể bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thể tùy ý bằng một nhóm bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, -NR^XR^Y, (NR^XR^Y)alkyl-, oxo và -P(O)OR₂, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxycylalkyl không được thể, và trong đó nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkyl và heteroxycylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxycyl có thể được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxycyl thứ hai, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, -NR^XR^Y, (NR^XR^Y)alkyl và oxo, trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxycylalkyl không được thể và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxycyl thứ hai, và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkyl và heteroxycylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được

chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} độc lập được chọn từ P^0 , P^1 , P^3 , P^5 , P^6 , P^7 , P^8 , P^{10} , P^{12} , P^{15} , P^{18} , P^{19} và P^{30} ;

mỗi nhóm P^0 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P¹⁰} và C(R^{P¹⁰})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P¹⁰} và C(R^{P¹⁰})₂;

mỗi nhóm R^{P¹⁰} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P⁵} và R^{P⁶} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

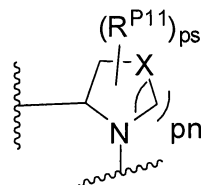
po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm R^{P⁷} và R^{P⁸} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl và (NR^{Pa}R^{Pb})alkyl; hoặc R^{P⁷} và R^{P⁸}, cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 cạnh chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác

loại được chọn từ nhóm bao gồm NR^{Pz} , O và S; trong đó nhóm R^{Pz} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

R^{P9} được chọn từ hydro và alkyl;

mỗi nhóm P^1 độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O) , SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} và $\text{C(R}^{\text{P10}}\text{)}_2$; với điều kiện khi pn là 0, thì X được chọn từ CH_2 , CHR^{P10} và $\text{C(R}^{\text{P10}}\text{)}_2$;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-\text{NR}^{\text{Pa}}\text{R}^{\text{Pb}}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó, vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

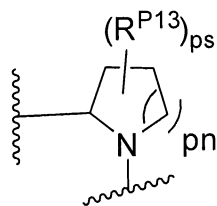
ít nhất một nhóm R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyno, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, $(\text{NR}^{\text{hR}^{\text{h}}})\text{sulfonyl}$, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heterocycloxyalkyloxy, $(\text{NR}^{\text{hR}^{\text{h}}})\text{alkyloxy}$, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-\text{NR}^{\text{hhR}^{\text{h}}}$, $(\text{NR}^{\text{hhR}^{\text{h}}})\text{alkyl}$, $(\text{NR}^{\text{hhR}^{\text{h}}})\text{carbonyl}$, trong đó mỗi nhóm R^{h} độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^{h} , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $(\text{NR}^{\text{hR}^{\text{h}}})\text{sulfonyl}$, heteroarylsulfonyl, $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{C(=O)R}^{\text{h}}$, $-\text{C(=O)NR}^{\text{hR}^{\text{h}}}$; và nhóm R^{P11} còn lại độc lập được chọn từ nhóm

bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo và heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

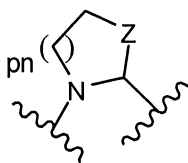
vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và khi hai nhóm R^{P15} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 3 đến 6 cạnh;

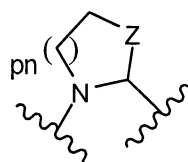
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pn là 0, 1 hoặc 2;

Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6

nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

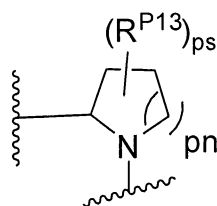
Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f ;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^7 là vòng dị vòng có 2 vòng cầu có 5 đến 15 cạnh, mà vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức (I) thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{P6} và R^{P11} ;

mỗi nhóm P^8 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

ps là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

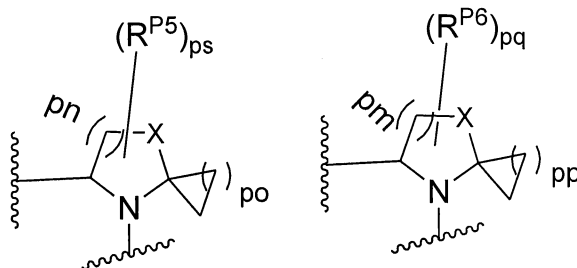
pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó ít nhất một trong hai nhóm R^{P13} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, cùng nguyên tử cacbon

mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P^{10} độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

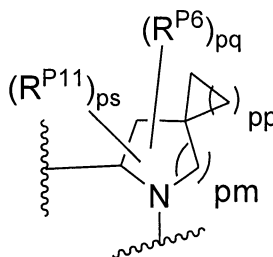
mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có 3 đến 6 nguyên tử trong vòng cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm độc lập là 0, 1 hoặc 2;

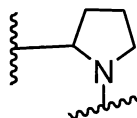
pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl,

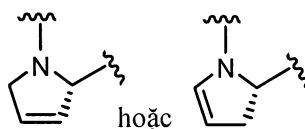
alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^{15} là:



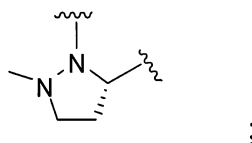
mà nhóm này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylalkyl, xcyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{18} là:



mà nhóm này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{19} là:



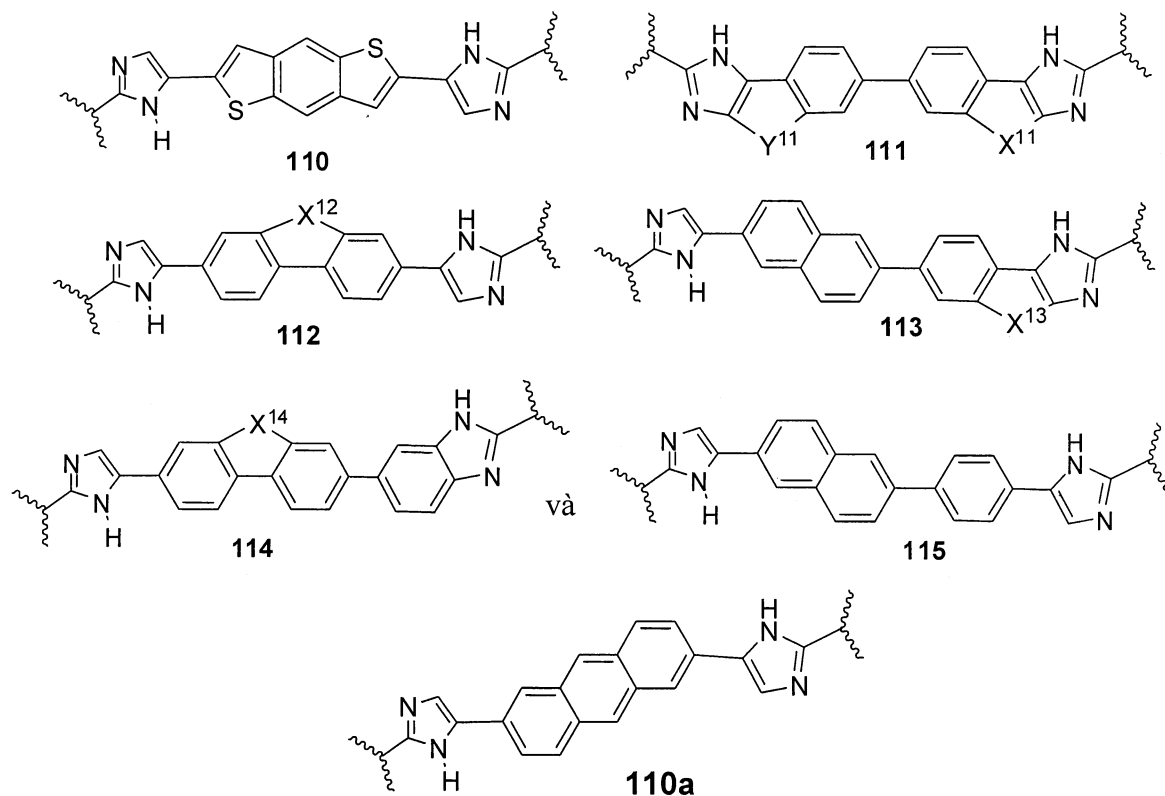
mỗi nhóm R^{9a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkenyl, heteroxyclylalkoxy, heteroxyclylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm

arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, (xycloalkyl)alkyl không được thể, heteroxycyl không được thể, heteroxycylalkyl không được thể, $-(NR^XR^Y)$ alkyl và $-(NR^XR^Y)$ carbonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thể, arylalkoxycarbonyl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, heteroxycyl không được thể và (NR^XR^Y) carbonyl, trong đó R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

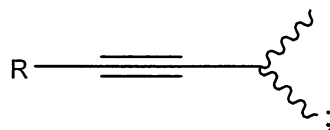
mỗi nhóm R^{9b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thể, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và

nhóm arylsulfonyl, heterocyclyl, và phần heterocyclyl của nhóm heterocyclylalkoxycarbonyl, heterocyclylalkyl, heterocyclylalkylcarbonyl, heterocyclylcarbonyl, và heterocycliloxy carbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, (xycloalkyl)alkyl không được thể, heterocyclyl không được thể, heterocyclylalkyl không được thể, $-(NR^X R^Y)alkyl$, và $-(NR^X R^Y)carbonyl$; R^X và R^Y độc lập được chọn từ, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thể, arylalkoxycarbonyl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, heterocyclyl không được thể và $(NR^X R^Y)carbonyl$, trong đó nhóm R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

W^{1a} được chọn từ:



trong đó mỗi nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và trong đó, mỗi nhóm W^{1a} được thể bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4):



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

X^{11} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{C(O)}-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC(O)}-$, $-\text{C(O)O}-$, $-\text{CH=N}-$; $-\text{N=CH}-$; hoặc $-\text{CH=CH}-$

Y^{11} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{C(O)}-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC(O)}-$, $-\text{C(O)O}-$, $-\text{CH=N}-$; $-\text{N=CH}-$; hoặc $-\text{CH=CH}-$

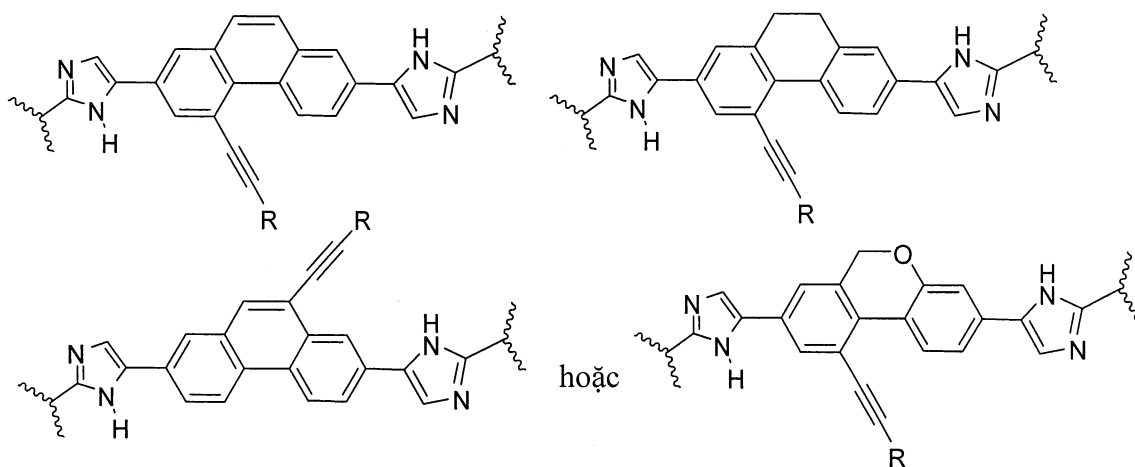
X^{12} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{C(O)}-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC(O)}-$, $-\text{C(O)O}-$, $-\text{CH=N}-$; $-\text{N=CH}-$; hoặc $-\text{CH=CH}-$

X^{13} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{C(O)}-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC(O)}-$, $-\text{C(O)O}-$, $-\text{CH=N}-$; $-\text{N=CH}-$; hoặc $-\text{CH=CH}-$; và

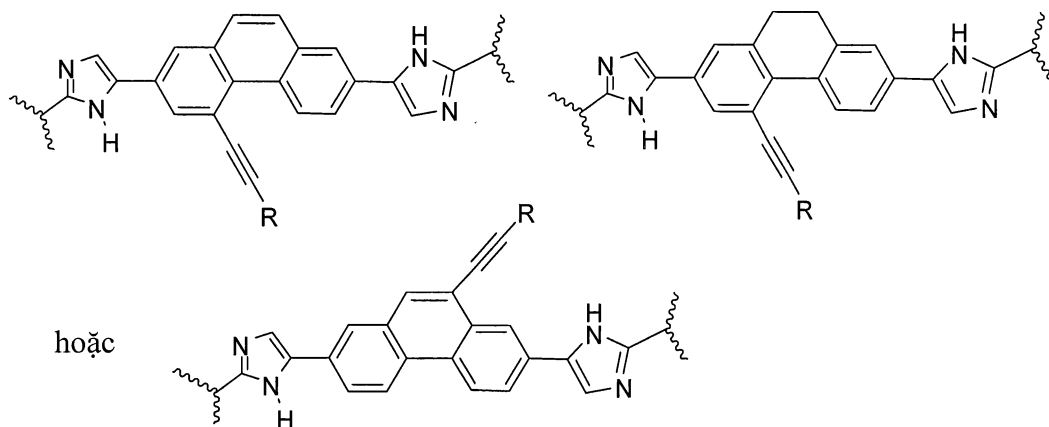
X^{14} là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{C(O)}-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{OC(O)}-$, $-\text{C(O)O}-$, $-\text{CH=N}-$; $-\text{N=CH}-$; hoặc $-\text{CH=CH}-$;

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

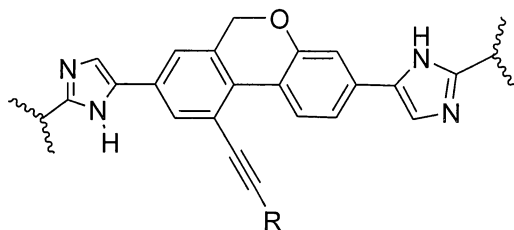
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



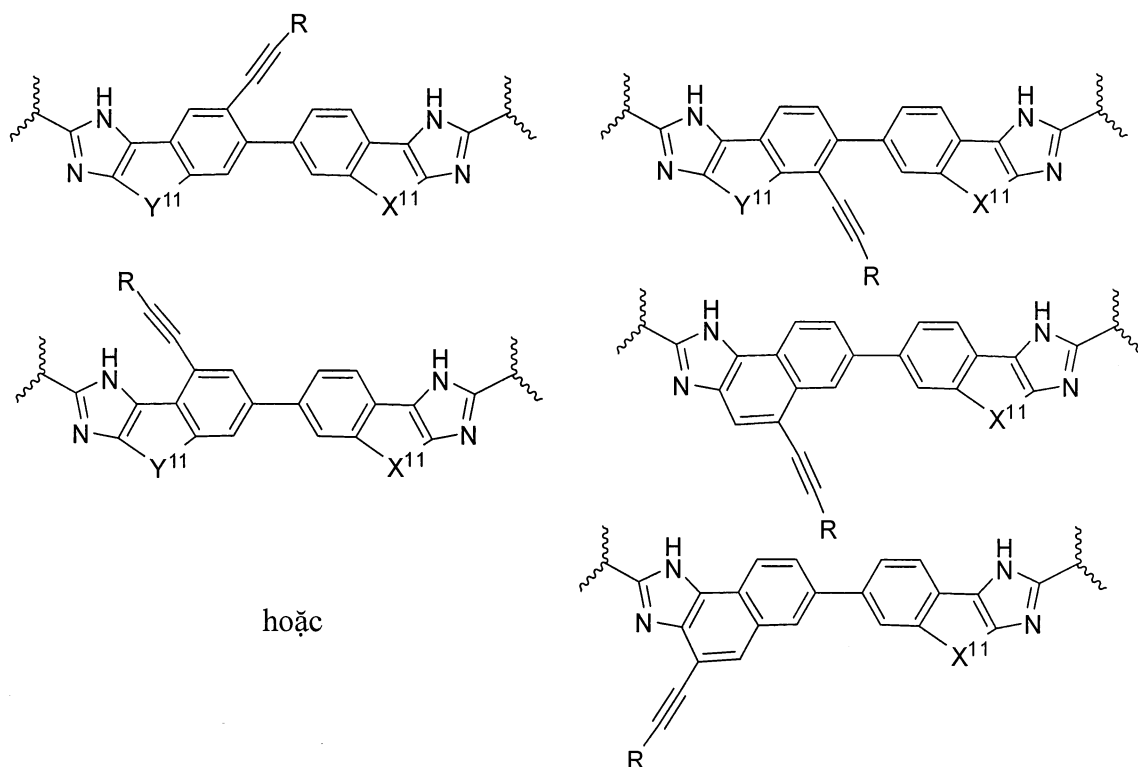
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



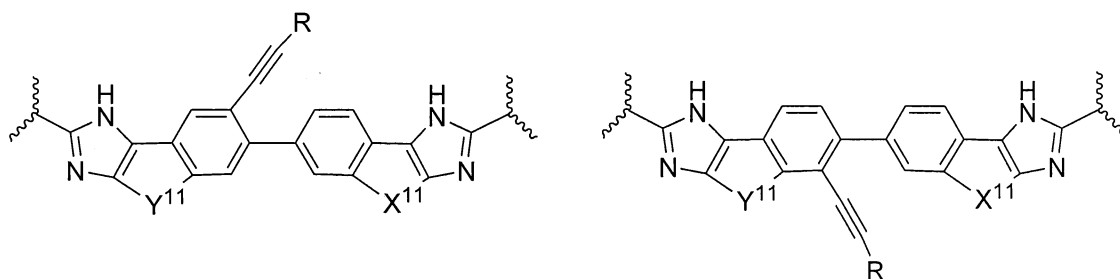
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



Theo một phương án cụ thể, nhóm X¹¹ là -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, hoặc -CH=CH-.

Theo một phương án cụ thể, nhóm Y¹¹ là -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, hoặc -CH=CH-.

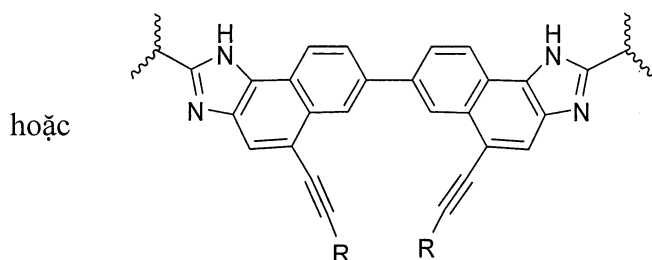
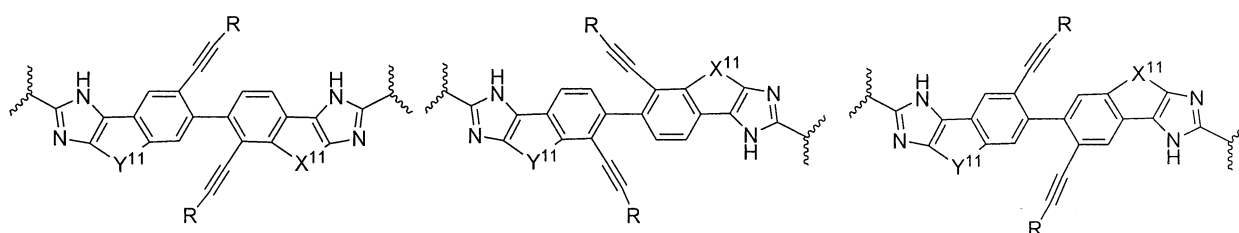
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



Theo một phương án cụ thể, nhóm X^{11} là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm Y^{11} là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$.

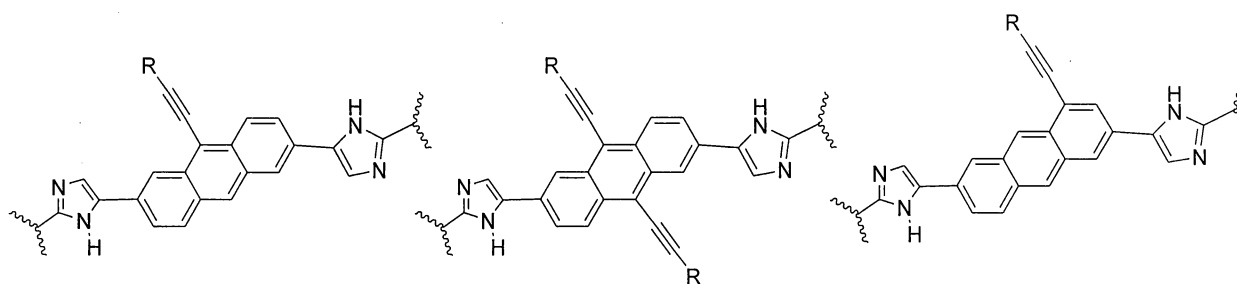
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là



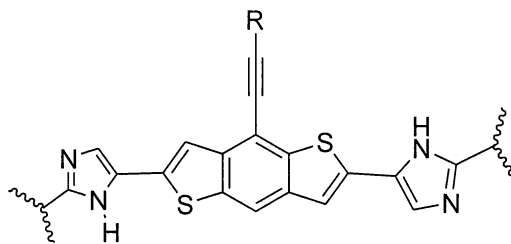
Theo một phương án cụ thể, nhóm X^{11} là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm Y^{11} là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$.

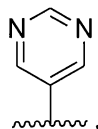
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



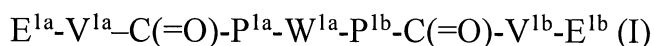
Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



Theo một phương án cụ thể, nhóm R là H, methyl, xyclopropyl, phenyl, hoặc



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



Trong đó:

E^{1a} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ P^{0a} và nhóm còn lại được chọn từ $P^1, P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{10}, P^{12}, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} ;

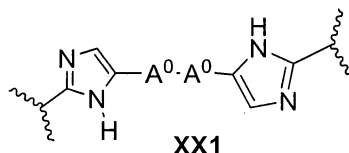
mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3

phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

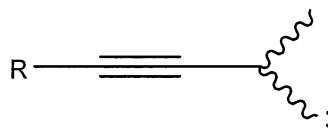
mỗi nhóm E^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, aryl và heteroxycyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, xycloalkylalkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, arylalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, NRRCOalkyl, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm có thể được thế bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $-(NR^X R^Y)alkyl$, oxo và $-P(O)OR_2$, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl và heteroxycylalkyl không được thế, và trong đó nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkyl và heteroxycylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxycyl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxycyl thứ hai, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)alkyl$ và oxo, trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxycylalkyl không được thế, và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxycyl thứ hai, và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkyl và heteroxycylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

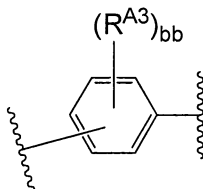
W^{1a} là:



trong đó nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyno, và



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;
mỗi nhóm A^0 độc lập là:



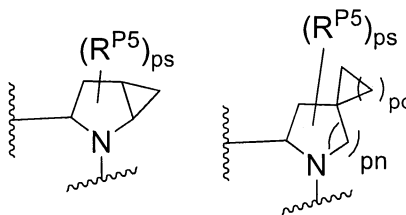
trong đó:

mỗi nhóm R^{A3} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkyl, arylalkoxy carbonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) alkyl và (NR^aR^b) carbonyl; mỗi nhóm R^a và R^b độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl; và

mỗi bb độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; hoặc

mỗi nhóm A^0 độc lập là vòng không thơm có 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, mà vòng này được thể tùy ý bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm R^{A3} ;

mỗi nhóm P^{0a} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P5} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo

thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

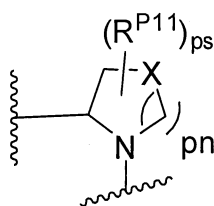
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^I độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

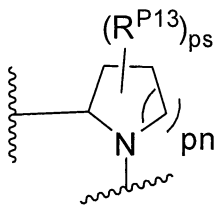
ít nhất một nhóm R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^{hRh})sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^{hRh})lkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl, -NR^{hhRh}, (NR^{hhRh})alkyl, (NR^{hhRh})carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl,

haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} xòn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là $-H$, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

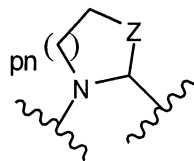
vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là $-H$, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và trong đó, khi hai nhóm R^{P15} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có 3 đến 6 cạnh;

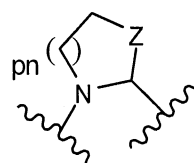
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pn là 0, 1 hoặc 2;

Z là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

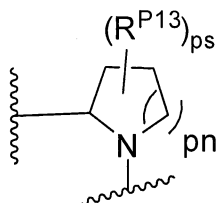
Z là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f ;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^7 là vòng dị vòng có 2 vòng cầu có 5 đến 15 cạnh, mà vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức (I) thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{P6} và R^{P11} ;

mỗi nhóm P^8 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

ps là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

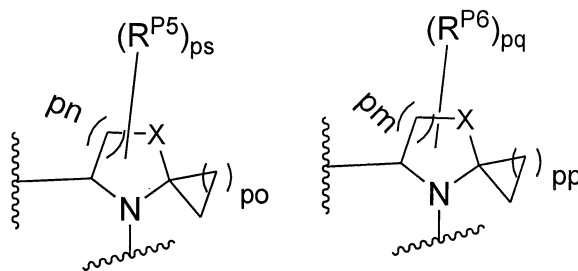
pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo

thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó ít nhất một trong hai nhóm R^{P13} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P^{10} độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi p_n hoặc p_m là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

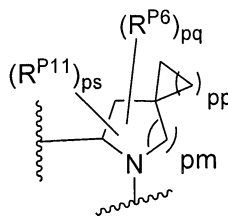
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm độc lập là 0, 1 hoặc 2;

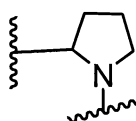
pp hoặc 1, 2 hoặc 3;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy,

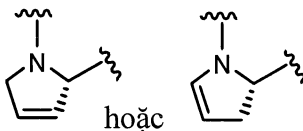
heteroaryloxyalkoxy, heteroxyclooxyalkoxy, (NR^hR^h) alkoxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkoxy, xycloalkoxy, oxo, heteroxycyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^{15} là:



mà nhóm này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylalkyl, xyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{18} là:



mà nhóm này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm R^{9a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyacetyl, alkoxyacetylalkyl, alkyl, alkylacetylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxyacetyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxyacetyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxyacetyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxyacetyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxyacetyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ

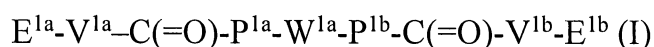
nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, (xycloalkyl)alkyl không được thế, heteroxycyl không được thế, heteroxycylalkyl không được thế, $-(NR^XR^Y)alkyl$ và $-(NR^XR^Y)carbonyl$; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thế, arylalkoxycarbonyl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, heteroxycyl không được thế và $(NR^XR^Y)carbonyl$, trong đó R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm R^{9b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, $(NR^cR^d)alkenyl$, $(NR^cR^d)alkyl$ và $(NR^cR^d)carbonyl$; R^c và R^d độc lập được chọn từ, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^eR^f)alkyl$, $(NR^eR^f)alkylcarbonyl$, $(NR^eR^f)carbonyl$, $(NR^eR^f)sulfonyl$, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm

arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxycyloxy carbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, (xycloalkyl)alkyl không được thể, heteroxyclyl không được thể, heteroxyclylalkyl không được thể, $-(NR^X R^Y)alkyl$ và $-(NR^X R^Y)carbonyl$; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thể, arylalkoxycarbonyl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, heteroxyclyl không được thể và $(NR^{X'} R^{Y'})carbonyl$, trong đó $R^{X'}$ và $R^{Y'}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

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



trong đó:

E^{1a} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 hoặc E^1 , hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ P^{0b} và nhóm còn lại được chọn từ P^{21} , P^3 , P^6 , P^7 , P^{28} , P^{12} , P^{15} và P^{38} ;

mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxycyloxy carbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^e R^f)alkyl$, $(NR^e R^f)alkylcarbonyl$, $(NR^e R^f)carbonyl$, $(NR^e R^f)sulfonyl$, $-C(NCN)OR'$ và -

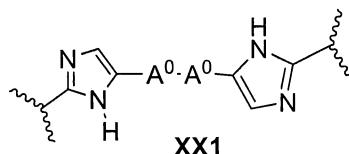
$C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^e R^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm E^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, aryl và heteroxycyl;

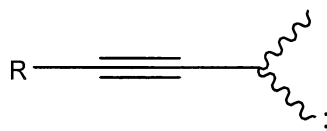
mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, xycloalkylalkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkylsulfonylalkyl, arylalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, $NRRCOalkyl$, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung độc lập độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylocarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $-(NR^X R^Y)alkyl$, oxo và $-P(O)OR_2$, trong đó mỗi nhóm R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl và heteroxycylalkyl không được thế, và trong đó nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkyl và heteroxycylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxycyl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo,

haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heterocyclyl thứ hai, heterocyclylalkyl, heterocyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)$ alkyl và oxo, trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heterocyclylalkyl không được thể, và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heterocyclyl thứ hai, và phần heterocyclyl của nhóm heterocyclylalkyl và heterocyclylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

W^{1a} là:

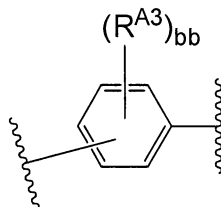


trong đó nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

mỗi nhóm A^0 độc lập là:



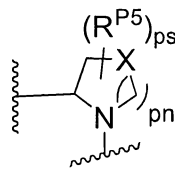
trong đó:

mỗi nhóm R^{A3} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, arylalkoxycarbonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^a R^b$, $(NR^a R^b)$ alkyl và $(NR^a R^b)$ carbonyl; mỗi nhóm R^a và R^b độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heterocyclyl và heterocyclylalkyl; và

mỗi bb độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; hoặc

mỗi nhóm A^0 độc lập là vòng không thơm có 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, mà vòng này được thể tùy ý bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm R^{A3} ;

mỗi nhóm P^{0b} độc lập là:



X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}

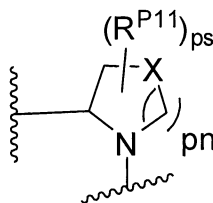
mỗi nhóm R^{P5} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có 3 đến 6 cạnh, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P²¹ độc lập là:



trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

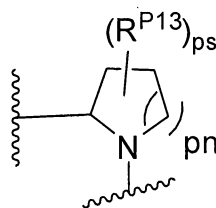
ít nhất một nhóm R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h)sulfonyl, heteroxycylsulfonyl,

heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

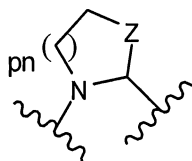
mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy,

xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

ps là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} , mà nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

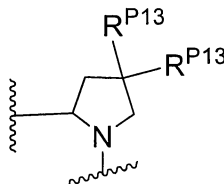
Z là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

pn là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P^7 là vòng dị vòng có 2 vòng cầu có 5 đến 15 cạnh, mà vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức I thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ R^{P6} và R^{P11} ;

mỗi nhóm P^{28} độc lập là vòng có công thức:

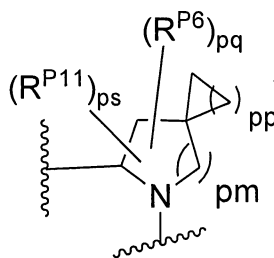


trong đó:

mỗi nhóm R^{P13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó hai nhóm R^{P13} cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có 3 đến 6 cạnh này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm độc lập là 0, 1 hoặc 2;

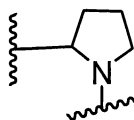
pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps là 1, 2, 3 hoặc 4;

R^{P11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl,

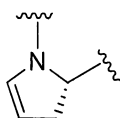
arylsulfonyl, (NR^hR^h)sulfonyl, heteroxycylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h)alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxycyl, -NR^{hh}R^h, (NR^{hh}R^h)alkyl, (NR^{hh}R^h)carbonyl, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h)sulfonyl, heteroarylsulfonyl, -S(=O)₂R^h, -C(=O)R^h, -C(=O)NR^hR^h; và nhóm R^{P11} còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{P5}, xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h)sulfonyl, heteroxycylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h)alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxycyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, hợp chất dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 15 cạnh;

mỗi nhóm P¹⁵ là:



mà nhóm này được thể bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylalkyl, xyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P³⁸ là:



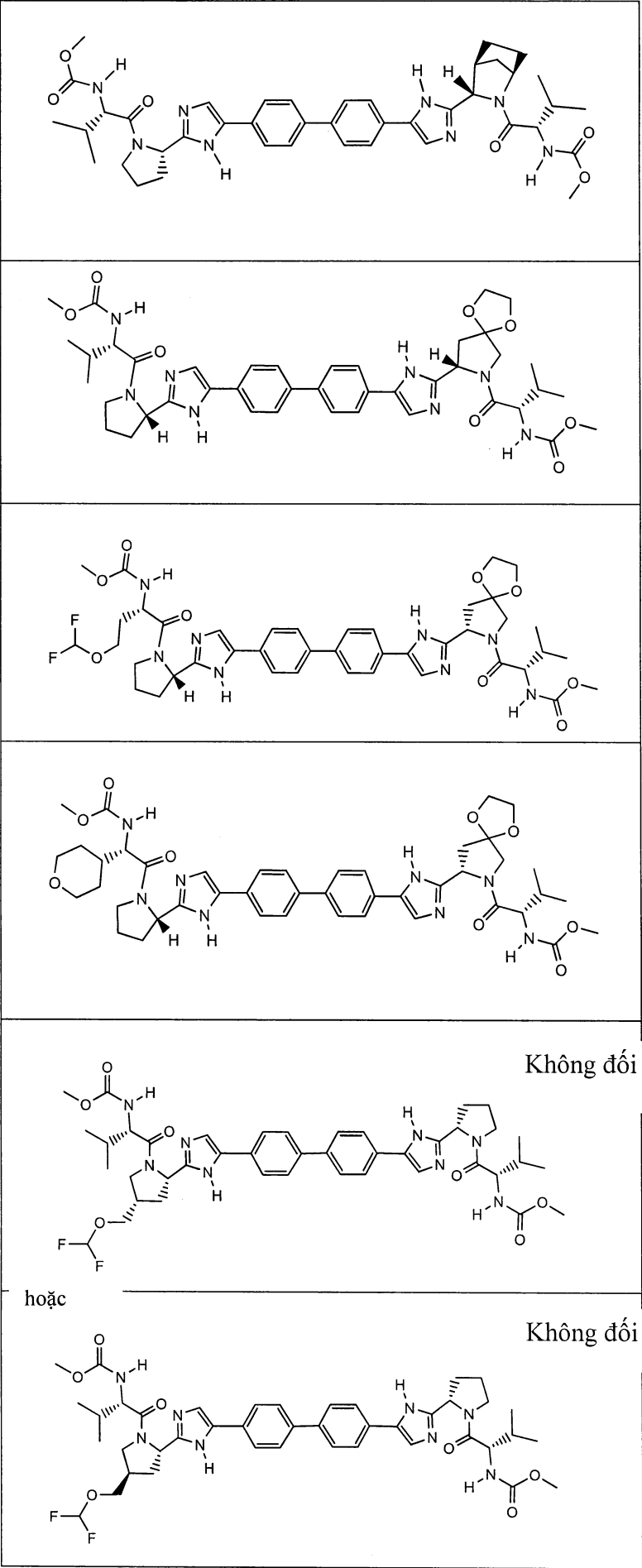
mà nhóm này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm R^{9a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylcarbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thể, và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxyalkyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, (xycloalkyl)alkyl không được thể, heteroxycyl không được thể, heteroxycylalkyl không được thể, (NR^XR^Y) alkyl và (NR^XR^Y) carbonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không được thể, arylalkoxycarbonyl không được thể, arylalkyl không được thể, xycloalkyl không được thể, heteroxycyl không được thể, và (NR^XR^Y) carbonyl, trong đó nhóm R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm R^{9b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy-carbonyl, alkoxy-carbonylalkyl, alkyl, alkyl-carbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxy-carbonyl, alkoxyalkyl-carbonyl, alkoxy-carbonyl, alkyl, alkyl-carbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxy-carbonyl, arylalkyl, arylalkyl-carbonyl, aryl-carbonyl, aryloxy-carbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxy-carbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxy-carbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkyl-carbonyl, heteroxycyl-carbonyl, heteroxycyloxy-carbonyl, hydroxyalkyl-carbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkyl-carbonyl, (NR^eR^f) carbonyl, (NR^eR^f) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không được thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkyl-carbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkyl-carbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxy-carbonyl, arylalkyl, arylalkyl-carbonyl, aryl-carbonyl, aryloxy-carbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxy-carbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkyl-carbonyl, heteroxycyl-carbonyl, và heteroxycyloxy-carbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, (xycloalkyl)alkyl không được thế, heteroxycyl không được thế, heteroxycylalkyl không được thế, $-(NR^XR^Y)$ alkyl và $-(NR^XR^Y)$ carbonyl; R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy-carbonyl, alkyl, alkyl-carbonyl, aryl không được thế, arylalkoxy-carbonyl không được thế, arylalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, heteroxycyl không được thế, và (NR^XR^Y) carbonyl, trong đó nhóm R^X và R^Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng;

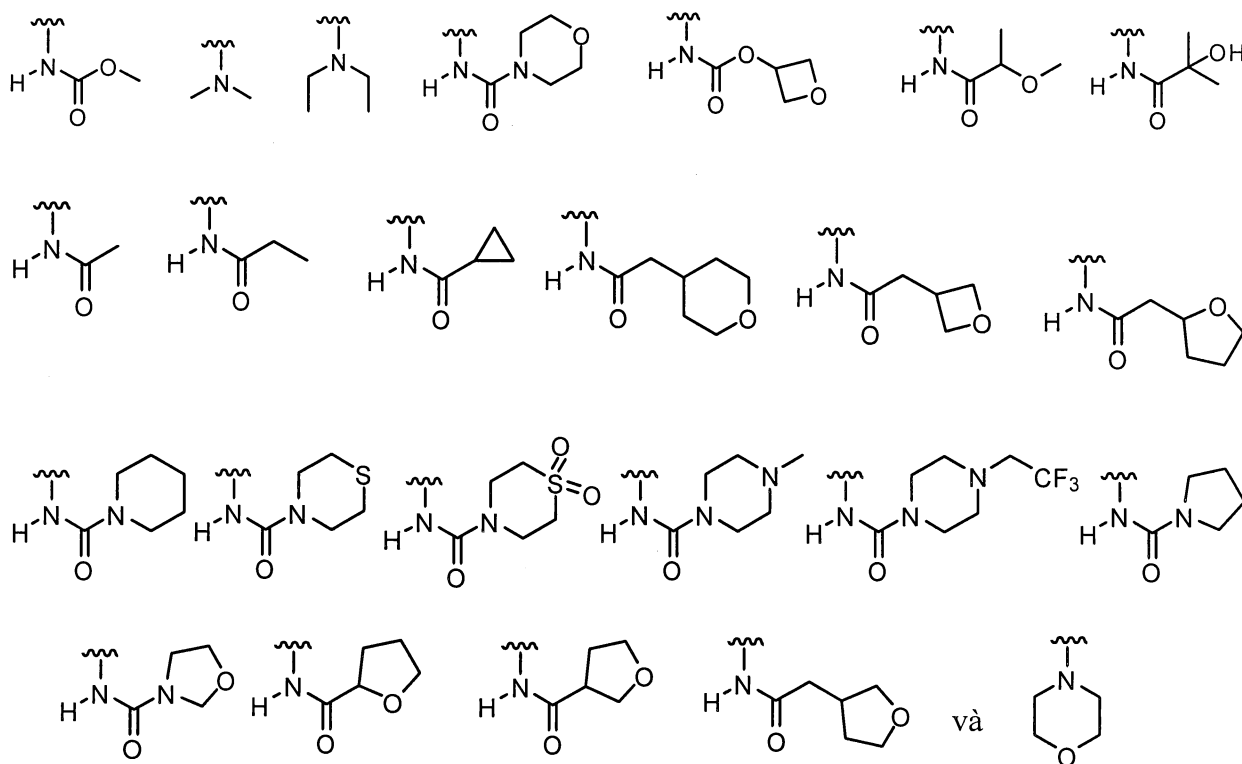
với điều kiện hợp chất có công thức (I) không phải là:



Theo một phương án cụ thể, nhóm E^{1a} là E⁰.

Theo một phương án cụ thể, nhóm E^{1a} là E¹.

Theo một phương án cụ thể, nhóm E^{1a} được chọn từ:



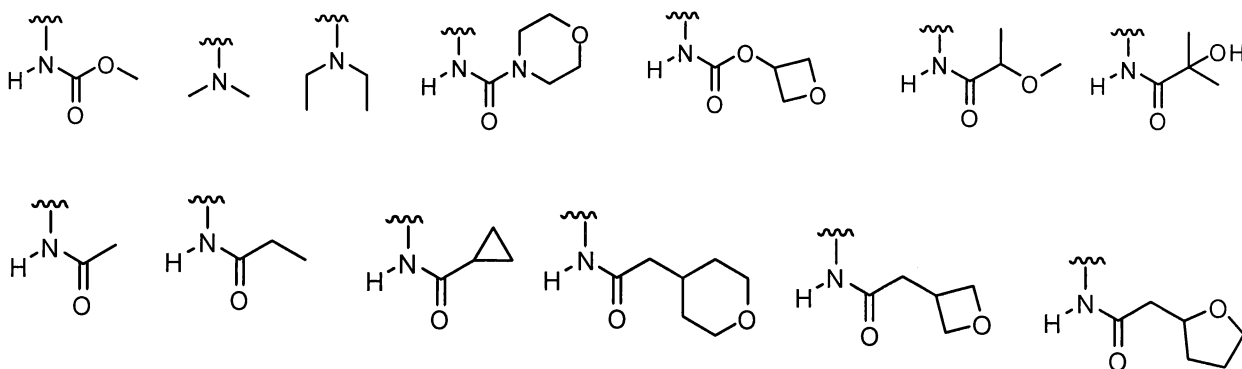
Theo một phương án cụ thể, nhóm E^{1a} là -N(H)alkoxycarbonyl.

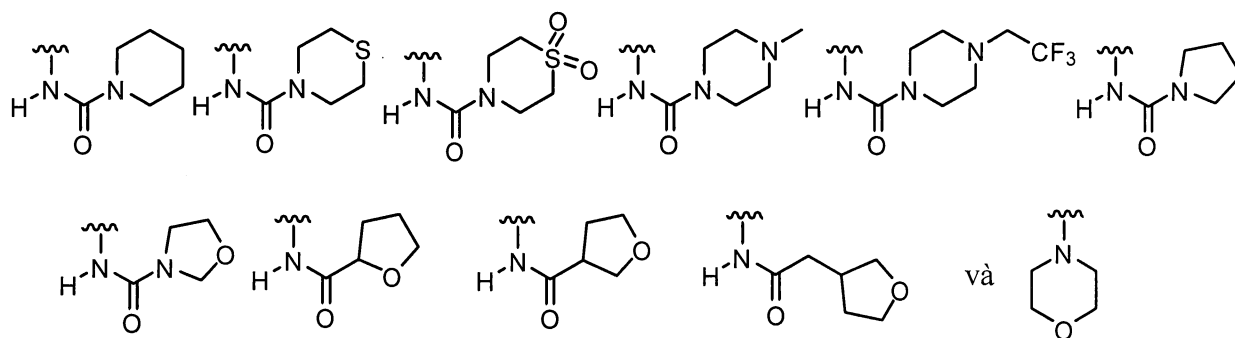
Theo một phương án cụ thể, nhóm E^{1a} là -N(H)C(=O)OMe.

Theo một phương án cụ thể, nhóm E^{1b} là E⁰.

Theo một phương án cụ thể, nhóm E^{1b} là E¹.

Theo một phương án cụ thể, nhóm E^{1b} được chọn từ:



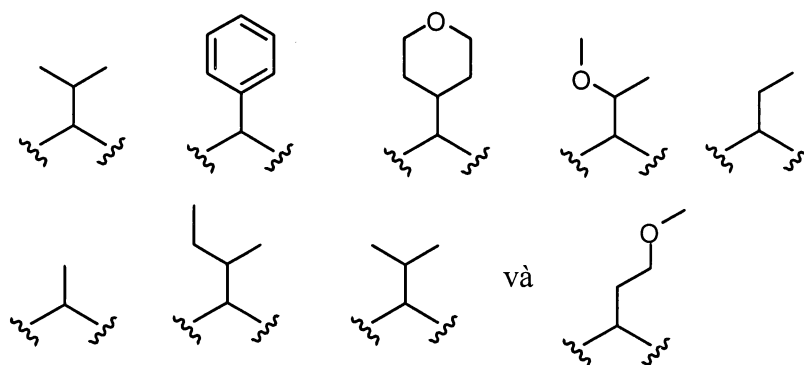


Theo một phương án cụ thể, nhóm E^{1b} là -N(H)alkoxycarbonyl.

Theo một phương án cụ thể, nhóm E^{1b} là -N(H)C(=O)OMe.

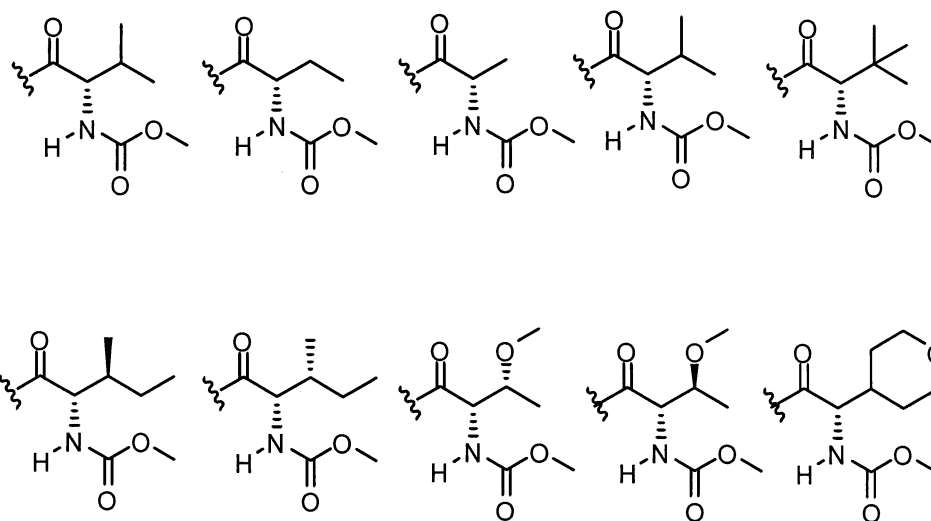
Theo một phương án cụ thể, nhóm V^{1a} là V⁰.

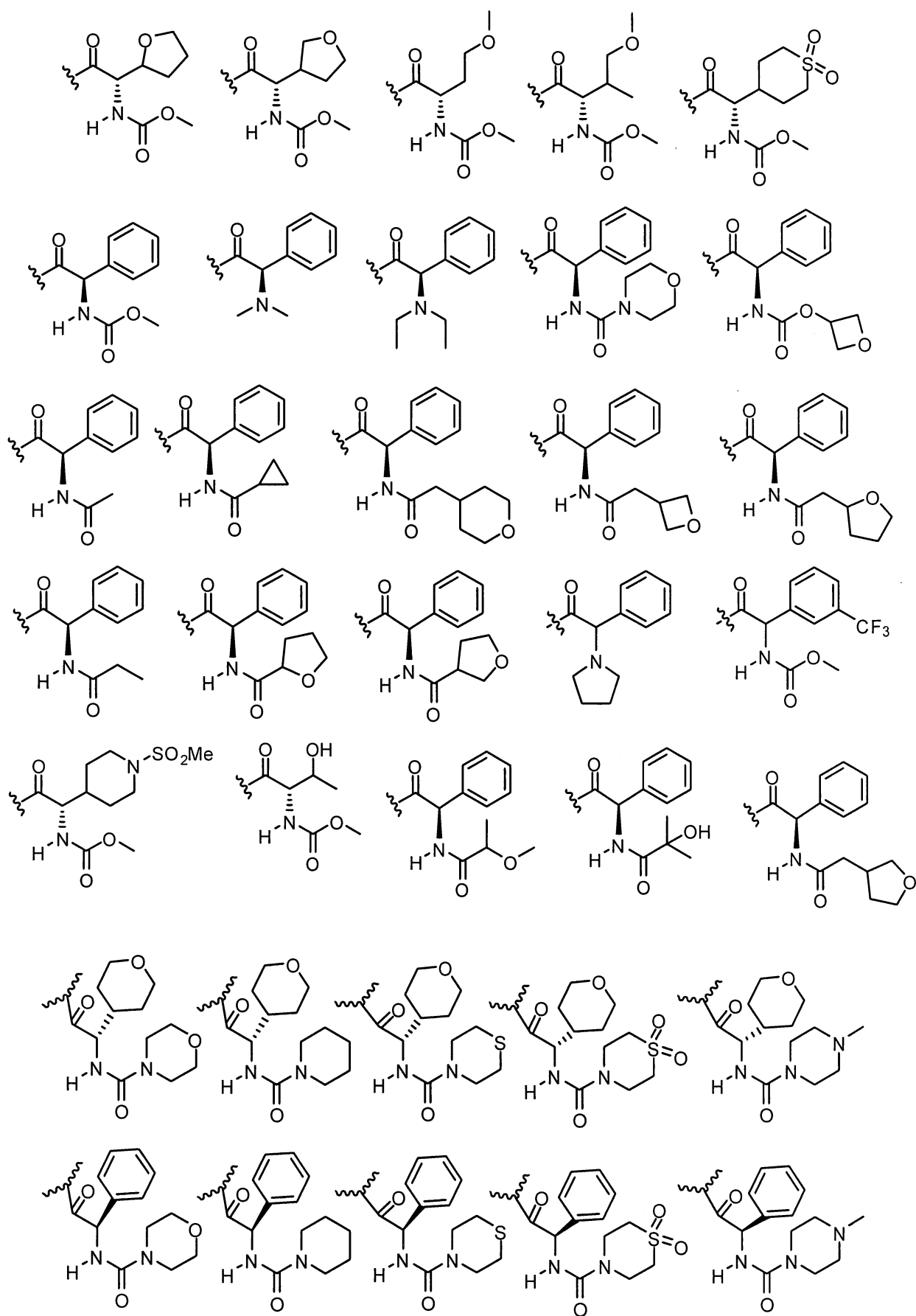
Theo một phương án cụ thể, nhóm V^{1b} được chọn từ:

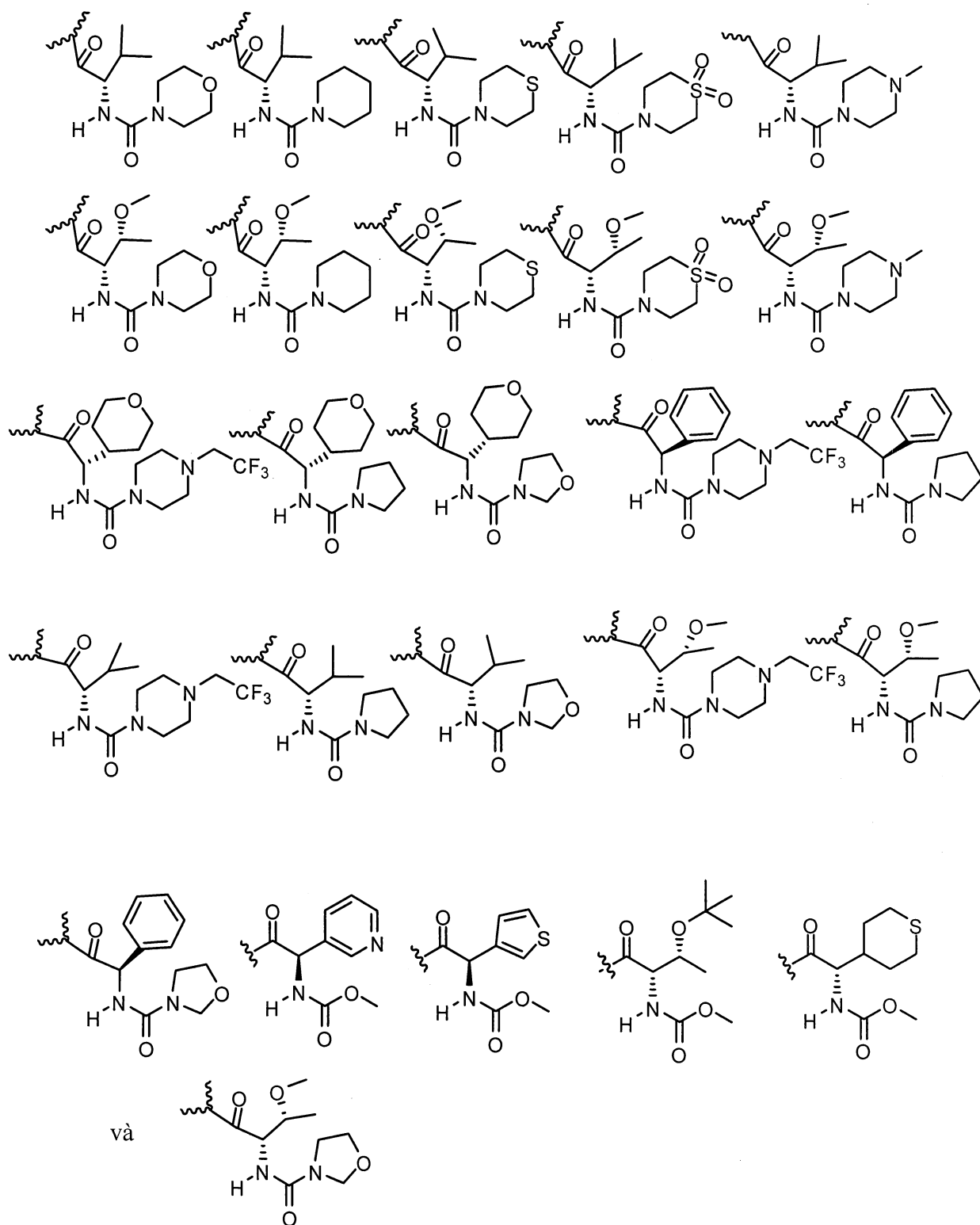


Theo một phương án cụ thể, E^{1a}-V^{1a} liên kết với nhau là R^{9a}.

Theo một phương án cụ thể, nhóm R^{9a} được chọn từ:

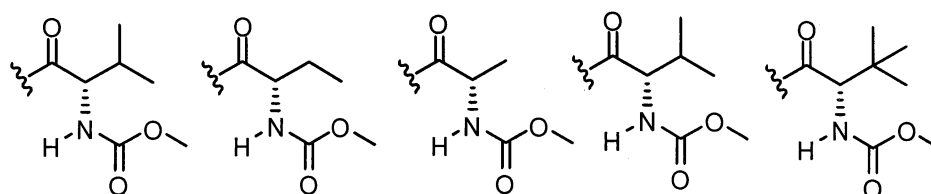


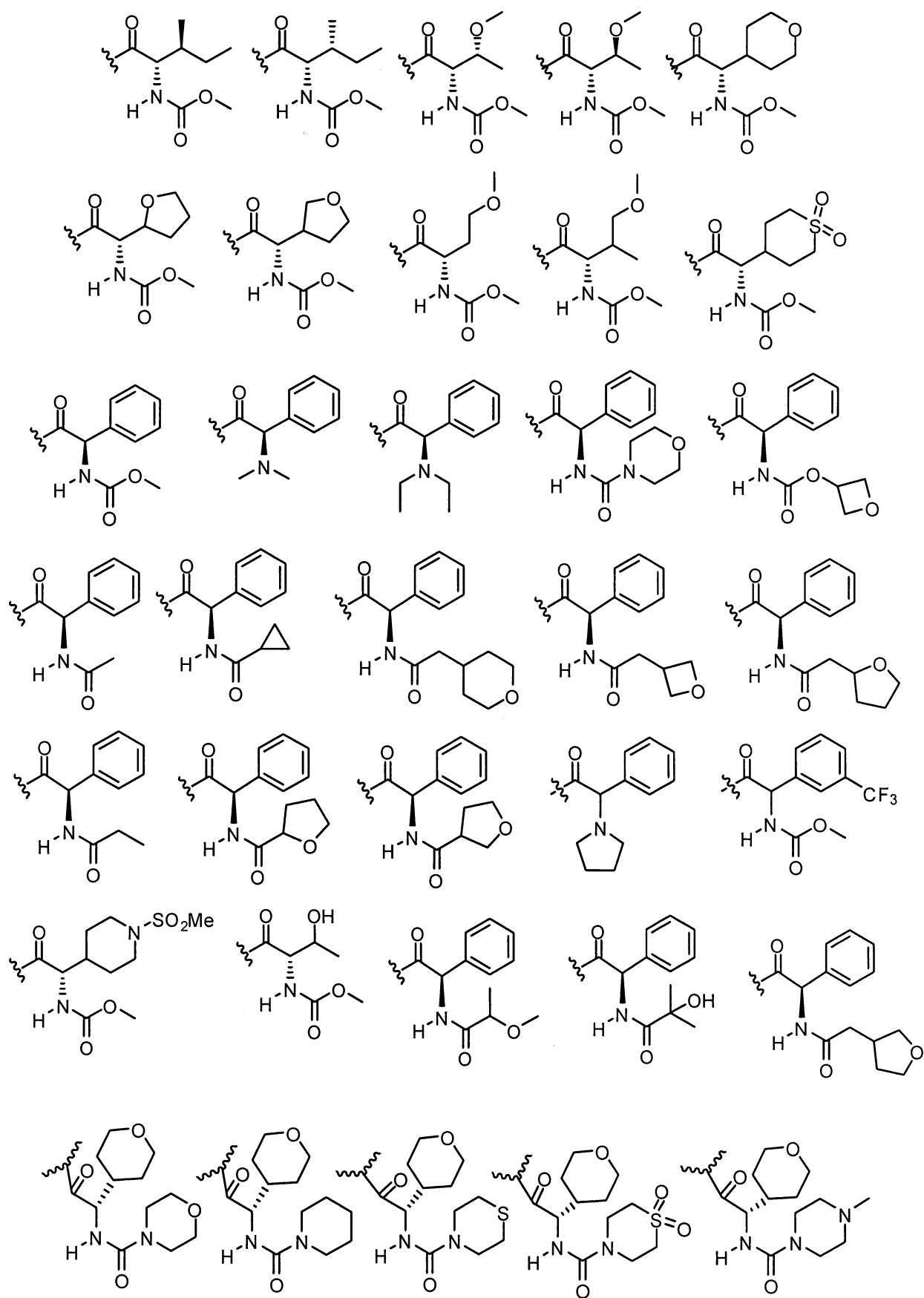




Theo một phương án cụ thể, E^{1b}-V^{1b} liên kết với nhau là R^{9a}.

Theo một phương án cụ thể, nhóm R^{9a} được chọn từ:







Theo một phương án cụ thể, một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ $P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{10}, P^{12}, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} ; và nhóm còn lại được chọn từ $P^0, P^1, P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{10}, P^{12}, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} .

Theo một phương án cụ thể, một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ $P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{10}, P^{12}, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} ; và nhóm còn lại được chọn từ $P^0, P^1, P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{10}, P^{12}, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} .

Theo một phương án cụ thể, một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ $P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{12}, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} ; và nhóm còn lại được chọn từ $P^0, P^1, P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{10}, P^{12}, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} .

Theo một phương án cụ thể, một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ P³, P⁵, P⁶, P⁷, P⁸, P¹⁵, P¹⁸, P¹⁹ và P³⁰; và nhóm còn lại được chọn từ P⁰, P¹, P³, P⁵, P⁶, P⁷, P⁸, P¹⁰, P¹², P¹⁵, P¹⁸, P¹⁹ và P³⁰.

Theo một phương án cụ thể, một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ $P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} ; và nhóm còn lại được chọn từ $P^0, P^1, P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{10}, P^{12}, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} .

Theo một phương án cụ thể, một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ P³, P⁵, P⁶, P⁷, P⁸, P¹⁵, P¹⁸ và P³⁰; và nhóm còn lại được chọn từ P⁰, P¹, P³, P⁵, P⁶, P⁷, P⁸, P¹⁰, P¹², P¹⁵, P¹⁸, P¹⁹ và P³⁰.

Theo một phương án cụ thể, một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ $P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{15}$ và P^{18} ; và nhóm còn lại được chọn từ $P^0, P^1, P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{10}, P^{12}, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} .

Theo một phương án cụ thể, một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ P^7 ; và nhóm còn lại được chọn từ $P^0, P^1, P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{10}, P^{12}, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} .

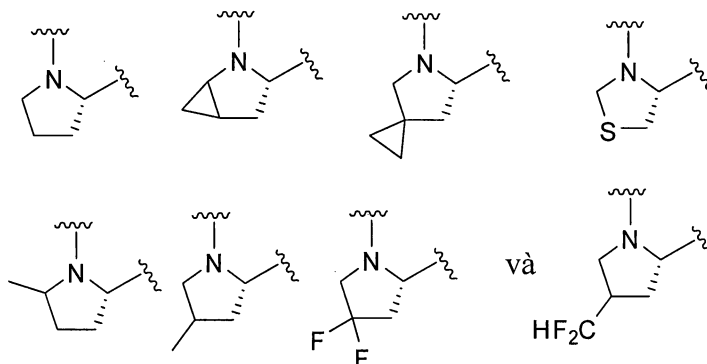
Theo một phương án cụ thể, một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ $P^3, P^5, P^6, P^7, P^{18}$ và P^{19} ; và nhóm còn lại được chọn từ $P^0, P^1, P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{10}, P^{12}, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} .

Theo một phương án cụ thể, một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ P³, P⁵, P⁶, P⁷, P⁸, P¹⁰, P¹², P¹⁸ và P³⁰; và nhóm còn lại được chọn từ P⁰, P¹, P³, P⁵, P⁶, P⁷, P⁸, P¹⁰, P¹², P¹⁵, P¹⁸, P¹⁹ và P³⁰.

Theo một phương án cụ thể, một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ P^3, P^6, P^7, P^{10} và P^{18} ; và nhóm còn lại được chọn từ $P^0, P^1, P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{10}, P^{12}, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} .

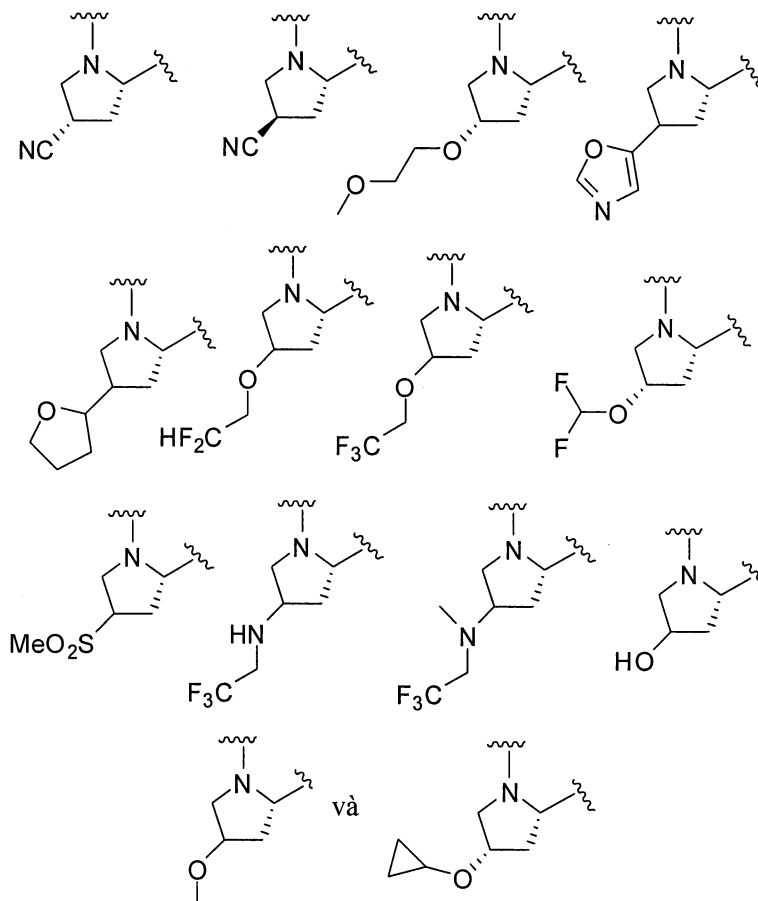
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} là P^0 .

Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} được chọn từ:



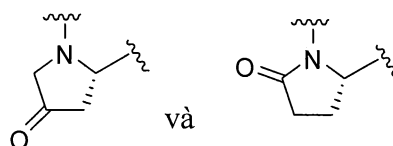
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} là P^1 .

Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} được chọn từ:



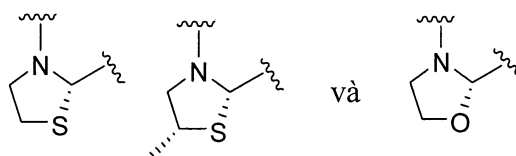
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} là P^3 .

Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} được chọn từ:



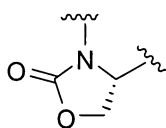
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} là P⁵.

Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} được chọn từ:



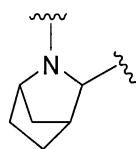
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} là P⁶.

Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} là:



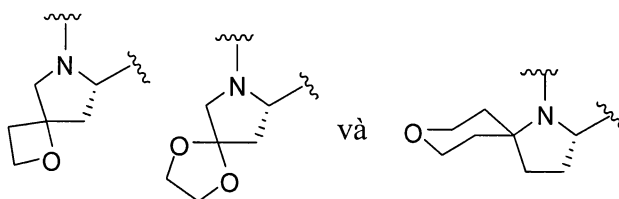
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} là P⁷.

Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} là:



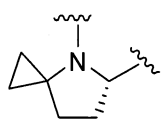
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} là P⁸.

Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} được chọn từ:



Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} là P¹⁰.

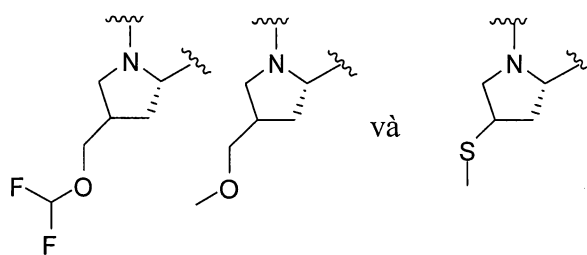
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} là:



Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} là P¹².

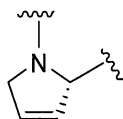
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} là P¹⁵.

Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} được chọn từ:



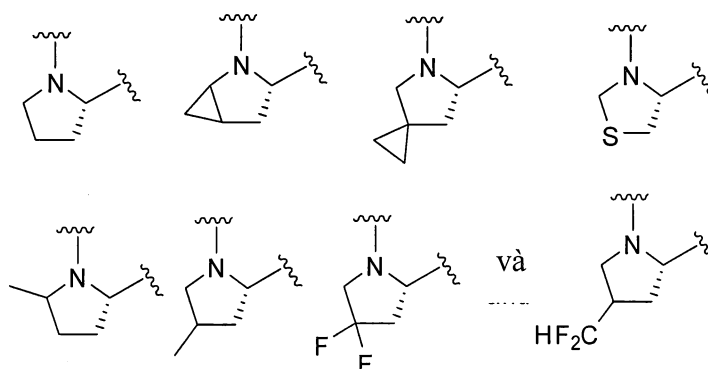
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} là P¹⁸.

Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} là:



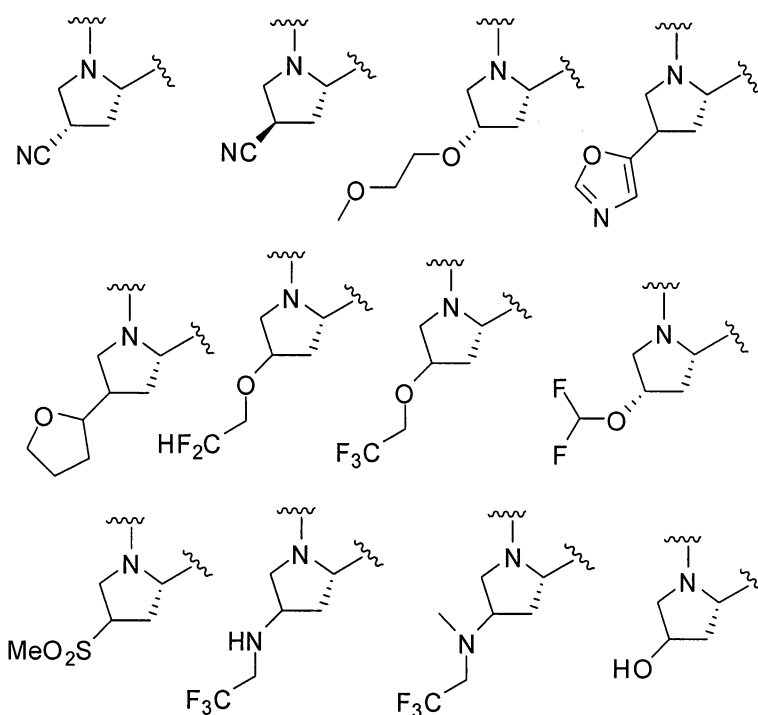
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} là P⁰.

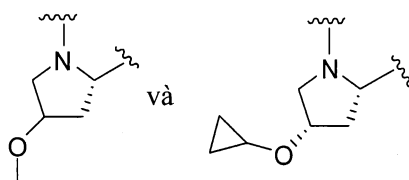
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} được chọn từ:



Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} là P¹.

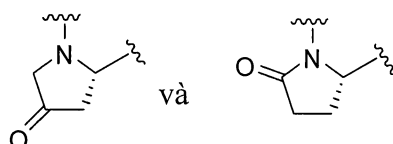
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} được chọn từ:





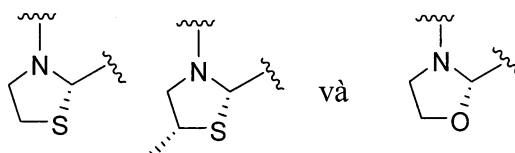
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} là P³.

Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} được chọn từ:



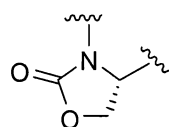
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} là P⁵.

Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} được chọn từ:



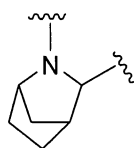
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} là P⁶.

Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} là:



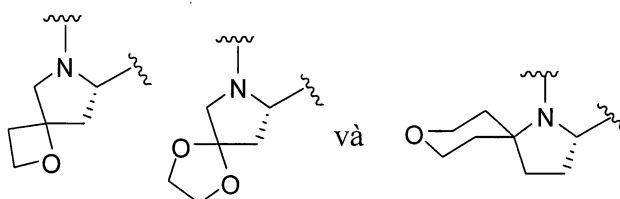
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} là P⁷.

Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} là:



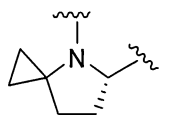
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} là P⁸.

Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} được chọn từ:



Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} là P¹⁰.

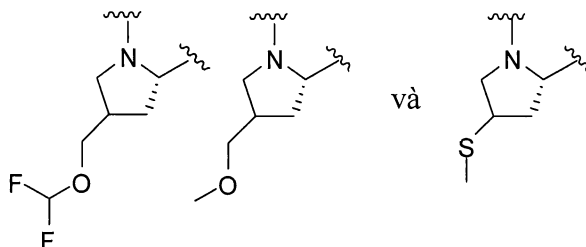
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} là:



Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} là P¹².

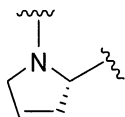
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} là P¹⁵.

Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} được chọn từ:

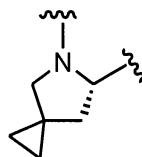


Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} là P¹⁸.

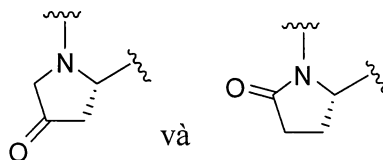
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} là:



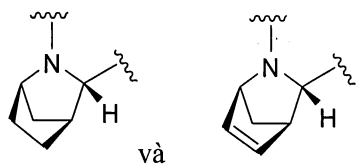
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



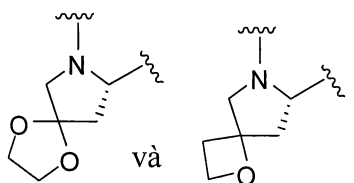
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ:



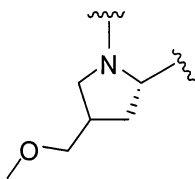
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ:



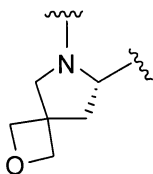
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ:



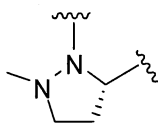
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



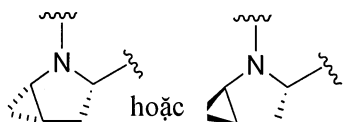
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



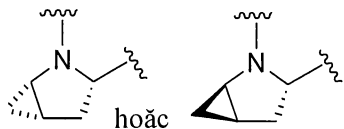
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



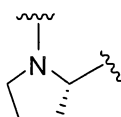
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} là:



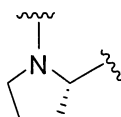
Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} là:



Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1a} là:



Theo một phương án cụ thể, nhóm P^{1b} là:



Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất là hợp chất bất kỳ có công thức từ 26 đến 102 được trình bày trong bảng 2, hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất là hợp chất bất kỳ có công thức từ 103 đến 289 được trình bày trong bảng 3, hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất là hợp chất bất kỳ có công thức từ 290 đến 539, hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất là tiền được chất hoặc muối được dụng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp phần được chứa hợp chất theo sáng chế và ít nhất một chất mang được dụng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất để điều trị các rối loạn liên quan đến HCV. Theo một phương án cụ thể, được phẩm còn chứa tùy ý ít nhất một tác nhân điều trị bổ sung. Theo một phương án cụ thể, tác nhân điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các interferon, các chất tương tự ribavirin, các chất ức chế enzyme proteaza NS3, các chất ức chế enzym polymeraza NS5b, các chất ức chế enzym alpha-glucosidaza 1, các chất bảo vệ gan, các chất ức chế không nucleoside của HCV, và các được chất khác để điều trị HCV. Theo một phương án cụ thể, được phẩm có thể còn chứa tùy ý một chất tương tự nucleoside. Theo một phương án cụ thể, được phẩm có thể còn chứa tùy ý một interferon hoặc interferon đã pegyl hóa. Theo một phương án cụ thể, chất tương tự nucleoside của được phẩm được chọn từ ribavirin, viramidin, levovirin, L-nucleoside, và isatoribin và interferon ở đây là α -interferon hoặc interferon đã pegyl hóa.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị rối loạn liên quan đến bệnh viêm gan C, phương pháp này bao gồm việc dùng một được phẩm riêng lẻ có chứa một lượng hợp chất có hoạt tính điều trị đã được mô tả theo các điểm từ 1 đến 288, hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất sử dụng trong liệu pháp y học.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất dùng để điều chế thuốc điều trị bệnh viêm gan C hoặc rối loạn liên quan đến bệnh viêm gan C.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất sử dụng trong điều trị dự phòng hoặc điều trị bệnh viêm gan C hoặc rối loạn liên quan đến bệnh viêm gan C.

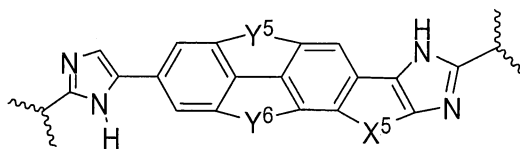
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất mới như được mô tả ở đây.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp mới

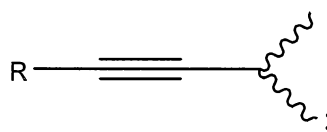
như được mô tả ở đây.

Phương án cụ thể A

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó nhóm W^{1a} là:



trong đó nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và



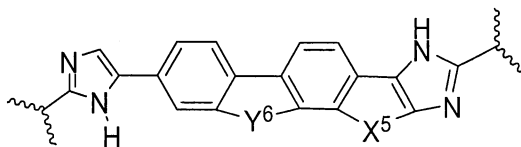
mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl; trong đó:

hoặc Y^5 vắng mặt và Y^6 là $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{O-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-O-}$ hoặc $-\text{CH=CH-}$; hoặc Y^6 vắng mặt và Y^5 là $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{O-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-O-}$, hoặc $-\text{CH=CH-}$; và

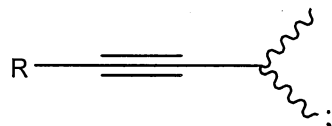
X^5 là $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ hoặc $-\text{CH=CH-}$;

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó nhóm W^{1a} có công thức:



trong đó, nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyno, và



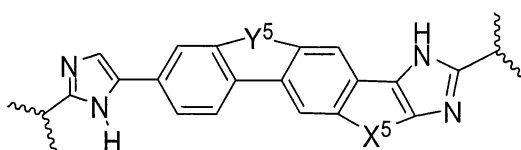
mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

Y^6 là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$; và

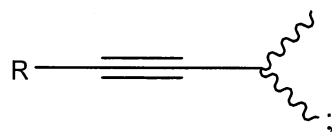
X^5 là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó nhóm W^{1a} có công thức:



trong đó, nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyno, và



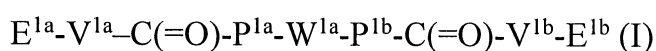
mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

Y^5 là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$; và

X^5 là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

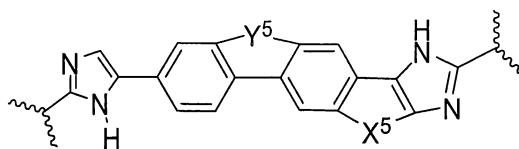
hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

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

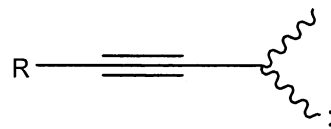


trong đó:

nhóm W^{1a} có công thức:



và nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xcyano, và



mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

Y^5 là $-O-CH_2-$ hoặc $-CH_2-O-$;

X^5 là $-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH=CH-$;

E^{1a} là E^0 , E^1 , hoặc E^2 , hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 , E^1 , hoặc E^2 , hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

P^{1a} được chọn từ P^0 , P^1 , P^3 , P^5 , P^6 , P^7 , P^8 , P^{10} , P^{12} , P^{15} , P^{18} , P^{19} và P^{30} ;

P^{1b} được chọn từ P^0 , P^1 , P^3 , P^5 , P^6 , P^7 , P^8 , P^{10} , P^{12} , P^{15} , P^{18} , P^{19} và P^{30} ;

mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl-, (NR^eR^f) alkylcarbonyl-, (NR^eR^f) carbonyl-, (NR^eR^f) sulfonyl-, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$, trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn

được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm E^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, -NHhaloalkyl, aryl và heteroxycyl;

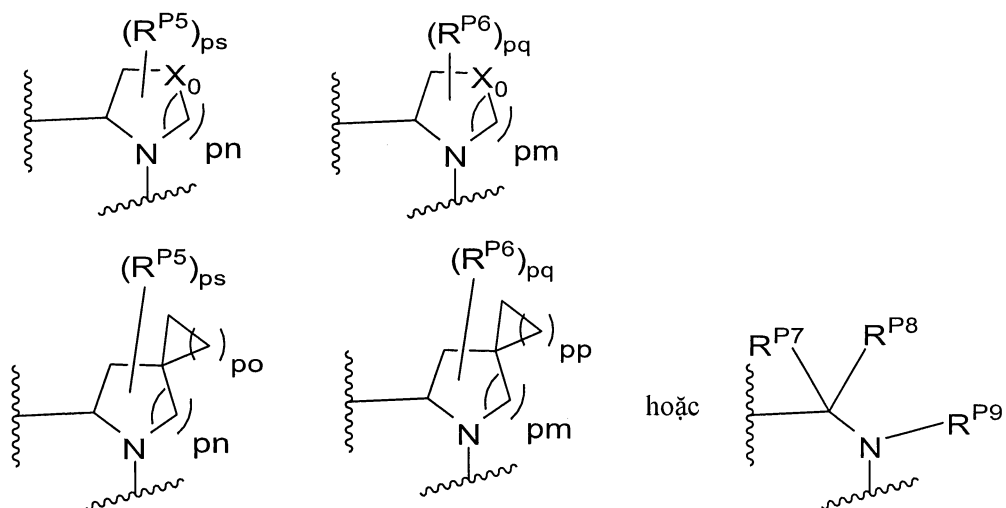
mỗi nhóm E^2 độc lập là $-NHR^{Ef}$, trong đó nhóm R^{Ef} là xycloalkylcarbonyl hoặc xycloalkyloxycarbonyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, arylalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, $NR^{V01}R^{V01}COalkyl$, trong đó mỗi nhóm R^{V01} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^XR^Y$, $(NR^XR^Y)alkyl-$, oxo và $-P(O)(OR^{V02})_2$, trong đó mỗi nhóm R^{V02} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl và heteroxycylalkyl là không thay thế, và trong đó nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkyl và heteroxycylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxycyl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxycyl thứ hai, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^XR^Y$, $(NR^XR^Y)alkyl-$, và oxo, trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl và heteroxycylalkyl không thay thế, và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxycyl thứ hai, và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkyl và heteroxycylcarbonyl còn được thế tùy ý

bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, arylalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, $NR^{V01}R^{V01}COalkyl$, trong đó mỗi nhóm R^{V01} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, - NR^XR^Y , $(NR^XR^Y)alkyl-$, oxo và $-P(O)(OR^{V02})_2$, trong đó mỗi nhóm R^{V02} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không thay thế, và trong đó nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxyclyl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, - NR^XR^Y , $(NR^XR^Y)alkyl-$, và oxo, trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không thay thế, và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm P^0 độc lập là:



trong đó:

X_0 được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} và $C(R^{P10})_2$; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH_2 , CHR^{P10} và $C(R^{P10})_2$;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

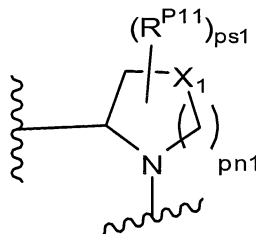
po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm R^{P7} và R^{P8} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl và $(NR^{Pa}R^{Pb})alkyl$; hoặc R^{P7} và R^{P8} , cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên

từ khác loại được chọn từ nhóm bao gồm NR^{Pz} , O và S; trong đó nhóm R^{Pz} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

R^{P9} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm P^1 độc lập là:



trong đó:

X_1 được chọn từ nhóm bao gồm O, S, $\text{S}(\text{O})$, SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} và $\text{C}(\text{R}^{\text{P10}})_2$; với điều kiện khi pn là 0, thì X được chọn từ CH_2 , CHR^{P10} và $\text{C}(\text{R}^{\text{P10}})_2$;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-\text{NR}^{\text{Pa}}\text{R}^{\text{Pb}}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

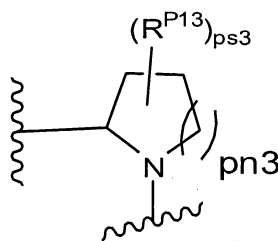
ít nhất một nhóm R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})\text{sulfonyl}$, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})\text{alkyloxy}$, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-\text{NR}^{\text{hh}}\text{R}^{\text{h}}$, $(\text{NR}^{\text{hh}}\text{R}^{\text{h}})\text{alkyl}$, $(\text{NR}^{\text{hh}}\text{R}^{\text{h}})\text{carbonyl}$ -, trong đó mỗi nhóm R^{h} độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi hai có hai nhóm R^{h} , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl,

haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})\text{sulfonyl}$, heteroarylsulfonyl, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$; và nhóm $\text{R}^{\text{P}11}$ còn lại được chọn độc lập từ $\text{R}^{\text{P}100}$, xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})\text{sulfonyl}$, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxycloxyalkyloxy, $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})\text{alkyloxy}$, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo và heterocyclyl; trong đó mỗi nhóm R^{h} độc lập là $-\text{H}$, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và trong đó khi có hai nhóm R^{h} , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm $\text{R}^{\text{P}100}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-\text{NR}^{\text{P}101}\text{R}^{\text{P}102}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và mỗi nhóm $\text{R}^{\text{P}101}$ và $\text{R}^{\text{P}102}$ độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc $\text{R}^{\text{P}101}$ và $\text{R}^{\text{P}102}$ cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

ps1 là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn1 là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

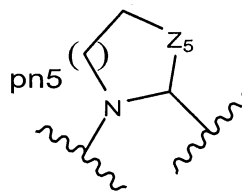
mỗi nhóm $\text{R}^{\text{P}13}$ được chọn độc lập từ $\text{R}^{\text{P}5}$, xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})\text{sulfonyl}$, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxycloxyalkyloxy, $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})\text{alkyloxy}$, xyanoalkoxy,

xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

ps3 là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn3 là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} mà nhóm này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và khi hai nhóm R^{P15} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có từ 3 đến 6 nguyên tử;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

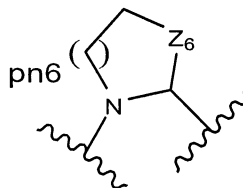
pn3 là 0, 1 hoặc 2;

Z_5 là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc

khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} , mà nhóm này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy, và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

Z_6 là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

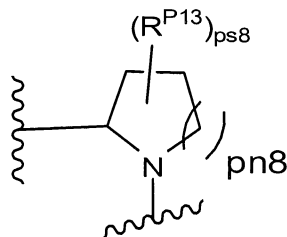
$pn6$ là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$, mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^7 là vòng dị vòng có 2 vòng cầu có từ 5 đến 15 nguyên tử, mà vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức I thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ R^{P67} và R^{P207} ; trong đó nhóm R^{P67} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{P205}R^{P206}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một

nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; mỗi nhóm R^{P205} và R^{P206} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{P205} và R^{P206} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng; và nhóm R^{P207} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxycylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxycyloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxycyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl-, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycyloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycyloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$;

mỗi nhóm P^8 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

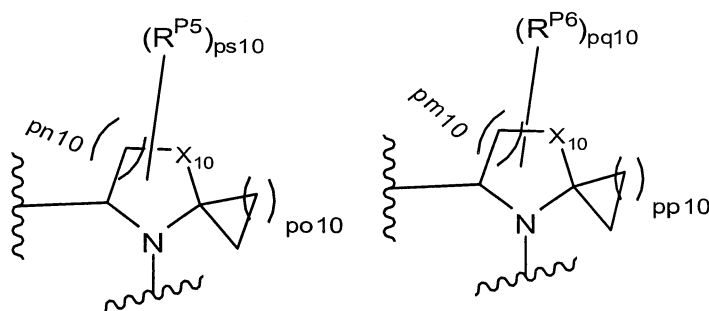
$ps8$ là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

$pn8$ là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^aR^b$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó ít nhất một trong hai nhóm R^{P13} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P^{10} độc lập là:



trong đó:

X_{10} được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề; trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề; trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

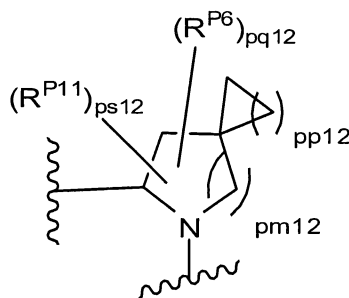
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq10 và ps10 độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm10 và pn10 độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po10 và pp10 độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl, hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq12 độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm12 độc lập là 0, 1 hoặc 2;

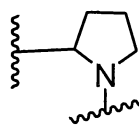
pp12 độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps12 là 1, 2, 3 hoặc 4;

R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl-, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl-, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại được chọn độc lập từ R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl,

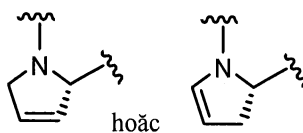
heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h)alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P¹⁵ là:



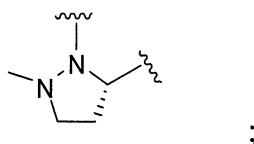
mà nhóm này được thể bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfanyl, alkylsulfanylalkyl, xyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P¹⁸ là:

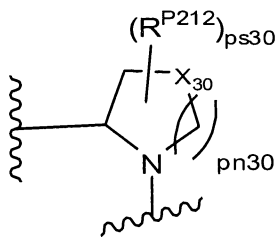


mà nhóm này được thể tùy ý bằng heteroxyclylalkyl, heteroxyclyloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alkenyl, (NR^cR^d)alkyl và (NR^cR^d)carbonyl; R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, một trong hai nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P¹⁹ là:



mỗi nhóm P³⁰ độc lập là vòng có công thức:



ps30 là 2

pn30 là 0, 1 hoặc 2;

X_{30} được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂ hoặc CH₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X là CH₂.

mỗi nhóm R^{P212} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkyl-, alkoxyalkyl-, hydroxyalkyl-, alkyl-S-alkyl-, sulfanylalkyl-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, alkyl-SO₂-alkyl, trong đó khi hai nhóm R^{P212} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử;

mỗi nhóm R^{9a} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alkenyl, (NR^cR^d)alkyl và (NR^cR^d)carbonyl; R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxy carbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxy carbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxy carbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxy carbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f)alkyl-, (NR^eR^f)alkylcarbonyl-, (NR^eR^f)carbonyl-, (NR^eR^f)sulfonyl-, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^xR^y, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm -NR^eR^f; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkoxy carbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl,

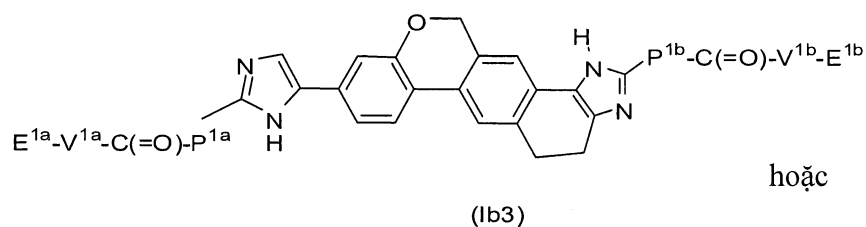
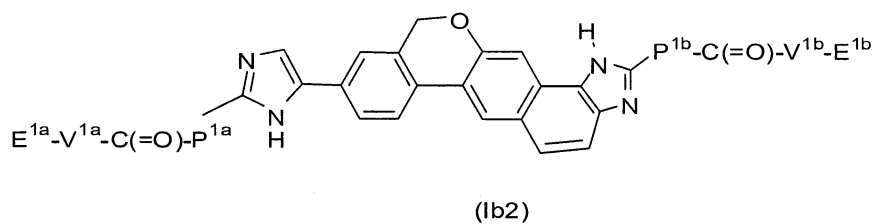
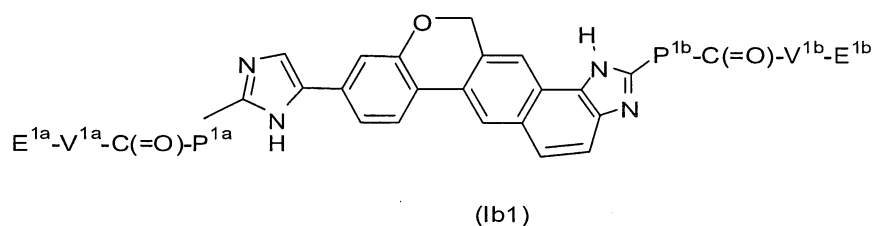
heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxy carbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f được chọn độc lập từ, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế, heteroxycylalkyl không thay thế, $(NR^X R^Y)$ alkyl-, và $(NR^X R^Y)$ carbonyl-; R^X và R^Y được chọn độc lập từ, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế, và $(NR^{X'} R^{Y'})$ carbonyl-, trong đó nhóm $R^{X'}$ và $R^{Y'}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkyl;

mỗi nhóm R^{9b} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^e R^d$, $(NR^e R^d)$ alkenyl, $(NR^e R^d)$ alkyl và $(NR^e R^d)$ carbonyl; R^e và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxy carbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxy carbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ alkyl-, $(NR^e R^f)$ alkylcarbonyl-, $(NR^e R^f)$ carbonyl-, $(NR^e R^f)$ sulfonyl-, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^e R^f$ và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxy carbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro,

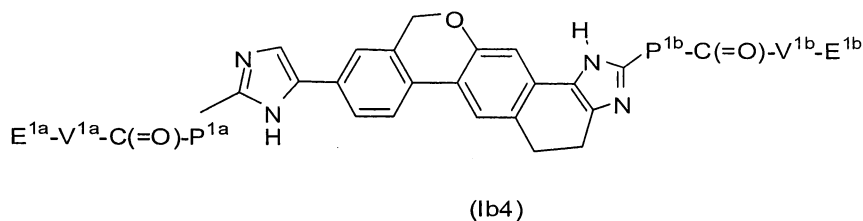
alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế, heteroxyclylalkyl không thay thế, $(NR^X R^Y)$ alkyl- và $(NR^X R^Y)$ carbonyl-; R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế, và $(NR^{X'} R^{Y'})$ carbonyl-, trong đó $R^{X'}$ và $R^{Y'}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức:



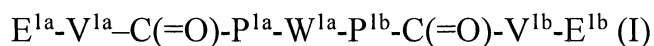
hoặc



trong đó vòng chứa nhóm imidazol này biểu thị trong công thức Ib1, Ib2, Ib3 và Ib4 được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, haloalkyl và alkyl;

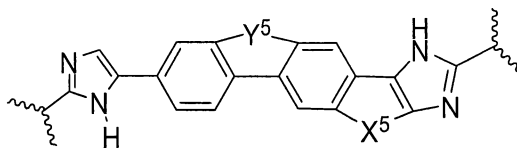
hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

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

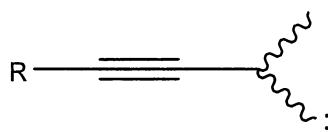


trong đó:

nhóm W^{1a} có công thức:



và nhóm W^{1a} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

Y^5 là $-O-CH_2-$ hoặc $-CH_2-O-$;

X^5 là $-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH=CH-$;

E^{1a} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl-, (NR^eR^f) alkylcarbonyl-, (NR^eR^f) carbonyl-, (NR^eR^f) sulfonyl-, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn

được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

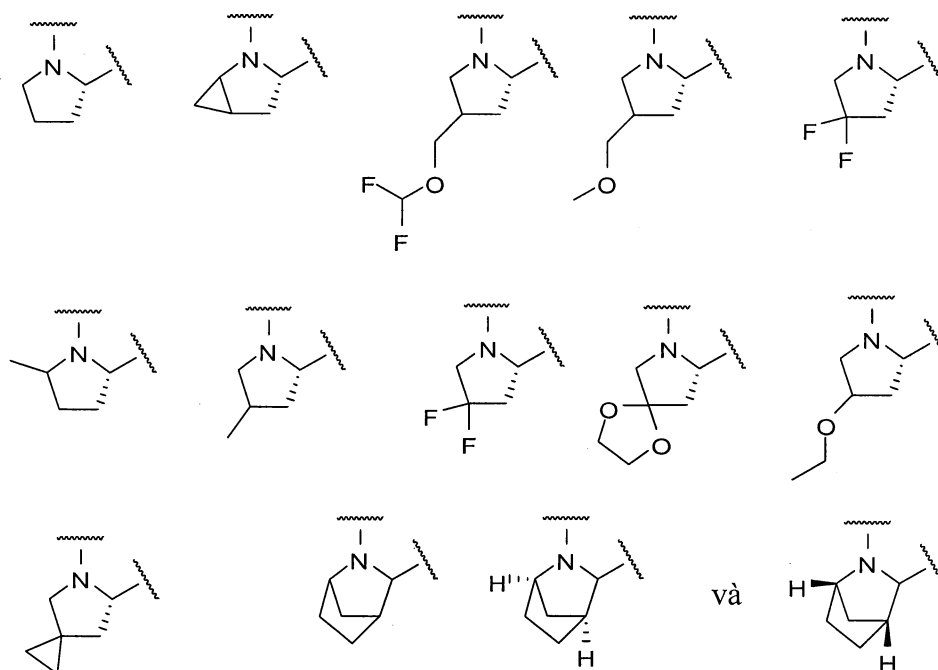
mỗi nhóm E^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, -NHhaloalkyl, aryl và heteroxyclyl;

mỗi nhóm E^2 độc lập là $-NHR^{Ef}$, trong đó nhóm R^{Ef} là xycloalkylcarbonyl hoặc xycloalkyloxycarbonyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, arylalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, $NR^{V01}R^{V01}COalkyl$, trong đó mỗi nhóm R^{V01} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^XR^Y$, $(NR^XR^Y)alkyl-$, oxo và $-P(O)(OR^{V02})_2$, trong đó mỗi nhóm R^{V01} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không thay thế, và trong đó nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxyclyl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^XR^Y$, $(NR^XR^Y)alkyl-$ và oxo, trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không thay thế, và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và

heteroxycylcarbonyl còn tùy được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn độc lập từ:



mỗi nhóm R^{9a} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alkenyl, (NR^cR^d)alkyl và (NR^cR^d)carbonyl; R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxyalkyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxyalkyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxyalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxyalkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f)alkyl-, (NR^eR^f)alkylcarbonyl-, (NR^eR^f)carbonyl-, (NR^eR^f)sulfonyl-, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^xR^y, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm -NR^eR^f; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkoxyalkyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxyalkyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của nhóm

heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế, heteroxycylalkyl không thay thế, $(NR^X R^Y)$ alkyl- và $(NR^X R^Y)$ carbonyl-; R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế, và $(NR^X R^Y)$ carbonyl-, trong đó R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm R^{9b} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^c R^d$, $(NR^c R^d)$ alkenyl, $(NR^c R^d)$ alkyl và $(NR^c R^d)$ carbonyl; R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ alkyl-, $(NR^e R^f)$ alkylcarbonyl-, $(NR^e R^f)$ carbonyl-, $(NR^e R^f)$ sulfonyl-, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^e R^f$, và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo,

haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế, heteroxyclylalkyl không thay thế, $(NR^X R^Y)$ alkyl- và $(NR^X R^Y)$ carbonyl-; R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy, carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxy, carbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế và $(NR^X R^Y)$ carbonyl-, trong đó R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là $-N(H)(\text{alkoxycarbonyl})$.

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là $-N(H)C(=O)OMe$.

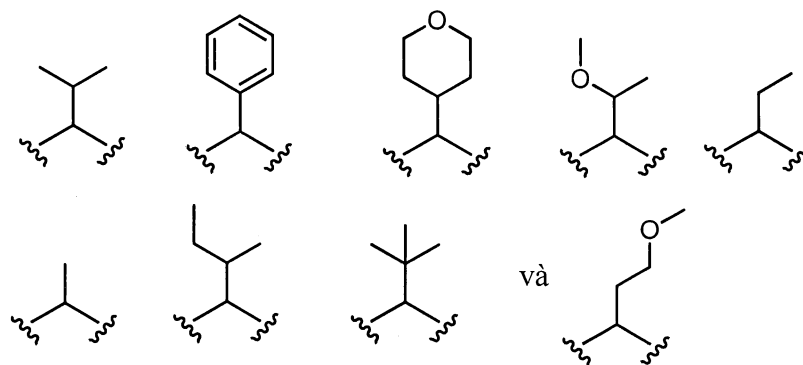
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là $-N(H)(\text{xycloalkylcarbonyl})$ hoặc $-N(H)(\text{xycloalkyloxycarbonyl})$.

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là yclopropylcarbonylamino, xyclobutylcarbonylamino, xyclopropyloxycarbonylamino hoặc xyclobutyloxycarbonylamino.

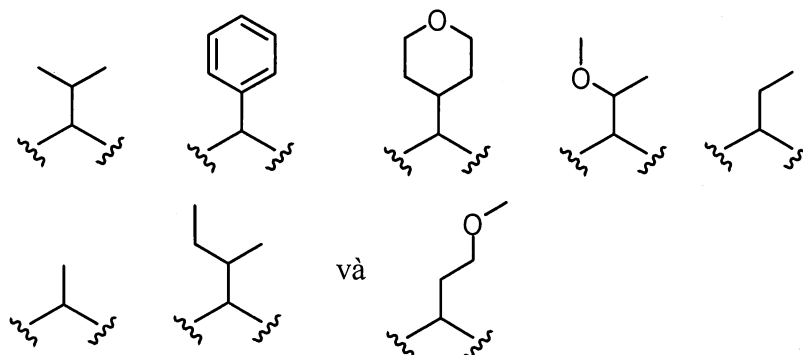
Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm E^{1a} và E^{1b} được chọn độc lập từ xyclopropylcarbonylamino, xyclobutylcarbonylamino, xyclopropyloxycarbonylamino và methoxycarbonylamino.

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} là V^0 .

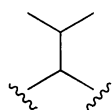
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



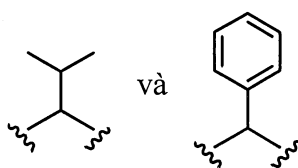
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



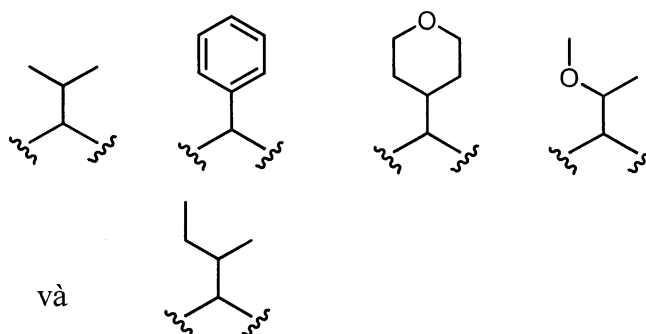
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} là:



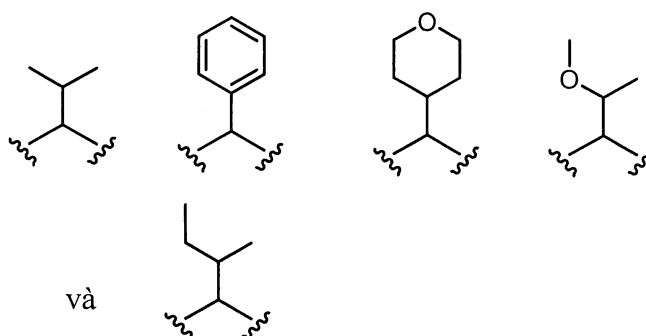
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:

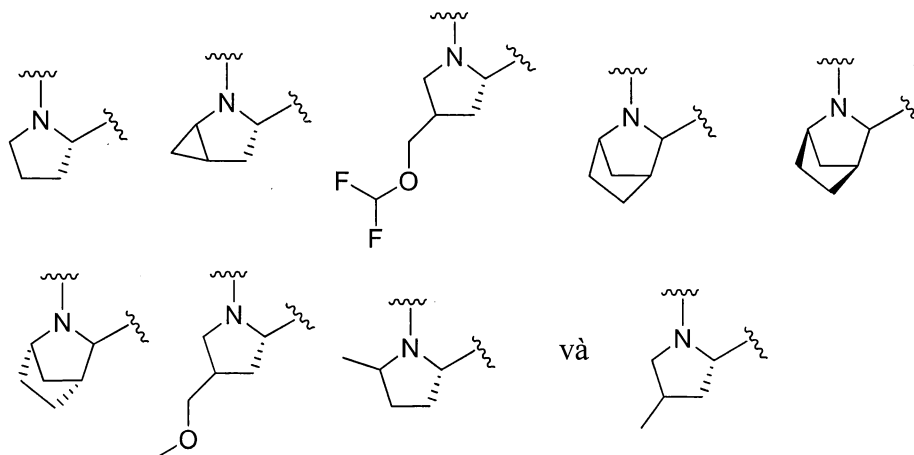


Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn độc lập từ:

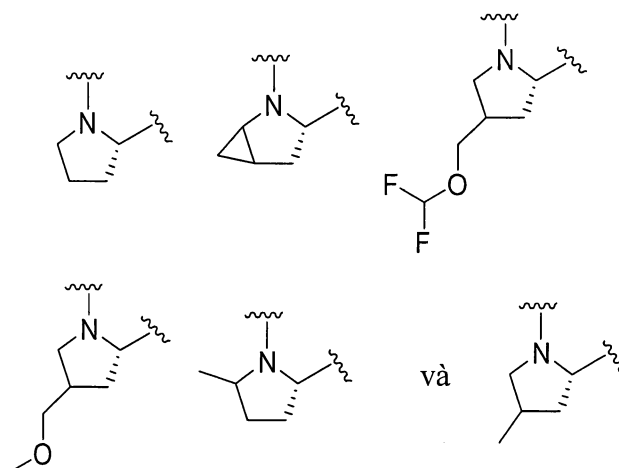


Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ P⁰ và P¹⁵.

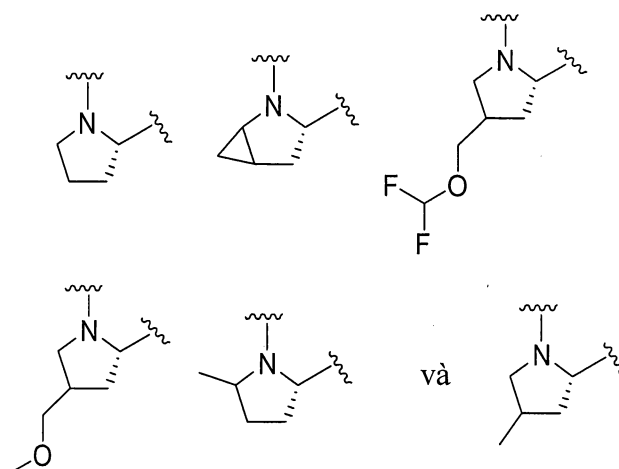
Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn độc lập từ:



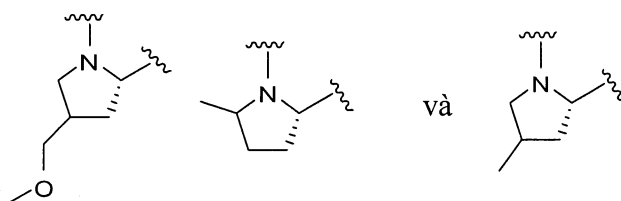
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ:



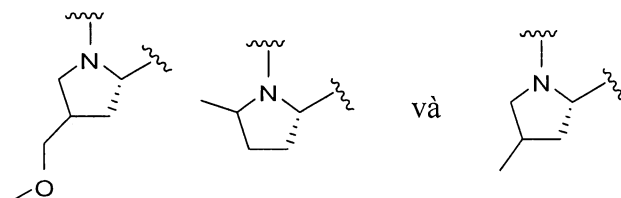
Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn độc lập từ:



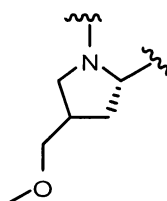
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ:



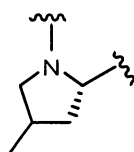
Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn độc lập từ:



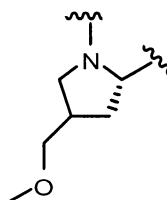
Theo một phương án cụ thể, một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



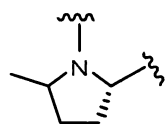
và nhóm còn lại là:



Theo một phương án cụ thể, một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:

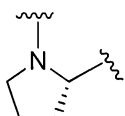


và nhóm còn lại là:



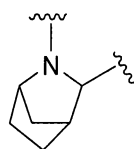
Theo một phương án cụ thể, một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là P^0 .

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:

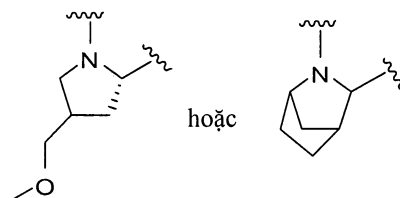


Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là P^7 .

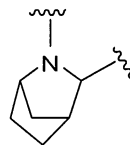
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



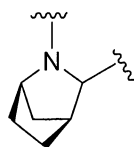
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



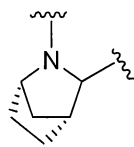
hoặc



Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:

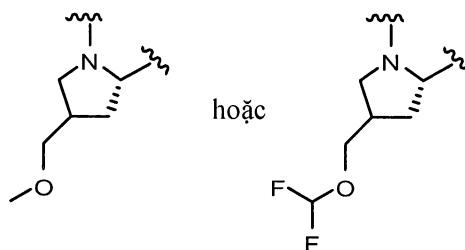


Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:

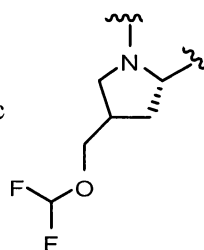


Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là P¹⁵.

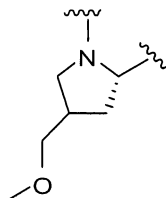
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



hoặc

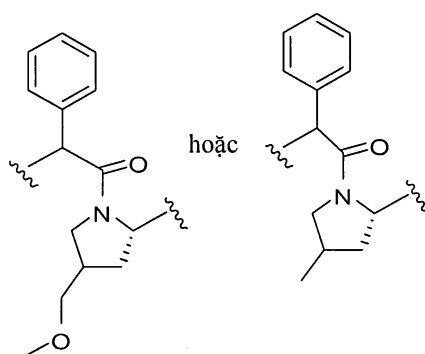


Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:

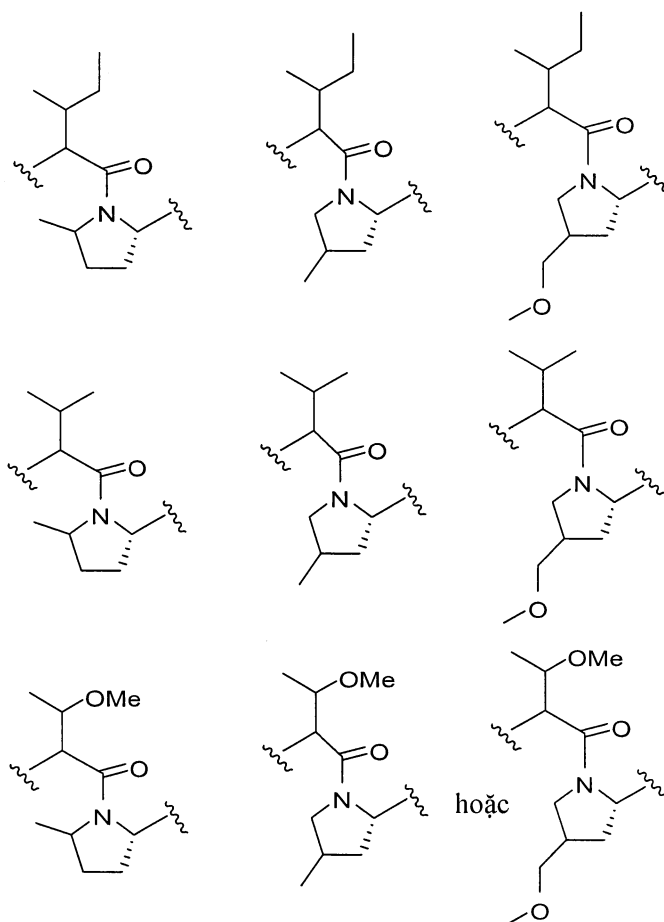


Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ P⁷ và P¹⁵.

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm -V^{1a}-C(=O)-P^{1a}- và -P^{1b}-C(=O)-V^{1b}- là:

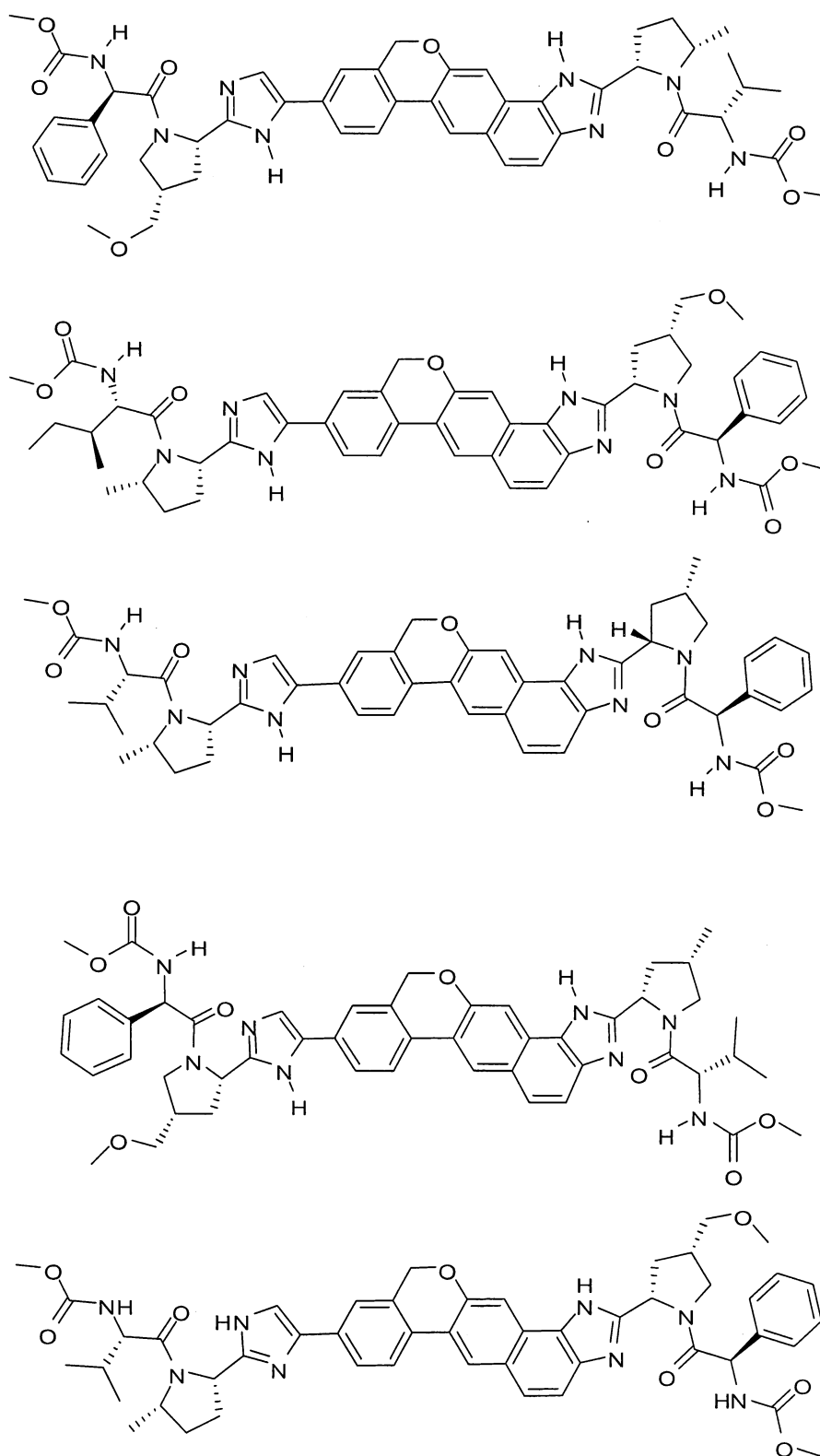


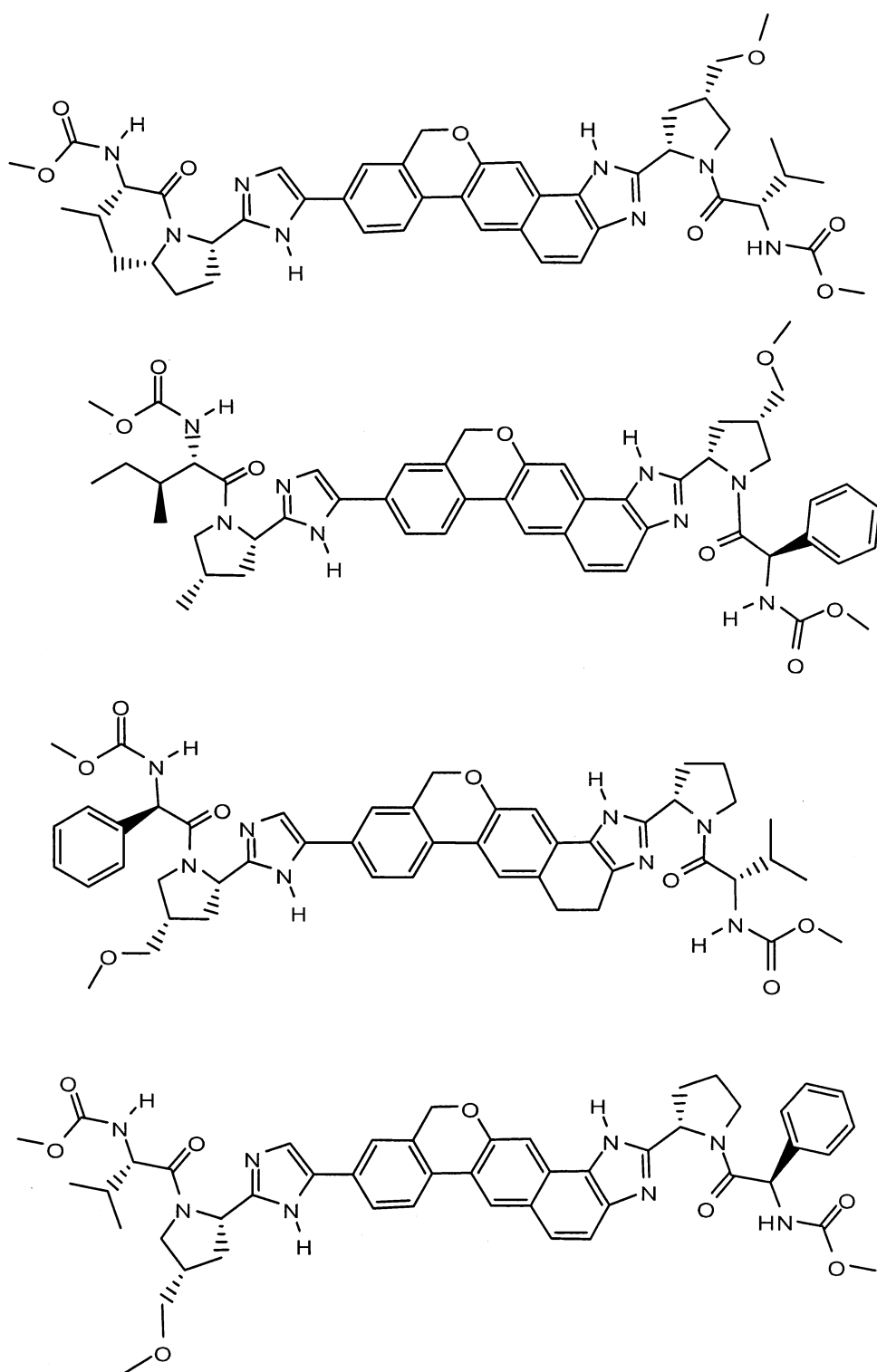
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ và $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ là:

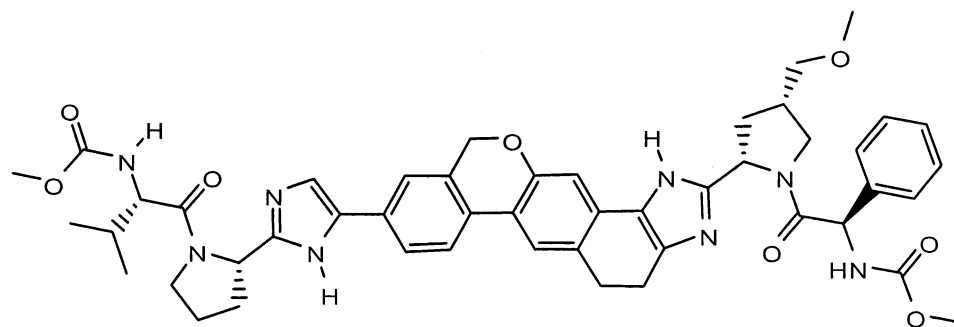
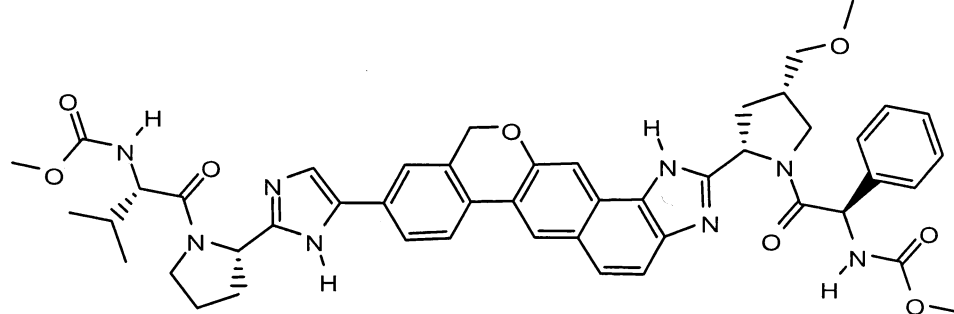
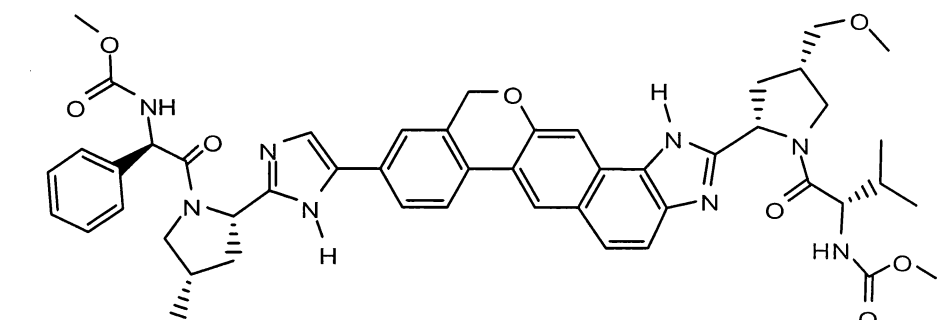
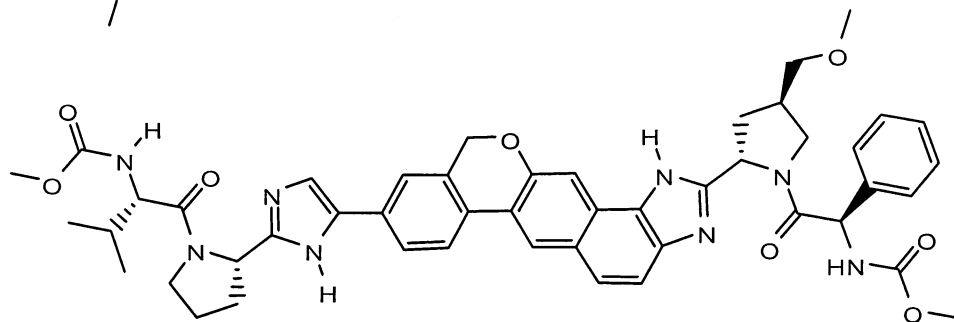


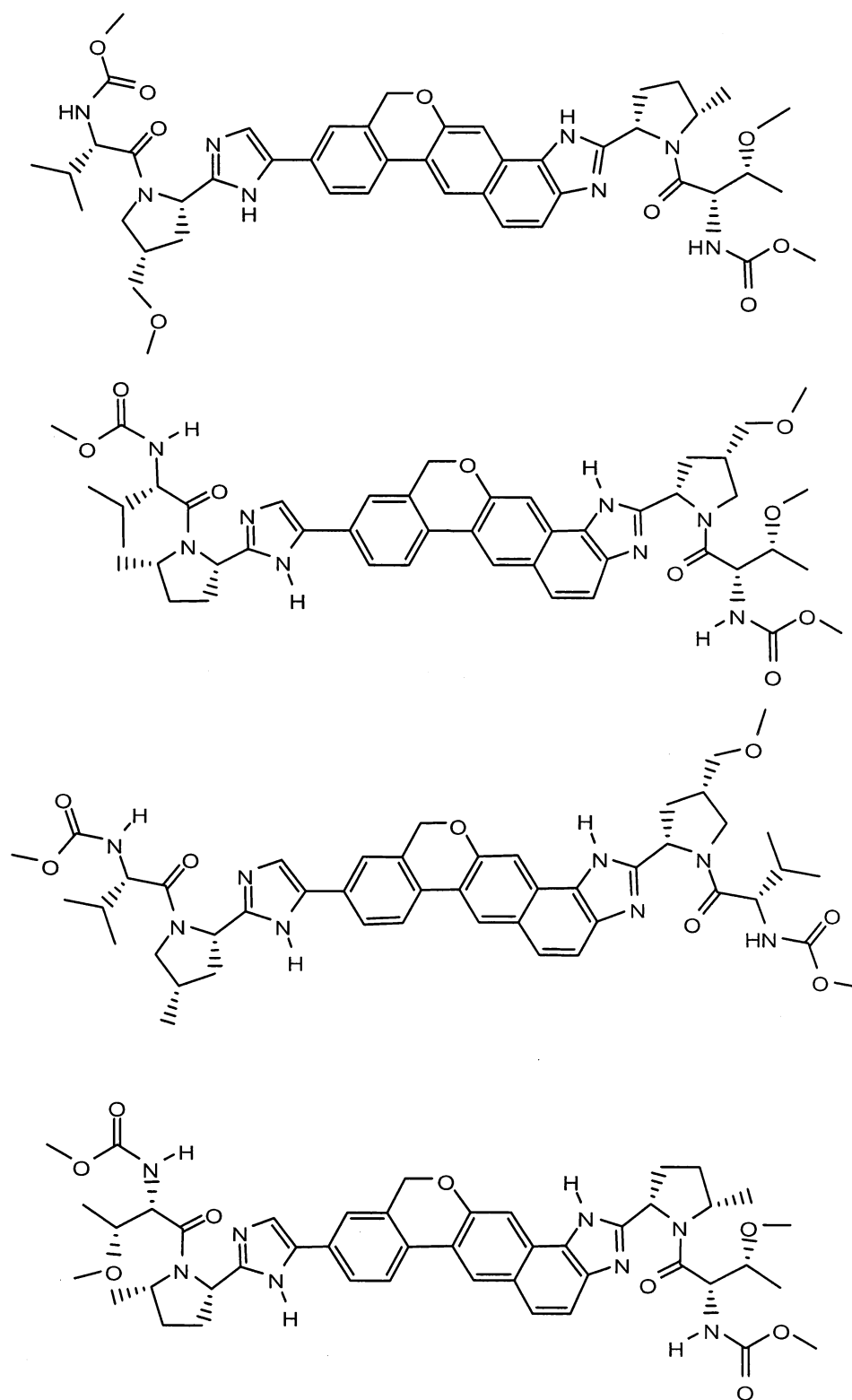
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất đã được điều chế trong các ví dụ ở đây, là hợp chất của phương án cụ thể A, hoặc muối và tiền dược chất của chúng.

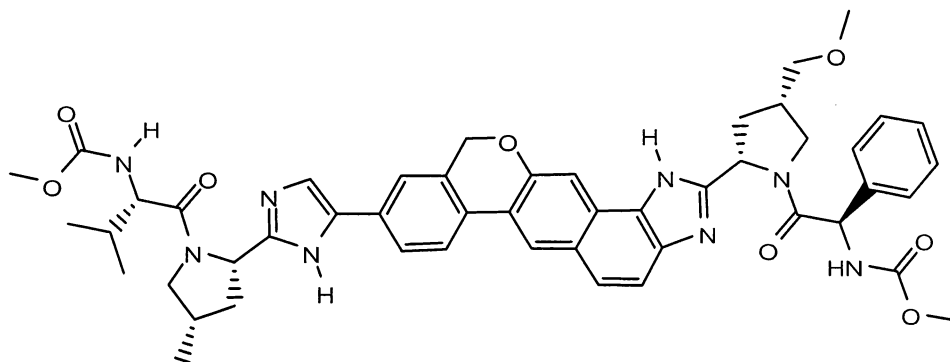
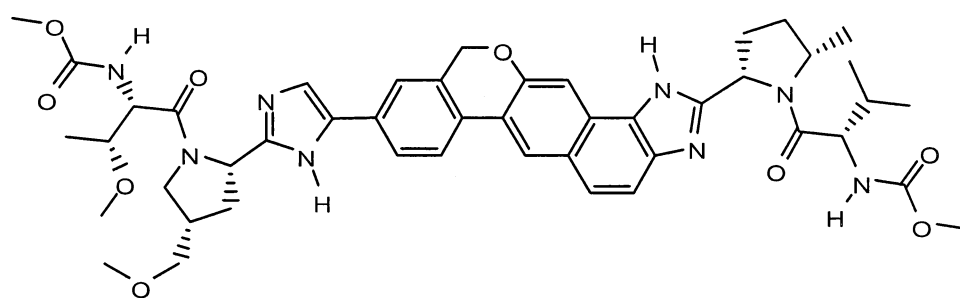
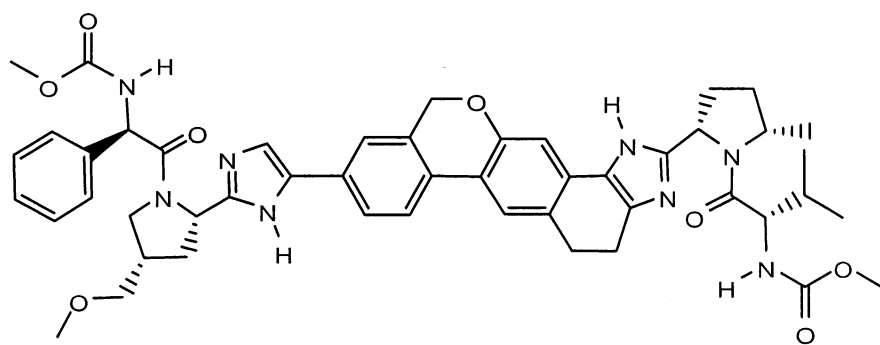
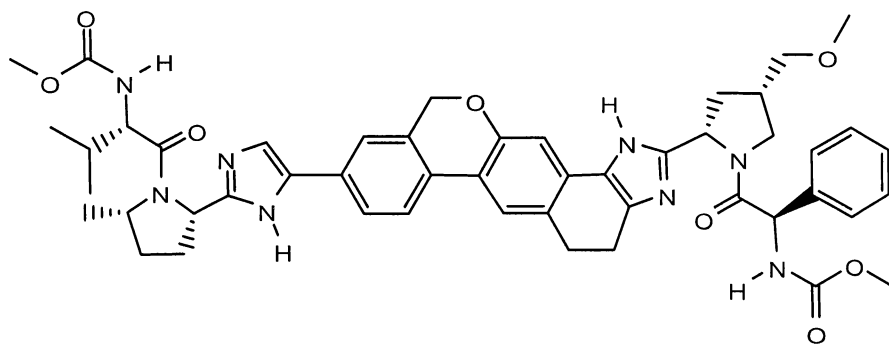
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức:



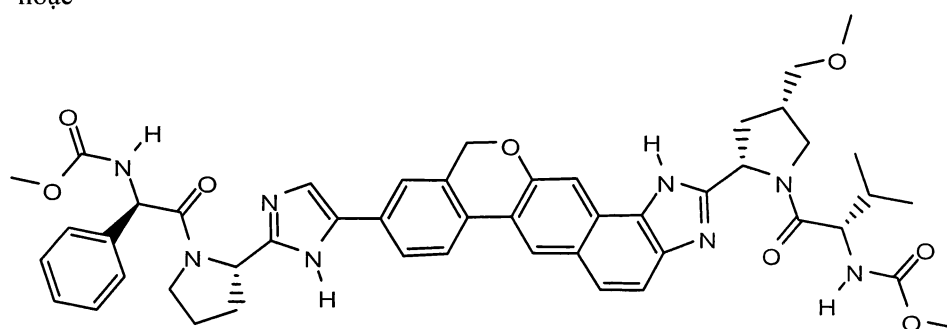








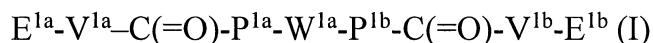
hoặc



hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

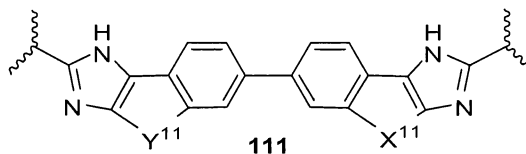
Phương án cụ thể B

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



trong đó:

nhóm W^{1a} có công thức:

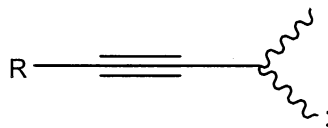


trong đó:

X^{11} là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$

Y^{11} là $-\text{CH}=\text{CH}-$

và nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xiano, và



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

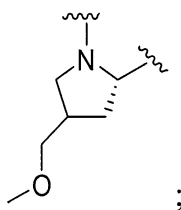
E^{1a} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc liên kết với nhau là $E^{1a}-V^{1a}$ là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc liên kết với nhau là $E^{1b}-V^{1b}$ là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc liên kết với nhau là $E^{1a}-V^{1a}$ là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc liên kết với nhau là $E^{1b}-V^{1b}$ là R^{9b} ;

một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



và nhóm còn lại được chọn từ P^0 , P^1 , P^3 , P^5 , P^6 , P^7 , P^8 , P^{10} , P^{12} , P^{15} , P^{18} , P^{19} và P^{30} ;

mỗi nhóm E^0 độc lập là $-\text{NR}^{\text{Ec}}\text{R}^{\text{Ed}}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{alkyl}$ -,

(NR^eR^f)alkylcarbonyl-, (NR^eR^f)carbonyl-, (NR^eR^f)sulfonyl-, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^xR^y, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng một nhóm -NR^eR^f; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxycarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

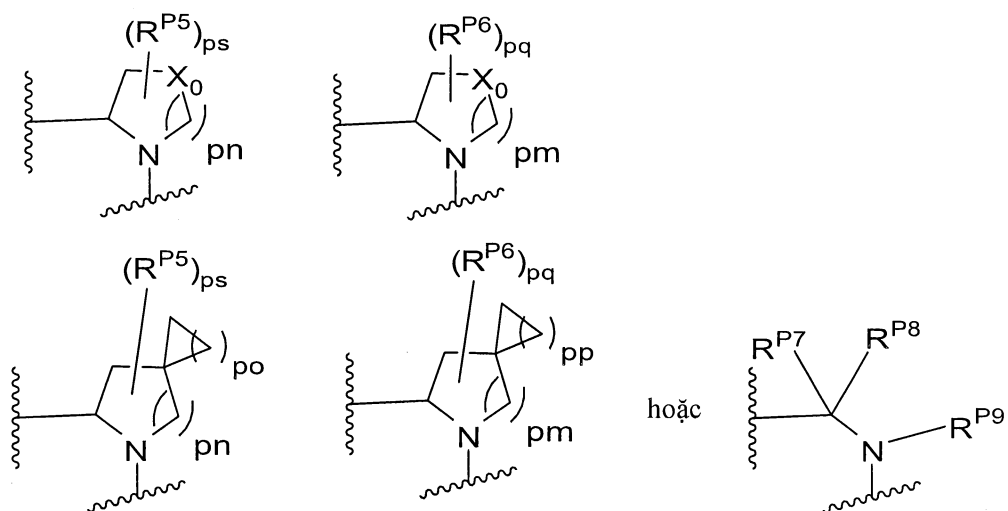
mỗi nhóm E¹ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, -NHhaloalkyl, aryl và heteroxyclyl;

mỗi nhóm E² độc lập là -NHR^{ef}, trong đó nhóm R^{ef} là xycloalkylcarbonyl hoặc xycloalkyloxycarbonyl;

mỗi nhóm V⁰ độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, arylalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, NR^{VO1}R^{VO1}COalkyl, trong đó mỗi nhóm R^{VO1} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thể bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm ary thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, -NR^xR^y, (NR^xR^y)alkyl-, oxo và -P(O)(OR^{VO2})₂, trong đó mỗi nhóm R^{VO1} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không thay thế, và trong đó nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc

lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heterocyclyl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyacetyl, alkyl, alkylacetyl, aryl, arylalkyl, arylacetyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heterocyclyl thứ hai, heterocyclalkyl, heterocyclacetyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, -NR^XR^Y, (NR^XR^Y)alkyl- và oxo, trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heterocyclalkyl không thay thế và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylacetyl, nhóm heterocyclyl thứ hai, và phần heterocyclyl của các nhóm heterocyclalkyl và heterocyclacetyl còn được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm P⁰ độc lập là:



trong đó:

X₀ được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy

ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

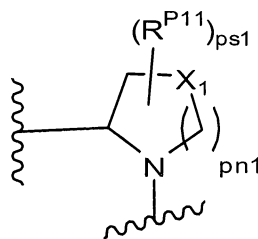
pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm R^{P7} và R^{P8} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl, và $(NR^{Pa}R^{Pb})$ alkyl; hoặc R^{P7} và R^{P8} , cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ NR^{Pz} , O và S; trong đó nhóm R^{Pz} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

R^{P9} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm P^1 độc lập là:



trong đó:

X_1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

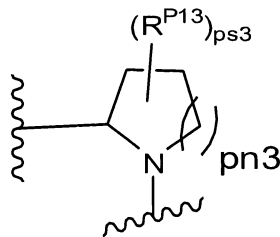
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

ít nhất một nhóm R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxycylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxycyloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxycyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl-, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycyloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycyloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P100} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxycylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo và heteroxycyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycyloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{P100} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{P101}R^{P102}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và mỗi nhóm R^{P101} và R^{P102} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{P101} và R^{P102} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

ps1 là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn1 là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

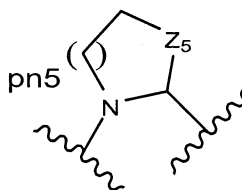
vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

ps3 là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn3 là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} , mà nhóm này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và khi hai nhóm R^{P15} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có từ 3 đến 6 nguyên tử;

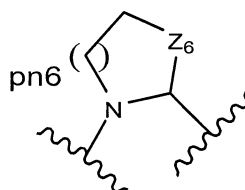
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

$pn3$ là 0, 1 hoặc 2;

Z_5 là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ mà chúng gắn vào mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} , mà nhóm này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

Z_6 là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

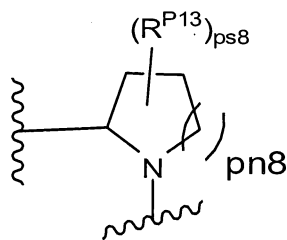
$pn6$ là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ mà chúng gắn vào mỗi

nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^7 là vòng dị vòng có 2 vòng cầu có từ 5 đến 15 nguyên tử, mà vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức I thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P67} và R^{P207} ; trong đó nhóm R^{P67} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và - $NR^{P205}R^{P206}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; mỗi nhóm R^{P205} và R^{P206} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{P205} và R^{P206} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng; và nhóm R^{P207} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, - $NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl-, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, - $S(=O)_2R^h$, - $C(=O)R^h$, - $C(=O)NR^hR^h$;

mỗi nhóm P^8 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

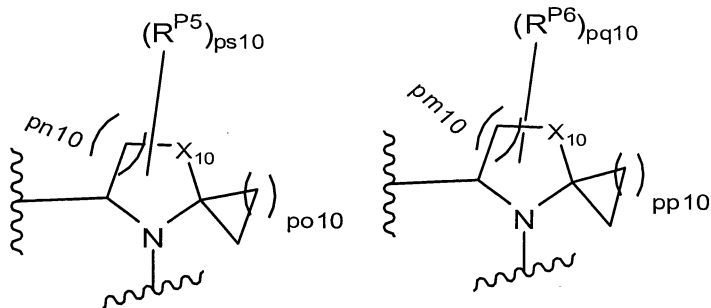
ps8 là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

pn8 là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó ít nhất một trong hai nhóm R^{P13} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P^{10} độc lập là:



trong đó:

X_{10} được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

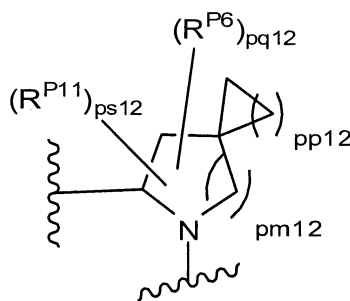
mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq10 và ps10 độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm10 và pn10 độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po10 và pp10 độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq12 độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm12 độc lập là 0, 1 hoặc 2;

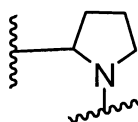
pp12 độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps12 là 1, 2, 3 hoặc 4;

R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, $(NR^{hh}R^h)$ sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heterocycloxyalkyloxy, $(NR^{hh}R^h)$ alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl-, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl-, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl,

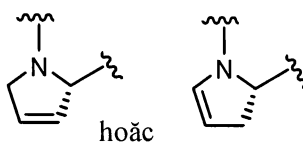
arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycyloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycyloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại được chọn độc lập từ R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxycylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxycyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycyloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^{15} là:



mà nhóm này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylalkyl, xyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

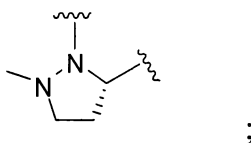
mỗi nhóm P^{18} là:



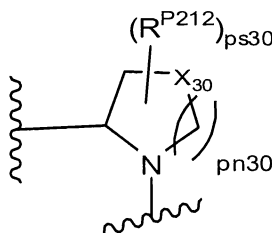
mà nhóm này được thế tùy ý bằng heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl cùng với 1 hoặc 2

nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{19} là:



mỗi nhóm P^{30} độc lập là vòng có công thức:



ps_{30} là 2

pn_{30} là 0, 1 hoặc 2;

X_{30} được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂ hoặc CH₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X là CH₂.

mỗi nhóm $R^{P^{212}}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkyl-, alkoxyalkyl-, hydroxyalkyl-, alkyl-S-alkyl-, sulfanylalkyl-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl, alkyl-SO₂-alkyl, khi hai nhóm $R^{P^{212}}$ gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử;

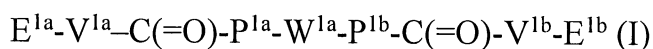
mỗi nhóm R^{9a} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alkenyl, (NR^cR^d)alkyl và (NR^cR^d)carbonyl; R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f)alkyl-, (NR^eR^f)alkylcarbonyl-, (NR^eR^f)carbonyl-,

(NR^eR^f)sulfonyl-, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^XR^Y, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm -NR^eR^f; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f được chọn độc lập từ, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế, heteroxyclylalkyl không thay thế, (NR^XR^Y)alkyl- và (NR^XR^Y)carbonyl-; R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế và (NR^XR^Y)carbonyl-, trong đó nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm R^{9b} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkenyl, heteroxyclylalkoxy, heteroxyclylalkyl, heteroxyclyloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^eR^d, (NR^eR^d)alkenyl, (NR^eR^d)alkyl và (NR^eR^d)carbonyl; R^e và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f)alkyl-, (NR^eR^f)alkylcarbonyl-, (NR^eR^f)carbonyl-, (NR^eR^f)sulfonyl-, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^XR^Y, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được

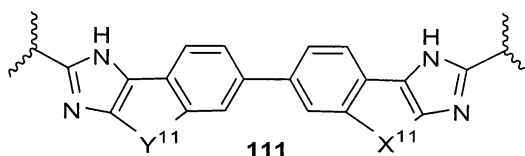
thể tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxycarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế, heteroxyclylalkyl không thay thế, $(NR^XR^Y)alkyl-$ và $(NR^XR^Y)carbonyl-$; R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế và $(NR^XR^Y)carbonyl-$, trong đó nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

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



trong đó:

nhóm W^{1a} có công thức:

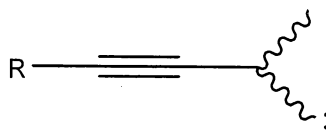


trong đó:

X^{11} là $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$ hoặc $-CH=CH-$

Y^{11} là $-CH=CH-$

và nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

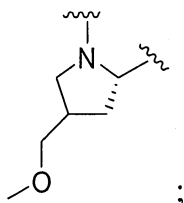
E^{1a} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

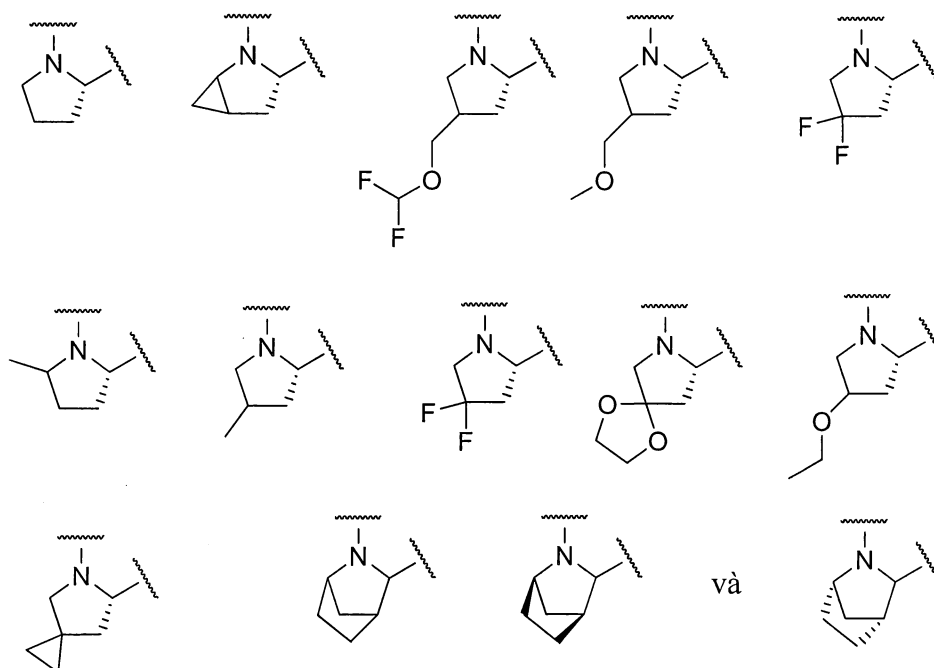
V^{1a} là V^0 hoặc E^{1a} - V^{1a} liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc E^{1b} - V^{1b} liên kết với nhau là R^{9b} ;

một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



và nhóm còn lại được chọn từ:



mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl-, (NR^eR^f) alkylcarbonyl-, (NR^eR^f) carbonyl-, (NR^eR^f) sulfonyl-, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl,

và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxycarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm E^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, -NHhaloalkyl, aryl và heteroxyclyl;

mỗi nhóm E^2 độc lập là $-NHR^{Ef}$, trong đó nhóm R^{Ef} là xycloalkylcarbonyl hoặc xycloalkyloxycarbonyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, arylalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, $NR^{V01}R^{V01}COalkyl$, trong đó mỗi nhóm R^{V01} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thể bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^XR^Y$, $(NR^XR^Y)alkyl-$, oxo và $-P(O)(OR^{V02})_2$, trong đó mỗi nhóm R^{V01} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không thay thế, và trong đó nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và phần heteroxyclyl có thể được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^XR^Y$, $(NR^XR^Y)alkyl-$ và oxo, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và

heteroxycylalkyl không thay thế, và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxycyl thứ hai, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkyl và heteroxycylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm R^{9a} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^eR^d$, (NR^eR^d) alkenyl, (NR^eR^d) alkyl và (NR^eR^d) carbonyl; R^e và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxy carbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxy carbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxy carbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxy carbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl-, (NR^eR^f) alkylcarbonyl-, (NR^eR^f) carbonyl-, (NR^eR^f) sulfonyl-, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxy carbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxy carbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế, heteroxycylalkyl không thay thế, (NR^XR^Y) alkyl- và (NR^XR^Y) carbonyl-; R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxy carbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay

thế, heteroxyclyl không thay thế và $(NR^{X'}R^{Y'})$ carbonyl-, trong đó $R^{X'}$ và $R^{Y'}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm R^{9b} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkenyl, heteroxyclylalkoxy, heteroxyclylalkyl, heteroxyclyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^eR^d$, (NR^eR^d) alkenyl, (NR^eR^d) alkyl và (NR^eR^d) carbonyl; R^e và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxy carbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxy carbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxy carbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxy carbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl-, (NR^eR^f) alkylcarbonyl-, (NR^eR^f) carbonyl-, (NR^eR^f) sulfonyl-, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl nhóm heteroxyclylalkoxy carbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxy carbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế, heteroxyclylalkyl không thay thế, (NR^XR^Y) alkyl- và (NR^XR^Y) carbonyl-; R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxy carbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế và (NR^XR^Y) carbonyl-, trong đó nhóm $R^{X'}$ và $R^{Y'}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là $-N(H)(alkoxycarbonyl)$.

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là $-N(H)C(=O)OMe$.

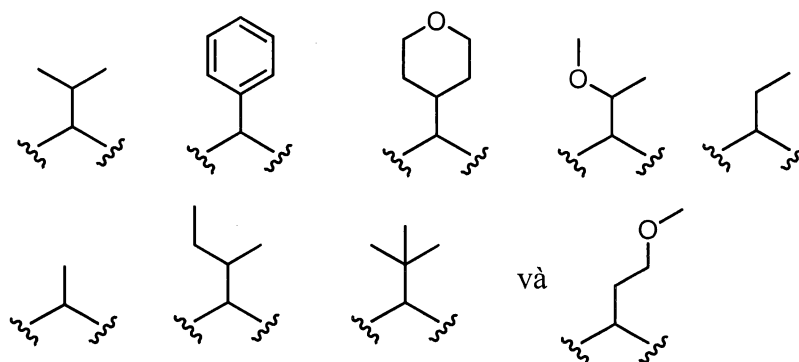
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là $-N(H)(xycloalkylcarbonyl)$ hoặc $-N(H)(xycloalkyloxycarbonyl)$.

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là xyclopropylcarbonylamino, xyclobutylcarbonylamino, xyclopropyloxycarbonylamino hoặc xyclobutyloxycarbonylamino.

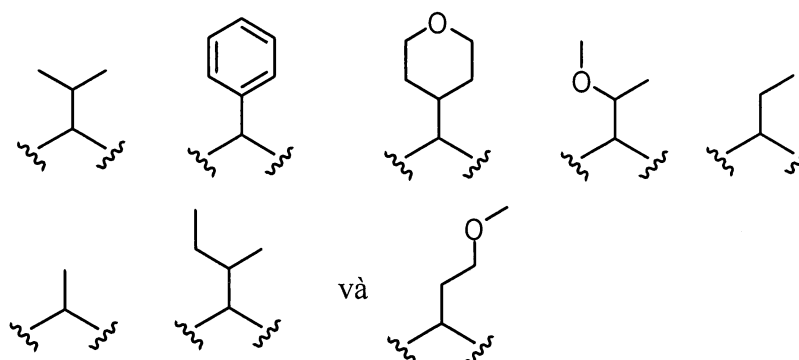
Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm E^{1a} và E^{1b} được chọn độc lập từ xyclopropylcarbonylamino, xyclobutylcarbonylamino, xyclopropyloxycarbonylamino và methoxycarbonylamino.

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} là V^0 .

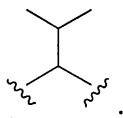
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



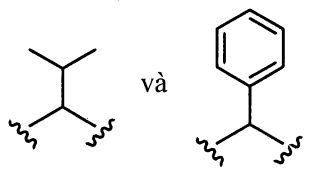
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



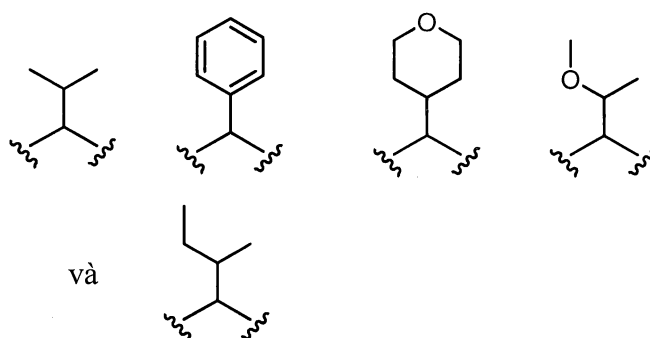
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} là:



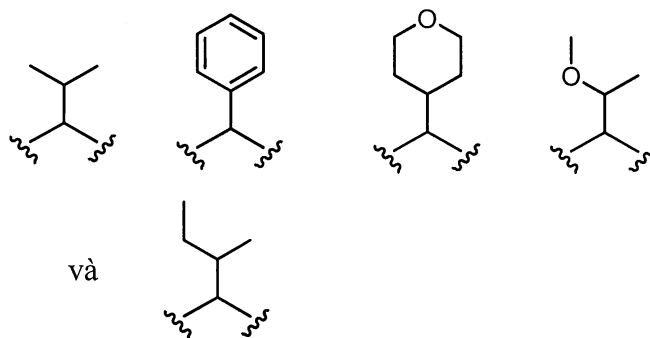
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:

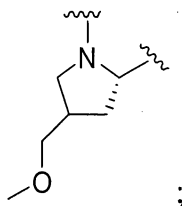


Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn độc lập từ:

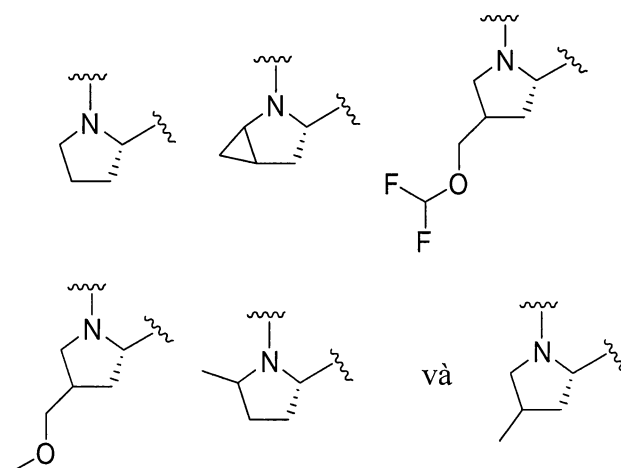


Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là P^0 .

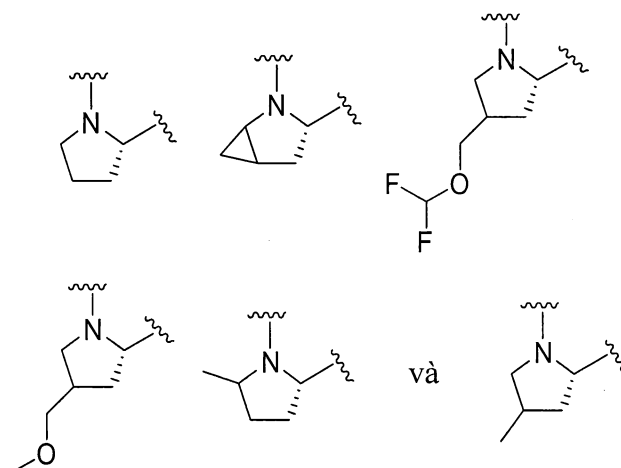
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



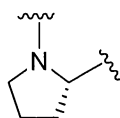
và nhóm còn lại được chọn từ:



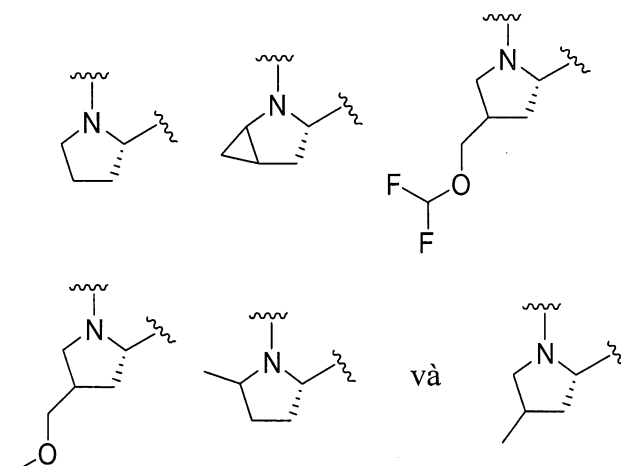
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ:



Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:

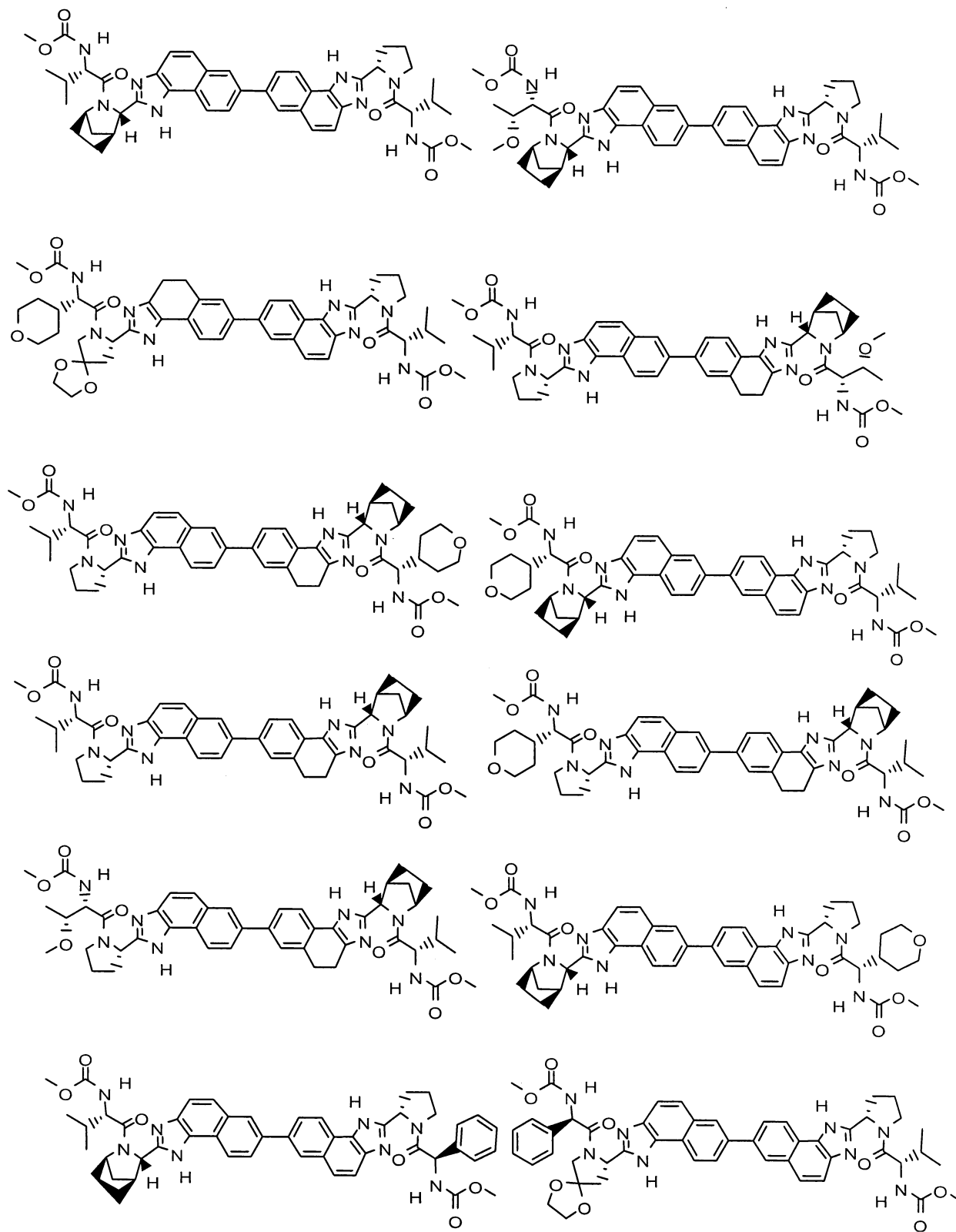


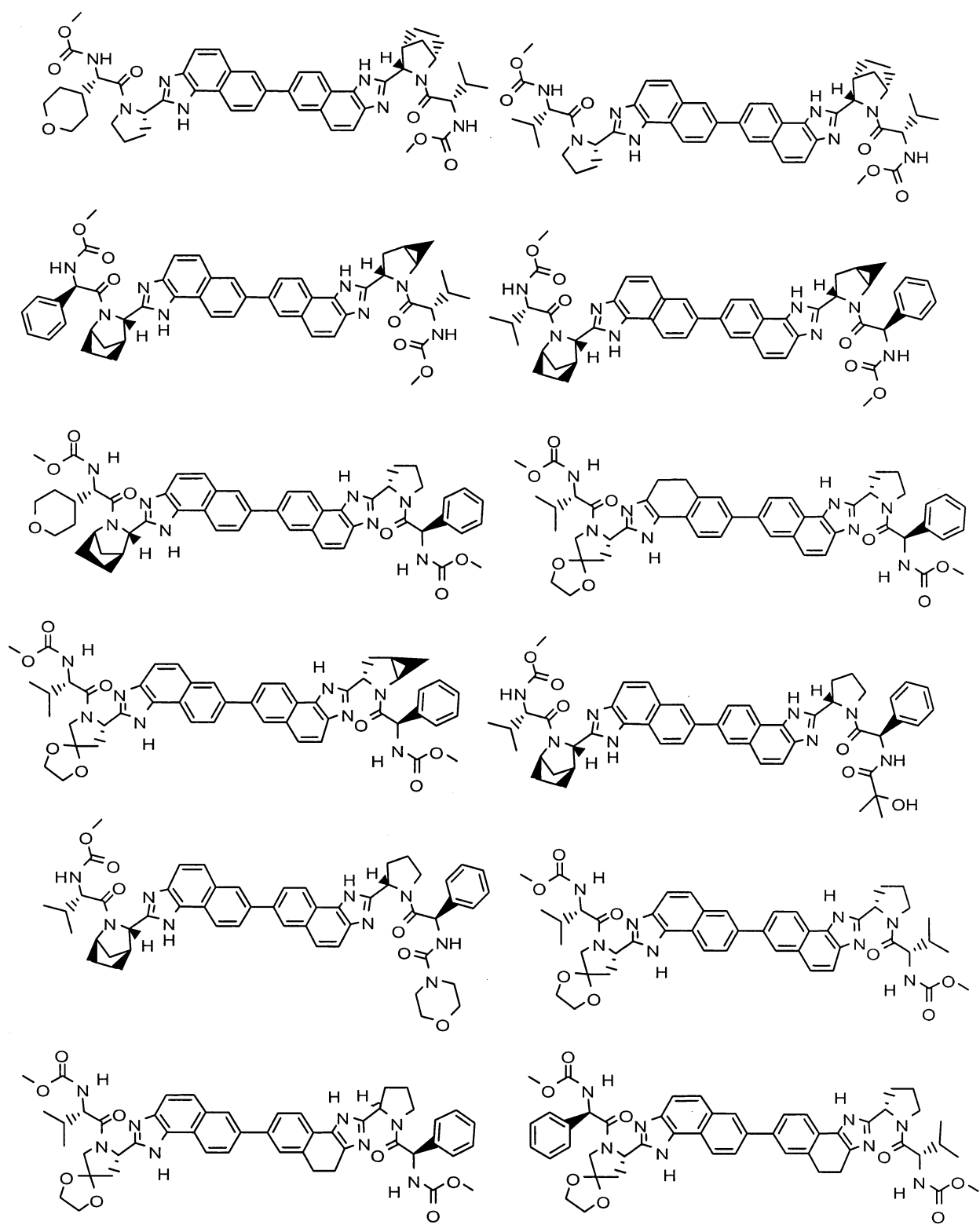
Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn độc lập từ:

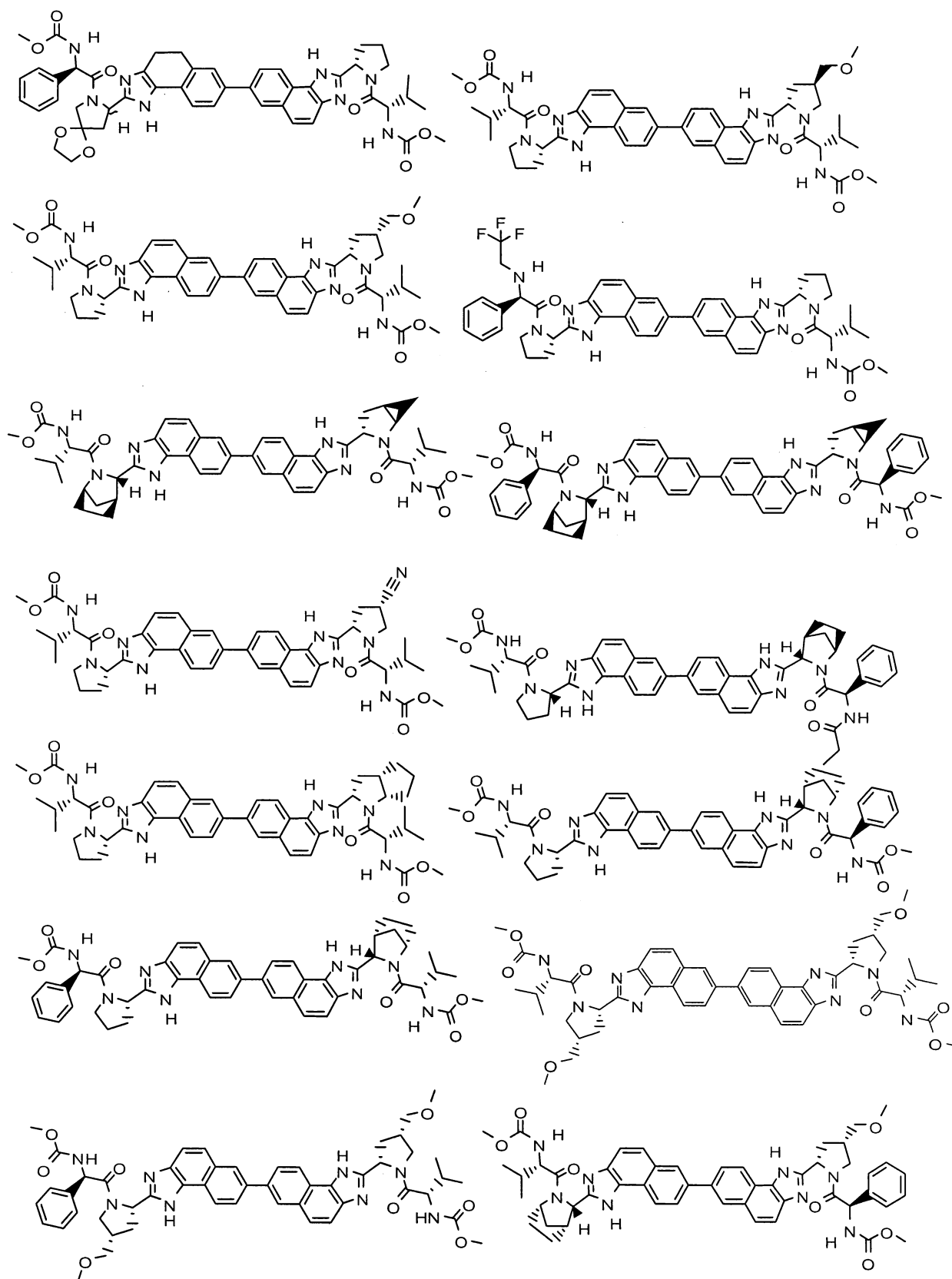


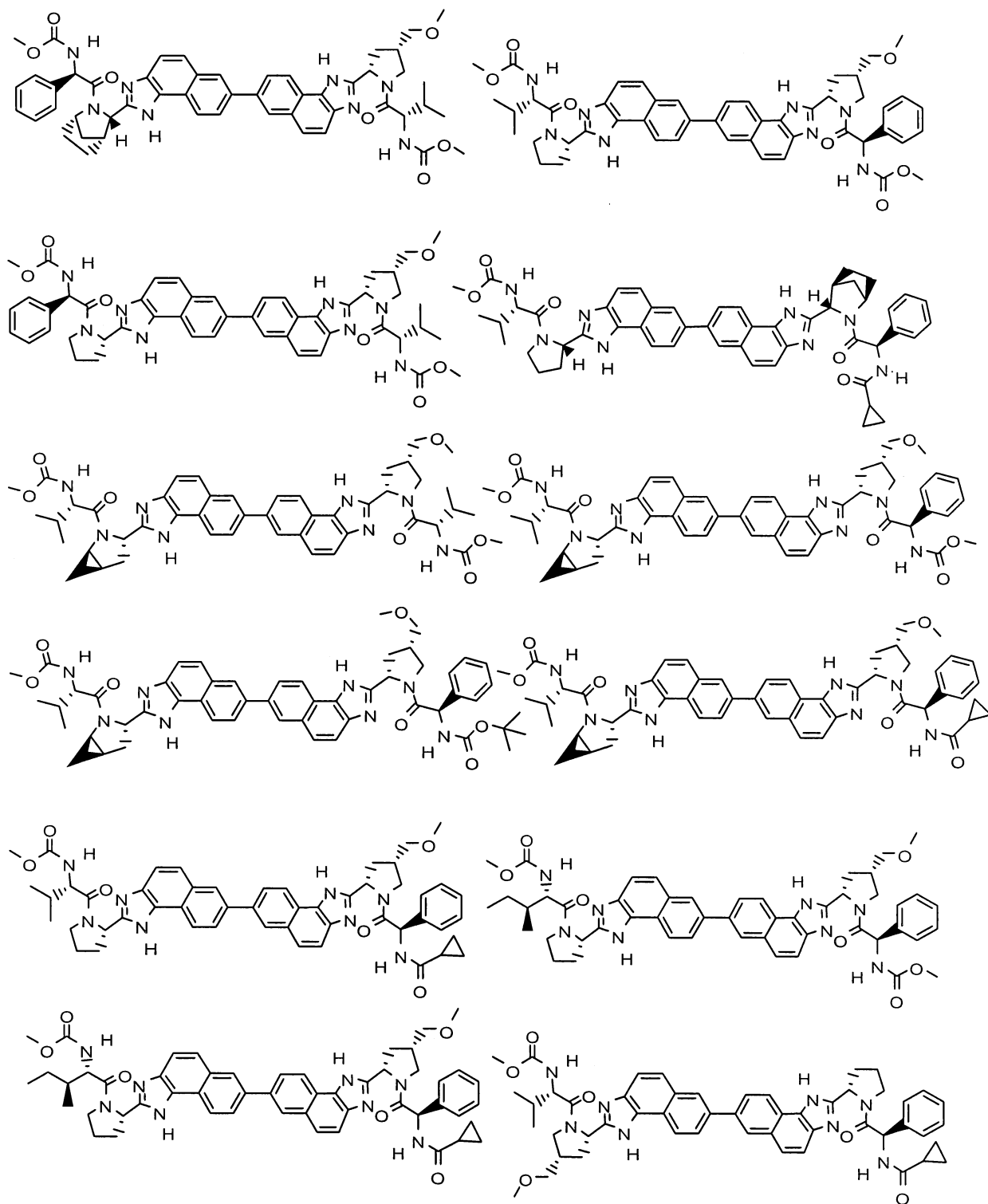
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất được điều chế theo các ví dụ ở đây là hợp chất của phương án B, hoặc muối hoặc tiền dược chất của chúng.

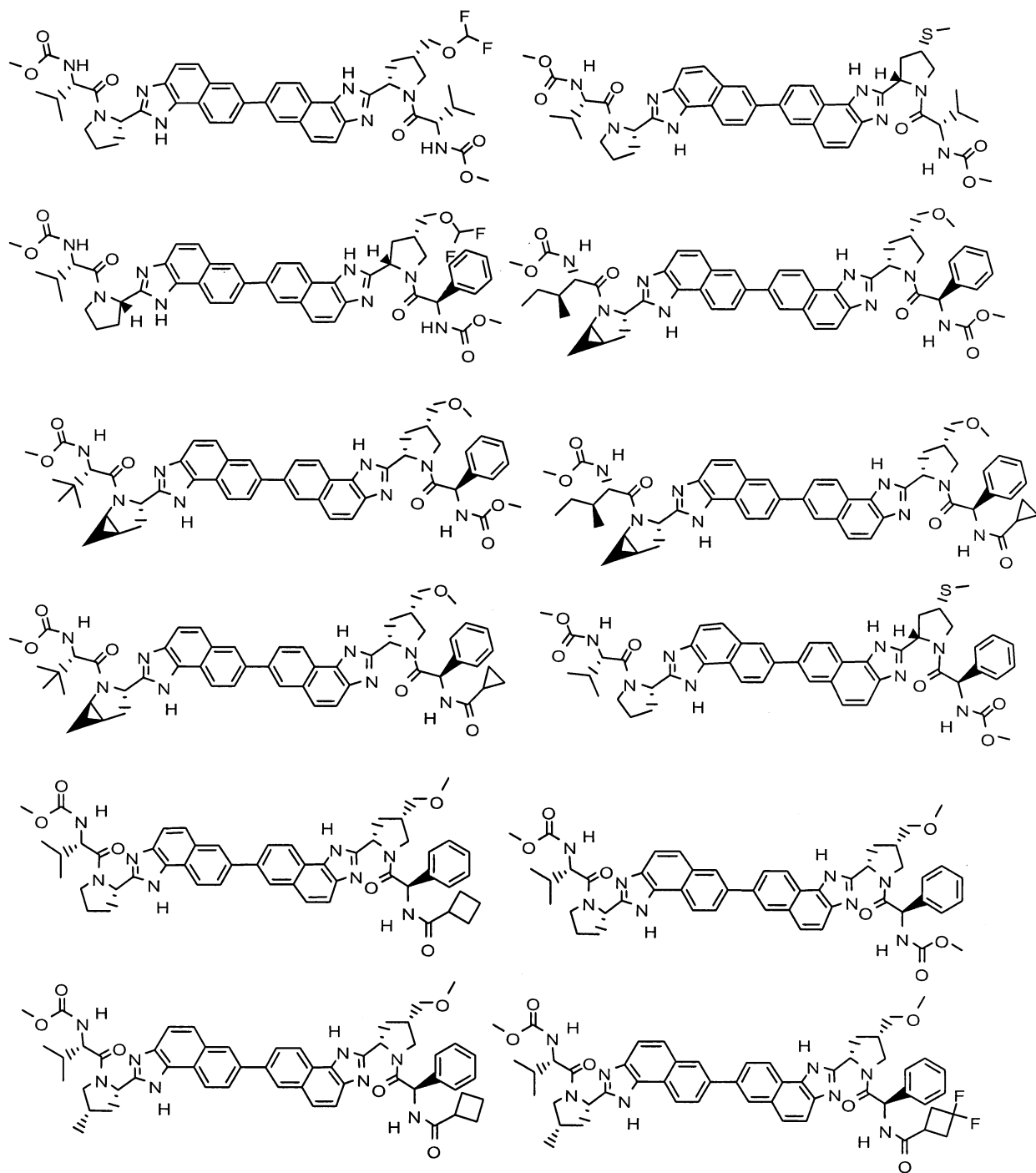
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất:

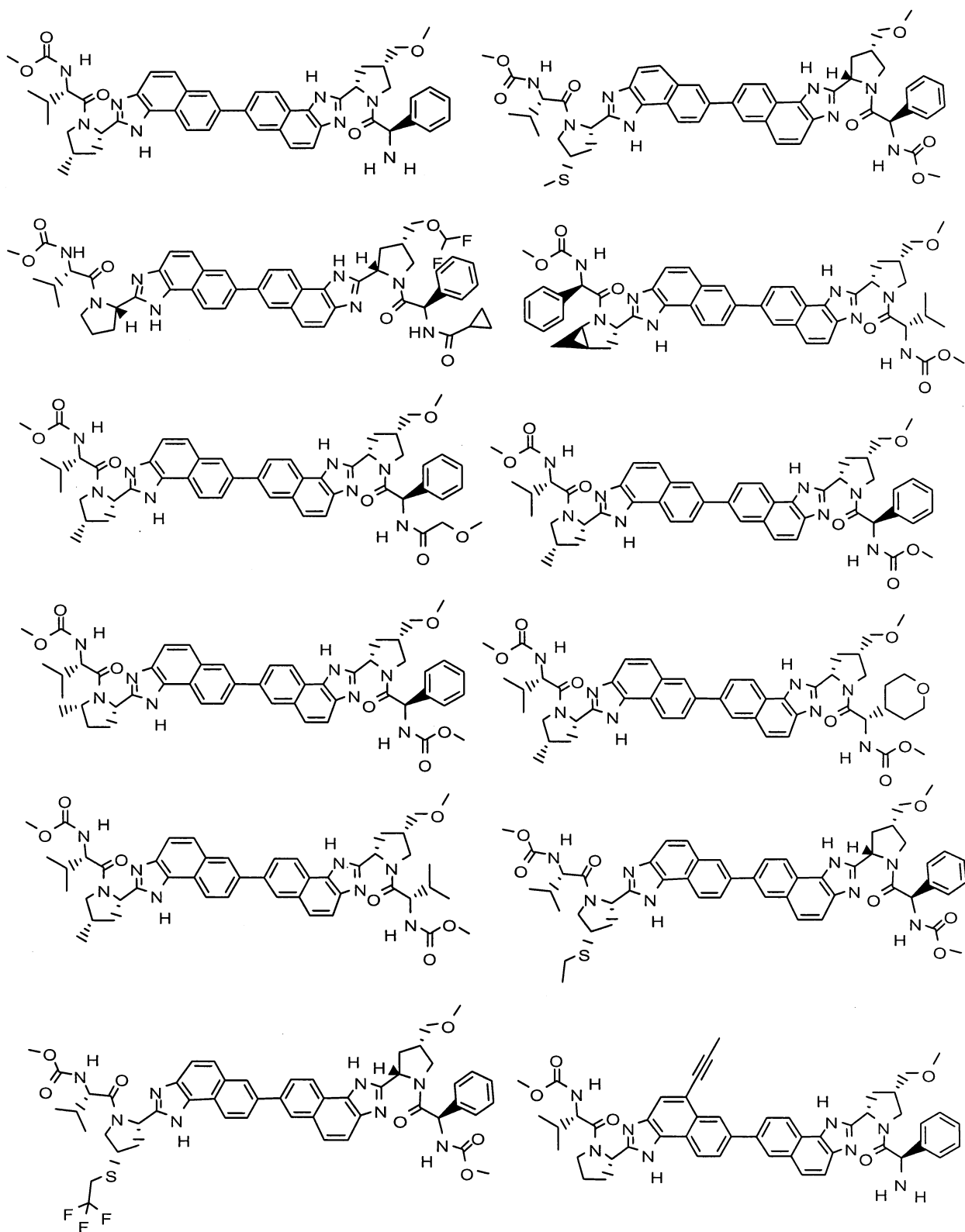


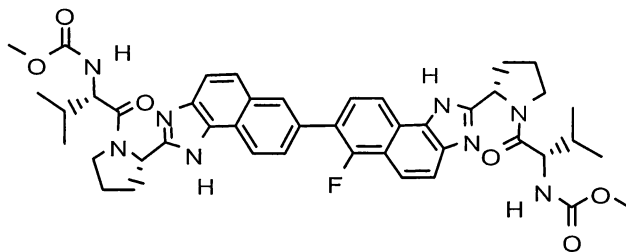
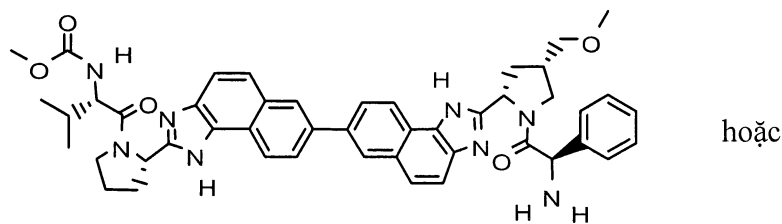








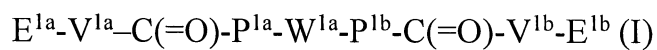




hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

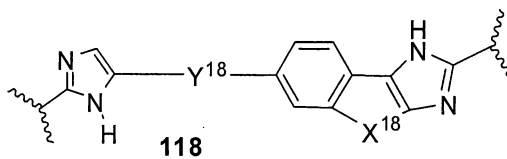
Phương án cụ thể C

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

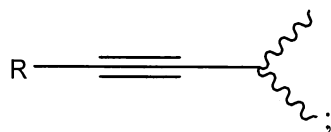


trong đó:

nhóm W^{1a} là:



trong đó nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xiano, và

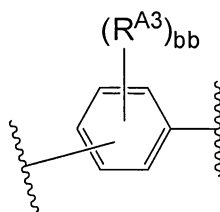


trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

X^{18} là $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{OCH}_2-$;

Y^{18} được chọn từ A^0 , A^1 , A^2 , A^3 , A^7 , A^{15} , A^{16} và A^{20} ;

mỗi nhóm A^0 độc lập là:



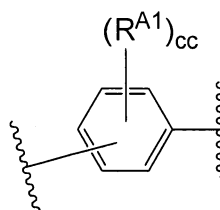
trong đó:

mỗi nhóm R^{A3} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, arylalkoxycarbonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) alkyl và (NR^aR^b) carbonyl; mỗi nhóm R^a và R^b được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl; và

mỗi bb độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; hoặc

mỗi nhóm A^0 độc lập là vòng dị vòng có 6 nguyên tử chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nito, trong đó vòng này được thế tùy ý bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm R^{A3} ;

mỗi nhóm A^1 độc lập là:



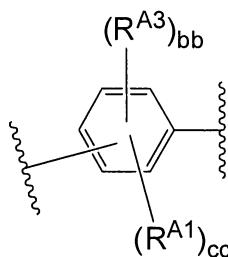
trong đó:

mỗi nhóm R^{A1} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, nitro, SOR^4 , SO_2R^4 , $-alkylSO_2R^4$, haloalkoxy, xyanoalkyl, $NR^4SO_2R^4$, xycloalkyl, (halo)xycloalkyl, nhóm dị vòng, (xycloalkyl)alkyl, (heteroxycle)alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, nhóm dị vòng và xycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm halo; và

mỗi nhóm R^4 được chọn độc lập từ H, alkyl, haloalkyl, aryl và arylalkyl;

mỗi cc độc lập là 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi nhóm A^2 độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{A1} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, nitro, SOR^4 , SO_2R^4 , -alkyl SO_2R^4 , haloalkoxy, xyanoalkyl, $NR^4SO_2R^4$, xycloalkyl, (halo)xycloalkyl, nhóm dị vòng, (xycloalkyl)alkyl, (heteroxycle)alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, nhóm dị vòng và xycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm halo;

mỗi nhóm R^{A3} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, arylalkoxycarbonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) alkyl và (NR^aR^b) carbonyl; mỗi nhóm R^a và R^b được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl;

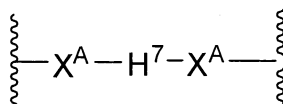
mỗi nhóm R^4 được chọn độc lập từ H, alkyl, haloalkyl, aryl và arylalkyl;

R^a và R^b được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl và heteroxyclylalkyl;

mỗi bb là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; mỗi cc là 1, 2, 3 hoặc 4; và tổng của bb và cc là 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi nhóm A^3 độc lập là vòng dị vòng có 6 nguyên tử chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, trong đó vòng này được thế bằng một nhóm R^{A1} , và trong đó nhóm này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{A3} ;

mỗi nhóm A^7 độc lập là:

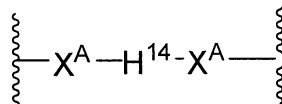


trong đó:

mỗi nhóm H^7 độc lập là vòng dị vòng có 5 nguyên tử, mà nhóm H^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{A1} và R^{A3} ; và

mỗi nhóm X^A độc lập là O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, allenyl, alkynyl, hoặc vắng mặt, và mỗi nhóm R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H hoặc alkyl;

mỗi nhóm A¹⁵ độc lập là:

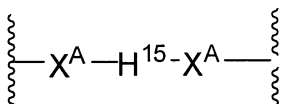


trong đó:

mỗi nhóm H¹⁴ độc lập là vòng cacbon có 3 vòng no hoặc chưa no một phần hoặc vòng hợp nhất chưa no, mà vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm oxo, R^{A1} và R^{A3}; và

mỗi nhóm X^A độc lập là O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, allenyl, alkynyl, hoặc vắng mặt và mỗi nhóm R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro hoặc alkyl;

mỗi nhóm A¹⁶ độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm H¹⁵ độc lập là dị vòng có 3 vòng no hoặc chưa no một phần hoặc vòng hợp nhất chưa no, mà dị vòng này chứa ít nhất một nguyên tử khác loại trong hệ thống vòng, mà hệ thống vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{A1} và R^{A3}; và

mỗi nhóm X^A độc lập là O, NR, SO, SO₂, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, allenyl, alkynyl, hoặc vắng mặt, và mỗi nhóm R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro hoặc alkyl;

mỗi nhóm A²⁰ độc lập là vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 nguyên tử mà vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{A1} và R^{A3};

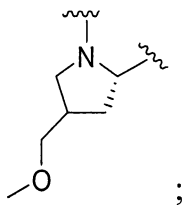
E^{1a} là E⁰, E¹ hoặc E², hoặc E^{1a}-V^{1a} liên kết với nhau là R^{9a};

E^{1b} là E⁰, E¹ hoặc E², hoặc E^{1b}-V^{1b} liên kết với nhau là R^{9b};

V^{1a} là V⁰ hoặc E^{1a}-V^{1a} liên kết với nhau là R^{9a};

V^{1b} là V⁰ hoặc E^{1b}-V^{1b} liên kết với nhau là R^{9b};

một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



và một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ P^0 , P^1 , P^3 , P^5 , P^6 , P^7 , P^8 , P^{10} , P^{12} , P^{15} , P^{18} , P^{19} và P^{30} ;

mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl-, (NR^eR^f) alkylcarbonyl-, (NR^eR^f) carbonyl-, (NR^eR^f) sulfonyl-, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

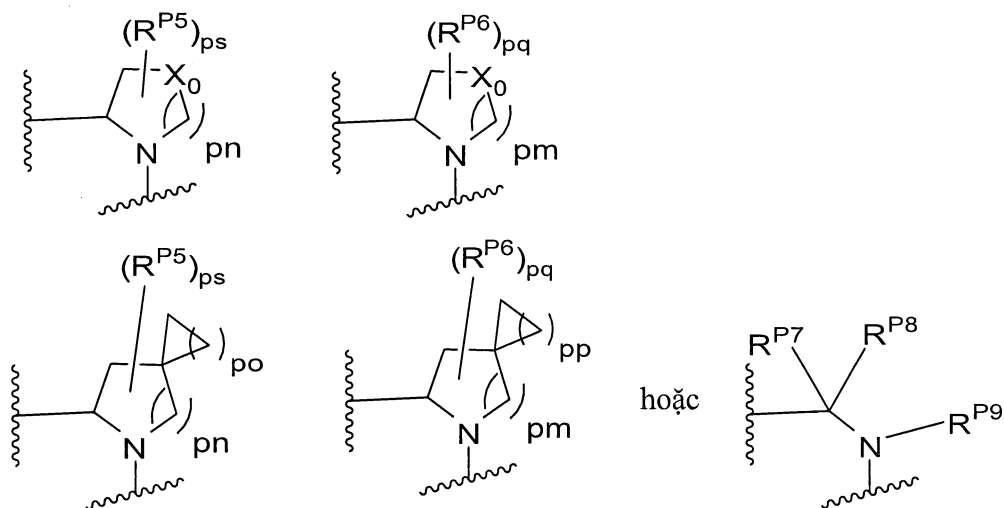
mỗi nhóm E^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, $-NH$ haloalkyl, aryl và heteroxycyl;

mỗi nhóm E^2 độc lập là $-NHR^{Ef}$, trong đó nhóm R^{Ef} là xycloalkylcarbonyl hoặc xycloalkyloxycarbonyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxy carbonylalkyl, alkylsulfonylalkyl, arylalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, $NR^{V01}R^{V01}CO$ alkyl, trong đó mỗi nhóm R^{V01} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm

arylalkyl còn được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thể tùy ý bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm dị aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)alkyl-$, oxo và $-P(O)(OR^{VO2})_2$, trong đó mỗi nhóm R^{VO1} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxycylalkyl không thay thế, và trong đó nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của các nhóm arylcarbonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkyl và heteroxycylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxycyl có thể được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxycyl thứ hai, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)alkyl-$ và oxo, trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxycylalkyl không thay thế, và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxycyl thứ hai, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkyl và heteroxycylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm P^0 độc lập là:



trong đó:

X_0 được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} và $C(R^{P10})_2$; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH_2 , CHR^{P10} và $C(R^{P10})_2$;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

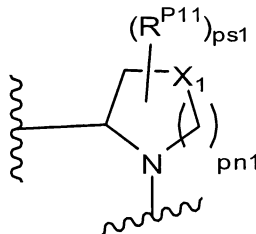
po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm R^{P7} và R^{P8} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl, và $(NR^{Pa}R^{Pb})alkyl$; hoặc R^{P7} và R^{P8} , cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử

khác loại được chọn từ NR^{Pz} , O và S; trong đó nhóm R^{Pz} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

R^{P9} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm P^1 độc lập là:



trong đó:

X_1 được chọn từ nhóm bao gồm O, S, $\text{S}(\text{O})$, SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} và $\text{C}(\text{R}^{\text{P10}})_2$; với điều kiện khi pn là 0, thì X được chọn từ CH_2 , CHR^{P10} và $\text{C}(\text{R}^{\text{P10}})_2$;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-\text{NR}^{\text{Pa}}\text{R}^{\text{Pb}}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

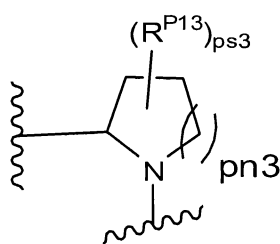
ít nhất một nhóm R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})\text{sulfonyl}$, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocyclyloxyalkyloxy, $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})\text{alkyloxy}$, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-\text{NR}^{\text{hh}}\text{R}^{\text{h}}$, $(\text{NR}^{\text{hh}}\text{R}^{\text{h}})\text{alkyl}$, $(\text{NR}^{\text{hh}}\text{R}^{\text{h}})\text{carbonyl}$ -, trong đó mỗi nhóm R^{h} độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^{h} , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl,

(NR^hR^h)sulfonyl, heteroarylsulfonyl, -S(=O)₂R^h, -C(=O)R^h, -C(=O)NR^hR^h; và nhóm R^{P11} còn lại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P100}, xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h)sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h)alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo và heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{P100} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{P101}R^{P102}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và mỗi nhóm R^{P101} và R^{P102} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{P101} và R^{P102} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

ps1 là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn1 là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P³ độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

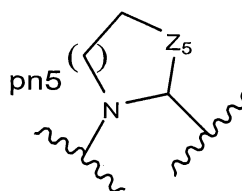
mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5}, xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h)sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h)alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng,

heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

ps3 là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn3 là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} , mà nhóm này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và khi hai nhóm R^{P15} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có từ 3 đến 6 nguyên tử;

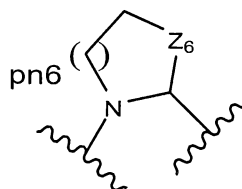
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pn3 là 0, 1 hoặc 2;

Z_5 là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ mà chúng gắn vào mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} , mà nhóm này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

Z_6 là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

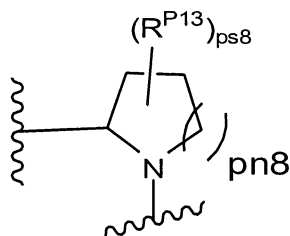
$pn6$ là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xianoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ mà chúng gắn vào mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xianoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^7 là vòng dị vòng có 2 vòng cầu có từ 5 đến 15 nguyên tử, mà vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức I thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P67} và R^{P207} ; trong đó nhóm R^{P67} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{P205}R^{P206}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; mỗi nhóm R^{P205} và R^{P206} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{P205} và R^{P206} cùng nguyên tử mà

chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng; và mỗi nhóm R^{P207} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl-, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$;

mỗi nhóm P^8 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

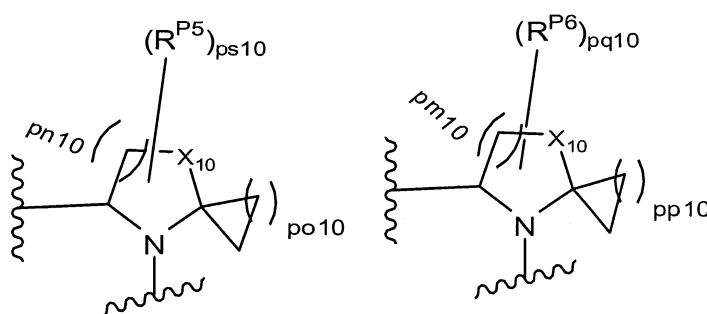
$ps8$ là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

$pn8$ là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó ít nhất một trong hai nhóm R^{P13} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P^{10} độc lập là:



trong đó:

X_{10} được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và -NR^{Pa}R^{Pb}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

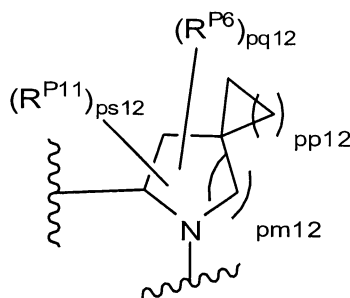
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq10 và ps10 độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm10 và pn10 độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po10 và pp10 độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P¹² độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq12 độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm12 độc lập là 0, 1 hoặc 2;

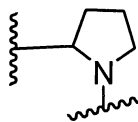
pp12 độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps12 là 1, 2, 3 hoặc 4;

R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl-, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl-, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P1} còn lại được chọn độc lập từ R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy,

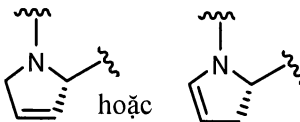
alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^{15} là:



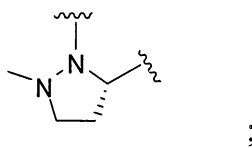
mà nhóm này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfanyl, alkylsulfanylalkyl, xyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{18} là:

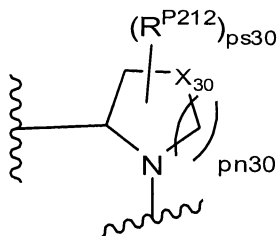


mà nhóm này được thể tùy ý bằng heteroxyclylalkyl, heteroxyclyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl cùng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{19} là:



mỗi nhóm P^{30} độc lập là vòng có công thức:



ps_{30} là 2;

pn_{30} là 0, 1 hoặc 2;

X_{30} được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂ hoặc CH₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X là CH₂.

mỗi nhóm R^{P212} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkyl-, alkoxyalkyl-, hydroxyalkyl-, alkyl-S-alkyl-, sulfanylalkyl-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, alkyl-SO₂-alkyl, khi hai nhóm R^{P212} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử;

mỗi nhóm R^{9a} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alkenyl, (NR^cR^d)alkyl và (NR^cR^d)carbonyl; R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f)alkyl-, (NR^eR^f)alkylcarbonyl-, (NR^eR^f)carbonyl-, (NR^eR^f)sulfonyl-, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^XR^Y, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm -NR^eR^f; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxyalkyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế, heteroxycylalkyl không thay thế, (NR^XR^Y)alkyl- và (NR^XR^Y)carbonyl-; R^X và R^Y được chọn độc lập từ

nhóm bao gồm hydro, alkoxy carbonyl, alkyl, alkyl carbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxy carbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế và $(NR^X R^Y)$ carbonyl-, trong đó nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm R^{9b} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkoxy carbonyl alkyl, alkyl, alkyl carbonyl alkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkenyl, heteroxyclylalkoxy, heteroxyclylalkyl, heteroxyclyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^e R^d$, $(NR^e R^d)$ alkenyl, $(NR^e R^d)$ alkyl và $(NR^e R^d)$ carbonyl; R^e và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxy carbonyl, alkoxy alkyl carbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkyl carbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkyl carbonyl, aryl carbonyl, aryloxy carbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxy carbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxy carbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl carbonyl, heteroxyclyl carbonyl, heteroxyclyloxy carbonyl, hydroxy alkyl carbonyl, $(NR^e R^f)$ alkyl-, $(NR^e R^f)$ alkyl carbonyl-, $(NR^e R^f)$ carbonyl-, $(NR^e R^f)$ sulfonyl-, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkyl carbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkyl carbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^e R^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkyl carbonyl, aryl carbonyl, aryloxy carbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxy carbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkyl carbonyl, heteroxyclyl carbonyl, và heteroxyclyloxy carbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế, heteroxyclylalkyl không thay thế, $(NR^X R^Y)$ alkyl- và $(NR^X R^Y)$ carbonyl-; R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy carbonyl, alkyl, alkyl carbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxy carbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay

thể, heterocyclyl không thay thế và $(NR^{X'}R^{Y'})$ carbonyl-, trong đó $R^{X'}$ và $R^{Y'}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, nhóm X^{18} là $-\text{CH}=\text{CH}-$.

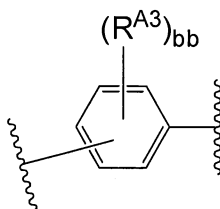
Theo một phương án cụ thể, nhóm X^{18} là $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Theo một phương án cụ thể, nhóm X^{18} là $-\text{OCH}_2-$.

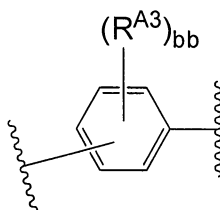
Theo một phương án cụ thể, nhóm Y^{18} được chọn từ A^0 và A^1 .

Theo một phương án cụ thể, nhóm Y^{18} được chọn từ A^0 .

Theo một phương án cụ thể, nhóm Y^{18} là:



trong đó mỗi nhóm R^{A3} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, arylalkoxycarbonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, (NR^aR^b) alkyl và (NR^aR^b) carbonyl; mỗi nhóm R^a và R^b được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, alkenyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heterocyclyl và heterocyclylalkyl; và bb độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4.



Theo một phương án cụ thể, nhóm Y^{18} là:

trong đó mỗi nhóm R^{A3} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, arylalkoxycarbonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkyl, hydroxyl và hydroxyalkyl; và bb độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4.

Theo một phương án cụ thể, nhóm Y^{18} là phenyl.

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là -N(H)(alkoxycarbonyl).

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là -N(H)C(=O)OMe.

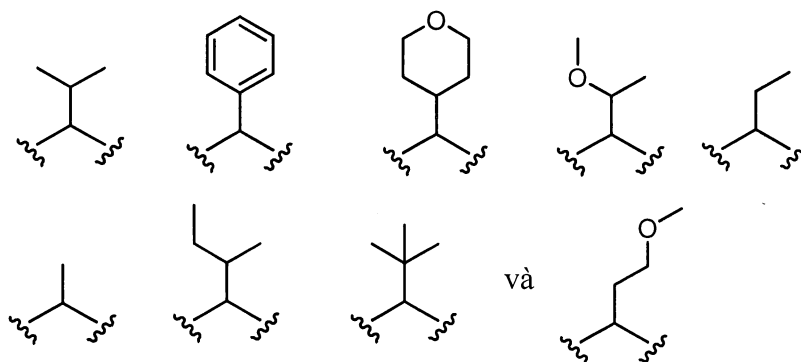
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là -N(H)(xycloalkylcarbonyl) hoặc -N(H)(xycloalkyloxycarbonyl).

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là xyclopropylcarbonylamino, xyclobutylcarbonylamino, xyclopropyloxycarbonylamino hoặc xyclobutyloxycarbonylamino.

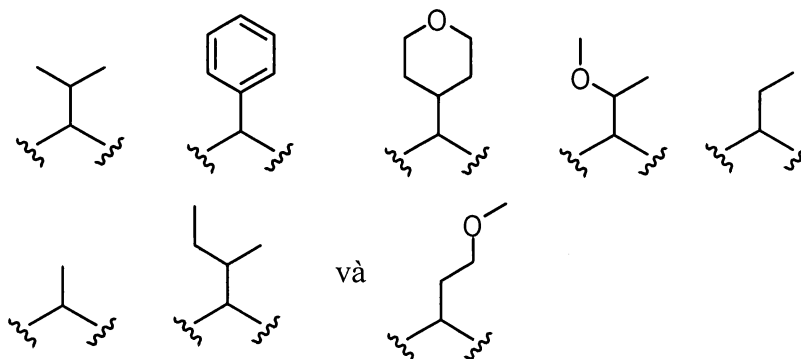
Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm E^{1a} và E^{1b} được chọn độc lập từ xyclopropylcarbonylamino, xyclobutylcarbonylamino, xyclopropyloxycarbonylamino và methoxycarbonylamino.

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} là V⁰.

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:

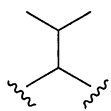


Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:

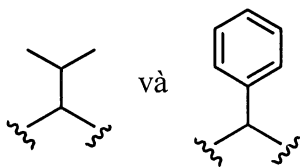


Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} là:

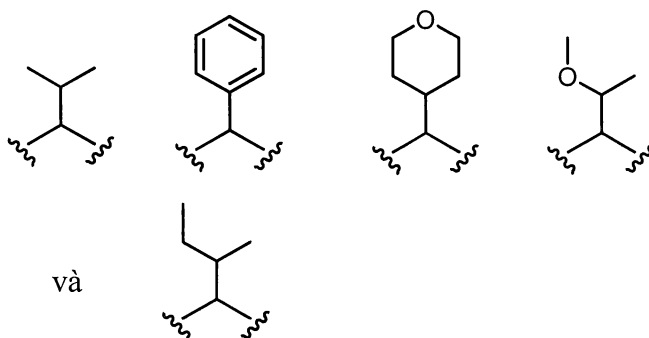
21299



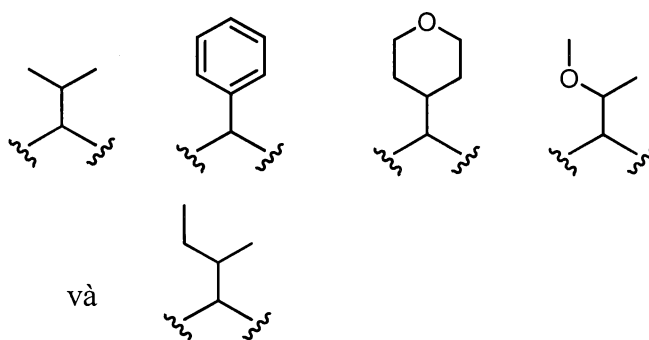
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



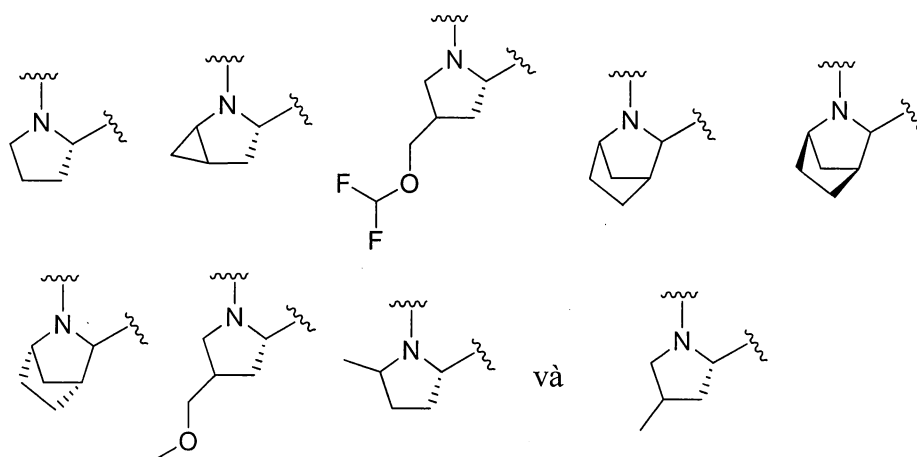
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn độc lập từ:

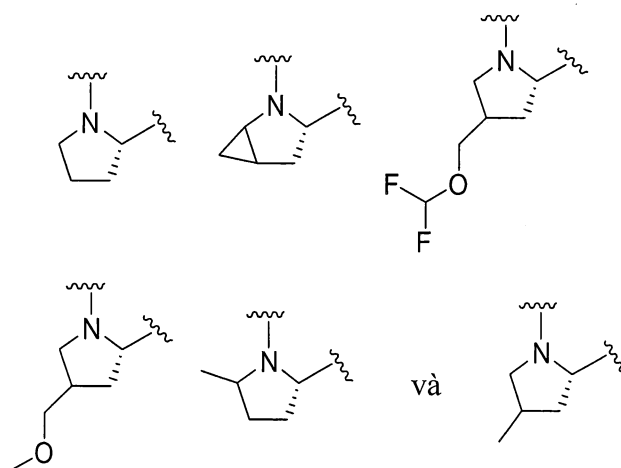


Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn độc lập từ:

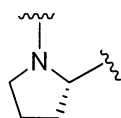


Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là P^0 .

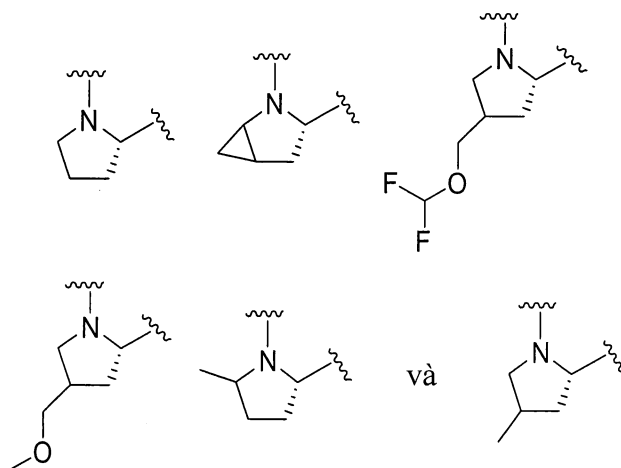
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ:



Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



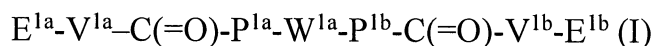
Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn độc lập từ:



Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất được điều chế theo các ví dụ ở đây là hợp chất của phương án cụ thể C, hoặc muối hoặc tiền dược chất của chúng.

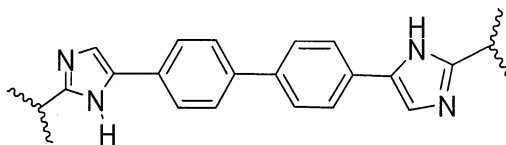
Phương án cụ thể D

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

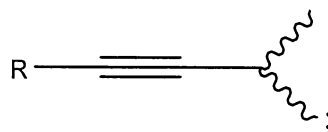


trong đó:

nhóm W^{1a} có công thức:



và nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

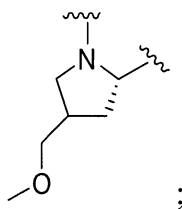
E^{1a} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



và nhóm còn lại được chọn từ P^0 , P^1 , P^3 , P^5 , P^6 , P^7 , P^8 , P^{10} , P^{12} , P^{15} , P^{18} , P^{19} và P^{30} ;

mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl,

xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^{ef})alkyl$ -, $(NR^{ef})alkylcarbonyl$ -, $(NR^{ef})carbonyl$ -, $(NR^{ef})sulfonyl$ -, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^{ef}$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

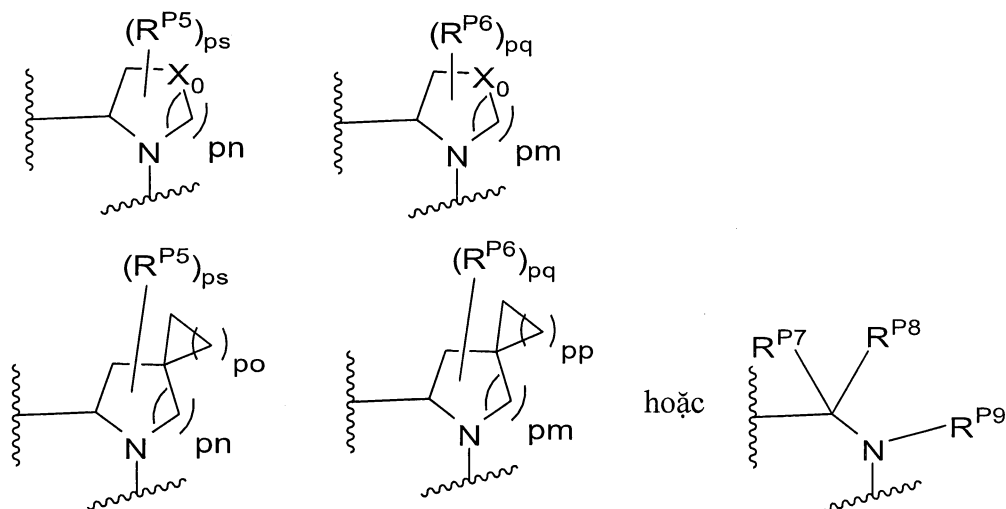
mỗi nhóm E^1 độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, $-NHhaloalkyl$, aryl và heteroxycyl;

mỗi nhóm E^2 độc lập là $-NHR^{ef}$, trong đó nhóm R^{ef} là xycloalkylcarbonyl hoặc xycloalkyloxycarbonyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, arylalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, $NR^{V01}R^{V01}COalkyl$, trong đó mỗi nhóm R^{V01} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)alkyl$ -, oxo và $-P(O)(OR^{V02})_2$, trong đó mỗi nhóm R^{V01} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxycylalkyl không thay thế, và trong đó nhóm

aryl thứ hai, phần aaryl của nhóm arylalkyl, phần aaryl của các nhóm arylcarbonyl, heterocyclyl, và phần heterocyclyl của các nhóm heterocyclylalkyl và heterocyclylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heterocyclyl có thể được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aaryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heterocyclyl thứ hai, heterocyclylalkyl, heterocyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)alkyl-$ và oxo, trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heterocyclylalkyl không thay thế, và trong đó nhóm aaryl, phần aaryl của nhóm arylalkyl; phần aaryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heterocyclyl thứ hai, và phần heterocyclyl của các nhóm heterocyclylalkyl và heterocyclylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm P^0 độc lập là:



trong đó:

X_0 được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aaryl, halo, haloalkyl, hydroxyl và $-NR^a R^b$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề,

trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxyl và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

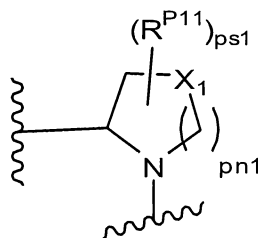
pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm R^{P7} và R^{P8} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl và $(NR^{Pa}R^{Pb})$ alkyl; hoặc R^{P7} và R^{P8} , cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ NR^{Pz} , O và S; trong đó nhóm R^{Pz} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

R^{P9} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm P^l độc lập là:



trong đó:

X_1 được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P10} và C(R^{P10})₂;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxyl và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề,

trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

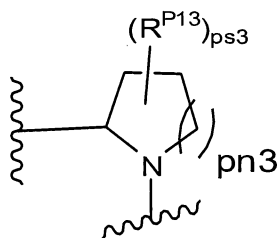
ít nhất một nhóm R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl-, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P100} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclisulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo và heterocyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{P100} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxyl và $-NR^{P101}R^{P102}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề,

trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; mỗi nhóm R^{P101} và R^{P102} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{P101} và R^{P102} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

ps1 là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn1 là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

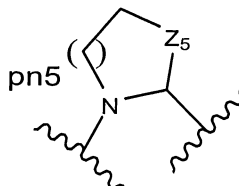
vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyno, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

ps3 là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn3 là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} , mà nhóm này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl,

hydroxyl và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và khi hai nhóm R^{P15} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có từ 3 đến 6 nguyên tử;

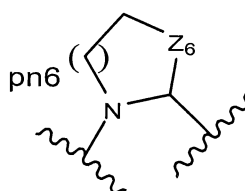
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pn3 là 0, 1 hoặc 2;

Z_5 là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$, mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} , mà nhóm này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxyl và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

Z_6 là O, S, S(=O), S(=O)₂ hoặc NR^f;

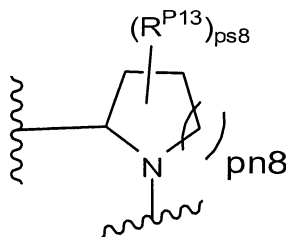
pn6 là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, -S(=O)₂NR^hR^h, -S(=O)₂R^h, C(=O)R^h, C(=O)OR^h, -C(=O)NR^hR^h, mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P⁷ là vòng dị vòng có 2 vòng cầu có từ 5 đến 15 nguyên tử, mà vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức I thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ R^{P67} và R^{P207}; trong đó nhóm R^{P67} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxyl và -NR^{P205}R^{P206}, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; mỗi nhóm R^{P205} và R^{P206} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{P205} và R^{P206} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng; và nhóm R^{P207} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h)sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxyclyloxyalkyloxy, (NR^hR^h)alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl, -NR^{hh}R^h, (NR^{hh}R^h)alkyl, (NR^{hh}R^h)carbonyl-, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h, thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl,

haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$;

mỗi nhóm P^8 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

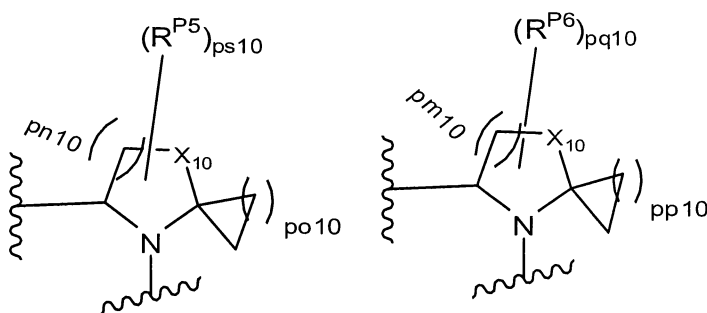
$ps8$ là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

$pn8$ là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxyl và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó ít nhất một trong hai nhóm R^{P13} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P^{10} độc lập là:



trong đó:

X_{10} được chọn từ nhóm bao gồm O, S, $S(O)$, SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} và $C(R^{P10})_2$; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH_2 , CHR^{P10} và $C(R^{P10})_2$;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxyl và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo

thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P5} và R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxyl và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

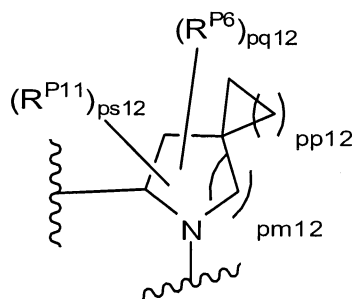
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq10 và ps10 độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm10 và pn10 độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po10 và pp10 độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxyl và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq12 độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

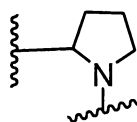
pm12 độc lập là 0, 1 hoặc 2;

pp12 độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps12 là 1, 2, 3 hoặc 4;

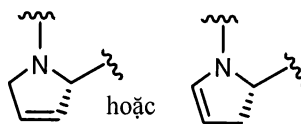
R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxycylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxycyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl-, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl-, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxycylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxycyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^{15} là:



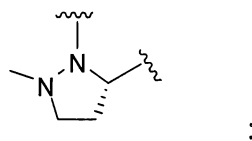
mà nhóm này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfanyl, alkylsulfanylalkyl, xyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{18} là:

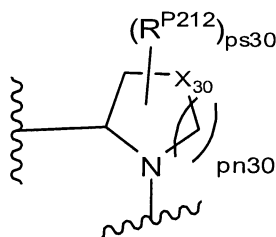


mà nhóm này được thể tùy ý bằng heterocyclalkyl, heterocycloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl cùng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{19} là:



mỗi nhóm P^{30} độc lập là vòng có công thức:



ps_{30} là 2;

pn_{30} là 0, 1 hoặc 2;

X_{30} được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO_2 hoặc CH_2 ; với điều kiện khi pn là 0, thì X là CH_2 .

mỗi nhóm R^{P212} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkyl-, alkoxyalkyl-, hydroxyalkyl-, alkyl-S-alkyl-, sulfanylalkyl-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, alkyl- SO_2 -alkyl, khi hai nhóm R^{P212} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có từ 4 đến 6 nguyên tử;

mỗi nhóm R^{9a} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkoxy carbonylalkyl, alkyl, alkyl carbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heterocycl, heterocyclalkenyl, heterocyclalkoxy, heterocyclalkyl, heterocycloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm

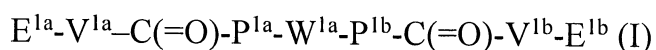
hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl-, (NR^eR^f) alkylcarbonyl-, (NR^eR^f) carbonyl-, (NR^eR^f) sulfonyl-, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế, heteroxyclylalkyl không thay thế, (NR^XR^Y) alkyl- và (NR^XR^Y) carbonyl-; R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế và (NR^XR^Y) carbonyl-, trong đó R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm R^{9b} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkenyl, heteroxyclylalkoxy, heteroxyclylalkyl, heteroxyclyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl,

haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f)alkyl-, (NR^eR^f)alkylcarbonyl-, (NR^eR^f)carbonyl-, (NR^eR^f)sulfonyl-, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^XR^Y, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm -NR^eR^f; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế, heteroxycylalkyl không thay thế, (NR^XR^Y)alkyl- và (NR^XR^Y)carbonyl-; R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế và (NR^XR^Y)carbonyl-, trong đó R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

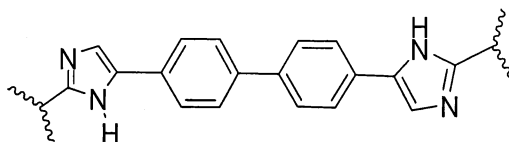
hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

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

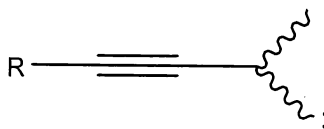


trong đó:

nhóm W^{1a} có công thức:



và nhóm W^{1a} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

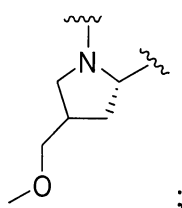
E^{1a} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc E^{1a} - V^{1a} liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc E^{1b} - V^{1b} liên kết với nhau là R^{9b} ;

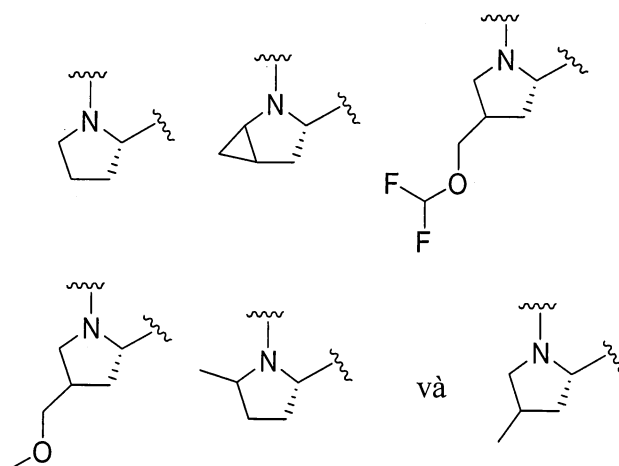
V^{1a} là V^0 hoặc E^{1a} - V^{1a} liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc E^{1b} - V^{1b} liên kết với nhau là R^{9b} ;

một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



và nhóm còn lại được chọn từ:



mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl-, (NR^eR^f) alkylcarbonyl-, (NR^eR^f) carbonyl-, (NR^eR^f) sulfonyl-, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl,

arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxy carbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm E^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, -NHhaloalkyl, aryl và heteroxyclyl;

mỗi nhóm E^2 độc lập là $-NHR^{Ef}$, trong đó nhóm R^{Ef} là xycloalkylcarbonyl hoặc xycloalkyloxy carbonyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxy carbonylalkyl, alkylsulfonylalkyl, arylalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, $NR^{V01}R^{V01}COalkyl$, trong đó mỗi nhóm R^{V01} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; trong đó nhóm alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thể bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm bổ sung được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^XR^Y$, $(NR^XR^Y)alkyl-$, oxo và $-P(O)(OR^{V02})_2$, trong đó mỗi nhóm R^{V01} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không được thể, và trong đó nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxyclyl có thể được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^XR^Y$,

(NR^XR^Y)alkyl- và oxo, trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl và heteroxycylalkyl không thay thế, và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxycyl thứ hai, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkyl và heteroxycylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm R^{9a} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^eR^d, (NR^eR^d)alkenyl, (NR^eR^d)alkyl và (NR^eR^d)carbonyl; R^e và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f)alkyl-, (NR^eR^f)alkylcarbonyl-, (NR^eR^f)carbonyl-, (NR^eR^f)sulfonyl-, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^XR^Y, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng một nhóm -NR^eR^f; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của các nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxyalkyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế, heteroxycylalkyl không thay thế, (NR^XR^Y)alkyl- và (NR^XR^Y)carbonyl-; R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế,

arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế và $(NR^X R^Y)$ carbonyl-, trong đó nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và

mỗi nhóm R^{9b} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkenyl, heteroxyclylalkoxy, heteroxyclylalkyl, heteroxyclyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^e R^d$, $(NR^e R^d)$ alkenyl, $(NR^e R^d)$ alkyl và $(NR^e R^d)$ carbonyl; R^e và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxy, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy, aryloxyalkyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxy, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^e R^f)$ alkyl-, $(NR^e R^f)$ alkylcarbonyl-, $(NR^e R^f)$ carbonyl-, $(NR^e R^f)$ sulfonyl-, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^X R^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^e R^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxy, aryloxyalkyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxy, còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế, heteroxyclylalkyl không thay thế, $(NR^X R^Y)$ alkyl- và $(NR^X R^Y)$ carbonyl-; R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế và $(NR^X R^Y)$ carbonyl-, trong đó nhóm R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

hoặc muối được dùng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là $-N(H)(alkoxycarbonyl)$.

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là $-N(H)C(=O)OMe$.

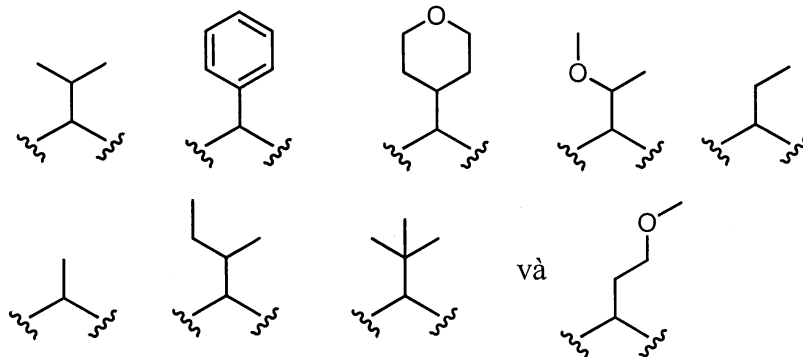
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là $-N(H)(xycloalkylcarbonyl)$ hoặc $-N(H)(xycloalkyloxycarbonyl)$.

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là xyclopropylcarbonylamino, xyclobutylcarbonylamino, xyclopropyloxycarbonylamino hoặc xyclobutyloxycarbonylamino.

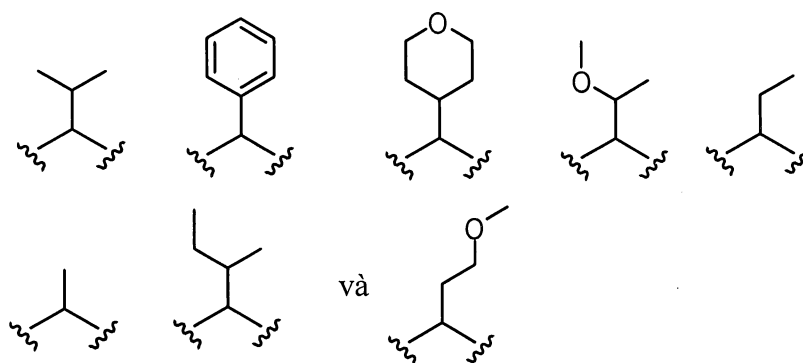
Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm E^{1a} và E^{1b} được chọn độc lập từ xyclopropylcarbonylamino, xyclobutylcarbonylamino, xyclopropyloxycarbonylamino và methoxycarbonylamino.

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} là V^0 .

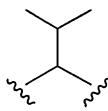
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



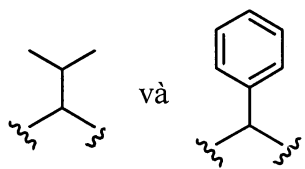
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



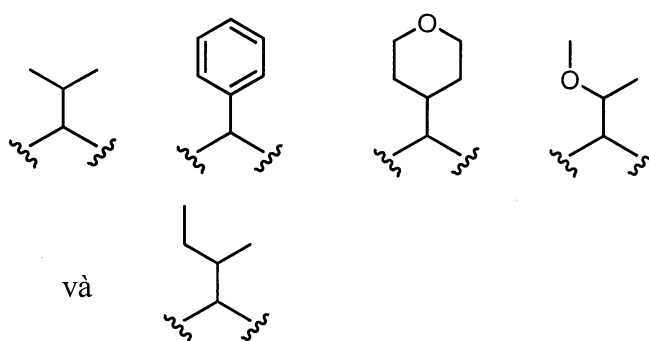
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} là:



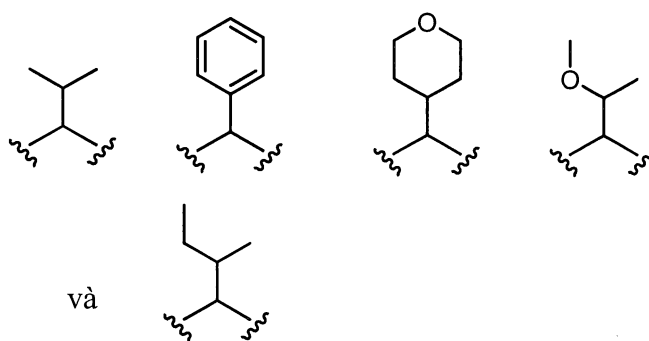
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



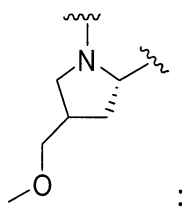
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



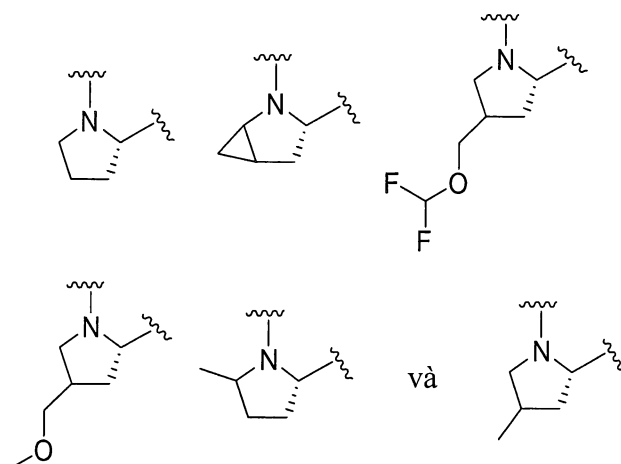
Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn độc lập từ:



Theo một phương án cụ thể, một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:

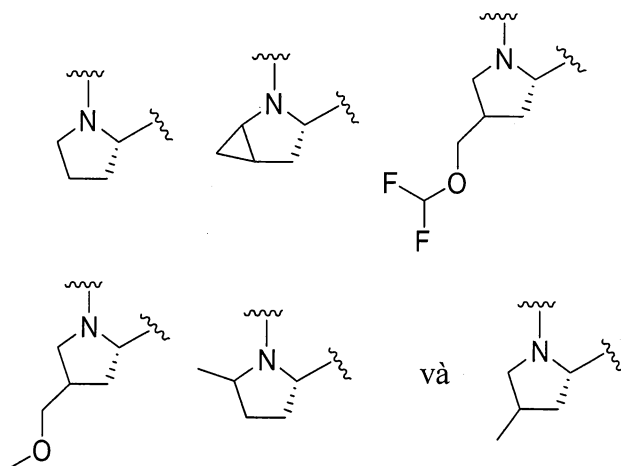


và nhóm còn lại được chọn từ:

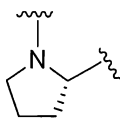


Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là P⁰.

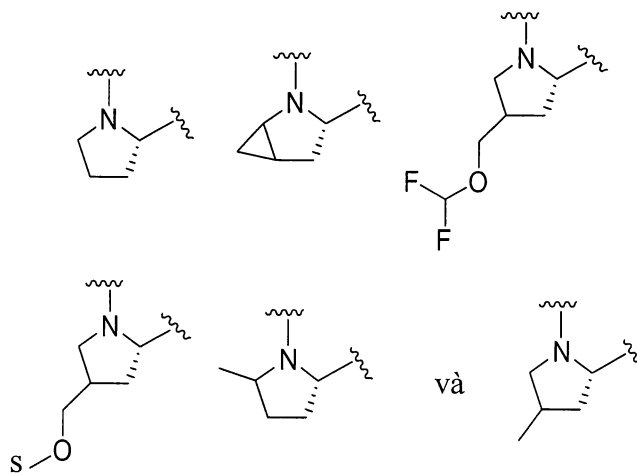
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ:



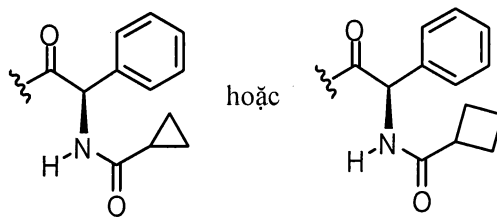
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn độc lập từ:



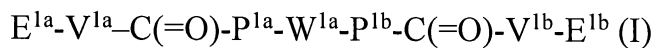
Theo một phương án cụ thể, E^{1a}-V^{1a} liên kết với nhau là R^{9a} hoặc E^{1b}-V^{1b} liên kết với nhau là R^{9b}; trong đó R^{9a} hoặc R^{9b} được chọn từ:



Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất được điều chế theo các ví dụ ở đây là hợp chất của phương án cụ thể D, hoặc muối hoặc tiền dược chất của chúng.

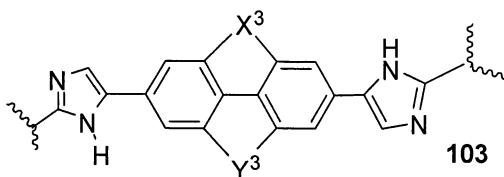
Phương án cụ thể E

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



trong đó:

nhóm W^{1a} có công thức:



X³ là -CH₂-CH₂-, -CH₂-O- hoặc -O-CH₂-;

Y³ là -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂- hoặc -CH=CH-.

và nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xcyano, và



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

Y⁵ là -O-CH₂- hoặc -CH₂-O-;

X⁵ là -CH₂-CH₂- hoặc -CH=CH-;

E^{1a} là E⁰, E¹ hoặc E², hoặc E^{1a}-V^{1a} liên kết với nhau là R^{9a};

E^{1b} là E⁰, E¹ hoặc E², hoặc E^{1b}-V^{1b} liên kết với nhau là R^{9b};

V^{1a} là V⁰ hoặc E^{1a}-V^{1a} liên kết với nhau là R^{9a};

V^{1b} là V⁰ hoặc E^{1b}-V^{1b} liên kết với nhau là R^{9b};

P^{1a} được chọn từ $P^0, P^1, P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{10}, P^{12}, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} ;

P^{1b} được chọn từ $P^0, P^1, P^3, P^5, P^6, P^7, P^8, P^{10}, P^{12}, P^{15}, P^{18}, P^{19}$ và P^{30} ;

mỗi nhóm E^0 độc lập là $-NR^{Ec}R^{Ed}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl-, (NR^eR^f) alkylcarbonyl-, (NR^eR^f) carbonyl-, (NR^eR^f) sulfonyl-, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó, nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxyclyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

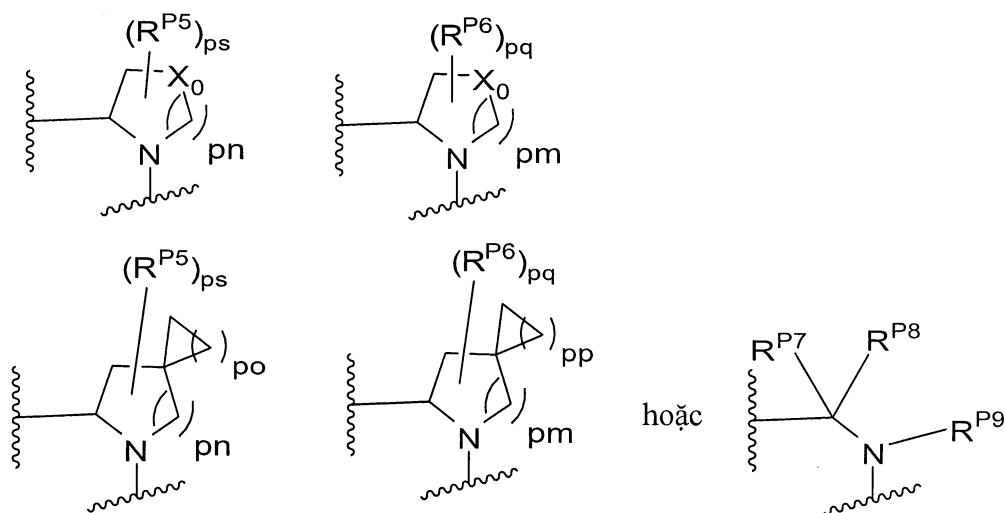
mỗi nhóm E^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, $-NH$ haloalkyl, aryl và heteroxyclyl;

mỗi nhóm E^2 độc lập là $-NHR^{Ef}$, trong đó nhóm R^{Ef} là xycloalkylcarbonyl hoặc xycloalkyloxycarbonyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, arylalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, $NR^{V01}R^{V01}CO$ alkyl, trong đó mỗi nhóm R^{V01} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thế bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế được chọn

độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)alkyl-$, oxo và $-P(O)(OR^{VO2})_2$, trong đó mỗi nhóm R^{VO1} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không thay thế, và trong đó nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^X R^Y$, $(NR^X R^Y)alkyl-$ và oxo, trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl và heteroxyclylalkyl không thay thế, và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heteroxyclyl thứ hai, và phần heteroxyclyl của nhóm heteroxyclylalkyl và heteroxyclylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm P^0 độc lập là:



trong đó:

X_0 được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} và $C(R^{P10})_2$; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH_2 , CHR^{P10} và $C(R^{P10})_2$;

mỗi nhóm $R^{P^{10}}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxyl và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P^5} và R^{P^6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxyl và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq và ps độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

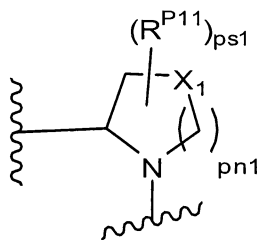
pm và pn độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po và pp độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm R^{P^7} và R^{P^8} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl, và $(NR^{Pa}R^{Pb})$ alkyl; hoặc R^{P^7} và R^{P^8} , cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 nguyên tử tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ NR^{Pz} , O và S; trong đó nhóm R^{Pz} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

R^{P^9} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm P^1 độc lập là:



trong đó:

X_1 được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR^{P¹⁰} và C(R^{P¹⁰})₂; với điều kiện khi pn là 0, thì X được chọn từ CH₂, CHR^{P¹⁰} và C(R^{P¹⁰})₂;

mỗi nhóm R^{P10} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxyl và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

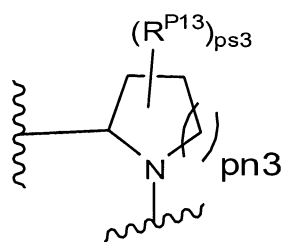
ít nhất một nhóm R^{P11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxycylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heteroxycyloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxycyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl-, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycyloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycyloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại được chọn độc lập từ R^{P100} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxycylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo và heteroxycyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxycyloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{P100} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxyl và $-NR^{P101}R^{P102}$, trong đó

nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và mỗi nhóm R^{P101} và R^{P102} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{P101} và R^{P102} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

ps1 là 1, 2, 3 hoặc 4;

pn1 là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^3 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

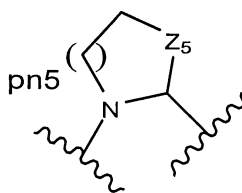
vòng này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo;

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

ps3 là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pn3 là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm P^5 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P15} , mà nhóm này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxyl và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; và khi hai nhóm R^{P15} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có từ 3 đến 6 nguyên tử;

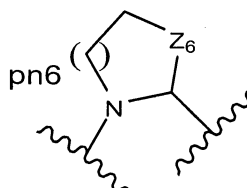
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pn3 là 0, 1 hoặc 2;

Z_5 là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$, mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^6 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

vòng này được thể bằng một hoặc nhiều nhóm oxo và được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm R^{P16} , mà nhóm này được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxyl và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liền kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

Z_6 là O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ hoặc NR^f ;

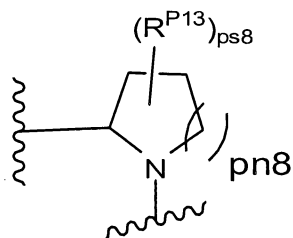
pn_6 là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^f độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$ mà chúng gắn vào mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; hoặc khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^7 là vòng dị vòng có 2 vòng cầu có từ 5 đến 15 nguyên tử, mà vòng này gắn với phần còn lại của hợp chất có công thức I thông qua một liên kết N và một liên kết C; trong đó vòng này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ R^{P67} và R^{P207} ; trong đó nhóm R^{P67} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxyl và $-NR^{P205}R^{P206}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; mỗi nhóm R^{P205} và R^{P206} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{P205} và R^{P206} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng; và nhóm R^{P207} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heterocyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyalkyloxy, heterocycloxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanocycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heterocyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl-, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ

4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heterocycloxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xianoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$;

mỗi nhóm P^8 độc lập là vòng có công thức:



trong đó:

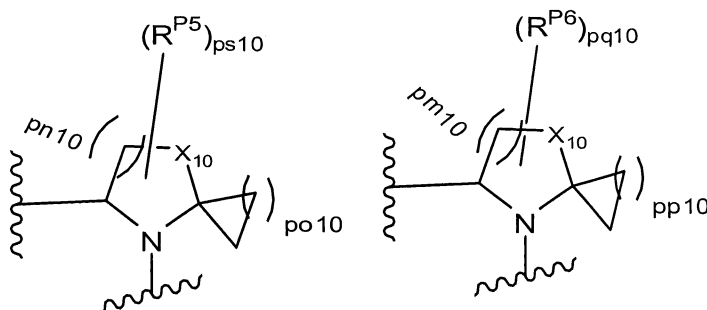
$ps8$ là 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

$pn8$ là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm R^{P13} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxyl và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl; trong đó ít nhất một trong hai nhóm R^{P13} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm P^{10} độc lập là:



trong đó:

X_{10} được chọn từ nhóm bao gồm O, S, $S(O)$, SO_2 , CH_2 , CHR^{P10} và $C(R^{P10})_2$; với điều kiện khi pn hoặc pm là 0, thì X được chọn từ CH_2 , CHR^{P10} và $C(R^{P10})_2$;

mỗi nhóm $R^{P^{10}}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxyl và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{P^5} và R^{P^6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxyl và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

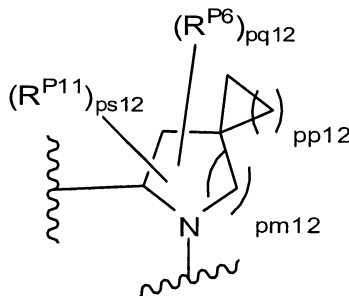
mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq10 và ps10 độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

pm10 và pn10 độc lập là 0, 1 hoặc 2;

po10 và pp10 độc lập là 1, 2 hoặc 3;

mỗi nhóm P^{12} độc lập là:



trong đó:

mỗi nhóm R^{P^6} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxyl và $-NR^{Pa}R^{Pb}$, trong đó nhóm alkyl có thể tùy ý tạo thành vòng hợp nhất có từ 3 đến 6 nguyên tử cùng một nguyên tử cacbon liên kề, trong đó vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử này được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm alkyl;

mỗi nhóm R^{Pa} và R^{Pb} độc lập là H, alkyl, aryl hoặc arylalkyl; hoặc R^{Pa} và R^{Pb} cùng nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng;

pq12 độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

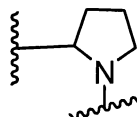
pm12 độc lập là 0, 1 hoặc 2;

pp12 độc lập là 1, 2 hoặc 3;

ps12 là 1, 2, 3 hoặc 4;

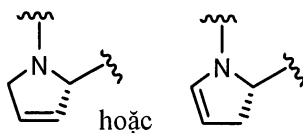
R^{P11} được chọn từ nhóm bao gồm xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$ alkyl-, $(NR^{hh}R^h)$ carbonyl-, trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử; trong đó mỗi nhóm R^{hh} độc lập là aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroarylsulfonyl, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; và nhóm R^{P11} còn lại được chọn độc lập từ R^{P5} , xyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, (NR^hR^h) sulfonyl, heteroxyclylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, haloalkoxy, alkoxyalkyloxy, haloalkoxyalkyloxy, xycloalkoxyalkyloxy, aryloxyalkyloxy, heteroaryloxyakyloxy, heteroxyclooxyalkyloxy, (NR^hR^h) alkyloxy, xyanoalkoxy, xyanoxycloalkyloxy, xycloalkyloxy, oxo, heteroxyclyl; trong đó mỗi nhóm R^h độc lập là -H, alkyl, alkoxyamino, aryl, arylalkyl, nhóm dị vòng, heteroxyclyoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xyanoalkyl, haloalkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, sulfonylalkyl; và khi có hai nhóm R^h , thì hai nhóm này có thể cùng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 15 nguyên tử;

mỗi nhóm P^{15} là:



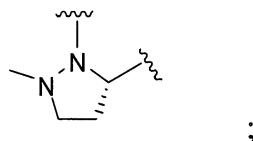
mà nhóm này được thể bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, alkylsulfanyl, alkylsulfanylalkyl, xyanoalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{18} là:

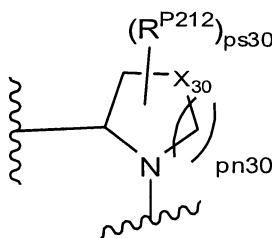


mà nhóm này được thể tùy ý bằng heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl cùng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

mỗi nhóm P^{19} là:



mỗi nhóm P^{30} độc lập là vòng có công thức:



ps_{30} là 2;

pn_{30} là 0, 1 hoặc 2;

X_{30} được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(O), SO_2 hoặc CH_2 ; với điều kiện khi pn là 0, thì X là CH_2 .

mỗi nhóm R^{P212} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkyl-, alkoxyalkyl-, hydroxyalkyl-, alkyl-S-alkyl-, sulfanylalkyl-, aminoalkyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, alkyl- SO_2 -alkyl, khi hai nhóm R^{P212} gắn với cùng một nguyên tử cacbon, thì cùng nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử;

mỗi nhóm R^{9a} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkoxy carbonylalkyl, alkyl, alkyl carbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; R^c và R^d được chọn từ nhóm bao gồm hydro,

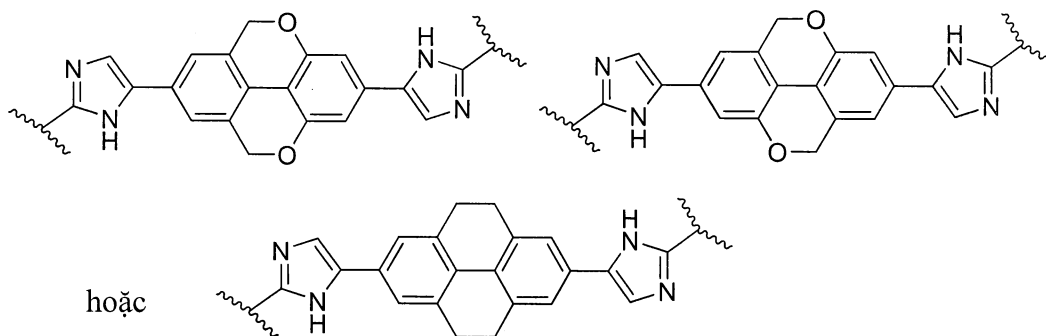
alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl-, (NR^eR^f) alkylcarbonyl-, (NR^eR^f) carbonyl-, (NR^eR^f) sulfonyl-, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$ mà chúng gắn vào và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế, heteroxycylalkyl không thay thế, (NR^XR^Y) alkyl-, và (NR^XR^Y) carbonyl-; R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế và (NR^XR^Y) carbonyl-, trong đó R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm R^{9b} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkenyl, heteroxycylalkoxy, heteroxycylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl,

haloalkoxycarbonyl, heteroxycyl, heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(NR^eR^f)alkyl-$, $(NR^eR^f)alkylcarbonyl-$, $(NR^eR^f)carbonyl-$, $(NR^eR^f)sulfonyl-$, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxycylalkyl, và heteroxycylalkylcarbonyl còn được thế tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$ mà chúng gắn vào và trong đó nhóm aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế, heteroxycylalkyl không thay thế, $(NR^XR^Y)alkyl-$ và $(NR^XR^Y)carbonyl-$; R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxycyl không thay thế, và $(NR^XR^Y)carbonyl-$, trong đó $R^{X'}$ và $R^{Y'}$ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

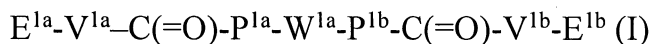
hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, nhóm W^{1a} là:



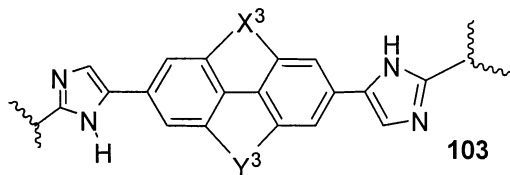
trong đó vòng imidazol biểu thị trong nhóm W^{1a} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, haloalkyl và alkyl.

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

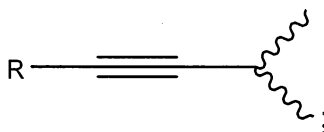


trong đó:

nhóm W^{1a} có công thức:



và nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, xyano, và



trong đó mỗi nhóm R độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

X^3 là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$ hoặc $-\text{O}-\text{CH}_2-$;

Y^3 là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

E^{1a} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

E^{1b} là E^0 , E^1 hoặc E^2 , hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

V^{1a} là V^0 hoặc $E^{1a}-V^{1a}$ liên kết với nhau là R^{9a} ;

V^{1b} là V^0 hoặc $E^{1b}-V^{1b}$ liên kết với nhau là R^{9b} ;

mỗi nhóm E^0 độc lập là $-\text{NR}^{\text{Ec}}\text{R}^{\text{Ed}}$, trong đó mỗi nhóm R^{Ec} và R^{Ed} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(\text{NR}^{\text{eR}^f})\text{alkyl}-$, $(\text{NR}^{\text{eR}^f})\text{alkylcarbonyl}-$, $(\text{NR}^{\text{eR}^f})\text{carbonyl}-$, $(\text{NR}^{\text{eR}^f})\text{sulfonyl}-$, $-\text{C}(\text{NCN})\text{OR}'$ và $-\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng một nhóm $-\text{NR}^{\text{eR}^f}$; và trong đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl,

và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkoxycarbonyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylalkylcarbonyl, heteroxycylcarbonyl, và heteroxycyloxycarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, và nitro;

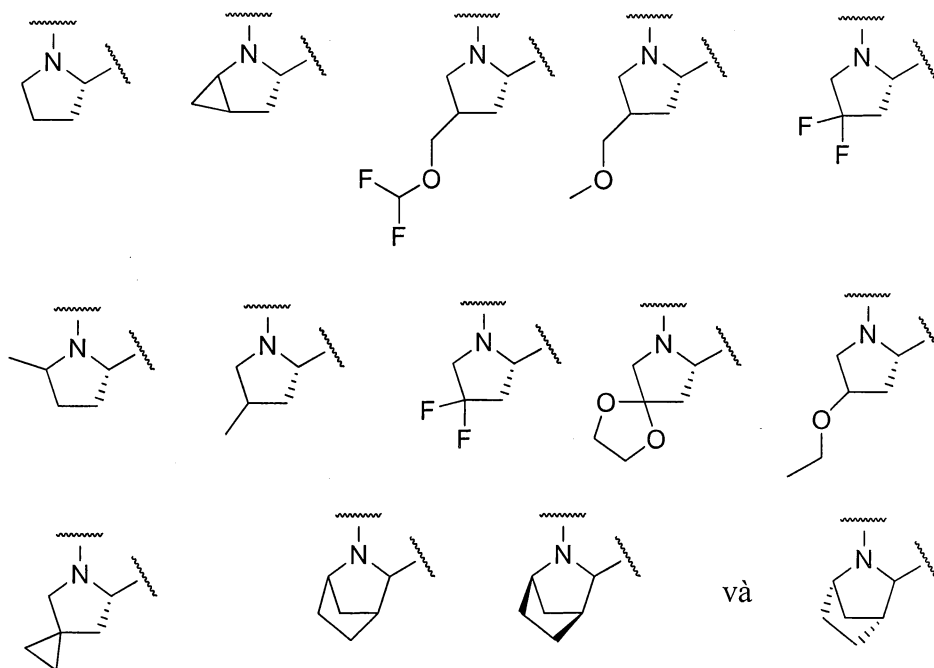
mỗi nhóm E^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, -NHhaloalkyl, aryl và heteroxycyl;

mỗi nhóm E^2 độc lập là $-NHR^{Ef}$, trong đó nhóm R^{Ef} là xycloalkylcarbonyl hoặc xycloalkyloxycarbonyl;

mỗi nhóm V^0 độc lập là alkyl, arylalkyl, alkenyl, CO, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkyl, alkylsulfanylalkyl, arylalkoxyalkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonylalkyl, hydroxyalkyl, $NR^{V01}R^{V01}COalkyl$, trong đó mỗi nhóm R^{V01} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl có thể được thể bằng 3 nhóm aryl, và phần alkyl của nhóm arylalkyl còn được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm bổ sung được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, hydroxy; và phần aryl có thể được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, nhóm aryl thứ hai, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^XR^Y$, $(NR^XR^Y)alkyl-$, oxo và $-P(O)(OR^{V02})_2$, trong đó mỗi nhóm R^{V01} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl và heteroxycylalkyl không thay thế, và trong đó nhóm aryl thứ hai, phần aryl của nhóm arylalkyl, phần aryl của nhóm arylcarbonyl, heteroxycyl, và phần heteroxycyl của nhóm heteroxycylalkyl và heteroxycylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; và nhóm heteroxycyl có thể được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, nhóm heteroxycyl thứ hai, heteroxycylalkyl, heteroxycylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^XR^Y$, $(NR^XR^Y)alkyl-$ và oxo, trong đó phần alkyl của nhóm arylalkyl và heteroxycylalkyl không thay thế, và trong

đó nhóm aryl, phần aryl của nhóm arylalkyl; phần aryl của nhóm arylcarbonyl, nhóm heterocyclyl thứ hai, và phần heterocyclyl của nhóm heterocyclylalkyl và heterocyclylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro;

mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn độc lập từ:



mỗi nhóm R^{9a} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxyalkylcarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkenyl, heterocyclylalkoxy, heterocyclylalkyl, heterocycliloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alkenyl, (NR^cR^d)alkyl và (NR^cR^d)carbonyl; R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heterocyclyl, heterocyclylalkoxycarbonyl, heterocyclylalkyl, heterocyclylalkylcarbonyl, heterocyclylcarbonyl, heterocycliloxyalkyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f)alkyl-, (NR^eR^f)alkylcarbonyl-, (NR^eR^f)carbonyl-, (NR^eR^f)sulfonyl-, -C(NCN)OR' và -C(NCN)NR^xR^y, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heterocyclylalkyl, và heterocyclylalkylcarbonyl còn được

thể tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó nhóm, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxycyloxy carbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế, heteroxyclylalkyl không thay thế, (NR^XR^Y) alkyl- và (NR^XR^Y) carbonyl-; R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxycarbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế và (NR^XR^Y) carbonyl-, trong đó R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm R^{9b} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxy carbonyl, alkoxy carbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkenyl, (xycloalkyl)alkyl, xycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkenyl, heteroxyclylalkoxy, heteroxyclylalkyl, heteroxycyloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl và (NR^cR^d) carbonyl; R^c và R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkenyloxy carbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, xycloalkyl, xycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxycyloxy carbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f) alkyl-, (NR^eR^f) alkylcarbonyl-, (NR^eR^f) carbonyl-, (NR^eR^f) sulfonyl-, $-C(NCN)OR'$ và $-C(NCN)NR^XR^Y$, trong đó nhóm R' được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl không thay thế, và trong đó phần alkyl của các nhóm arylalkyl, arylalkylcarbonyl, heteroxyclylalkyl, và heteroxyclylalkylcarbonyl còn được thể tùy ý bằng một nhóm $-NR^eR^f$; và trong đó phần aryl, phần aryl của các nhóm arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, và nhóm arylsulfonyl, heteroxyclyl, và phần heteroxyclyl của các nhóm

heteroxyclylalkoxycarbonyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroxycyloxy carbonyl còn được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm alkoxy, alkyl, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl và nitro; R^e và R^f được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, (xycloalkyl)alkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế, heteroxyclylalkyl không thay thế, $(NR^X R^Y)$ alkyl- và $(NR^X R^Y)$ carbonyl-; R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl không thay thế, arylalkoxy carbonyl không thay thế, arylalkyl không thay thế, xycloalkyl không thay thế, heteroxyclyl không thay thế và $(NR^X R^Y)$ carbonyl-, trong đó R^X và R^Y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là -N(H)(alkoxycarbonyl).

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là -N(H)C(=O)OMe.

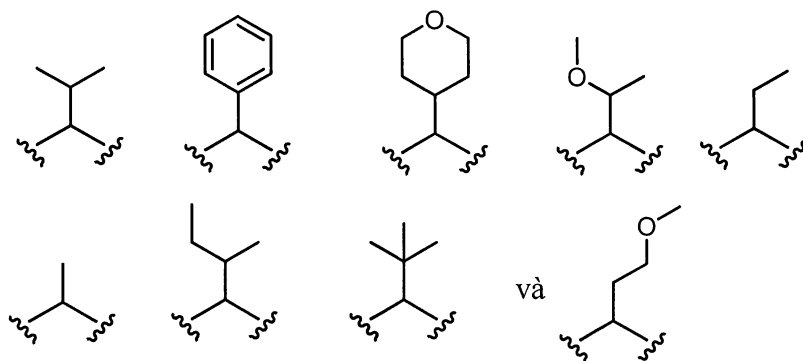
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là -N(H)(xycloalkylcarbonyl) hoặc -N(H)(xycloalkyloxy carbonyl).

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là xyclopropylcarbonylamino, xyclobutylcarbonylamino, xyclopropyloxy carbonylamino hoặc xyclobutyloxy carbonylamino.

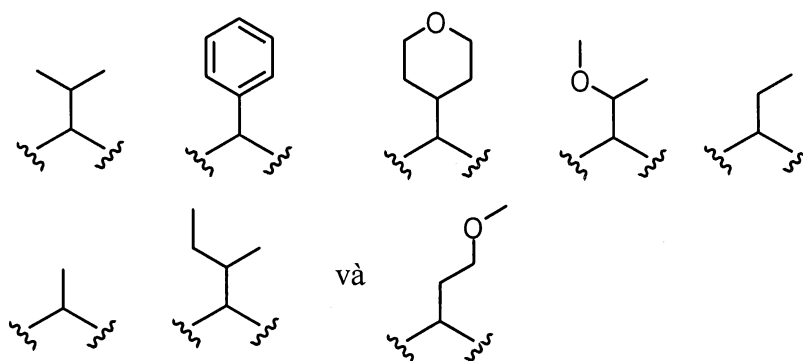
Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm E^{1a} và E^{1b} được chọn độc lập từ xyclopropylcarbonylamino, xyclobutylcarbonylamino, xyclopropyloxy carbonylamino và methoxycarbonylamino.

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} là V^0 .

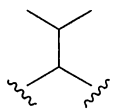
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



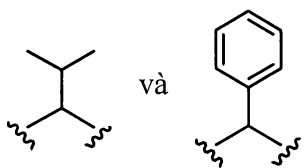
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



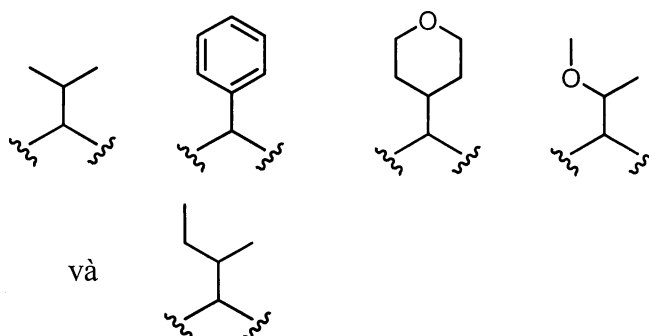
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} là:



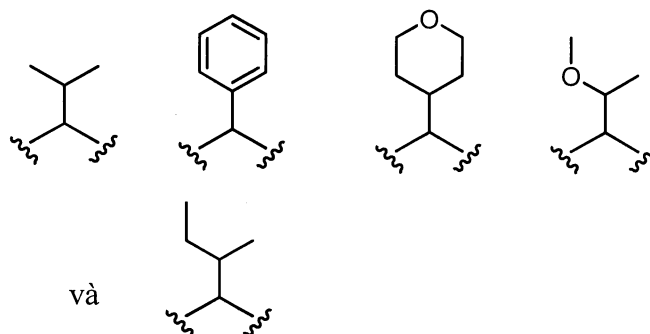
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



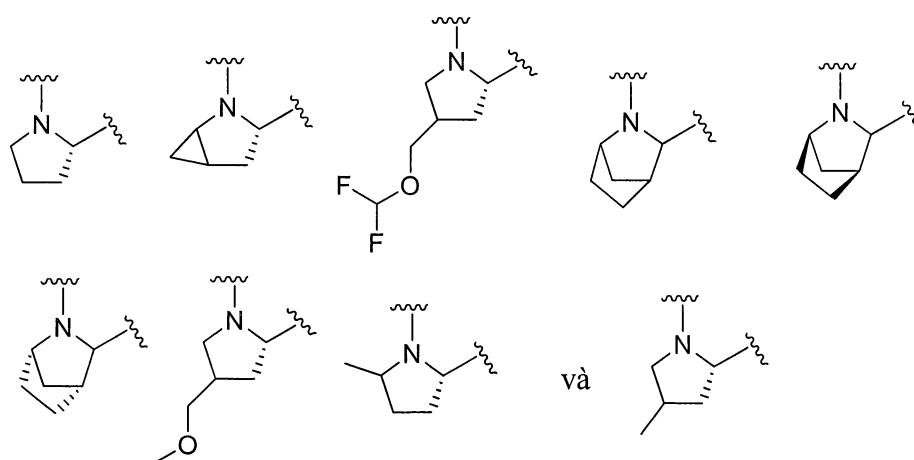
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn độc lập từ:

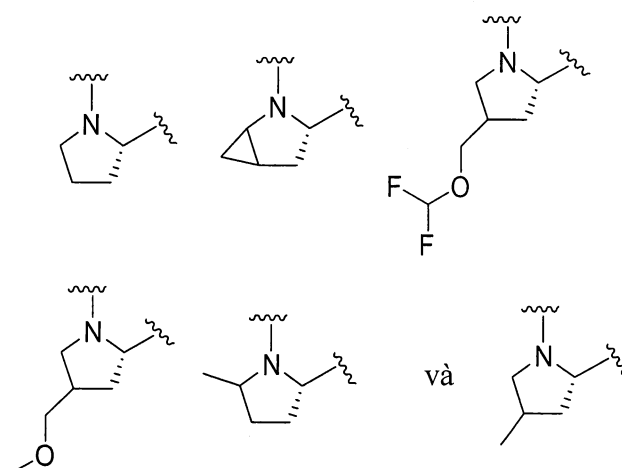


Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn độc lập từ:

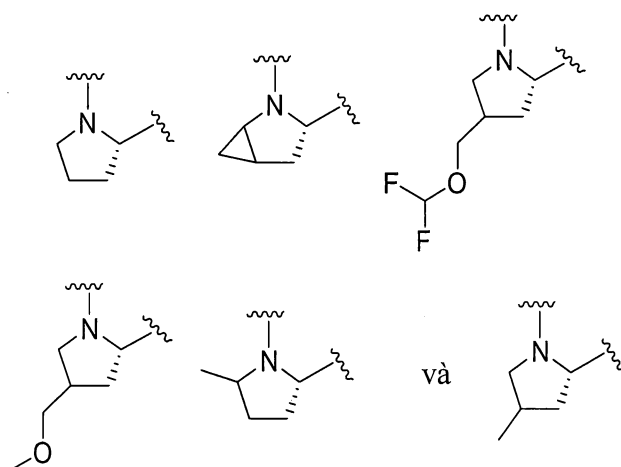


Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ P⁰ và P¹⁵.

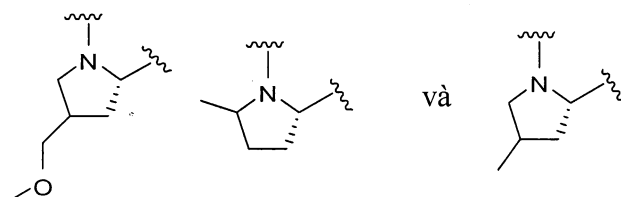
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ:



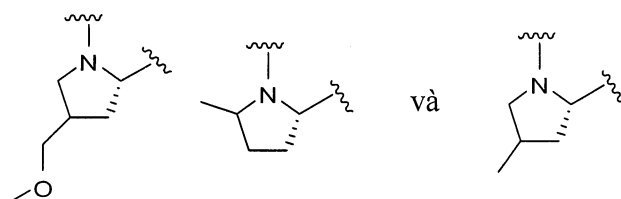
Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn độc lập từ:



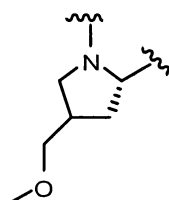
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ:



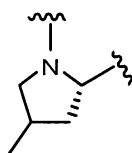
Theo một phương án cụ thể, mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn độc lập từ:



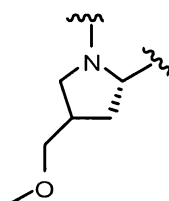
Theo một phương án cụ thể, một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



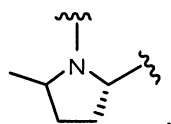
và nhóm còn lại là:



Theo một phương án cụ thể, một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:

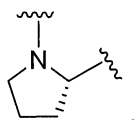


và nhóm còn lại là:



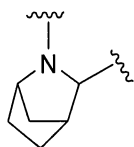
Theo một phương án cụ thể, một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là P⁰.

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:

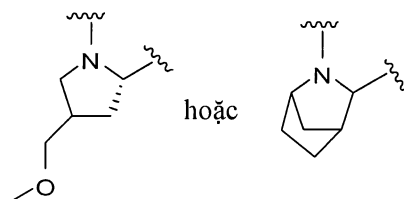


Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là P⁷.

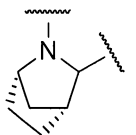
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



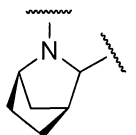
Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:

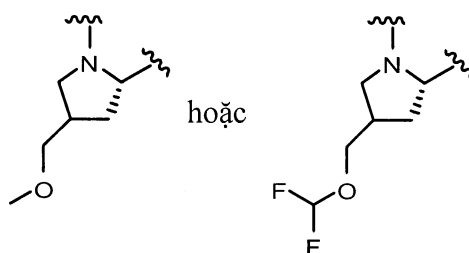


Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:

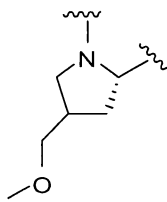


Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là P¹⁵.

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:

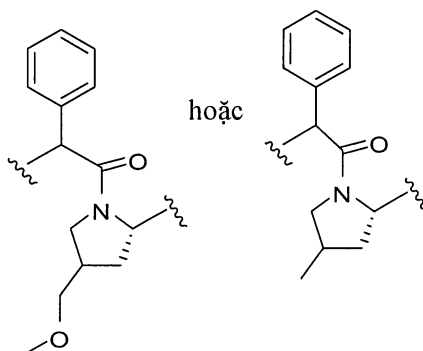


Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:

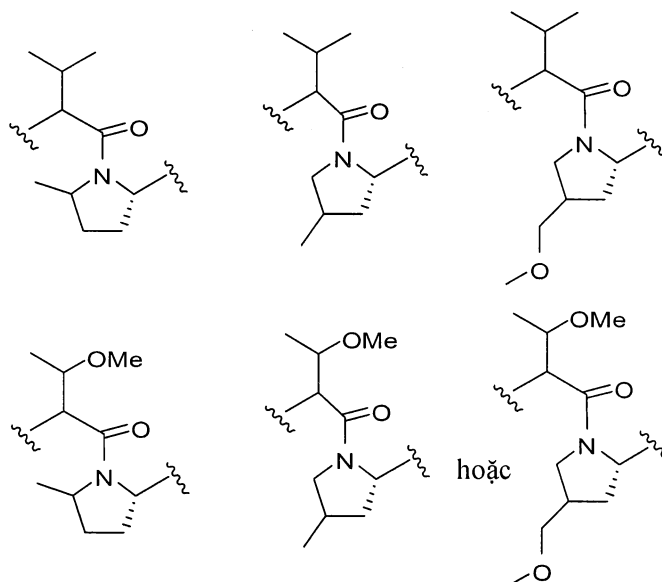


Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ P⁷ và P¹⁵.

Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm -V^{1a}-C(=O)-P^{1a}- và -P^{1b}-C(=O)-V^{1b}- là:

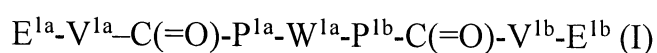


Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong hai nhóm -V^{1a}-C(=O)-P^{1a}- và -P^{1b}-C(=O)-V^{1b}- là:



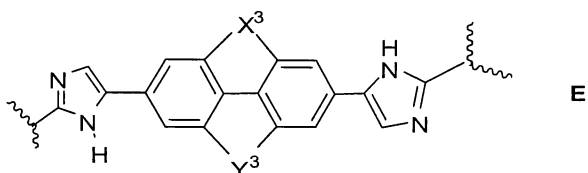
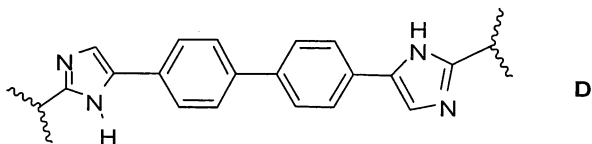
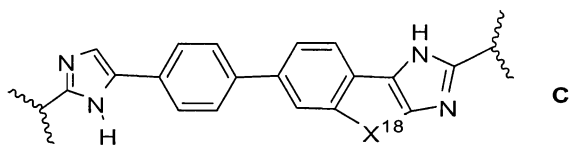
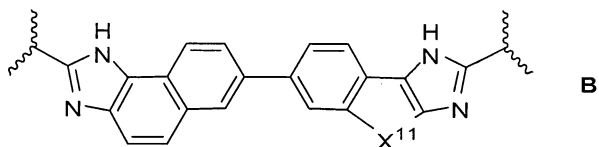
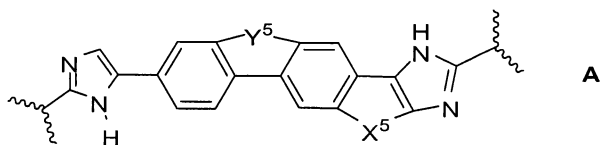
Các phương án cụ thể khác

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



trong đó:

W^{1a} được chọn từ A, B, C, D và E:



và nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl và xyano;

Y^5 là $-O-CH_2-$ hoặc $-CH_2-O-$; X^5 là $-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH=CH-$;

X^{11} là $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$ hoặc $-CH=CH-$;

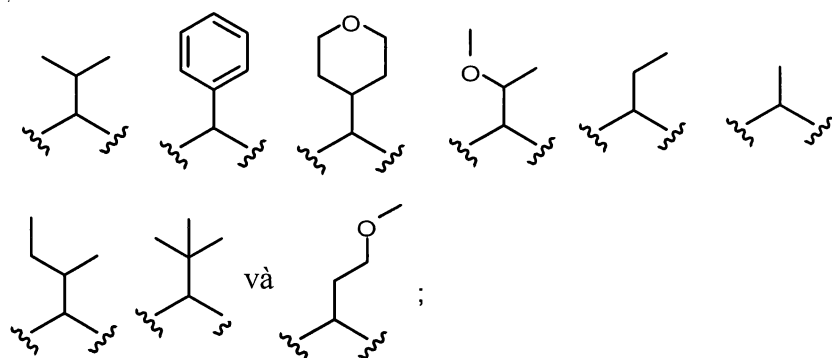
X^{18} là $-CH=CH-$, $-CH_2CH_2-$ hoặc $-OCH_2-$;

X^3 là $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$ hoặc $-O-CH_2-$; Y^3 là $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$ hoặc $-CH=CH-$;

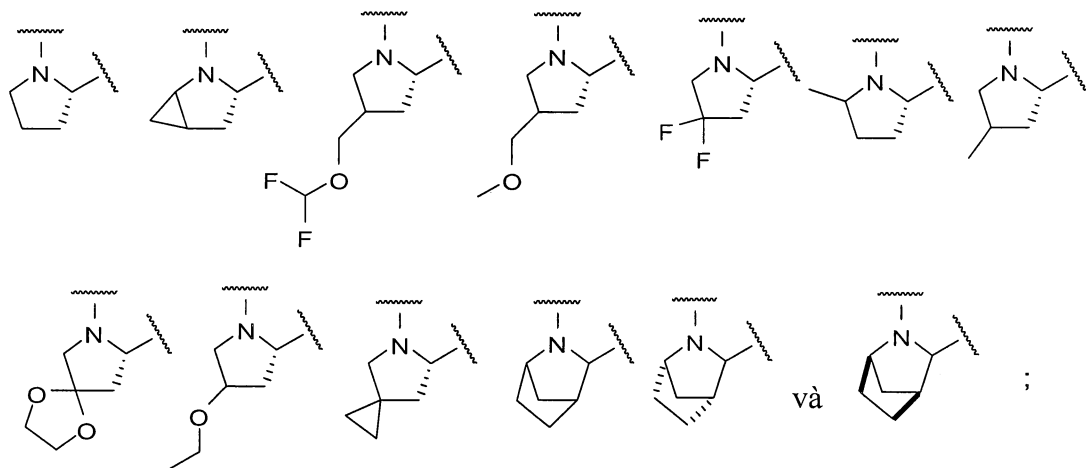
E^{1a} là $-N(H)(alkoxycarbonyl)$, $-N(H)(xycloalkylcarbonyl)$ hoặc $-N(H)(xycloalkyloxycarbonyl)$; hoặc liên kết với nhau là $E^{1a}-V^{1a}$ là R^{9a} ;

E^{1b} là $-N(H)(alkoxycarbonyl)$, $-N(H)(xycloalkylcarbonyl)$ hoặc $-N(H)(xycloalkyloxycarbonyl)$; hoặc liên kết với nhau là $E^{1b}-V^{1b}$ là R^{9b} ;

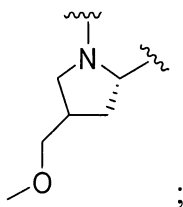
mỗi nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn độc lập từ:



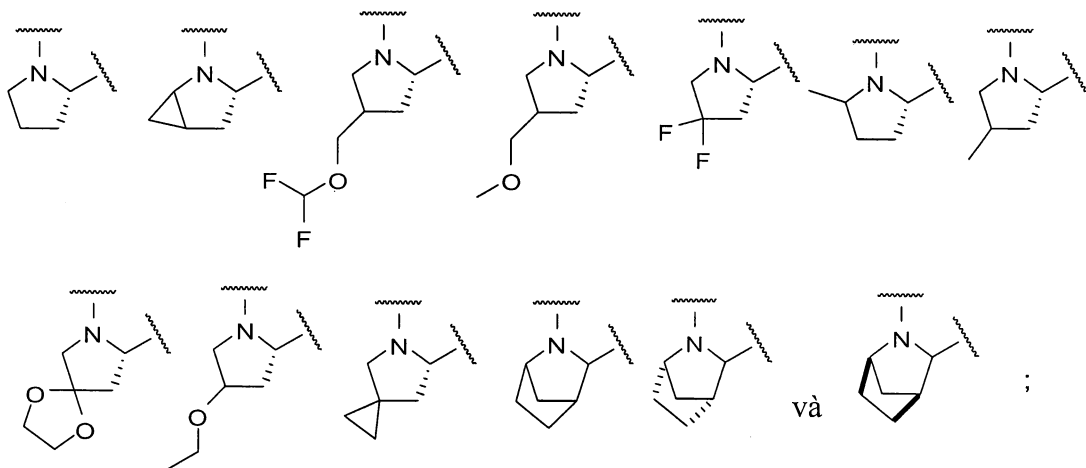
khi nhóm W^{1a} được chọn từ A và E, thì mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn độc lập từ:



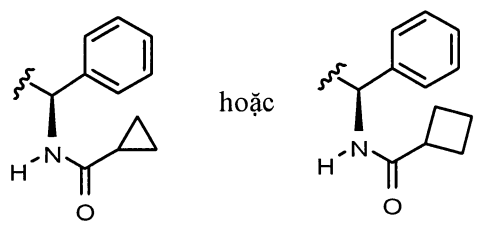
khi nhóm W^{1a} được chọn từ B, C và D thì một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



và nhóm còn lại được chọn từ:

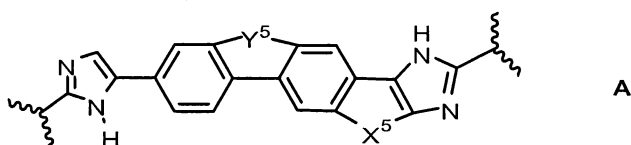


mỗi nhóm R^{9a} và R^{9b} độc lập là:



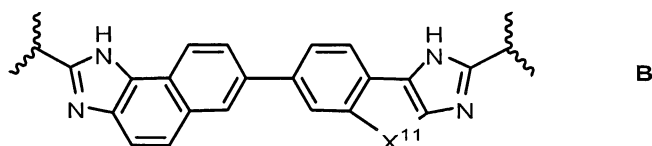
hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó nhóm W^{1a} có công thức:



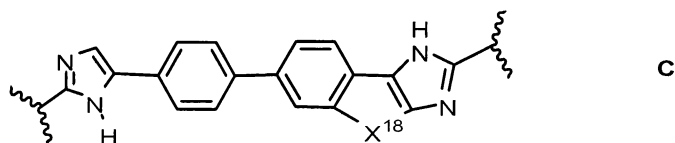
và nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl và xyano.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó nhóm W^{1a} có công thức:



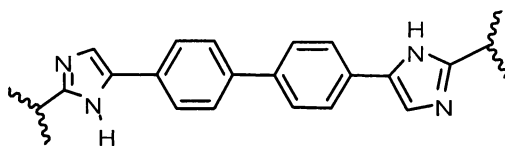
và nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl và xyano;

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó nhóm W^{1a} có công thức:



và nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl và xyano.

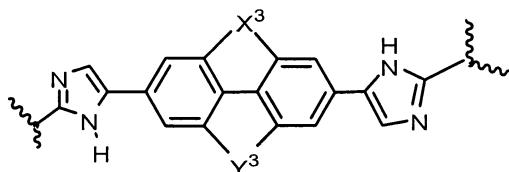
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó nhóm W^{1a} có công thức:



D

và nhóm W^{1a} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl và xyano.

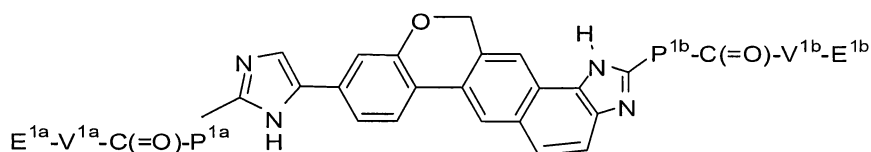
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó nhóm W^{1a} có công thức:



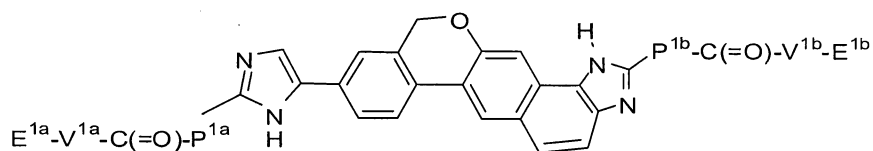
E

và nhóm W^{1a} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl và xyano.

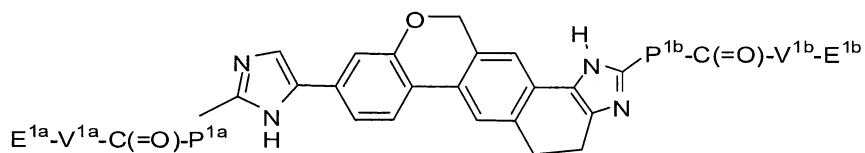
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức:



(A1)

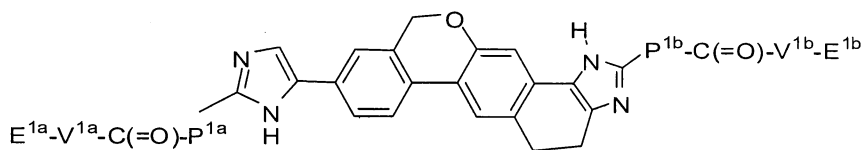


(A2)



(A3)

or

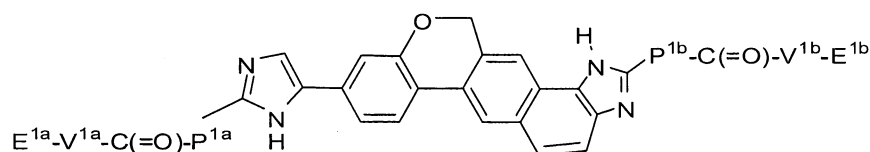


(A4)

trong đó vòng imidazol biểu thị trong công thức A1, A2, A3 và A4 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, haloalkyl, xyano và alkyl;

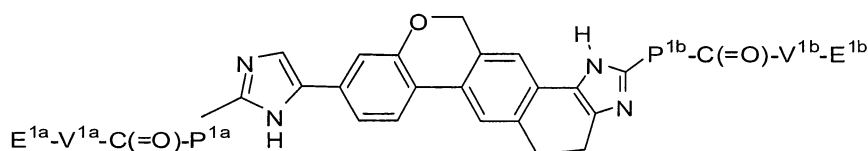
hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức:



(A1)

hoặc



(A3)

trong đó vòng imidazol biểu thị trong công thức Ib1 và Ib3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, haloalkyl, xyano và alkyl;

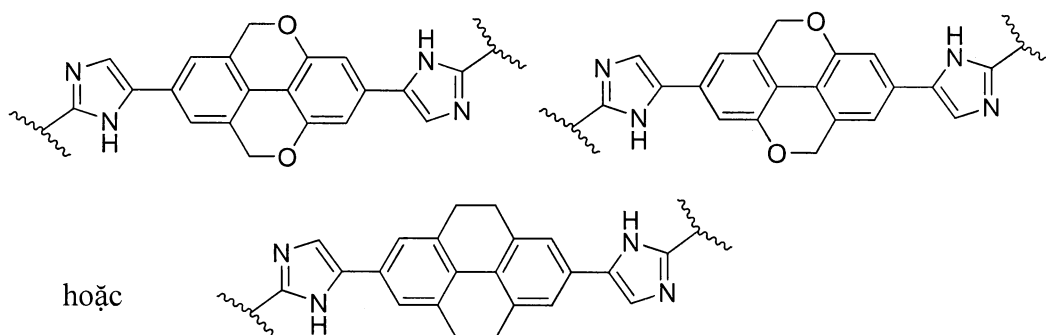
hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó nhóm X¹⁸ là -CH=CH-.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó nhóm X¹⁸ là -CH₂CH₂-.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó nhóm X¹⁸ là -OCH₂-.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó nhóm W^{1a} là



hoặc

trong đó vòng imidazol bất kỳ biểu thị trong nhóm W^{1a} được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halo, haloalkyl, xyano và alkyl.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là $-N(H)(\text{alkoxycarbonyl})$.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là $-N(H)C(=O)OMe$.

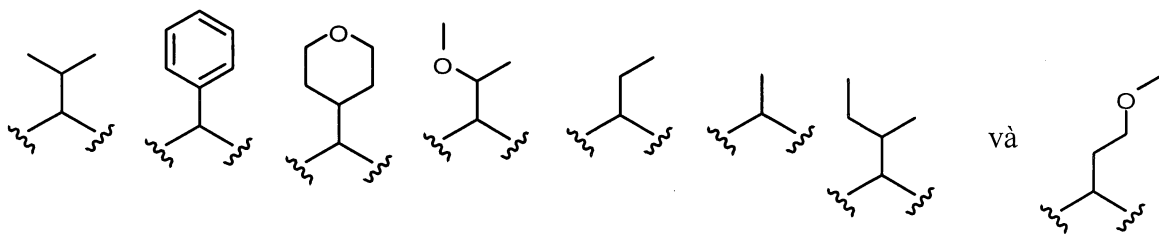
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức trong đó cả hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là $-N(H)C(=O)OMe$.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là $-N(H)(\text{cycloalkylcarbonyl})$ hoặc $-N(H)(\text{cycloalkyloxycarbonyl})$.

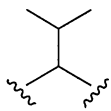
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là cyclopropylcarbonylamino, cyclobutylcarbonylamino, cyclopropyloxycarbonylamino hoặc cyclobutyloxycarbonylamino.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó mỗi nhóm E^{1a} và E^{1b} được chọn độc lập từ cyclopropylcarbonylamino, cyclobutylcarbonylamino, cyclopropyloxycarbonylamino và methoxycarbonylamino.

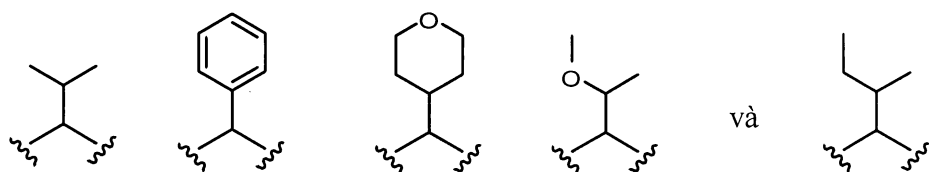
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



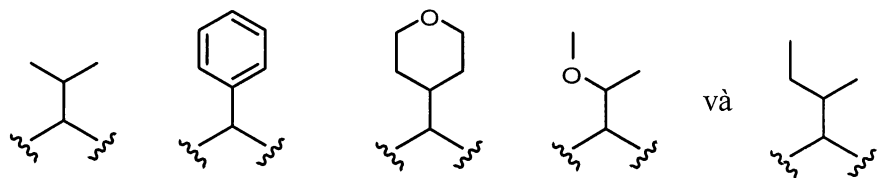
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} là:



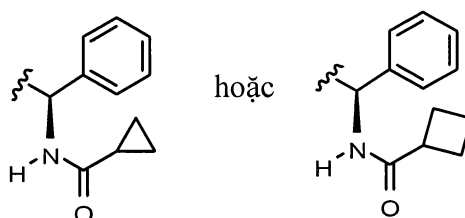
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ:



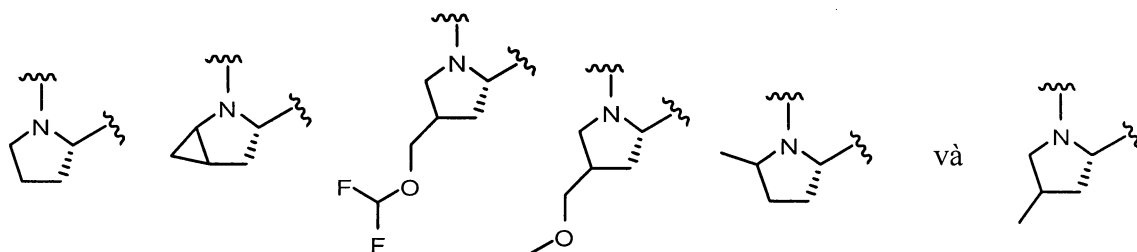
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó mỗi nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn độc lập từ:



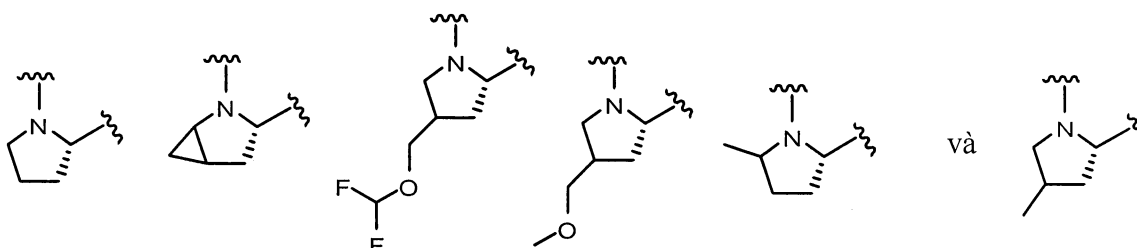
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó nhóm R^{9a} hoặc R^{9b} được chọn từ:



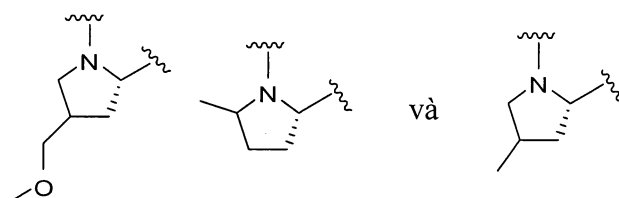
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ:



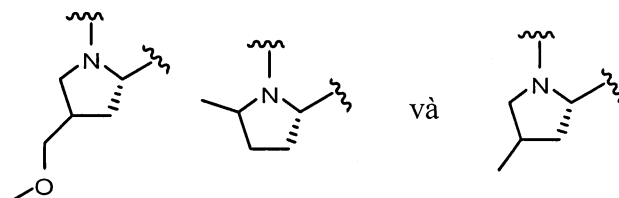
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn độc lập từ:



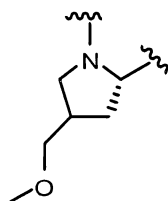
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ:



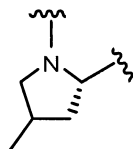
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn độc lập từ:



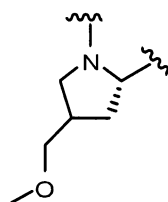
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



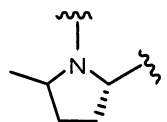
và nhóm còn lại là:



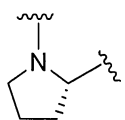
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



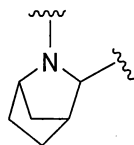
và nhóm còn lại là:



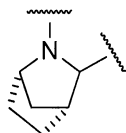
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



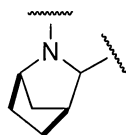
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



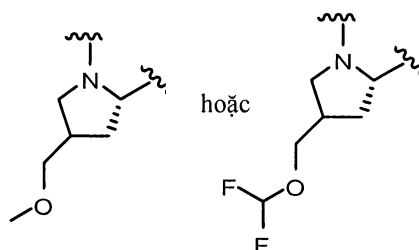
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



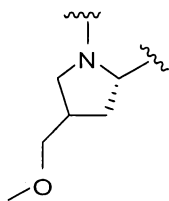
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



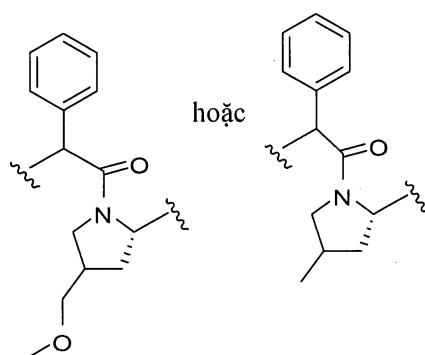
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



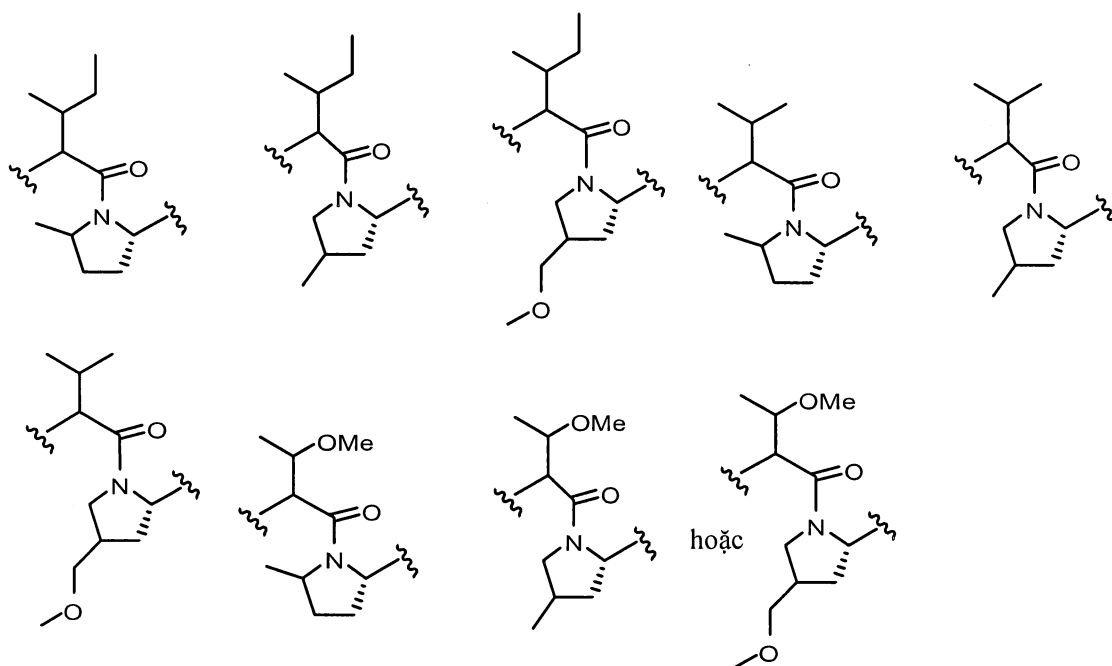
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



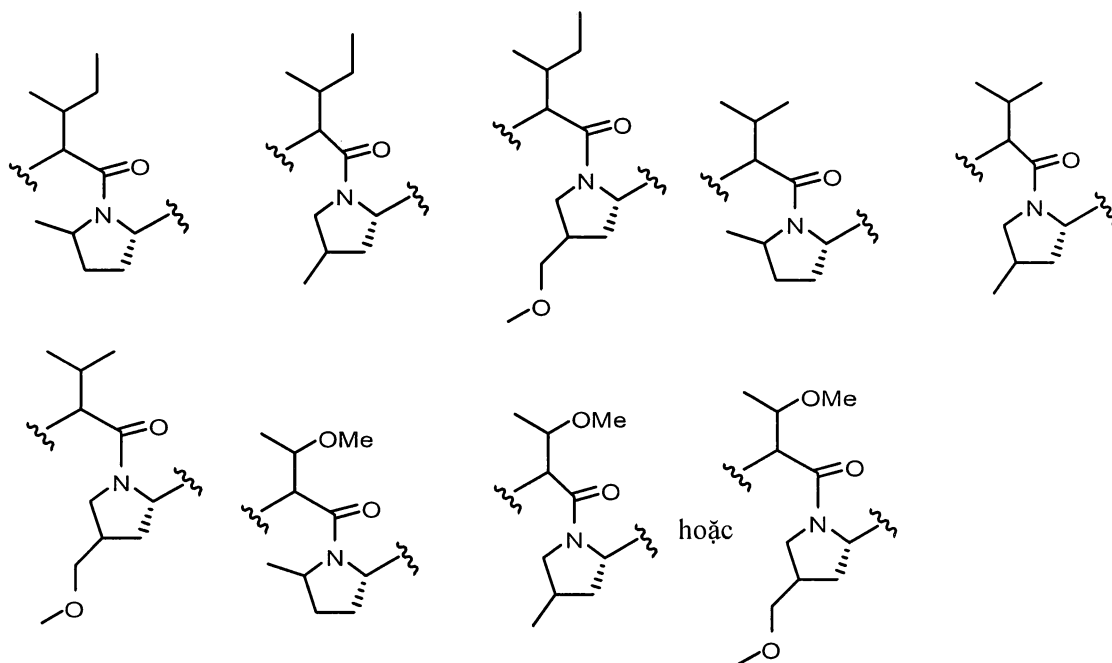
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó ít nhất một trong hai nhóm $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ và $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ là:



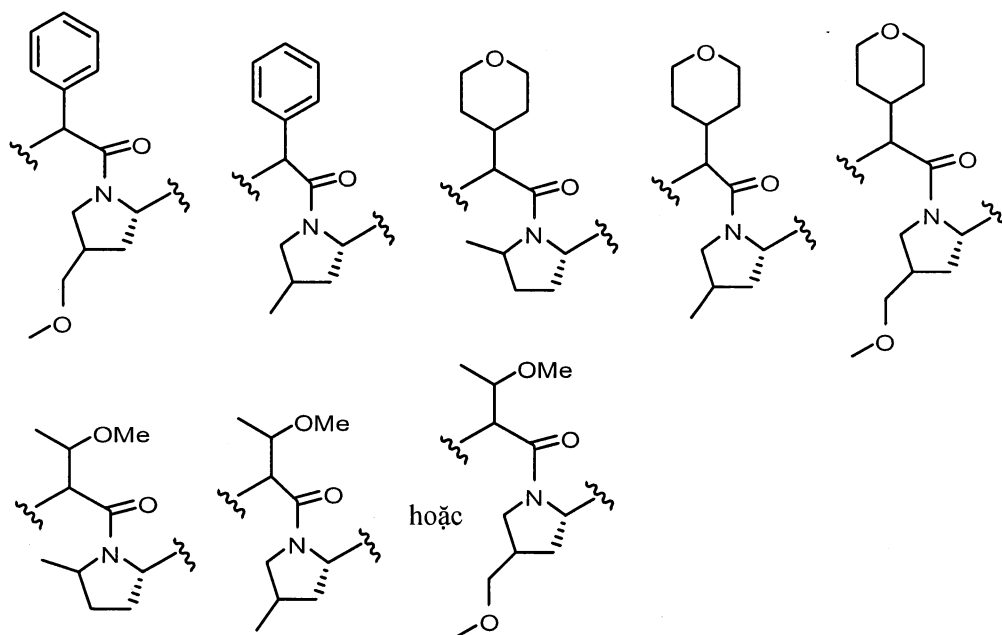
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó ít nhất một trong hai nhóm $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ và $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ là:



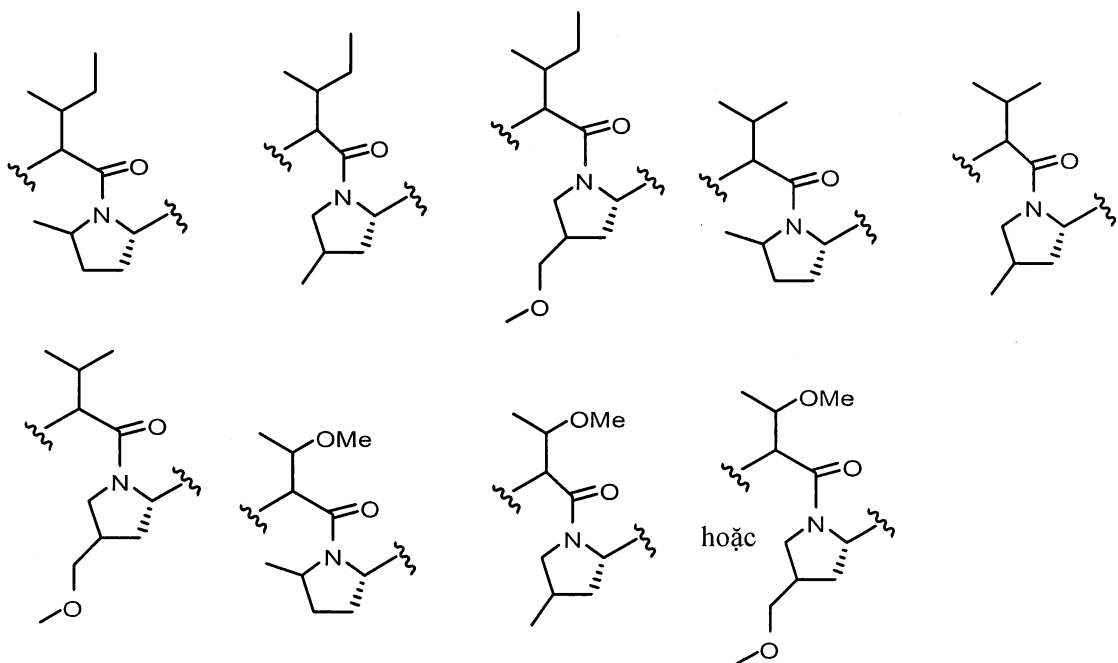
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó, cả hai nhóm $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ và $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ được chọn độc lập từ:



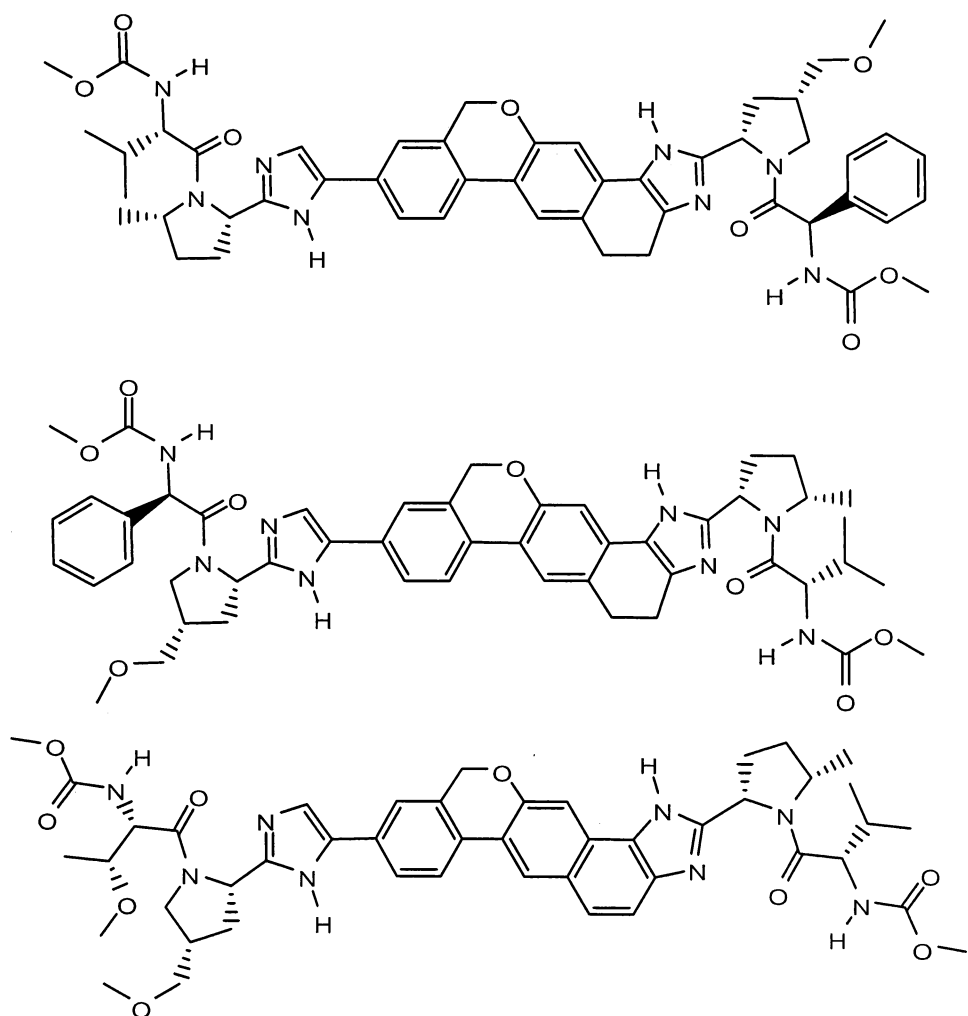
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức trong đó một trong hai nhóm $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ và $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ là:

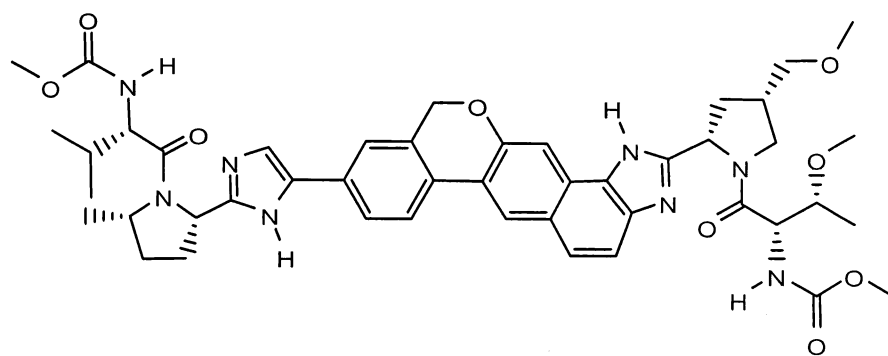
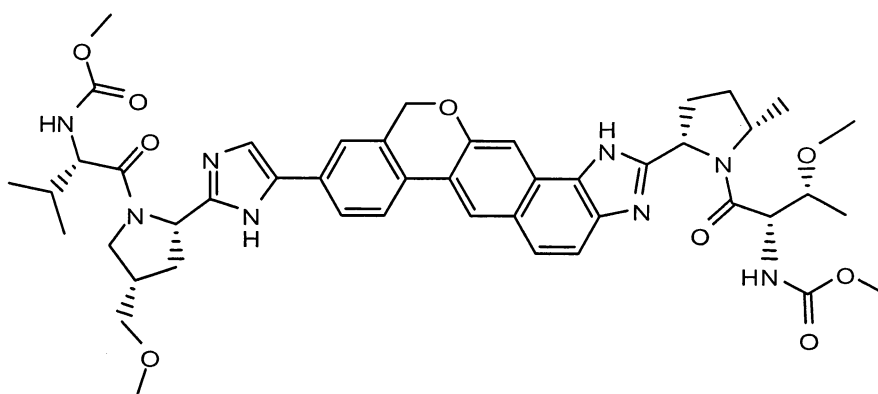
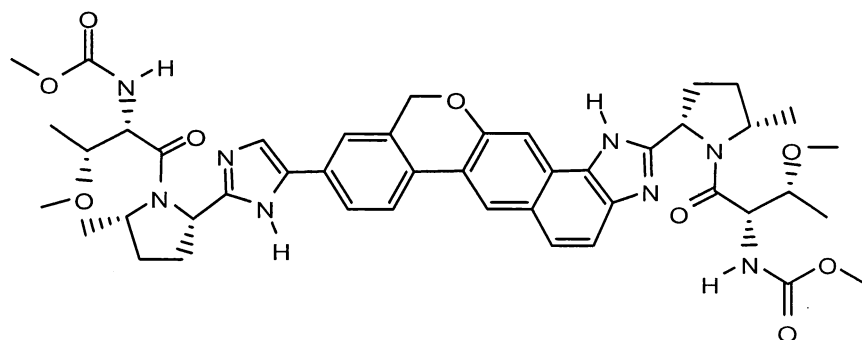
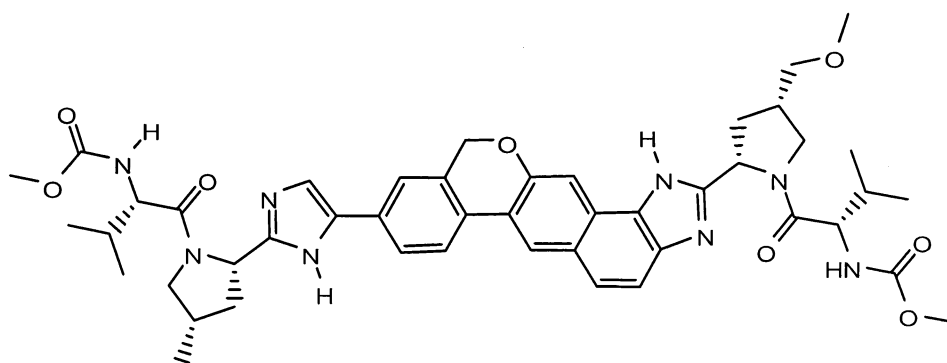


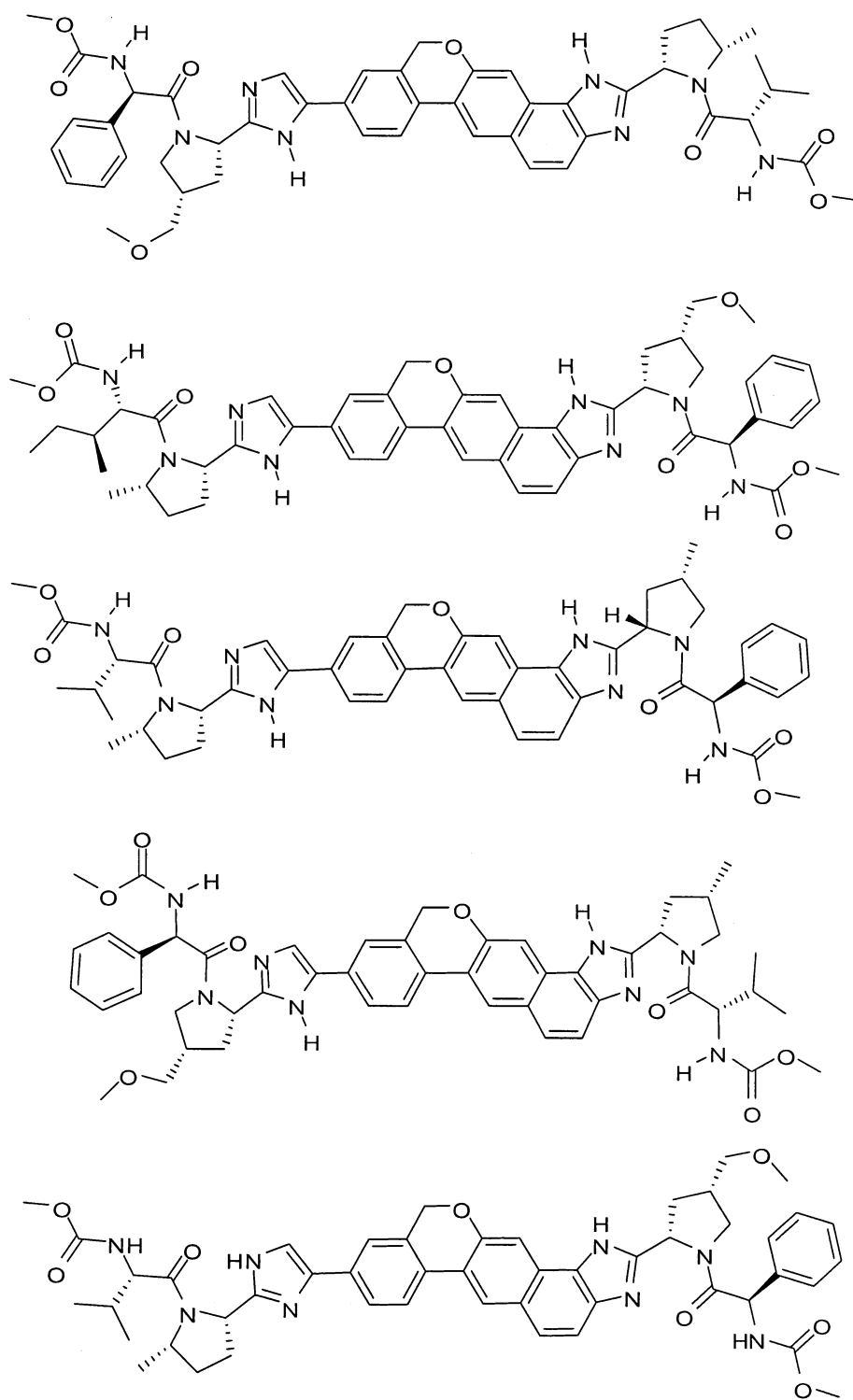
và nhóm còn lại trong hai nhóm $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ và $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ là:

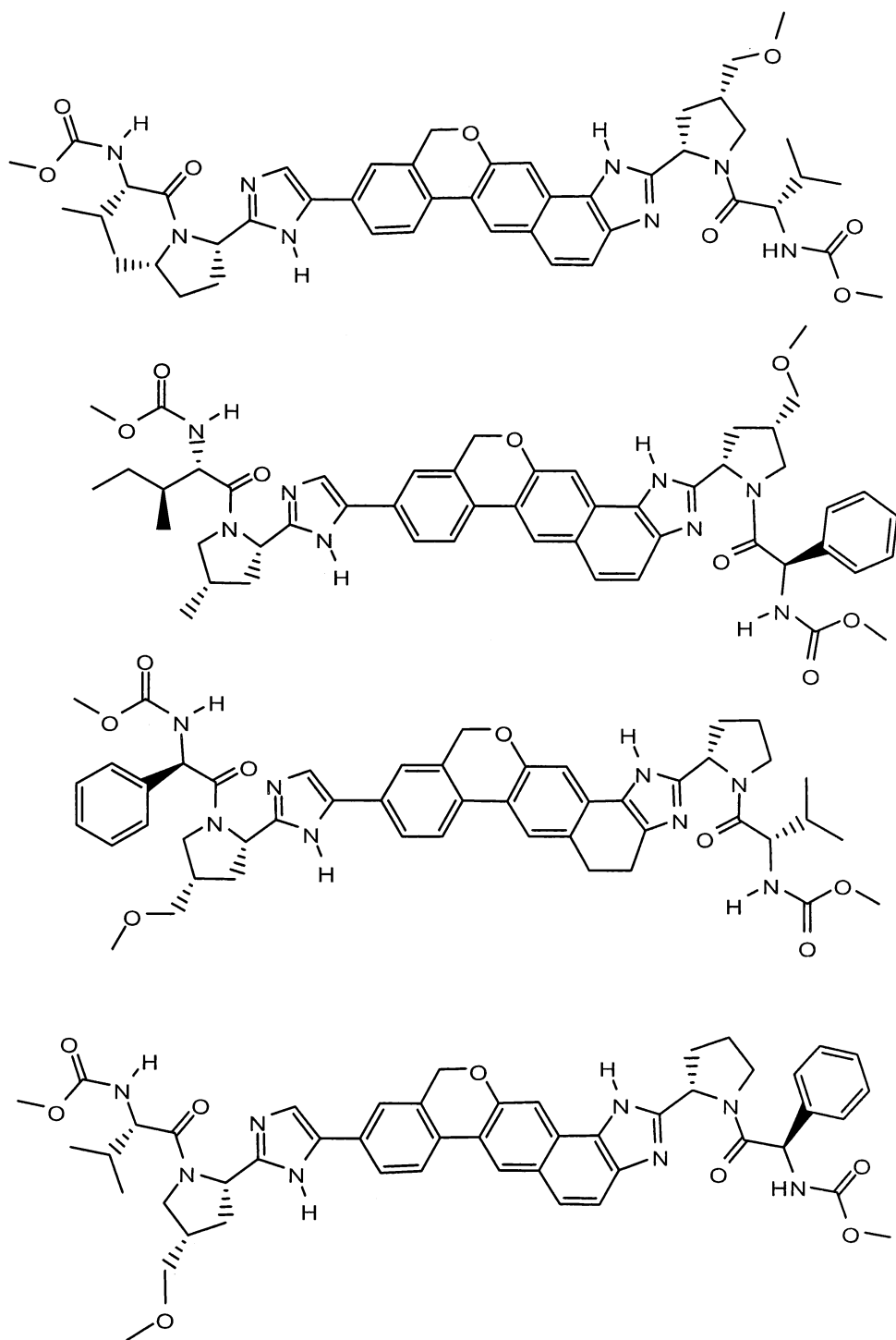


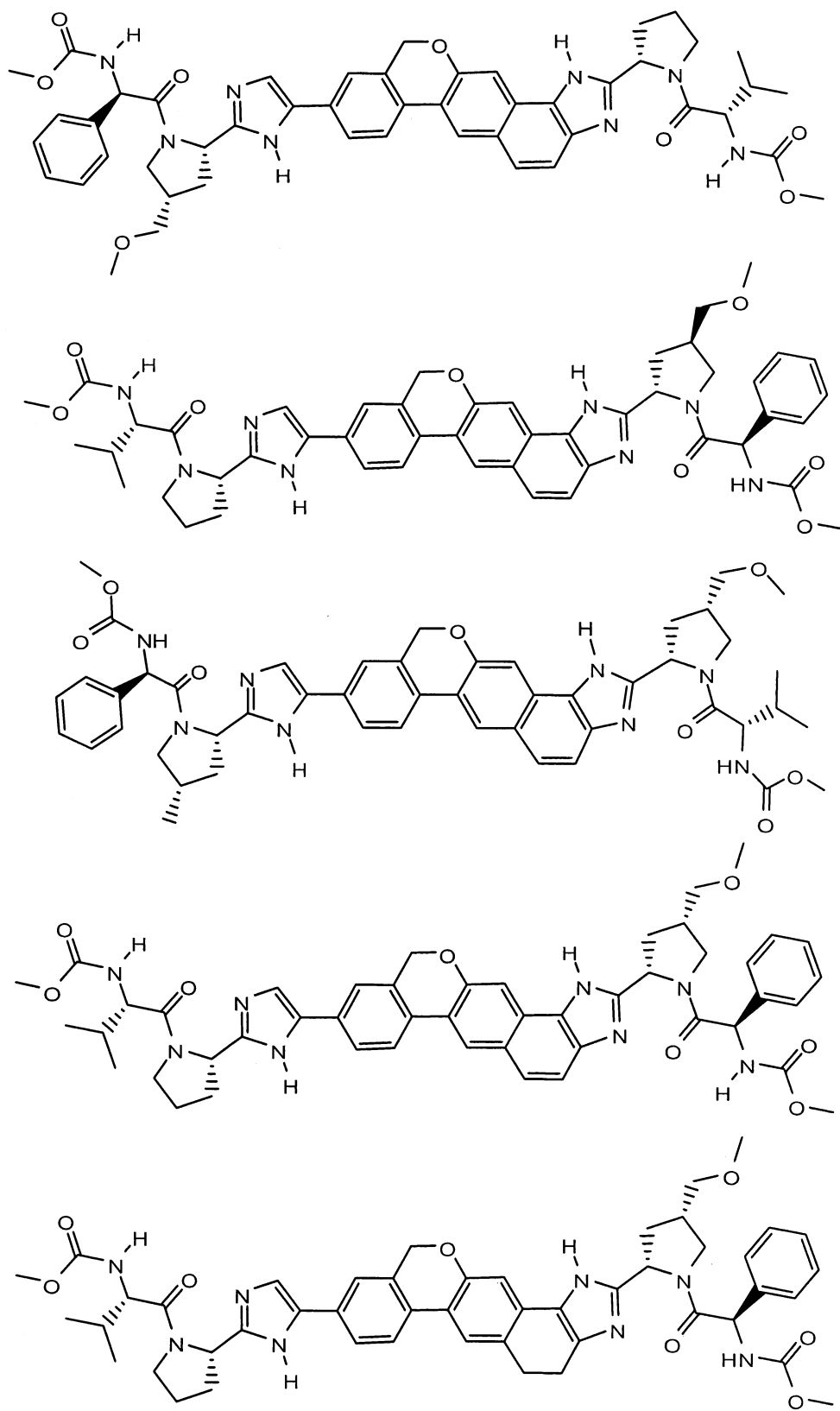
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức:

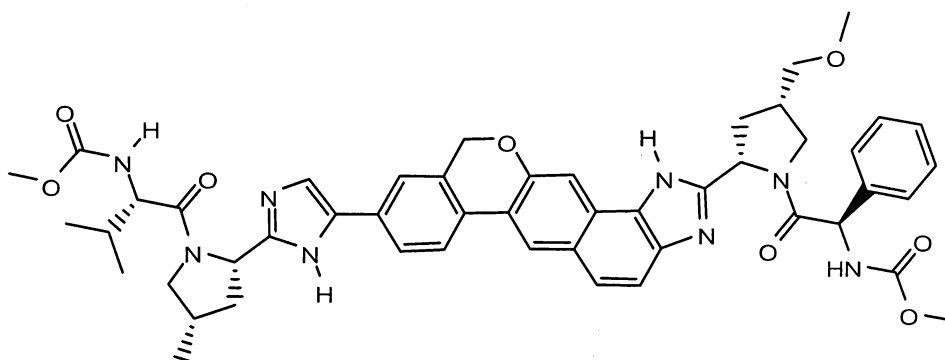




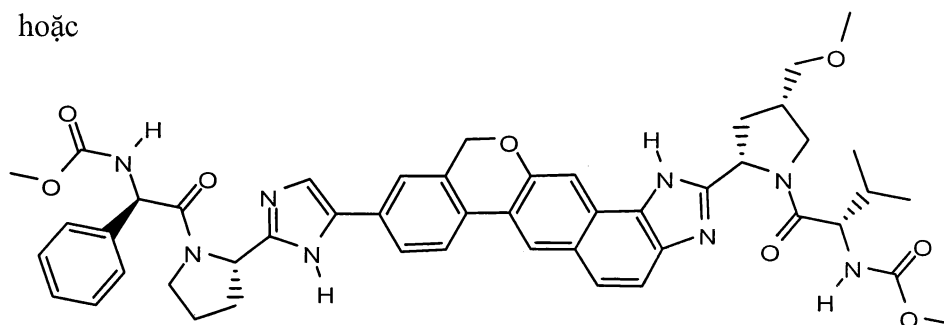






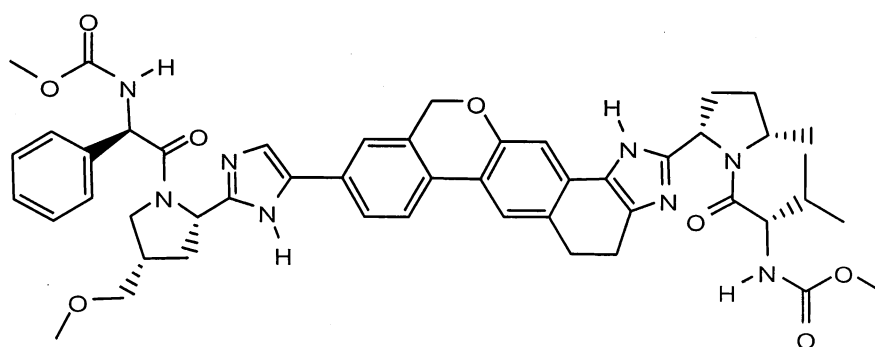
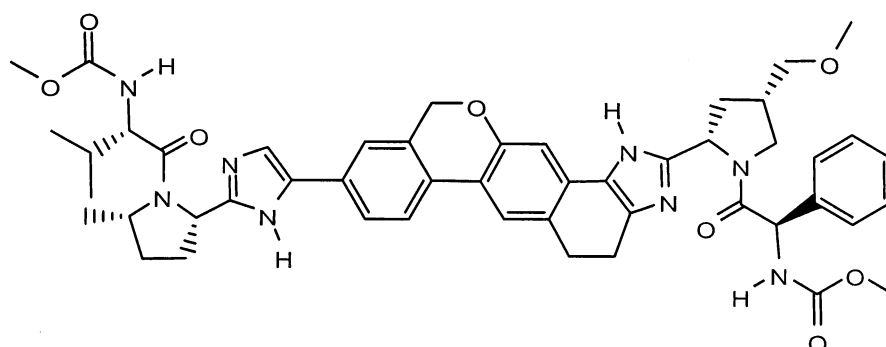


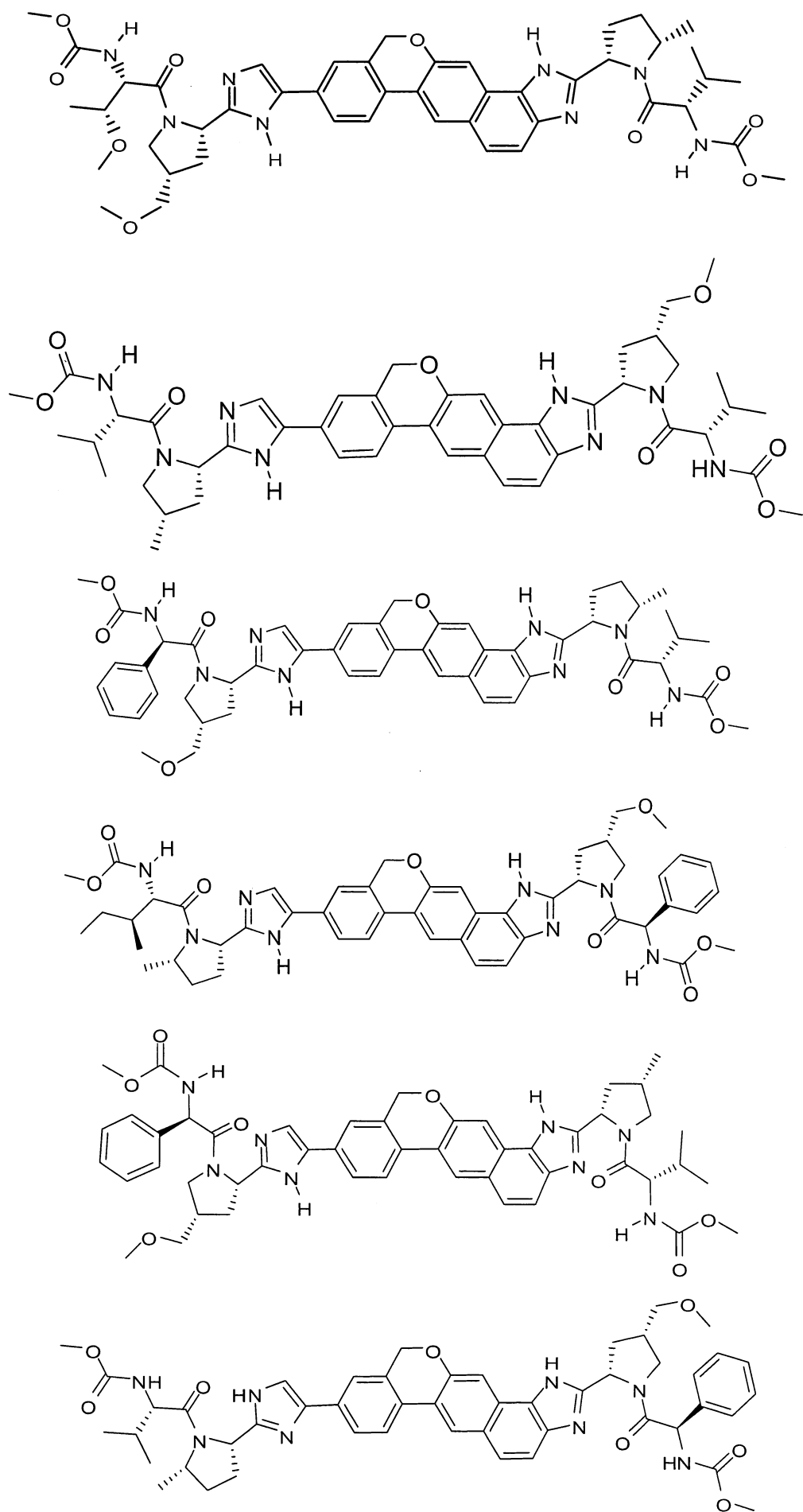
hoặc

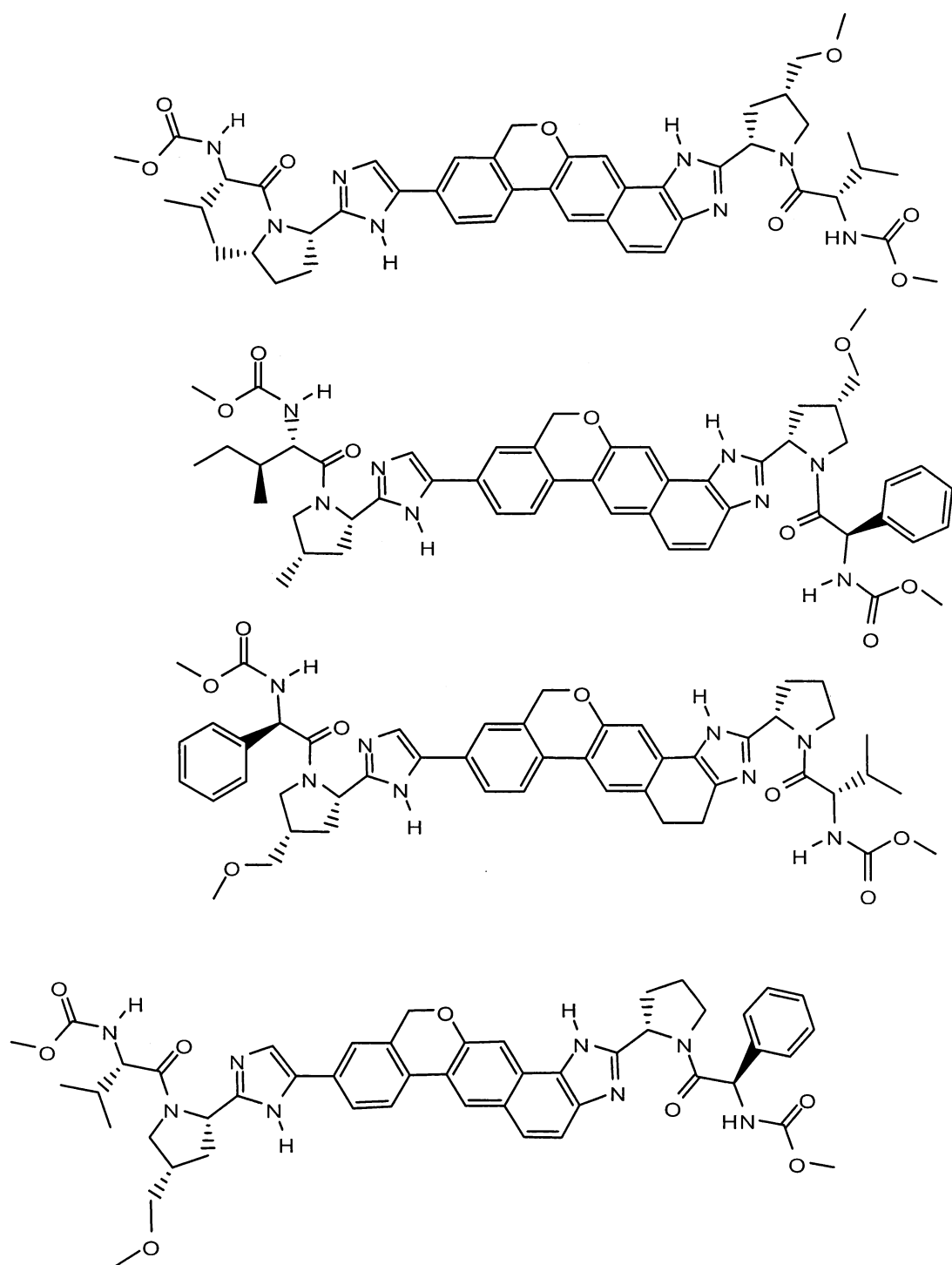


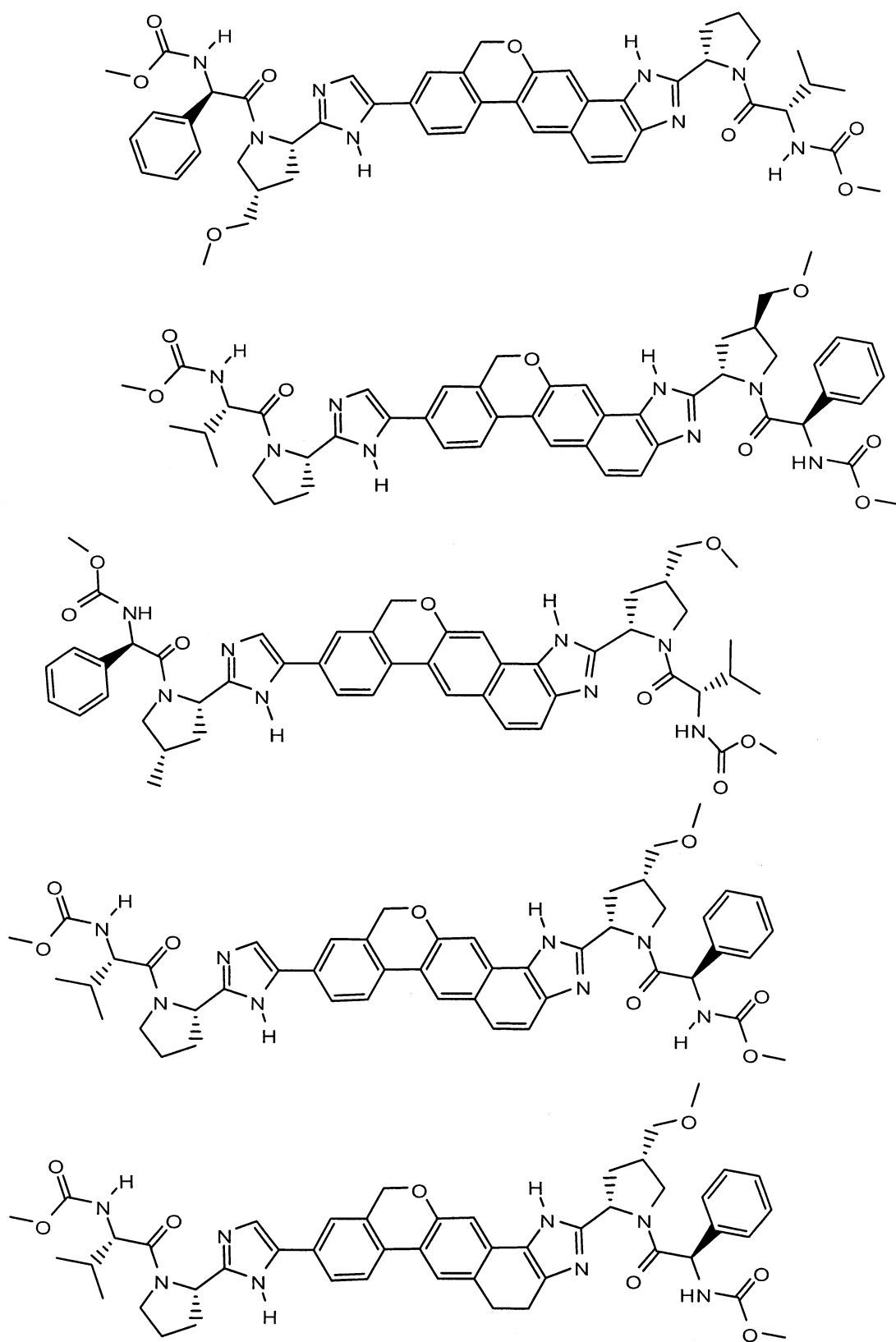
hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

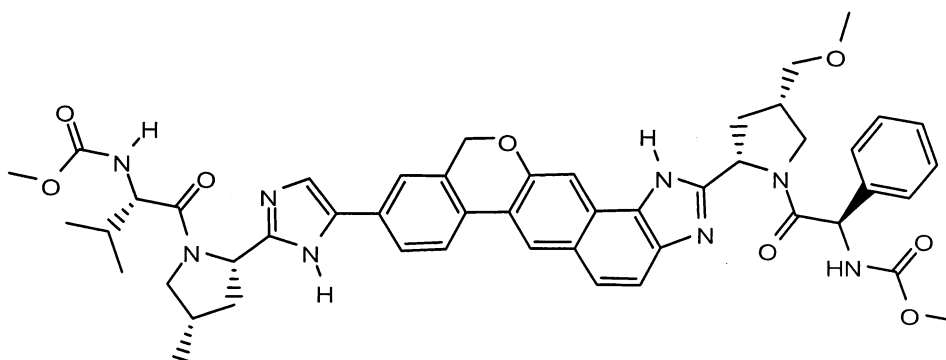
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức:



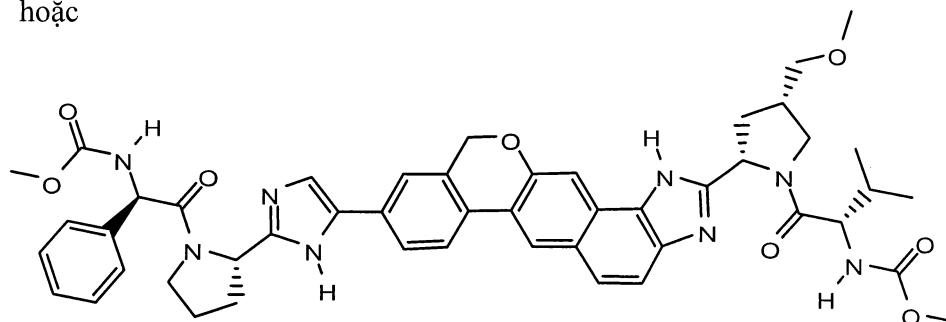








hoặc



hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất được điều chế theo các ví dụ ở đây, là hợp chất của phương án cụ thể E, hoặc muối hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất của các ví dụ 538, 544, 555, 561, 562, 572, 587, 589, 590, 592, 594, 599, 606, 608, 610, 614, 615, 617, 622, 625, 627, 637, hoặc 639, hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất của các ví dụ 506, 519, 527, hoặc 591 hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất của các ví dụ 451, 453, 472, 509, 528, 529, 554, 559, 560 hoặc 568, hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

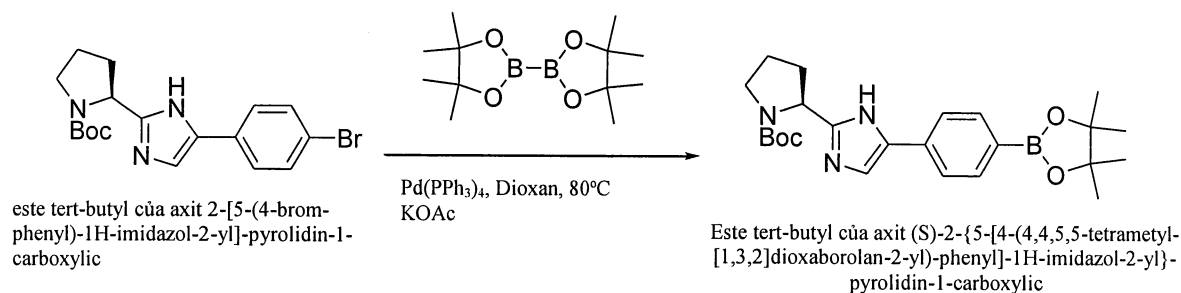
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất của các ví dụ 460, 520, 564, 586, 596, 611 hoặc 616 hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất của các ví dụ 433, 442 hoặc 446, hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Sáng chế được minh họa bởi các ví dụ không giới hạn sau đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

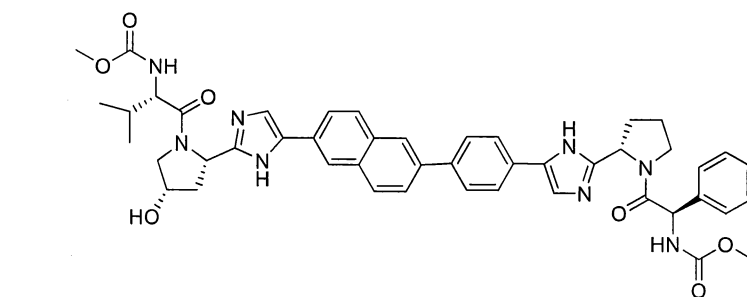
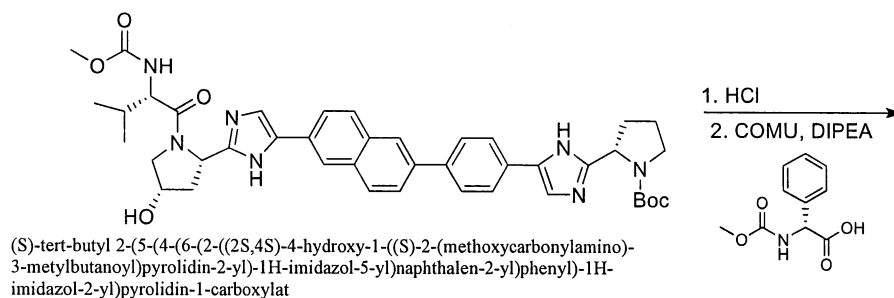
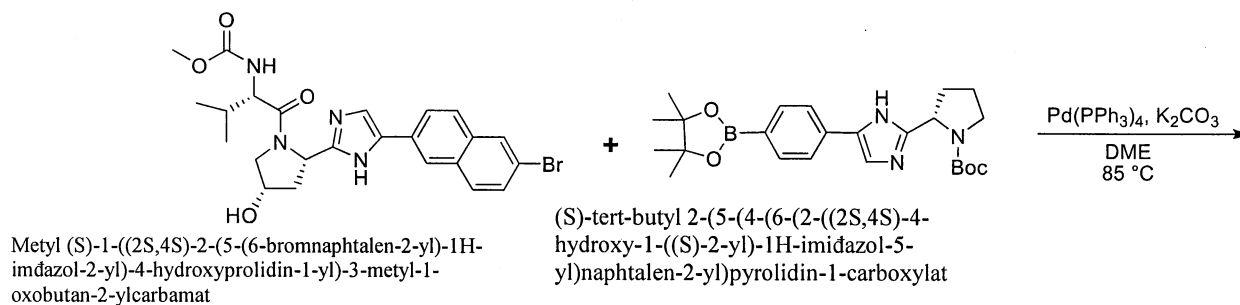
Ví dụ A



Este tert-butyl của axit (S)-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic:

Cho 1,4-dioxan (300ml) vào hỗn hợp bao gồm este tert-butyl của axit (S)-2-[5-(4-brom-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carboxylic (21,1g, 53,7mmol), bis(pinacolato)diboron (27,3g, 107,5mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (3,10g, 2,68mmol) và kali axetat (15,02g, 153,0mmol), và đun nóng ở 80°C trong 16 giờ. Làm lạnh hỗn hợp rồi lọc lớp chất rắn thu được. Loại bỏ phần lớn 1,4-dioxan ra khỏi phần lọc dưới áp suất thấp rồi dẫn cạn thu được lên etyl axetat (300ml). Rửa pha hữu cơ bằng natri bicarbonat khan (rửa 2 lần, mỗi lần 150ml), dung dịch NaCl (100ml) và làm khô bằng natri sunphat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ ra khỏi phần lọc dưới áp suất thấp. Phân tích lớp dầu thu được bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng cột Isco 330g và dòng chảy chứa 20 -100% etyl axetat và hexan. Kết hợp các phần chứa sản phẩm rồi loại bỏ lớp dung môi dưới áp suất thấp, tạo ra este tert-butyl của axit (S)-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic (dưới dạng 18g, hiệu suất 76%) và chất rắn màu vàng sáng.

Ví dụ AA



Metyl (R)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-hydroxy-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metyl butanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamat

(S)-tert-butyl 2-(5-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-hydroxy-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metyl butanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat:

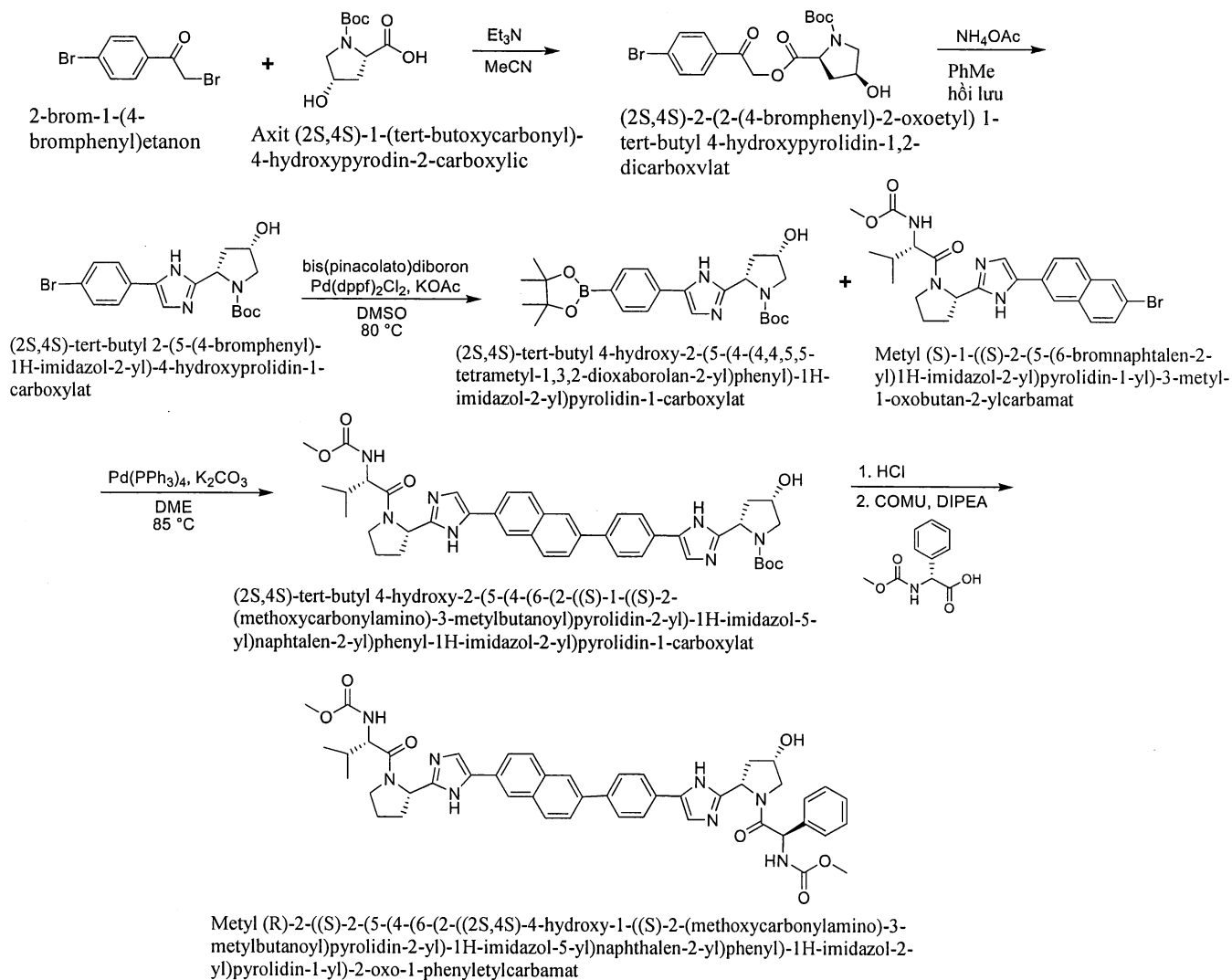
Cho hỗn hợp bao gồm (S)-tert-butyl 2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (83mg, 0,19mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (22mg, 0,019mmol), và K_2CO_3 (2M trong nước, 0,32 ml, 0,63mmol) vào dung dịch chứa metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(5-(6-bromnaphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamat (100mg, 0,19mmol) trong DME (2ml). Khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút, sau đó đun nóng lên 85°C trong 18 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc, rồi rửa bằng NaHCO_3 bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO_4 , và cô đặc. Tinh chế

cận bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 61mg).

Metyl (R)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-hydroxy-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methyl butanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate:

Cho HCl (4M trong dioxan, 0,5ml) vào (S)-tert-butyl 2-(5-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-hydroxy-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (61mg, 0,082mmol) trong MeOH (2,5ml). Khuấy dung dịch qua đêm rồi loại bỏ dung môi. Hòa tan sản phẩm trung gian trong DMF (2ml). Bổ sung tuần tự axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylacetic (19mg, 0,09mmol), COMU (39mg, 0,082mmol), và DIPEA (0,07ml, 0,41mmol). Khuấy dung dịch qua đêm rồi tinh chế hỗn hợp bằng HPLC, thu được sản phẩm (dưới dạng 15,5mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₅₀N₈O₇: 838,95 (M⁺); phát hiện: 839,29 (M+H⁺).

Ví dụ AB



(2S,4S)-2-(2-(4-bromphenyl)-2-oxoetyl) 1-tert-butyl 4-hydroxypyrolidin-1,2-dicarboxylat:

Cho Et_3N (1,8ml, 12,98mmol) vào dung dịch chứa 2-brom-1-(4-bromphenyl)etanon (3,6g, 12,98mmol) và axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic (2,0g, 8,65mmol) trong MeCN (50ml). Sau 3 giờ, pha loãng dung dịch với EtOAc, rửa bằng NaHCO_3 bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO_4 rồi cô đặc. Thu lấy phần thô, thu được sản phẩm (dưới dạng 3,1g).

(2S,4S)-tert-butyl 2-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat:

Cho NH_4OAc (5,58g, 72,38mmol) vào dung dịch chứa (2S,4S)-2-(2-(4-bromphenyl)-2-oxoetyl) 1-tert-butyl 4-hydroxypyrolidin-1,2-dicarboxylat (3,1g,

7,24mmol) trong PhMe (75ml). Đun hồi lưu dung dịch trong 4 giờ. Làm lạnh dung dịch rồi pha loãng với EtOAc, rửa bằng nước, NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 250mg).

(2S,4S)-tert-butyl 4-hydroxy-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Cho hỗn hợp bao gồm bis(pinacolato)diboron (187mg, 0,74mmol), KOAc (180mg, 1,84mmol), và Pd(dppf)₂Cl₂ (45mg, 0,06mmol) vào (2S,4S)-tert-butyl 2-(5-(4-bromophenyl)-1H-imidazol-2-yl)-4-hydroxypyrrolidin-1-carboxylat (250mg, 0,61mmol) trong DMSO (8ml). Khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút, sau đó đun nóng lên 80°C trong 18 giờ. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc, rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 112mg).

(2S,4S)-tert-butyl 4-hydroxy-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methyl butanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

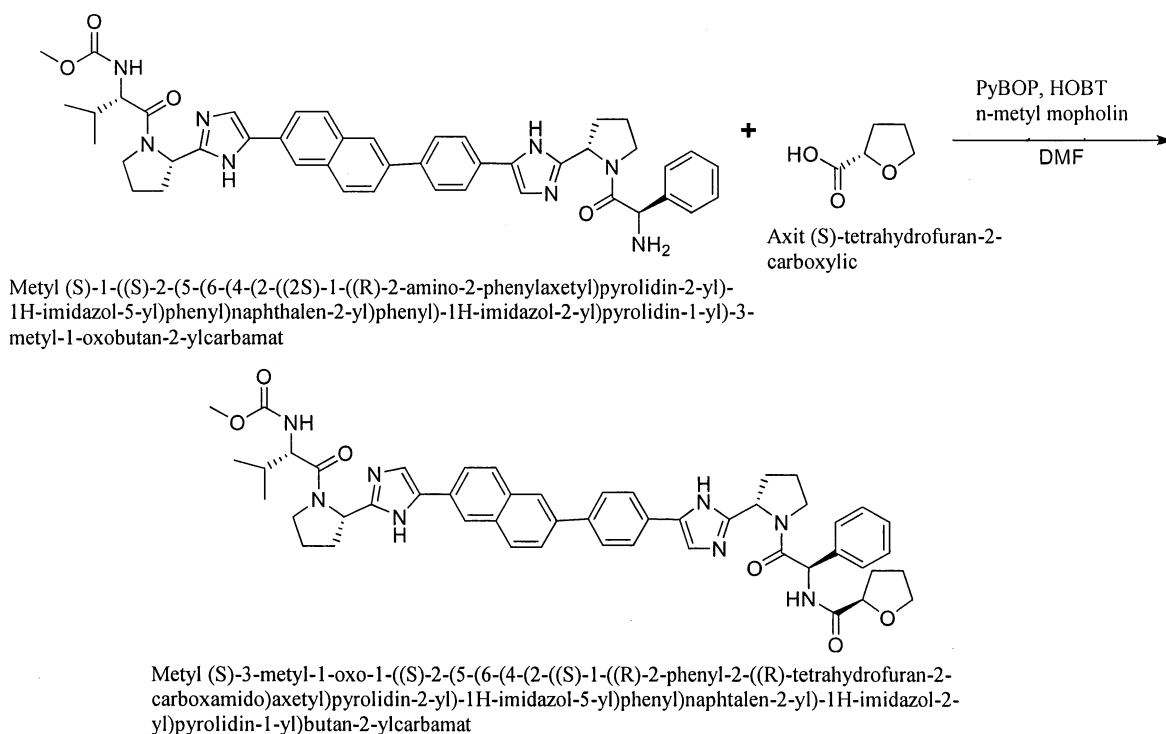
Kết hợp (2S,4S)-tert-butyl 4-hydroxy-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (200mg, 0,44mmol) và methyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-bromnaphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (219mg, 0,44mmol) trong DME (5ml). Bổ sung vào hỗn hợp Pd(PPh₃)₄ (51mg, 0,0446mmol) và K₂CO₃ (2M nước, 0,73ml, 1,45mmol), sau đó khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút. Đun nóng dung dịch lên 85°C và khuấy qua đêm. Sáng hôm sau, làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng dung dịch với EtOAc, rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 36mg).

Methyl (R)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-hydroxy-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbammat:

Cho HCl (4M trong dioxan, 0,25ml) vào hỗn hợp bao gồm (2S,4S)-tert-butyl 4-

hydroxy-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (36mg, 0,048mmol) trong DCM (2,5ml) và MeOH (1ml). Khuấy dung dịch trong 3 giờ rồi loại bỏ dung môi. Hòa tan cặn trong DMF (1ml). Bổ sung tuần tự axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (11mg, 0,05mmol), COMU (23mg, 0,048mmol), và DIPEA (0,04ml, 0,24mmol). Khuấy dung dịch qua đêm rồi tinh chế hỗn hợp bằng HPLC, thu được sản phẩm (dưới dạng 6,9mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₅₀N₈O₇: 838,95 (M⁺); phát hiện: 840,38 (M+H⁺).

Ví dụ AC

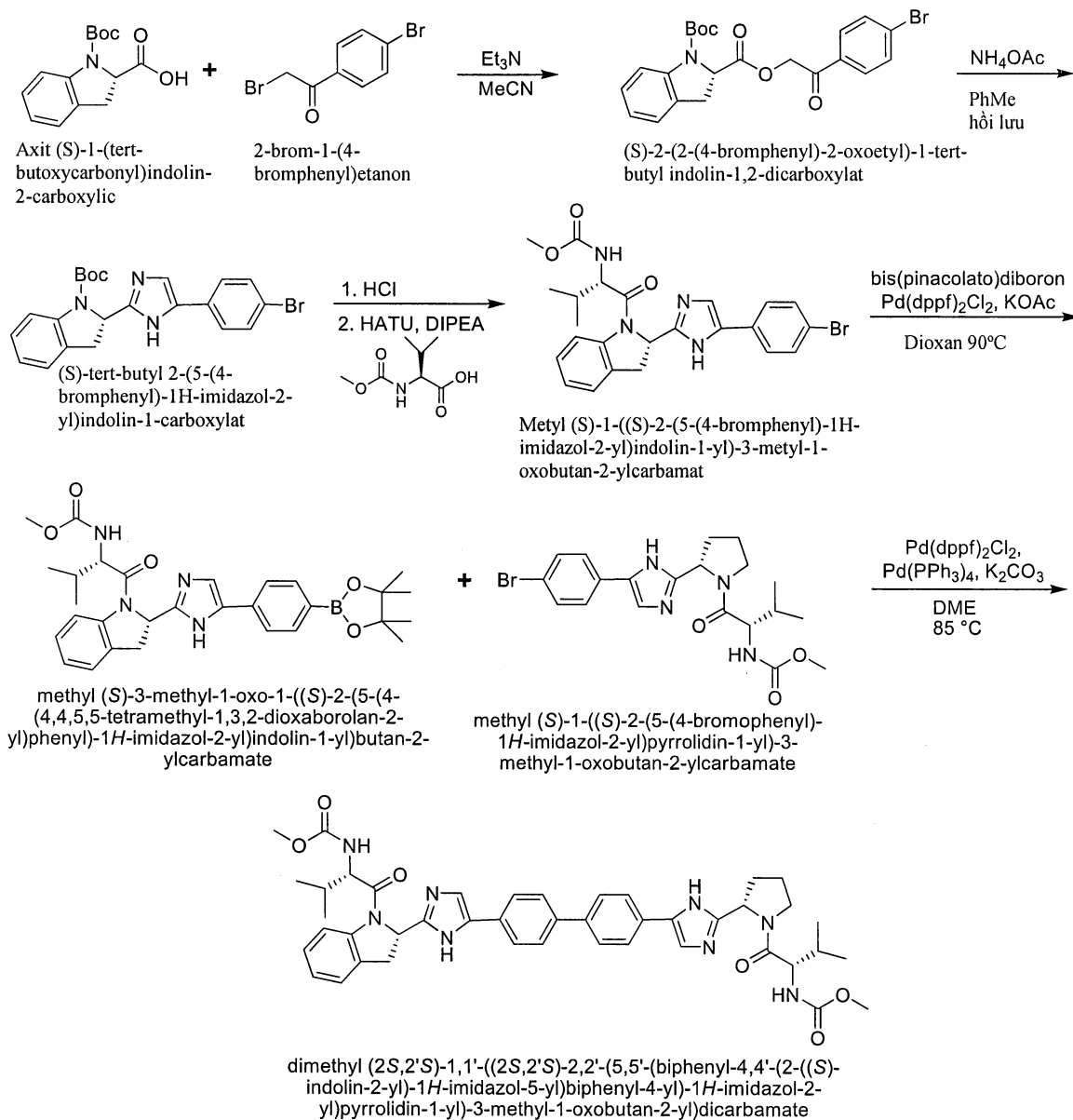


Metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-phenyl-2-((R)-tetrahydrofuran-2-carboxamido)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate:

Cho lần lượt axit (S)-tetrahydrofuran-2-carboxylic (10mg, 0,09mmol), PyBOP (52mg, 0,10mmol), HOBT (14mg, 0,10mmol), và N-metylmorpholin (40mg, 0,4mmol) vào dung dịch chứa metyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-amino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (70mg, 0,08mmol) trong DMF (1ml) ở 0°C. Nâng nhiệt độ dung dịch lên nhiệt độ trong phòng rồi khuấy trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp với

EtOAc, rửa bằng dung dịch HCl 1N, NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 9,5mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₀H₅₄N₈O₆: 863,01 (M⁺); phát hiện: 863,31 (M+H⁺).

Ví dụ AD



(S)-2-(2-(4-bromphenyl)-2-oxoetyl) 1-tert-butyl indolin-1,2-dicarboxylat:

Cho Et₃N (1,27ml, 9,17mmol) vào dung dịch chứa axit (S)-1-(tert-butoxycarbonyl)indolin-2-carboxylic (1,61g, 6,11mmol) và 2-brom-1-(4-

bromphenyl)etanon (2,55g, 9,17mmol) trong MeCN (25ml). Đun nóng dung dịch lên 55°C rồi khuấy qua đêm. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc, rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Thu lấy phần sản phẩm thô để sử dụng cho bước tiếp theo.

(S)-tert-butyl 2-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)indolin-1-carboxylat:

Cho NH₄OAc (4,7g, 61,0mmol) vào dung dịch chứa (S)-2-(2-(4-bromphenyl)-2-oxoethyl) 1-tert-butyl indolin-1,2-dicarboxylat (2,81g, 6,1mmol) trong PhMe (7ml). Đun hồi lưu dung dịch trong 3 giờ. Làm lạnh dung dịch và pha loãng với EtOAc, rửa bằng nước, NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 1,41g).

Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)indolin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat:

Cho HCl (4M trong dioxan, 4ml) vào (S)-tert-butyl 2-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)indolin-1-carboxylat (1,41g, 3,2mmol) trong DCM (20ml). Khuấy dung dịch trong 2 giờ và loại bỏ dung môi. Hòa tan sản phẩm trung gian trong DMF (30ml). Bổ sung tuần tự axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (560mg, 3,2mmol), HATU (1,22g, 3,2mmol), và DIPEA (2,79ml, 16mmol). Khuấy dung dịch trong 3 giờ, pha loãng với EtOAc, rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế hỗn hợp bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 600mg).

Metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)indolin-1-yl)butan-2-ylcarbammat:

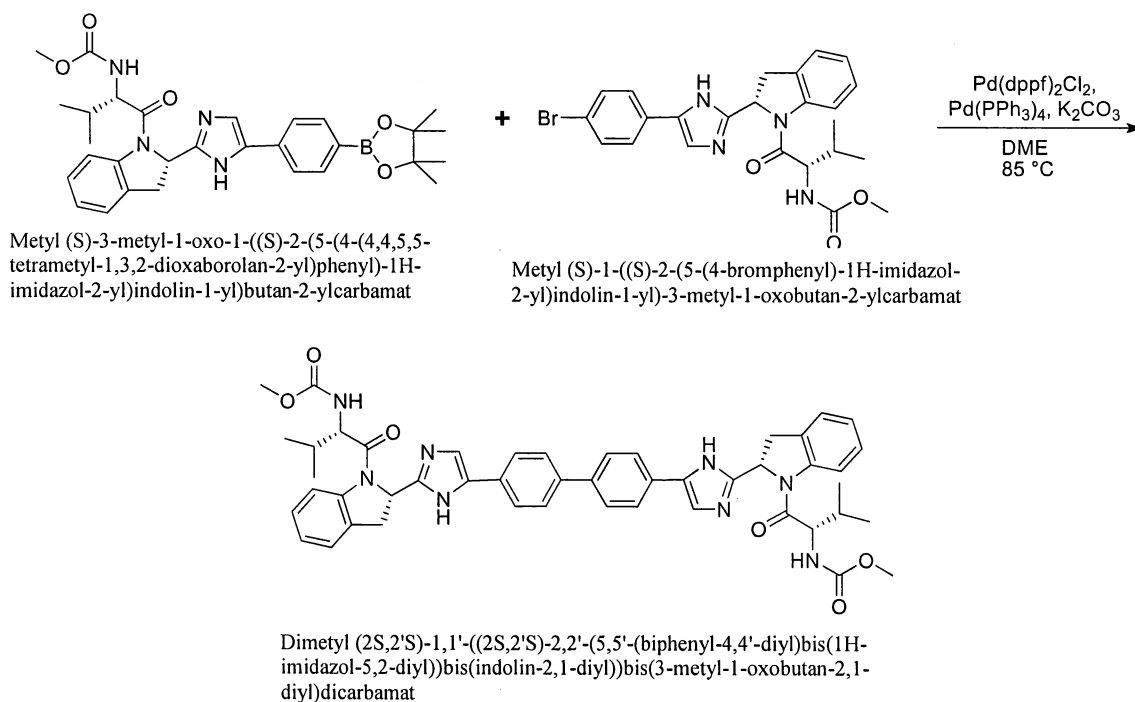
Cho metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)indolin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (150mg, 0,3mmol) trong dioxan (5ml) vào hỗn hợp bao gồm bis(pinacolato)diboron (92mg, 0,36mmol), KOAc (89mg, 0,09mmol) và Pd(dppf)₂Cl₂ (23mg, 0,03mmol). Khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút, sau đó đun nóng lên 90°C trong 22 giờ. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc, rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế lớp dầu thô bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng

107mg).

Dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(biphenyl-4,4'-(2-((S)-indolin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-yl)dicarbamat:

Cho hỗn hợp bao gồm Pd(dppf)₂Cl₂ (15mg, 0,02mmol), Pd(PPh₃)₄ (23mg, 0,02mmol), và K₂CO₃ (2M nước, 0,33ml, 0,66mmol) vào dung dịch chứa metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát (99mg, 0,22mmol) và metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)indolin-1-yl)butan-2-ylcarbamát (107mg, 0,20mmol). Khử khí dung dịch trong 10 phút, và sau đó đun nóng lên 80°C. Khuấy dung dịch trong 18 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp với MeOH, lọc và tinh chế bằng HPLC, thu được sản phẩm (dưới dạng 9,0mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₅₀N₈O₆: 786,92 (M⁺); phát hiện: 787,31 (M+H⁺).

Ví dụ AE

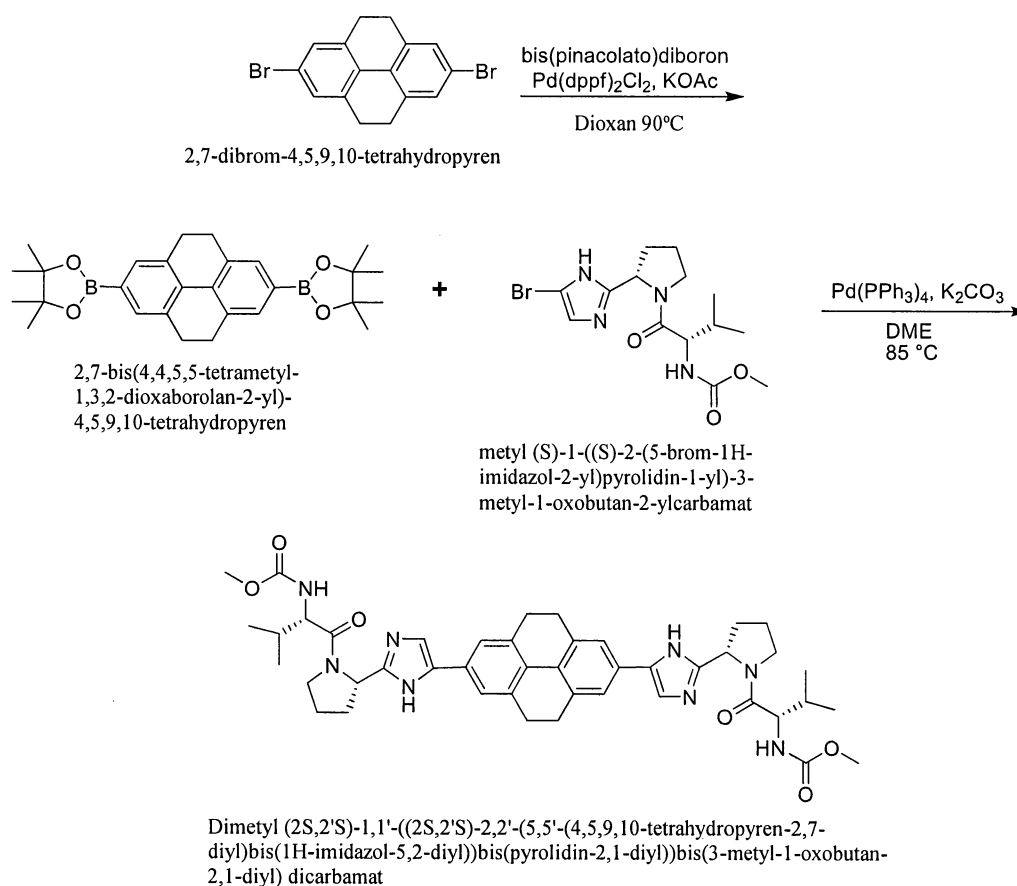


Dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(biphenyl-4,4'-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(indolin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat:

Cho Pd(PPh₃)₄ (28mg, 0,024mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (18mg, 0,024mmol) và K₂CO₃

(2M nước, 0,4ml, 0,79mmol) vào dung dịch chứa methyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)indolin-1-yl)butan-2-ylcarbammat (130mg, 0,24mmol) và methyl (S)-1-((S)-2-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)indolin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (150mg, 0,30mmol). Khử khí dung dịch trong 10 phút, và sau đó đun nóng lên 85°C. Khuấy dung dịch trong 18 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp với MeOH, lọc rồi tinh chế bằng HPLC, thu được sản phẩm (dưới dạng 114mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₀N₈O₆: 834,96 (M⁺); phát hiện: 836,41 (M+H⁺).

Ví dụ AF



j2,7-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5,9,10-tetrahydropyren:

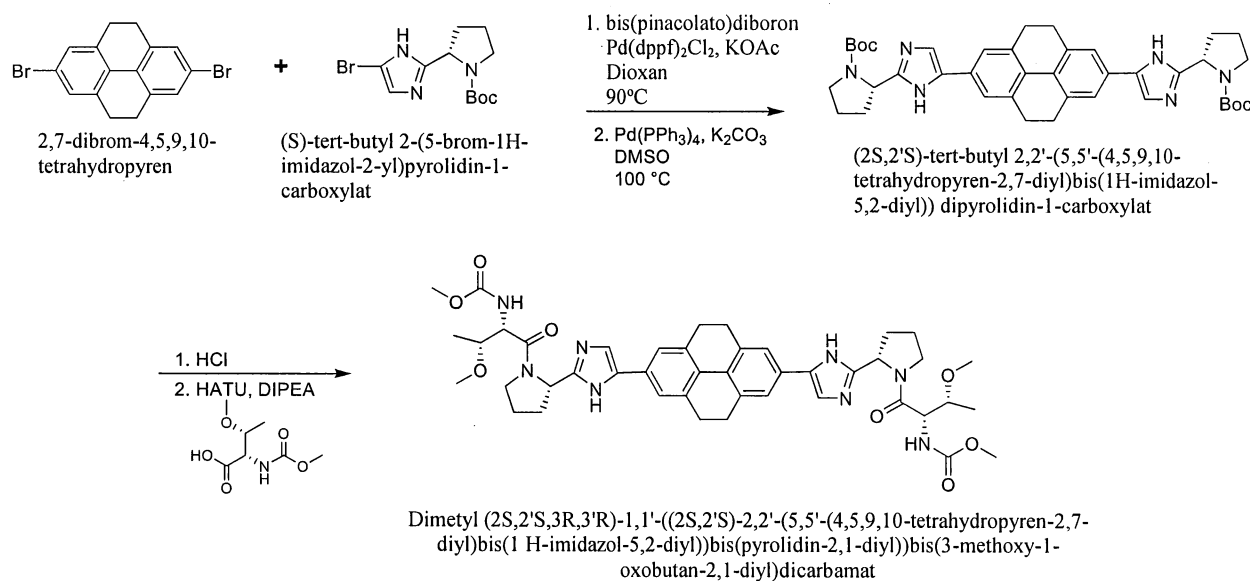
Cho bis(pinacolato)diboron (614mg, 2,42mmol), KOAc (648mg, 6,6mmol), và Pd(dppf)₂Cl₂ (161mg, 0,22mmol) vào dung dịch chứa 2,7-dibrom-4,5,9,10-tetrahydropyren (400mg, 1,1mmol) trong dioxan (10ml). Khử khí dung dịch bằng nito trong 10 phút, sau đó đun nóng lên 90°C trong 4 giờ. Làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl, làm

khô bằng MgSO_4 rồi cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (hệ dung môi rửa giải là 5% EtOAc/hexan), thu được sản phẩm (dưới dạng 188mg).

Dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(4,5,9,10-tetrahydropyren-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl) dicarbamat:

Cho metyl (S)-1-((S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (306mg, 0,82mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (95mg, 0,08mmol), và K_2CO_3 (2M nước, 0,82ml, 1,64mmol) vào dung dịch chứa 2,7-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5,9,10-tetrahydropyren (188mg, 0,41mmol) trong DME (5ml). Khử khí dung dịch trong 10 phút, sau đó đun nóng lên 85°C . Khuấy dung dịch trong 24 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp với MeOH, lọc và tinh chế bằng HPLC, thu được sản phẩm (dưới dạng 8,9mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_6$: 790,95 (M^+); phát hiện: 791,40 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ AG



(2S,2'S)-tert-butyl 2,2'-(5,5'-(4,5,9,10-tetrahydropyren-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl)) dipyrolidin-1-carboxylat:

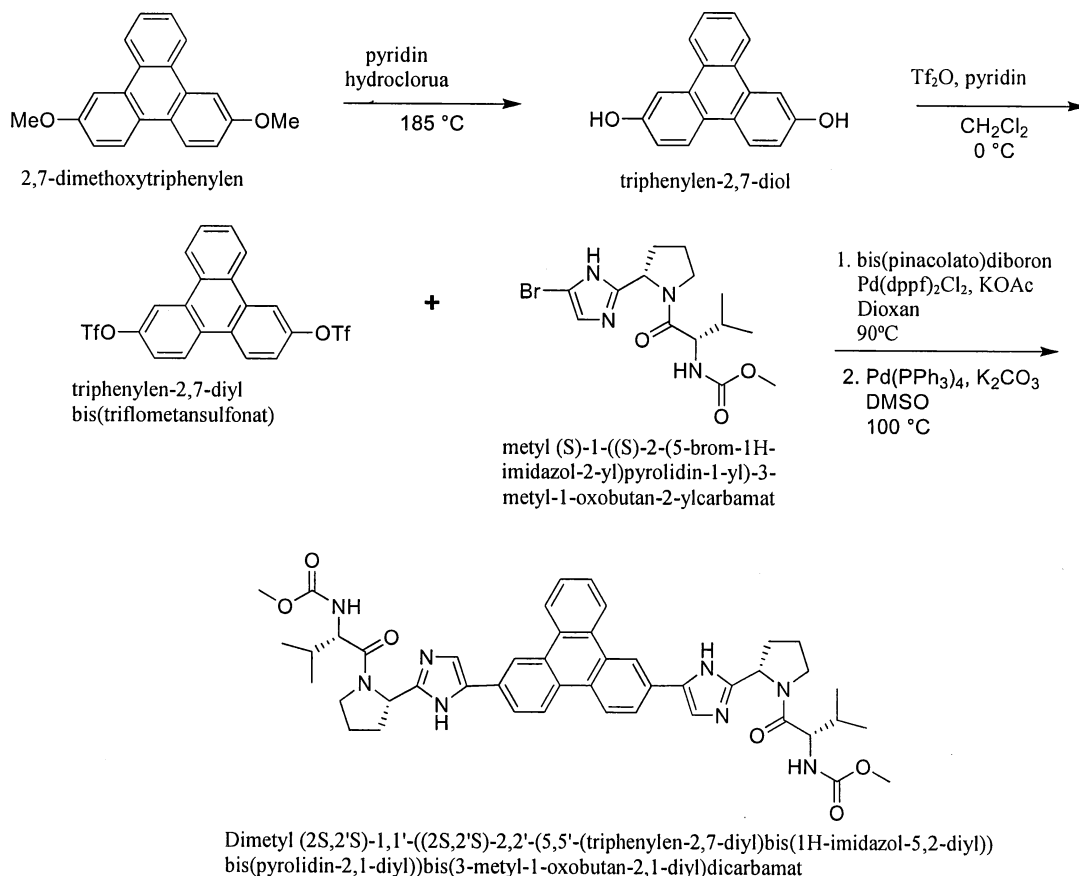
Cho bis(pinacolato)diboron (1,46mg, 5,75mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ 351mg, 0,48mmol), và KOAc (1,41mg, 14,4mmol) vào dung dịch chứa 2,7-dibrom-4,5,9,10-tetrahydropyren (873mg, 2,4mmol) trong dioxan (30ml). Khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút, và đun nóng ống đã được bịt kín lên 90°C trong 8 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung (S)-tert-butyl 2-(5-brom-1H-

imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,67g, 5,28mmol), Pd(PPh₃)₄ (555mg, 0,48mmol), và K₂CO₃ (2M trong nước, 7,2 ml, 14,4mmol) vào cùng với DMSO (30ml). Khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút, sau đó bịt kín ống và đun nóng lên 100°C trong 14 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc, rồi rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 115mg).

Dimetyl (2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(4,5,9,10-tetrahydropyren-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-methoxy-1-oxobutan-2,1-diyl) dicarbamat:

Cho HCl (4M trong dioxan, 1ml) vào (2S,2'S)-tert-butyl 2,2'-(5,5'-(4,5,9,10-tetrahydropyren-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))dipyrrolidin-1-carboxylat (115mg, 0,17mmol) trong DCM (2,5ml) và MeOH (2,5ml). Khuấy dung dịch trong 1 giờ và loại bỏ dung môi. Phần cặn (81mg, 0,17mmol) được hòa tan trong DMF (4ml). Bổ sung tuần tự axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamin)butanoic (71mg, 0,37mmol), HATU (139mg, 0,36mmol), và DIPEA (0,3ml, 1,7mmol). Khuấy dung dịch trong 3 giờ rồi tinh chế hỗn hợp bằng HPLC, thu được sản phẩm (dưới dạng 15,6mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₅₄N₈O₈: 822,95 (M⁺); phát hiện: 824,27 (M+H⁺).

Ví dụ AH



Triphenylen-2,7-diol:

Đun nóng hỗn hợp bao gồm 2,7-dimethoxytriphenylen (358mg, 1,24mmol) và pyridin hydroclorua (1,72g, 14,9mmol) trong một bình thóp cổ lên nhiệt độ 185°C trong 5 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng phần chất rắn còn lại với nước và EtOAc, tách, làm khô rồi cô đặc. Thu lấy phần sản phẩm thô.

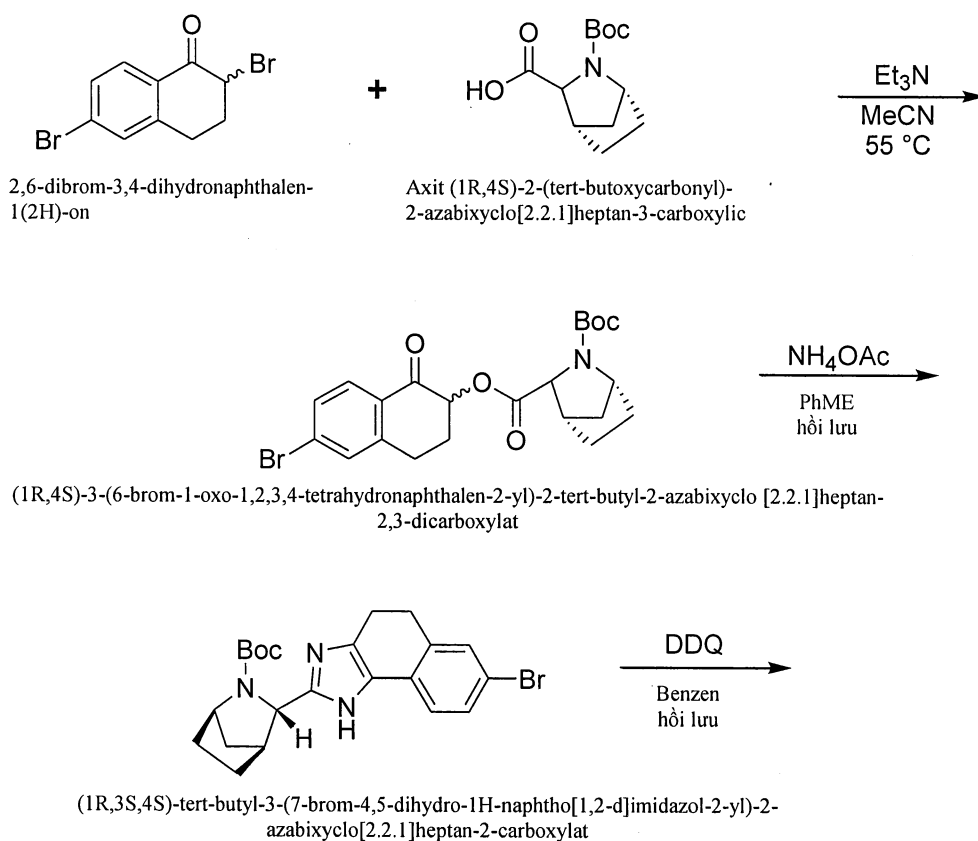
Triphenylen-2,7-diyl bis(triflometansulfonat):

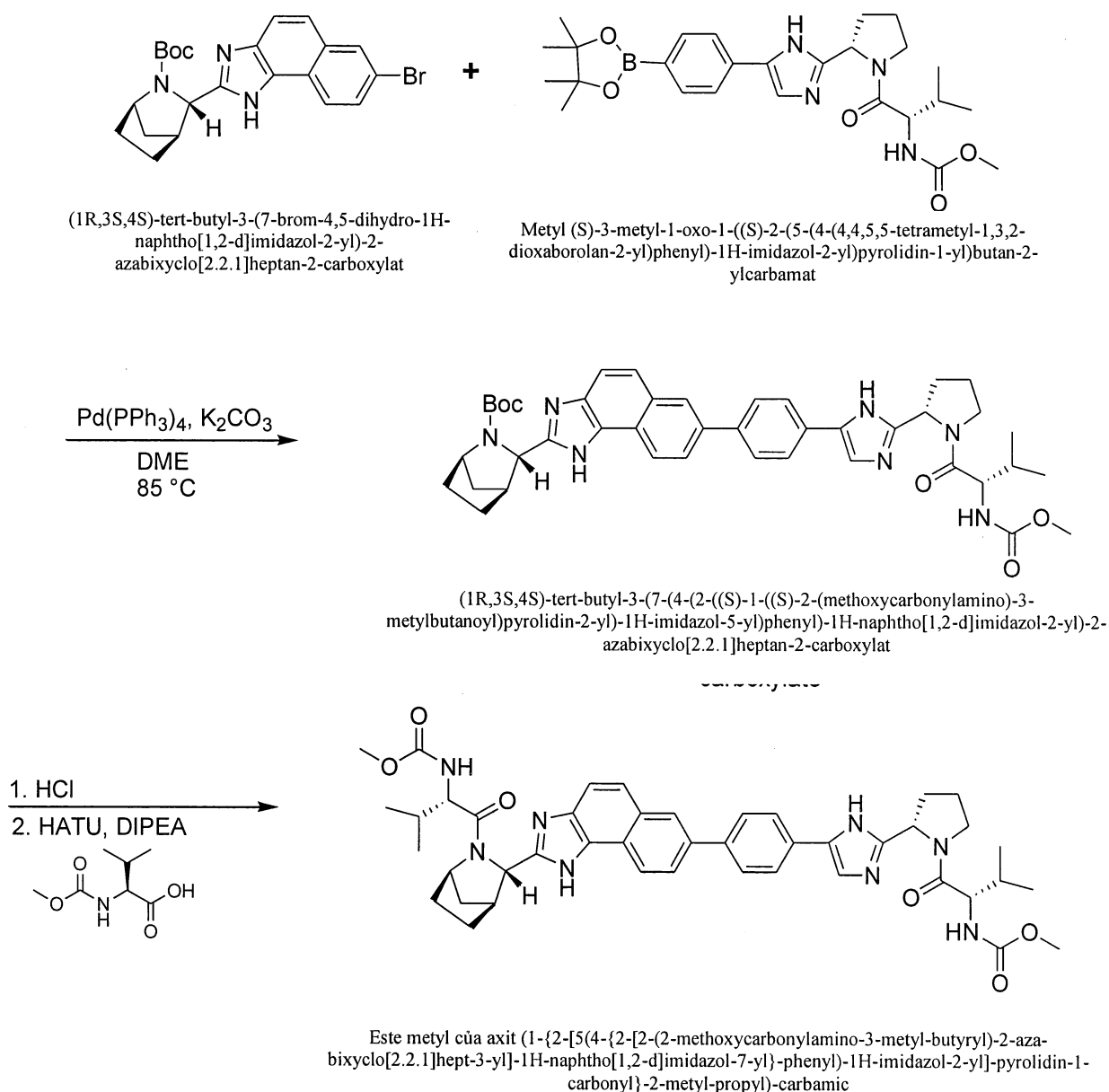
Triphenylen-2,7-diol (314mg, 1,2mmol) được hòa tan trong DCM (13ml) và pyridin (1ml). Làm lạnh dung dịch xuống 0°C và bổ sung từ từ Tf₂O (0,48ml, 2,65mmol) vào. Sau khi khuấy 2 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng vào HCl (1N) và chiết bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Thu lấy phần sản phẩm thô.

Dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(triphenylen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl)) bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat:

Cho bis(pinacolato)diboron (231mg, 0,91mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (56mg, 0,076mmol), và KOAc (223mg, 2,28mmol) vào dung dịch chứa triphenylen-2,7-diyl bis(triflometansulfonat) (200mg, 0,38mmol) trong dioxan (5ml). Khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút, và sau đó đun nóng bình đã được bịt kín lên 90°C trong 18 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung metyl (S)-1-((S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (313mg, 0,84mmol), Pd(PPh₃)₄ (88mg, 0,076mmol), và K₂CO₃ (2M trong nước, 1,14ml, 2,28mmol) cùng với DMSO (5ml). Khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút, sau đó bịt kín ống và đun nóng lên 100°C trong 23 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc, và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn bằng sắc ký trên silicagel (hệ dung môi rửa giải là 0-30% MeOH/EtOAc) và sau đó tinh chế bằng HPLC, thu được sản phẩm (dưới dạng 32,1mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₆H₅₂N₈O₆: 812,96 (M⁺); phát hiện: 814,74 (M+H⁺).

Ví dụ AI





(1R,4S)-3-(6-brom-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)-2-tert-butyl-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxylat:

Cho Et₃N (4,64ml, 33,32mmol) vào dung dịch chứa 2,6-dibrom-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-on (6,75g, 22,21mmol) và axit (1R,4S)-2-(tert-butoxycarbonyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-carboxylic (8,04g, 33,32mmol) trong MeCN (100ml). Đun nóng dung dịch lên 55°C và khuấy qua đêm. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc, rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 6,6g).

(1R,3S,4S)-tert-butyl-3-(7-brom-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat:

Cho NH₄OAc (21,9g, 284,2mmol) vào dung dịch chứa (1R,4S)-3-(6-brom-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)-2-tert-butyl-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxylat (6,6g, 14,21mmol) trong PhMe (200ml). Đun hồi lưu dung dịch trong 4 giờ. Làm lạnh dung dịch và pha loãng với EtOAc, rửa bằng nước, NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cạn bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 2,4g).

(1R,3S,4S)-tert-butyl-3-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat:

(1R,3S,4S)-tert-butyl-3-(7-brom-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (1,25g, 2,81mmol) được pha loãng trong benzen (50ml). Bổ sung DDQ (0,7g, 3,1mmol) vào dung dịch rồi đun hồi lưu trong 1,5 giờ. Sau khi làm lạnh, cô đặc hỗn hợp phản ứng rồi tinh chế cạn bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 1,1g).

(1R,3S,4S)-tert-butyl-3-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat:

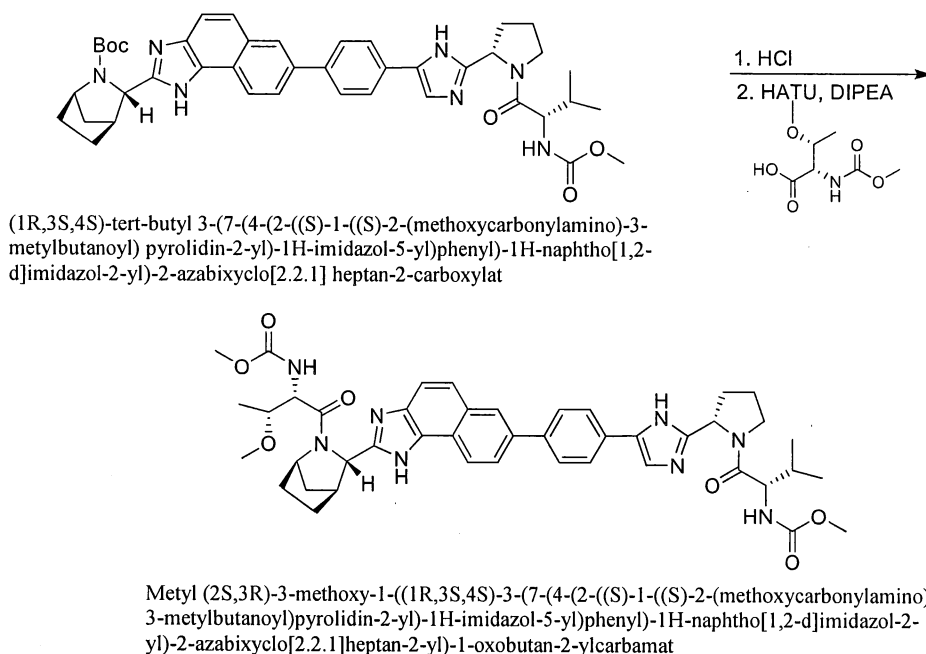
Metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbammat (526mg, 1,06mmol) và (1R,3S,4S)-tert-butyl-3-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (427mg, 0,96mmol) được kết hợp trong DME (10ml). Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (111mg, 0,096mmol) và K₂CO₃ (2M nước, 1,6ml, 3,17mmol) vào dung dịch rồi khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút. Đun nóng dung dịch lên 85°C rồi khuấy qua đêm. Sáng hôm sau, làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng dung dịch bằng EtOAc, rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cạn bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 280mg).

Metyl (S)-3-metyl-1-((1R,3S,4S)-3-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-

met-hylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamate:

Cho HCl (4M trong dioxan, 1ml) vào (1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl) pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1] heptan-2-carboxylat (280mg, 0,38mmol) trong DCM (5ml). Khuấy dung dịch trong 2 giờ rồi loại bỏ dung môi. Hòa tan sản phẩm trung gian (80mg, 0,13mmol) trong DMF (2ml). Bổ sung tuần tự axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic (22mg, 0,13mmol), HATU (48mg, 0,13mmol), và DIPEA (0,11ml, 0,64mmol). Khuấy dung dịch qua đêm rồi tinh chế bằng HPLC, thu được sản phẩm (dưới dạng 51,8mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₅₄N₈O₅: 786,96 (M⁺); phát hiện: 789,23 (M+H⁺).

Ví dụ AJ

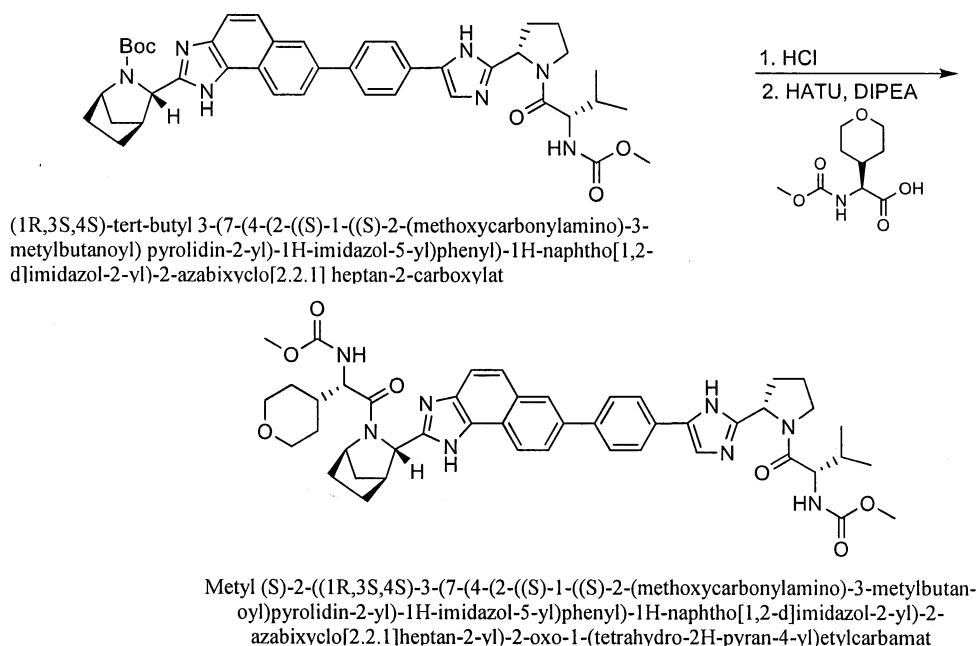


Methyl (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamate:

Cho HCl (4M trong dioxan, 1ml) vào (1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl) pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1] heptan-2-carboxylat (280mg,

0,38mmol) trong DCM (5ml). Khuấy dung dịch trong 2 giờ, và loại bỏ dung môi. Hòa tan phần trung gian (80mg, 0,13mmol) trong DMF (2ml). Bổ sung tuần tự axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (24mg, 0,13mmol), HATU (48mg, 0,13mmol), và DIPEA (0,11ml, 0,64mmol). Khuấy dung dịch qua đêm rồi tinh chế cần bằng HPLC, thu được sản phẩm (dưới dạng 54,6mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₅₂N₈O₇: 804,93 (M⁺); phát hiện: 806,23 (M+H⁺).

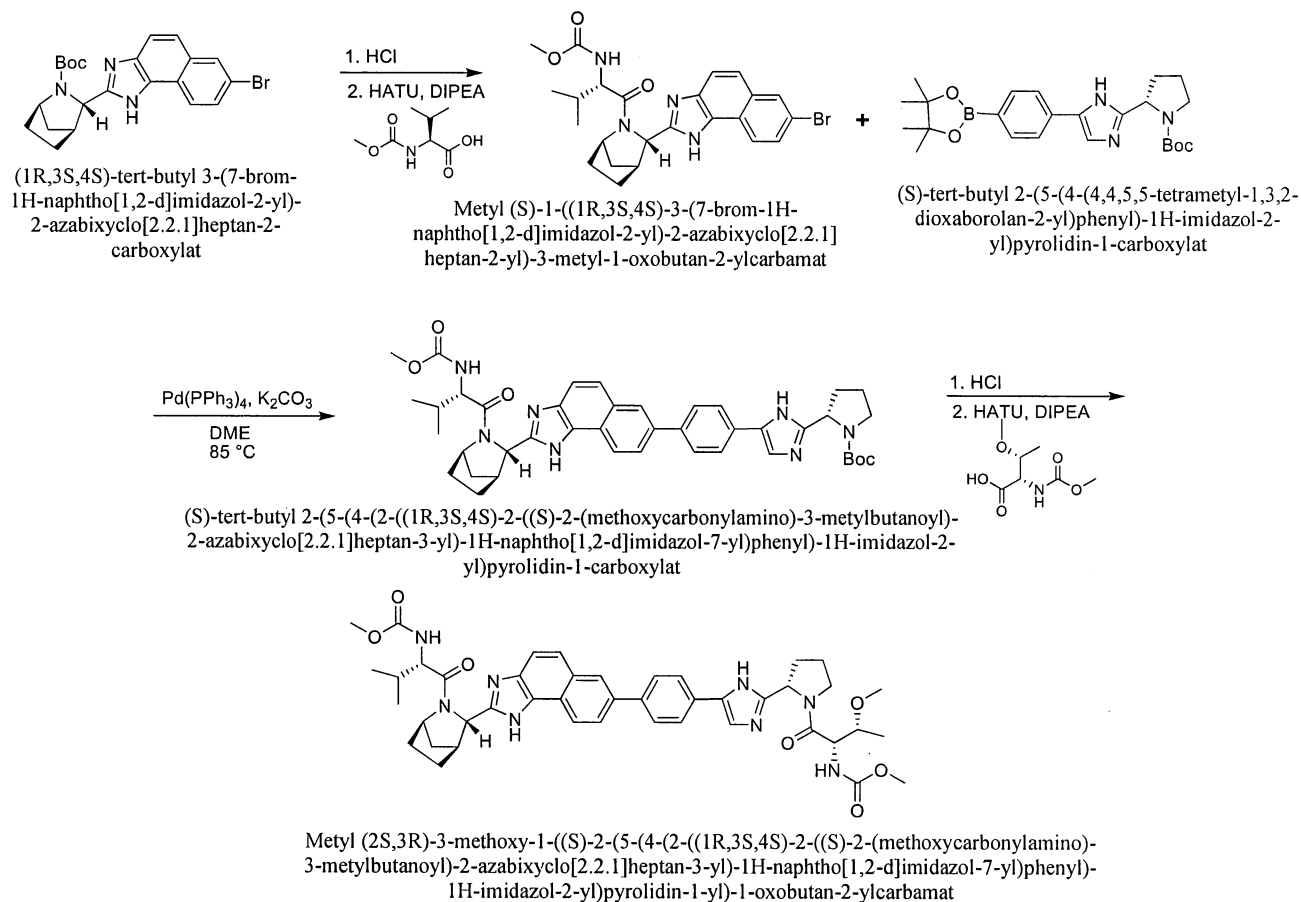
Ví dụ AK



Metyl (S)-2-((1R,3S,4S)-3-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamate:

Cho HCl (4M trong dioxan, 1ml) vào (1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (280mg, 0,38mmol) trong DCM (5ml). Khuấy dung dịch trong 2 giờ rồi loại bỏ dung môi. Hòa tan phần trung gian (80mg, 0,13mmol) trong DMF (2ml). Bổ sung tuần tự axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetic (28mg, 0,13mmol), HATU (48mg, 0,13mmol) và DIPEA (0,11ml, 0,64mmol). Khuấy dung dịch qua đêm rồi tinh chế cần bằng HPLC, thu được sản phẩm (dưới dạng 24,6mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₆H₅₄N₈O₇: 830,97 (M⁺); phát hiện: 831,33 (M+H⁺).

Ví dụ AL



Metyl (S)-1-((1R,3S,4S)-3-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1] heptan-2-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát:

Bổ sung HCl (4M trong dioxan, 1ml) vào (1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (200mg, 0,45mmol) trong DCM (5ml). Khuấy dung dịch trong 1 giờ, sau đó loại bỏ dung môi. Hòa tan phần trung gian (154mg, 0,45mmol) trong DMF (5ml). Bổ sung tuần tự axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (79mg, 0,45mmol), HATU (171mg, 0,45mmol), và DIPEA (0,39ml, 2,25mmol). Sau khi khuấy qua đêm, pha loãng dung dịch với EtOAc, rửa bằng NaHCO₃ bão hòa, dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế hỗn hợp bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 122mg).

(S)-tert-butyl 2-(5-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-

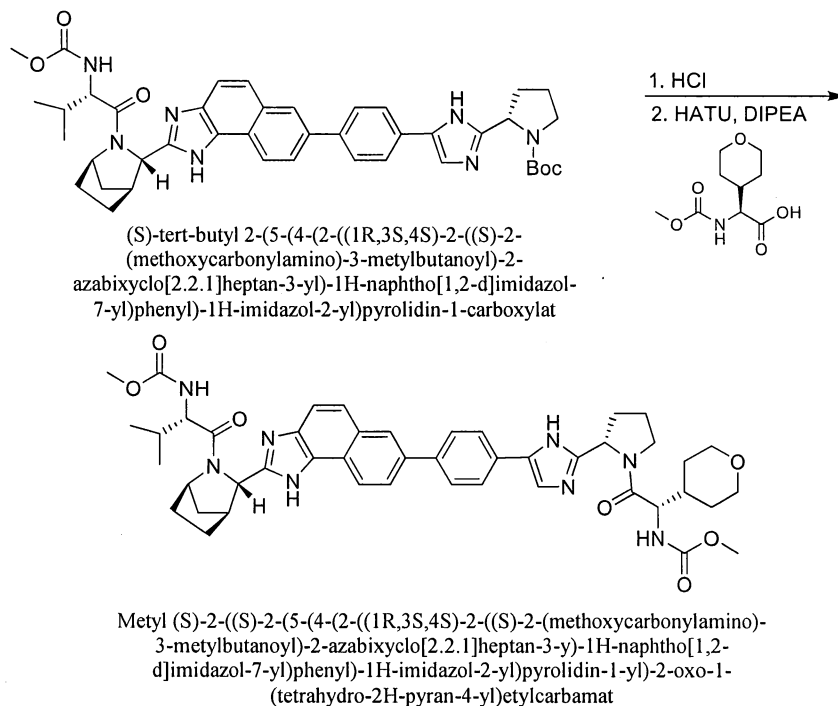
yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Kết hợp methyl (S)-1-((1R,3S,4S)-3-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1] heptan-2-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (122mg, 0,24mmol) và (S)-tert-butyl 2-(5-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (114mg, 0,26mmol) trong DME (3ml). Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (28mg, 0,024mmol) và K₂CO₃ (2M nước, 0,4ml, 0,79mmol), rồi khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút. Đun nóng dung dịch lên 85°C và khuấy qua đêm. Sáng hôm sau, làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng dung dịch với EtOAc, rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 73mg).

Methyl (2S,3R)-3-methoxy-1-((S)-2-(5-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamate:

Cho HCl (4M trong dioxan, 0,5ml) vào (S)-tert-butyl 2-(5-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (73mg, 0,10mmol) trong DCM (3ml) và MeOH (3ml). Khuấy dung dịch trong 3 giờ ở 35°C, sau đó loại bỏ dung môi. Hòa tan sản phẩm trung gian (31mg, 0,13mmol) trong DMF (1ml). Bổ sung tuần tự axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (9mg, 0,05mmol), HATU (19mg, 0,05mmol), và DIPEA (0,04ml, 0,25mmol). Khuấy dung dịch qua đêm rồi tinh chế hỗn hợp bằng HPLC, thu được sản phẩm (dưới dạng 23,1mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₅₂N₈O₇: 804,93 (M⁺); phát hiện: 806,34 (M+H⁺).

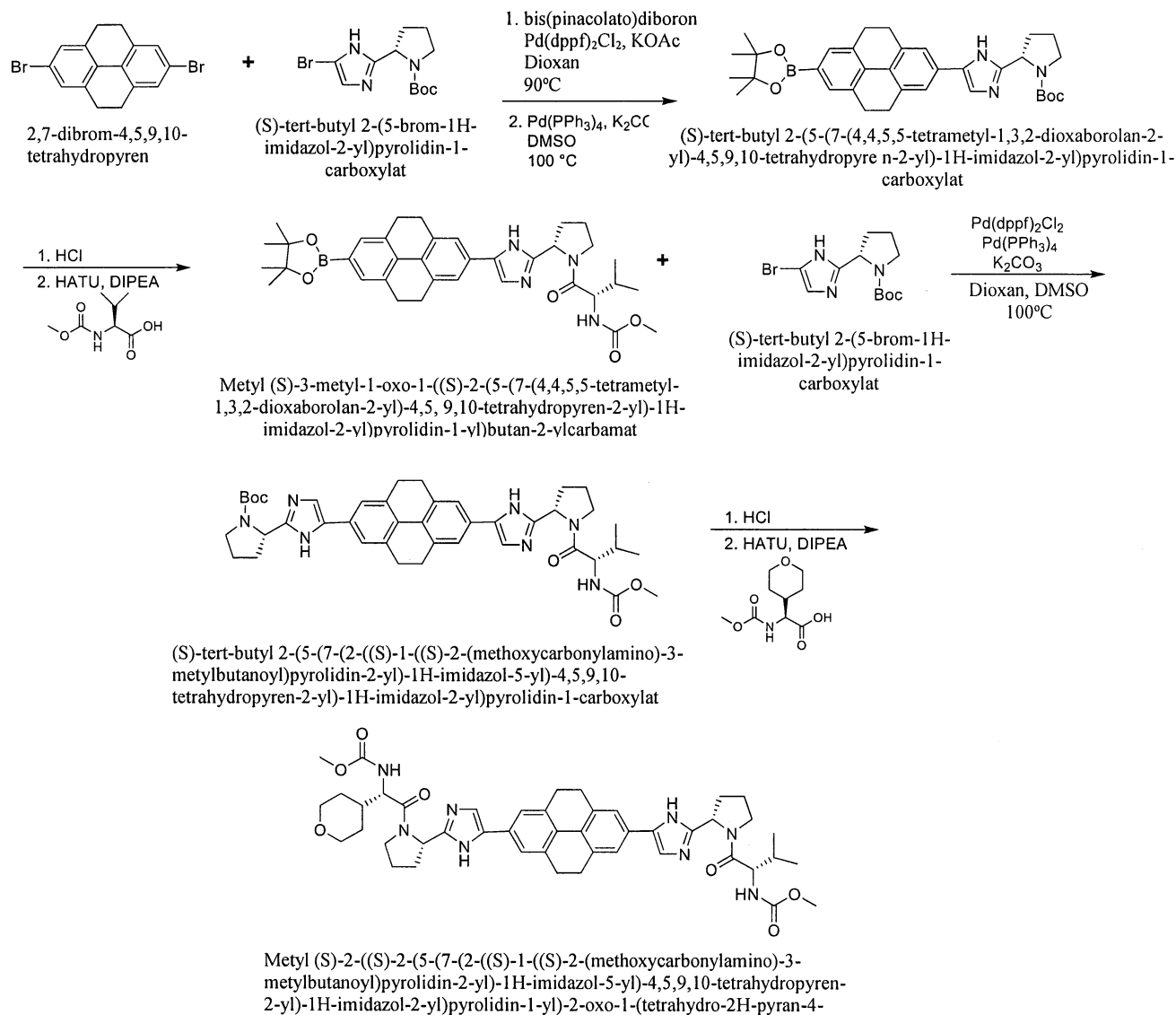
Ví dụ AM



Metyl (S)-2-((S)-2-(5-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamate:

Cho HCl (4M trong dioxan, 0,5ml) vào (S)-tert-butyl 2-(5-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (73mg, 0,10mmol) trong DCM (3ml) và MeOH (3ml). Khuấy dung dịch trong 3 giờ ở 35°C, sau đó loại bỏ dung môi. Hòa tan sản phẩm trung gian (31mg, 0,13mmol) trong DMF (1ml). Bổ sung tuần tự axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetic (16mg, 0,05mmol), HATU (19mg, 0,05mmol), và DIPEA (0,04ml, 0,25mmol). Khuấy dung dịch qua đêm rồi tinh chế hỗn hợp bằng HPLC, thu được sản phẩm (dưới dạng 27,6mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₆H₅₄N₈O₇: 830,97 (M⁺); phát hiện: 832,56 (M+H⁺).

Ví dụ AN



(S)-tert-butyl 2-(5-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5,9,10-tetrahydropyre n-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Cho bis(pinacolato)diboron (1,46mg, 5,75mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (351mg, 0,48mmol), và KOAc (1,41mg, 14,4mmol) vào dung dịch gồm 2,7-dibrom-4,5,9,10-tetrahydropyren (873mg, 2,4mmol) trong dioxan (30ml). Khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút, và sau đó đun nóng ống đã được bịt kín lên 90°C trong 8 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung (S)-tert-butyl 2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,67g, 5,28mmol), Pd(PPh₃)₄ (555mg, 0,48mmol), và K₂CO₃ (2M trong nước, 7,2 ml, 14,4mmol) cùng với DMSO (30ml). Khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút, sau đó bịt kín ống rồi đun nóng lên 100°C trong

14 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc, rồi rửa bằng NaHCO₃ bão hòa, dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 699mg).

Metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5,9,10-tetrahydropyren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamát:

Cho HCl (4M trong dioxan, 1ml) vào (S)-tert-butyl 2-(5-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5,9,10-tetrahydropyren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (300mg, 0,53mmol) trong DCM (5ml). Khuấy dung dịch trong 1 giờ rồi loại bỏ dung môi. Hòa tan sản phẩm trung gian (247mg, 0,53mmol) trong DMF (5ml). Bổ sung tuần tự axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (93mg, 0,53mmol), HATU (200mg, 0,53mmol), và DIPEA (0,46ml, 2,65mmol). Khuấy dung dịch qua đêm. Pha loãng hỗn hợp với EtOAc, rồi rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế hỗn hợp bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 139mg).

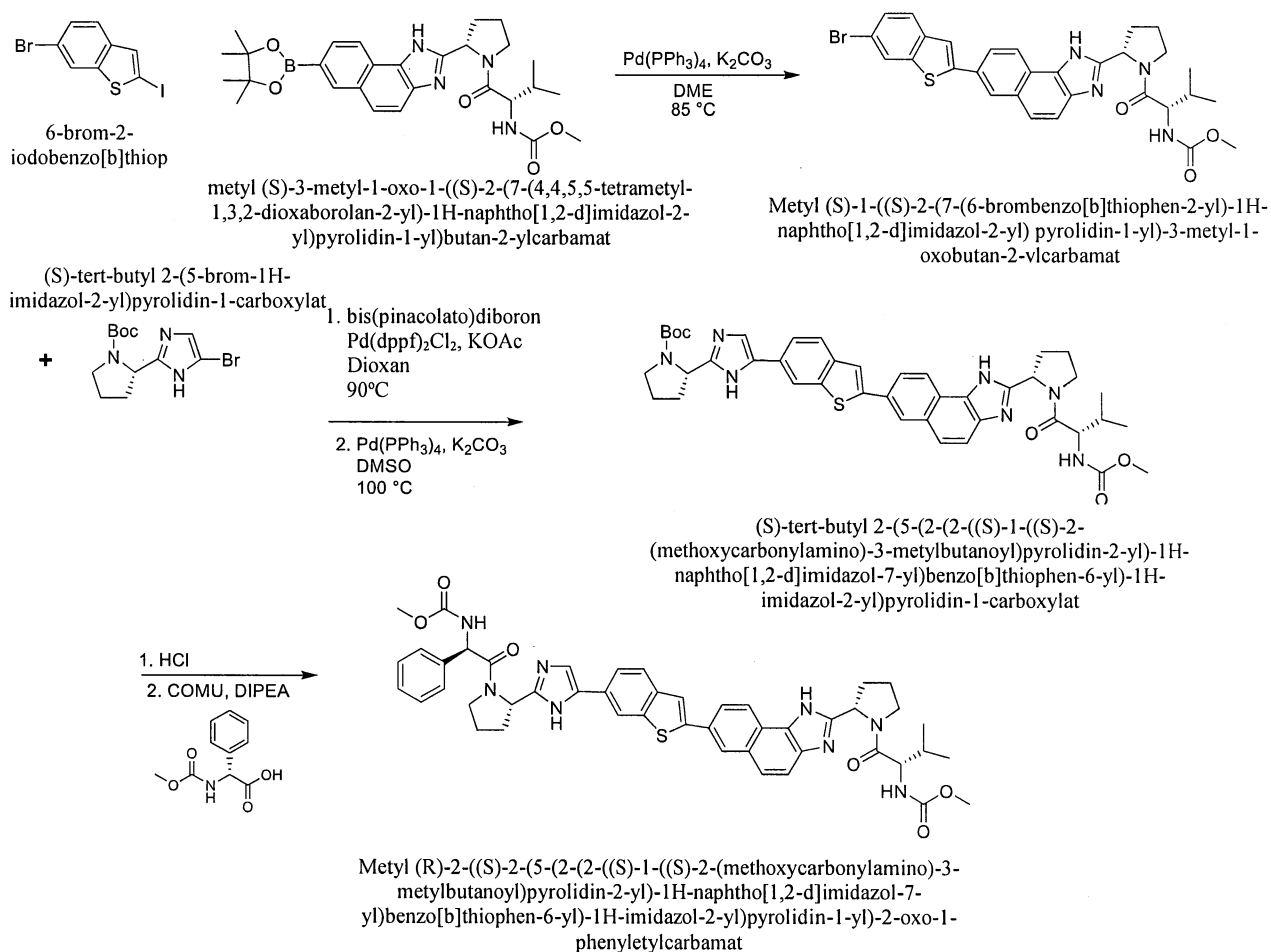
(S)-tert-butyl 2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-4,5,9,10-tetrahydropyren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Hòa tan metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5,9,10-tetrahydropyren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamát (139mg, 0,22mmol) và (S)-tert-butyl 2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (77mg, 0,24mmol) trong dioxan (2ml) và DMSO (2ml). Bổ sung Pd(dppf)₂Cl₂ (16mg, 0,022mmol), Pd(PPh₃)₄ (25mg, 0,022mmol), và K₂CO₃ (2M trong nước, 0,33 ml, 0,66mmol). Bịt kín ống rồi đun nóng lên 100°C trong 20 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc, rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 54,5mg).

Metyl (S)-2-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-4,5,9,10-tetrahydropyren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamát:

Cho HCl (4M trong dioxan, 0,25ml) vào (S)-tert-butyl 2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-4,5,9,10-tetrahydropyren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (55mg, 0,08mmol) trong DCM (3ml). Khuấy dung dịch trong 1 giờ rồi loại bỏ dung môi. Hòa tan sản phẩm trung gian trong DMF (2ml). Bổ sung tuần tự axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetic (16mg, 0,08mmol), HATU (29mg, 0,08mmol), và DIPEA (0,06ml, 0,37mmol). Khuấy dung dịch qua đêm rồi tinh chế hỗn hợp bằng HPLC, thu được sản phẩm mong muốn (dưới dạng 17,9mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₆H₅₆N₈O₇: 832,99 (M⁺); phát hiện: 833,25 (M+H⁺).

Ví dụ AO



Metyl (S)-1-((S)-2-(7-(6-brombenzo[b]thiophen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate:

Cho 6-brom-2-iodobenzo[b]thiophen (82mg, 0,24mmol), Pd(PPh₃)₄ (28mg, 0,024mmol), và K₂CO₃ (2M trong nước, 0,8ml, 1,58mmol) vào dung dịch chứa metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-

naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate (251mg, 0,48mmol) trong DME (5ml). Khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút, sau đó đun nóng lên 85°C trong 24 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc, rồi rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 221mg).

(S)-tert-butyl 2-(5-(2-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)benzo[b]thiophen-6-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylate:

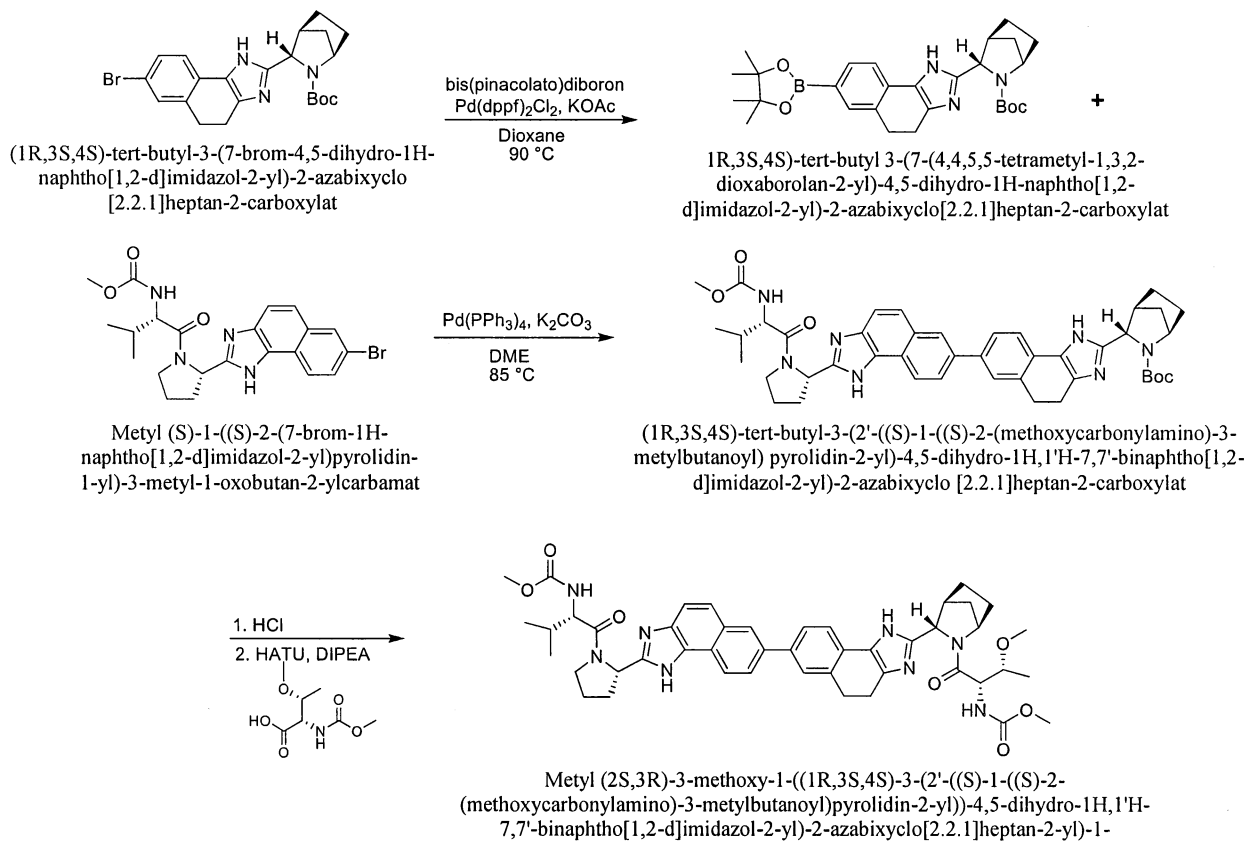
Cho bis(pinacolato)diboron (111mg, 0,44mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (27mg, 0,037mmol), và KOAc (107mg, 1,1mmol) vào dung dịch chứa methyl (S)-1-((S)-2-(7-(6-brombenzo[b]thiophen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (221mg, 0,37mmol) trong dioxan (5ml). Khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút, sau đó đun nóng ống đã được bịt kín lên 90°C trong 18 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung methyl (S)-tert-butyl 2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylate (127mg, 0,4mmol), Pd(PPh₃)₄ (43mg, 0,037mmol), và K₂CO₃ (2M trong nước, 0,54ml, 1,1mmol) cùng với DMSO (5ml). Khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút, sau đó bịt kín ống rồi đun nóng lên 100°C trong 23 giờ. Làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc, và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa, dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 52,8mg).

Methyl (R)-2-((S)-2-(5-(2-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)benzo[b]thiophen-6-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate:

Cho HCl (4M trong dioxan, 0,25ml) vào (S)-tert-butyl 2-(5-(2-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)benzo[b]thiophen-6-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylate (53mg, 0,07mmol) trong DCM (3ml). Khuấy dung dịch trong 1 giờ rồi loại bỏ dung môi. Hòa tan sản phẩm trung gian trong DMF (2ml). Bổ sung tuần tự axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylacetic (15mg, 0,07mmol), COMU (36mg, 0,08mmol), và DIPEA (0,06ml, 0,35mmol). Khuấy dung dịch qua đêm rồi tinh chế cặn bằng HPLC, thu được sản phẩm

(dưới dạng 14,8mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₄₈N₈O₆S: 853,00 (M⁺); phát hiện: 853,22 (M+H⁺).

Ví dụ AP



(1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat:

Cho bis(pinacolato)diboron (411mg, 1,2mmol), KOAc (398mg, 4,08mmol), và Pd(dppf)₂Cl₂ (99mg, 0,135mmol) vào (1R,3S,4S)-tert-butyl-3-(7-brom-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (660mg, 1,35mmol) trong dioxan (13ml). Khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút, sau đó đun nóng lên 90°C trong 2 giờ. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc, rửa bằng NaHCO₃ bão hòa, dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 552mg).

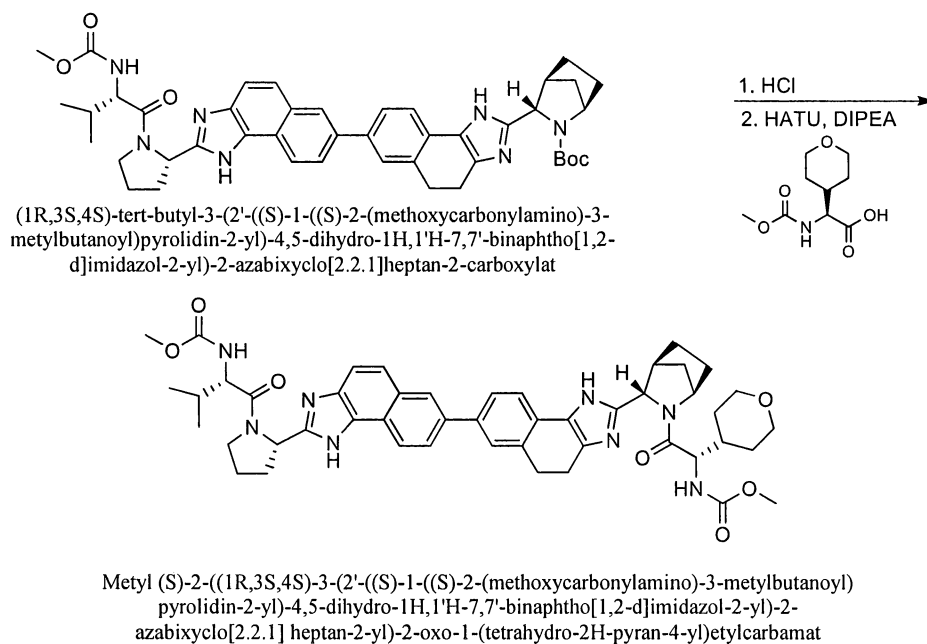
(1R,3S,4S)-tert-butyl-3-(2'-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-yl))-4,5-dihydro-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat:

Metyl (S)-1-((S)-2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (482mg, 1,02mmol) và (1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (552mg, 1,12mmol) được kết hợp trong DME (12ml). Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (118mg, 0,102mmol) và K₂CO₃ (2M nước, 1,68ml, 3,36mmol) rồi khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút. Đun nóng dung dịch lên 85°C rồi khuấy qua đêm. Sáng hôm sau, làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng dung dịch với EtOAc, rửa bằng NaHCO₃ và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn bằng sắc ký trên silicagel thu được sản phẩm (dưới dạng 307mg).

Metyl (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(2'-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-yl))-4,5-dihydro-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbammat:

Cho HCl (4M trong dioxan, 1ml) vào (1R,3S,4S)-tert-butyl-3-(2'-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-yl))-4,5-dihydro-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (307mg, 0,41mmol) trong DCM (5ml) và MeOH (1ml). Khuấy dung dịch trong 2 giờ rồi loại bỏ dung môi. Hòa tan sản phẩm trung gian (133mg, 0,2mmol) trong DMF (2,5ml). Bổ sung tuần tự axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (38mg, 0,2mmol), HATU (76mg, 0,2mmol), và DIPEA (0,18ml, 1,0mmol). Khuấy dung dịch qua đêm rồi tinh chế bằng HPLC, thu được sản phẩm (dưới dạng 104,1mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₆H₅₄N₈O₇: 830,97 (M⁺); phát hiện: 832,39 (M+H⁺).

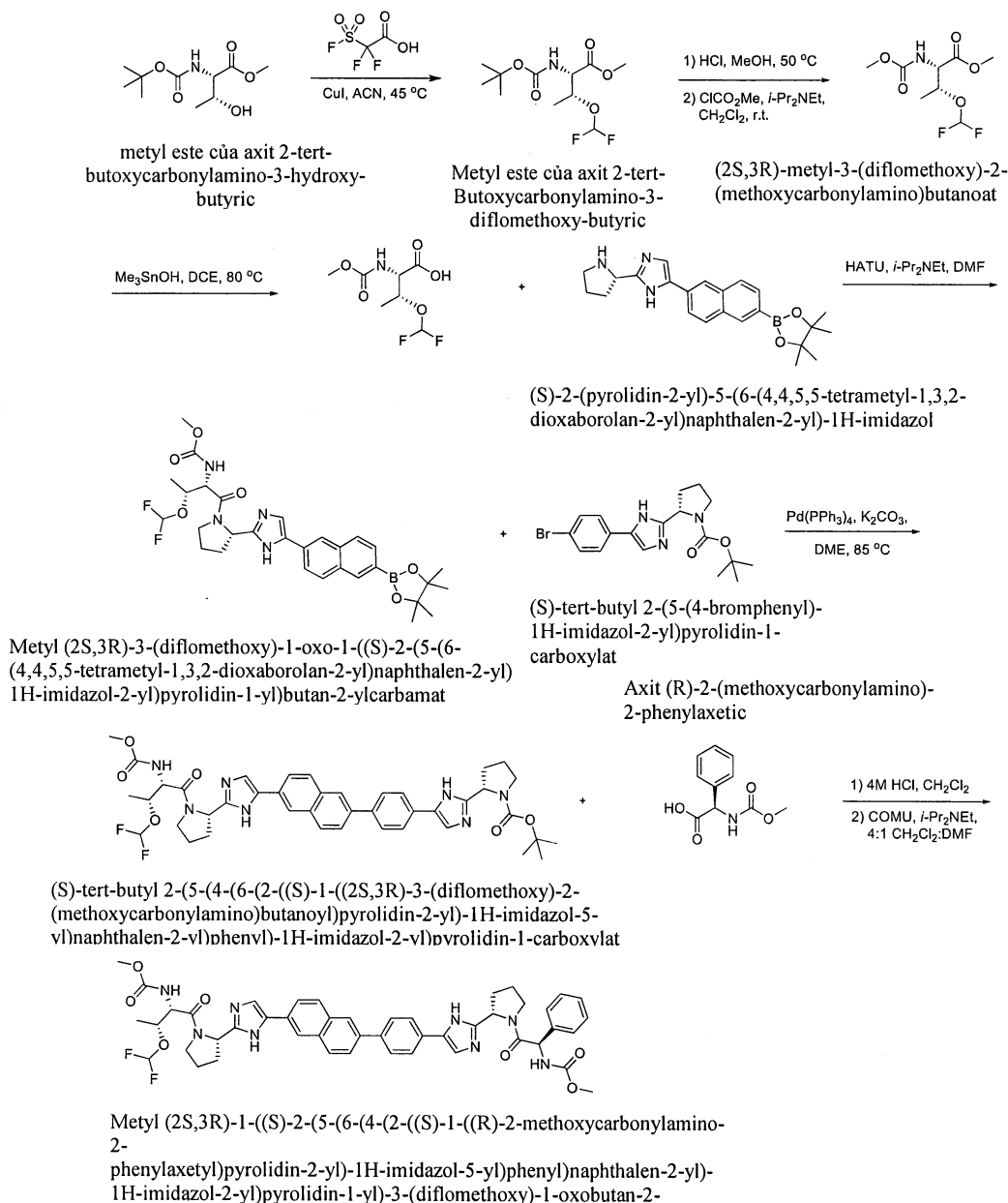
Ví dụ AQ



Metyl (S)-2-((1R,3S,4S)-3-(2'-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamate:

Cho HCl (4M trong dioxan, 1ml) vào (1R,3S,4S)-tert-butyl-3-(2'-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (307mg, 0,41mmol) trong DCM (5ml) và MeOH (1ml). Khuấy dung dịch trong 2 giờ rồi loại bỏ dung môi. Hòa tan sản phẩm trung gian (133mg, 0,2mmol) trong DMF (2,5ml). Bổ sung tuần tự axit ((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetic (43mg, 0,2mmol), HATU (76mg, 0,2mmol), và DIPEA (0,18ml, 1,0mmol). Khuấy dung dịch qua đêm rồi tinh chế hỗn hợp bằng HPLC, thu được sản phẩm (dưới dạng 100,8mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₆N₈O₇: 857,01 (M⁺); phát hiện: 857,42 (M+H⁺).

Ví dụ AR



Metyl este của axit 2-tert-Butoxycarbonylamino-3-diflometoxy-butyric:

Cho dung dịch bao gồm axit 2-(flosulfonyl)difloaxetic (0,560ml, 5,42mmol) trong axetonitril (2ml) vào hỗn hợp chứa metyl este của axit 2-tert-butoxycarbonylamino-3-hydroxy-butyric (630mg, 2,70mmol) và đồng (I) iotua (105mg, 0,55mmol) trong axetonitril ở 45°C bằng bơm tiêm trong hơn 45 phút. Sau đó khuấy phản ứng ở 45°C trong 30 phút. Dung dịch khác bao gồm axit 2-(flosulfonyl)difloaxetic (0,560ml, 5,42mmol) trong axetonitril (2ml) được bổ sung vào bằng bơm tiêm trong hơn 45 phút ở 45°C. Khuấy phản ứng trong 30 phút ở 45°C sau khi bước bổ sung bằng bơm tiêm thứ hai hoàn thành. Bổ sung từ từ nước để dập tắt phản ứng rồi pha loãng hỗn hợp với etyl axetat. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô

đặc. Tinh chế phần nguyên liệu thô bằng sắc ký nhanh (hệ dung môi rửa giải là 10% etyl axetat/hexan), thu được metyl este của axit 2-tert-butoxycarbonylamino-3-diflomethoxy-butyric (dưới dạng 276mg, hiệu suất 36%). $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3 : 6,16 (t, $J_{\text{HF}} = 74,0$ Hz, 1H), 5,23-5,16 (br, 1H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,40 (br d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,46 (br s, 9H), 1,36 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H) ppm.

(2S,3R)-metyl-3-(diflomethoxy)-2-(methoxycarbonylamino)butanoat:

Cho dung dịch HCl cô đặc (10ml) vào dung dịch chứa metyl este của axit 2-tert-butoxycarbonylamino-3-diflomethoxy-butyric (3g, 10,6mmol) trong metanol (40ml) rồi khuấy phản ứng ở 50°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng trên máy cô quay rồi bazơ hóa phần cặn thu được bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Chiết lớp nước hai lần bằng etyl axetat. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO_4 rồi cô đặc. Cho diisopropyletylamin (4,2ml, 24,2mmol) vào dung dịch chứa nguyên liệu thô trong diclometan (50ml), tiếp theo là metyl clofomat (0,95ml, 12,3mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung từ từ dung dịch NH_4Cl bão hòa rồi pha loãng với etyl axetat. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO_4 rồi cô đặc. Tinh chế phần nguyên liệu thô bằng sắc ký nhanh thu được (2S,3R)-metyl-3-(diflomethoxy)-2-(methoxycarbonylamino)butanoat (dưới dạng 1,2g, hiệu suất 47%).

Axit (2S,3R)-3-(diflomethoxy)-2-(methoxycarbonylamino)butanoic:

Cho trimetyltin hydroxit (1g, 5,5mmol) vào dung dịch chứa (2S,3R)-metyl-3-(diflomethoxy)-2-(methoxycarbonylamino)butanoat (265mg, 1,1mmol) trong dicloetan (10ml) rồi đun nóng hỗn hợp thu được lên 80°C trong 1 giờ. Làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat, rửa hai lần bằng dung dịch HCl chứa nước 5% và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO_4 rồi cô đặc. Nguyên liệu thô thu được (dưới dạng 209mg, hiệu suất 84%) được sử dụng ngay không tinh chế thêm.

Metyl (2S,3R)-3-(diflomethoxy)-1-oxo-1-((S)-2-(5-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate:

Cho HATU (325mg, 0,85mmol) và diisopropyletylamin (0,565ml, 3,2mmol) vào

dung dịch chứa axit (2S,3R)-3-(diflomoethoxy)-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (205mg, 0,9mmol) và (S)-2-(pyrrolidin-2-yl)-5-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol (315mg, 0,8mmol) trong dimetylformamit (8ml). Khuấy phản ứng trong 1 giờ sau đó pha loãng với etyl axetat. Rửa hai lần lớp hữu cơ bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký nhanh thu được metyl (2S,3R)-3-(diflomoethoxy)-1-oxo-1-((S)-2-(5-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate (dưới dạng 230mg, hiệu suất 47%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₃₀H₃₇BF₂N₄O₆: 598,45; phát hiện [M+1]⁺: 599,31.

(S)-tert-butyl 2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((2S,3R)-3-(diflomoethoxy)-2-(methoxycarbonylamino)butanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

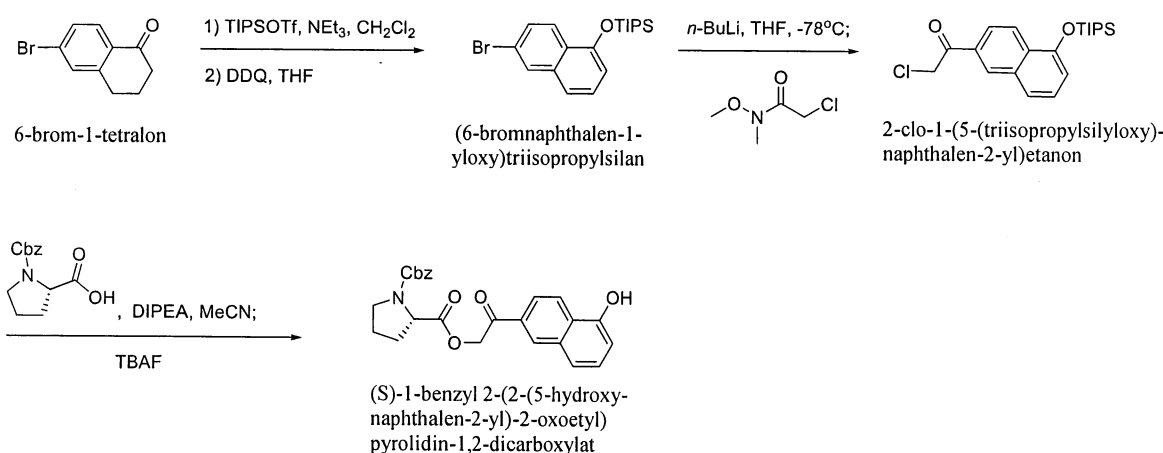
Cho dung dịch natri carbonat lỏng 2M (0,40ml, 0,80mmol) vào dung dịch chứa metyl (2S,3R)-3-(diflomoethoxy)-1-oxo-1-((S)-2-(5-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate (120mg, 0,20mmol), (S)-tert-butyl 2-(5-(4-bromophenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (87mg, 0,22mmol), và tetrakis(triphenyl)phosphin paladi(0) (23mg, 0,020mmol) trong dimethoxyetan (2ml). Khử khí hỗn hợp bằng dòng khí argon trong 15 phút, sau đó đun nóng lên 85°C trong 3 giờ. Hòa tan phản ứng với etyl axetat, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng rồi lọc qua phễu lọc Celit. Rửa phần lọc bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh thu được (S)-tert-butyl 2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((2S,3R)-3-(diflomoethoxy)-2-(methoxycarbonylamino)butanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 70mg, hiệu suất 45%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₂H₄₇F₂N₇O₆: 783,86. phát hiện [M+1]⁺: 784,72.

Metyl (2S,3R)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-(diflomoethoxy)-1-oxobutan-2-ylcarbamate:

Dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((2S,3R)-3-(diflomoethoxy)-2-(methoxycarbonylamino)butanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-

yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (68mg, 0,09mmol), diclometan (1ml), 4M HCl trong dioxan (0,07ml, 0,28mmol) và dimetylformamit (0,1ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm vào phản ứng diclometan (5ml) rồi sau đó cô đặc thành chất rắn. Bước pha loãng và cô đặc được tiến hành lặp lại 3 lần. Hòa tan phần chất rắn thu được trong metanol rồi lọc qua cột có chứa bazơ tự do (Stratospheres™ PL-HCO₃MP SPE, Part #: PL3540-C603). Cô đặc phần lọc rồi sử dụng ngay mà không tinh chế thêm. Hòa tan nguyên liệu thô trong dung dịch diclometan:dimetylformamit với tỷ lệ 4:1 (0,8ml). Bổ sung axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (25mg, 0,12mmol) và COMU (41mg, 0,1mmol) vào dung dịch này rồi làm lạnh phản ứng xuống 0°C. Thêm diisopropyletylamin (0,045ml, 0,24mmol) vào rồi khuấy phản ứng ở 0°C trong 1 giờ. Pha loãng phản ứng với etyl axetat và rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn thu được bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, hệ dung môi rửa giải là 15 đến 50% ACN/H₂O và 0,1% HCO₂H), thu được methyl (2S,3R)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-(difluoromethoxy)-1-oxobutan-2-yl)carbamate (dưới dạng 34mg, hiệu suất 45% trong 2 bước). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₄₈F₂N₈O₇: 874,93; phát hiện [M+1]⁺: 875,78.

Ví dụ AS



(6-bromnaphthalen-1-yloxy)triisopropylsilan:

Cho tuần tự trietylamin (12ml, 86,1mmol) và triisopropylsilyl triflometansulfonat (15,3ml, 56,7mmol) vào dung dịch chứa 6-brom-1-tetralon (10,6g, 47,1mmol) trong diclometan (145ml) đã được làm lạnh xuống 0°C. Sau khi khuấy 10 phút, gỡ bỏ thiết bị

làm lạnh rồi nâng nhiệt độ phản ứng lên nhiệt độ trong phòng trong vòng 30 phút. Pha loãng phản ứng với etyl axetat:hexan có tỷ lệ 1:1 rồi rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 rồi cô đặc, nguyên liệu thu được được sử dụng mà không tinh chế thêm. Hòa tan phần enolsilan thô trong tetrahydrofuran (470ml) rồi làm lạnh xuống 0°C . Thêm vào dung dịch chất rắn 2,3-diclo-5,6-dixyanobenzoquinon (16g, 70,5mmol) rồi nâng nhiệt độ phản ứng lên nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, cô đặc phản ứng rồi tinh chế phần nguyên liệu thô bằng sắc ký cột nhanh (hệ dung môi rửa giải là hexan) thu được (6-bromnaphthalen-1-yloxy)triisopropylsilan (dưới dạng 17,1g, hiệu suất 96% trong 2 bước).

2-clo-1-(5-(triisopropylsilyloxy)-naphthalen-2-yl)etanon:

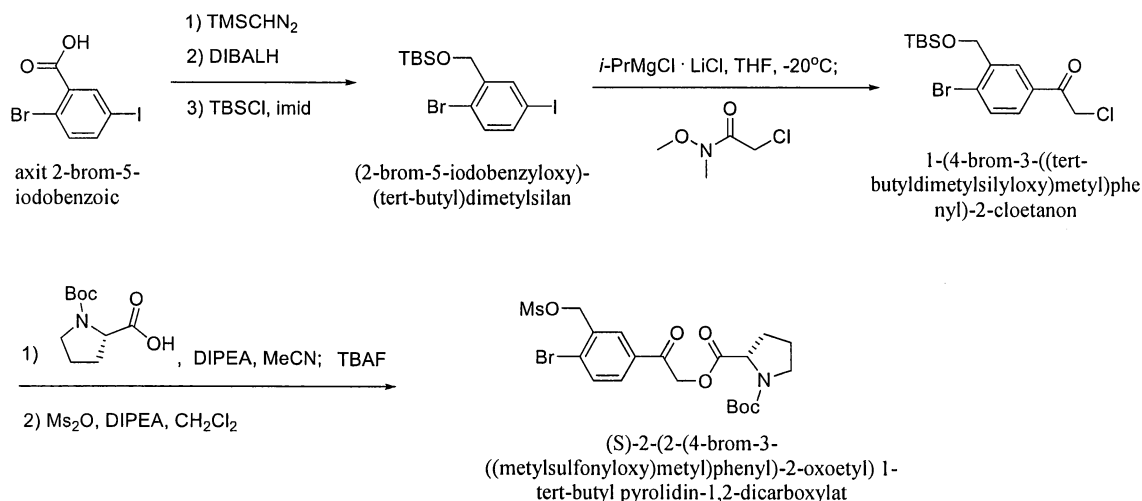
Cho n-butyllithium (2,5M trong hexan, 11,5ml, 28,7mmol) vào dung dịch chứa (6-bromnaphthalen-1-yloxy)triisopropylsilan (10,4g, 27,5mmol) trong tetrahydrofuran (180ml) trong môi trường có argon ở -78°C . Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, bổ sung dung dịch chứa 2-clo-N-methoxy-N-metyl axetamid (7,6g, 55,2mmol) trong tetrahydrofuran (10ml) thông qua một ống thông dò. Loại bỏ thiết bị làm lạnh khô rồi nâng nhiệt độ phản ứng lên nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat và rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa lỏng, nước và dung dịch NaCl. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 rồi cô đặc và tinh chế cặn thu được bằng sắc ký nhanh, thu được 2-clo-1-(5-(triisopropylsilyloxy)-naphthalen-2-yl)etanon (7,8g, hiệu suất 75%) dưới dạng lớp dầu màu vàng nhạt.

(S)-1-benzyl 2-(2-(5-hydroxy-naphthalen-2-yl)-2-oxoethyl) pyrrolidin-1,2-dicarboxylat:

Cho diisopropyletylamin (7,2ml, 41,4mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-1-(5-(triisopropylsilyloxy)-naphthalen-2-yl)etanon (7,8g, 20,7mmol) và N-benzyloxycarbonyl-L-prolin (5,4g, 21,7mmol) trong axetonitril (105ml). Đun nóng phản ứng lên 60°C trong 1 giờ cho đến khi TLC xác nhận rằng toàn bộ chất 2-clo-1-(5-(triisopropylsilyloxy)-naphthalen-2-yl)etanon đã được phân hủy. Sau đó bổ sung dung dịch tetrabutylammonium florua (1M trong THF, 41,4ml, 41,4mmol) và khuấy phản ứng ở 60°C . Sau 1 giờ, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng rồi pha loãng với etyl axetat và nước. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO_4 rồi cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột nhanh, thu được (S)-1-

benzyl 2-(2-(5-hydroxy-naphthalen-2-yl)-2-oxoethyl) pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (dưới dạng 7,1g, hiệu suất 79%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₅H₂₃NO₆: 433,15; phát hiện [M+1]⁺: 433,97.

Ví dụ AT



(2-brom-5-iodobenzoyloxy)-(tert-butyl)dimetylsilan:

Cho metanol (17ml) vào dung dịch chứa axít 2-brom-5-iodobenzoic (11,4g, 34,8mmol) trong diclometan (140ml), sau đó bổ sung dung dịch trimetylsilyldiazometan (2M trong hexan, 19,2ml, 38,4mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nhỏ giọt axít axetic (5ml) rồi cô đặc triệt để. Hòa tan cạn thu được trong tetrahydrofuran. Bổ sung dung dịch diisobutylaluminum hydrit (1M trong DCM, 50ml, 50mmol) vào dung dịch này và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 6 giờ, tiếp tục bổ sung diisobutylaluminum hydrit (1M trong DCM, 50ml, 50mmol) vào dung dịch này. Sau 96 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với ete (100ml) rồi dập tắt bằng cách bổ sung tuần tự nước (4ml), dung dịch NaOH lỏng 15% (4ml) và nước (10ml). Sau 30 phút, lọc hỗn hợp qua phễu lọc Celit rồi cô đặc phần lọc. Hòa tan cạn thu được trong dimetylformamit (75ml). Bổ sung vào dung dịch này imidazol (6,1g, 89,6mmol) và t-butyl dimetylclosilan (6,8g, 45,1mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó pha loãng với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa lỏng, nước và dung dịch NaCl. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO₄ rồi cô đặc và tinh chế cạn thu được bằng sắc ký cột nhanh, thu được (2-brom-5-iodobenzoyloxy)-(tert-butyl)dimetylsilan (dưới dạng 9,2g, hiệu suất 62%).

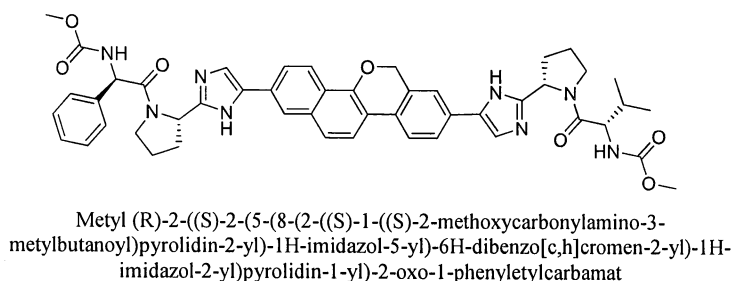
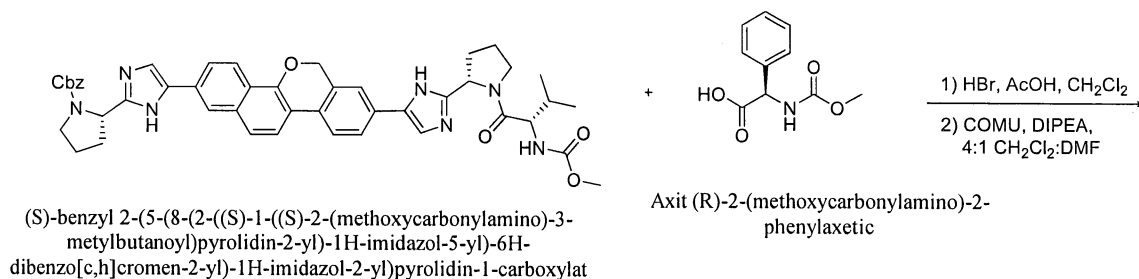
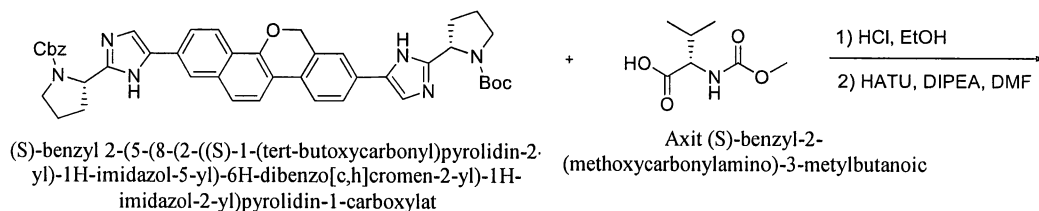
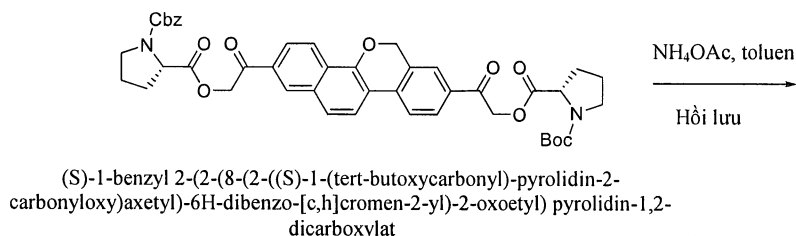
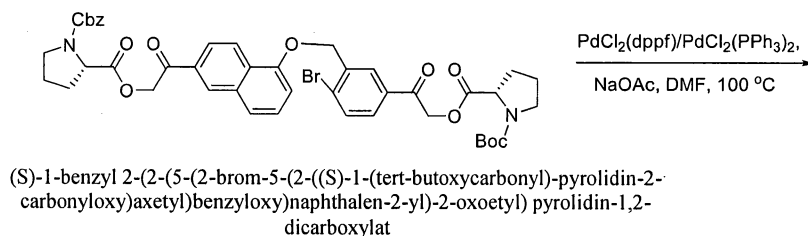
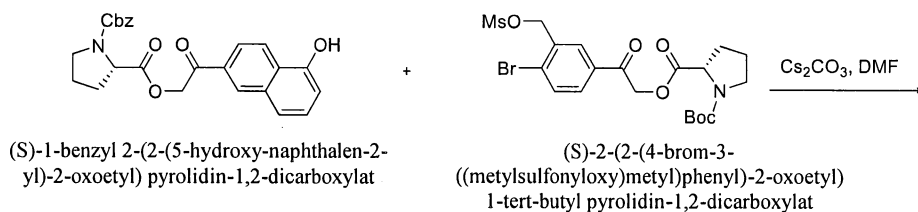
1-(4-brom-3-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)phenyl)-2-cloetanon:

Cho dung dịch chứa i-propylmagnesium clorua – liti clorua (1,3M trong THF, 16,4ml, 21,3mmol) vào dung dịch chứa (2-brom-5-iodobenzyloxy)-(tert-butyl)dimethylsilan (8,7g, 20,3mmol) trong tetrahydrofuran (135ml) trong môi trường có agon ở -20°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, dung dịch chứa 2-clo-N-methoxy-N-metyl axetamit (3,4g, 24,3mmol) trong tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung vào phản ứng thông qua ống thông dò. Khuấy phản ứng ở -20°C trong 1 giờ sau đó nâng nhiệt độ lên nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat rồi rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa loãng, nước và dung dịch NaCl. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO₄ rồi cô đặc và tinh chế cặn thu được bằng sắc ký nhanh, thu được 1-(4-brom-3-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)phenyl)-2-cloetanon (dưới dạng 5,1g, hiệu suất 67%).

(S)-2-(2-(4-brom-3-((methylsulfonyloxy)methyl)phenyl)-2-oxoetyl) 1-tert-butyl pyrrolidin-1,2-dicarboxylat:

Cho diisopropyletylamin (7,0ml, 40,5mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-brom-3-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)phenyl)-2-cloetanon (5,1g, 13,5mmol) và N-t-butoxycarbonyl-L-prolin (3,8g, 17,6mmol) trong axetonitril (68ml). Đun nóng phản ứng lên 60°C trong 1 giờ cho đến khi TLC xác nhận rằng toàn bộ chất 1-(4-brom-3-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)phenyl)-2-cloetanon đã được phân hủy. Sau đó bổ sung vào dung dịch tetrabutylammonium florua (1M trong THF, 27,0ml, 27,0mmol) và khuấy phản ứng ở 60°C. Sau 1 giờ, làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng rồi pha loãng với etyl axetat và nước. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột nhanh thu được benzyl alcohol tự do (dưới dạng 4,7g, hiệu suất 78%). Benzyl alcohol và diisopropyletylamin (6ml, 34,5mmol) được hòa tan trong diclometan (100ml). Cho metansulfonic anhydrit (2,3g, 12,1mmol) vào dung dịch này rồi khuấy phản ứng trong 45 phút. Pha loãng phản ứng với diclometan và rửa lớp hữu cơ bằng nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO₄ rồi cô đặc và tinh chế cặn thu được bằng sắc ký nhanh, thu được (S)-2-(2-(4-brom-3-((methylsulfonyloxy)methyl)phenyl)-2-oxoetyl) 1-tert-butyl pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (dưới dạng 5,2g, hiệu suất 94%).

Ví dụ AU



(S)-1-benzyl 2-(2-(5-(2-brom-5-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-pyrrolidin-2-carbonyloxy)axetyl)benzyloxy)naphthalen-2-yl)-2-oxoethyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat:

Cho cezi carbonat (7,2g, 22,1mmol) vào dung dịch chứa (S)-2-(2-(4-brom-3-

((methylsulfonyloxy)methyl)phenyl)-2-oxoethyl) 1-tert-butyl pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (5,2g, 10,0mmol) và (S)-1-benzyl 2-(2-(5-hydroxy-naphthalen-2-yl)-2-oxoethyl) pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (4,5g, 10,4mmol) trong dimethylformamit (100ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ rồi pha loãng bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO_4 rồi cô đặc. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký cột nhanh, thu được (S)-1-benzyl 2-(2-(5-(2-brom-5-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-pyrrolidin-2-carbonyloxy)axetyl)benzyloxy)naphthalen-2-yl)-2-oxoethyl) pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (dưới dạng 6,3g, hiệu suất 74%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{44}\text{H}_{45}\text{BrN}_2\text{O}_{11}$: 856,22; phát hiện $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 879,21.

(S)-1-benzyl 2-(2-(8-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-pyrrolidin-2-carbonyloxy)axetyl)-6H-dibenzo-[c,h]cromen-2-yl)-2-oxoethyl) pyrrolidin-1,2-dicarboxylat:

Hỗn hợp bao gồm (S)-1-benzyl 2-(2-(5-(2-brom-5-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-pyrrolidin-2-carbonyloxy)axetyl)benzyloxy)naphthalen-2-yl)-2-oxoethyl) pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (3,7g, 4,3mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,63g, 0,86mmol), natri axetat (1,1g, 13,3mmol) và dimethylformamit (43ml) được khử khí bởi dòng chứa khí argon trong 15 phút. Sau đó đun nóng hỗn hợp lên 110°C trong 6 giờ. Làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat và nước rồi lọc hỗn hợp gồm hai pha qua phễu lọc Celit. Tách phần hữu cơ của phần lọc, rửa bằng nhiều nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO_4 rồi cô đặc. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký cột nhanh, thu được (S)-1-benzyl 2-(2-(8-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-pyrrolidin-2-carbonyloxy)axetyl)-6H-dibenzo-[c,h]cromen-2-yl)-2-oxoethyl) pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (dưới dạng 1,5g, hiệu suất 46%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{11}$: 776,29; phát hiện $[\text{M}-\text{BOC}+1]^+$: 677,53.

(S)-benzyl 2-(5-(8-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Cho amoni axetat (3,5g, 41,7mmol) vào dung dịch chứa (S)-1-benzyl 2-(2-(8-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-pyrrolidin-2-carbonyloxy)axetyl)-6H-dibenzo-[c,h]cromen-2-yl)-2-oxoethyl) pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (2,0g, 2,6mmol) trong toluen (30ml). Đun hồi lưu mạnh hỗn hợp thu được trong 3 giờ. Làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng rồi pha loãng với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm

khô bằng MgSO_4 rồi cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô thu được bằng sắc ký cột nhanh, thu được (S)-benzyl 2-(5-(8-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 1,2g, hiệu suất 62%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_5$: 736,34; phát hiện $[\text{M}+1]^+$: 737,27.

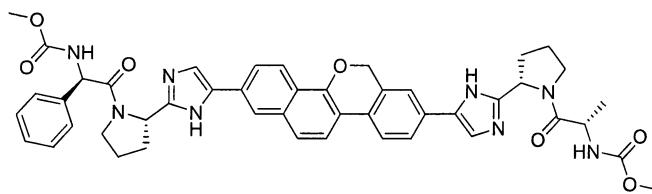
(S)-benzyl 2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Dung dịch bao gồm (S)-benzyl 2-(5-(8-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,2g, 1,6mmol), HCl cô đặc (1,5ml) và etanol (10ml) được đun nóng lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng rồi hòa tan bằng một lượng rất nhỏ metanol. Một lượng tương đương diclometan được bổ sung vào và dung dịch được cô đặc lần nữa. Thêm diclometan vào phần cặn thu được rồi cô đặc trên 3 lần, cho đến khi nguyên liệu thô là lớp bột màu vàng. Phần amin thô (0,3g, 0,40mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (4,7ml). Bổ sung axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (125mg, 0,7mmol), HATU (270mg, 0,7mmol) và diisopropyletylamin (0,82ml, 4,7mmol) vào dung dịch này. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó pha loãng với axetonitril (2ml) và metanol (2ml). Bổ sung 10 giọt dung dịch NaOH lỏng 5M vào dung dịch này rồi tiếp tục khuấy trong 30 phút. Pha loãng phản ứng với etyl axetat và rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl. Chiết các dung dịch rửa kết hợp 3 lần bằng etyl axetat và làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng MgSO_4 rồi cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột nhanh thu được (S)-benzyl 2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 260mg, hiệu suất xấp xỉ 80%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{46}\text{H}_{47}\text{N}_7\text{O}_6$: 793,91; phát hiện $[\text{M}+1]^+$: 794,70.

Metyl (R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamate:

Hỗn hợp bao gồm (S)-benzyl 2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (260mg, 0,33mmol), 33% HBr trong axit axetic (1ml) và diclometan (4ml) được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó cô đặc triệt để. Pha loãng phần nguyên liệu thô với diclometan rồi cô đặc, để phần cặn thu được trong môi trường chân không qua đêm. Bổ sung tuần tự diclometan (2,4ml), dimetylformamit (0,6ml), axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (88mg, 0,42mmol) và COMU (154mg, 0,36mmol) và diisopropyletylamin (0,16ml, 0,9mmol) vào phần cặn này. Sau khi khuấy 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat rồi rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO_3 lỏng bão hòa, nước và dung dịch NaCl. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 , sau đó lọc qua cột có chứa bazơ tự do (StratospheresTM PL- HCO_3MP SPE, Part #: PL3540-C603). Cô đặc phân lọc rồi tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, hệ dung môi rửa giải là 15 đến 50% ACN/ H_2O và 0,1% HCO_2H) thu được methyl (R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbammat (dưới dạng 72mg, hiệu suất 26%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{48}\text{H}_{50}\text{N}_8\text{O}_7$: 850,96; phát hiện $[\text{M}+1]^+$: 851,93.

Ví dụ AV

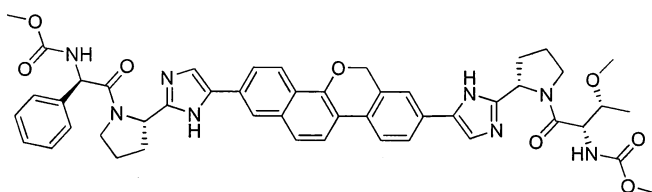


Metyl (R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino)propanoyl)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate

Metyl (R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino)propanoyl)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate:

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như điều chế metyl (R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate, ngoại trừ việc dùng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)propanoic thay cho axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic ở bước kết hợp amit đầu tiên. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₆H₄₆N₈O₇: 822.91; phát hiện [M+1]⁺: 823.58.

Ví dụ AW



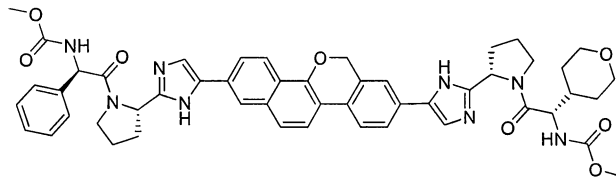
Metyl (R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methoxybutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate

Metyl (R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methoxybutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate:

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như điều chế metyl (R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate, ngoại trừ việc dùng axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic thay cho axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-

metylbutanoic ở bước kết hợp amit đầu tiên. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₀N₈O₈: 866,96; phát hiện [M+1]⁺: 867,58.

Ví dụ AX

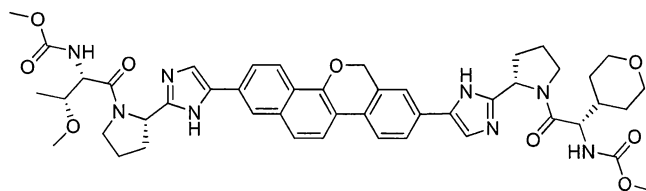


Metyl (R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate

Metyl (R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate:

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như điều chế metyl (R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate, ngoại trừ việc dùng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetic thay cho axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic ở bước kết hợp amit đầu tiên. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₀H₅₂N₈O₈: 893,00; phát hiện [M+1]⁺: 894,00.

Ví dụ AY



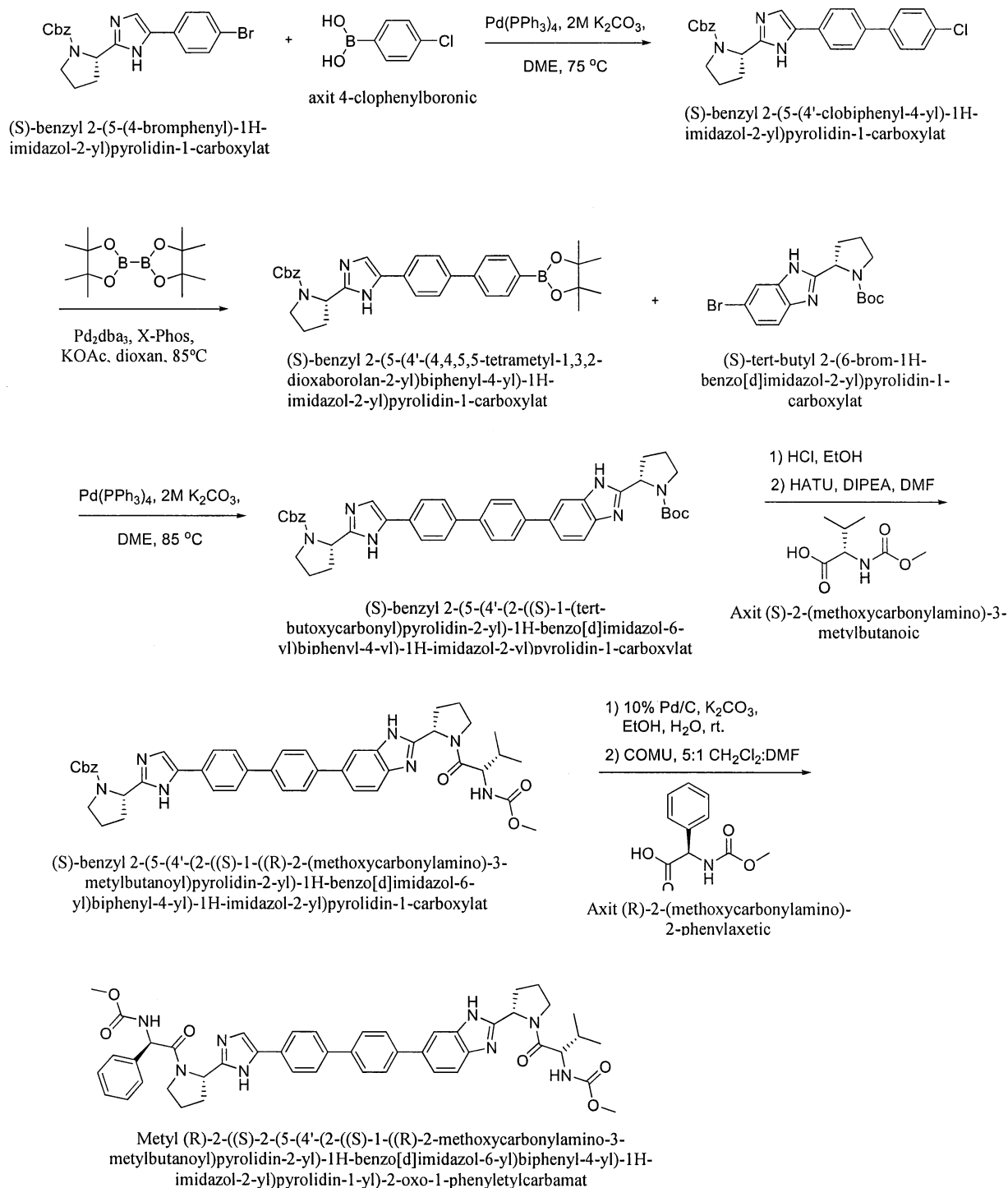
Metyl (2S,3R)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methoxy-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Metyl (2S,3R)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methoxy-1-oxobutan-2-ylcarbamate:

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như điều chế metyl (R)-2-

((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-methylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate, ngoại trừ việc dùng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetic thay cho axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic ở bước kết hợp amit đầu tiên, và dùng axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic thay cho axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylacetic ở bước kết hợp amit thứ hai. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₅₄N₈O₉: 874,98; phát hiện [M+1]⁺: 876,01.

Ví dụ AZ



(S)-benzyl 2-(5-(4'-clobiphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Hỗn hợp bao gồm axit (S)-benzyl 2-(5-(4-bromophenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (4,7g, 11,0mmol), axit 4-clophenylboronic (2,0g, 12,1mmol), tetrakis(triphenylphosphin)palidi(0) (1,3g, 1,1mmol), dung dịch kali carbonat lỏng 2M (22ml, 44mmol), và dimetylformamit (100ml) được khử khí bằng dòng khí argon trong 15 phút. Đun nóng phản ứng lên 75°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành, làm lạnh phản

ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat rồi lọc thông qua phễu lọc Celit. Rửa phần lọc bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô thu được bằng sắc ký cột nhanh, thu được (S)-benzyl 2-(5-(4'-clobiphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 4,3g, hiệu suất 85%).

(S)-benzyl 2-(5-(4'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Hỗn hợp bao gồm (S)-benzyl 2-(5-(4'-clobiphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (4,3g, 9,4mmol), bis(pinacolato)diboron (4,8g, 18,9mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipalidi(0) (0,44g, 0,48mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (X-Phos, 0,92g, 1,9mmol), kali axetat (2,8g, 28,5mmol), và dioxan (19ml) được khử khí bằng dòng khí argon trong 15 phút. Đun nóng phản ứng lên 85°C trong 30 phút. Sau khi hoàn tất, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat và lọc bằng phễu lọc Celit. Rửa phần lọc bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô thu được bằng sắc ký cột nhanh, thu được (S)-benzyl 2-(5-(4'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 4,6g, hiệu suất 89%).

(S)-benzyl 2-(5-(4'-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Hỗn hợp bao gồm (S)-benzyl 2-(5-(4'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (2,1g, 3,8mmol), (S)-tert-butyl 2-(6-brom-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,6g, 4,3mmol), tetrakis(triphenylphosphin)palidi(0) (0,44mg, 0,38mmol), dung dịch kali carbonat lỏng 2M (7,7ml, 15,4mmol) và dimethoxyetan (26ml) được khử khí bằng một dòng khí argon trong 15 phút. Đun nóng phản ứng lên 85°C trong 14 giờ. Sau khi hoàn tất, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat và lọc thông qua phễu lọc Celit. Rửa phần lọc bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô thu được bằng sắc ký cột nhanh, thu được (S)-benzyl 2-(5-(4'-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)biphenyl-4-yl)-

1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 1,2g, hiệu suất 44%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₃H₄₄N₆O₄: 708,85; phát hiện [M+1]⁺: 709,41.

(S)-benzyl 2-(5-(4'-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

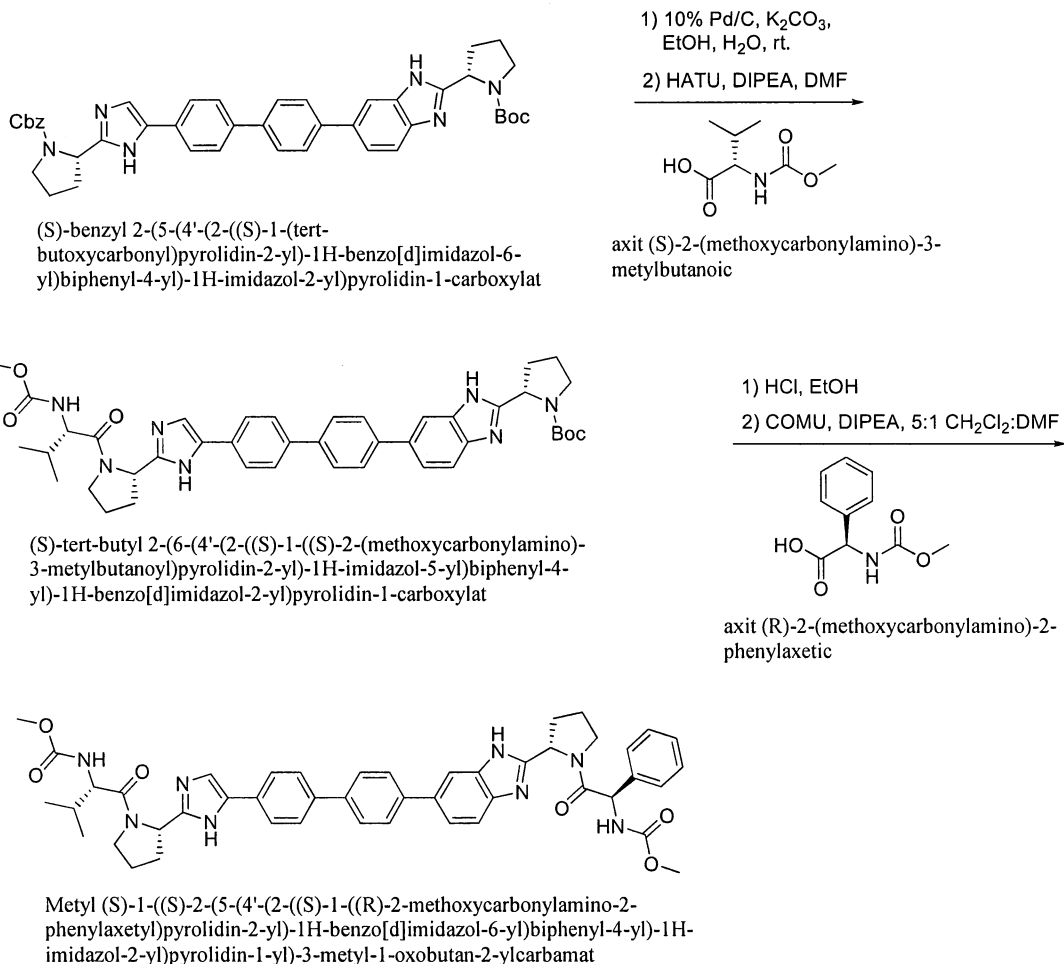
Dung dịch gồm (S)-benzyl 2-(5-(4'-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,6g, 0,85mmol), HCl cô đặc (1,5ml) và etanol (10ml) được đun nóng lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng rồi hòa tan lại trong một lượng rất nhỏ metanol. Thêm vào lượng diclometan tương đương rồi cô đặc lại dung dịch. Thêm diclometan vào phần cặn thu được và cô đặc hơn 3 lần, cho đến khi nguyên liệu thô là lớp bột màu vàng. Phần amin thô (0,3g, ~0,42mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (4,7ml). Thêm vào dung dịch này axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic (165mg, 0,9mmol), HATU (355mg, 0,9mmol) và diisopropyletylamin (0,82ml, 4,7mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ rồi pha loãng với axetonitril (2ml) và metanol (2ml). Thêm 10 giọt dung dịch NaOH lỏng 5M vào dung dịch này rồi tiếp tục khuấy trong 30 phút. Pha loãng phản ứng với etyl axetat rồi rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl. Chiết phần nước rửa kết hợp 3 lần với etyl axetat, và làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột nhanh, thu được (S)-benzyl 2-(5-(4'-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 0,28g, hiệu suất ~74%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₅H₄₇N₇O₅: 765,90; phát hiện [M+1]⁺: 766,47.

Metyl (R)-2-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamate:

Cho paladi 10% trên carbon (200mg) vào dung dịch chứa (S)-benzyl 2-(5-(4'-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,28g, 0,37mmol), kali carbonat (105mg, 0,75mmol) và nước (1 giọt) trong etanol (5ml). Rửa

bình phản ứng bằng agon trong 2 phút. Sục khí hydro qua hỗn hợp phản ứng trong 10 phút. Khuấy phản ứng trong môi trường có khí hydro trong 18 giờ, và sau đó rửa bằng agon. Pha loãng phản ứng metanol và lọc qua phễu lọc Celit. Cô đặc phần lọc và sử dụng ngay trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. Hòa tan cặn này trong hỗn hợp diclometan:dimetylformamit có tỷ lệ 5:1 (4,3ml) rồi làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt vào dung dịch axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (98mg, 0,47mmol) và COMU (202mg, 0,47mmol). Sau 1 giờ, pha loãng phản ứng với axetonitril (2ml) và metanol (2ml). Thêm vào phản ứng này 10 giọt dung dịch NaOH lỏng 5M rồi tiếp tục khuấy trong 30 phút. Pha loãng phản ứng với etyl axetat và rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl. Chiết phần dung dịch nước rửa kết hợp 3 lần và làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, hệ dung môi rửa giải là 15 đến 50% ACN/H₂O và 0,1% HCO₂H), sau đó tinh chế bằng sắc ký cột nhanh thu được metyl (R)-2-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-3-methylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamate (dưới dạng 165mg, hiệu suất 55%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₅₀N₈O₆: 822,95; phát hiện [M+1]⁺: 823,87.

Ví dụ BA



(S)-tert-butyl 2-(6-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

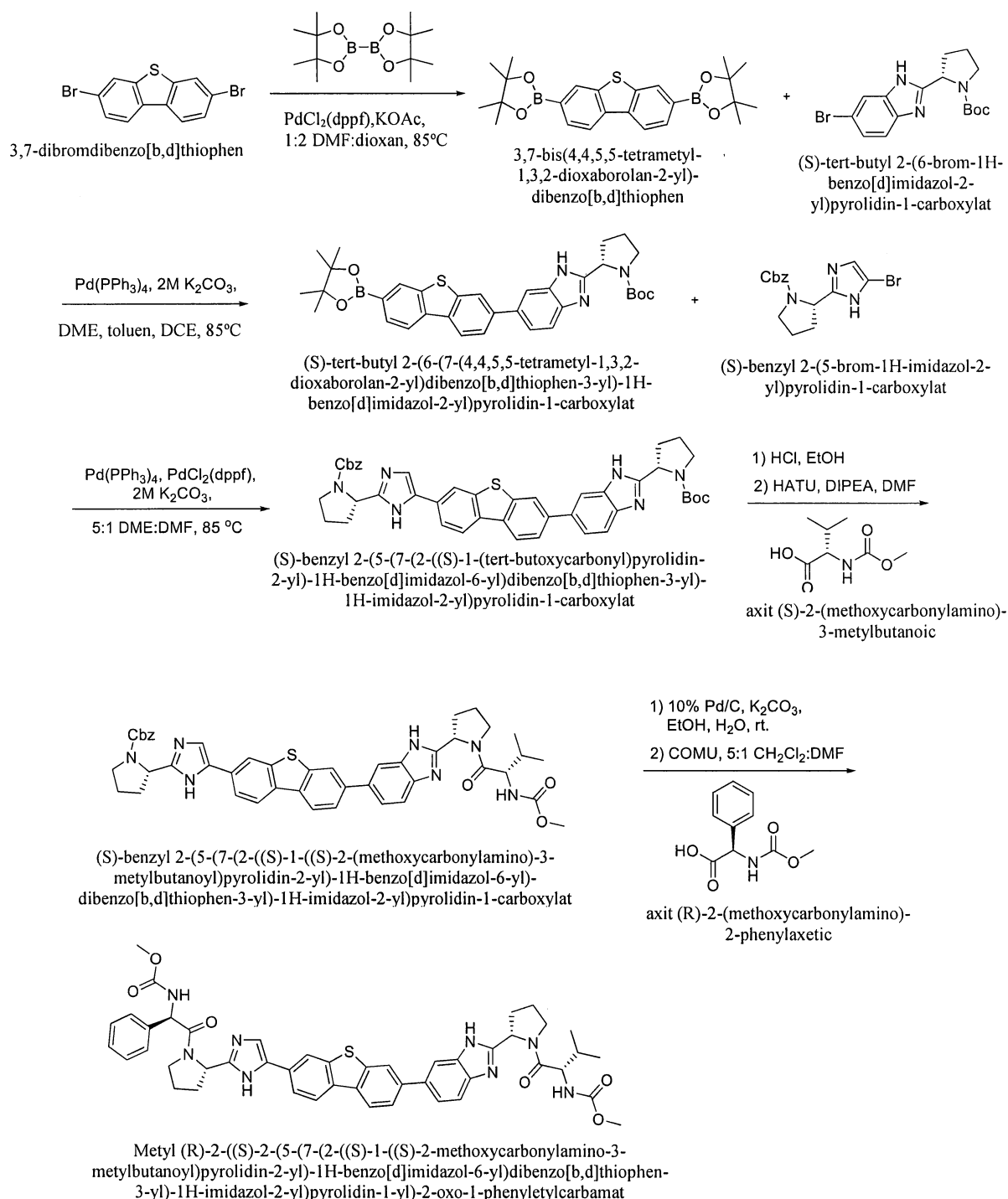
Cho paladi 10% trên cabon (260mg) vào dung dịch chứa (S)-benzyl 2-(5-(4'-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,65g, 0,92mmol), kali carbonat (200mg, 1,4mmol) và nước (2 giọt) trong etanol (11,6ml). Rửa bình phản ứng bằng agon trong 2 phút. Sục khí hydro qua hỗn hợp phản ứng trong 10 phút. Khuấy phản ứng trong môi trường có khí hydro trong 18 giờ rồi sau đó rửa bằng agon. Pha loãng hỗn hợp với metanol và lọc qua phễu lọc Celit. Cô đặc phần lọc và sử dụng ngay trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. Hòa tan nguyên liệu thô trong dimetylformamit (7,4ml). Thêm axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (156mg, 0,9mmol), HATU (340mg, 0,9mmol) và diisopropyletylamin (0,39ml, 2,2mmol) vào dung dịch này. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó pha loãng với axetonitril (2ml) và

metanol (2ml). Thêm 10 giọt dung dịch NaOH lỏng 5M vào phản ứng này rồi tiếp tục khuấy trong 30 phút. Pha loãng phản ứng với etyl axetat rồi rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl. Chiết dung dịch rửa kết hợp 3 lần với etyl axetat, và làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột nhanh, thu được (S)-tert-butyl 2-(6-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 368mg, hiệu suất 68%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₂H₄₉N₇O₅: 731,88; phát hiện [M+1]⁺: 732,75.

Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate:

Dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-(6-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (368mg, 0,50mmol), HCl cô đặc (1ml) và ethanol (6ml) được đun nóng lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng rồi hòa tan lại trong một lượng rất nhỏ metanol. Thêm vào lượng diclometan tương tự rồi cô đặc dung dịch. Thêm diclometan vào phần cạn thu được rồi cô đặc hơn 3 lần, cho đến khi phần nguyên liệu thô là lớp bột màu vàng. Hòa tan nguyên liệu thô trong hỗn hợp diclometan:dimetylformamit có tỷ lệ 5:1 (4,9ml) rồi làm lạnh xuống 0°C. Thêm tuần tự axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (119mg, 0,57mmol) vào dung dịch, COMU (232mg, 0,54mmol) và diisopropyletylamin (0,26ml, 1,5mmol). Sau 1 giờ, pha loãng phản ứng với axetonitril (2ml) và metanol (2ml). Thêm vào dung dịch này 10 giọt dung dịch NaOH lỏng 5M rồi tiếp tục khuấy 30 phút. Pha loãng phản ứng với etyl axetat rồi rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl. Chiết lớp rửa kết hợp 3 lần với etyl axetat, và làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, hệ dung môi rửa giải là 15 đến 50% ACN/H₂O và 0,1% HCO₂H), sau đó tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, thu được metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (dưới dạng 270mg, hiệu suất 66%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₅₀N₈O₆: 822,95; phát hiện [M+1]⁺: 823,90.

Ví dụ BB



3,7-bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-dibenzo[b,d]thiophen:

Dung dịch gồm 3,7-dibromdibenzo[b,d]thiophen (5,6g, 16,4mmol), bis(pinacolato)diboron (12,5g, 49,2mmol) và kali axetat (9,7g, 98,9mmol) trong 2:1 dioxan:dimetylformamit (165ml) được khử khí 15 phút. Thêm vào dung dịch này PdCl₂(dppf) (1,2g, 1,6mmol) rồi đun nóng phản ứng tới 85°C trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn

hợp xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat và lọc qua phễu lọc Celit. Rửa phần lọc bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO_4 rồi cô đặc. Cho nhanh cạn thu được đi qua một đầu ống silicagel. Cô đặc và kết tinh các phần chứa sản phẩm từ một lượng rất nhỏ diclometan và lượng lớn metanol, thu được 3,7-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-dibenzo[b,d]thiophen (dưới dạng 5,1g, hiệu suất 71%).

(S)-tert-butyl 2-(6-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)dibenzo[b,d]thiophen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Hỗn hợp bao gồm 3,7-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-dibenzo[b,d]thiophen (3,6g, 8,2mmol), (S)-tert-butyl 2-(6-brom-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,0g, 2,7mmol), tetrakis(triphenylphosphin)palidi(0) (0,31mg, 0,27mmol), dung dịch kali carbonat lỏng 2M (5ml, 10mmol), dimethoxyetan (25ml), toluen (5ml) và dicloetan (2,5ml) được khử khí dưới dòng khí argon trong 15 phút. Đun nóng phản ứng lên 85°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn tất, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat và lọc qua phễu lọc Celit. Rửa phần lọc bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO_4 rồi cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô thu được bằng sắc ký cột nhanh, thu được (S)-tert-butyl 2-(6-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)dibenzo[b,d]thiophen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 1,0g, hiệu suất 62%).

(S)-benzyl 2-(5-(7-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)dibenzo[b,d]thiophen-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Hỗn hợp bao gồm (S)-tert-butyl 2-(6-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)dibenzo[b,d]thiophen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (870mg, 1,5mmol), (S)-benzyl 2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (620mg, 1,8mmol), tetrakis(triphenylphosphin)palidi(0) (170mg, 0,15mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (110mg, 0,15mmol), dung dịch kali carbonat lỏng 2M (2,2ml, 4,4mmol), dimethoxyetan (12,2ml) và dimetylformamit (2,4ml) được khử khí bằng argon trong 15 phút. Sau đó đun nóng phản ứng lên 85°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn tất, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat rồi lọc qua phễu lọc Celit. Rửa phần lọc bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO_4 rồi cô đặc. Tinh chế phần nguyên liệu thô thu được bằng sắc ký cột nhanh, thu được (S)-benzyl 2-(5-(7-(2-((S)-1-

(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)dibenzo[b,d]thiophen-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 750mg, hiệu suất 70%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₃H₄₂N₆O₄S: 738,30; phát hiện [M+1]⁺: 739,19.

(S)-benzyl 2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-dibenzo[b,d]thiophen-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

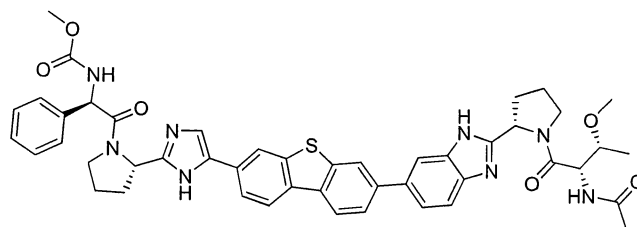
Dung dịch bao gồm (S)-benzyl 2-(5-(7-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)dibenzo[b,d]thiophen-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,75g, 1,0mmol), HCl đậm đặc (2,0ml) và etanol (12ml) được đun nóng lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng và hòa tan lại trong một lượng rất nhỏ metanol. Thêm vào một lượng declometan tương tự rồi cô đặc lại dung dịch. Diclometan được thêm vào cạn thu được và cô đặc 3 lần, cho đến khi nguyên liệu thô là một chất bột. Một phần của amin thô (0,29g, ~0,40mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (3,9ml). Thêm vào dung dịch này axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (82mg, 0,47mmol), HATU (163mg, 0,43mmol) và diisopropyletylamin (0,70ml, 4,0mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ rồi sau đó pha loãng với axetonitril (2ml) và metanol (2ml). Thêm vào dung dịch này 10 giọt dung dịch NaOH lỏng 5M rồi tiếp tục khuấy trong 30 phút. Pha loãng phản ứng với etyl axetat và rửa lớp hữu cơ với nước và dung dịch NaCl. Chiết dung dịch nước rửa kết hợp 3 lần với etyl axetat, và làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế phần nguyên liệu thô bằng sắc ký cột nhanh, thu được (S)-benzyl 2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-dibenzo[b,d]thiophen-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,19g, ~60%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₅H₄₅N₇O₅S: 795,95; phát hiện [M+1]⁺: 796,73.

Metyl (R)-2-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)dibenzo[b,d]thiophen-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamit:

Cho paladi 10% trên cacbon (175mg) vào dung dịch chứa (S)-benzyl 2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-dibenzo[b,d]thiophen-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-

carboxylat (0,19g, 0,24mmol), kali carbonat (70mg, 0,50mmol) và nước (1 giọt) trong etanol (3,5ml). Rửa bình phản ứng bằng agon trong 2 phút. Sục khí hydro qua hỗn hợp phản ứng trong 10 phút. Khuấy phản ứng trong điều kiện có khí hydro trong 18 giờ, và sau đó rửa bằng agon. Pha loãng hỗn hợp với metanol và lọc qua phễu lọc Celit. Cô đặc phần lọc và sử dụng ngay trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. Hòa tan cặn này trong hỗn hợp bao gồm diclometan:dimetylformamit có tỷ lệ 5:1 (3,0ml) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm vào dung dịch này tuần tự axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (76mg, 0,36mmol) và COMU (150mg, 0,35mmol). Sau 1 giờ, pha loãng phản ứng với etyl axetat và rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl. Chiết 3 lần phần dung dịch nước rửa kết hợp bằng etyl axetat, và làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, hệ dung môi rửa giải là 15 đến 50% ACN/nước và 0,1% TFA), thu được metyl (R)-2-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)dibenzo[b,d]thiophen-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbammat (dưới dạng 95mg, hiệu suất 47%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₄₈N₈O₆S: 853,00; phát hiện [M+1]⁺: 853,85.

Ví dụ BC

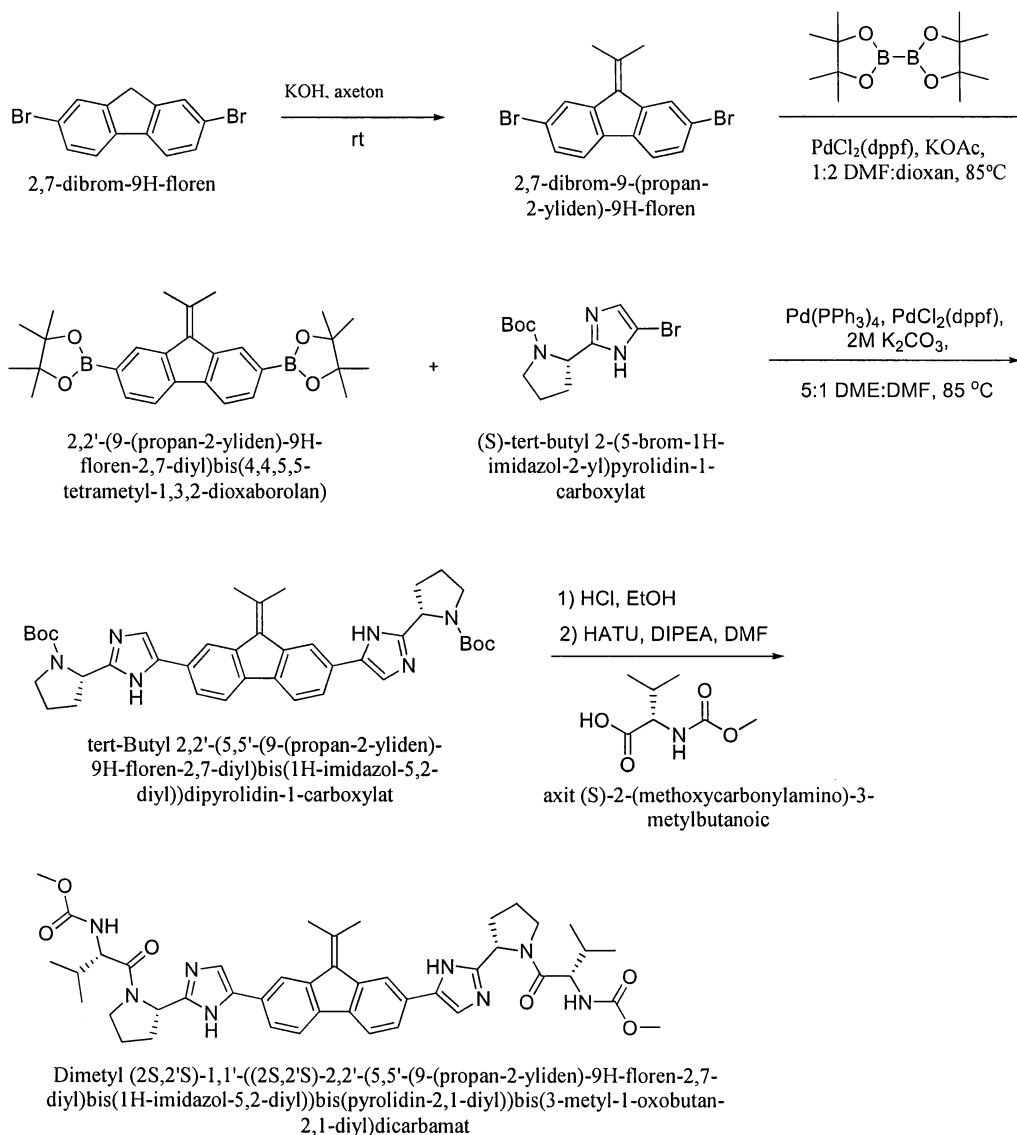


Metyl (R)-2-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methoxybutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)dibenzo[b,d]thiophen-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbammat

Metyl (R)-2-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methoxybutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)dibenzo[b,d]thiophen-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbammat:

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như ví dụ BB, ngoại trừ việc dùng axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic thay cho axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic trong bước kết hợp amit đầu tiên. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₄₈N₈O₇S: 869,00; phát hiện [M+1]⁺: 869,92.

Ví dụ BD



2,7-dibrom-9-(propan-2-yliden)-9H-floren:

Cho axeton (15ml) vào hỗn hợp bao gồm chất rắn 2,7-dibrom-9H-floren (1g, 3,1mmol) và chất rắn kali hydroxit (ở điều kiện mặt đất tươi, 530mg, 9,4mmol). Phản ứng lập tức tối sầm. Sau 3 giờ, pha loãng phản ứng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ và cô đặc đến khi xuất hiện lớp dầu màu xanh lá cây – xanh đen. Hòa tan lớp dầu này trong diclometan (10ml) và thêm vào axit formic (khoảng 10 giọt) cho đến khi phản ứng có màu cam sáng. Sau khi cô đặc, tinh chế cạn thu được bằng sắc ký cột nhanh, thu được 2,7-dibrom-9-(propan-2-yliden)-9H-floren (dưới dạng 145mg, hiệu suất 13%), là một chất rắn màu cam.

2,2'-(9-(propan-2-yliden)-9H-floren-2,7-diyl)bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan)

Khử khí dung dịch gồm 2,7-dibrom-9-(propan-2-yliden)-9H-floren (145mg, 0,40mmol), bis(pinacolato)diboron (305mg, 1,2mmol) và kali axetat (235mg, 2,4mmol) trong 2:1 dioxan:dimetylformamit (4ml) trong khoảng 45 phút. Cho $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (30mg, 0,04mmol) vào dung dịch này rồi đun nóng phản ứng lên 85°C trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat và lọc qua phễu lọc Celit. Rửa phần lọc với nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO_4 rồi cô đặc. Pha loãng cạn thu được với diclometan (10ml) rồi cô đặc. Phần chất rắn kết tủa ngay khi bổ sung metanol (10ml) và cạn thô. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút rồi sau đó lọc, thu được 2,2'-(9-(propan-2-yliden)-9H-floren-2,7-diyl)bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan) (dưới dạng 90mg, hiệu suất 49%), là một lớp chất rắn màu xám. LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{B}_2\text{O}_4$: 458,21; phát hiện $[\text{M}+1]^+$: 459,14.

Tert-butyl 2,2'-(5,5'-(9-(propan-2-yliden)-9H-floren-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))dipyrrolidin-1-carboxylat:

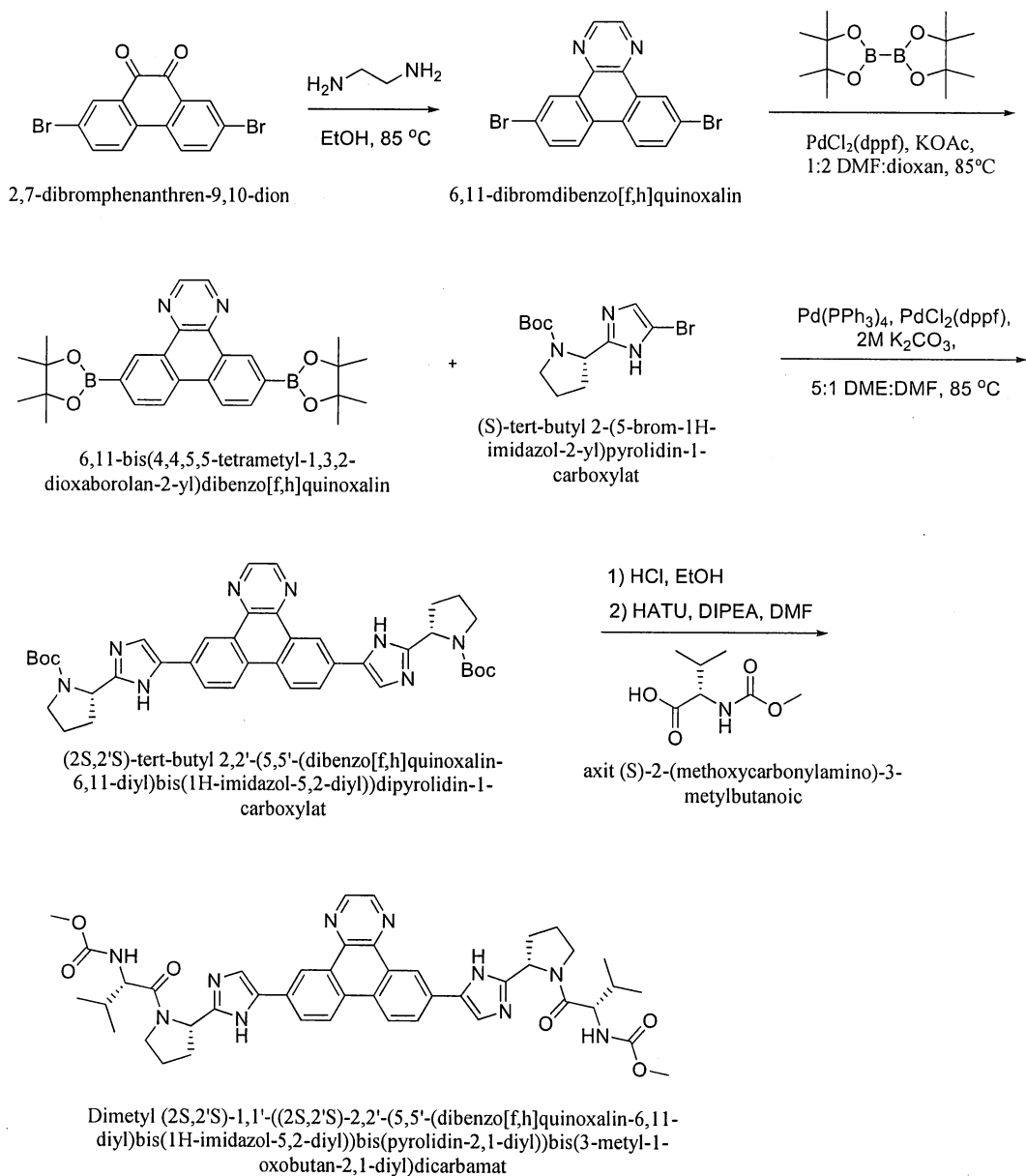
Hỗn hợp bao gồm 2,2'-(9-(propan-2-yliden)-9H-floren-2,7-diyl)bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan) (90mg, 0,20mmol), (S)-tert-butyl 2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (155mg, 0,50mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (23mg, 0,02mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (15mg, 0,02mmol), kali carbonat lỏng 2M (0,60ml, 1,2mmol), dimethoxyetan (1,7ml) và dimetylformamit (0,3ml) được khử khí bằng agon trong 15 phút. Sau đó đun nóng phản ứng lên 85°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn tất, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat và lọc qua phễu lọc Celit. Rửa phần lọc bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO_4 rồi cô đặc. Tinh chế phân nguyên liệu thô thu được bằng sắc ký cột nhanh, thu được tert-butyl 2,2'-(5,5'-(9-(propan-2-yliden)-9H-floren-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))dipyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 70mg, hiệu suất 53%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_4$: 676,37; phát hiện $[\text{M}+1]^+$: 677,19.

Dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9-(propan-2-yliden)-9H-floren-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat:

Đun nóng dung dịch gồm tert-butyl 2,2'-(5,5'-(9-(propan-2-yliden)-9H-floren-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))dipyrrolidin-1-carboxylat (70mg, 0,10mmol), HCl đậm

đặc (0,5ml) và etanol (3ml) lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng và hòa tan lại trong một lượng rất nhỏ metanol. Thêm vào một lượng diclometan tương tự rồi cô đặc lại dung dịch. Thêm diclometan vào căn thu được và cô đặc 3 lần, cho đến khi nguyên liệu thô là một lớp bột. Hòa tan phần amin thô trong dimetylformamit (1,2ml). Thêm vào dung dịch này axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (49mg, 0,28mmol), HATU (93mg, 0,24mmol) và diisopropyletylamin (0,12ml, 0,67mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn tất, pha loãng phản ứng với etyl axetat và rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl. Chiết 3 lần phần dung dịch nước rửa kết hợp bằng etyl axetat và làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, hệ dung môi rửa giải là 15 đến 50% ACN/H₂O và 0,1% TFA), thu được dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9-(propan-2-yliden)-9H-floren-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat (dưới dạng 51mg, hiệu suất 62%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₅₄N₈O₆: 790,95; phát hiện [M+1]⁺: 791,71.

Ví dụ BE



6,11-dibromdibenzo[f,h]quinoxalin:

Đun nóng hỗn hợp bao gồm 2,7-dibromphenanthren-9,10-dion (1,0g, 2,7mmol), etylendiamin (1,8ml, 26,9mmol) và etanol (20ml) lên 85°C. Sau 3 giờ, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và lọc chất rắn rồi rửa triệt để metanol, thu được 6,11-dibromdibenzo[f,h]quinoxalin (dưới dạng 360mg, hiệu suất 34%).

6,11-bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)dibenzo[f,h]quinoxalin:

Khử khí dung dịch gồm 6,11-dibromdibenzo[f,h]quinoxalin (360mg, 0,92mmol), bis(pinacolato)diboron (700mg, 2,8mmol) và kali axetat (545mg, 5,5mmol) trong dioxan:dimethylformamit có tỷ lệ 2:1 (9,2ml) trong 15 phút. Thêm vào dung dịch này

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (70mg, 0,09mmol) và đun nóng phản ứng lên 85°C trong 6 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat và lọc qua phễu lọc Celit. Rửa phần lọc bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO_4 rồi cô đặc. Pha loãng cặn thu được với diclometan (10ml) rồi cô đặc. Chất rắn kết tủa ngay sau khi bổ sung metanol (10ml) vào cặn thô. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút, lọc và rửa kỹ bằng metanol, thu được 6,11-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)dibenzo[f,h]quinoxalin (dưới dạng 270mg, hiệu suất 61%), là một chất rắn màu xám.

(2S,2'S)-tert-butyl 2,2'-(5,5'-(dibenzo[f,h]quinoxalin-6,11-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))dipyrrolidin-1-carboxylat:

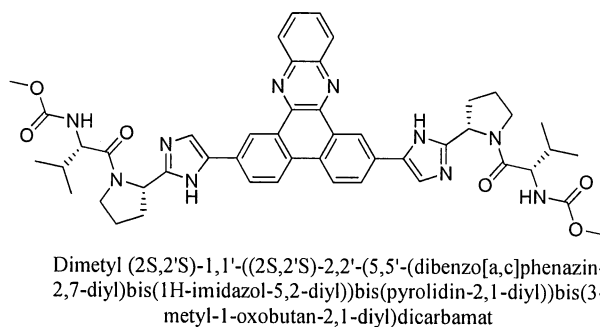
Khử khí hỗn hợp bao gồm 6,11-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)dibenzo[f,h]quinoxalin (270mg, 0,55mmol), (S)-tert-butyl 2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (435mg, 1,40mmol), tetrakis(triphenylphosphin)palidi(0) (65mg, 0,06mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (40mg, 0,06mmol), kali carbonat lỏng 2M (1,65ml, 3,3mmol), dimethoxyetan (4,6ml) và dimetylformamit (0,9ml) bằng agon trong 15 phút. Sau đó đun nóng phản ứng lên 85°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn tất, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat rồi lọc qua phễu lọc Celit. Rửa phần lọc bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO_4 rồi cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô thu được bằng sắc ký cột nhanh, thu được (2S,2'S)-tert-butyl 2,2'-(5,5'-(dibenzo[f,h]quinoxalin-6,11-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))dipyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 150mg, hiệu suất 39%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_8\text{O}_4$: 700,35; phát hiện $[\text{M}+1]^+$: 701,21.

Dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(dibenzo[f,h]quinoxalin-6,11-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat:

Đun nóng dung dịch gồm (2S,2'S)-tert-butyl 2,2'-(5,5'-(dibenzo[f,h]quinoxalin-6,11-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))dipyrrolidin-1-carboxylat (150mg, 0,21mmol), HCl đậm đặc (1,0ml) và etanol (6ml) lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng và hòa tan lại trong một lượng rất nhỏ metanol. Thêm vào lượng diclometan tương tự và cô đặc lại dung dịch. Cho diclometan vào cặn thu được và cô đặc 3 lần nữa, cho đến khi nguyên liệu thô là chất bột. Hòa tan amin thô trong dimetylformamit (2,1ml). Thêm vào dung dịch này axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (95mg, 0,54mmol),

HATU (190mg, 0,49mmol) và diisopropyletylamin (0,225ml, 1,3mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn tất, pha loãng phản ứng với etyl axetat và rửa lớp hữu cơ với nước và dung dịch NaCl. Chiết 3 lần phần dung dịch rửa kết hợp bằng etyl axetat, và làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng rồi cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, hệ dung môi rửa giải là 15 đến 50% ACN/H₂O và 0,1% TFA), thu được dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(dibenzo[f,h]quinoxalin-6,11-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat (dưới dạng 101mg, hiệu suất 58%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₅₀N₁₀O₆: 814,93; phát hiện [M+1]⁺: 815,83.

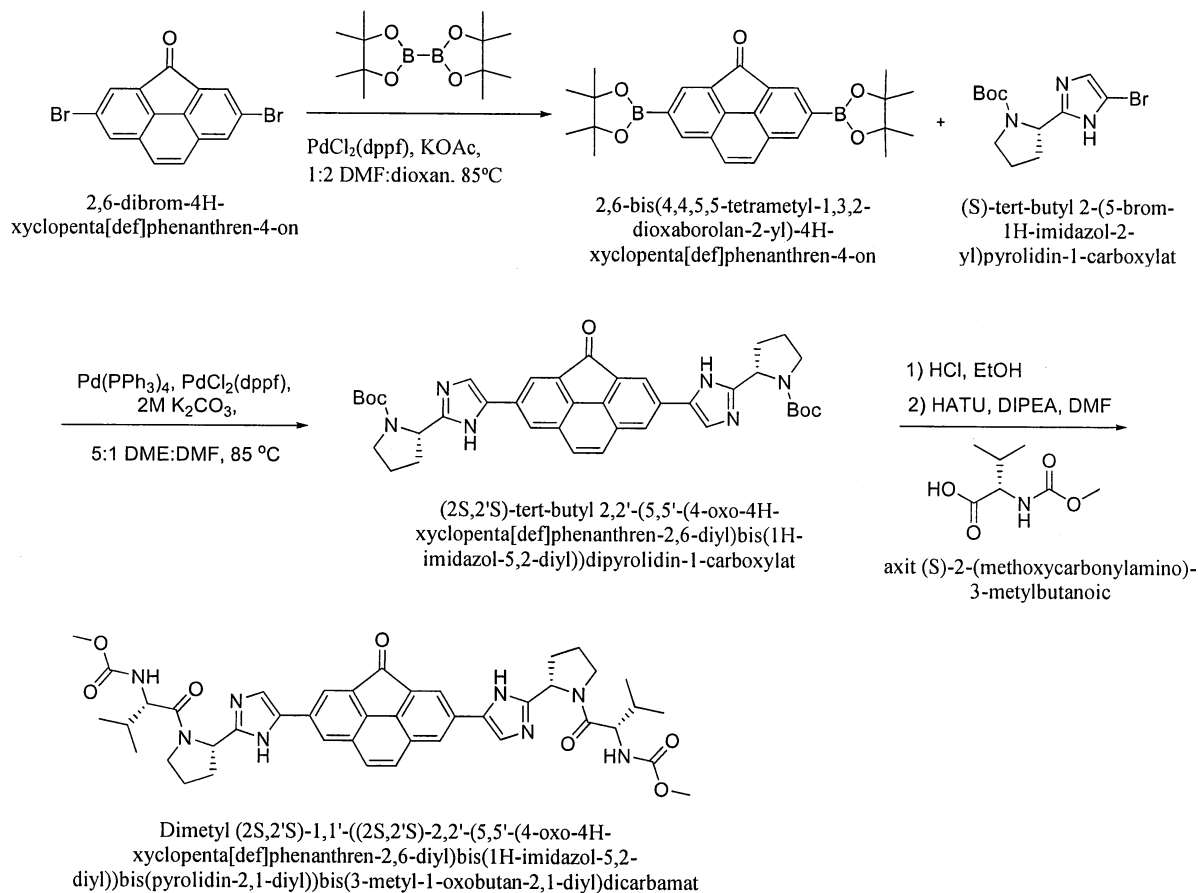
Ví dụ BF



Dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(dibenzo[a,c]phenazin-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat:

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như điều chế (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(dibenzo[f,h]quinoxalin-6,11-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat, ngoại trừ việc dùng 1,2-phenylendiamin thay cho etylendiamin ở bước đầu tiên. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₂N₁₀O₆: 864,99; phát hiện [M+1]⁺: 865,92.

Ví dụ BG



2,6-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4H-xyclopenta[def]phenanthren-4-on:

Khử khí dung dịch chứa 2,6-dibrom-4H-xyclopenta[def]phenanthren-4-on (425mg, 1,2mmol), bis(pinacolato)diboron (895mg, 3.5mmol) và kali axetat (695mg, 7.0mmol) trong dioxan:dimetylformamit có tỷ lệ 2:1 (12ml) trong 15 phút. Thêm vào dung dịch này $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (86mg, 0,12mmol) và đun nóng phản ứng lên 85°C trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat và lọc bằng phễu lọc Celit. Rửa phần lọc bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO_4 rồi cô đặc. Chất rắn kết tủa ngay sau khi bổ sung metanol (30ml) vào cạn thô. Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ, lọc và rửa kỹ bằng metanol, thu được 2,6-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4H-xyclopenta[def]phenanthren-4-on (dưới dạng 260mg, hiệu suất 49%), là một chất rắn màu xám.

(2S,2'S)-tert-butyl 2,2'-(5,5'-(4-oxo-4H-xyclopenta[def]phenanthren-2,6-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))dipyrolidin-1-carboxylat:

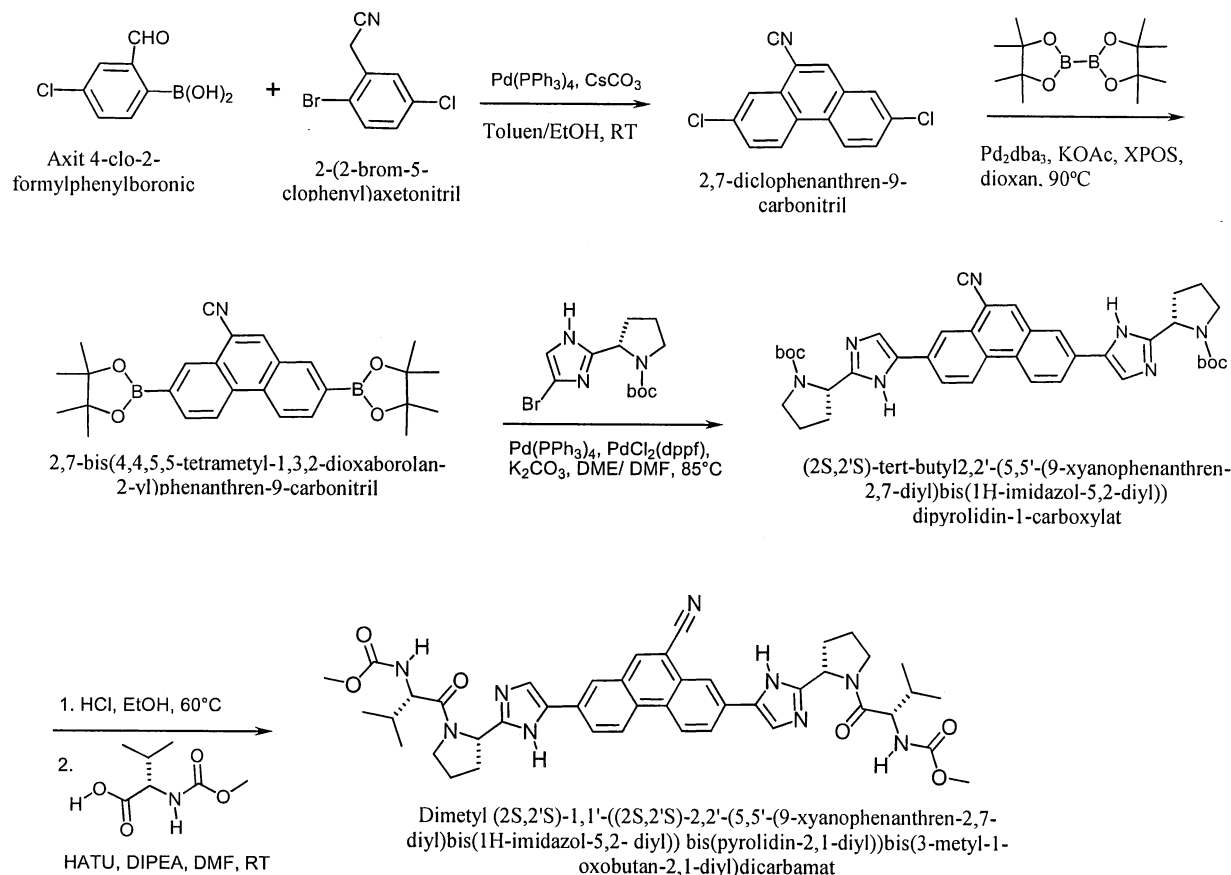
Khử khí hỗn hợp bao gồm 2,6-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4H-xyclopenta[def]phenanthren-4-on (260mg, 0,57mmol), (S)-tert-butyl 2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (455mg, 1,44mmol), tetrakis(triphenylphosphin)palidi(0) (35mg, 0,03mmol), PdCl₂(dppf) (45mg, 0,06mmol), kali carbonat lỏng 2M (1,75ml, 3,5mmol), dimethoxyetan (5,0ml) và dimetylformamit (1,0ml) bằng agon trong 15 phút. Sau đó đun nóng phản ứng lên 85°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn tất, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat và lọc qua phễu lọc Celit. Rửa phần lọc bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô thu được bằng sắc ký cột nhanh, thu được (2S,2'S)-tert-butyl 2,2'-(5,5'-(4-oxo-4H-xyclopenta[def]phenanthren-2,6-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))dipyrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 148mg, hiệu suất 38%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₃₉H₄₂N₆O₅: 674,32; phát hiện [M+1]⁺: 675,09.

Dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(4-oxo-4H-xyclopenta[def]phenanthren-2,6-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat:

Đun nóng dung dịch chứa (2S,2'S)-tert-butyl 2,2'-(5,5'-(4-oxo-4H-xyclopenta[def]phenanthren-2,6-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))dipyrolidin-1-carboxylat (148mg, 0,22mmol), HCl đậm đặc (1,0ml) và etanol (6ml) lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng và hòa tan lại trong một lượng rất nhỏ metanol. Thêm vào lượng diclometan tương tự và cô đặc lại dung dịch. Thêm diclometan vào cạn thu được và cô đặc 3 lần nữa cho đến khi nguyên liệu thô là chất bột. Hòa tan phần amin thô trong dimetylformamit (2,2ml). Thêm vào dung dịch này axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (95mg, 0,54mmol), HATU (190mg, 0,49mmol) và diisopropyletylamin (0,250ml, 1,4mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn tất, pha loãng phản ứng với etyl axetat và rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl. Chiết 3 lần phần dung dịch rửa kết hợp bằng etyl axetat, và làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄, lọc thông qua một cột có chứa bazơ tự do (StratospheresTM PL-HCO₃MP SPE, Part #: PL3540-C603) rồi cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, hệ dung môi rửa giải là 15 đến 50% ACN/H₂O và 0,1% TFA), thu được dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(4-oxo-4H-xyclopenta[def]phenanthren-2,6-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-

diyl)dicarbamat (dưới dạng 92mg, hiệu suất 53%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₃H₄₈N₈O₇: 788,89; phát hiện [M+1]⁺: 789,67.

Ví dụ BH



2,7-diclophenanthren-9-carbonitril:

Cho tuần tự axit 4-clo-2-formylphenylboronic (480mg, 2,6mmol), 2-(2-brom-5-clophenyl)axetonitril (500mg, 2mmol), tetrakis(triphenyl phosphin)palidi (0) (100mg, 0,085mmol) và xezi carbonat (2,12g, 6,5mmol) vào một lọ vi ba. Huyền phù hỗn hợp trong toluen (10ml) và metanol (5ml). Sau đó bịt kín lọ phản ứng và đặt trong lò vi sóng phản ứng và chiếu xạ tại 150°C trong 10 phút. Làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat, và lọc qua phễu lọc Celit ngắn. Cô đặc dung dịch. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được 2, 7-diclophenanthren-9-carbonitril (dưới dạng 110mg, hiệu suất 19%).

2,7-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenanthren-9-carbonitril:

Dung nóng hỗn hợp đã được khử khí gồm 2,7-diclophenanthren-9-carbonitril

(105mg, 0,39mmol), bis(pinacolato)diboron (294mg, 1,15mmol), kali axetat (227mg, 2,3mmol), tris(dibenzylidenaxeton)palidi (28mg, 0,03mmol) và 2-dicyclohexylphosphino-2', 4', 6'-tri-*i*-propyl-1, 1'-biphenyl (29 mg, 0,06mmol) trong 1,4-dioxan (1,0ml) lên 85°C trong 3 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Nghiền nhỏ cặn thô bằng metanol, lọc phần kết tủa, thu được 2, 7-bis (4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) phenanthren-9-carbonitrile (dưới dạng 82mg, hiệu suất 47%).

(2S,2'S)-tert-butyl 2,2'-(5,5'-(9-xyanophenanthren-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))dipyrolidin-1-carboxylat:

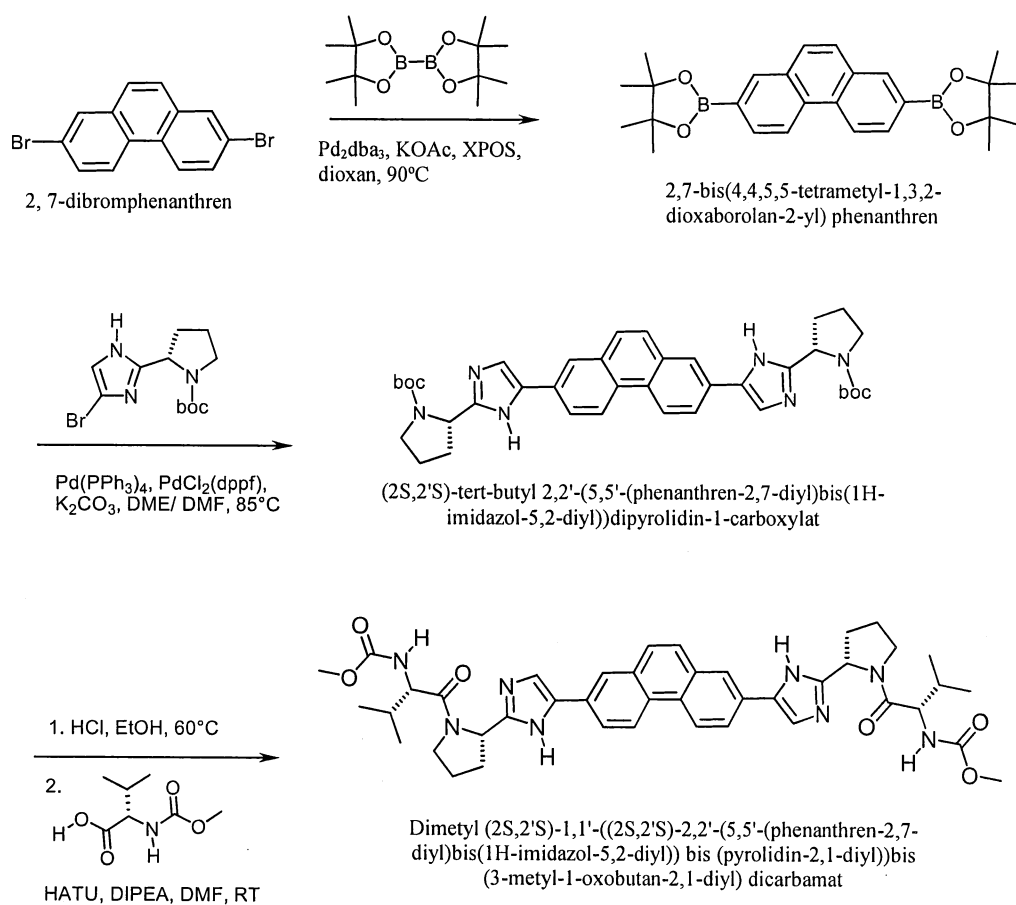
Cho dung dịch kali carbonat (2M trong nước, 0,5ml, 0,96mmol) vào dung dịch chứa 2,7-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenanthren-9-carbonitril (147mg, 0,32mmol), (S)-tert-butyl 2-(4-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (255mg, 0,8mmol), tetrakis(triphenylphosphin)palidi(0) (19mg, 0,02mmol) và diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen]palidi(II) (24mg, 0,03mmol) trong một hỗn hợp bao gồm 1,2-dimethoxyetan (5,0ml) và dimetylformamit (1ml). Khử khí hỗn hợp thu được và sau đó đun nóng lên 85°C bằng agon trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc. Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh, thu được (2S, 2'S)-tert-butyl 2, 2'-(5, 5'-(9-xyanophenanthren-2, 7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))dipyrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 119mg, hiệu suất 55%).

Dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9-xyanophenanthren-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl)) bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat:

Đun nóng dung dịch gồm (2S, 2'S)-tert-butyl 2, 2'-(5, 5'-(9-xyanophenanthren-2, 7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))dipyrolidin-1-carboxylat (119mg, 0,18mmol), etanol (6ml) và HCl đậm đặc (1ml) lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng và hòa tan nguyên liệu thô trong DCM (6ml). Cô đặc dung dịch và thêm vào nguyên liệu này dung dịch chứa axit 2-methoxycarbonylamino-3-metylbutyric (77mg, 0,44mmol) and HATU (154mg, 0,41mmol) trong DMF (3ml). Thêm vào dung dịch thu được này diisopropyletylamin (190μl, 1,1mmol). Sau khi khuấy 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha

loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na_2SO_4 , cô đặc rồi tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, hệ dung môi rửa giải là 15 đến 50% ACN/ H_2O và 0,1% TFA). Đông khô các phần sản phẩm, thu được dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9-xyanophenanthren-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat (dưới dạng 55mg, hiệu suất 39%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{N}_9\text{O}_6$: 787,93; phát hiện $[\text{M}+1]^+$: 788,75.

Ví dụ BI



2,7-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenanthren:

Đun nóng hỗn hợp đã được khử khí gồm 2, 7-dibromophenanthren (1,21g, 3,57mmol), bis(pinacolato)diboron (2,72g, 10,7mmol), kali axetat (2,10g, 21,4mmol), tris(dibenzylidenaxeton)palidi (262mg, 0,28mmol) và 2-dixyclohexylphosphino-2', 4', 6'-tri-i-propyl-1, 1'-biphenyl (272mg, 0,57mmol) trong 1,4-dioxan (1,0ml) lên 85°C trong 3 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na_2SO_4 rồi cô đặc. Nghiền nhỏ cặn

thô bằng metanol, lọc phần kết tủa, thu được 2, 7-bis (4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) phenanthren (dưới dạng 1,21g, hiệu suất 77%).

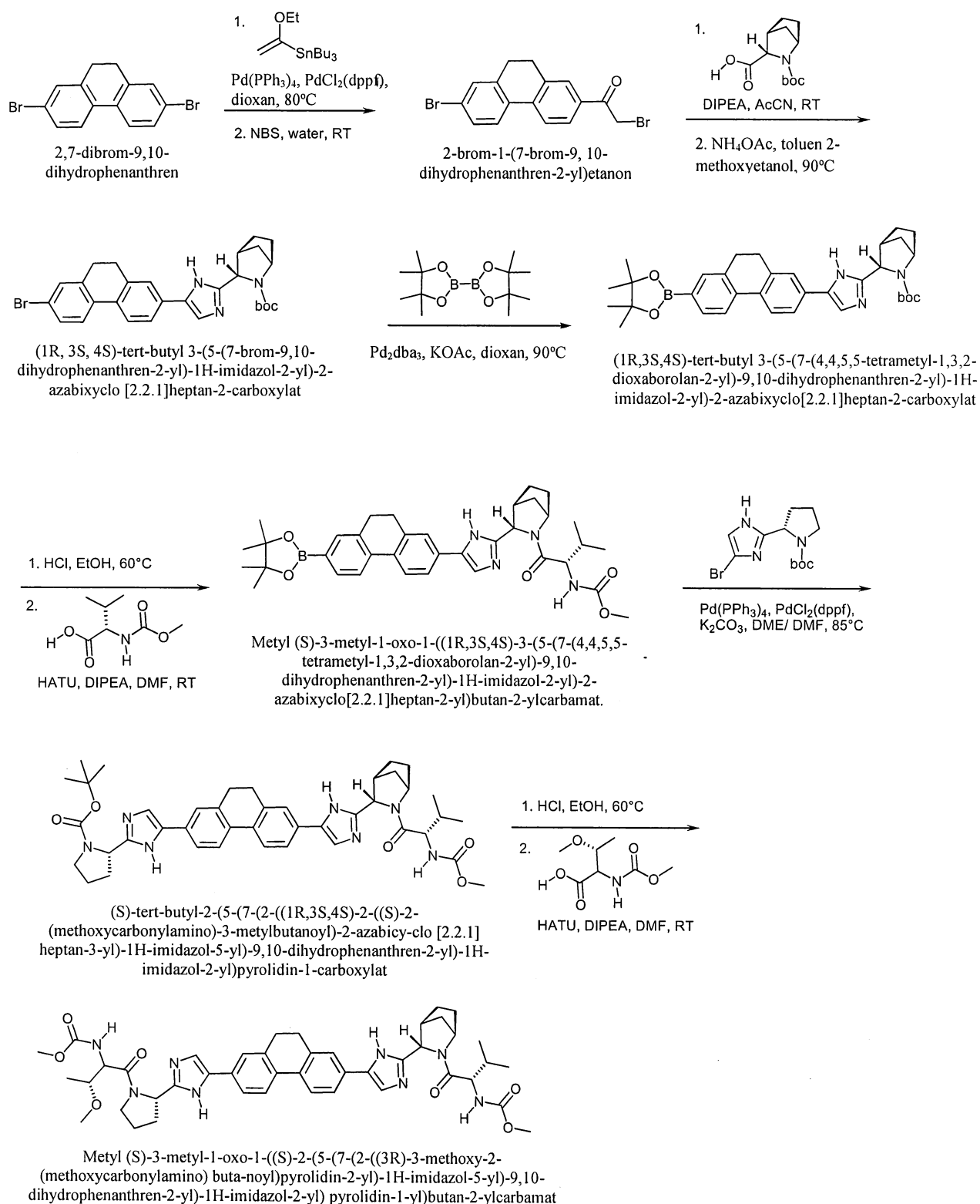
(2S,2'S)-tert-butyl 2,2'-(5,5'-(phenanthren-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))dipyrrolidin-1-carboxylat:

Cho dung dịch kali carbonat (2M trong nước, 1,8 ml, 3,4 mmol) vào dung dịch chứa 2, 7-bis (4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) phenanthren (250mg, 0.58mmol), (S)-tert-butyl 2-(4-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (459mg, 1,45mmol), tetrakis(triphenylphosphin)palidi(0) (36mg, 0,03mmol) và diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen]palidi(II) (43mg, 0,06mmol) trong hỗn hợp bao gồm 1,2-dimethoxyetan (5,0ml) và dimetylformamit (1ml). Khử khí hỗn hợp thu được và sau đó đun nóng lên 85°C trong môi trường có agon, trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký nhanh, thu được (2S,2'S)-tert-butyl 2,2'-(5,5'-(phenanthren-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))dipyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 237mg, hiệu suất 38%).

Dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(phenanthren-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl)) bis (pyrrolidin-2,1-diyl))bis (3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl) dicarbamat:

Đun nóng dung dịch chứa (2S,2'S)-tert-butyl 2,2'-(5,5'-(phenanthren-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))dipyrrolidin-1-carboxylat (235mg, 0,36mmol), etanol (6ml) và HCl đậm đặc (1ml) lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng và hòa tan nguyên liệu thô trong DCM (6ml). Cô đặc dung dịch này và thêm vào nguyên liệu này dung dịch chứa axit 2-methoxycarbonylamino-3-metylbutyric (144mg, 0,82mmol) và HATU (287mg, 0,75mmol) trong DMF (3ml). Thêm vào dung dịch này diisopropyletylamin (340μl, 1,97mmol). Sau khi khuấy 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄, cô đặc rồi tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, hệ dung môi rửa giải là 15 đến 50% ACN/nước và 0,1% TFA). Đông khô các phần sản phẩm, thu được dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(phenanthren-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl)) bis (pyrrolidin-2,1-diyl))bis (3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl) dicarbamat (dưới dạng 122mg, hiệu suất 44%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₂H₅₀N₈O₆: 762,92; phát hiện [M+1]⁺: 763,47.

Ví dụ BJ



2-brom-1-(7-brom-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)etanon:

Đun nóng hỗn hợp khử khí gồm 2,7-dibrom-9,10-dihydrophenanthren (3,5g, 10,35mmol), tributyl-(1-ethoxyvinyl)tin (3,8ml, 11,4mmol),

tetrakis(triphenylphosphin)palidi(0) (598mg, 0,52mmol) và diclo[1,1'-bis (diphenylphosphino) ferocen] palidi(II) (378mg, 0,52mmol) trong 1,4-dioxan (1,0ml) lên 85°C trong 18 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung N-bromsuccinimit (2,21g, 12,42mmol) và nước (25ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, pha loãng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được 2-brom-1-(7-brom-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)etanon (dưới dạng 635mg, hiệu suất 16%).

(1R, 3S, 4S)-tert-butyl 3-(5-(7-brom-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo [2.2.1]heptan-2-carboxylat:

Cho diisopropyletylamin (0,6ml, 3,34mmol) vào dung dịch chứa axit (4S)-2-(tert-butoxycarbonyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-carboxylic (443mg, 1,83mmol) và 2-brom-1-(7-brom-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)etanon (635mg, 1,67 mmol) trong axetonitril (7ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và sau đó pha loãng phản ứng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký nhanh, thu được (1R, 3S, 4S)-tert-butyl 3-(5-(7-brom-9, 10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo [2.2.1] heptan-2-carboxylat (dưới dạng 670mg, hiệu suất 74%).

Cho amoni axetat (474mg, 6,15mmol) vào dung dịch chứa (1R, 3S, 4S)-tert-butyl 3-(5-(7-brom-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo [2.2.1]heptan-2-carboxylat (665mg, 1,23mmol) trong hỗn hợp bao gồm toluen (1,8ml) và 2-methoxyetanol (0,1ml). Đun nóng hỗn hợp lên 90°C trong 18 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được (1R, 3S, 4S)-tert-butyl 3-(5-(7-brom-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo [2.2.1]heptan-2-carboxylat (dưới dạng 373mg, hiệu suất 58%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₈H₃₀BrN₃O₂: 520,47; phát hiện [M+1]⁺: 520,97.

(1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(5-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat:

Đun nóng hỗn hợp khử khí gồm 3-(5-(7-brom-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo [2.2.1]heptan-2-carboxylat (369mg, 0,71mmol),

bis(pinacolato)diboron (270mg, 1,06mmol), kali axetat (209mg, 2,13mmol) và diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen]palidi(II) (26mg, 0,035mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) lên 90°C trong 3 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Phần thô (1R,3S,4S)-tert-butyl-3-(5-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat được sử dụng mà không tinh chế thêm. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₃₄H₄₂BN₃O₄: 567,54; phát hiện [M+1]⁺: 568,09.

Metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)butan-2-ylcarbammat:

Đun nóng dung dịch chứa (1R,3S,4S)-tert-butyl-3-(5-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-9,10-dihydro-phenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (~0,69mmol), etanol (6ml) và HCl đậm đặc (2ml) lên 60°C trong 1,5 giờ. Cô đặc phản ứng và hòa tan nguyên liệu thô trong DCM (10ml). Cô đặc dung dịch này và thêm vào dung dịch chứa axit 2-methoxycarbonylamino-3-metylbutyric (162mg, 0,9mmol) và HATU (397mg, 1,04mmol) trong DMF (5ml). Thêm vào dung dịch thu được diisopropyletylamin (360μl, 2,08mmol). Sau khi khuấy 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄, cô đặc, và phần thô metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)butan-2-ylcarbammat được sử dụng mà không tinh chế thêm. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₃₆H₄₅BN₄O₅: 624,59; phát hiện [M+1]⁺: 625,35.

(S)-tert-butyl-2-(5-(7-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-2-azabicyclo [2.2.1] heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

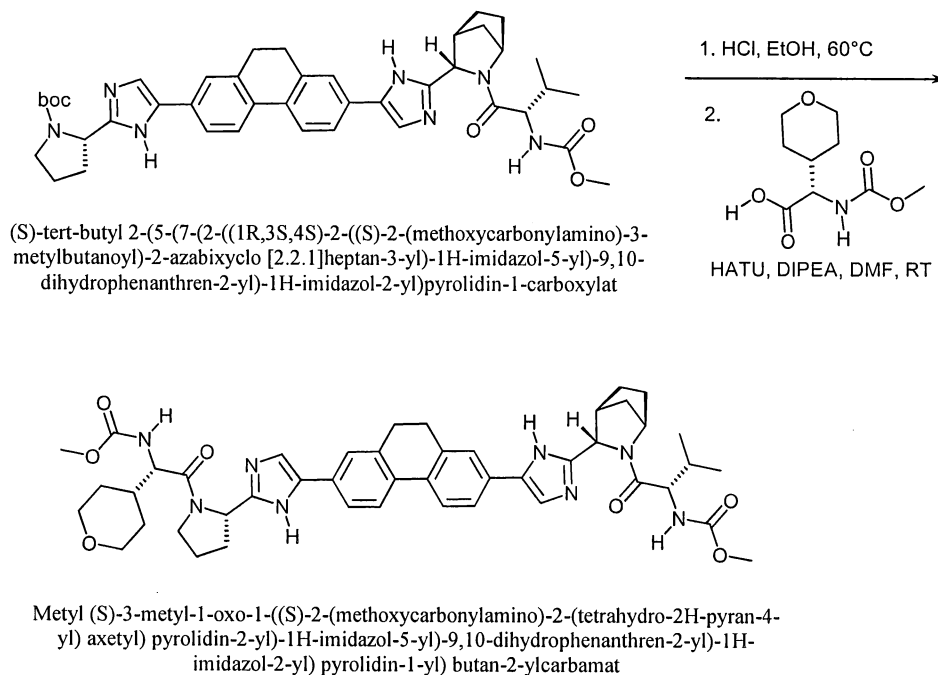
Cho dung dịch kali carbonat (2M trong nước, 1,0ml, 2,0mmol) vào dung dịch chứa metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-

azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)butan-2-ylcarbamate (~0,67mmol), (S)-tert-butyl 2-(4-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylate (266mg, 0,84mmol), tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (23mg, 0,02mmol) và diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) (30mg, 0,04 mmol) trong một hỗn hợp bao gồm 1,2-dimethoxyethane (10,0ml) và dimethylformamide (2ml). Khử khí hỗn hợp thu được và sau đó đun nóng lên 85°C trong môi trường có argon trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với ethyl acetate. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được (S)-tert-butyl 2-(5-(7-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylate (dưới dạng 182mg, hiệu suất 56%).

Methyl (S)-3-methyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(7-(2-((3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate:

Đun nóng dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-(5-(7-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylate (86mg, 0,12mmol), ethanol (3ml) và HCl đậm đặc (1ml) lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng và thêm vào dung dịch này dung dịch chứa axit (3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (29mg, 0,15mmol) và HATU (67mg, 0,18mmol) trong DMF (1,5ml). Thêm vào dung dịch thu được diisopropylethylamine (600μl, 3,5mmol). Sau khi khuấy 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với ethyl acetate, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄, cô đặc và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, hệ dung môi rửa giải là 15 đến 50% ACN/nước và 0,1% TFA). Đông khô các phần sản phẩm, thu được Methyl (S)-3-methyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(7-(2-((3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate (dưới dạng 39mg, hiệu suất 41%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₅₄N₈O₇: 806,97; phát hiện [M+1]⁺: 807,74.

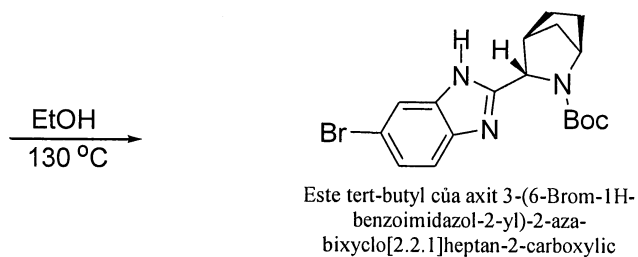
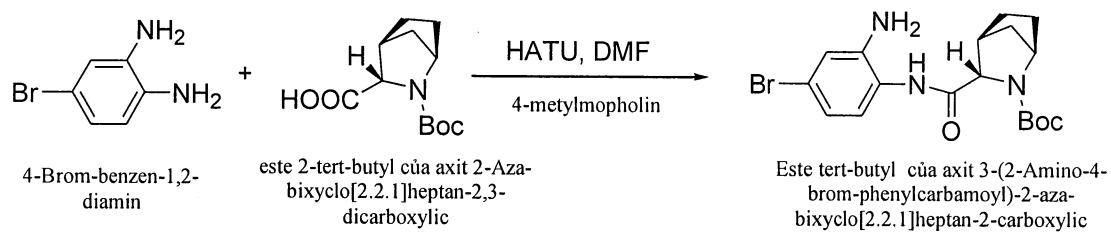
Ví dụ BK

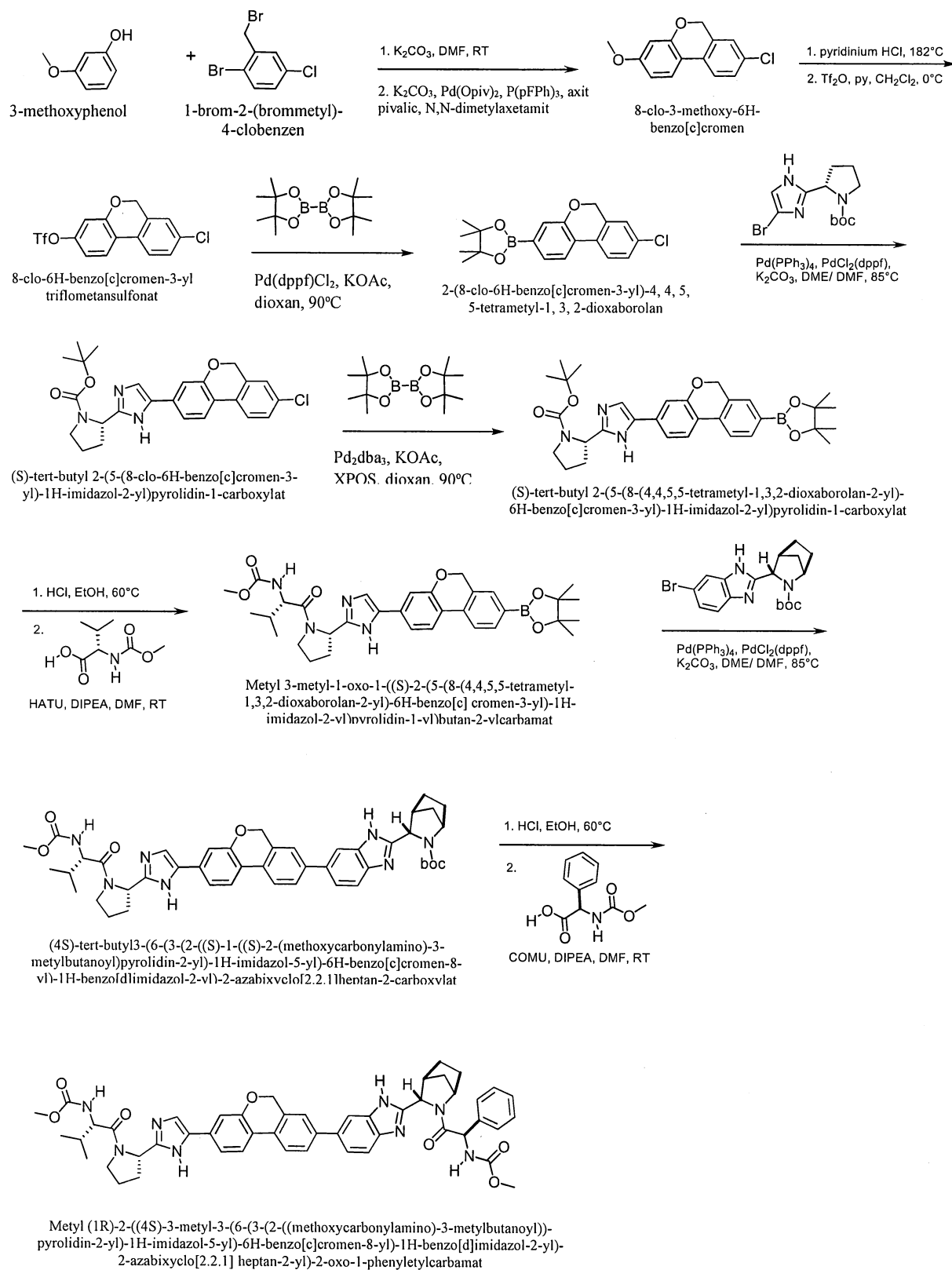


Metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl) axetyl) pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl) pyrrolidin-1-yl) butan-2-ylcarbamat:

Đun nóng dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-(5-(7-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-2-azabicyclo [2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (92mg, 0,13mmol), ethanol (3ml) và HCl đậm đặc (1ml) lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng và hòa tan nguyên liệu thô trong DCM (6ml). Cô đặc dung dịch rồi thêm vào dung dịch chứa axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetic (35mg, 0,16mmol) và HATU (71mg, 0,19mmol) trong DMF (1,5ml). Thêm vào dung dịch thu được diisopropyletylamin (700μl, 3,8mmol). Sau khi khuấy 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄, cô đặc rồi tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, hệ dung môi rửa giải là 10 đến 1% TFA/nước và 1% TFA/CH₃CN). Đông khô các phần sản phẩm, thu được metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl) pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamat (dưới dạng 36mg, hiệu suất 34%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₆H₅₆N₈O₇: 833,01; phát hiện [M+1]⁺: 833,58.

Ví dụ BL





Este tert-butyl của axit 3-(2-Amino-4-brom-phenylcarbamoyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic:

Cho HATU (0,543g, 1,05eq.) vào dung dịch chứa este 2-tert-butyl của axit 2-Aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxylic (0,327g, 1,36mmol, 1eq.), 4-Brom-benzen-1,2-

diamin (0,507g, 2,71mmol, 2eq.) và 4-metylmorpholin (0,299ml, 2eq.) trong 10ml DMF. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ rồi cô đặc. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 lỏng đã được pha loãng và dung dịch NaCl . Cô đặc lớp hữu cơ rồi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (trên silicagel, hệ dung môi rửa giải là 20 đến 80% etyl axetat/hexan), thu được hỗn hợp bao gồm đồng phân tert-butyl este của axit 3-(2-Amino-4-brom-phenylcarbamoyl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic.

Este tert-butyl của axit 3-(6-Brom-1H-benzoimidazol-2-yl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic:

Hòa tan hỗn hợp trên gồm đồng phân tert-butyl este của axit 3-(2-Amino-4-brom-phenylcarbamoyl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic trong ethanol và đun nóng lên 130°C trong một ống đã được bịt kín qua đêm, và tiếp tục đun nóng ở 170°C trong 3 ngày. LC-MS đã đưa ra được sản phẩm mong muốn và Boc sản phẩm được tách ra (với tỷ lệ khoảng 1:1). Cô đặc hỗn hợp và hòa tan trong DCM. Bổ sung di-tert-butyl dicarbonat (0,6eq.) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Cô đặc phản ứng rồi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (trên silicagel, hệ dung môi rửa giải là 20 đến 80% etyl axetat/hexan), thu được este tert-butyl của axit 3-(6-Brom-1H-benzoimidazol-2-yl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (0,383g, hiệu suất 72%), dưới dạng một chất bột màu cam.

8-clo-3-methoxy-6H-benzo[c]cromen:

Cho kali carbonat (1,94g, 14mmol) vào dung dịch chứa 3-methoxyphenol (0,84ml, 7,3mmol) và 1-brom-2-(brommetyl)-4-clobenzen (2g, 7mmol) trong DMF (70 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó đổ vào nước (500ml) đã được chiết vào etyl axetat. Rửa phần hữu cơ với nước và dung dịch NaCl , làm khô bằng Na_2SO_4 rồi cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được 1-brom-4-clo-2-((3-methoxyphenoxy) methyl) benzen (dưới dạng 2g, hiệu suất 87%).

Cho 1-brom-4-clo-2-((3-methoxyphenoxy)methyl)benzen (1g, 3mmol) trong N,N-dimetylxetamit (14ml) vào hỗn hợp đã được khử khí bao gồm kali carbonat (1,27g, 9mmol), palidi(II)trimetyl axetat (47mg, 0,15mmol), tris (p-flophenyl)phosphin (48mg, 0,15mmol) và axit trimetylxetic (93mg, 0,9mmol). Đun nóng phản ứng lên 60°C trong

môi trường có agon trong 18 giờ. Sau khi hoàn tất, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng. Chuyển trực tiếp phản ứng vào cột silicagel rồi tách rửa bằng cách sử dụng hexan/ethyl axetat, thu được 8-clo-3-methoxy-6H-benzo[c]cromen (dưới dạng 739mg, hiệu suất 98%).

8-clo-6H-benzo[c]cromen-3-yl triflometansulfonat:

Đun nóng hỗn hợp bao gồm 8-clo-3-methoxy-6H-benzo[c] cromen (670mg, 2,7mmol) và piridi hyclorua (3,16g, 27,3mmol) lên 185°C trong 2,5 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với nước đã chiết vào trong ethyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được 8-clo-6H-benzo[c]cromen-3-ol (dưới dạng 523mg, hiệu suất 82%).

Cho nhỏ giọt triflometansulfonic anhydrit (0,36ml, 4,5mmol) vào 8-clo-6H-benzo[c]cromen-3-ol (798mg, 3,4mmol) trong diclometan (25ml) ở 0°C, khuấy hỗn hợp trong 2 giờ, sau đó đổ vào dung dịch HCl 1,0M (50ml) đã chiết vào trong ethyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được 8-clo-6H-benzo[c]cromen-3-yl triflometansulfonat (dưới dạng 1,16g, hiệu suất 94%).

2-(8-clo-6H-benzo[c]cromen-3-yl)-4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan:

Đun nóng hỗn hợp đã được khử khí gồm -clo-6H-benzo[c]cromen-3-yl triflometansulfonat (744mg, 2mmol), bis(pinacolato)diboron (785mg, 3mmol), kali axetat (607mg, 6,2mmol) và diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen]palidi(II) (75mg, 0,103mmol) trong 1,4-dioxan (12ml) lên 90°C trong 3 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với ethyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được 2-(8-clo-6H-benzo[c]cromen-3-yl)-4, 4, 5, 5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (dưới dạng 699mg, hiệu suất 71%).

(S)-tert-butyl 2-(5-(8-clo-6H-benzo[c]cromen-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Cho dung dịch kali carbonat (2M trong nước, 3,5ml, 7,0mmol) vào dung dịch

chứa 2-(8-clo-6H-benzo[c]cromen-3-yl)-4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan (773mg, 2,24mmol), (S)-tert-butyl 2-(4-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (886mg, 2,8mmol), tetrakis(triphenylphosphin) palidi(0) (65mg, 0,05mmol) và diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen]palidi(II) (82mg, 0,11mmol) trong hỗn hợp bao gồm 1,2-dimethoxyetan (10,0ml) và dimetylformamit (2ml). Khử khí hỗn hợp thu được và sau đó đun nóng lên 85°C trong môi trường có agon trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký nhanh, thu được (S)-tert-butyl 2-(5-(8-clo-6H-benzo[c]cromen-3-yl)-1H-imidazol-2-yl) pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 617mg, hiệu suất 50%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₅H₂₆ClN₃O₃: 451,96; phát hiện [M+1]⁺: 452,53.

(S)-tert-butyl 2-(5-(8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6H-benzo[c]cromen-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Đun nóng hỗn hợp đã được khử khí gồm (S)-tert-butyl 2-(5-(8-clo-6H-benzo[c]cromen-3-yl)-1H-imidazol-2-yl) pyrrolidin-1-carboxylat (615mg, 1,8mmol), bis(pinacolato)diboron (429mg, 1,69mmol), kali axetat (332mg, 3,38mmol), tris(dibenzylidenaxeton)palidi (52mg, 0,06mmol) và 2-dixyclohexylphosphino-2', 4', 6'-tri-i-propyl-1, 1'-biphenyl (54mg, 0,11mmol) trong 1,4-dioxan (6ml) lên 90°C trong 5 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng rồi pha loãng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký nhanh, thu được (S)-tert-butyl 2-(5-(8-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl)-6H-benzo[c]cromen-3-yl)-1H-imidazol-2-yl) pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 675mg, hiệu suất 69%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₃₁H₃₈BN₃O₅: 543,48; phát hiện [M+1]⁺: 544,04.

Metyl 3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6H-benzo[c] cromen-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamit:

Đun nóng dung dịch gồm (S)-tert-butyl 2-(5-(8-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl)-6H-benzo[c]cromen-3-yl)-1H-imidazol-2-yl) pyrrolidin-1-carboxylat (670mg, 1,23mmol), etanol (6ml) và HCl đậm đặc (2ml) lên 60°C trong 1,5 giờ. Cô đặc phản ứng và hòa tan nguyên liệu thô trong DCM (10ml). Cô đặc dung dịch và thêm vào

nguyên liệu này dung dịch chứa axit 2-methoxycarbonylamino-3-metylbutyric (268mg, 1,6mmol) và HATU (537mg, 1,41mmol) trong DMF (6ml). Thêm vào dung dịch thu được diisopropyletylamin (640 μ l, 3,68mmol). Sau khi khuấy 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký nhanh, thu được metyl 3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6H-benzo[c] cromen-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbammat (dưới dạng 205mg, hiệu suất 28%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₃₃H₄₁BN₄O₆: 600,53; phát hiện [M+1]⁺: 601,39.

(4S)-tert-butyl 3-(6-(3-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-benzo[c]cromen-8-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat:

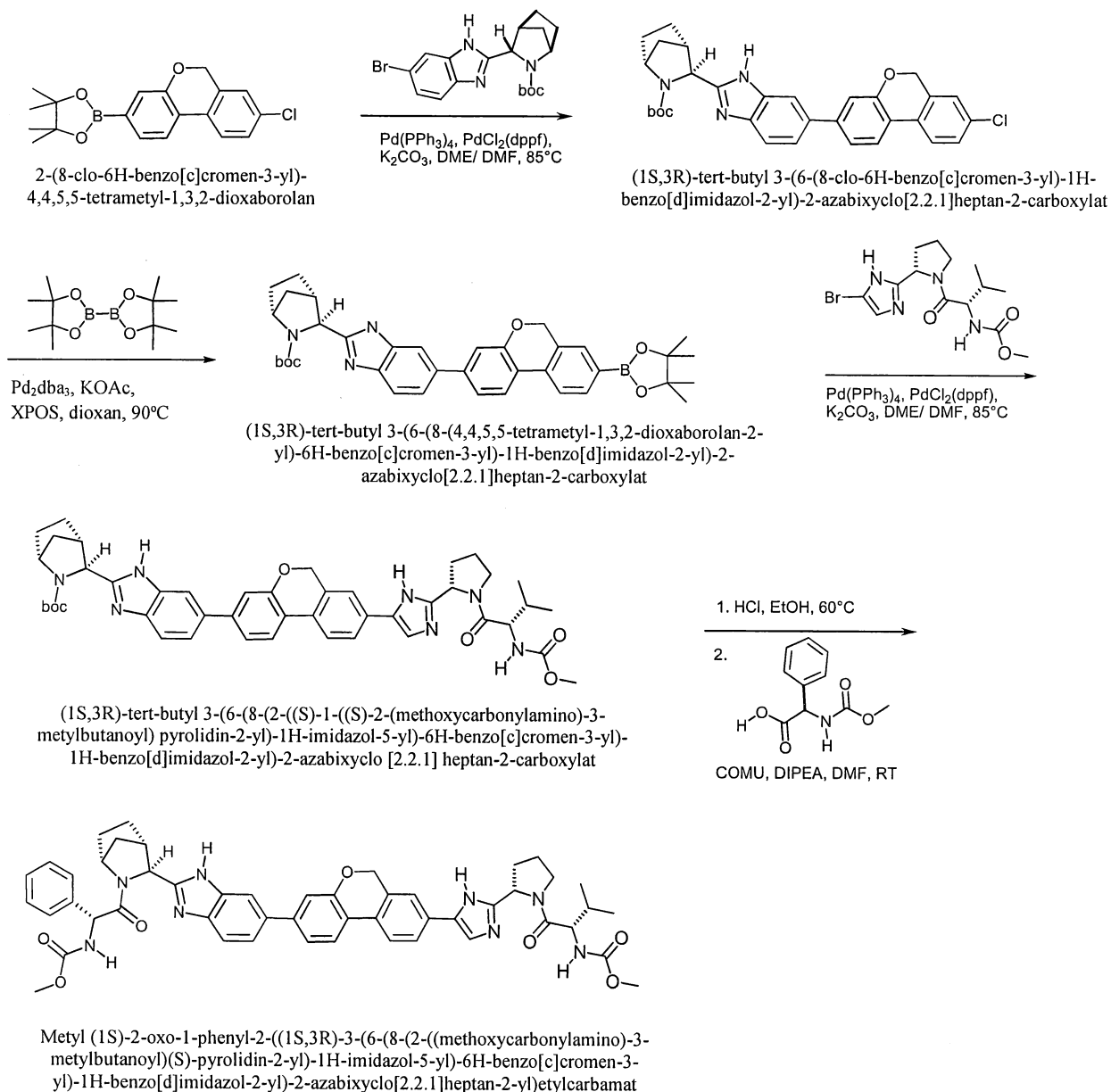
Cho dung dịch kali carbonat (2M trong nước, 0,51ml, 0,31mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6H-benzo[c] cromen-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbammat (196mg, 0,32mmol), (1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(6-brom-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (166mg, 0,42mmol), tetrakis(triphenylphosphin) palidi(0) (10mg, 0,01mmol) và diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen] palidi(II) (12mg, 0,02mmol) trong một hỗn hợp bao gồm 1,2-dimethoxyetan (5ml) và dimetylformamit (1ml). Khử khí hỗn hợp thu được và sau đó đun nóng lên 85°C trong điều kiện có agon trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ với nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký nhanh, thu được (S)-tert-butyl 4S)-tert-butyl 3-(6-(3-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-benzo[c]cro-men-8-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (dưới dạng 215mg, hiệu suất 85%) LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₅H₅₁N₇O₆: 785,95; phát hiện [M+1]⁺: 786,43.

Metyl (1R)-2-((4S)-3-metyl-3-(6-(3-(2-((methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl))pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-benzo[c]cromen-8-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1] heptan-2-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbammat:

Dung dịch thu được (S)-tert-butyl 4S)-tert-butyl 3-(6-(3-(2-((S)-1-((S)-2-

(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-benzo[c]cromen-8-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (213mg, 0,27mmol), etanol (3ml) và HCl đậm đặc (1ml) được đun nóng lên 60°C trong 1,5 giờ. Cô đặc phản ứng và hòa tan nguyên liệu thô trong DCM (6ml). Cô đặc dung dịch và thêm vào nguyên liệu này dung dịch chứa axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (73mg, 0,35mmol) và COMU (132mg, 0,31mmol) trong DMF (3ml). Thêm vào dung dịch thu được diisopropyletylamin (140μl, 0,81mmol). Sau khi khuấy 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄, cô đặc và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, hệ dung môi rửa giải là 15 đến 50% ACN/nước và 0,1% TFA). Đông khô các phần sản phẩm, thu được metyl (1R)-2-((4S)-3-metyl-3-(6-(3-(2-((methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl))-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-benzo[c]cromen-8-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbammat (dưới dạng 34mg, hiệu suất 14%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₀H₅₂N₈O₇: 877,02; phát hiện [M+1]⁺: 877,80.

Ví dụ BM



(1S,3R)-tert-butyl 3-(6-(8-clo-6H-benzo[c]cromen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat:

Cho dung dịch kali carbonat (2M trong nước, 3,5ml, 6,53 mmol) vào dung dịch chứa 2-(8-clo-6H-benzo[c]cromen-3-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (750mg, 2,18mmol), (1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(6-brom-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (1,07mg, 2,72mmol), tetrakis(triphenylphosphin) palidi(0) (75mg, 0,07mmol) và diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen] palidi(II) (96mg, 0,13mmol) trong hỗn hợp bao gồm 1,2-dimethoxyetan (10ml) và

dimethylformamit (2ml). Khử khí hỗn hợp thu được và sau đó đun nóng lên 85°C trong môi trường có agon trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được (1S, 3R)-tert-butyl 3-(6-(8-clo-6H-benzo[c]cromen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1] heptan-2-carboxylat (dưới dạng 285mg, hiệu suất 25%) LCMS-ESI⁺: được tính cho C₃₁H₃₀ClN₃O₃: 528,06; phát hiện [M+1]⁺: 528,36.

(1S,3R)-tert-butyl 3-(6-(8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6H-benzo[c]cromen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat:

Đun nóng hỗn hợp đã được khử khí gồm (1S, 3R)-tert-butyl 3-(6-(8-clo-6H-benzo[c]cromen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo [2.2.1] heptan-2-carboxylat (282mg, 0,53mmol), bis(pinacolato)diboron (202mg, 0,8mmol), kali axetat (156mg, 1,6mmol), tris(dibenzylidenaxeton)palidi (24mg, 0,03mmol) và 2-dixyclohexylphosphino-2', 4', 6'-tri-i-propyl-1, 1'-biphenyl (25mg, 0,05mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) lên 90°C trong 2,5 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ với nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được (1S,3R)-tert-butyl 3-(6-(8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6H-benzo[c]cromen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabi-xyclo [2.2.1] heptan-2-carboxylat (dưới dạng 278mg, hiệu suất 84%) LCMS-ESI⁺: được tính cho C₃₇H₄₂BN₃O₅: 619,58; phát hiện [M+1]⁺: 620,14.

(1S,3R)-tert-butyl 3-(6-(8-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-benzo[c]cromen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo [2.2.1] heptan-2-carboxylat:

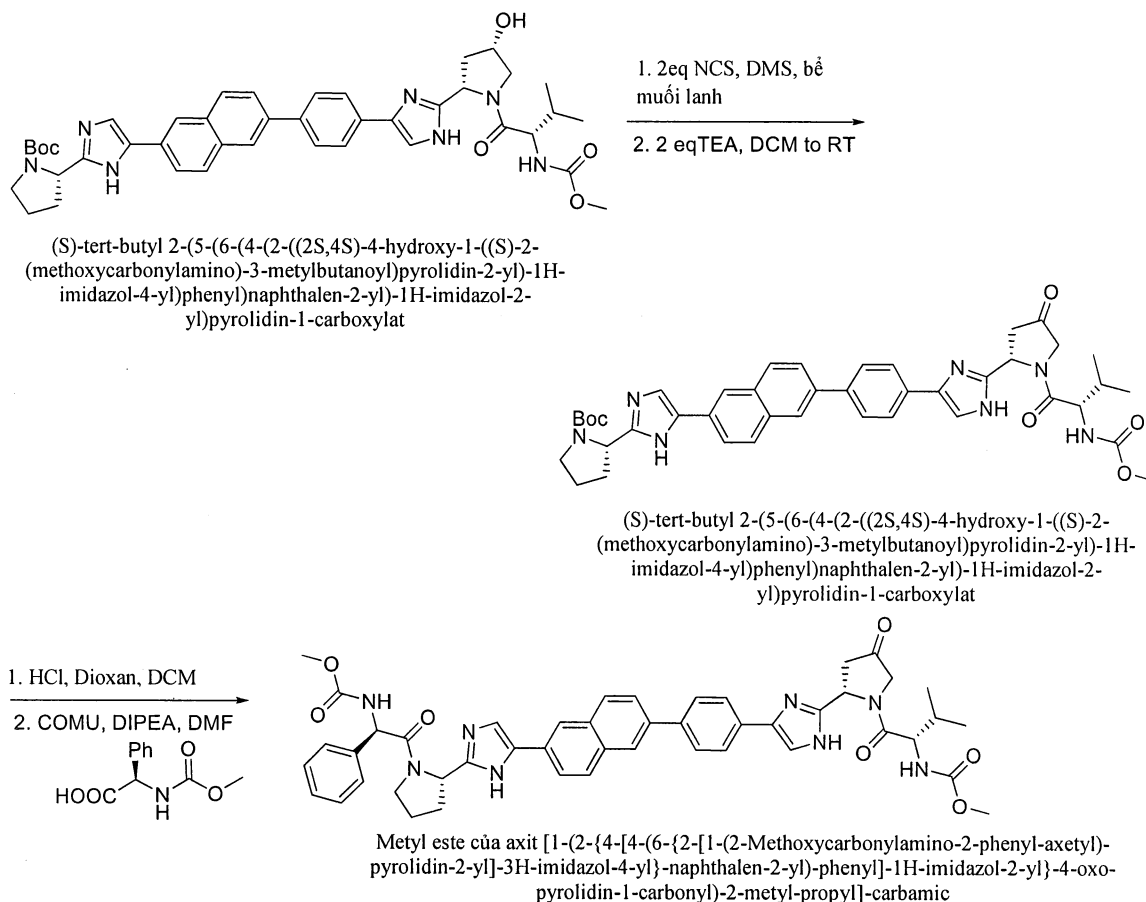
Cho dung dịch kali carbonat (2M trong nước, 0,7ml, 1,3mmol) vào dung dịch chứa (1S,3R)-tert-butyl 3-(6-(8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6H-benzo[c]cromen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabi-xyclo [2.2.1] heptan-2-carboxylat (275mg, 0,44 mmol), metyl (S)-1-((S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (221mg, 0,55mmol), tetrakis (triphenylphosphin)

palidi(0) (20mg, 0,02mmol) và diclo[1,1'-bis (diphenylphosphino) ferocen]palidi(II) (26mg, 0,04mmol) trong một hỗn hợp bao gồm 1,2-dimethoxyetan (5,0ml) và dimetylformamit (1ml). Khử khí hỗn hợp thu được và sau đó đun nóng lên 85°C trong môi trường có agon trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký nhanh, thu được (1S,3R)-tert-butyl 3-(6-(8-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metyl-butanoyl) pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-benzo[c]cromen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo [2.2.1] heptan-2-carboxylat (dưới dạng 70mg, hiệu suất 20%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₅H₅₁N₇O₆: 785,95; phát hiện [M+1]⁺: 786,85.

Metyl (1S)-2-oxo-1-phenyl-2-((1S,3R)-3-(6-(8-(2-((methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)(S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-benzo[c]cromen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)ethylcarbammat

Đun nóng dung dịch thu được (1S,3R)-tert-butyl 3-(6-(8-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metyl-butanoyl) pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-benzo[c]cromen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo [2.2.1] heptan-2-carboxylat (70mg, 0,08mmol), etanol (3ml) và HCl đậm đặc (1ml) lên 60°C trong 1,5 giờ. Cô đặc phản ứng và hòa tan nguyên liệu thô trong DCM (6ml). Cô đặc dung dịch và thêm vào nguyên liệu này dung dịch chứa axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (48mg, 0,23mmol) và COMU (88mg, 0,20mmol) trong DMF (3ml). Thêm vào dung dịch thu được diisopropyletylamin (0,54mmol). Sau khi khuấy 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄, cô đặc và tinh chế bằng HPLN pha đảo điều chế (Gemini, hệ dung môi rửa giải là 15 đến 50% ACN/nước và 0,1% TFA). Đông khô các phần sản phẩm, thu được metyl (1S)-2-oxo-1-phenyl-2-((1S,3R)-3-(6-(8-(2-((methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)(S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-benzo[c]cromen-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1] heptan-2-yl)ethylcarbammat (dưới dạng 4,8mg, hiệu suất 6%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₀H₅₂N₈O₇: 877,02; phát hiện [M+1]⁺: 877,72.

Ví dụ BN



(S)-tert-butyl 2-(5-(6-(4-(2-((2S,4S)-4-hydroxy-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat:

(S)-tert-butyl 2-(5-(6-(4-(2-((2S,4S)-4-hydroxy-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat được điều chế tiếp theo quá trình điều chế tert-butyl este của axit 2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic (Ví dụ EQ), bằng việc thay thế este 1-tert-butyl của axit 4-Hydroxy-pyrolidin-1,2-dicarboxylic cho 1-tert-butyl este của axit Pyrolidin-1,2-dicarboxylic.

(S)-tert-Butyl 2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-4-oxopyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat:

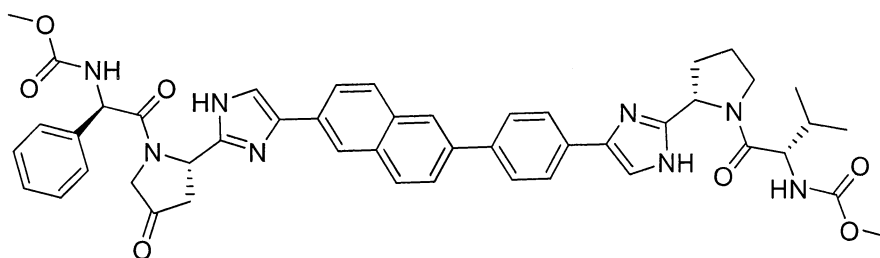
Thêm nhỏ giọt dimetyl sulfit (164 μ l, 2,23mmol) vào dung dịch chứa N-closucxinimit (238mg, 2,12mmol) trong diclometan (10ml) ở 0°C. Sau 15 phút, làm lạnh hỗn hợp xuống -15°C (bằng một bể muối - đá). Thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-(5-(6-(4-(2-((2S,4S)-4-hydroxy-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (809mg, 1,06mmol) trong diclometan (5ml). Giữ nhiệt độ dưới -10°C. Sau 2 giờ, thêm vào nhỏ giọt dung dịch chứa trietylamin (316 μ l, 2,23mmol) trong diclometan (2ml) và nâng nhiệt độ hỗn hợp lên nhiệt độ trong phòng trước khi phản ứng kết thúc. Rửa hỗn hợp bằng amoni clorua bão hòa (rửa 3 lần, mỗi lần 10ml), làm khô bằng natri sunphat và lọc. Loại phần dung môi dưới áp suất thấp và cặn được sắc ký nhanh với hệ dung môi rửa giải là (10% metanol trong etyl axetat) và hexan. Kết hợp các phần chứa sản phẩm và loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp, thu được (S)-tert-butyl 2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-4-oxopyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 734mg, 0,96mmol, hiệu suất 90%).

Metyl este của axit [1-(2-{4-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-oxopyrrolidin-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic:

Xử lý dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-4-oxopyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (367mg, 0,49mmol) trong diclometan (10ml) bằng dung dịch hdroclorua trong dioxan (4N, 10ml). Sau 1 giờ, loại dung môi dưới áp suất thấp và đặc lên chân không cao trong 30 phút. Đưa phần chất rắn lên trong N,N-dimetylformamit (2ml) và thêm vào dung dịch N-metylmorpholin (136 μ l, 1,23mmol). Trong bình riêng biệt, cho COMU (232mg, 0,541mmol) và N-metylmorpholin (136 μ l, 1,23mmol) vào dung dịch chứa axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (113mg, 0,541mmol) trong diclometan (2ml). Khuấy hỗn hợp trong 5 phút rồi kết hợp cả hai dung dịch. Sau 15 phút, trung hòa hỗn hợp với axit trifloaxetic và loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp. Cho dung dịch DMF thu được tinh chế bằng HPLC pha đảo với hệ dung môi rửa giải là hỗn hợp 0,1% TFA trong nước và 0,1% TFA trong axetonitril. Kết hợp các phần chứa sản phẩm và loại bỏ dung

môi bằng cách đông khô, thu được methyl este của axit [1-(2-{4-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-oxo-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic (dưới dạng 121mg, 0,14mmol, hiệu suất 28%). $C_{47}H_{48}N_8O_7$ được tính 836,3 phát hiện $[M + 1]^+$ 837,4; thời gian phản ứng là 1,71 phút.

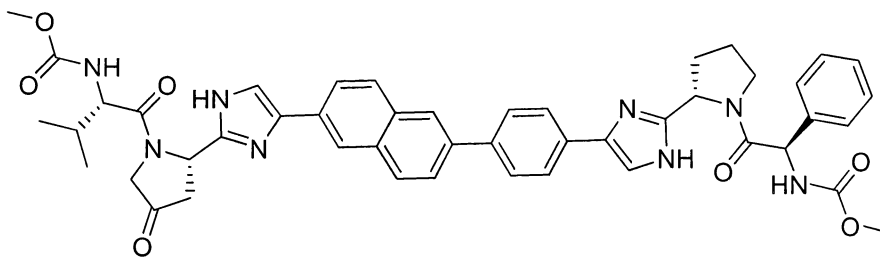
Ví dụ BO



Methyl este của axit [1-(2-{4-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-4-oxo-pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic:

Methyl este của axit [1-(2-{4-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-4-oxo-pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic được điều chế tiếp theo ví dụ BN, bằng cách dùng (2S,4S)-tert-butyl 4-hydroxy-2-(4-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(5-(6-(4-(2-((2S,4S)-4-hydroxy-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat. $C_{47}H_{48}N_8O_7$ được tính 836,3, phát hiện $[M + 1]^+$ 837,4; thời gian phản ứng là 1,68 phút.

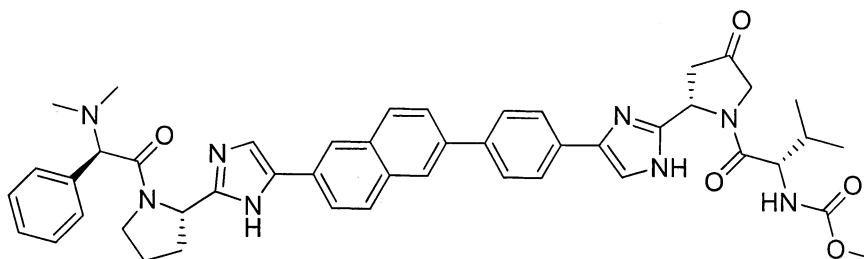
Ví dụ BP



Metyl este của axit [1-(2-{4-[6-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-4-oxo-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic:

Metyl este của axit [1-(2-{4-[6-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-4-oxo-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic được điều chế tiếp theo ví dụ BN, bằng cách dùng (S)-tert-butyl 2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-hydroxy-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(5-(6-(4-(2-((2S,4S)-4-hydroxy-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat. $C_{47}H_{48}N_8O_7$ được tính cho 836,3 phát hiện $[M + 1]^+$ 837,5; thời gian phản ứng là 1,70 phút.

Ví dụ BQ

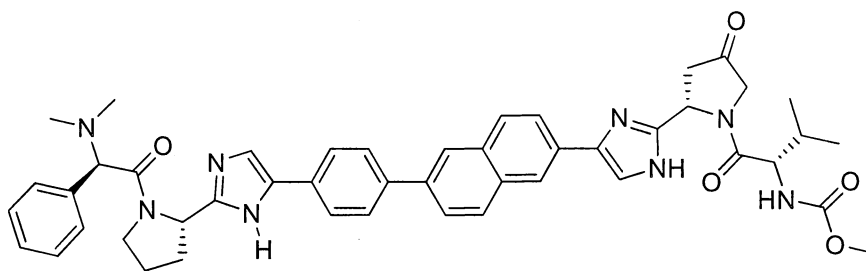


Metyl este của axit [1-(2-{4-[4-(6-{2-[1-(2-Dimetylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-oxo-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic:

Metyl este của axit [1-(2-{4-[4-(6-{2-[1-(2-Dimetylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-oxo-

pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic được điều chế tiếp theo ví dụ BN, bằng cách dùng axit (R)-2-(dimetylamino)-2-phenylaxetic thay cho axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic. $C_{47}H_{50}N_8O_5$ được tính 806,4 phát hiện $[M + 1]^+$ 807,4; thời gian phản ứng là 1,51 phút.

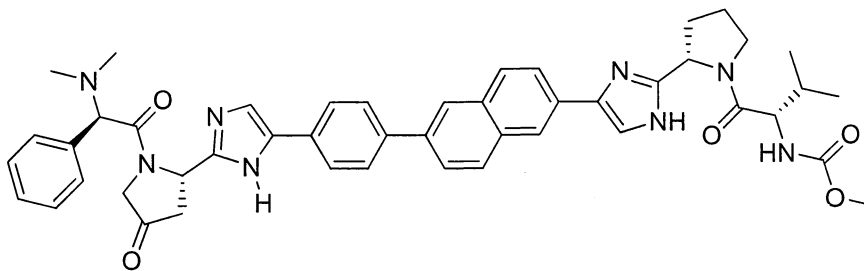
Ví dụ BR



Metyl este của axit [1-(2-{4-[6-(4-{2-[1-(2-Dimetylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-4-oxo-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic:

Metyl este của axit [1-(2-{4-[6-(4-{2-[1-(2-Dimetylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-4-oxo-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic được điều chế tiếp theo ví dụ BN, bằng cách dùng axit (R)-2-(dimetylamino)-2-phenylaxetic thay cho axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic và dùng (S)-tert-butyl 2-(5-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-hydroxy-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(5-(6-(4-(2-((2S,4S)-4-hydroxy-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat. $C_{47}H_{50}N_8O_5$ được tính 806,4 phát hiện $[M + 1]^+$ 807,3; thời gian phản ứng là 1,55 phút.

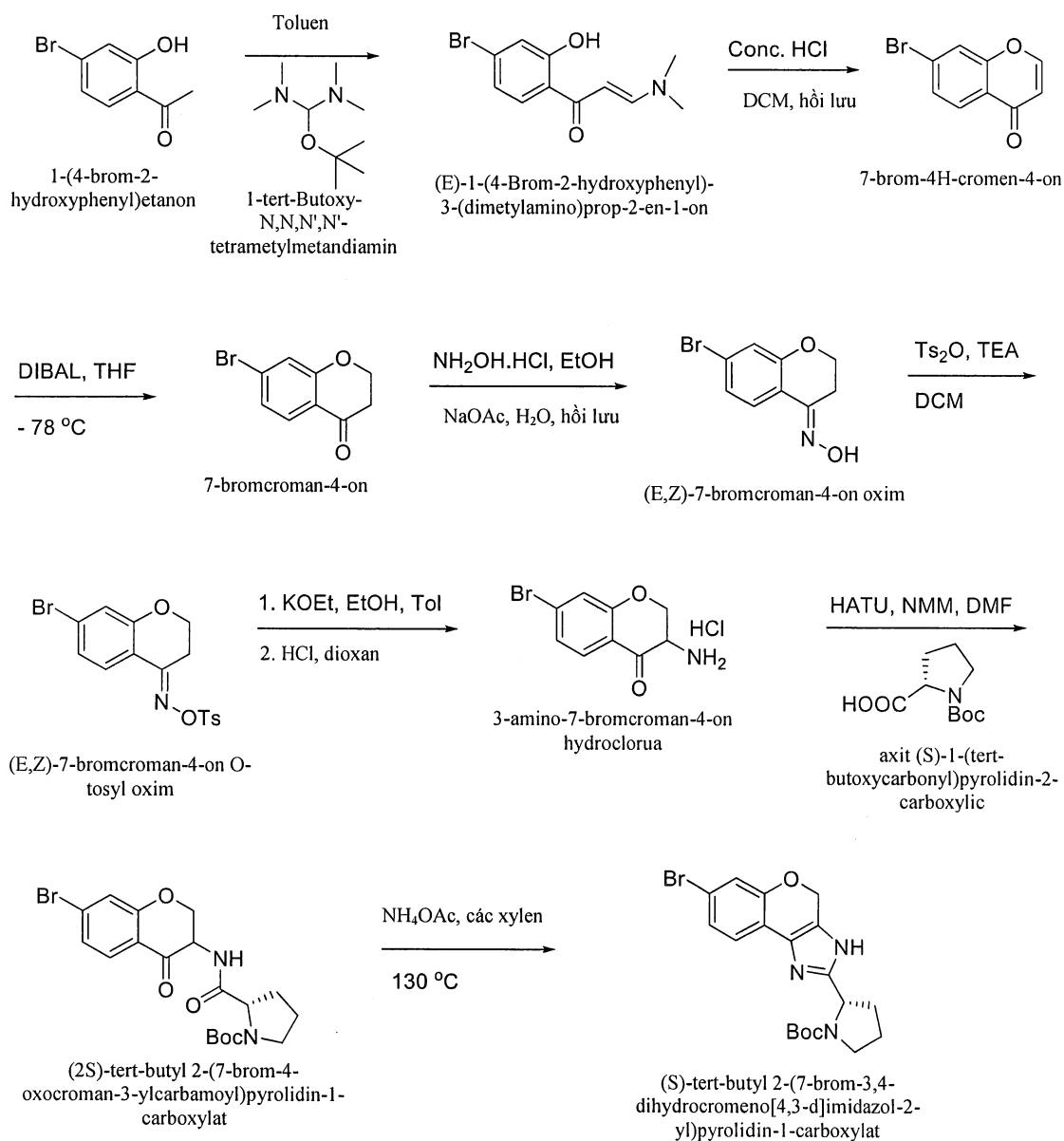
Ví dụ BS



Metyl este của axit [1-(2-{4-[6-(4-{2-[1-(2-Dimethylamino-2-phenyl-axetyl)-4-oxo-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic:

Metyl este của axit [1-(2-{4-[6-(4-{2-[1-(2-dimethylamino-2-phenyl-axetyl)-4-oxo-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic được điều chế tiếp theo ví dụ BN, bằng cách dùng axit (R)-2-(dimethylamino)-2-phenylaxetic thay cho axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic và dùng (2S,4S)-tert-butyl 4-hydroxy-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(5-(6-(4-(2-((2S,4S)-4-hydroxy-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat. $C_{47}H_{50}N_8O_5$ được tính 806,4 phát hiện $[M + 1]^+$ 807,3; thời gian phản ứng là 1,53 phút.

Ví dụ BT



(E)-1-(4-Brom-2-hydroxyphenyl)-3-(dimetylamino)prop-2-en-1-on:

Đun nóng dung dịch chứa 1-tert-butoxy-N,N,N',N'-tetrametylmethandiamin (19,2ml, 93,0mmol) và dung dịch chứa 1-(4-brom-2-hydroxyphenyl)etanon (10g, 46,5mmol) trong toluen (100 ml ở 35°C trong 16 giờ và ở 80°C trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp. Tinh chế phần chất rắn thu được bằng sắc ký nhanh với hệ dung môi rửa giải là diclometan. Kết hợp các phần chứa sản phẩm và loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp, thu được (E)-1-(4-brom-2-hydroxyphenyl)-3-(dimetylamino)prop-2-en-1-on (dưới dạng 10,4g, 38,5mmol, hiệu suất 82%).

7-brom-4H-cromen-4-on:

Cho dung dịch chứa (E)-1-(4-brom-2-hydroxyphenyl)-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-on (10,4g, 38,5mmol) trong diclometan (250ml) vào dung dịch axit hydrocloric đậm đặc (30ml). Đun hồi lưu hỗn hợp trong 30 phút rồi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Chiết pha lỏng bằng diclometan (20ml). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng natri bicarbonat bão hòa (50ml), làm khô bằng natri sunphat và lọc. Loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp, thu được 7-brom-4H-cromen-4-on (dưới dạng 8,7g, 38,5mol, hiệu suất 100%).

7-bromcroman-4-on:

Dung dịch chứa diisobutylalumin hydrit trong heptan (1,0M, 60ml, 60,0mmol) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa 7-brom-4H-cromen-4-on (4,5g, 20,0mmol) trong tetrahydrofuran ở -78°C dưới khí argon trong 30 phút. Sau 30 phút, dập tắt phản ứng bằng hỗn hợp bao gồm silicagel (10g), và nước (10ml). Nâng nhiệt độ hỗn hợp lên nhiệt độ trong phòng và lọc bằng phễu lọc Celit và loại tetrahydrofuran dưới áp suất thấp. Cho cạn lên trong cloform (100ml) và rửa bằng natri hydroxit (1N, 25ml) và làm khô bằng natri sunphat. Lọc hỗn hợp và loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn bằng sắc ký nhanh với hệ dung môi rửa giải là diclometan. Kết hợp các phần chứa sản phẩm và loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp, thu được 7-bromcroman-4-on (dưới dạng 3,57g, 15,7mmol, hiệu suất 78%).

(E,Z)-7-bromcroman-4-on oxim:

Dung dịch chứa natri axetat (3,86g, 47,2mmol) trong nước (30ml) được thêm vào dung dịch chứa 7-bromcroman-4-on (3,57g, 15,7mmol) và hydroxylamin hydroclorua (1,64g, 23,5mmol) trong etanol (70ml). Đun hồi lưu hỗn hợp trong 15 phút. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với nước (50ml). Tách phần chất rắn thu được bằng cách lọc, rửa bằng nước (50ml) và đồng sôi với toluen, thu được (E,Z)-7-bromcroman-4-on oxim (dưới dạng 3,5g, 14,5mmol, hiệu suất 92%).

(E,Z)-7-bromcroman-4-on O-tosyl oxim:

p-Toluensulfonic anhydrit (5,19g, 15,9mmol) được thêm vào dung dịch chứa (E,Z)-7-bromcroman-4-on oxim (3,5g, 14,5mmol) và triethylamin (2,42ml, 17,4mmol) trong diclometan (125ml). Sau 1 giờ, rửa hỗn hợp với nước (3 lần, mỗi lần 20ml), dung dịch NaCl (20ml), làm khô bằng natri sunphat và lọc. Loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp,

thu được (E,Z)-7-bromcroman-4-on O-tosyl oxim (dưới dạng 5,5g, 14,3mmol, hiệu suất 98%).

3-amino-7-bromcroman-4-on hydroclorua:

Dung dịch chứa kali etoxit trong etanol (24% khối lượng, 5,3ml, 15,1mmol) và nước (1ml) được thêm vào dung dịch chứa (E,Z)-7-bromcroman-4-on O-tosyl oxim (5,5g, 14,3mmol) trong toluen (60ml) và etanol (30ml). Sau 16 giờ, thêm vào dung dịch hydroclorua trong dioxan (4N, 20ml) và loại dung môi dưới áp suất thấp. Khuấy cạn với dietyl ete (50ml). Tách phần chất rắn thu được bằng cách lọc, thu được 3-amino-7-bromcroman-4-on hydroclorua (dưới dạng 2,5g, 8,9mmol, hiệu suất 62%).

(2S)-tert-butyl 2-(7-brom-4-oxocroman-3-ylcarbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat:

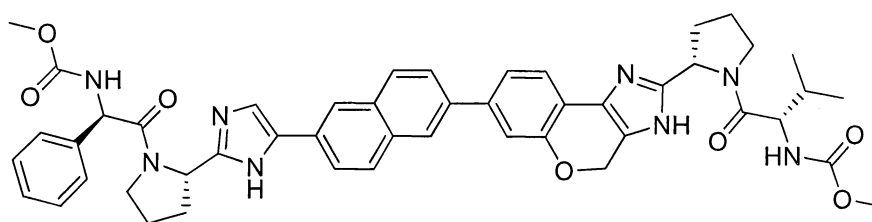
Cho N-metylmorpholin (2,14ml, 19,4mmol) vào hỗn hợp bao gồm axit (S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-carboxylic (1,93g, 8,98mmol) và 2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (3,41g, 8,98mmol) trong N,N-dimetylformamit (6ml). Sau 5 phút, thêm vào dung dịch chứa 3-amino-7-bromcroman-4-on hydroclorua (2,5g, 8,9mmol) và N-metylmorpholin (2,14ml, 19,4mmol) trong N,N-dimetylformamit (6ml). Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp với etyl axetat (100ml) và rửa bằng nước (rửa 2 lần, mỗi lần 25ml), natri bicarbonat bão hòa (25ml), amoni clorua bão hòa (25ml) và làm khô bằng natri sunphat. Lọc hỗn hợp và loại dung môi dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn bằng sắc ký nhanh với hệ dung môi rửa giải là (10% metanol trong etylaxetat) và hexan. Kết hợp các phần chứa sản phẩm và loại dung môi dưới áp suất thấp, thu được (2S)-tert-butyl 2-(7-brom-4-oxocroman-3-ylcarbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 3,23g, 7,35mmol, hiệu suất 84%).

(S)-tert-butyl 2-(7-brom-3,4-dihydrocromeno[4,3-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat:

Đun nóng hỗn hợp bao gồm (2S)-tert-butyl 2-(7-brom-4-oxocroman-3-ylcarbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat (3,23g, 7,35mmol) và amoni axetat (5,6g, 73,5mmol) trong xylen (40ml) ở 130°C trong 2 giờ. Làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ xylen dưới áp suất thấp và pha loãng cạn với diclometan (100ml). Thêm vào từ từ natri bicarbonat bão hòa (200ml) đồng thời khuấy cho đến khi hiện

tượng bay hơi giảm xuống. Tách các pha và chiết pha lỏng bằng diclometan (50ml). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng dung dịch NaCl (50ml) và làm khô bằng natri sunphat. Lọc hỗn hợp và loại dung môi dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh với hệ dung môi rửa giải là (metanol 10% trong etylaxetat) và hexan. Kết hợp các phần chứa sản phẩm và loại dung môi dưới áp suất thấp, thu được (S)-tert-butyl 2-(7-brom-3,4-dihydrocromeno[4,3-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 1,77g, 4,21mmol, hiệu suất 57%).

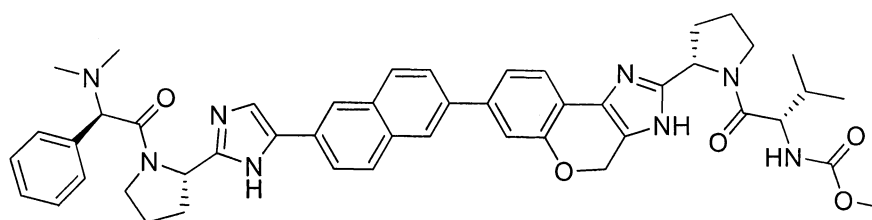
Ví dụ BU



Metyl este của axit (1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-3,4-dihydro-cromeno[3,4-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic:

Metyl este của axit (1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-3,4-dihydro-cromeno[3,4-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic được điều chế theo ví dụ DG, ngoại trừ việc dùng (S)-tert-butyl 2-(7-brom-3,4-dihydrocromeno[4,3-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(7-brom-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat. $C_{48}H_{50}N_8O_7$ được tính 850,4 phát hiện $[M + 1]^+$ 851,2; thời gian phản ứng là 1,80 phút.

Ví dụ BV

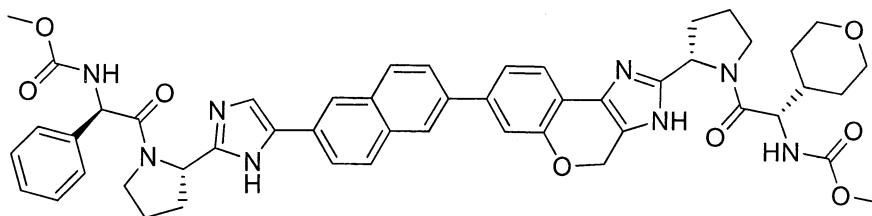


Metyl este của axit (1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-Dimetylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-

3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-3,4-dihydro-cromeno[3,4-d]imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic:

Metyl este của axit (1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-dimetyl-amino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-3,4-dihydro-cromeno[3,4-d]imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic được điều chế theo ví dụ DG, ngoại trừ việc dùng (S)-tert-butyl 2-(7-brom-3,4-dihydrocromeno[4,3-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(7-brom-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat và dùng axit dimetyl-amino-phenyl-axetic thay cho axit methoxycarbonylamino-phenyl-axetic. $C_{48}H_{52}N_8O_5$ được tính 820,4 phát hiện $[M + 1]^+$ 821,3; thời gian phản ứng là 1,57 phút.

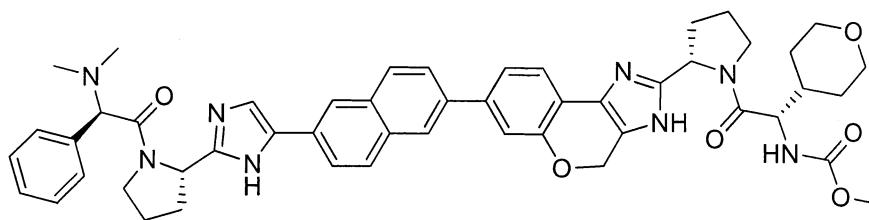
Ví dụ BW



Metyl este của axit [2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-3,4-dihydro-cromeno[3,4-d]imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-yl}-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic:

Metyl este của axit [2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-3,4-dihydro-cromeno[3,4-d]imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-yl}-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic được điều chế theo ví dụ DG, ngoại trừ việc dùng (S)-tert-butyl 2-(7-brom-3,4-dihydrocromeno[4,3-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(7-brom-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat và dùng axit methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic thay cho axit 2-Methoxycarbonylamino-3-metyl-butyric. $C_{50}H_{52}N_8O_8$ được tính 892,4 phát hiện $[M + 1]^+$ 893,3; thời gian phản ứng là 1,79 phút.

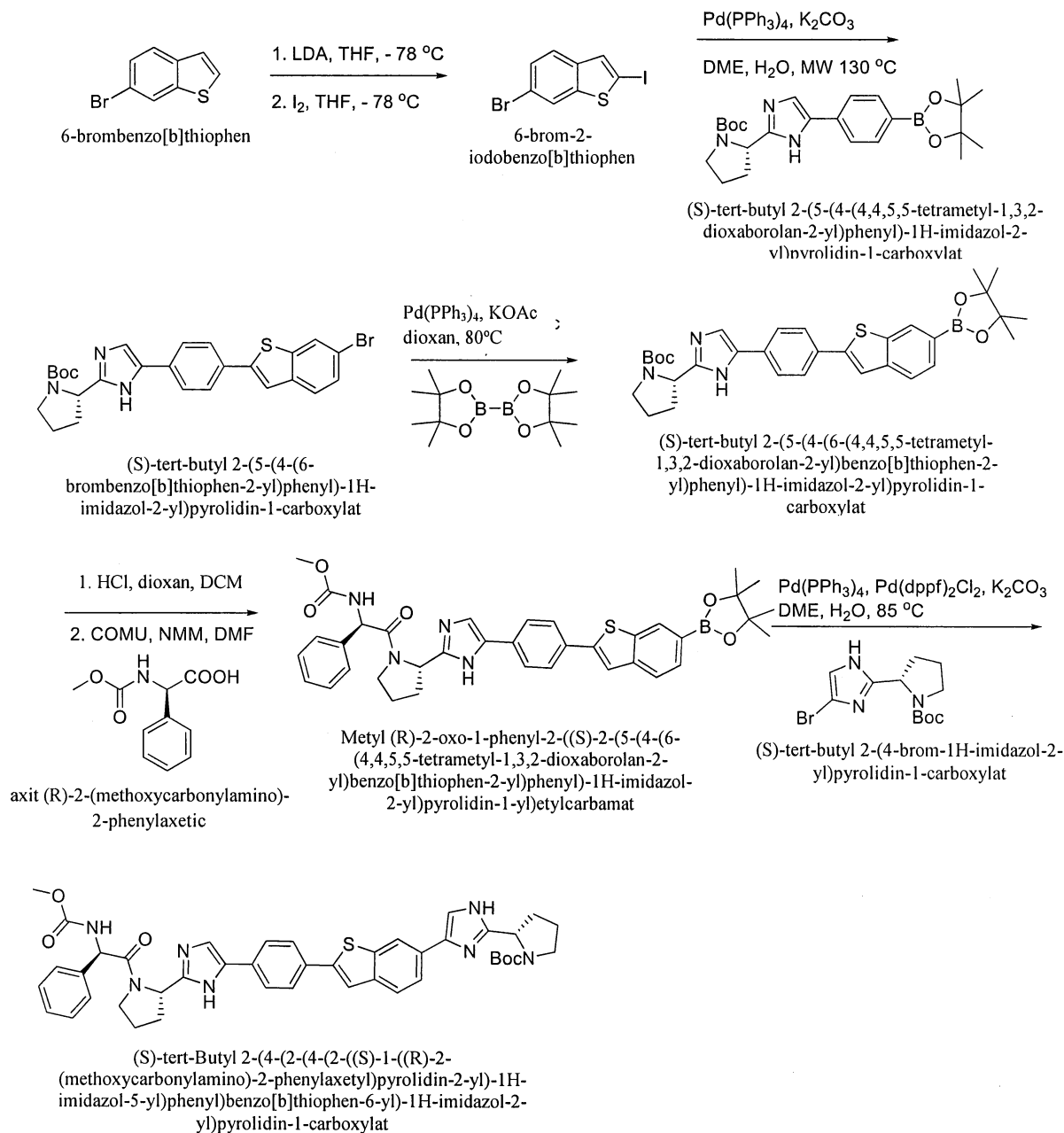
Ví dụ BX



Metyl este của axit [2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-Dimethylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-3,4-dihydro-cromeno[3,4-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic:

Metyl este của axit [2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-Dimethylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-3,4-dihydro-cromeno[3,4-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic được điều chế theo ví dụ DG, ngoại trừ việc dùng (S)-tert-butyl 2-(7-brom-3,4-dihydrocromeno[4,3-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(7-brom-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat và dùng axit dimethylamino-phenyl-axetic thay cho axit Methoxycarbonylamino-phenyl-axetic và dùng axit methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic thay cho axit 2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyric. $C_{50}H_{54}N_8O_6$ được tính 862,4 phát hiện $[M + 1]^+$ 863,2; thời gian phản ứng là 1,58 phút.

Ví dụ BY



6-brom-2-iodobenzo[b]thiophen:

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch lithi diisopropylamit (2,0M, 1,41ml, 2,8mmol) vào dung dịch chứa 6-brombenzo[b]thiophen (500mg, 2,4mmol) trong tetrahydrofuran (10ml) ở -78°C trong môi trường có argon. Sau 30 phút, bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa i-ốt (716mg, 2,8mmol) trong tetrahydrofuran (3ml). I-ốt nhanh chóng mất màu. Sau 30 phút, dập tắt phản ứng bằng dung dịch natri sulfit lỏng (1,0M, 10ml). Thêm vào dung dịch NaCl (50ml) và chiết hỗn hợp bằng diclometan (chiết 3 lần, mỗi lần 25ml), làm khô bằng natri sunphat và lọc. Loại dung môi dưới áp suất thấp, thu được 6-brombenzo[b]thiophen (dưới dạng 702mg, 2,07mmol, hiệu suất 88%).

(S)-tert-butyl 2-(5-(4-(6-brombenzo[b]thiophen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Đun nóng hỗn hợp bao gồm 6-brombenzo[b]thiophen (702mg, 2,07mmol), (S)-tert-butyl 2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (700mg, 1,59mmol), tetrakis(triphenylphosphin) palidi (0) (184mg, 0,15mmol), kali carbonat (440mg, 3,19mmol) trong nước (2ml) và dimethoxyetan (10ml) trong lò vi sóng ở 130°C trong 30 phút. Loại bỏ dimethoxyetan dưới áp suất thấp. Cặn thu được được phân chia giữa nước (15ml) và diclometan (15ml). Tách các pha và chiết pha lỏng bằng diclometan (20ml). Làm khô phần chiết hữu cơ kết hợp bằng natri sunphat và lọc. Loại dung môi dưới áp suất thấp rồi tinh chế cặn thu được bằng sắc ký nhanh với hệ dung môi rửa giải là (10% metanol trong etyl axetat) và hexan. Kết hợp các phần chứa sản phẩm và loại dung môi dưới áp suất thấp, thu được (S)-tert-butyl 2-(5-(4-(6-brombenzo[b]thiophen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 302mg, 0,58mmol, hiệu suất 36%).

(S)-tert-butyl 2-(5-(4-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[b]thiophen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Đun nóng hỗn hợp bao gồm (S)-tert-butyl 2-(5-(4-(6-brombenzo[b]thiophen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (302mg, 0,57mmol), bis(pinacolato)diboron (292mg, 1,15mmol), kali axetat (113mg, 1,15mmol) và tetrakis(triphenylphosphin) palidi (0) (66mg, 0,0575mmol) trong dimethoxyetan (5ml) ở 80°C trong 16 giờ. Loại dung môi dưới áp suất thấp. Lấy phần cặn thu được lên trong diclometan (10ml) và rửa bằng natri bicarbonat trung hòa một nửa (5ml), dung dịch NaCl (5ml) và làm khô bằng natri sunphat. Lọc hỗn hợp và loại dung môi dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký nhanh với hệ dung môi rửa giải là (10% metanol trong etyl axetat) và hexan. Kết hợp các phần chứa sản phẩm và loại dung môi dưới áp suất thấp, thu được (S)-tert-butyl 2-(5-(4-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[b]thiophen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 328mg, 0,56mmol, hiệu suất 98%).

Metyl (R)-2-oxo-1-phenyl-2-((S)-2-(5-(4-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

yl)benzo[b]thiophen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)ethylcarbamate:

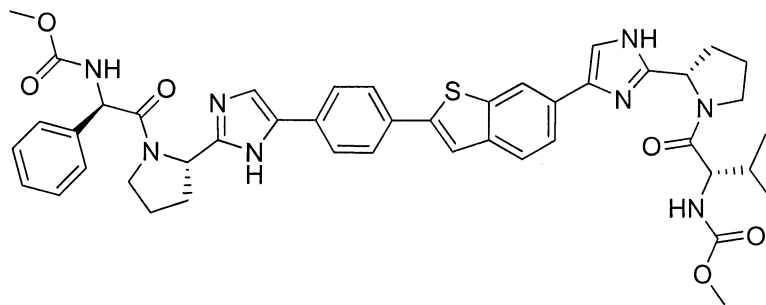
Dung dịch hydroclorua trong dioxan (4N, 5ml) được thêm vào dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-(5-(4-(6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[b]thiophen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (328mg, 0,56mmol) trong diclometan (5ml). Quan sát thấy có khí thoát ra. Sau 20 phút, loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp và cho cặn vào môi trường chân không cao trong 30 phút. Đưa chất rắn lên trong N,N-dimetylformamit (3ml) và thêm vào dung dịch này N-metylmorpholin (158μl, 1,43mmol). Trong một bình riêng biệt, COMU (258mg, 0,605mmol) và N-metylmorpholin (158μl, 1,43mmol) được thêm vào dung dịch chứa axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (126mg, 0,604mmol) trong diclometan (3ml). Khuấy hỗn hợp trong 5 phút rồi trộn lẫn cả hai dung dịch này. Sau 15 phút, pha loãng hỗn hợp với etyl axetat (20ml) rồi rửa bằng nước (5ml) và dung dịch NaCl (5ml). Làm khô pha hữu cơ bằng natri sunphat và lọc. Loại dung môi dưới áp suất thấp rồi tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh với hệ dung môi rửa giải là (metanol 10% trong etyl axetat) và hexan. Kết hợp các phần chứa sản phẩm rồi loại dung môi dưới áp suất thấp, thu được methyl (R)-2-oxo-1-phenyl-2-((S)-2-(5-(4-(6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[b]thiophen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)ethylcarbamate (dưới dạng 261mg, 0,39mmol, hiệu suất 69%).

(S)-tert-Butyl 2-(4-(2-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)benzo[b]thiophen-6-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Đun nóng hỗn hợp bao gồm methyl (R)-2-oxo-1-phenyl-2-((S)-2-(5-(4-(6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[b]thiophen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)ethylcarbamate (261mg, 0,39mmol), (S)-tert-butyl 2-(4-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (125mg, 0,39mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)palidi (0) (45mg, 0,039mmol), hỗn hợp 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenpalidi(II)diclorit diclometan (29mg, 0,039mmol), kali carbonat (109mg, 0,78mmol), dimethoxyetan (5ml), và nước (1ml) ở 85°C trong 16 giờ. Loại dung môi dưới áp suất thấp và đưa cặn lên trong diclometan (15ml) rồi rửa bằng nước (5ml) và dung dịch NaCl (5ml). Làm khô pha hữu cơ bằng natri sunphat và lọc. Loại dung môi dưới áp suất thấp rồi tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh, với hệ dung môi rửa giải là (metanol 10% trong etyl

axetat) và hexan. Kết hợp các phần chứa sản phẩm rồi loại dung môi dưới áp suất thấp, thu được (S)-tert-Butyl 2-(4-(2-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)benzo[b]thiophen-6-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 88mg, 0,011mmol, hiệu suất 28%).

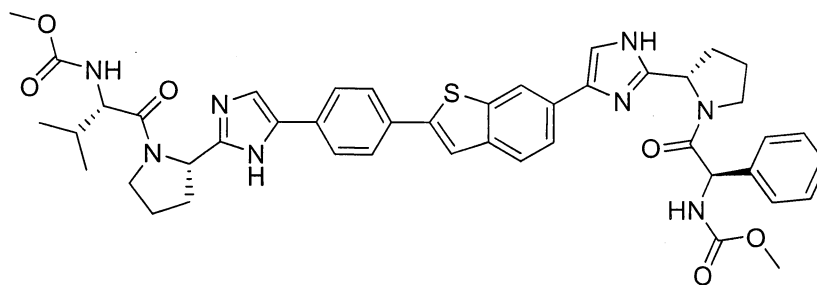
Ví dụ BZ



Metyl este của axit [1-(2-{4-[2-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-benzo[b]thiophen-6-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic:

Metyl este của axit [1-(2-{4-[2-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-benzo[b]thiophen-6-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic được điều chế theo ví dụ AA, ngoại trừ việc dùng (S)-tert-Butyl 2-(4-(2-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)benzo[b]thiophen-6-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(5-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-hydroxy-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat và dùng axit 2-Methoxycarbonylamino-3-metyl-butyric thay cho axit methoxycarbonylamino-phenyl-axetic. $C_{45}H_{48}N_8O_6S$ được tính 828,3 phát hiện $[M + 1]^+$ 829,5; thời gian phản ứng là 1,90 phút.

Ví dụ CA

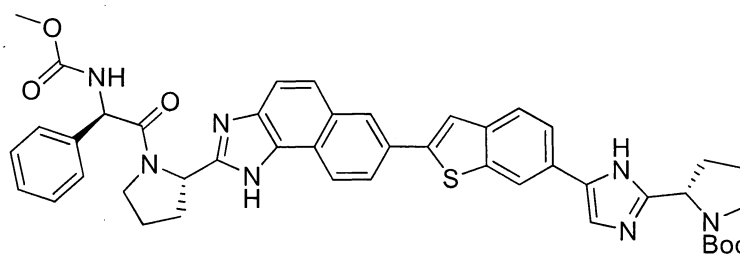


Metyl este của axit [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-benzo[b]thiophen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic:

Metyl este của axit [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-benzo[b]thiophen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic được điều chế tiếp theo ví dụ AA, ngoại trừ việc dùng este tert-butyl của axit 2-{4-[2-(4-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-benzo[b]thiophen-6-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic thay cho (S)-tert-butyl 2-(5-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-hydroxy-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat.

$C_{45}H_{48}N_8O_6S$ được tính 828,3 phát hiện $[M + 1]^+$ 829,5; thời gian phản ứng là 1,89 phút.

Ví dụ CB

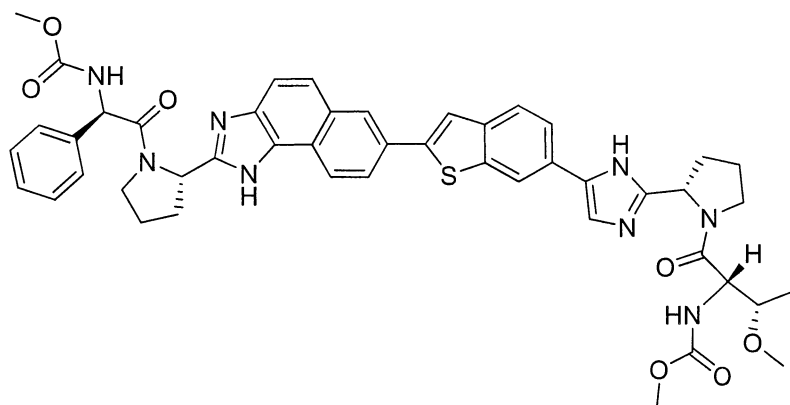


(S)-tert-butyl 2-(5-(2-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)benzo[b]thiophen-6-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat:

(S)-tert-butyl 2-(5-(2-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)benzo[b]thiophen-6-yl)-

1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat được điều chế theo ví dụ BY, ngoại trừ việc dùng (S)-tert-butyl 2-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat.

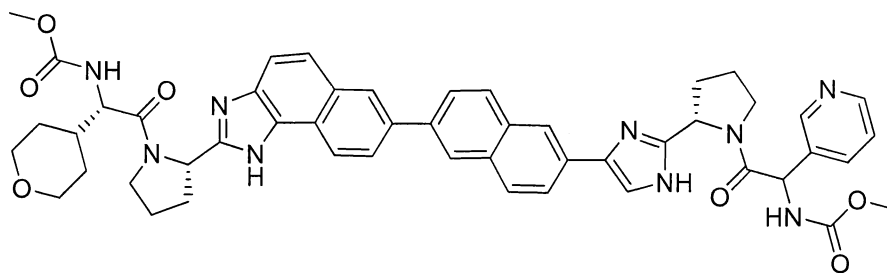
Ví dụ CC



Metyl este của axit (2-methoxy-1-{2-[5-(2-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl}-benzo[b]thiophen-6-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carbonyl}-propyl)-carbamic:

Metyl este của axit (2-methoxy-1-{2-[5-(2-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl}-benzo[b]thiophen-6-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carbonyl}-propyl)-carbamic được điều chế theo ví dụ BZ, ngoại trừ việc dùng (S)-tert-butyl 2-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat và dùng axit 3-Methoxy-2-methoxycarbonylamino-butyric thay cho axit 2-Methoxycarbonylamino-3-metyl-butyric. $C_{47}H_{48}N_8O_7S$ được tính 868,3 phát hiện $[M + 1]^+$ 868,8; thời gian phản ứng là 2,06 phút.

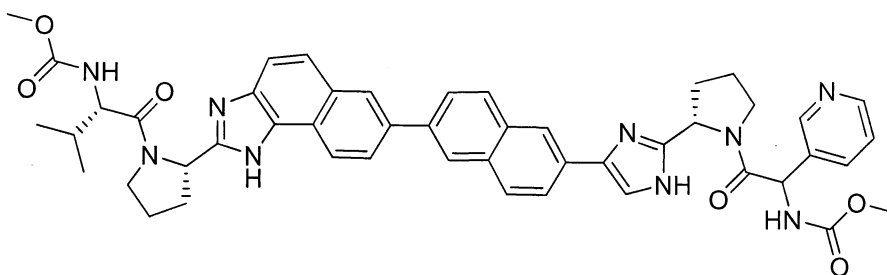
Ví dụ CD



Metyl este của axit [2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-pyridin-3-yl)-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic:

Metyl este của axit [2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-pyridin-3-yl)-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic được điều chế theo ví dụ DR, bằng cách dùng axit methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic thay cho axit 2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyríc và dùng axit 2-(methoxycarbonylamino)-2-(pyridin-3-yl)axetic thay cho axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic. $C_{50}H_{51}N_9O_7$ được tính 889,4 phát hiện $[M + 1]^+$ 890,1; thời gian phản ứng là 1,76 phút.

Ví dụ CE

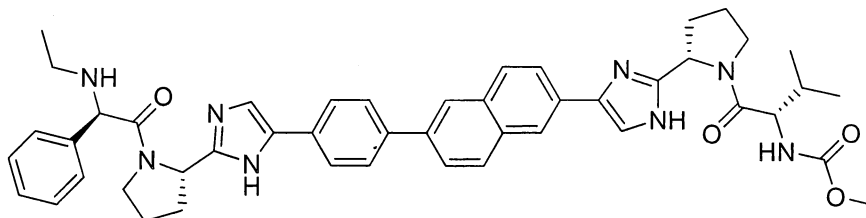


Metyl este của axit (1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-pyridin-3-yl)-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic:

Metyl este của axit (1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-pyridin-3-yl)-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic được điều chế theo ví dụ DR, ngoại trừ việc dùng axit 2-(methoxycarbonylamino)-2-(pyridin-3-yl)axetic thay cho axit

(R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic. $C_{48}H_{49}N_9O_6$ được tính 847,4 phát hiện $[M + 1]^+$ 847,9; thời gian phản ứng là 1,81 phút.

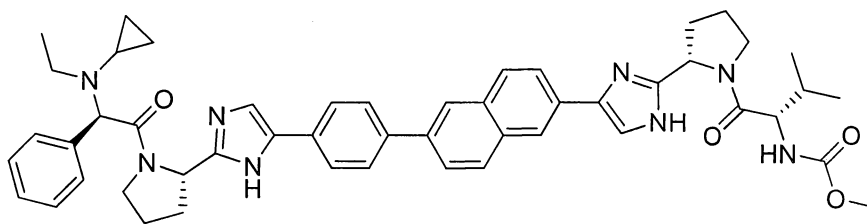
Ví dụ CF



Metyl este của axit [1-(2-{4-[6-(4-{2-[1-(2-etylamin-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic:

Metyl este của axit [1-(2-{4-[6-(4-{2-[1-(2-etylamin-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic được điều chế theo ví dụ ET, ngoại trừ việc dùng axit (R)-2-(etylamin-2-phenylaxetic thay cho axit 2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionic. $C_{47}H_{52}N_8O_4$ được tính 792,4 phát hiện $[M + 1]^+$ 793,4; thời gian phản ứng là 1,68 phút.

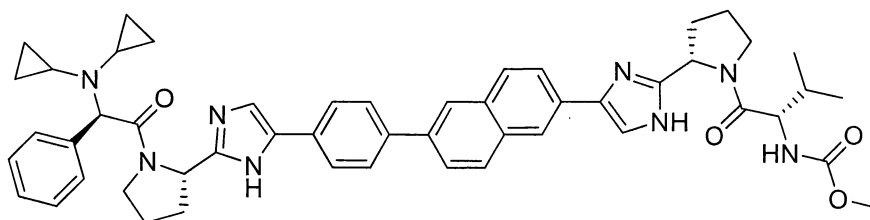
Ví dụ CG



Metyl (S)-1-((S)-2-(4-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(xyclopropyl(etyl)amino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát:

Metyl (S)-1-((S)-2-(4-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(xyclopropyl(etyl)amino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát được điều chế tiếp theo ví dụ ET bằng cách thay axit (R)-2-(xyclopropyl(etyl)amino)-2-phenylaxetic cho axit 2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionic. $C_{50}H_{56}N_8O_4$ được tính 832,4 phát hiện $[M+1]^+$ 833,3; thời gian phản ứng là 2,23 phút.

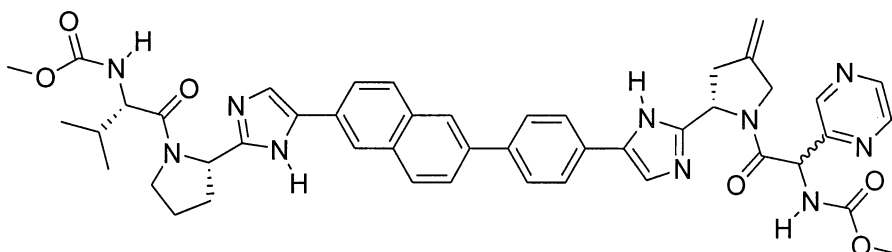
Ví dụ CH



Metyl este của axit [1-(2-{4-[6-(4-{2-[1-(2-Dixyclopropylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(2-{4-[6-(4-{2-[1-(2-Dixyclopropylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic được điều chế tiếp theo ví dụ ET bằng cách thay thế axit (R)-2-(dixyclopropylamino)-2-phenylaxetic cho axit 2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionic. $C_{51}H_{56}N_8O_4$ được tính 844,4 phát hiện $[M+1]^+$ 845,2; thời gian phản ứng là 1.73 phút.

Ví dụ CI

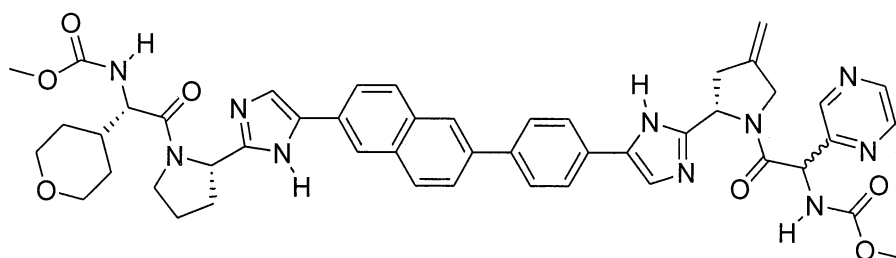


Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-pyrazin-2-yl)-axetyl]-4-metylen-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Được điều chế như quy trình điều chế metyl este của axit {2-[2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-4-metylen-pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-pyridin-3-yl-etyl}-carbamic (ví dụ CL) từ tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl]-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metylen-pyrolidin-1-carboxylic.

LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₆H₄₈N₁₀O₆: 836,9 (M⁺) phát hiện: 837,8 (M + H⁺)

Ví dụ CJ

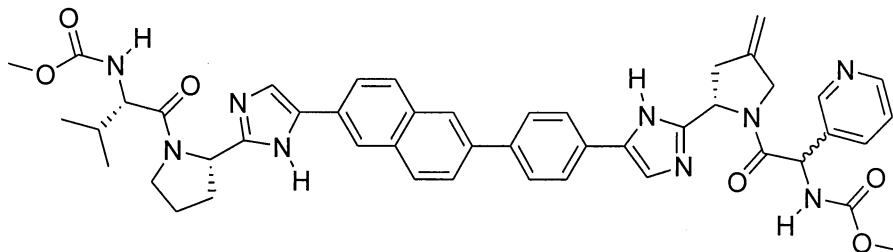


Metyl este của axit {2-[2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-4-metylen-pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-pyrazin-2-yl-etyl}-carbamic

Được điều chế như quy trình điều chế metyl este của axit {2-[2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-4-metylen-pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-pyridin-3-yl-etyl}-carbamic (ví dụ CL) bằng cách thay thế dẫn xuất amino axit trong phản ứng ghép đôi cuối cùng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₀N₁₀O₇: 878,9 (M⁺) phát hiện:

879,3 (M + H⁺)

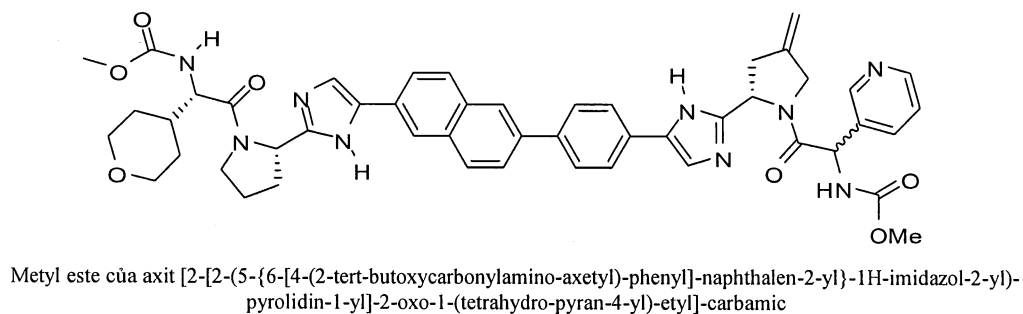
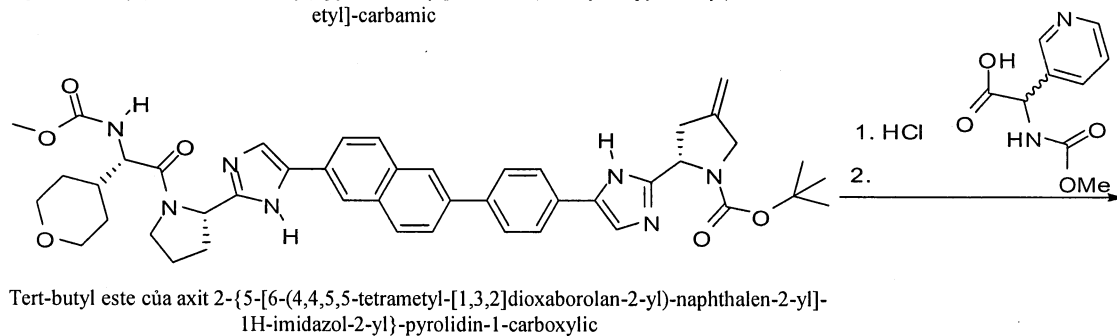
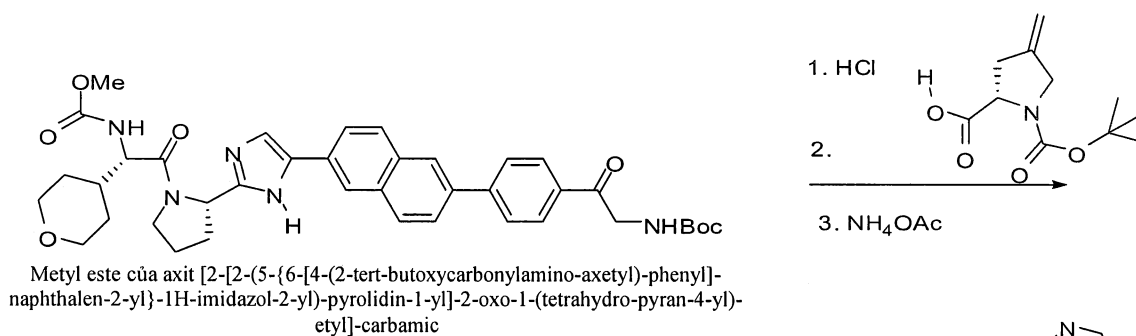
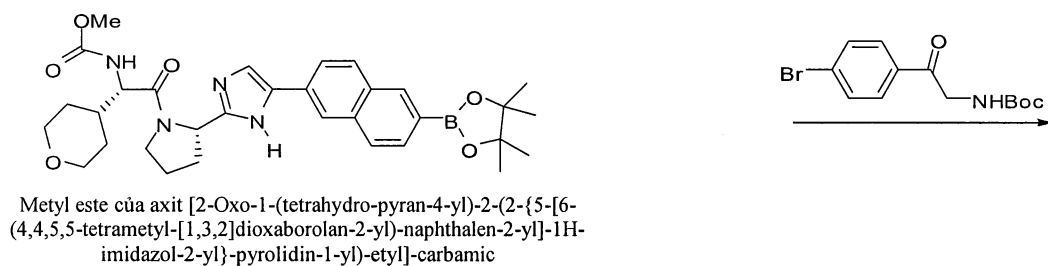
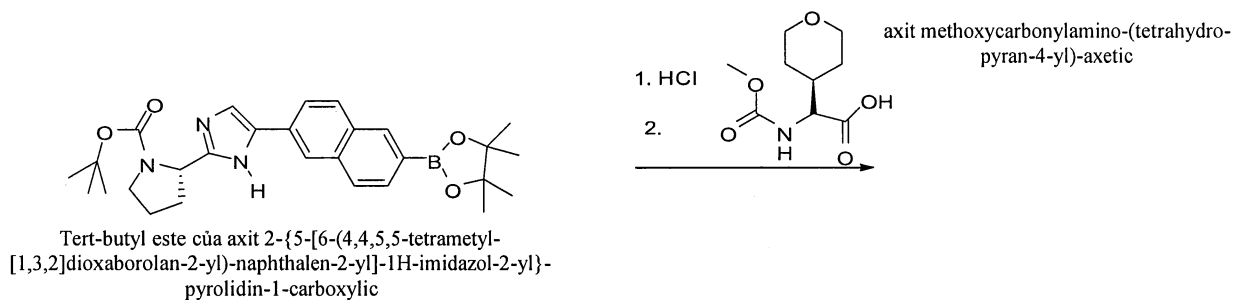
Ví dụ CK



Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-pyridin-3-yl-axetyl)-4-metylen-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Được điều chế như quy trình điều chế metyl este của axit {2-[2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-4-metylen-pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-pyridin-3-yl-etyl}-carbamic (Ví dụ CL) từ tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metylen-pyrolidin-1-carboxylic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₄₉N₉O₆: 835,9 (M⁺) phát hiện: 836,4 (M + H⁺).

Ví dụ CL



Metyl este của axit [2-Oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-2-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-yl)-etyl]-carbamic

Tert-butyl este của axit 2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic (350mg, 0,717mmol) được hòa tan trong DCM (8ml) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm HCl (4N trong dioxan, 8ml) và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi tất cả các chất ban đầu được sử dụng, loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không và hòa tan sản phẩm thô trong DMF. Bổ sung thêm axit methoxy carbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic (155mg, 0,715mmol), DIEA (276,6mg, 2,1mmol), và HATU (272mg, 0,715mmol). Sau khi tất cả các chất ban đầu được sử dụng, pha loãng phản ứng với EtOAc và rửa bằng dung dịch nước NaCl /bicarbonat chứa nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat. Lọc và làm bay hơi dung môi trong chân không, thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (hệ dung môi rửa giải là hỗn hợp EtOAc / hexan) thu được sản phẩm dưới dạng 355mg.

Metyl este của axit [2-[2-(5-{6-[4-(2-tert-butoxycarbonylamino-axetyl)-phenyl]-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic

Metyl este của axit [2-Oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-2-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-yl)-etyl]-carbamic (200mg, 0,34mmol), tert-butyl este của axit [2-(4-bromo-phenyl)-2-oxo-etyl]-carbamic (106mg, 0,34mmol), Pd[PPh₃]₄ (39,2mg, 0,034mmol), kali carbonat (117mg, 0,85mmol) được đun nóng lên 120°C trong lò vi sóng trong 22 phút trong DME (2,5ml) và nước (0,3ml). Bổ sung thêm dung dịch NaCl (1ml) rồi tách lớp hữu cơ và loại bỏ các chất dễ bay hơi. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký nhanh trên silica gel (hệ dung môi rửa giải là hỗn hợp EtOAc/hexan) thu được sản phẩm dưới dạng 183mg.

Tert-butyl este của axit 2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-

2-yl)-4-metylen-pyrolidin-1-carboxylic

Metyl este của axit [2-[2-(5-{6-[4-(2-tert-butoxycarbonylamino-axetyl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic (183mg, 0,265mmol) được hòa tan trong DCM (2ml), sau đó bổ sung thêm HCl (4N trong dioxan). Khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi tất cả chất ban đầu được sử dụng, loại bỏ toàn bộ các chất dễ bay hơi trong chân không. Hòa tan sản phẩm thô trong DMF (1.5ml) và bổ sung thêm tert-butyl 1-este của axit 4-Metylen-pyrolidin-1,2-dicarboxylic (60,1mg, 0,265mmol), DIEA (102mg, 0,895mmol), và HATU (100,7mg, 0,265mmol) rồi khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng phản ứng thô với EtOAc và rửa bằng dung dịch nước NaCl /bicarbonat chứa nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat. Lọc và làm bay hơi dung môi, thu được sản phẩm thô (dưới dạng 240mg). Hòa tan sản phẩm trong m-xylene (4ml) ở 130°C. Bổ sung thêm amoni axetat (200mg) và đun nóng phản ứng ở 130°C. Sau 2 giờ, làm lạnh phản ứng về nhiệt độ trong phòng. Tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được phân đoạn giữa EtOAc và dung dịch NaCl /dung dịch natri bicarbonat chứa nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat. Lọc và làm bay hơi dung môi, thu được sản phẩm thô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh thu được sản phẩm (dưới dạng 170,4mg).

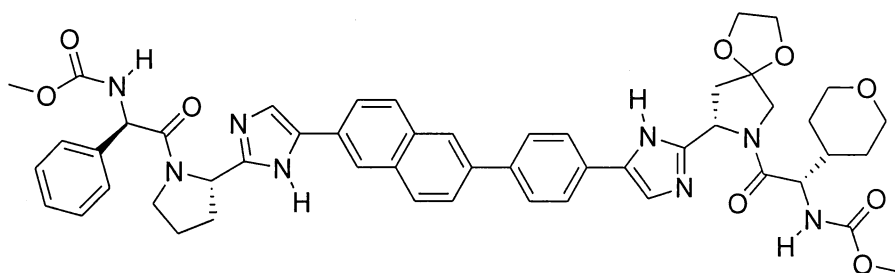
Metyl este của axit {2-[2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-4-metylen-pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-pyridin-3-yl-etyl}-carbamic

Tert-butyl este của axit 2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-4-metylen-pyrolidin-1-carboxylic (64mg, 0,0816mmol) được hòa tan trong DCM (1ml) và bổ sung thêm HCl (4N trong dioxan, 1ml). Sau 20 phút, loại bỏ tất cả các chất dễ bay hơi trong chân không. Hòa tan sản phẩm thô trong DMF (1ml) và bổ sung thêm axit methoxycarbonylamino-pyridin-3-yl-axetic / NaCl (tỉ lệ 1:1, 22mg, 0,0816mmol), HATU (31mg, 0,0816mmol), và DIEA (31,5mg, 0,245mmol) và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, bổ sung thêm dung dịch HCl chứa nước (1N, 0,1ml) rồi tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN

w/ 0,1% TFA). Làm khô lạnh sản phẩm có chứa các phân đoạn, thu được sản phẩm (dưới dạng 8,9mg).

LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₁N₉O₇: 877,9 (M⁺) phát hiện: 878,1 (M + H⁺)

Ví dụ CM

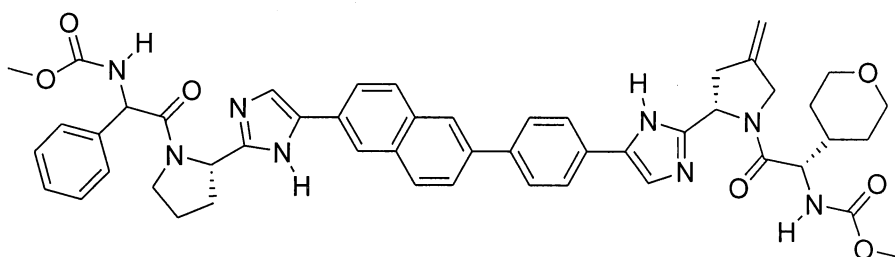


Metyl este của axit [2-(8-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-1,4-dioxa-7-aza-spiro[4.4]non-7-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic

Được điều chế như quy trình điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic với việc thay thế amino axit carbamat tương ứng.

LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₁H₅₄N₈O₉: 923,0 (M⁺) phát hiện: 923,8 (M + H⁺)

Ví dụ CN

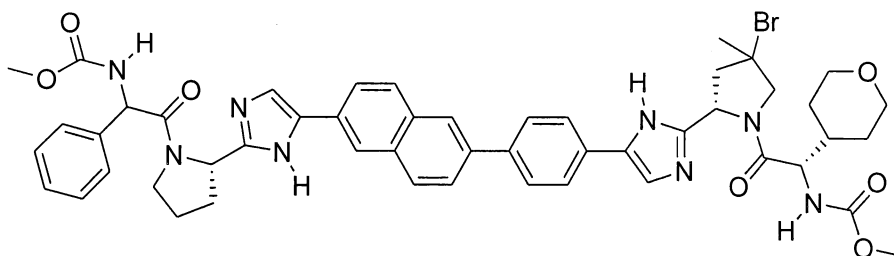


Metyl este của axit [2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metylen-pyrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic

Được điều chế như quy trình điều chế metyl este của axit {2-[2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-

yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-4-metylen-pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-pyridin-3-yl-etyl}-carbamic từ tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-benzyloxycarbonyl-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metylen-pyrolidin-1-carboxylic; sử dụng chất khử bảo vệ trung gian HCl và hình thành liên kết amit trước khi khử nhóm bảo vệ trung gian HBr và hình thành liên kết amit thứ hai. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₀H₅₂N₈O₇: 876,9 (M⁺) phát hiện: 877,5 (M + H⁺)

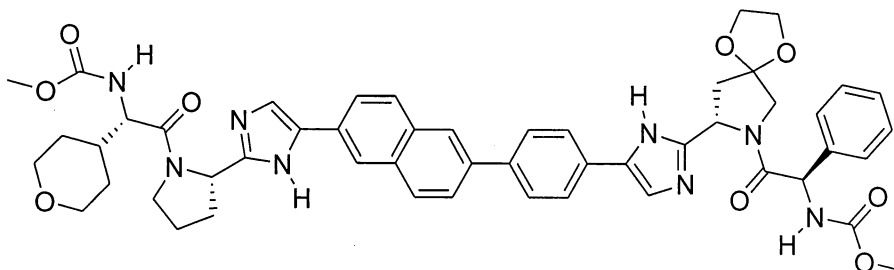
Ví dụ CO



Metyl este của axit [2-(4-bromo-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metyl-pyrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic

Được tách ra từ hỗn hợp phản ứng tạo ra metyl este của axit [2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metylen-pyrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₀H₅₃BrN₈O₇: 957,9 (M⁺) phát hiện: 956,9 / 959,7 (M + H⁺)

Ví dụ CP

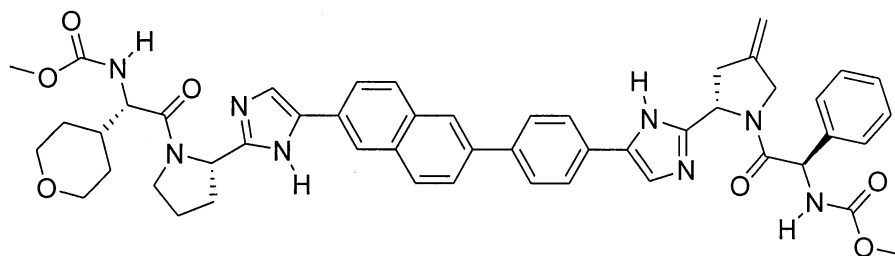


Metyl este của axit {2-[8-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-aza-spiro[4.4]non-7-yl]-2-oxo-1-phenyl-etyl}-carbamic

Được điều chế như quy trình điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic với việc thay thế amino axit carbamat tương ứng.

LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₁H₅₄N₈O₉: 923,0 (M⁺) phát hiện: 923,3 (M + H⁺)

Ví dụ CQ

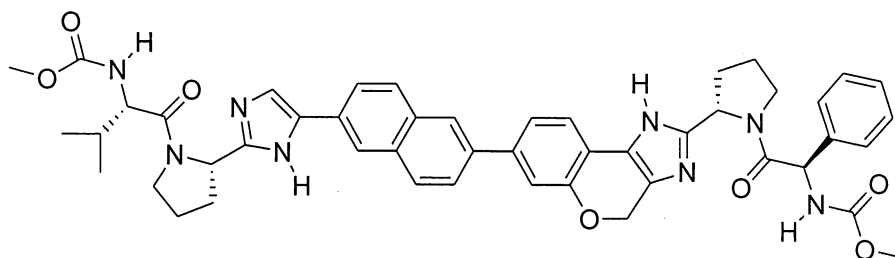


Metyl este của axit {2-[2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-4-metylen-pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyl-etyl}-carbamic.

Được điều chế tương tự quy trình điều chế metyl este của axit {2-[2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-4-metylen-pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-pyridin-3-yl-etyl}-carbamic bằng cách thay thế dẫn xuất axit amin trong bước ghép đôi cuối cùng.

LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₀H₅₂N₈O₇: 876,9 (M⁺) phát hiện: 877,2 (M + H⁺)

Ví dụ CR

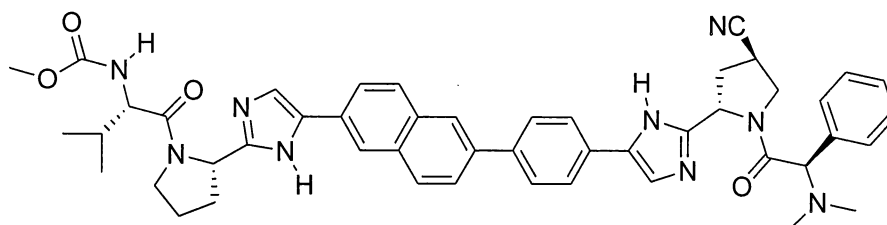


Metyl este của axit (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-1,4-dihydro-cromeno[3,4-d]imidazol-7-yl}-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic.

Được điều chế tương tự như quy trình điều chế metyl este của axit (1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-3,4-dihydro-cromeno[3,4-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic với việc thay thế axit methoxycarbonylamino-phenyl-axetic tương ứng.

LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₀N₈O₇: 850,9 (M⁺) phát hiện: 851,3 (M + H⁺)

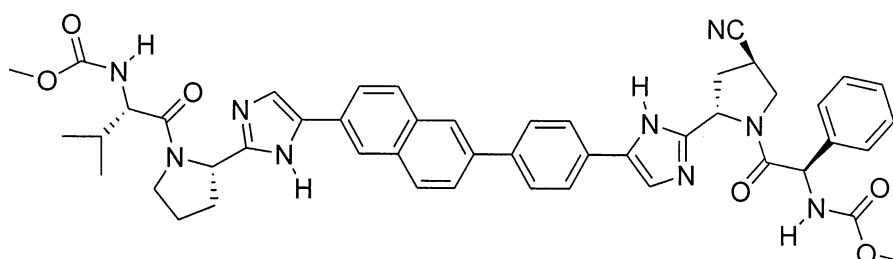
Ví dụ CS



Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-xyano-1-(2-dimetylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Được điều chế tương tự như quy trình điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-xyano-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic bằng cách thay thế axit methoxycarbonylamino-phenyl-axetic bằng axit dimetylamino-phenyl-axetic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₁N₉O₄: 817,9 (M⁺) phát hiện: 818,4 (M + H⁺)

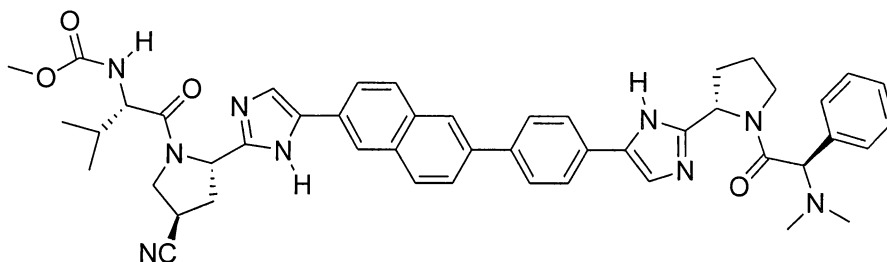
Ví dụ CT



Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-xyano-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Được điều chế tương tự như quy trình điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-xyano-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic, sử dụng metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic và tert-butyl este của axit 2-[5-(4-bromo-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-4-xyano-pyrrolidin-1-carboxylic và axit methoxycarbonylamino-phenyl-axetic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₄₉N₉O₆: 847,9 (M⁺) phát hiện: 848,6 (M + H⁺)

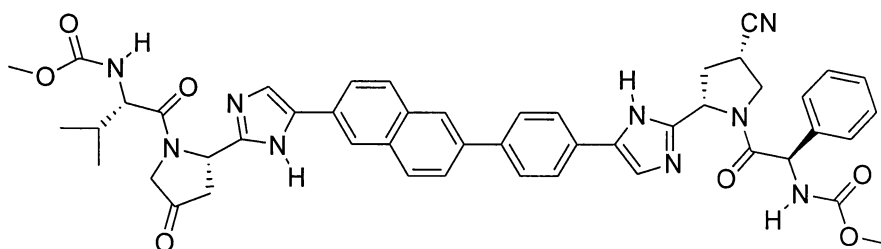
Ví dụ CU



Metyl este của axit [1-(4-xyano-2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-dimethylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Được điều chế tương tự như quy trình điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-xyano-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic, sử dụng metyl este của axit [1-(4-xyano-2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic và tert-butyl este của axit 2-[5-(4-bromo-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carboxylic và axit dimethylamino-phenyl-axetic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₁N₉O₄: 817,9 (M⁺) phát hiện: 818,5 (M + H⁺)

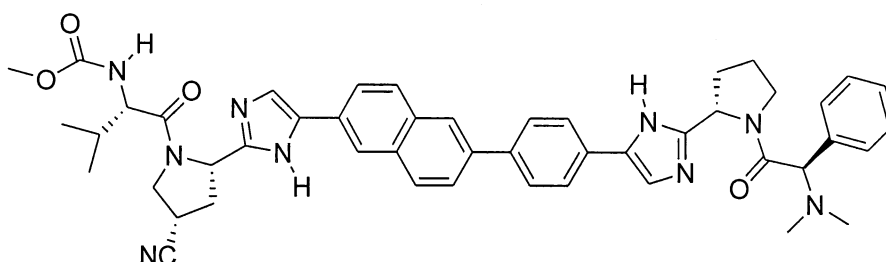
Ví dụ CV



Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-xyano-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-4-oxo-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Được điều chế tương tự như quy trình điều chế metyl este của axit [1-(2-{4-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-4-oxo-pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic với việc thay thế amino axit carbamat tương ứng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₄₇N₉O₇: 861,9 (M⁺) phát hiện: 862,3 (M + H⁺)

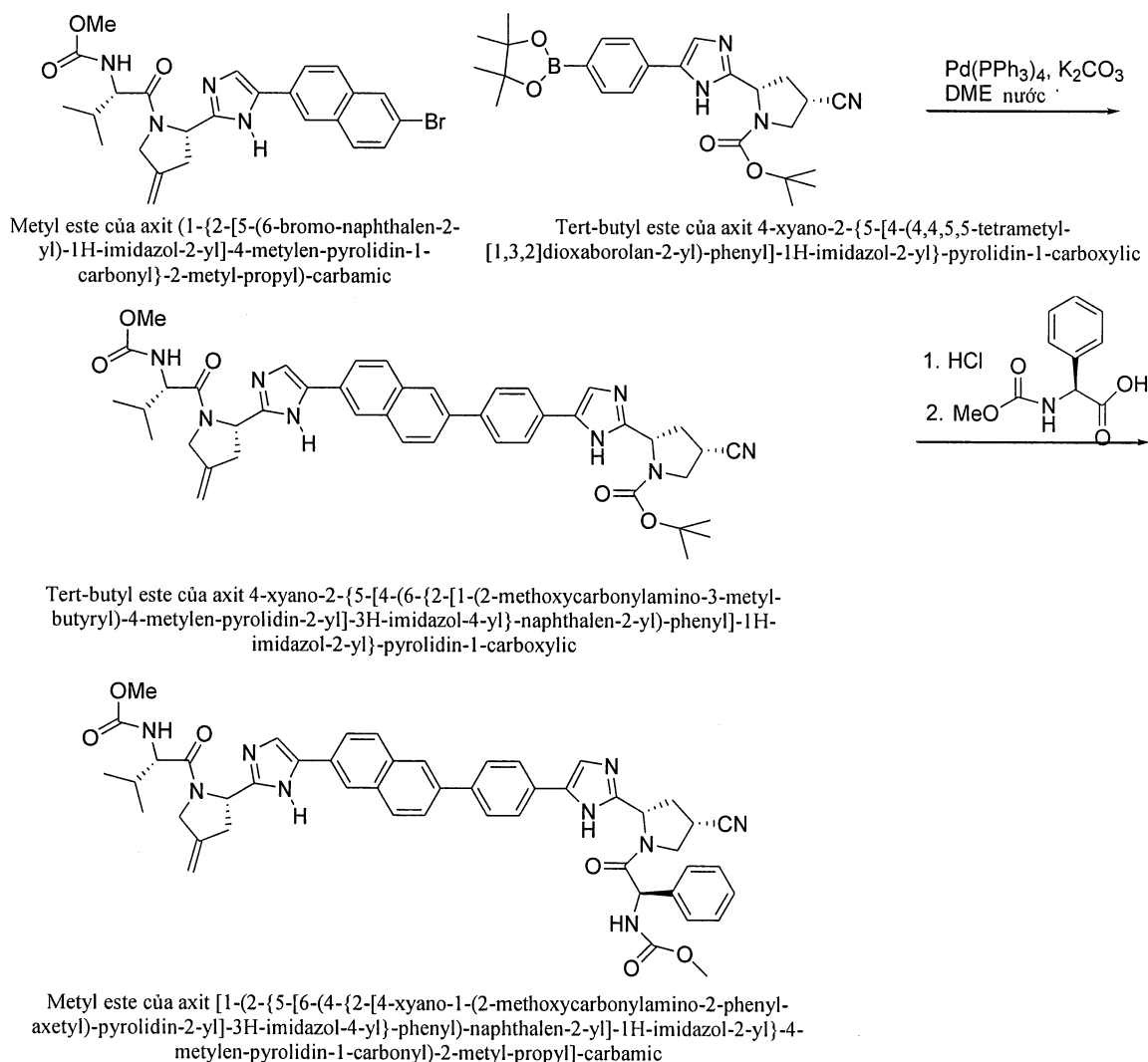
Ví dụ CW



Metyl este của axit [1-(4-xyano-2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-dimetylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Được điều chế tương tự như quy trình điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-xyano-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic, sử dụng metyl este của axit [1-(4-xyano-2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic và axit 2-[5-(4-bromo-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carboxylic và axit dimetylamino-phenyl-axetic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₁N₉O₄: 817,9 (M⁺) phát hiện: 818,5 (M + H⁺).

Ví dụ CX



Tert-butyl este của axit 4-xyano-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-4-metylen-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic

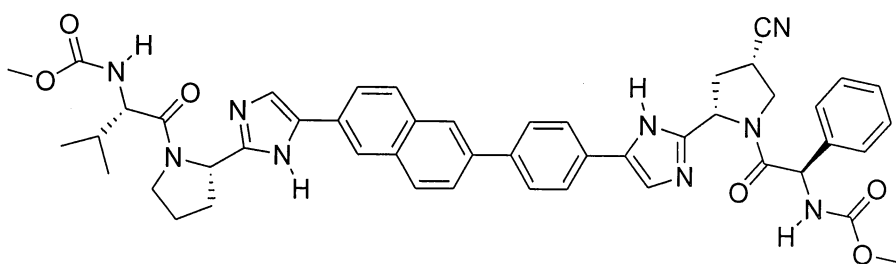
Metyl este của axit (1-{2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-metylen-pyrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic (202mg, 0,392mmol), tert-butyl este của axit 4-xyano-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic (181mg, 0,392mmol), Pd[PPh₃] (45,6mg, 0,0392mmol), kali carbonat (108mg, 0,784mmol) được đun nóng trong DME (3ml) / nước (0,4ml) ở 120°C trong 20 phút trong điều kiện lò vi sóng. Các bay hơi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được phân tách giữa EtOAc và dung dịch NaCl/natri bicarbonate chứa trước. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat. Lọc và làm bay hơi dung

môi thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel, thu được sản phẩm (dưới dạng 161mg).

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-xyano-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metylen-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Tert-butyl este của axit 4-xyano-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-buteryl)-4-metylen-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic (102,0mg, 0,134mmol) được khuấy trong DCM (2,0ml) / HCl trong dioxan (4M, 2,0ml). Sau 40 phút, loại bỏ toàn bộ chất dễ bay hơi trong chân không. Hòa tan sản phẩm thô trong DMF (1.5ml) và bổ sung thêm axit methoxycarbonylamino-phenyl-axetic (28,2mg, 0,134mmol), DIEA (52,2mg, 0,4mmol), và COMU (57,7mg, 0,134mmol) và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng. Sau 15 phút, kết thúc phản ứng bằng dung dịch HCl chứa nước (1N, 0,1ml). Tinh chế hỗn hợp phản ứng thô bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước/ MeCN w/ 0,1% TFA). Làm khô lạnh sản phẩm có chứa các phân đoạn, thu sản phẩm cuối cùng (dưới dạng 59,30mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₄₉N₉O₆: 859,9 (M⁺) phát hiện: 860,4 (M + H⁺)

Ví dụ CY



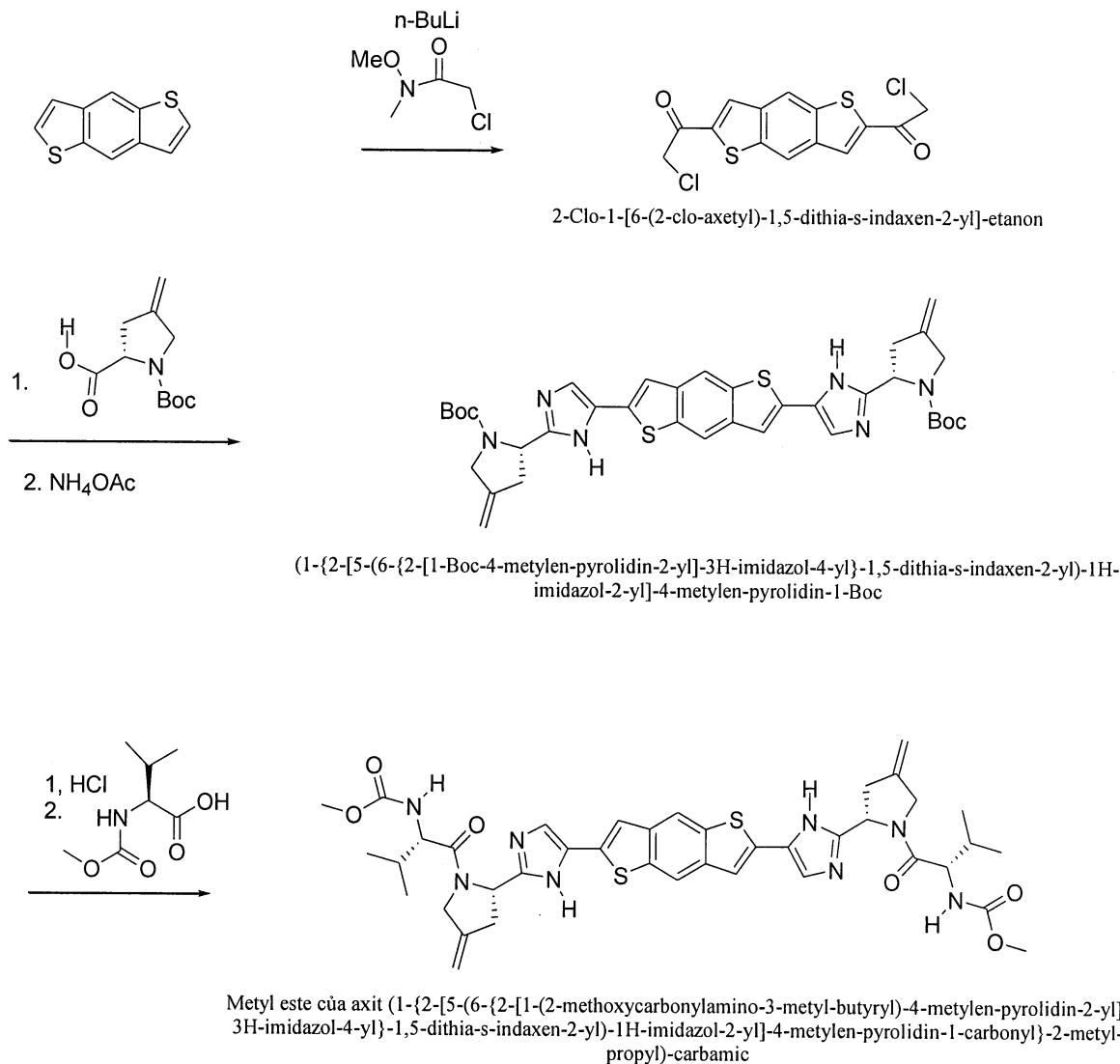
Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-xyano-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metylen-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Được điều chế tương tự như quy trình điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-xyano-1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-buteryl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic, đảo ngược thứ tự của phản ứng ghép đôi Suzuki và bổ sung thêm phản

ứng gốc axit amin xyano prolin bằng cách sử dụng methoxycarbonylamino-phenyl-axetic.

LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₄₉N₉O₆: 847,9 (M⁺) phát hiện: 848,5 (M + H⁺)

Ví dụ CZ



2-Chloro-1-[6-(2-chloro-axetyl)-1,5-dithia-s-indaxen-2-yl]-etanon

1,5-Dithia-s-indaxen (100mg, 0,526mmol) được hòa tan trong THF (8ml) và làm lạnh xuống -78°C. Bổ sung thêm dung dịch n-BuLi (1,6M, 0,723ml) và khuấy liên tục ở -78°C. Sau 120 phút, bổ sung thêm amit ở dạng dung dịch trong THF (0,5ml). Sau 30 phút, kết thúc phản ứng bằng dung dịch amoni clorua chứa nước và tăng nhiệt độ phản ứng lên nhiệt độ phòng. Loại bỏ lớp chứa nước và bổ sung thêm MeOH (8ml). Thu lấy phần chất rắn; chất rắn thô thu được sản phẩm dưới dạng 132,6mg.

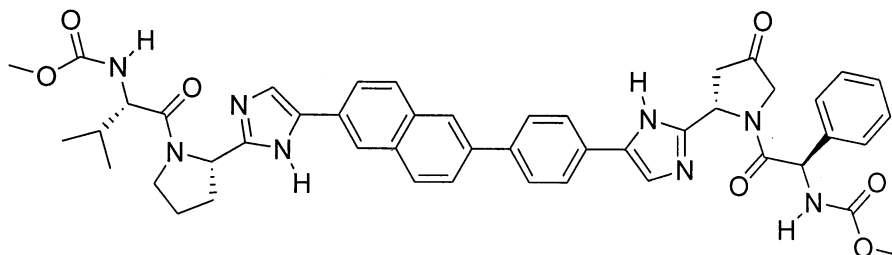
(1-{2-[5-(6-{2-[1-Boc-4-metylen-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-1,5-dithia-s-indaxen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-metylen-pyrolidin-1-Boc

Sản phẩm thô từ bước trên (132,6mg, 0,388mmol), tert-butyl 1-este của axit 4-metylen-pyrolidin-1,2-dicarboxylic (0,194mg, 0,855mmol), kali carbonat (160mg) và natri iot (20mg) được đun nóng trong axeton ở 60°C trong 2 giờ và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thô được phân đoạn giữa EtOAc và dung dịch NaCl/ và dung dịch natri bicarbonate chứa nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat. Lọc và làm bay hơi dung môi, thu được sản phẩm bis-este thô (dưới dạng 259,2mg). Bis-este (259,2mg) được hòa tan trong m-xylene và đun nóng ở 135°C. Bổ sung thêm amoni axetat rắn (270mg) và đun nóng phản ứng ở 135°C trong 3 giờ. Làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và loại bỏ chất dễ bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được phân đoạn giữa EtOAc và dung dịch NaCl/dung dịch nước natri bicarbonat. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat. Lọc và làm bay hơi dung môi thu được sản phẩm thô. Tinh chế bằng sắc ký trên silica gel thu được sản phẩm (dưới dạng 84,5mg).

Metyl este của axit (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyl)-4-metylen-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-1,5-dithia-s-indaxen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-metylen-pyrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic

Sản phẩm của bước trên (28,0mg, 0,041mmol) được khuấy trong DCM (0,7ml) /HCl trong dioxan (4M, 0,6ml). Sau 45 phút, loại bỏ toàn bộ các chất dễ bay hơi trong chân không. Hòa tan sản phẩm thô trong DMF (1ml) và bổ sung thêm valin carbamat (15,7mg, 0,0899mmol), DIEA (23,2mg, 0,180mmol), và COMU (38,4mg, 0,0899mmol) và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng. Sau 15 phút, kết thúc phản ứng bằng nước (0,1ml). Tinh chế hỗn hợp phản ứng thô bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước/ MeCN w/ 0,1% TFA). Làm khô lạnh sản phẩm gồm các phân đoạn, thu được sản phẩm cuối cùng (dưới dạng 18,0mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₀H₄₆N₈O₆S₂: 798,9 (M⁺) phát hiện: 799,4 (M + H⁺)

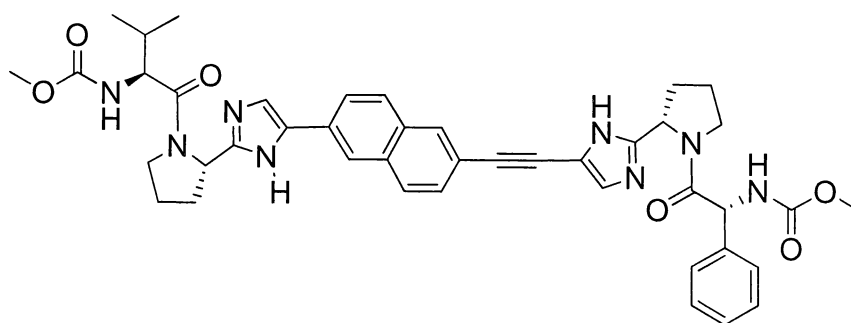
Ví dụ DA



Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-4-oxo-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Được điều chế tương tự như quy trình điều chế metyl este của axit [1-(2-{4-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-oxo-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic, sử dụng tert-butyl este của axit 4-hydroxy-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic trong phản ứng oxy hóa. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₄₈N₈O₇: 836,9 (M⁺) phát hiện: 837,4 (M + H⁺)

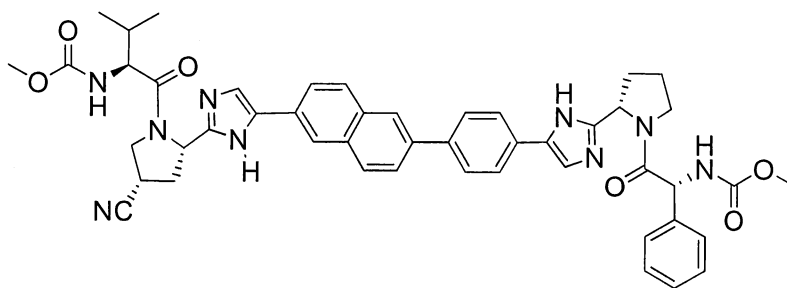
Ví dụ DB



Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-((2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)etynyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamat

Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-((2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)etynyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamat: MS (ESI) *m/z* 771 [M + H]⁺.

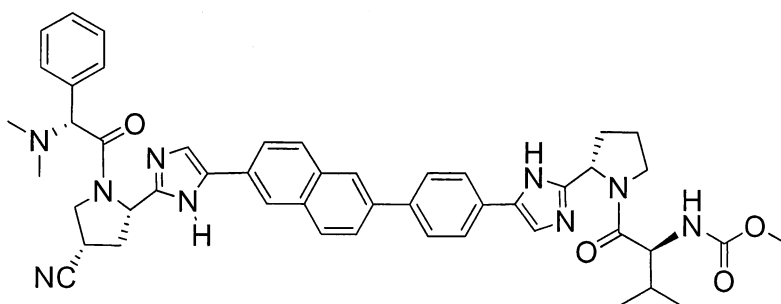
Ví dụ DC



Metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-xyanopyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-xyanopyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate: MS (ESI) m/z 848 $[M + H]^+$.

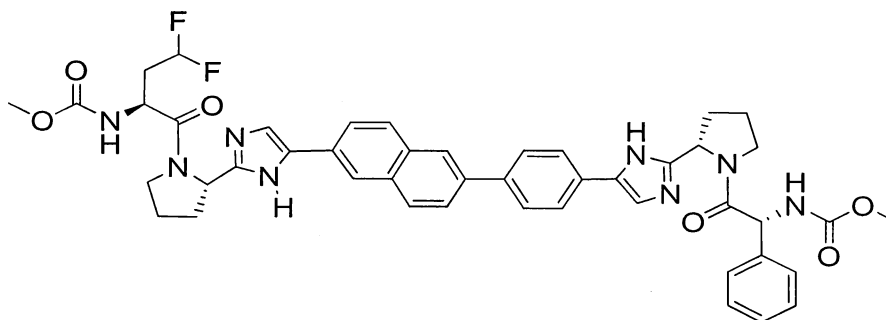
Ví dụ DD



Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-xyno-1-((R)-2-(dimetylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-xyno-1-((R)-2-(dimetylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate: MS (ESI) m/z 818 $[M + H]^+$.

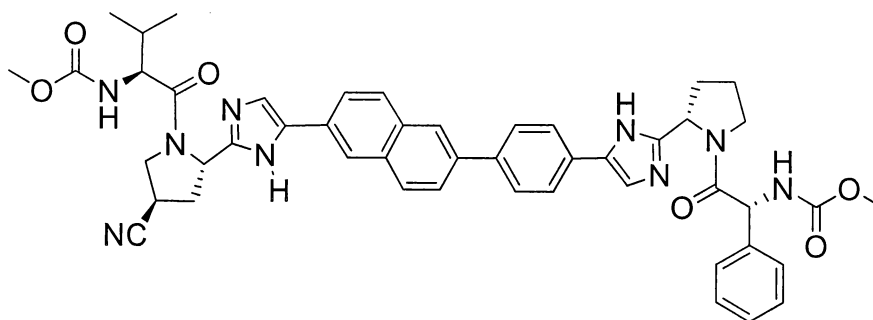
Ví dụ DE



Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-4,4-difluoro-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-4,4-difluoro-1-oxobutan-2-ylcarbamate: MS (ESI) m/z 845 $[M + H]^+$.

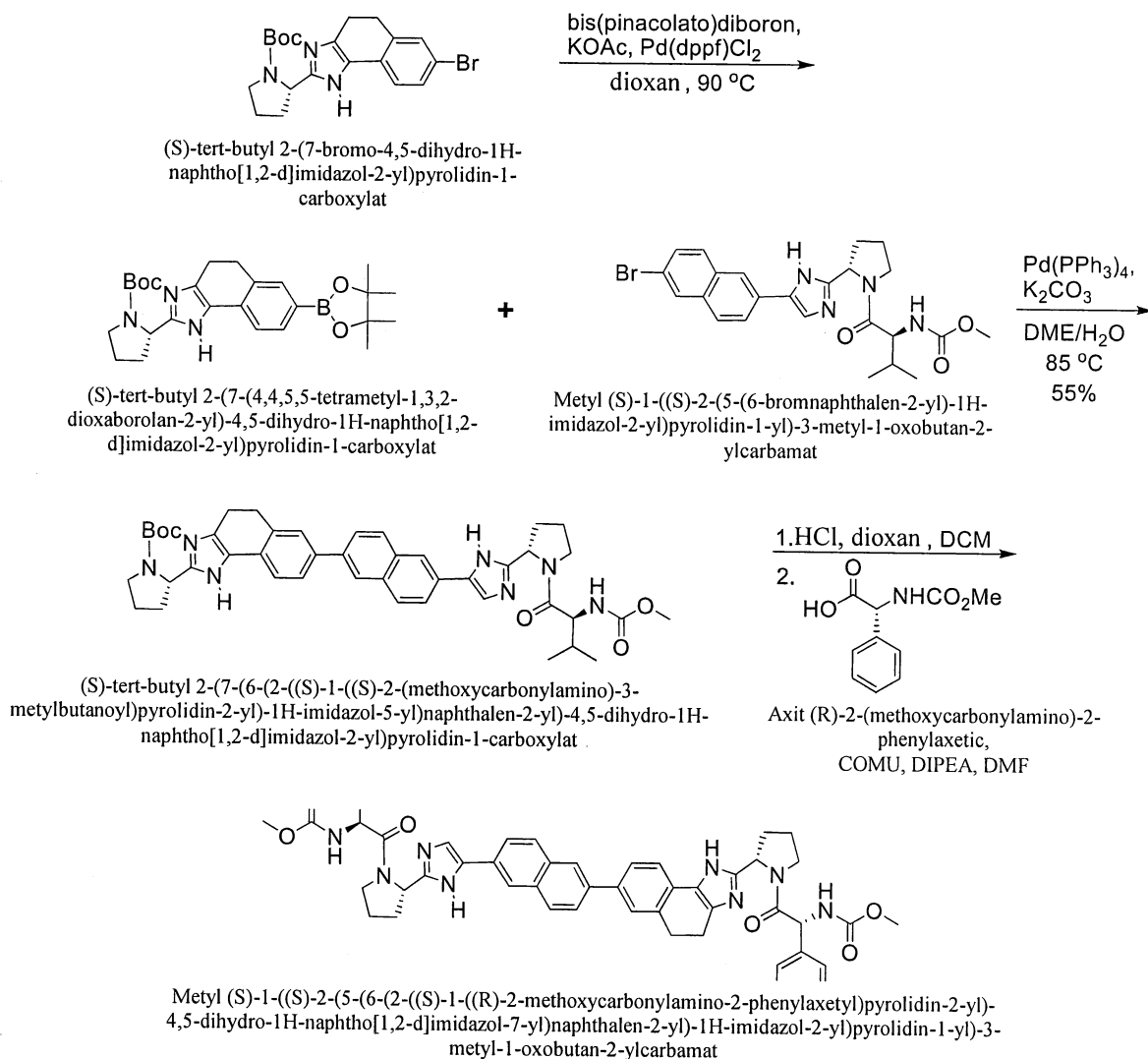
Ví dụ DF



Metyl (S)-1-((2S,4R)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-cyanopyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Metyl (S)-1-((2S,4R)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-cyanopyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate: MS (ESI) m/z 848 $[M + H]^+$.

Ví dụ DG



(S)-tert-butyl 2-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

(S)-tert-butyl 2-(7-bromo-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,52g, 3,63mmol), bis(pinacolato)diboron (1,11g, 4,36mmol), KOAc (1,07g, 10,89mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (266mg, 0,363mmol) được kết hợp trong dioxan (18ml). Khử khí hỗn hợp phản ứng trong 10 phút bằng bong bóng nitơ, sau đó đun nóng ở 90°C trong 2 giờ trong 15 phút trước khi được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp sau đó với EtOAc và rửa nước NaHCO₃ và dung dịch NaCl. Làm khô pha hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc. Tinh chế phần kết tủa thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hệ dung môi rửa giải là 50% đến 100% EtOAc/hexan), thu được hợp chất trên đây

(dưới dạng 1,23g, hiệu suất 73%).

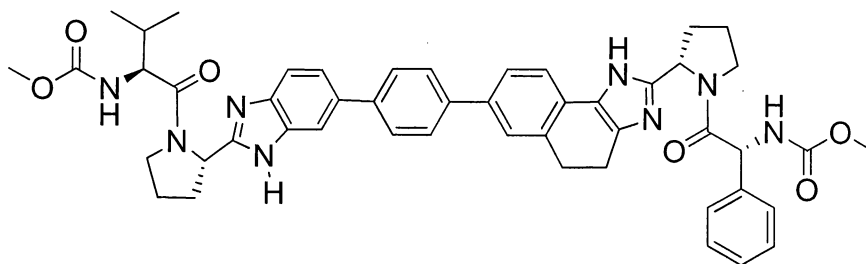
(S)-tert-butyl 2-(7-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

(S)-tert-butyl 2-(7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (574mg, 1,23mmol), methyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-bromonaphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (616mg, 1,23mmol), Pd(PPh₃)₄ (142mg, 0,123mmol), và K₂CO₃ (2M trong nước, 1,2ml, 2,4mmol) được kết hợp trong DME. Khử khí hỗn hợp phản ứng bằng cách sục khí nitơ trong 10 phút, sau đó đun nóng ở 85°C. Sau 16 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và cô đặc. Tinh chế phân kết tủa thu được bằng sắc ký cột trên silica gel (hệ dung môi rửa giải là 0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được hợp chất trên đây (dưới dạng 516mg, hiệu suất 55%).

Methyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

(S)-tert-butyl 2-(7-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (246mg, 0,325mmol) được hòa tan trong diclometan (10ml) và bổ sung thêm HCl (4M trong dioxan, 2ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ 40 phút, cô đặc hỗn hợp phản ứng. Xử lý phân kết tủa thô bằng axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (75mg, 0,358mmol), COMU (139mg, 0,325mmol) và DMF (6ml). Thêm nhỏ giọt DIPEA rồi khuấy hỗn hợp phản ứng. Sau 35 phút, bổ sung thêm 1ml nước và tinh chế dung dịch thô bằng HPLC, thu được hợp chất trên đây (dưới dạng 177mg, hiệu suất 64%). MS (ESI) *m/z* 849 [M + H]⁺.

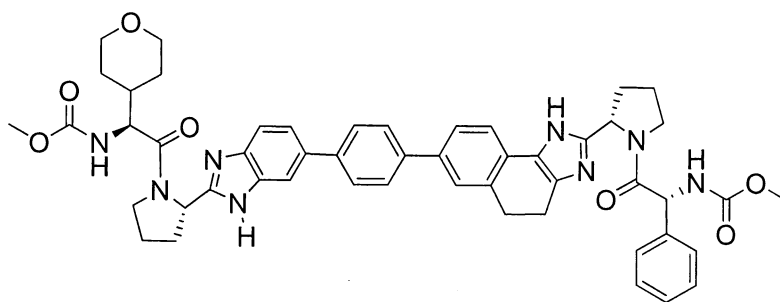
Ví dụ DH



Metyl (S)-1-((S)-2-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát

Metyl (S)-1-((S)-2-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát: MS (ESI) m/z 849 $[M + H]^+$.

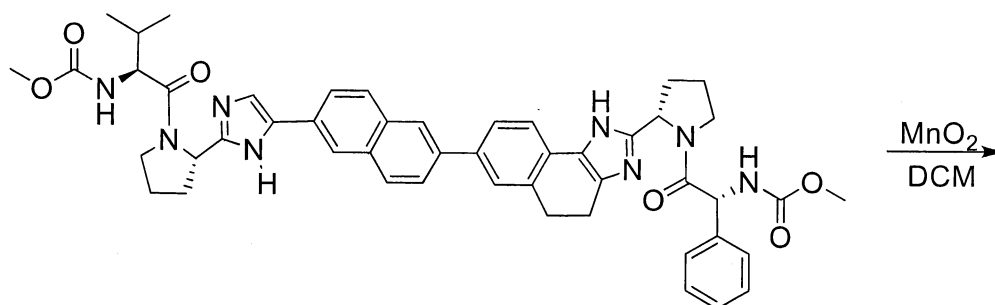
Ví dụ DI



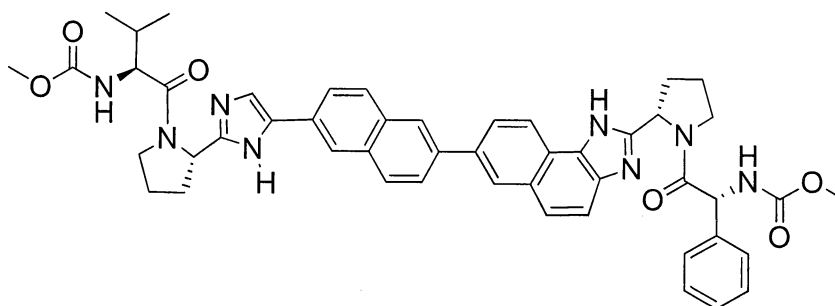
Metyl (S)-2-((S)-2-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamát

Metyl (S)-2-((S)-2-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamát: MS (ESI) m/z 891 $[M + H]^+$.

Ví dụ DJ



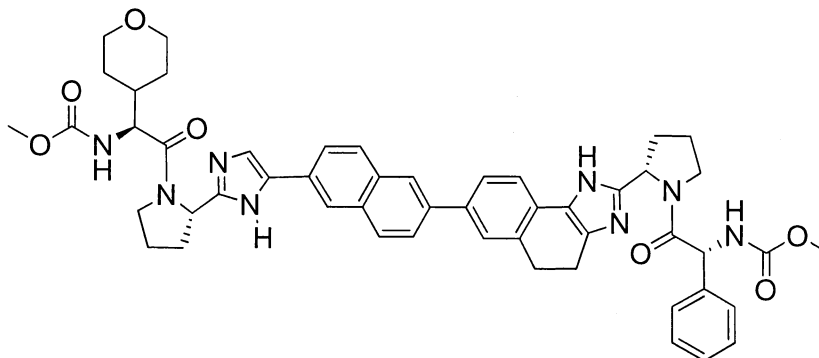
Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát



Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát

Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát: Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát (150mg, 0,178mmol) được hòa tan trong DCM (9ml) và bổ sung thêm MnO_2 (155mg, 1,78mmol). Sau khi khuấy trong 16,5 giờ, bổ sung thêm MnO_2 (619mg, 7,12mmol) và đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng. 1,5 giờ sau, bổ sung thêm 9ml DCM và MnO_2 (619mg, 7,12mmol). Sau 4 giờ tiếp theo, bổ sung thêm MnO_2 (619mg, 7,12mmol). Sau 16 giờ nữa, lọc hỗn hợp phản ứng qua một thiết bị lọc xelit và cô đặc. Tinh chế phần kết tủa thô bằng HPLC, thu được hợp chất trên đây (dưới dạng 42mg, hiệu suất 29%). MS (ESI) m/z 847 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ DK

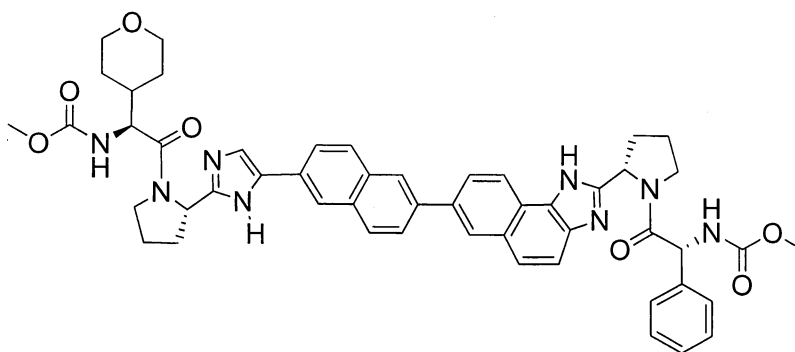


Metyl (S)-2-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamate

Metyl (S)-2-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamate

Hợp chất trên được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế metyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate, bằng cách sử dụng metyl (S)-2-((S)-2-(5-(6-bromnaphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamate thay cho metyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-bromnaphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate. MS (ESI) m/z 891 $[M + H]^+$.

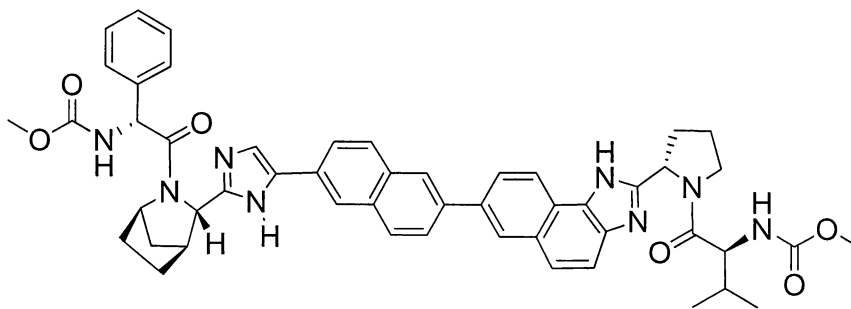
Ví dụ DL



Metyl (S)-2-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamate

Hợp chất trên được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế methyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat, bằng cách dùng methyl (S)-2-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbammat thay cho methyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat. MS (ESI) m/z 889 $[M + H]^+$.

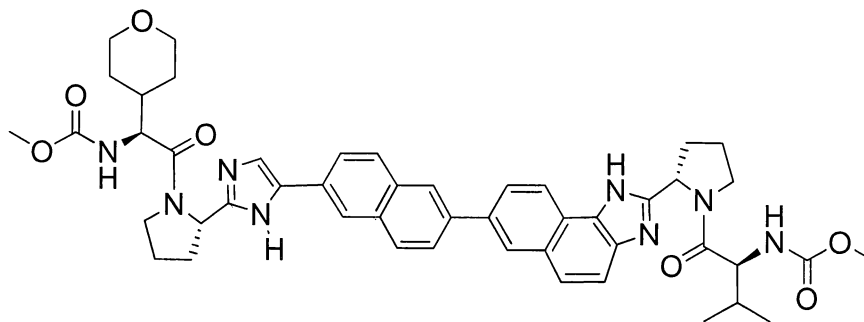
Ví dụ DM



Metyl (R)-2-((1R,3S,4S)-3-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbammat

Metyl (R)-2-((1R,3S,4S)-3-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbammat: MS (ESI) m/z 874 $[M + H]^+$.

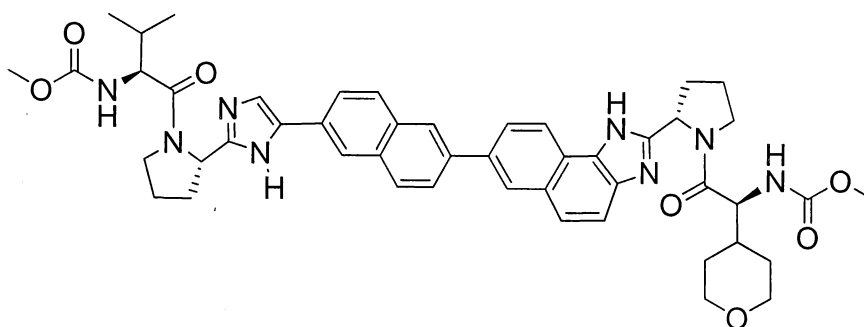
Ví dụ DN



Metyl (S)-2-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamate

Metyl (S)-2-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamate: MS (ESI) m/z 856 $[M + H]^+$.

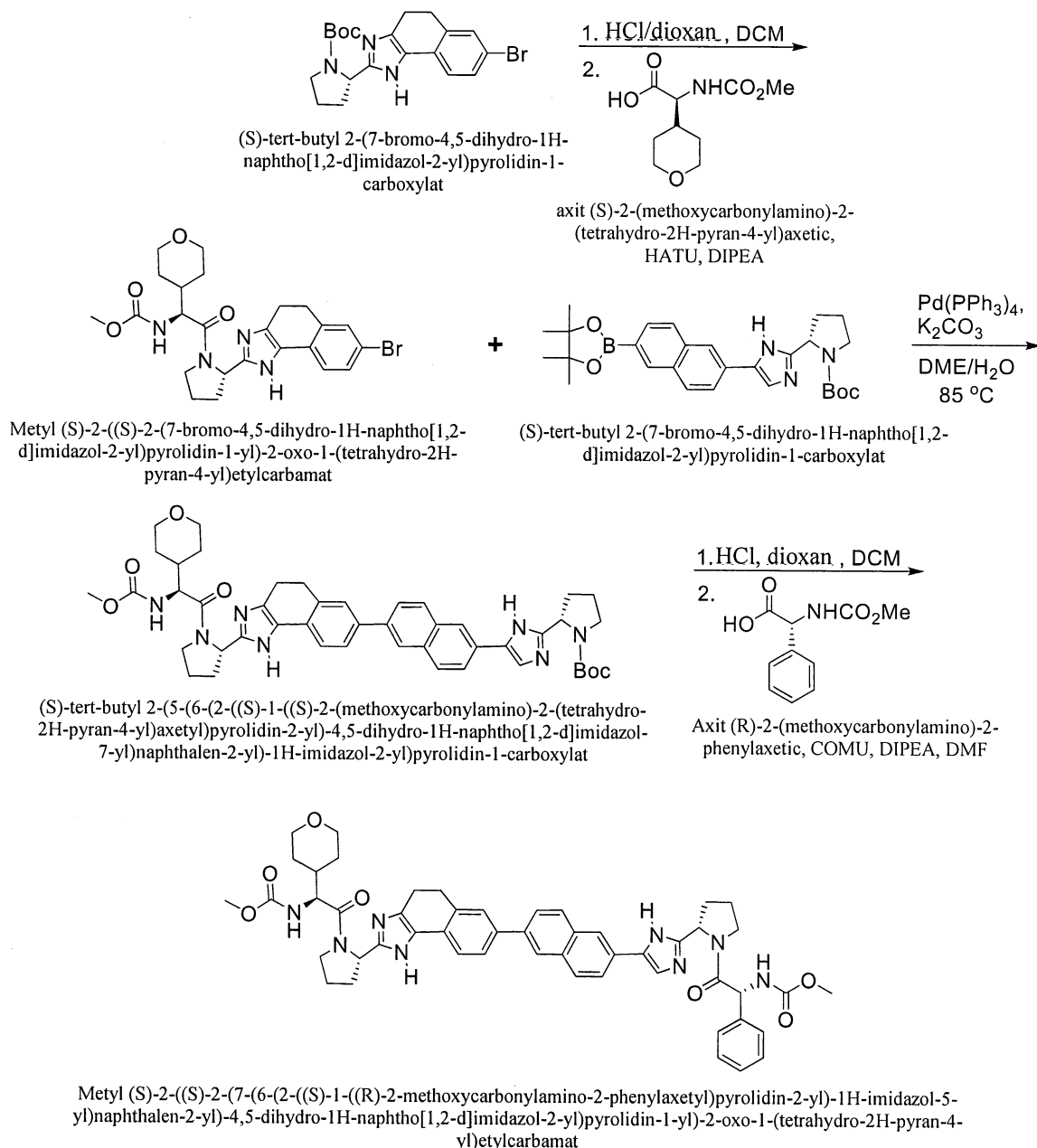
Ví dụ DO



Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate. MS: (ESI) m/z 856 $[M + H]^+$.

Ví dụ DP



Metyl (S)-2-((S)-2-(7-bromo-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamate

(S)-tert-butyl 2-(7-bromo-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (314mg, 0,750mmol) được hòa tan trong DCM (5ml) và bổ sung thêm HCl (4M trong dioxan, 1ml). Sau khi khuấy 1 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng và xử lý phần kết tủa bằng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetic (163mg, 0,750mmol), HATU (285mg, 0,750mmol) và DMF (4ml). Sau khi làm lạnh xuống 0°C,

thêm nhỏ giọt DIPEA (0,65ml, 3,75mmol) và đun nóng hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ trong phòng. Sau 4 giờ, pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và rửa bằng nước NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô đặc. Tinh chế phân kết tủa thô thu được bằng sắc ký cột silica (hệ dung môi rửa giải là 0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được hợp chất đã nêu (dưới dạng 211mg, hiệu suất 54%).

(S)-tert-butyl 2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

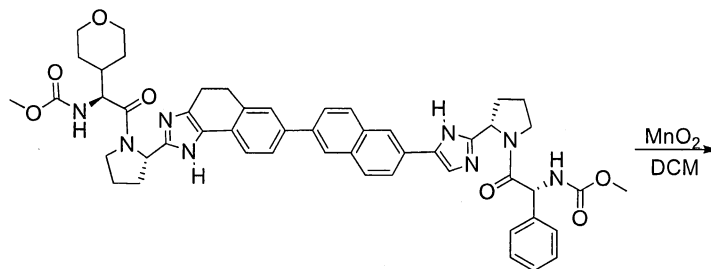
Metyl (S)-2-((S)-2-(7-bromo-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbammat (211mg, 0,408mmol), (S)-tert-butyl 2-(5-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (220mg, 0,449mmol), Pd(PPh₃)₄ (47mg, 0,0408mmol) và K₂CO₃ (2M trong nước, 0,45ml, 0,9mmol) được tạo huyền phù trong DME (4ml). Hỗn hợp phản ứng được loại khí trong 10 phút bằng N₂ sau đó đun nóng lên 85°C. Sau 17 giờ, hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng MeOH, lọc qua cột thiol SPE rồi cô đặc. Tinh chế phân kết tủa thô thu được bằng sắc ký cột trên silica gel (hệ dung môi rửa giải là 0% đến 40% MeOH/EtOAc), thu được hợp chất đã nêu ở trên (dưới dạng 130mg, hiệu suất 40%).

Metyl (S)-2-((S)-2-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbammat

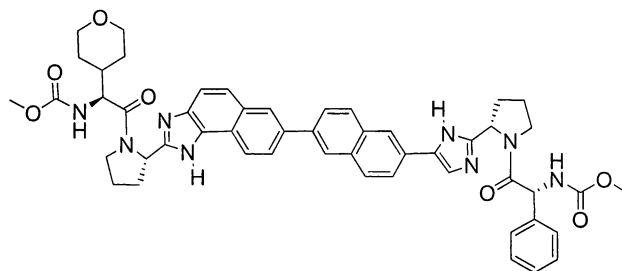
(S)-tert-butyl 2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (136mg, 0,17mmol) được hòa tan trong DCM (5ml) và bổ sung thêm HCl (4M trong dioxan, 1ml). Sau khi khuấy trong 1 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng và xử lý kết tủa thu được bằng axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (36mg, 0,170mmol), COMU (73mg,

0,170mmol) và DMF (3ml). Thêm nhỏ giọt DIPEA (0,12ml, 0,68mmol). Sau 20 phút, kết thúc phản ứng bằng cách bổ sung thêm nước rồi tinh chế hỗn hợp thô thu được bằng HPLC, thu được hợp chất đã nêu trên đây (dưới dạng 57mg, hiệu suất 38%). MS: (ESI) m/z 891 $[M + H]^+$.

Ví dụ DQ



Metyl (S)-2-((S)-2-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamát

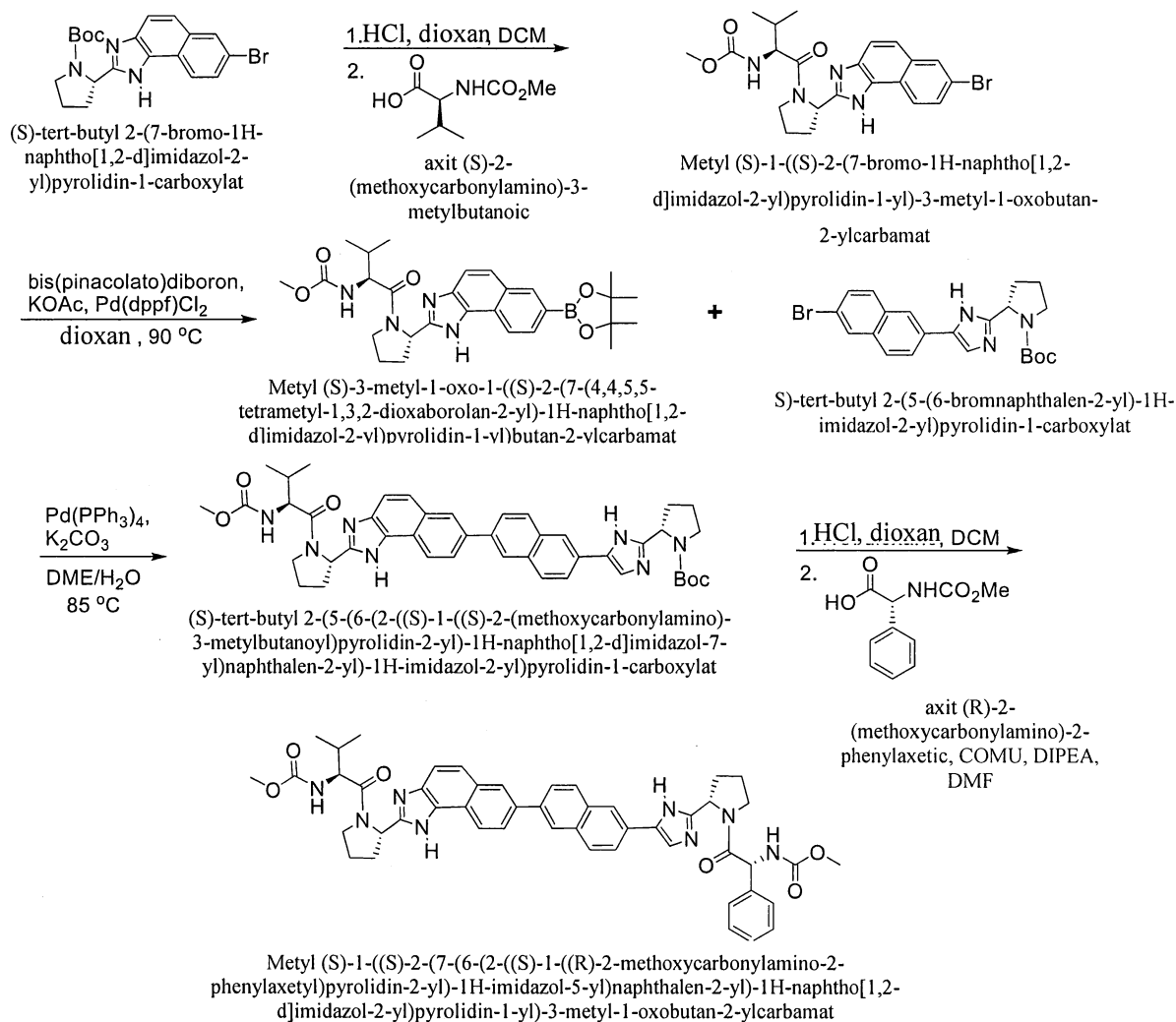


Metyl (S)-2-((S)-2-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamát

Metyl (S)-2-((S)-2-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamát

Metyl (S)-2-((S)-2-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamát (51mg, 0,0572mmol) được hòa tan trong DCM (10ml) và bổ sung thêm MnO_2 (995mg, 11,45mmol). Sau khi khuấy hồi lưu trong 4 ngày, pha loãng hỗn hợp phản ứng với MeOH, lọc qua một phễu lọc xelit rồi cô đặc. Hoàn tan phần kết tủa thô trong MeOH, lọc qua SPE bicarbonat rồi cô đặc để thu được hợp chất trên đây (dưới dạng 35mg, hiệu suất 69%). MS: (ESI) m/z 889 $[M + H]^+$.

Ví dụ DR



Metyl (S)-1-((S)-2-(7-bromo-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

(S)-tert-butyl 2-(7-bromo-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,10g, 2,64mmol) được hòa tan trong DCM (15ml) và HCl (4M trong dioxan, 3ml) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 2,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc và kết tủa được xử lý với axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (462mg, 2,64mmol), HATU (1,003g, 2,64mmol) và DMF (13ml). Hỗn hợp đã khuấy được làm lạnh xuống 0 °C và DIPEA (2,3ml, 13,2mmol) được bổ sung vào. Sau 7 phút, phản ứng được làm ấm lên nhiệt độ trong phòng. 20 phút sau, hỗn hợp được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng nước NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl. Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc. Kết tủa thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica (79% đến 100% EtOAc/hexan)

để thu được hợp chất trên đây (dưới dạng 590mg, hiệu suất 47%).

Metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate

Metyl (S)-1-((S)-2-(7-bromo-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (590mg, 1,25mmol), bis(pinacolato)diboron (353mg, 1,50mmol), KOAc (245mg, 2,50mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (91mg, 0,125mmol) được tạo huyền phù trong dioxan (12ml). Hỗn hợp đã khuấy được loại khí bằng nitơ trong 11 phút sau đó làm nóng đến 90°C. Sau 2,5 giờ, hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl. Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc rồi và cô đặc. Kết tủa thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica (80% đến 100% EtOAc/hexan), thu được hợp chất trên đây (dưới dạng 425mg, hiệu suất 65%).

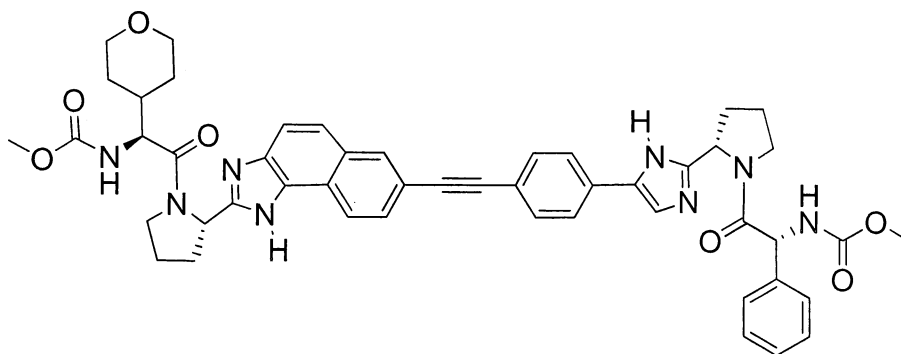
(S)-tert-butyl 2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylate

Metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate (267mg, 0,513mmol), (S)-tert-butyl 2-(5-(6-bromonaphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylate (272mg, 0,616mmol), Pd(PPh₃)₄ (59mg, 0,0513mmol) và K₂CO₃ (2M trong nước, 0,62ml, 1,2mmol) được tạo huyền phù trong DME (5ml). Hỗn hợp được loại khí bằng nitơ, 10 phút sau đó được đun hồi lưu. Sau 5h, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc và rửa bằng dung dịch NaCl. Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc. Kết tủa thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được hợp chất trên đây (dưới dạng 201mg, hiệu suất 52%).

Metyl (S)-1-((S)-2-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

(S)-tert-butyl 2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (88mg, 0,116mmol) được hòa tan trong DCM (5ml) và bổ sung thêm HCl (4M trong dioxan, 1ml). Sau khi khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc và kết tủa được xử lý bằng axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (24mg, 0,116mmol), COMU (50mg, 0,116mmol) và DMF (3ml). Bổ sung thêm DIPEA (0,101ml, 0,58mmol) khuấy hỗn hợp trong 13 phút trước khi kết thúc phản ứng bằng nước rồi tinh chế bằng HPLC, thu được hợp chất trên đây (dưới dạng 61mg, hiệu suất 62%). MS: (ESI) m/z 847 $[M + H]^+$.

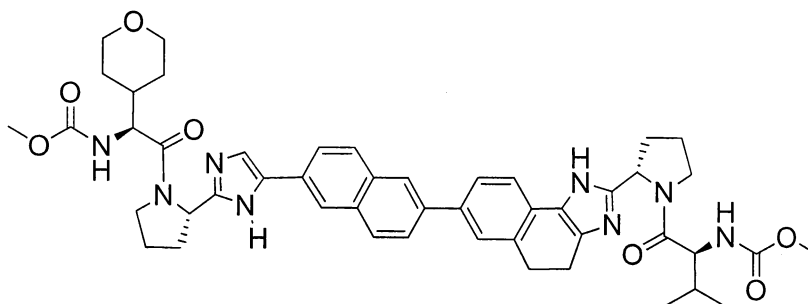
Ví dụ DS



Metyl (S)-2-((S)-2-(7-((4-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)etynyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamate

Metyl (S)-2-((S)-2-(7-((4-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)etynyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamate: MS: (ESI) m/z 863 $[M + H]^+$.

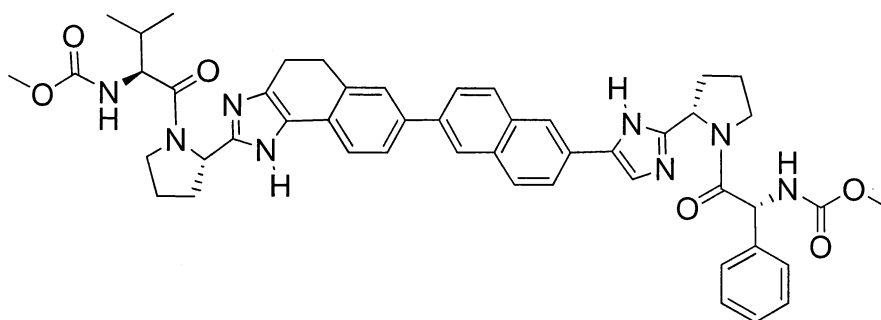
Ví dụ DT



Metyl (S)-2-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamate

Metyl (S)-2-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamate: MS: (ESI) m/z 857 $[M + H]^+$.

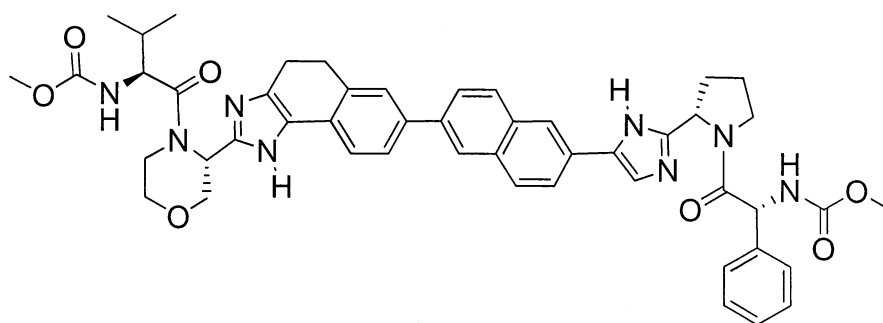
Ví dụ DU



Metyl (S)-2-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamate

Metyl (S)-1-((S)-2-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate: MS: (ESI) m/z 850 $[M + H]^+$.

Ví dụ DV

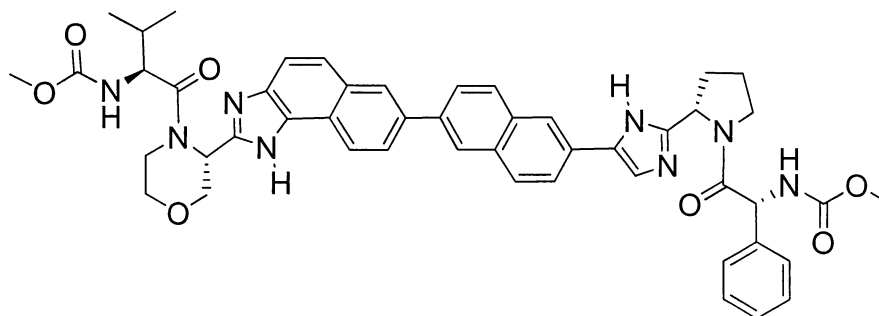


Metyl (S)-1-((R)-3-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)morpholino)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Metyl (S)-1-((R)-3-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-

naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)morpholino)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate: MS: (ESI) m/z 866 $[M + H]^+$.

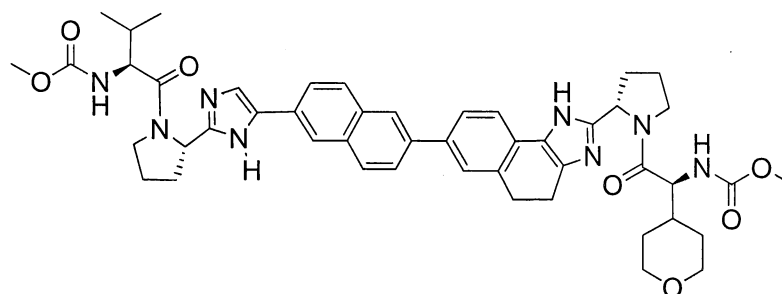
Ví dụ DW



Methyl (S)-1-((R)-3-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)morpholino)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Methyl (S)-1-((R)-3-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)morpholino)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate: (ESI) m/z 864 $[M + H]^+$.

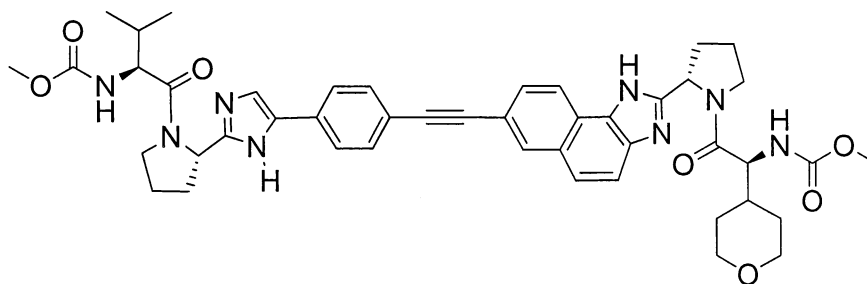
Ví dụ DX



Methyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Methyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate: (ESI) m/z 858 $[M + H]^+$.

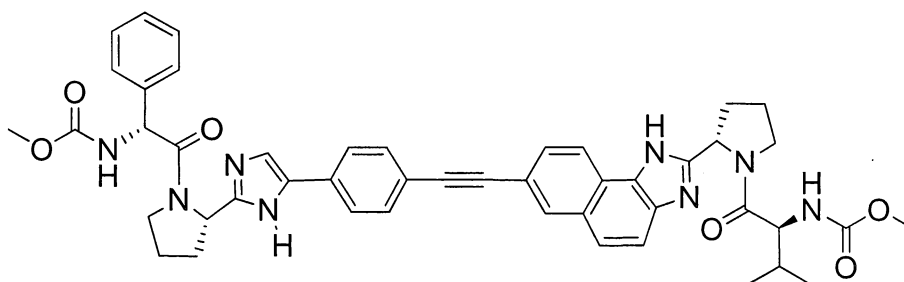
Ví dụ DY



Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4-((2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)etynyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát

Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4-((2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)etynyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát: (ESI) m/z 829 $[M + H]^+$.

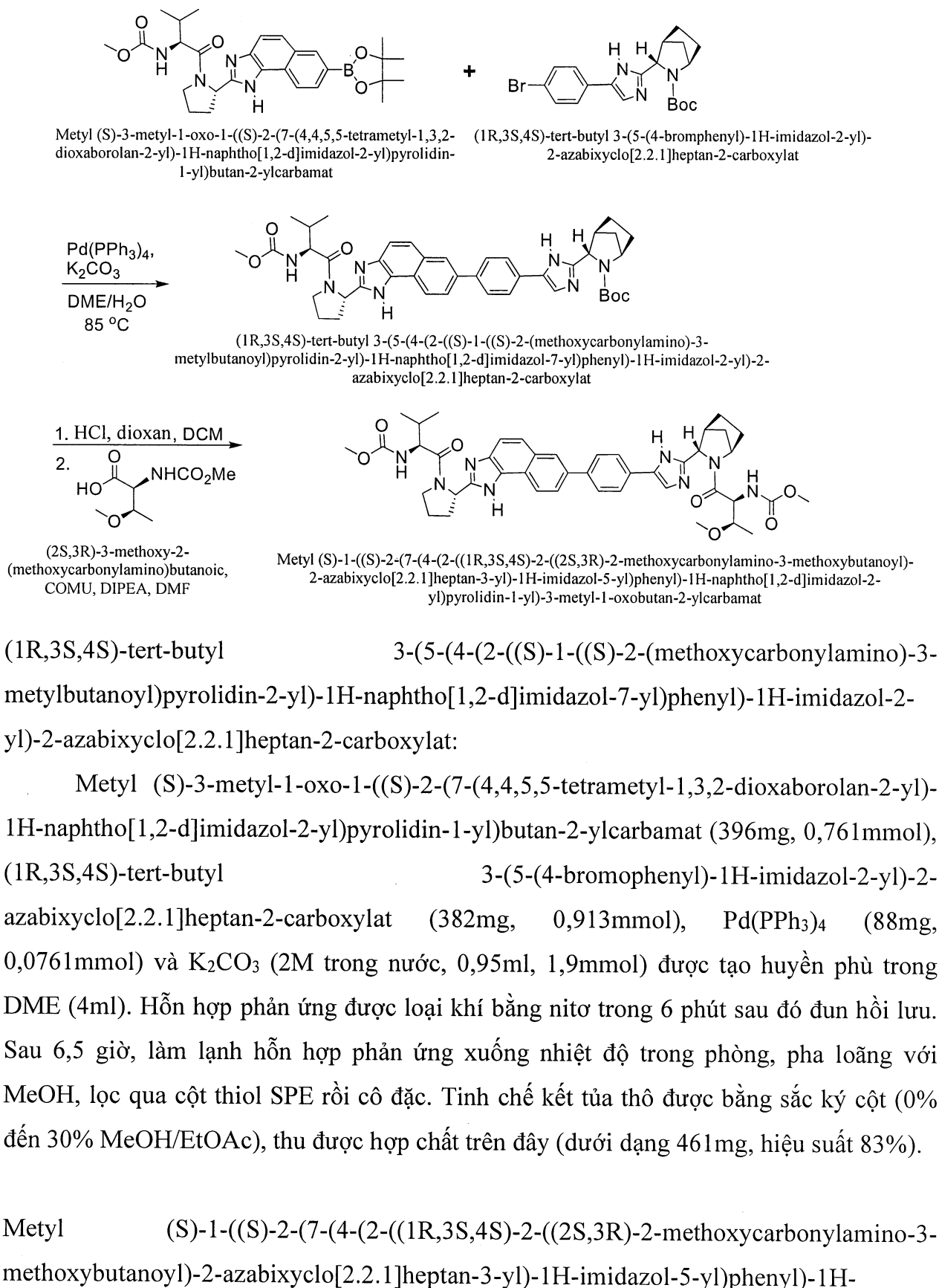
Ví dụ DZ



Metyl (R)-2-((S)-2-(5-(4-((2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)etynyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamát

Metyl (R)-2-((S)-2-(5-(4-((2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)etynyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamát: (ESI) m/z 821 $[M + H]^+$.

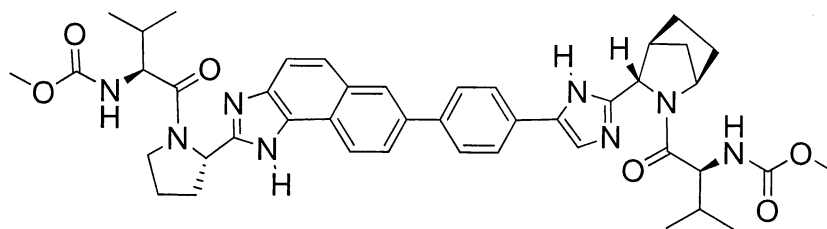
Ví dụ EA



naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát:

(1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(5-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (73mg, 0,0997mmol) được hòa tan trong DCM (5ml) và được xử lý bằng HCl (4M trong dioxan, 1ml). Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Kết tủa được xử lý bằng axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (23mg, 0,120mmol), COMU (51mg, 0,120mmol) và DMF (2ml). Bổ sung thêm DIPEA (0,090ml, 0,499mmol) rồi khuấy hỗn hợp phản ứng trong 25 phút trước khi kết thúc phản ứng bằng nước và tinh chế bằng HPLC, thu được hợp chất trên đây (dưới dạng 22mg, hiệu suất 28%). (ESI) m/z 805 $[M + H]^+$.

Ví dụ EB

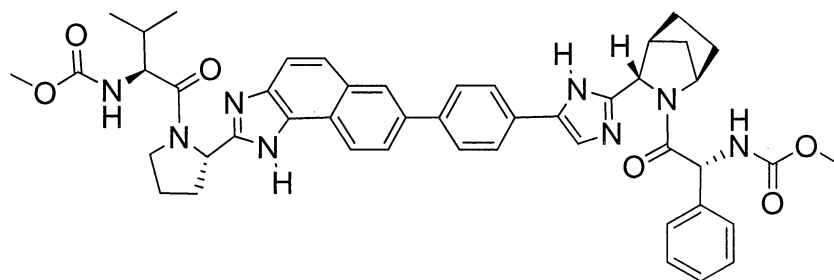


Metyl (S)-1-((S)-2-(7-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-metylbutanoyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát

Metyl (S)-1-((S)-2-(7-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-metylbutanoyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát:

Hợp chất trên đây được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả để điều chế metyl (S)-1-((S)-2-(7-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methoxybutanoyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát, bằng cách thay thế axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic cho axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic. (ESI) m/z 789 $[M + H]^+$.

Ví dụ EC

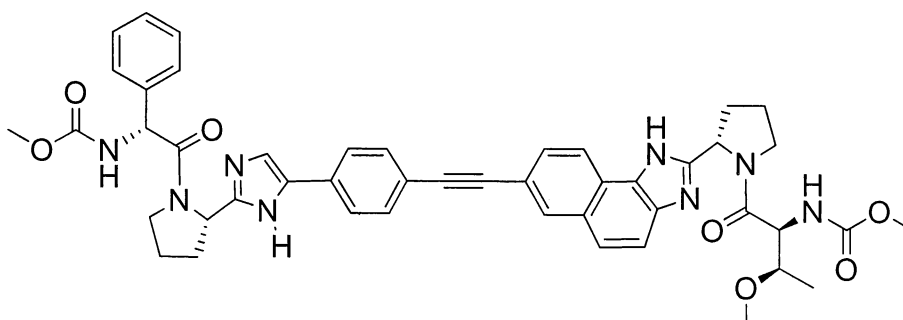


Metyl (S)-1-((S)-2-(7-(4-(2-(((1R,3S,4S)-2-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-yl)carbamát

Metyl (S)-1-((S)-2-(7-(4-(2-(((1R,3S,4S)-2-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-yl)carbamát.

Hợp chất trên đây được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả để điều chế metyl (S)-1-((S)-2-(7-(4-(2-(((1R,3S,4S)-2-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methoxybutanoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-yl)carbamát, bằng cách thay thế axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic cho axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic. (ESI) m/z 823 $[M + H]^+$.

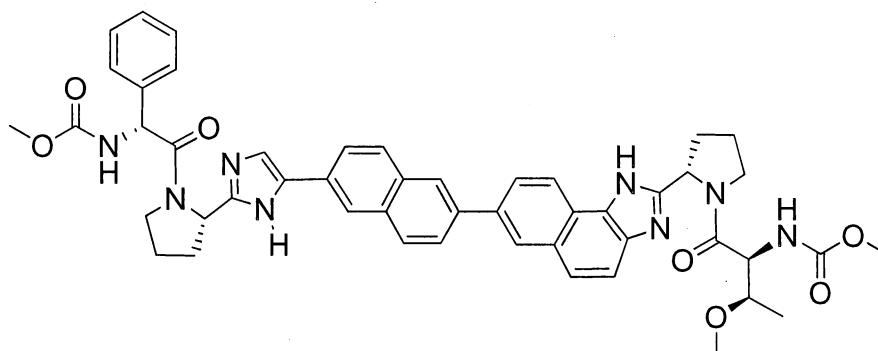
Ví dụ ED



Metyl (R)-2-((S)-2-(5-(4-((2-((S)-1-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methoxybutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)etynyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)carbamát

Metyl (R)-2-((S)-2-(5-(4-((2-((S)-1-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methoxybutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)etynyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)carbamát: (ESI) m/z 837 $[M + H]^+$.

Ví dụ EE

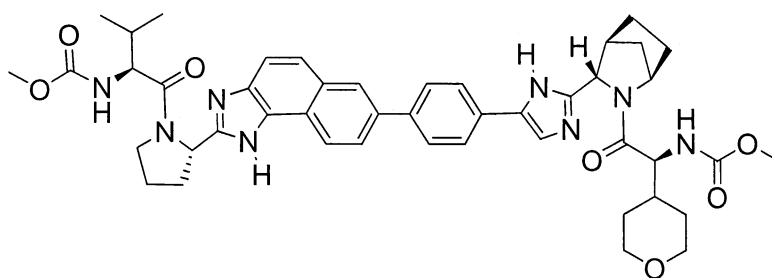


Metyl (R)-2-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methoxybutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate

Metyl (R)-2-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methoxybutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate

Hợp chất trên đây được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả để điều chế (S)-1-((S)-2-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate, bằng cách thay thế axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic bằng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic. (ESI) m/z 863 $[M + H]^+$.

Ví dụ EF

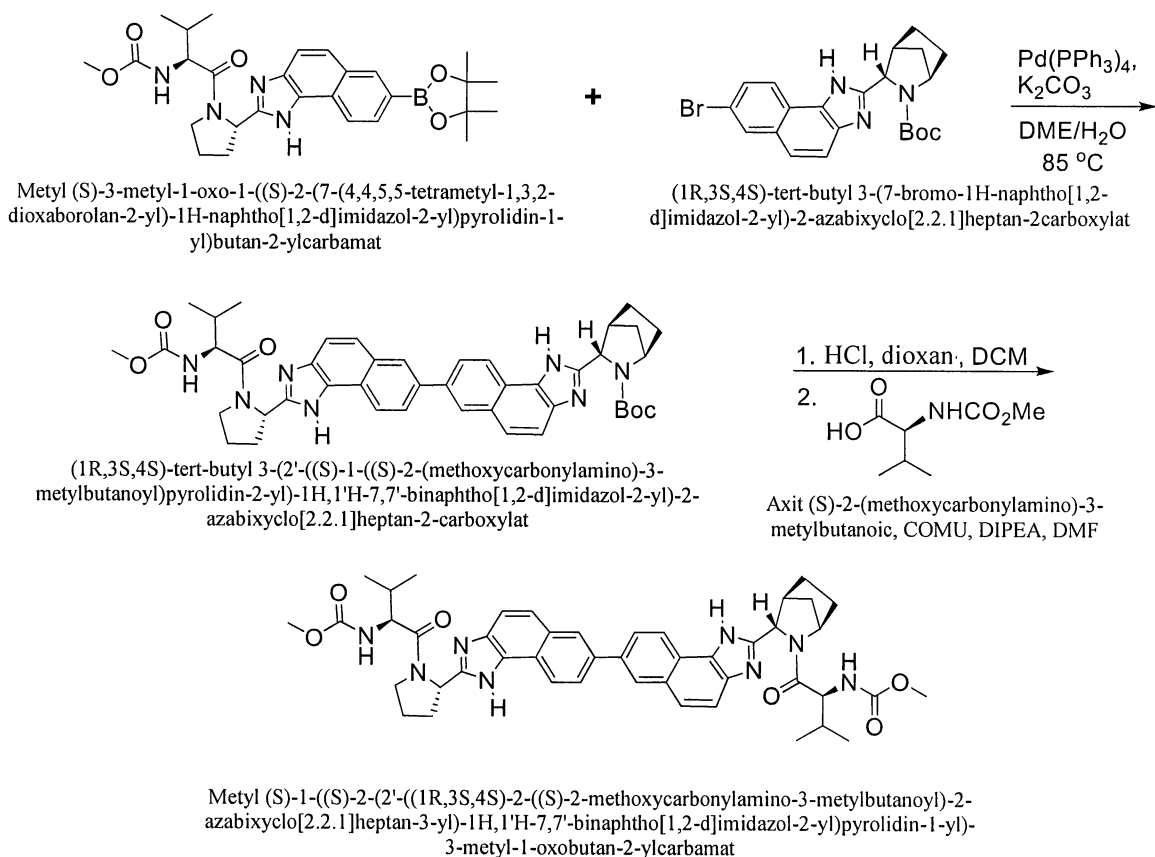


Metyl (S)-1-((S)-2-(7-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Metyl (S)-1-((S)-2-(7-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Hợp chất trên đây được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả để điều chế methyl (S)-1-((S)-2-(7-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methoxybutanoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate, bằng cách thay thế axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetic bằng axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic. (ESI) m/z 831 $[M + H]^+$.

Ví dụ EG



(1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(2'-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylate

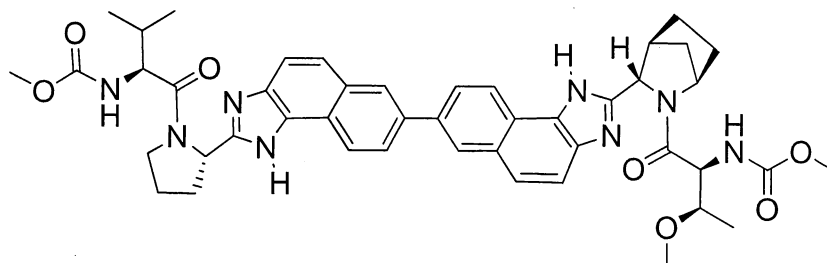
Methyl (S)-3-methyl-1-oxo-1-((S)-2-(7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate (372mg, 0,715mmol), (1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(7-bromo-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-

azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (317mg, 0,715mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (83mg, 0,0715mmol) và K_2CO_3 (2M trong nước, 0,7ml, 1,4mmol) được tạo huyền phù trong DME (3,6ml). Hỗn hợp được loại khí trong 13 phút bằng cách sục nitơ, sau đó đun hồi lưu. Sau 18 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung thêm 5ml MeOH. Thêm tiếp vào EtOAc rồi rửa các chất hữu cơ bằng NaHCO_3 chứa nước bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô đặc. Kết tủa thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica (dung môi rửa giải 0% đến 33% MeOH/EtOAc), thu được hợp chất trên đây (dưới dạng 196mg, hiệu suất 36%).

Metyl (S)-1-((S)-2-(2'-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-metylbutanoyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

(1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(2'-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (102mg, 0,135mmol) được hòa tan trong DCM (5ml) và xử lý bằng HCl (4M trong dioxan, 1ml). Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Xử lý kết tủa bằng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (28mg, 0,149mmol), COMU (58mg, 0,135mmol) và DMF (3ml). Bổ sung thêm DIPEA (0,12ml, 0,675mmol) rồi khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ trước khi kết thúc phản ứng bằng nước và tinh chế bằng HPLC, thu được hợp chất trên đây (dưới dạng 86mg, hiệu suất 77%). (ESI) m/z 814 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ EH

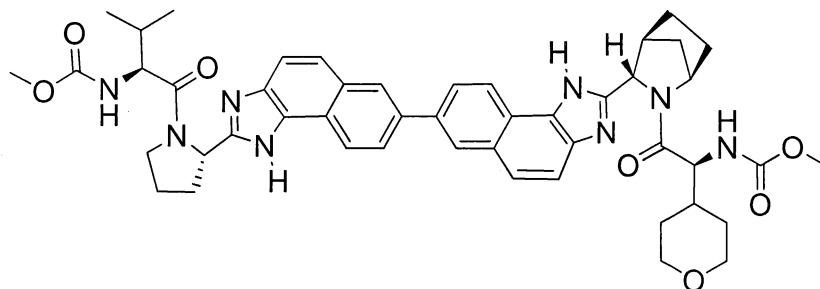


Metyl (S)-1-((S)-2-(2'-((1R,3S,4S)-2-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methoxybutanoyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Metyl (S)-1-((S)-2-(2'-((1R,3S,4S)-2-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methoxybutanoyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát

Hợp chất trên đây được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả để điều chế metyl (S)-1-((S)-2-(2'-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-metylbutanoyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát, bằng cách thay thế axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic cho axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic. (ESI) m/z 830 $[M + H]^+$.

Ví dụ EI

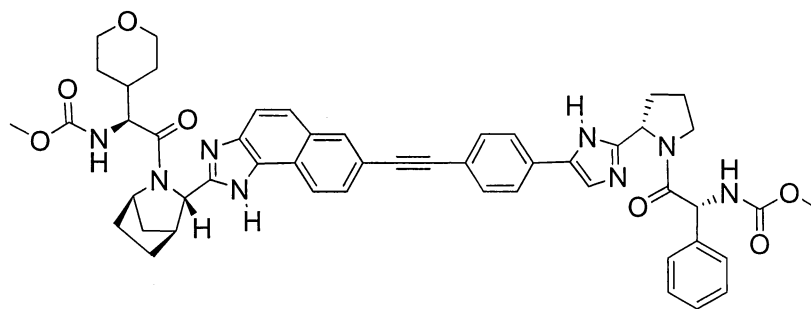


Metyl (S)-1-((S)-2-(2'-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát

Metyl (S)-1-((S)-2-(2'-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát

Hợp chất trên đây được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả để điều chế metyl (S)-1-((S)-2-(2'-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-metylbutanoyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát, bằng cách thay thế axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetic cho axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic. (ESI) m/z 855 $[M + H]^+$.

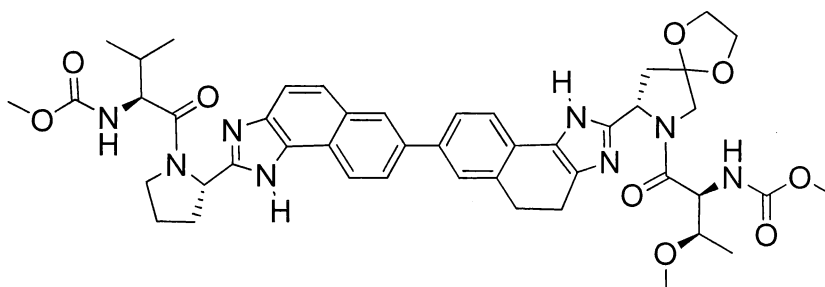
Ví dụ EJ



Methyl (S)-2-((1R,3S,4S)-3-(7-((4-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylacetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)ethynyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamate

Methyl (S)-2-((1R,3S,4S)-3-(7-((4-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylacetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)ethynyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamate: (ESI) m/z 890 $[M + H]^+$.

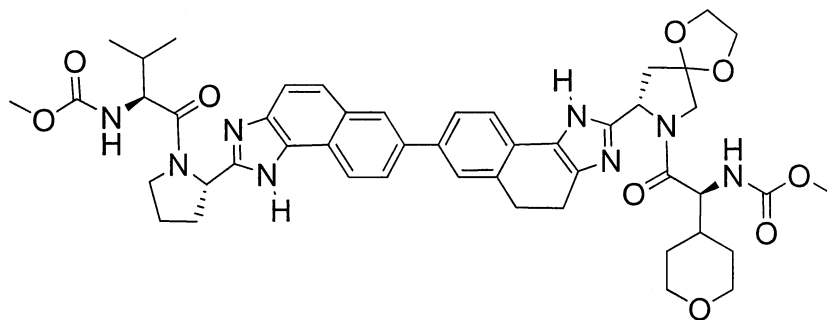
Ví dụ EK



Methyl (S)-1-((S)-2-(2'-((S)-7-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methoxybutanoyl)-1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-4',5'-dihydro-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Methyl (S)-1-((S)-2-(2'-((S)-7-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methoxybutanoyl)-1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-4',5'-dihydro-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate: (ESI) m/z 863 $[M + H]^+$.

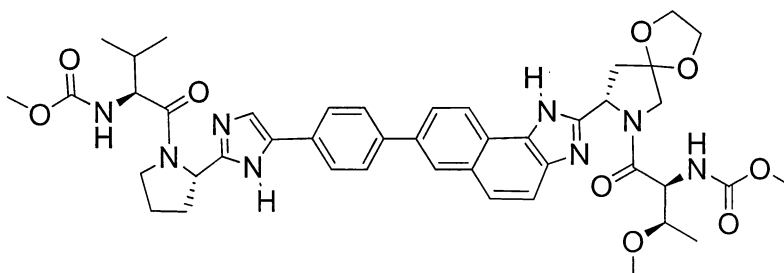
Ví dụ EL



Metyl (S)-1-((S)-2-(2'-((S)-7-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)-1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-4',5'-dihydro-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Metyl (S)-1-((S)-2-(2'-((S)-7-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)-1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-4',5'-dihydro-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate: (ESI) m/z 889 $[M + H]^+$.

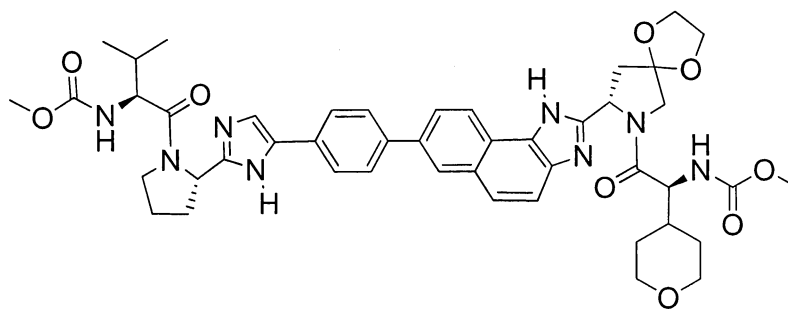
Ví dụ EM



Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4-(2-((S)-7-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methoxybutanoyl)-1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4-(2-((S)-7-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methoxybutanoyl)-1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate: (ESI) m/z 838 $[M + H]^+$.

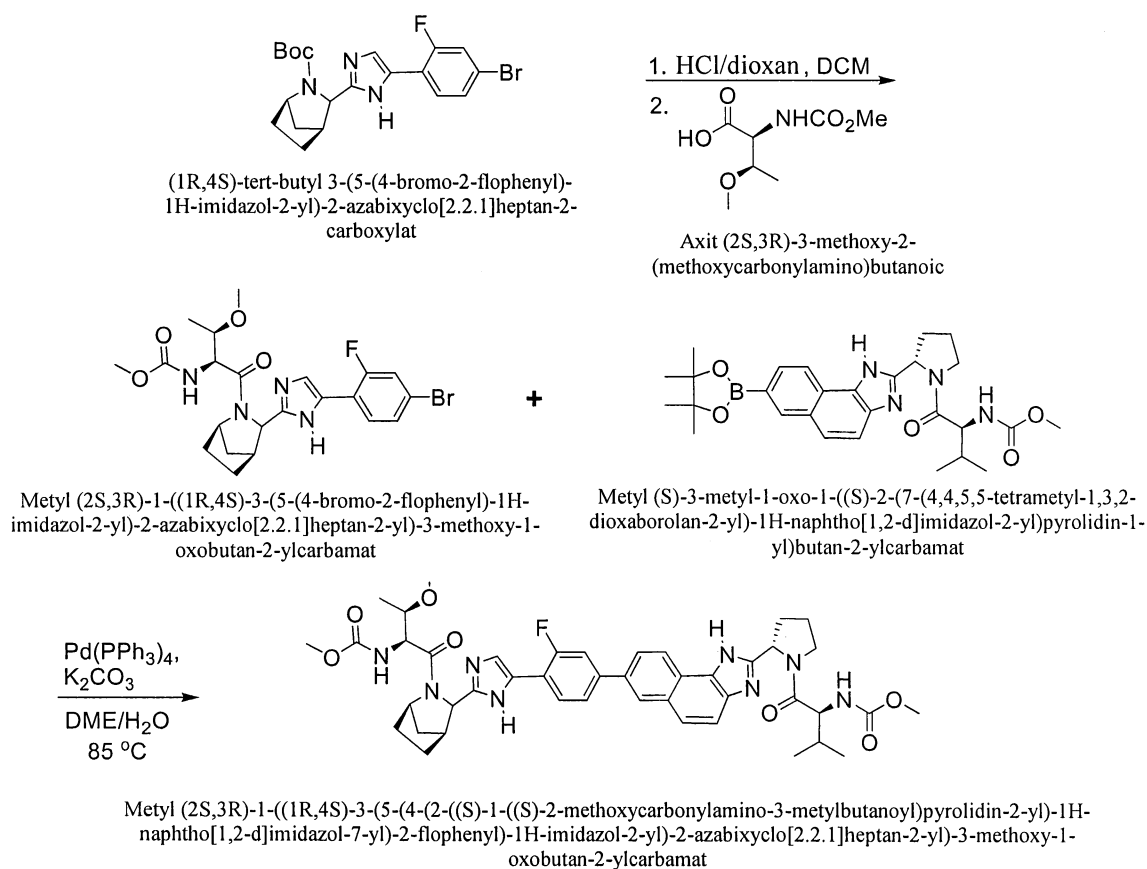
Ví dụ EN



Methyl (S)-1-((S)-2-(5-(4-(2-((S)-7-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)-1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Methyl (S)-1-((S)-2-(5-(4-(2-((S)-7-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)-1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate: (ESI) m/z 864 $[M + H]^+$.

Ví dụ EO



(1R,4S)-tert-butyl 3-(5-(4-bromo-2-flophenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat

Hợp chất trên đây được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả để điều chế (1R,4S)-tert-butyl 3-(5-(4-bromophenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat, bằng cách thay thế 2-bromo-1-(4-bromo-3-flophenyl)etanon cho 2-bromo-1-(4-bromphenyl)etanon.

Metyl (2S,3R)-1-((1R,4S)-3-(5-(4-bromo-2-flophenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-3-methoxy-1-oxobutan-2-ylcarbammat

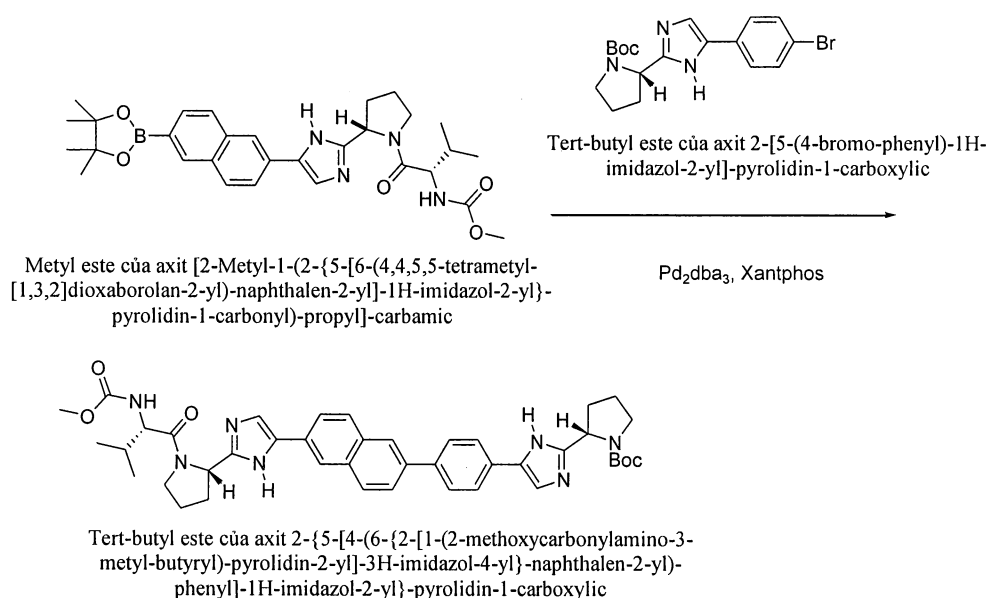
(1R,4S)-tert-butyl 3-(5-(4-bromo-2-flophenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat được hòa tan trong DCM (5ml) và được xử lý bằng HCl (4M trong dioxan, 1ml). Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Kết tủa được xử lý bằng axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (76mg, 0,406mmol), HATU (154mg, 0,406mmol) và DMF (4ml). Hỗn hợp phản ứng đã khuấy được làm lạnh xuống 0°C. Thêm nhỏ giọt DIPEA (0,35ml, 2,03mmol) và nâng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ trong phòng. Sau 20 phút, phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô đặc. Kết tủa thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica (dung môi rửa giải 0% đến 33% MeOH/EtOAc), thu được hợp chất trên đây (dưới dạng 162mg, hiệu suất 78%).

Metyl (2S,3R)-1-((1R,4S)-3-(5-(4-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)-2-flophenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-3-methoxy-1-oxobutan-2-ylcarbammat

Metyl (2S,3R)-1-((1R,4S)-3-(5-(4-bromo-2-flophenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-3-methoxy-1-oxobutan-2-ylcarbammat (162mg, 0,318mmol), metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbammat (199mg, 0,382mmol), Pd(PPh₃)₄ (37mg, 0,0318mmol) và K₂CO₃ (2M trong nước, 0,4ml, 0,8mmol) được tạo huyền phù trong DME (3ml). Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng nitơ trong 11 phút sau đó đun hồi lưu trong 2,5 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng

với MeOH, lọc qua cột thiol SPE rồi cô đặc. Kết tủa thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica (dung môi rửa giải 0% đến 50% MeOH/EtOAc), thu được hợp chất trên đây (dưới dạng 125mg, hiệu suất 48%). (ESI) m/z 823 $[M + H]^+$.

Ví dụ EP

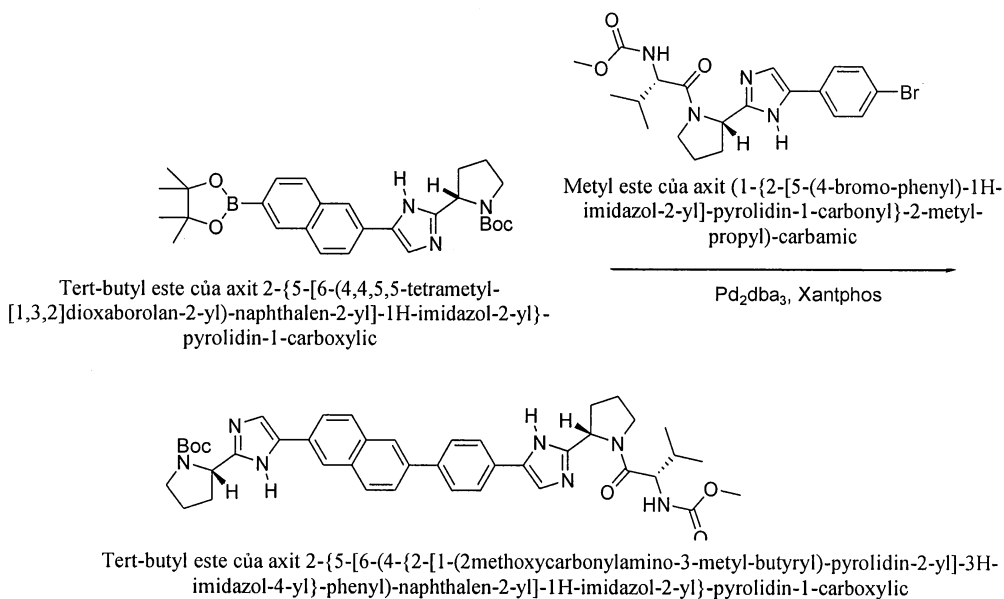


Tert-butyl este của axit 2-[5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carboxylic

Tert-butyl este của axit 2-[5-(4-bromo-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carboxylic (1,00g, 2,5mmol) và metyl este của axit [2-Metyl-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2)dioxaborolan-2-yl]-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-propyl]-carbamic (1,97g, 3,6mmol, 1,5 eq.) trong DME (12,5ml) được thêm K_3PO_4 (có chứa nước, 2M, 3,9ml, 7,8mmol, 3 eq.), Pd_2dba_3 (0,12g, 0,13mmol, 0,05 eq.), và Xantphos (0,15g, 0,26mmol, 0,1 eq.). Hỗn hợp được loại khí bằng khí acgon trong 5 phút và được đun nóng lên 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được được pha loãng bằng EtOAc/MeOH (10:1) và lọc qua xelit. Dung dịch được rửa bằng nước và dung dịch NaCl. Lớp nước được tách chiết ngược bằng EtOAc và lớp hữu cơ tổ hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc. Dầu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , 50 đến 100% EtOAc trong hexan), thu được tert-butyl este của axit 2-[5-[4-(6-{2-[1-(2-

methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic (dưới dạng 0,93g, hiệu suất 49%) ở dạng bột vàng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₂H₄₉N₇O₅: 731,4 (M⁺); Phát hiện: 732,9 (M+H⁺).

Ví dụ EQ

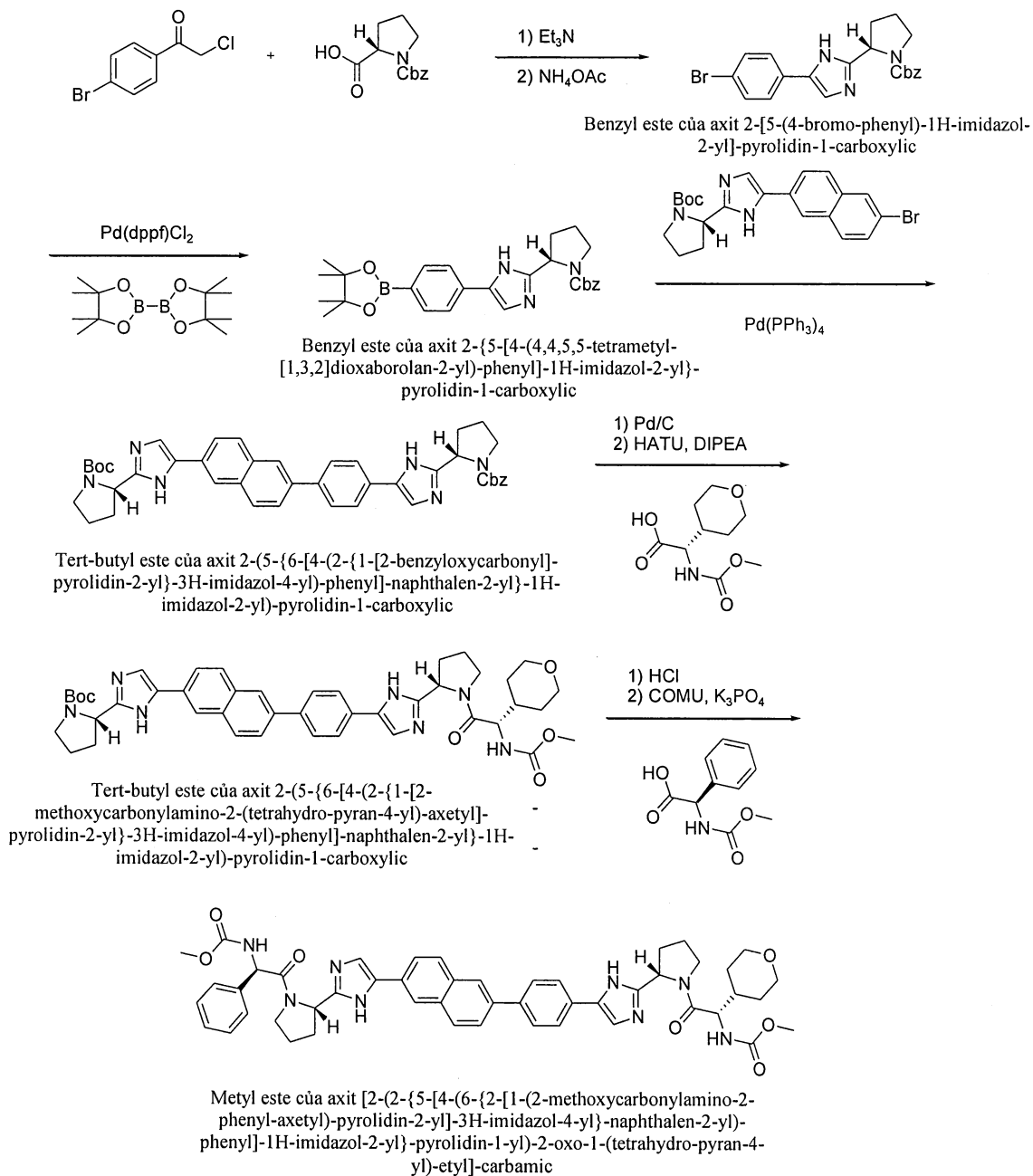


Tert-butyl este của axit 2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic.

Tert-butyl este của axit 2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic được điều chế tiếp theo cho tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic, bằng cách thay thế methyl este của axit (1-{2-[5-(4-bromo-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic cho tert-butyl este của axit 2-[5-(4-bromo-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carboxylic và thay thế tert-butyl este của axit 2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic cho methyl este của axit [2-Metyl-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-

propyl]-carbamic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₂H₄₉N₇O₅: 731,4 (M⁺); Phát hiện: 732,9 (M+H⁺).

Ví dụ ER



Benzyl este của axit 2-[5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carboxylic.

Benzyl este của axit 2-[5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carboxylic được điều chế tiếp theo ví dụ A bằng cách sử dụng axit pyrrolidin-1,2-dicarboxylic 1-benzyl este ở vị trí của tert-butyl 1-este của axit

pyrrolidin-1,2-dicarboxylic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₇H₃₂BN₃O₄: 473,37 (M⁺); Phát hiện: 474,47 (M+H⁺).

Tert-butyl este của axit 2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-benzyloxycarbonyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carboxylic.

Benzyl este của axit 2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carboxylic (2,26g, 5,11mmol) và 2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic (3,00g, 6,34mmol) trong DME (25ml) được thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,30g, 0,26mmol) và kali phosphat chứa nước (2M, 7,6ml, 15,2mmol). Dung dịch được loại khí bằng acgon trong 15 phút và được đun nóng lên 80°C trong 18 giờ trong khi khuấy. Dung dịch được làm lạnh, lọc và pha loãng với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc. Dầu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, 30 đến 100% EtOAc (10% MeOH) trong hexan), thu được 2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-tert-butyl este của axit methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carboxylic (dưới dạng 4,31g, hiệu suất 84%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₃H₄₄N₆O₄: 708,34 (M⁺); Phát hiện: 709,58 (M+H⁺).

Tert-butyl este của axit 2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carboxylic.

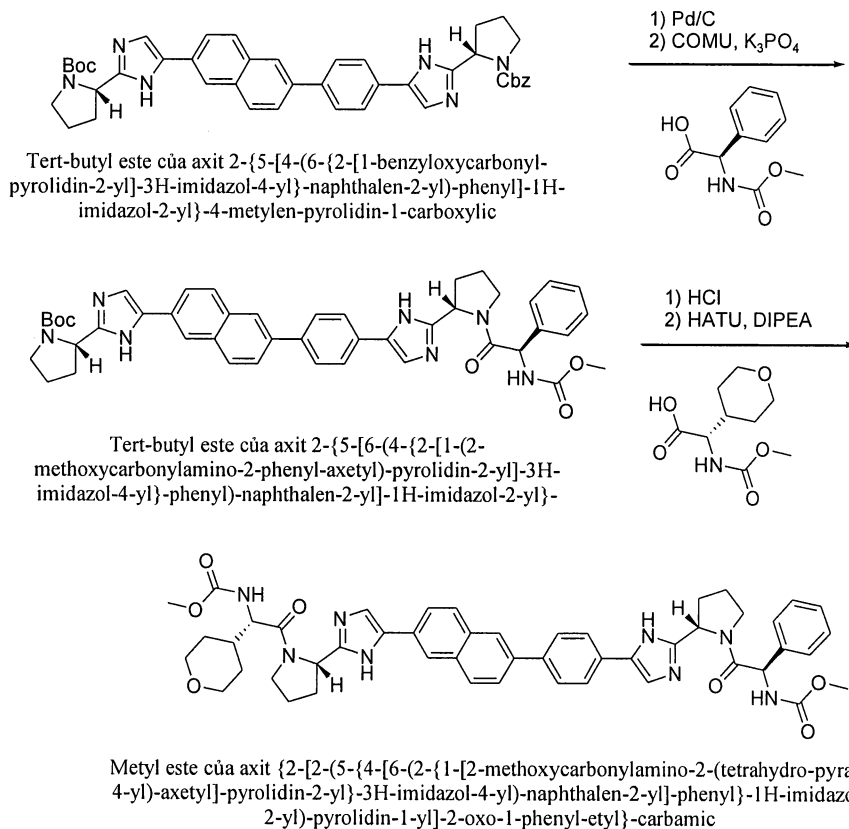
Tert-butyl este của axit 2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carboxylic (0,25g, 0,36mmol) trong EtOH (3,5ml) được thêm paladi carbon (10%, 0,42g, 0,39mmol) và kali carbonat (0,10g, 0,70mmol). Dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong áp suất hydro trong 72 giờ. Hỗn hợp được lọc qua xelit và rửa bằng EtOH. Dịch lọc được cô đặc thành dạng dầu và được pha loãng với CH₂Cl₂ (3ml). Bổ sung thêm axit methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic (0,12g, 0,46mmol), HATU (0,17g, 0,46mmol), và DIPEA (0,13ml, 1,03mmol), rồi khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp với THF và Bổ sung thêm

LiOH (2,5M, 0,25ml). Hỗn hợp được cô đặc đến khô rồi tinh chế phần dầu thô bằng sắc ký cột (SiO₂, 30 đến 100% EtOAc (10% MeOH) trong hexan 60% MeOH trong EtOAc), thu được tert-butyl este của axit 2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carboxylic (dưới dạng 0,22g, hiệu suất 79%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₅₁N₇O₆: 773,39 (M⁺); Phát hiện: 774,77 (M+H⁺).

Metyl este của axit [2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic.

Tert-butyl este của axit 2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carboxylic (0,22g, 0,28mmol) trong CH₂Cl₂ (2,5ml) và MeOH (0,1ml) được thêm HCl (trong dioxan, 4M, 0,7ml, 2,80mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và được cô đặc đến khô. Chất rắn thu được được hòa tan trong CH₂Cl₂ (5ml). Bổ sung thêm axit methoxycarbonylamino-phenyl-axetic (0,09g, 0,42mmol) và kali phosphat (0,18g, 0,84mmol) rồi làm lạnh dung dịch thu được xuống 0°C (đá lạnh). Bổ sung thêm COMU (0,15g, 0,35mmol) và khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ. Bổ sung thêm COMU (0,10g) và DIPEA (0,15ml, 0,86mmol) rồi khuấy phản ứng trong 2 giờ. Cô đặc phần dung dịch màu đỏ thu được và pha loãng với DMF rồi lọc. Tinh chế bằng HPLC (Gemini, 15 đến 40% MeCN trong nước (0,1% axit formic)) và làm khô lạnh thu được metyl este của axit [2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic (dưới dạng 0,05g, hiệu suất 22%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₂N₈O₇: 864,40 (M⁺); Phát hiện: 865,87 (M+H⁺).

Ví dụ ES



Tert-butyl este của axit 2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic.

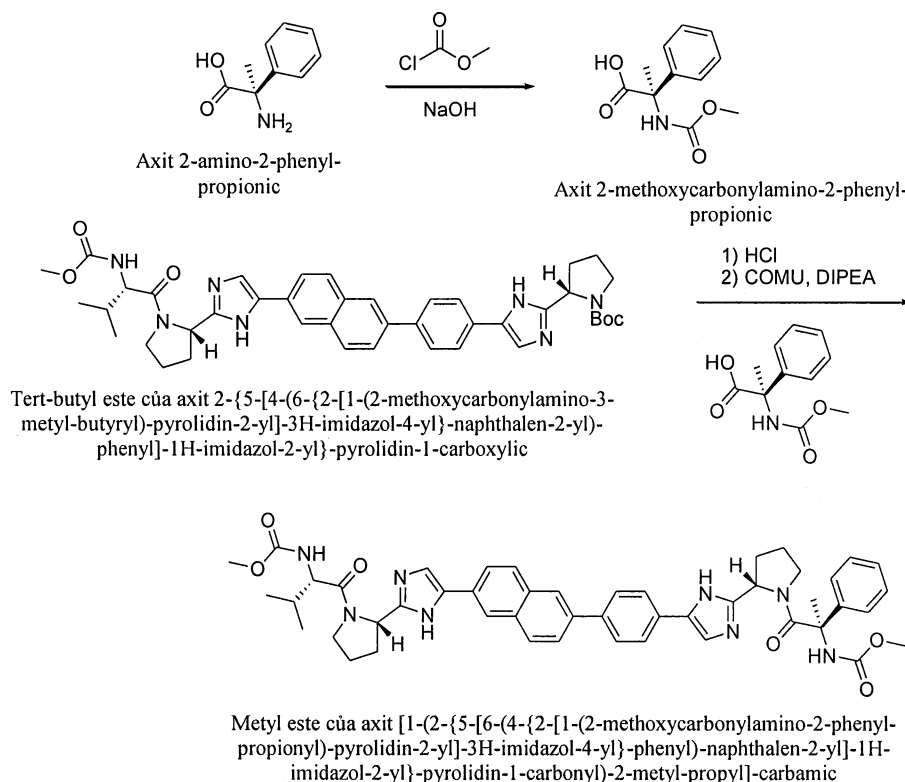
Tert-butyl este của axit 2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carboxylic (0,25g, 0,36mmol) trong EtOH (3,5ml) được thêm vào paladi chứa carbon (10%, 0,42g, 0,39mmol) và kali carbonat (0,10g, 0,70mmol). Khuấy đều dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong áp suất hydro trong 72 giờ. Lọc dung dịch phản ứng qua xelit và rửa bằng EtOH. Phần nước lọc được cô đặc thành dạng dầu và được pha loãng với CH₂Cl₂ (3ml). Bổ sung thêm axit methoxycarbonylamino-phenyl-axetic (0,11g, 0,54mmol) và kali phosphat (0,08g, 0,35mmol) rồi làm lạnh phần dịch lỏng thu được xuống 0°C (đá lạnh bên ngoài). Bổ sung thêm COMU (0,19g, 0,44mmol) và khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ. Pha loãng phần dịch đặc với CH₂Cl₂ và lọc qua xelit. Phần nước lọc được cô đặc rồi tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, 30 đến 100% EtOAc (10% MeOH) trong hexan đến 60% MeOH trong EtOAc), thu được tert-butyl este

của axit 2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic (dưới dạng 0,20g, hiệu suất 74%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₅H₄₇N₇O₅: 765,36 (M⁺); Phát hiện: 766,64 (M+H⁺).

Metyl este của axit {2-[2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyl-etyl}-carbamic.

Tert-butyl este của axit 2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic (0,20g, 0,26mmol) trong CH₂Cl₂ (2,5ml) và MeOH (0,1ml) được thêm vào HCl (trong dioxan, 4M, 0,7ml, 2,80mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và được cô đặc đến khô. Chất rắn thu được được hòa tan trong CH₂Cl₂ (4ml). Bổ sung thêm axit methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic (0,12g, 0,54mmol), HATU (0,12g, 0,33mmol), và DIPEA (0,2ml, 1,15mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp với THF và LiOH (2,5M, 0,1ml). Hỗn hợp được cô đặc đến khô và phần dầu thô thu được được pha loãng bằng DMF và tinh chế bằng HPLC (Gemini, 15 đến 40% MeCN trong nước (0,1% axit formic)) và làm khô lạnh để tạo ra metyl este của axit {2-[2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyl-etyl}-carbamic (dưới dạng 0,083g, hiệu suất 37%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₂N₈O₇: 864,40 (M⁺); Phát hiện: 866,01 (M+H⁺).

Ví dụ ET



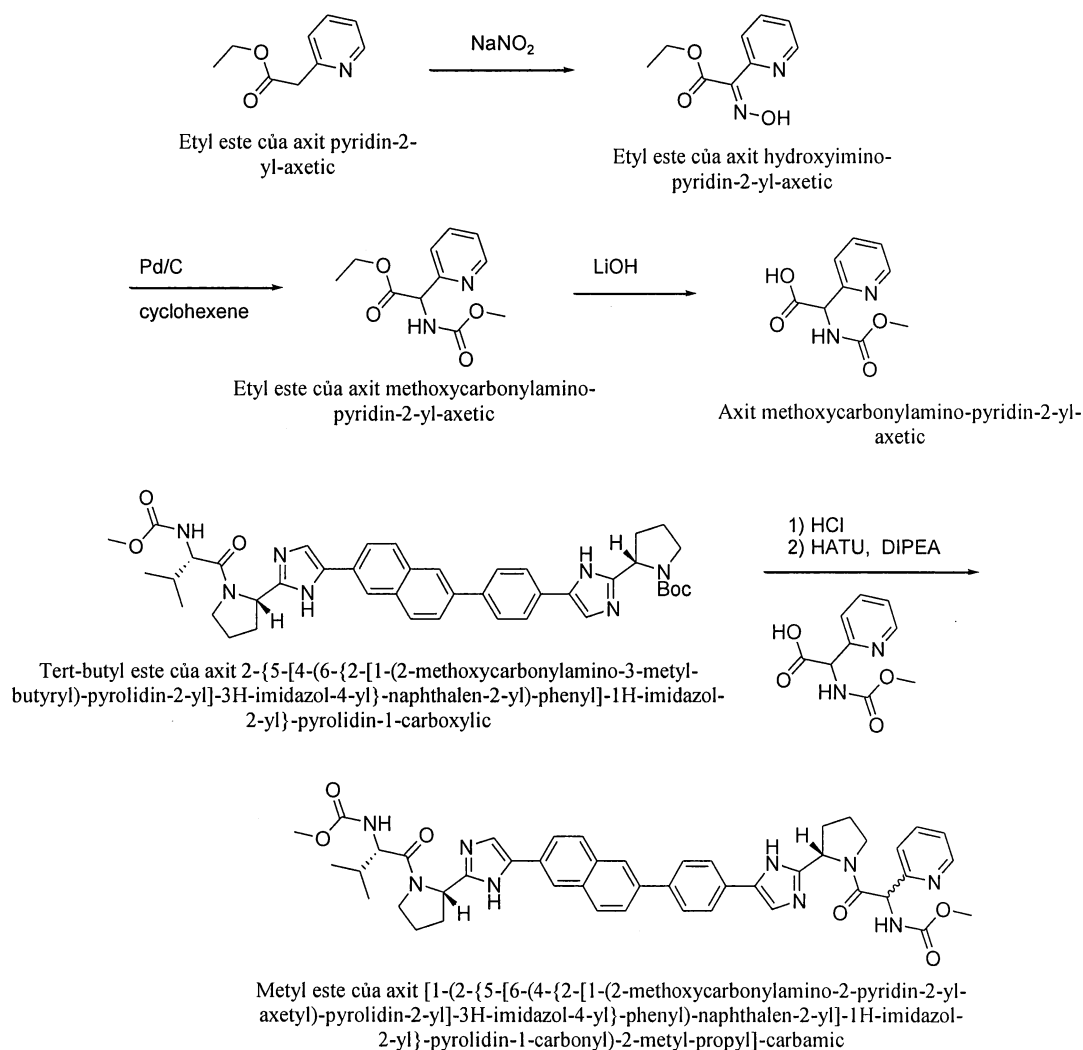
Axit 2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionic

Cho Axit 2-amino-2-phenyl-propionic (1,00g, 6,06mmol) trong THF (17ml) vào dung dịch NaOH chứa nước (6M, 2,5ml, 15,0mmol) và metyl cloformat (0,55ml, 7,10mmol). Dung dịch được khuấy trong 18 giờ. HCl chứa nước (12M, 1,5ml, 18mmol) được thêm vào từ từ. Hỗn hợp được pha loãng bằng HCl (1M) và được tách chiết bằng Et₂O (3 lần). Lớp hữu cơ đã kết hợp được tách chiết bằng NaOH (2N, 3 lần). Lớp chứa nước được axit hóa bằng HCl (12N) và được tách chiết bằng Et₂O (3 lần). Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Dầu thô được pha loãng trong CH₂Cl₂ và được cô đặc lại để tạo ra axit 2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionic (dưới dạng 0,66g, hiệu suất 49%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₁₁H₁₃NO₄: 223,08 (M⁺); Phát hiện: 223,97 (M+H⁺).

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic (0,15g, 0,205mmol) trong CH₂Cl₂ (2ml) và MeOH (0,2ml) được thêm vào HCl (trong dioxan, 4M, 1,0ml, 4,1mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được cô đặc đến khô. Hòa tan chất rắn thu được trong DMF (2.3ml). Bổ sung thêm axit 2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionic (0,06g, 0,29mmol), COMU (0,12g, 0,27mmol) và DIPEA (0,2ml, 1,15mmol). Khuấy phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trước khi bổ sung thêm HCl (6M, 0,1ml). Tinh chế hỗn hợp bằng HPLC (Gemini, 15 đến 40% MeCN trong nước (0,1% axit formic)) và làm khô lạnh, thu được methyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic (dưới dạng 0,072g, hiệu suất 42%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₂N₈O₆: 836,40 (M⁺); Phát hiện: 837,87 (M+H⁺).

Ví dụ EU



Etyl este của axit hydroxyimino-pyridin-2-yl-axetic.

Etyl este của axit hydroxyimino-pyridin-2-yl-axetic được điều chế từ etyl este của axit pyridin-2-yl-axetic nhờ các phương pháp được mô tả trong *J. Org. Chem.* 1961, 26, 3373.

Etyl este của axit methoxycarbonylamino-pyridin-2-yl-axetic

Etyl este của axit hydroxyimino-pyridin-2-yl-axetic (2,35g, 12,1mmol) trong EtOH (24ml) được bổ sung paladi carbon (10%, 0,64g, 0,61mmol), dimetyl dicarbonat (3,2ml, 30,3mmol) và xyclohexen (3,68ml, 36,3mmol). Đun hồi lưu phản ứng trong 4 giờ và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc phần dịch đặc và rửa bằng EtOH. Phần nước lọc được cô đặc đến khô và tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , 2 đến 10% MeOH trong

CH₂Cl₂), thu được etyl este của axit methoxycarbonylamino-pyridin-2-yl-axetic (dưới dạng 0,90g, hiệu suất 31%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₁₁H₁₄N₂O₄: 238,10 (M⁺); Phát hiện: 239,06 (M+H⁺).

Axit methoxycarbonylamino-pyridin-2-yl-axetic

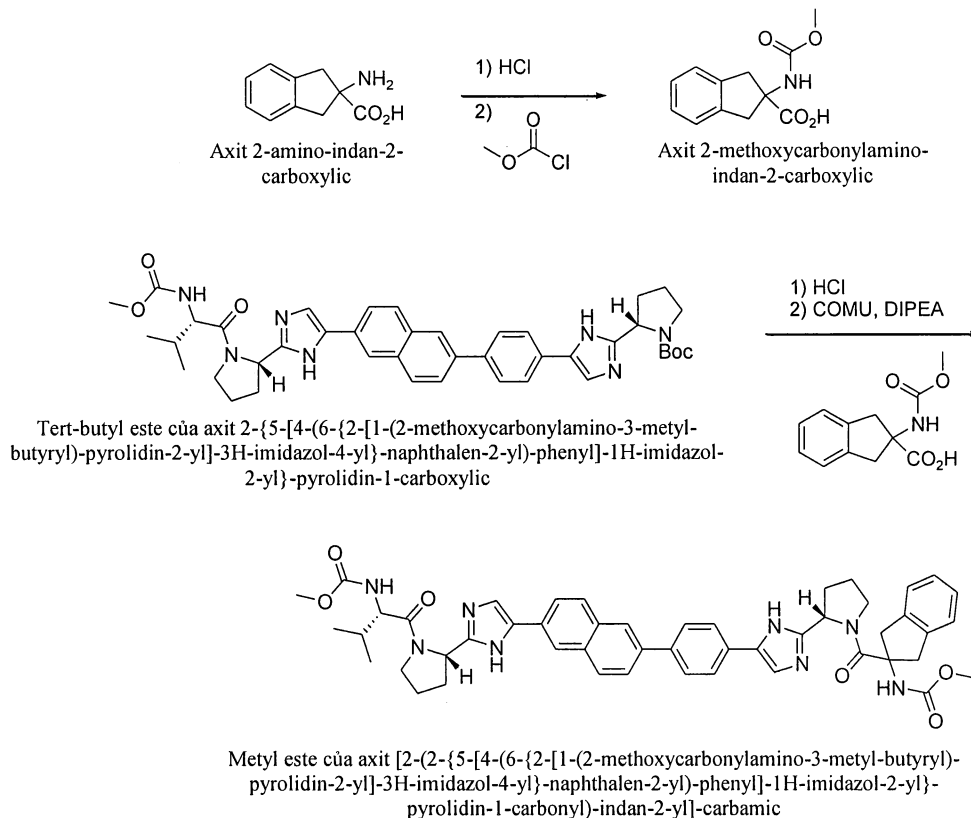
Etyl este của axit methoxycarbonylamino-pyridin-2-yl-axetic (0,26g, 1,1mmol) trong THF (6,0ml) và MeOH (2,0ml) được bổ sung LiOH chứa nước (2,5M, 2,2ml, 5,5mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng được pha loãng với CH₂Cl₂ và rửa bằng amino clorua chứa nước và dung dịch NaCl. Các lớp chứa nước được kết hợp lại và cô đặc. Chất rắn thu được được xử lý bằng MeOH và lọc. Dịch lọc được cô đặc và lọc lần thứ hai bằng MeOH. Cô đặc dịch lọc thu được axit methoxycarbonylamino-pyridin-2-yl-axetic là hợp chất thô được sử dụng cho bước tiếp theo. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₉H₁₀N₂O₄: 210,06 (M⁺); Phát hiện: 210,98 (M+H⁺).

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-pyridin-2-yl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic (0,10g, 0,14mmol) trong CH₂Cl₂ (1,3ml) và MeOH (0,1ml) được bổ sung HCl (trong dioxan, 4M, 0,35ml, 1,4mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và được cô đặc đến khô. Chất rắn thu được được hòa tan trong DMF (1,5ml). Bổ sung thêm methoxycarbonylamino-pyridin-2-yl-axetic axit (giả sử 0,23g, 1,1mmol), HATU (0,06g, 0,15mmol) và DIPEA (0,12ml, 0,69mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung thêm HATU (0,13g, 0,30mmol) rồi khuấy dung dịch trong 2 giờ. Bổ sung thêm LiOH (2,5M, 0,1ml) và cô đặc phản ứng. Tinh chế phần dầu thô bằng HPLC (Gemini, 15 đến 40% MeCN trong nước (0,1% axit formic)) và làm khô lạnh, thu được metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-pyridin-2-yl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-

carbamic (dưới dạng 0,02g, hiệu suất 22%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₆H₄₉N₉O₆: 823,38 (M⁺); Phát hiện: 824,88 (M+H⁺).

Ví dụ EV



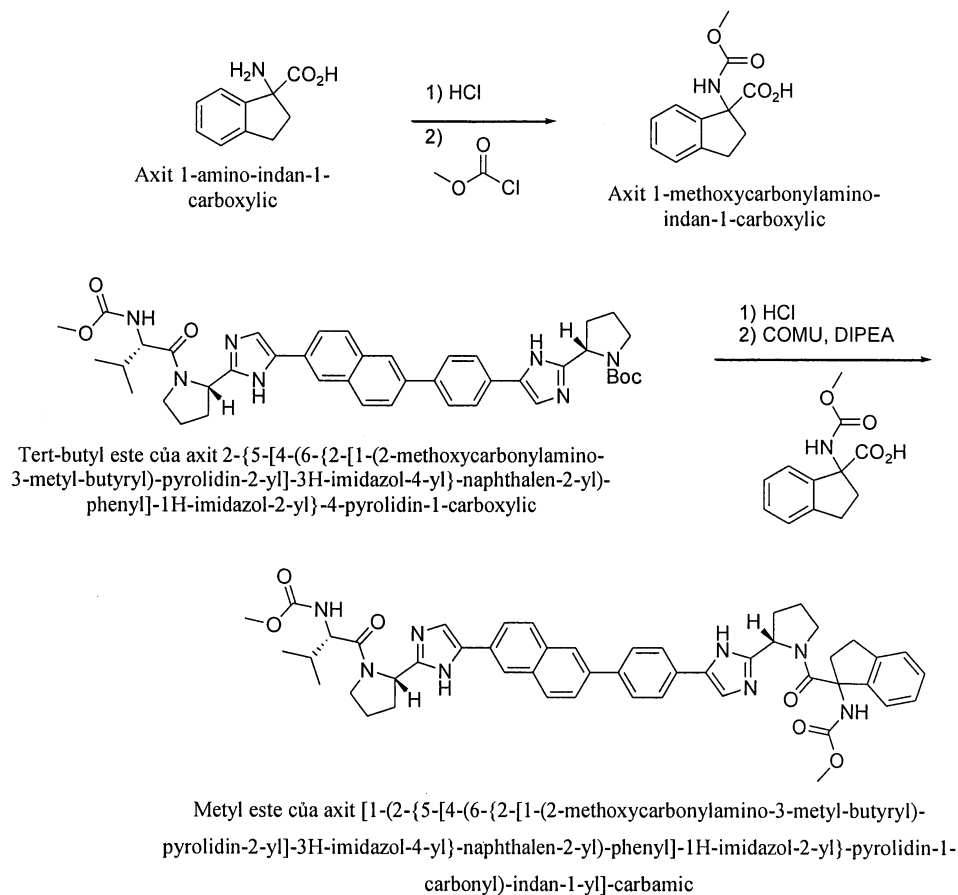
Axit 2-methoxycarbonylamino-indan-2-carboxylic

Axit 2-amino-indan-2-carboxylic (0,45g, 1,63mmol) trong CH₂Cl₂ (16ml) được bổ sung HCl (trong dioxan, 4M, 0,41ml, 1,63mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ rồi cô đặc đến khô. Dầu thô được hòa tan trong THF (6,5ml). Bổ sung thêm NaOH chứa nước (6M, 0,92ml, 5,5mmol) và metyl cloformat (0,15ml, 1,95mmol) và khuấy phản dịch lỏng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Pha loãng phản ứng bằng HCl (1N) và tách chiết bằng Et₂O (3 lần). Lớp hữu cơ đã kết hợp được tách chiết bằng NaOH (2N, 3 lần). Lớp chứa nước được axit hóa bằng HCl (6N) và tách chiết bằng Et₂O (3 lần). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Pha loãng phần dầu thô trong hexan rồi cô đặc lại, thu được axit 2-methoxycarbonylamino-indan-2-carboxylic (dưới dạng 0,35g, hiệu suất 92%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₁₂H₁₃NO₄: 235,08 (M⁺); Phát hiện: 235,94 (M+H⁺).

Metyl este của axit [2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-indan-2-yl]-carbamic

Tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic (0,15g, 0,205mmol) trong CH_2Cl_2 (2ml) và MeOH (0,2ml) được bổ sung HCl (trong dioxan, 4M, 1,0ml, 4,1mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được cô đặc đến khô. Chất rắn thu được được hòa tan trong DMF (2,5ml). Bổ sung thêm axit 2-2-methoxycarbonylamino-indan-2-carboxylic (0,07g, 0,31mmol), COMU (0,12g, 0,27mmol) và DIPEA (0,25ml, 1,4mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC (Gemini, 15 đến 40% MeCN trong nước (0,1% axit formic)) và được làm khô lạnh để tạo ra metyl este của axit [2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-indan-2-yl]-carbamic (0,075g, 31%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{49}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_6$: 848,40 (M^+); Phát hiện: 849,97 ($\text{M}+\text{H}^+$).

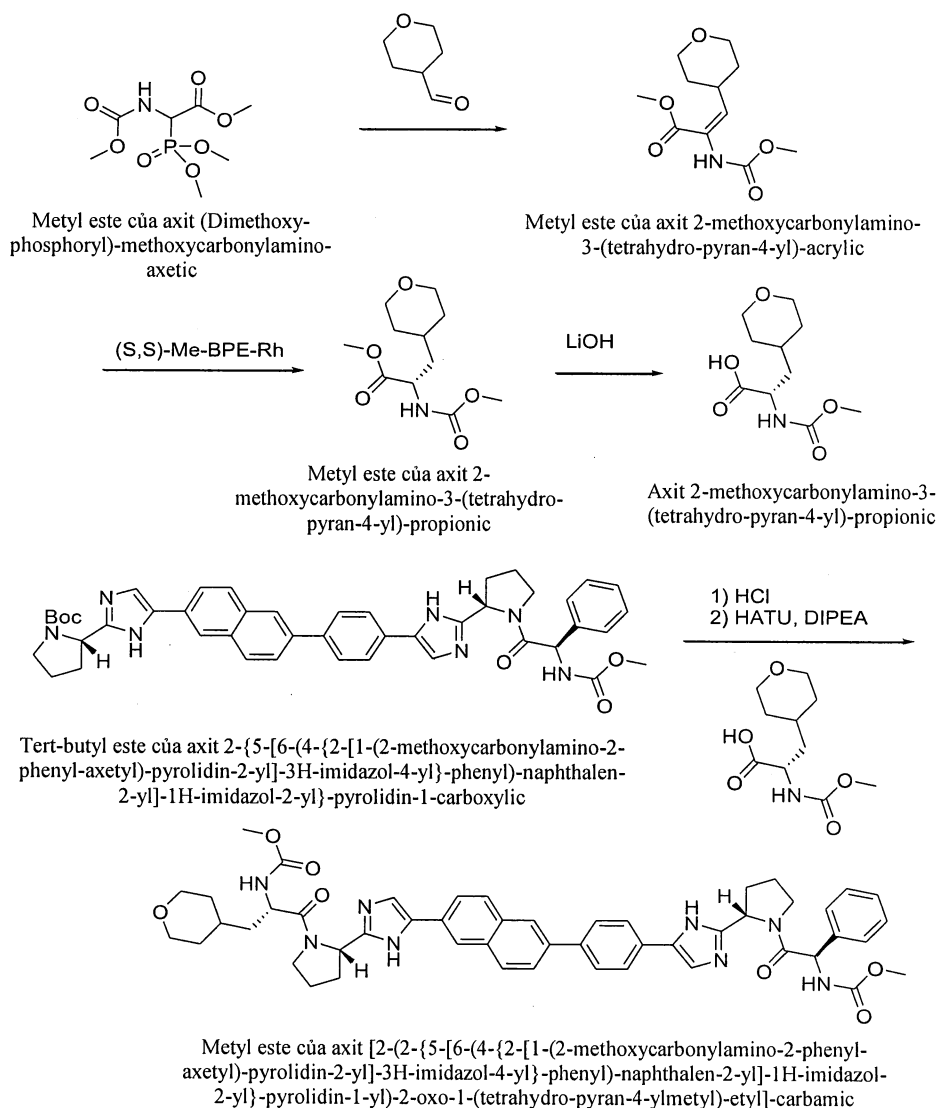
Ví dụ EW



Metyl este của axit [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-indan-1-yl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-indan-1-yl]-carbamic (0,13g, 38%) được điều chế tiếp theo quy trình điều chế metyl este của axit [2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-indan-2-yl]-carbamic, bằng cách thay thế axit 1-amino-indan-1-carboxylic cho axit 2-amino-indan-2-carboxylic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₂N₈O₆: 848,40 (M⁺); Phát hiện: 849,91 (M+H⁺).

Ví dụ EX



Metyl este của axit 2-methoxycarbonylamino-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-acrylic

(Dimethoxy-phosphoryl)-methoxycarbonylamino-axetic (0,34g, 1,35mmol) trong THF (5,4ml) ở -78°C (bể Axeton/ CO_2 bên ngoài) được bổ sung 1,1,3,3-tetramethguanidin (0,17ml, 1,35mmol). Khuấy dung dịch khuấy trong 15 phút trước khi bổ sung thêm tetrahydro-pyran-4-carbaldehyt (0,15g, 1,35mmol). Khuấy phản ứng ở -78°C trong 2 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng phản ứng với EtOAc và rửa bằng HCl (1N) và dung dịch NaCl. Lớp chứa nước được tách chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 rồi cô đặc. Dầu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , 20 đến 100% EtOAc trong hexan), thu được metyl este của axit 2-methoxycarbonylamino-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-acrylic (dưới dạng 0,15g, hiệu suất 45%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: 243,11 (M^+); Phát hiện: 243,96 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Metyl este của axit 2-methoxycarbonylamino-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionic

Dung dịch metyl este của axit 2-methoxycarbonylamino-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-acrylic (0,14g, 0,57mmol) trong MeOH (2,1ml) và CH₂Cl₂ (0,21ml) được loại khí bằng acgon trong 2 phút. (*S,S*)-Me-BPE-Rh (0,02g, 0,03mmol) được bổ sung vào và dung dịch được loại khí bằng acgon thêm 2 phút. Hỗn hợp được lắc trên thiết bị Par trong môi trường khí hydro (65 psi) trong 3 ngày. Phản ứng được cô đặc và phần dầu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, 20 đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra metyl este của axit 2-methoxycarbonylamino-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionic (0,11g, 77%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₁₁H₁₉NO₅: 245,13 (M⁺); Phát hiện: 246,1 (M+H⁺).

Axit 2-methoxycarbonylamino-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionic

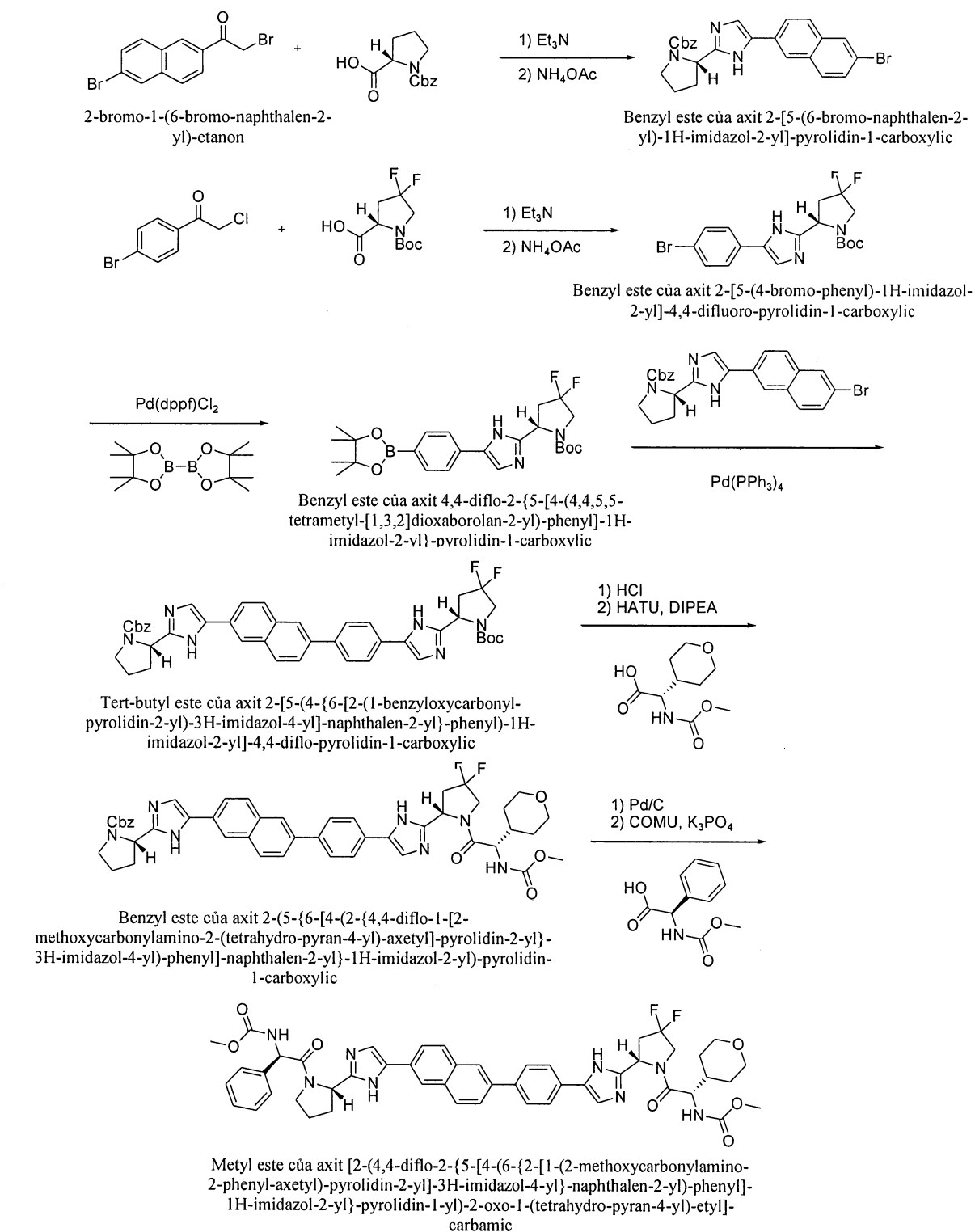
Metyl este của axit 2-methoxycarbonylamino-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionic (0,11g, 1,1mmol) trong THF (3,3ml) và MeOH (1,1ml) ở 0°C (bể đá lạnh bên ngoài) được thêm LiOH chứa nước (1M, 0,8ml, 0,88mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và được cô đặc để tạo ra axit 2-methoxycarbonylamino-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionic là hợp chất thô được sử dụng cho bước tiếp theo. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₁₀H₁₇NO₅: 231,11 (M⁺); Phát hiện: 231,99 (M+H⁺).

Metyl este của axit [2-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-etyl]-carbamic

Tert-butyl este của axit 2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic (0,12g, 0,15mmol) trong CH₂Cl₂ (1,5ml) và MeOH (0,2ml) được bổ sung vào HCl (trong dioxan, 4M, 0,75ml, 3,0mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và được cô đặc đến khan. Chất rắn thu được được hòa tan trong DMF (1,5ml). Bổ sung thêm axit 2-methoxycarbonylamino-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionic (0,05g, 0,22mmol), HATU (0,07g, 0,19mmol) và DIPEA (0,13ml, 0,74mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được tinh khiết hai lần bằng HPLC (Gemini, 15 đến 40% MeCN trong nước (0,1% TFA)) và được làm khô lạnh để tạo ra metyl este của axit [2-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-

phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-etyl]-carbamic (dưới dạng 0,024g, hiệu suất 18%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₀H₅₄N₈O₇: 878,41 (M⁺); Phát hiện: 879,97 (M+H⁺).

Ví dụ EY



Benzyl este của axit 2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carboxylic

Benzyl este của axit 2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carboxylic (5,4g, 74%) được điều chế tiếp theo quy trình điều chế tert-butyl este của axit 2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carboxylic, bằng cách thay thế pyrolidin-1,2-dicarboxylic 1-benzyl este của axit cho tert-butyl 1-este của axit Pyrolidin-1,2-dicarboxylic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₅H₂₂BrN₃O₂: 475,09 (M⁺); Phát hiện: 476,63 (M+H⁺).

Benzyl este của axit 4,4-diflo-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic

Benzyl este của axit 4,4-diflo-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic (2.28g) được điều chế tiếp theo quy trình điều chế tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic, bằng cách thay thế tert-butyl 1-este của axit 4,4-diflo-pyrolidin-1,2-dicarboxylic cho tert-butyl 1-este của axit pyrolidin-1,2-dicarboxylic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₄H₃₂BF₂N₃O₄: 475,25 (M⁺); Phát hiện: 476,42 (M+H⁺).

Tert-butyl este của axit 2-[5-(4-{6-[2-(1-benzyloxycarbonyl-pyrolidin-2-yl)-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-4,4-diflo-pyrolidin-1-carboxylic

Benzyl este của axit 2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carboxylic (1,5g, 3,15mmol) và benzyl este của axit 4,4-diflo-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic (1,8g, 3,78mmol) trong DME (16ml) được bổ sung vào tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,19g, 0,16mmol) và kali phosphat chứa nước (2M, 4,8ml, 9,6mmol). Dung dịch được loại khí bằng acgon trong 15 phút và được đun nóng lên 80°C trong 18 giờ. Dung dịch được làm lạnh, lọc và được pha loãng bằng EtOAc (~5% MeOH). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô đặc. Dầu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, 30 đến 100% EtOAc (10% MeOH) trong hexan đến 70% MeOH

trong EtOAc) để tạo ra tert-butyl este của axit 2-[5-(4-{6-[2-(1-benzyloxycarbonyl-pyrolidin-2-yl)-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-4,4-diflo-pyrolidin-1-carboxylic (2,1g, 89%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₃H₄₂F₂N₆O₄: 744,32 (M⁺); Phát hiện: 745,20 (M+H⁺).

Benzyl este của axit 2-(5-{6-[4-(2-{4,4-diflo-1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrolidin-1-carboxylic

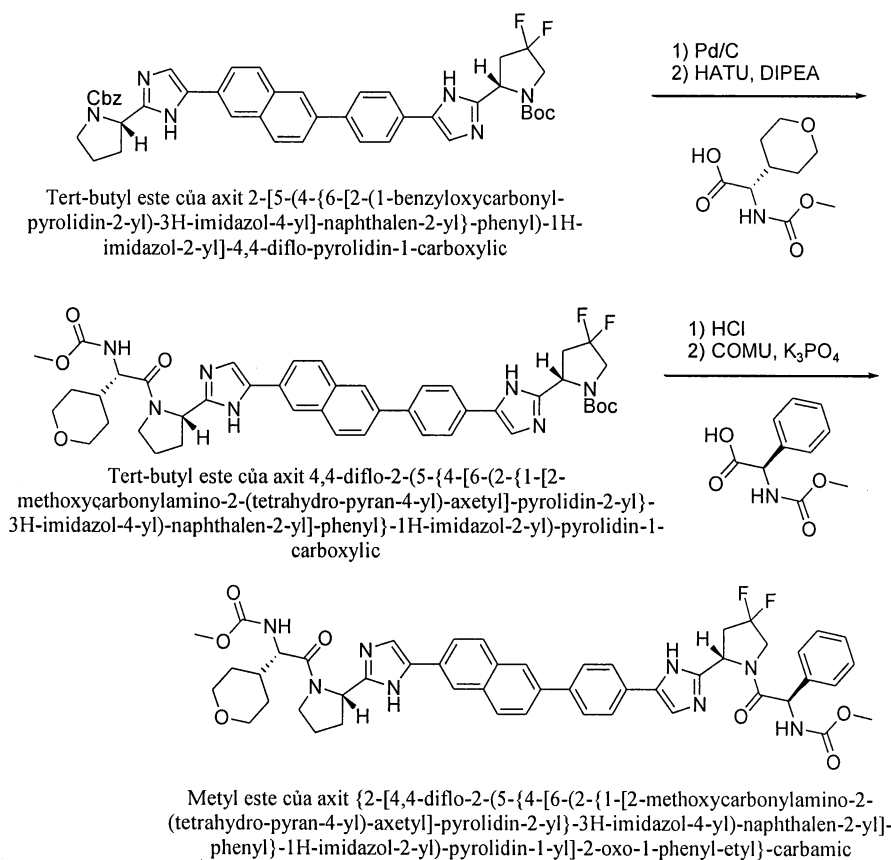
Tert-butyl este của axit 2-[5-(4-{6-[2-(1-benzyloxycarbonyl-pyrolidin-2-yl)-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-4,4-diflo-pyrolidin-1-carboxylic (0,25g, 0,34mmol) trong CH₂Cl₂ (3,5ml) và MeOH (0,25ml) được bổ sung vào HCl (trong dioxan, 4M, 1,7ml, 7,8mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ và được cô đặc đến khan. Chất rắn thu được được hòa tan trong CH₂Cl₂ (3ml) và DMF (1ml). Axit methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic (0,11g, 0,50mmol), HATU (0,15g, 0,40mmol), và DIPEA (0,3ml, 1,7mmol) được bổ sung vào. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và được rửa bằng natri bicarbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô đặc. Dầu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, 2 đến 20% MeOH trong CH₂Cl₂), tiếp theo tinh chế bằng HPLC (Gemini, 15 đến 50% MeCN trong nước (0,1% TFA)) để tạo ra benzyl este của axit 2-(5-{6-[4-(2-{4,4-diflo-1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrolidin-1-carboxylic (0,13g, 46%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₄₇F₂N₇O₆: 843,36 (M⁺); Phát hiện: 844,78 (M+H⁺).

Metyl este của axit [2-(4,4-diflo-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic

Benzyl este của axit 2-(5-{6-[4-(2-{4,4-diflo-1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrolidin-1-carboxylic (0,13g, 0,15mmol) trong EtOH (3,5ml)

được bổ sung vào paladi trên carbon (10%, 0,08g, 0,08mmol) và kali carbonat (0,07g, 0,48mmol). Dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong áp suất hydro trong 3 giờ. Phần dịch đặc lọc qua xelit và được rửa bằng EtOH. Phần nước lọc được cô đặc thành dạng dầu và được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (3ml) và lọc lại. Bổ sung axit methoxycarbonylamino-phenyl-axetic (0,05g, 0,03mmol) và kali phosphat (0,04g, 0,16mmol) và phần dịch đặc thu được được làm lạnh đến 0°C (đá, môi trường ngoài). Bổ sung COMU (0,09g, 0,02mmol) vào và khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ. Phần dịch đặc được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và lọc qua xelit. Phần nước lọc được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC (Gemini, 15 đến 50% MeCN trong nước (0,1% TFA)) để tạo ra để tạo ra methyl este của axit [2-(4,4-diflo-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic (0,03g, 17%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{49}\text{H}_{50}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_7$: 900,38 (M^+); Phát hiện: 901,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ EZ



Tert-butyl este của axit 4,4-diflo-2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carboxylic

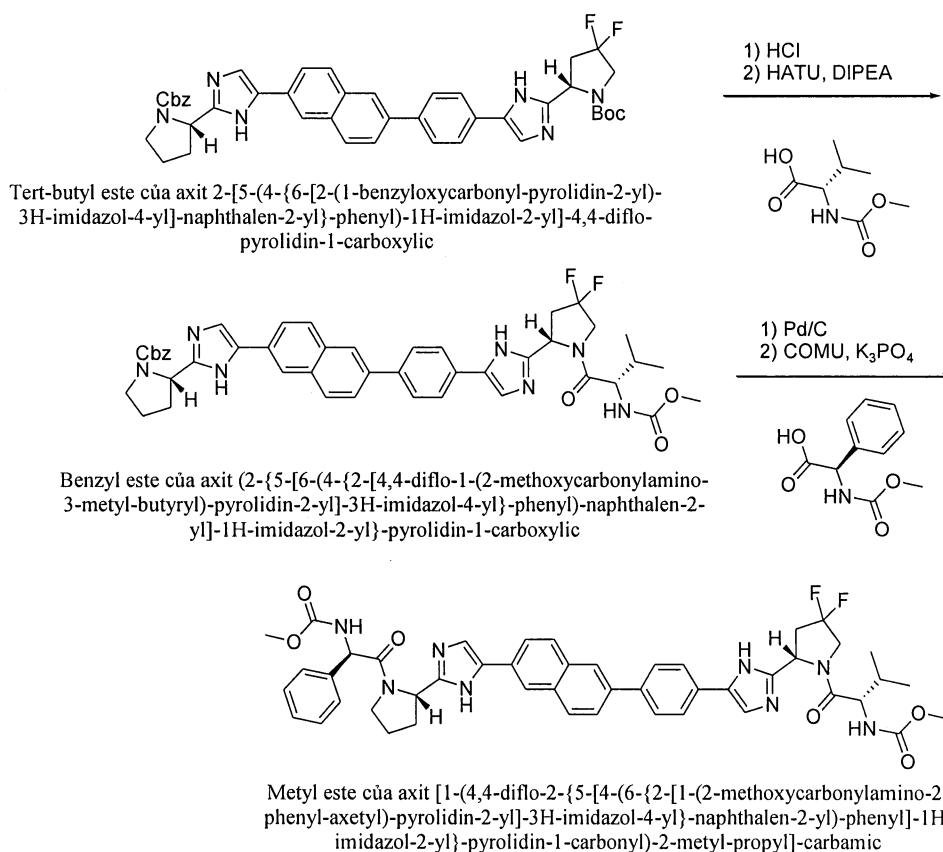
Tert-butyl este của axit 2-[5-(4-{6-[2-(1-benzyloxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-4,4-diflo-pyrrolidin-1-carboxylic (0,25g, 0,34mmol) trong EtOH (3,5ml) được bổ sung vào paladi trên carbon (10%, 0,18g, 0,02mmol) và kali carbonat (0,14g, 1,0mmol). Dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong áp suất khí hydro trong 5 giờ. Phần dịch đặc lọc qua xelit và được rửa bằng EtOH. Phần nước lọc được cô đặc thành dạng dầu và được pha loãng bằng CH₂Cl₂ (3ml) và DMF (2ml). Bổ sung thêm axit methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic (0,11g, 0,50mmol), HATU (0,15g, 0,40mmol), và DIPEA (0,3ml, 1,7mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và được rửa bằng natri bicarbonat bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô đặc. Dầu thô được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC (Gemini, 15 đến 50% MeCN trong nước (0,1% TFA)) để tạo ra để tạo ra tert-butyl este của axit 4,4-diflo-2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carboxylic (0,04g, 14%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₄₉F₂N₇O₆: 809,37 (M⁺); Phát hiện: 810,79 (M+H⁺).

Metyl este của axit {2-[4,4-diflo-2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyl-etyl}-carbamic

Tert-butyl este của axit 4,4-diflo-2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carboxylic (0,04g, 0,05mmol) trong CH₂Cl₂ (0,5ml) và MeOH (0,05ml) được bổ sung vào HCl (trong dioxan, 4M, 0,3ml, 1,2mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và được cô đặc đến khô. Phần chất rắn được tạo huyền phù với CH₂Cl₂ (0,5ml). Bổ sung thêm axit methoxycarbonylamino-phenyl-axetic (0,02g, 0,07mmol) và kali phosphat (0,03g,

0,14mmol) và phần dịch đặc thu được được làm lạnh xuống 0°C (đá, bên ngoài). Bổ sung thêm COMU (0,03g, 0,06mmol) và khuấy phản ứng nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phần dịch đặc được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và lọc qua xelit. Phần nước lọc được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC (Gemini, 15 đến 50% MeCN trong nước (0,1% TFA)) để tạo ra để tạo ra methyl este của axit {2-[4,4-diflo-2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyl-etyl}-carbamic (0,02g, 49%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₀F₂N₈O₇: 900,38 (M⁺); Phát hiện: 901,4 (M+H⁺).

Ví dụ FA

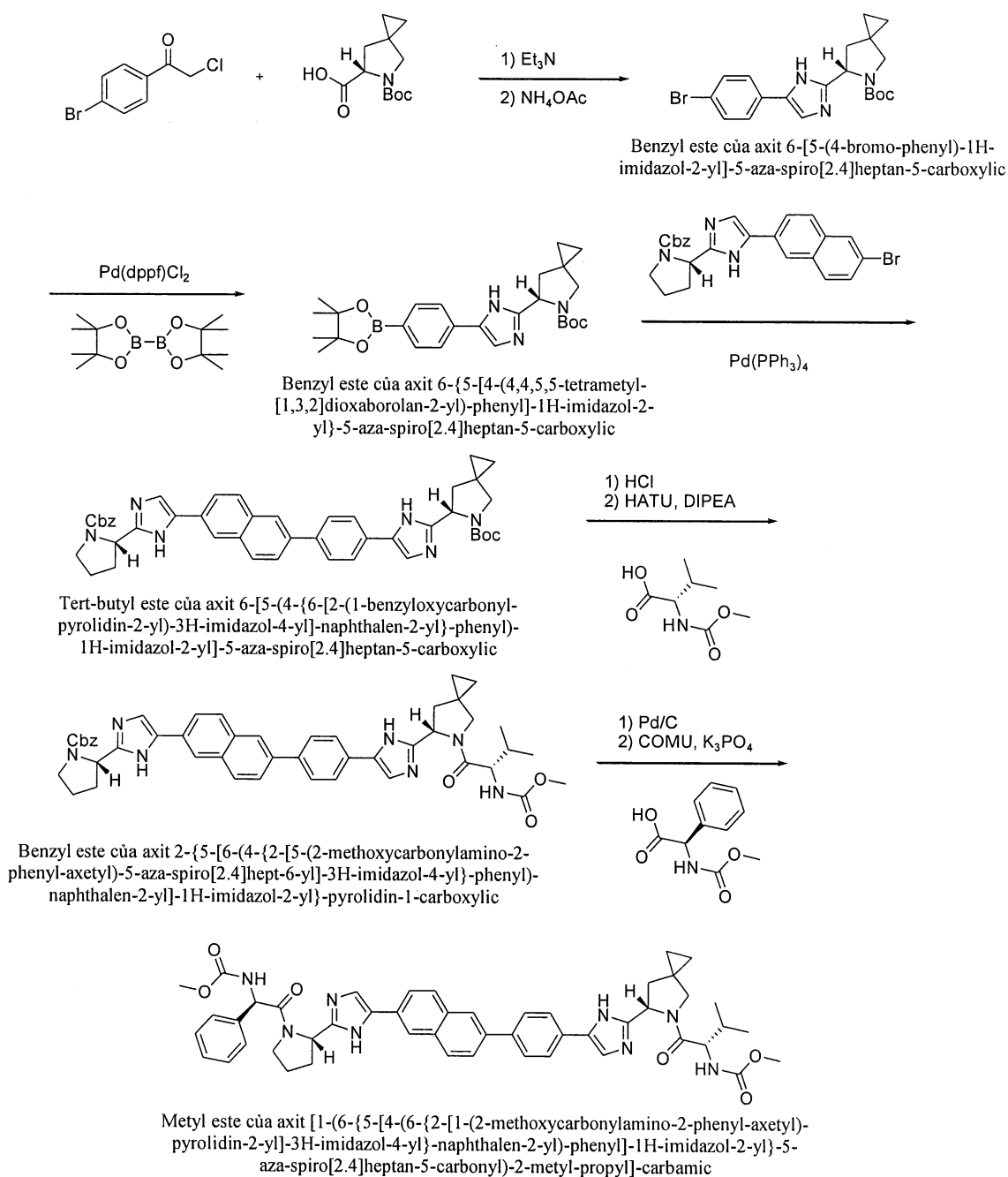


Metyl este của axit [1-(4,4-diflo-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(4,4-diflo-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-

2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic được điều chế tiếp theo quy trình điều chế metyl este của axit [2-(4,4-diflo-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic, bằng cách thay thế 2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyric axit cho axit methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₄₈F₂N₈O₆: 858,37 (M⁺); Phát hiện: 859,88 (M+H⁺).

Ví dụ FB



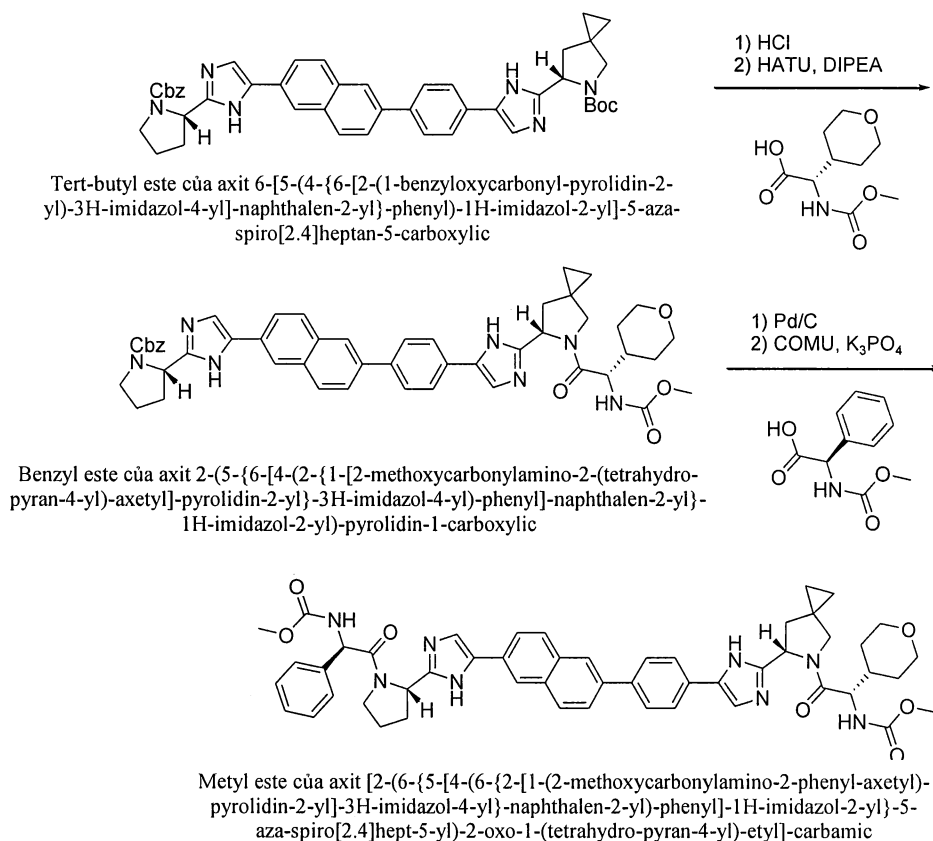
Benzyl este của axit 6-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carboxylic

Benzyl este của axit 6-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carboxylic (3,05g, 84%) được điều chế tiếp theo quy trình điều chế tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic, bằng cách thay thế tert-butyl 5-este của axit 5-Aza-spiro[2.4]heptan-5,6-dicarboxylic cho tert-butyl 1-este của axit Pyrrolidin-1,2-dicarboxylic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₆H₃₆BN₃O₄: 465,28 (M⁺); Phát hiện: 466,64 (M+H⁺).

Metyl este của axit [1-(6-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(6-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic (0,10g, 34%) được điều chế tiếp theo quy trình điều chế metyl este của axit [2-(4,4-diflo-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic, bằng cách thay thế 2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyric axit cho axit methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic và benzyl este của axit 6-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carboxylic cho benzyl este của axit 4,4-diflo-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₂N₈O₆: 848,40 (M⁺); Phát hiện: 849,96 (M+H⁺).

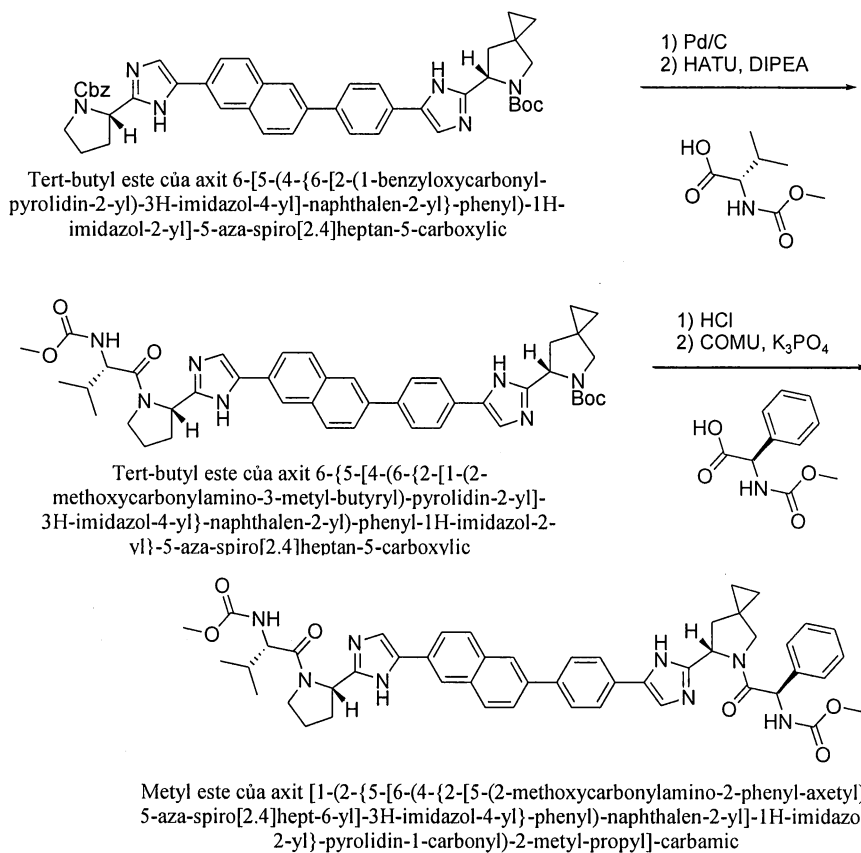
Ví dụ FC



Metyl este của axit [2-(6-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]hept-5-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic

Metyl este của axit [2-(6-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]hept-5-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic (0,10g, 44%) được điều chế tiếp theo phương pháp điều chế [2-(4,4-diflo-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic metyl este của axit, bằng cách thay thế benzyl este của axit 6-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carboxylic cho benzyl este của axit 4,4-diflo-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₁H₅₄N₈O₇: 890,41 (M⁺); Phát hiện: 891,99 (M+H⁺).

Ví dụ FD

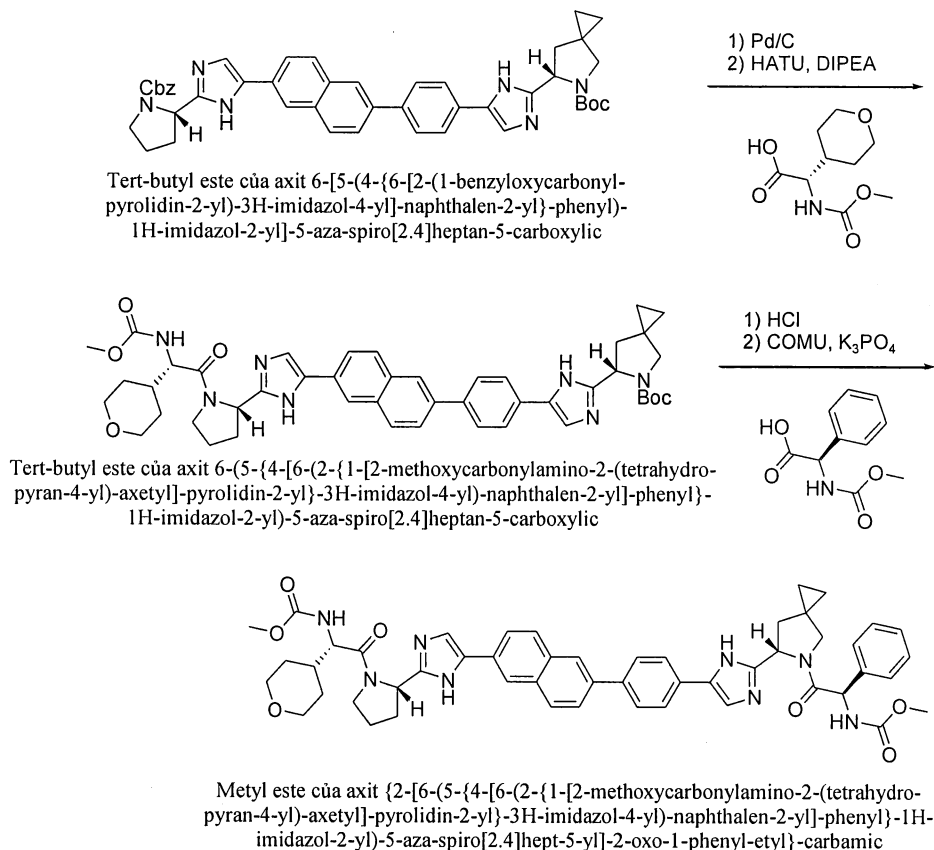


Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3H-imidazol-4-yl]-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-metyl este của axit methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3H-imidazol-4-yl]-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic (0,08g, 28%) được điều chế tiếp theo quy trình điều chế {2-[4,4-diflo-2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyl-etyl}-carbamic metyl este của axit, bằng cách thay thế axit 2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyril cho axit methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic và tert-butyl este của axit 6-[5-(4-{6-[2-(1-benzyloxycarbonyl-pyrolidin-2-yl)-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl]-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carboxylic cho tert-butyl este của axit 2-[5-(4-{6-[2-(1-benzyloxycarbonyl-pyrolidin-2-yl)-3H-imidazol-

4-yl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-4,4-diflo-pyrolidin-1-carboxylic.
 LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₂N₈O₆: 848,40 (M⁺); Phát hiện: 849,95 (M+H⁺).

Ví dụ FE

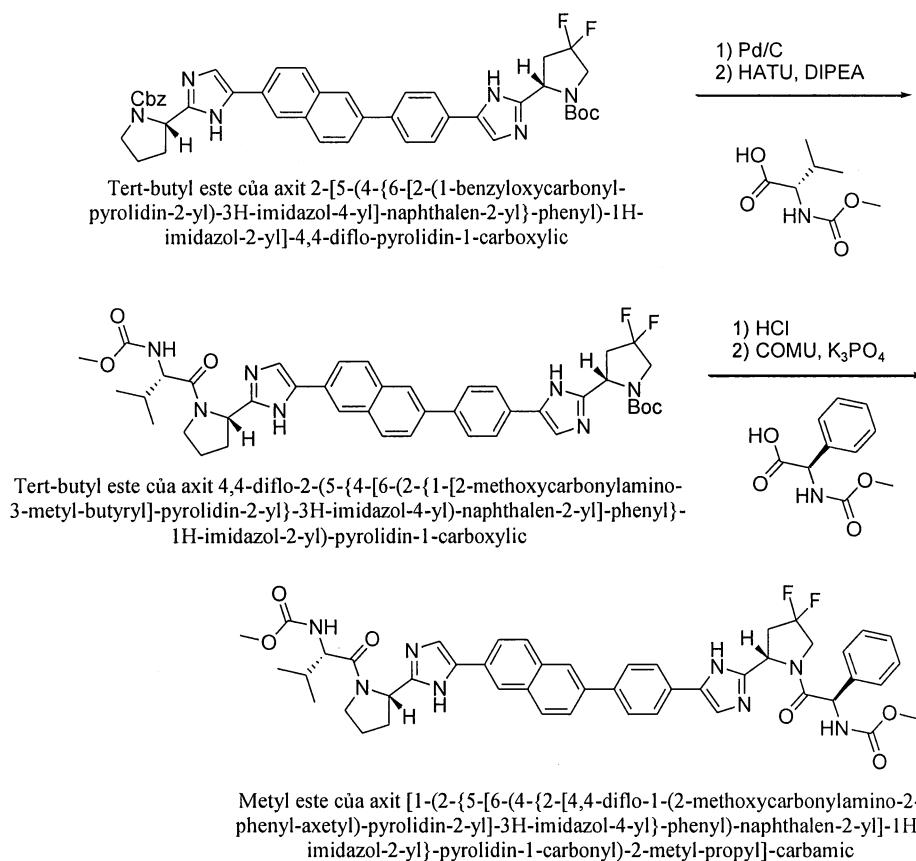


Metyl este của axit {2-[6-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-5-aza-spiro[2.4]hept-5-yl]-2-oxo-1-phenyl-etyl}-carbamic

Metyl este của axit {2-[6-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-5-aza-spiro[2.4]hept-5-yl]-2-oxo-1-phenyl-etyl}-carbamic (0,09g, 33%) được điều chế tiếp theo quy trình điều chế metyl este của axit {2-[4,4-diflo-2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyl-etyl}-carbamic, bằng cách thay thế tert-butyl este của axit 6-[5-(4-{6-[2-(1-benzyloxycarbonyl-pyrolidin-2-yl)-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-1H-

imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carboxylic cho tert-butyl este của axit 2-[5-(4-{6-[2-(1-benzyloxycarbonyl-pyrolidin-2-yl)-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-4,4-diflo-pyrolidin-1-carboxylic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₁H₅₄N₈O₇: 890,41 (M⁺); Phát hiện: 891,96 (M+H⁺).

Ví dụ FF

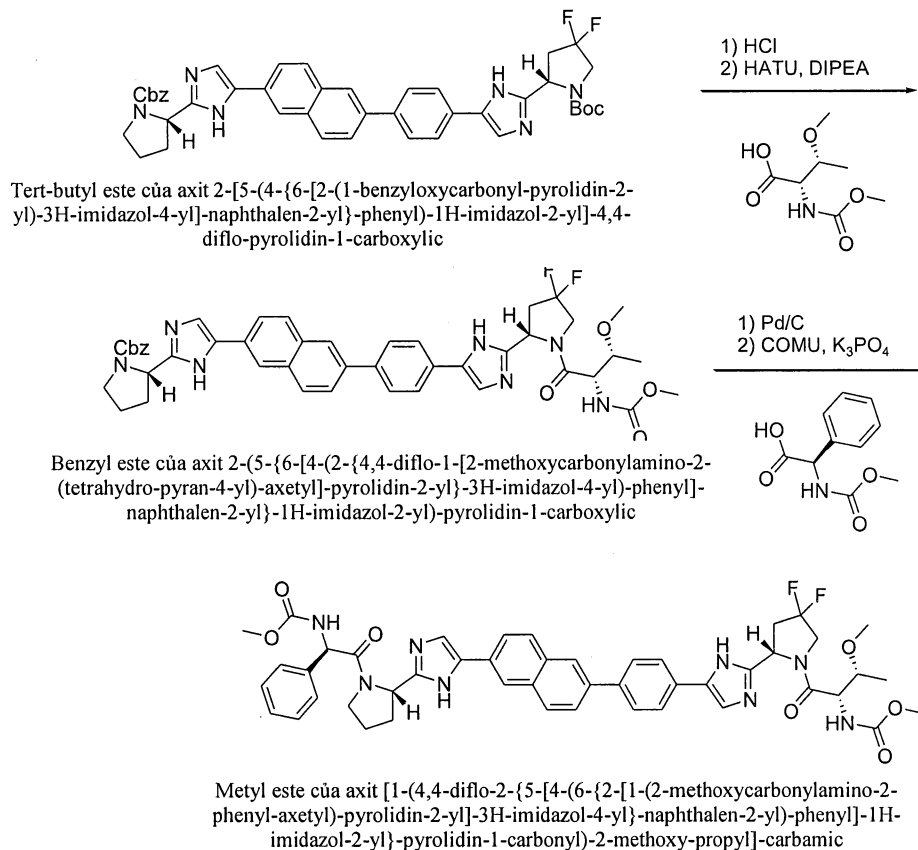


Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4,4-diflo-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4,4-diflo-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic (0,05g, 17%) được điều chế tiếp theo quy trình điều chế metyl este của axit {2-[4,4-diflo-2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyl-etyl}-carbamic, bằng cách thay thế axit 2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyric cho axit

methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-acetic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₄₈F₂N₈O₆: 858,37 (M⁺); Phát hiện: 859,92 (M+H⁺).

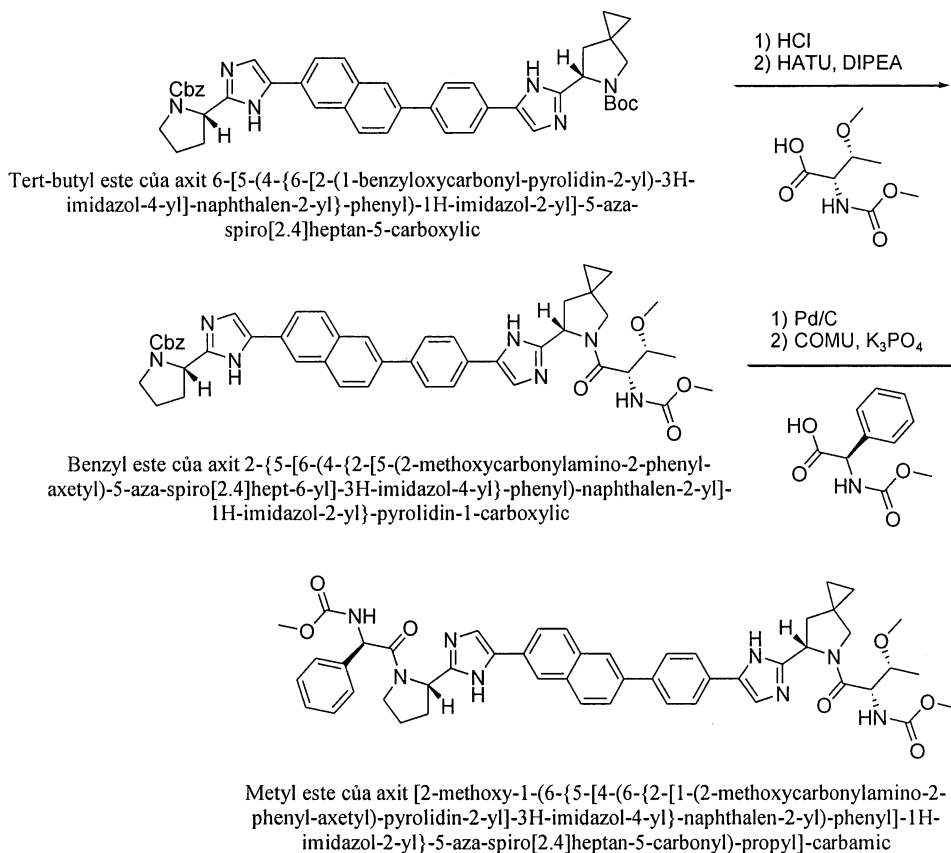
Ví dụ FG



Metyl este của axit [1-(4,4-diflo-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-methoxy-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(4,4-diflo-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-methoxy-propyl]-carbamic (0,07g, 23%) được điều chế tiếp theo quy trình điều chế metyl este của axit [2-(4,4-diflo-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic, bằng cách thay thế axit 3-methoxy-2-methoxycarbonylamino-butyric cho axit methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-acetic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₄₈F₂N₈O₇: 874,36 (M⁺); Phát hiện: 875,90 (M+H⁺).

Ví dụ FH

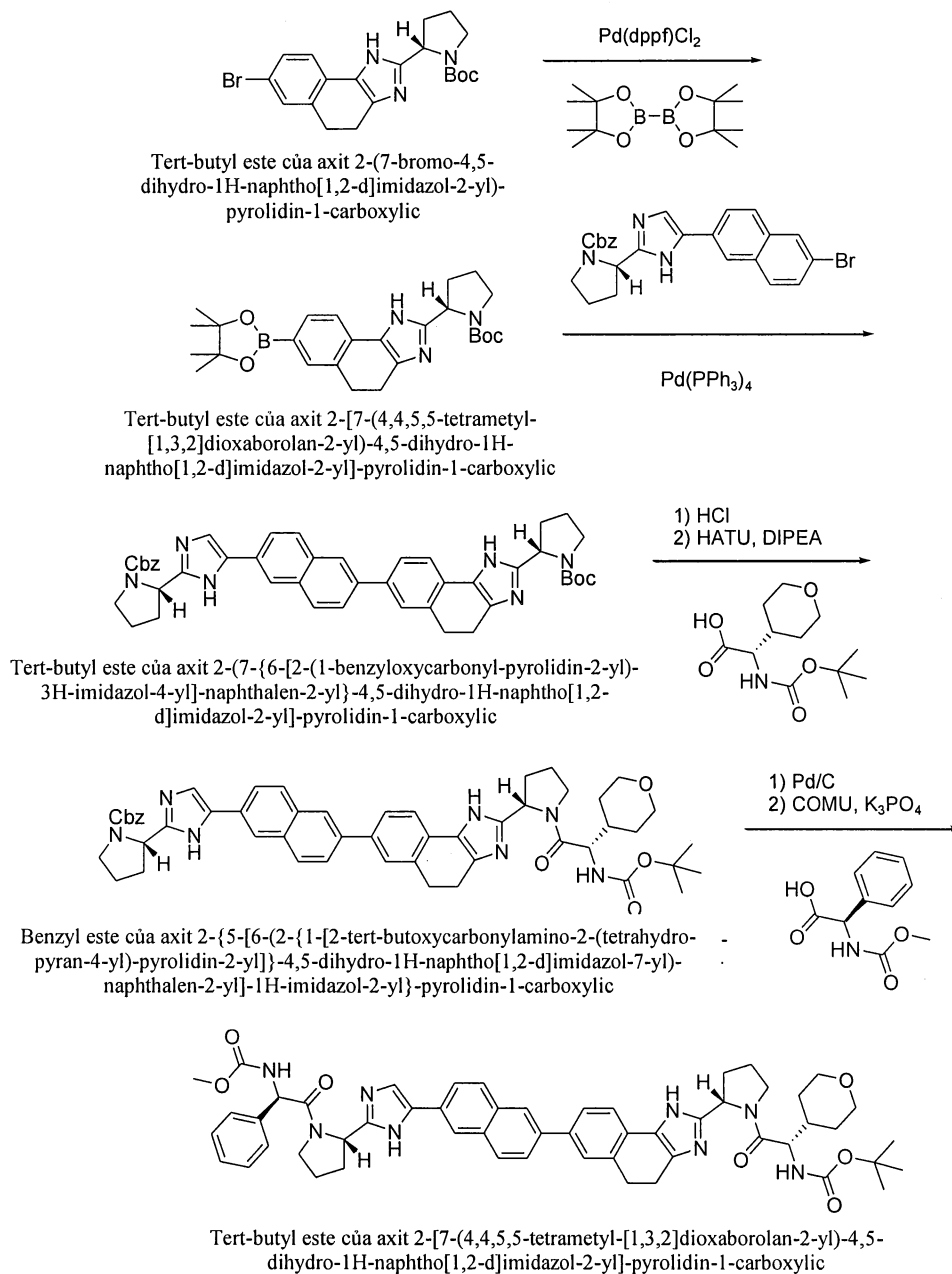


Metyl este của axit [2-methoxy-1-(6-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carbonyl)-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [2-methoxy-1-(6-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carbonyl)-propyl]-carbamic (0,09g, 29%) được điều chế tiếp theo quy trình điều chế metyl este của axit [2-(4,4-diflo-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic, bằng cách thay thế axit 3-methoxy-2-methoxycarbonylamino-butyric cho axit methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic và 6-[5-(4-{6-[2-(1-tert-butyl este của axit benzyloxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carboxylic cho tert-butyl este của axit 2-[5-(4-{6-[2-(1-benzyloxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-

phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-4,4-diflo-pyrolidin-1-carboxylic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₂N₈O₇: 864,40 (M⁺); Phát hiện: 865,97 (M+H⁺).

Ví dụ FI



Tert-butyl este của axit 2-[7-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carboxylic

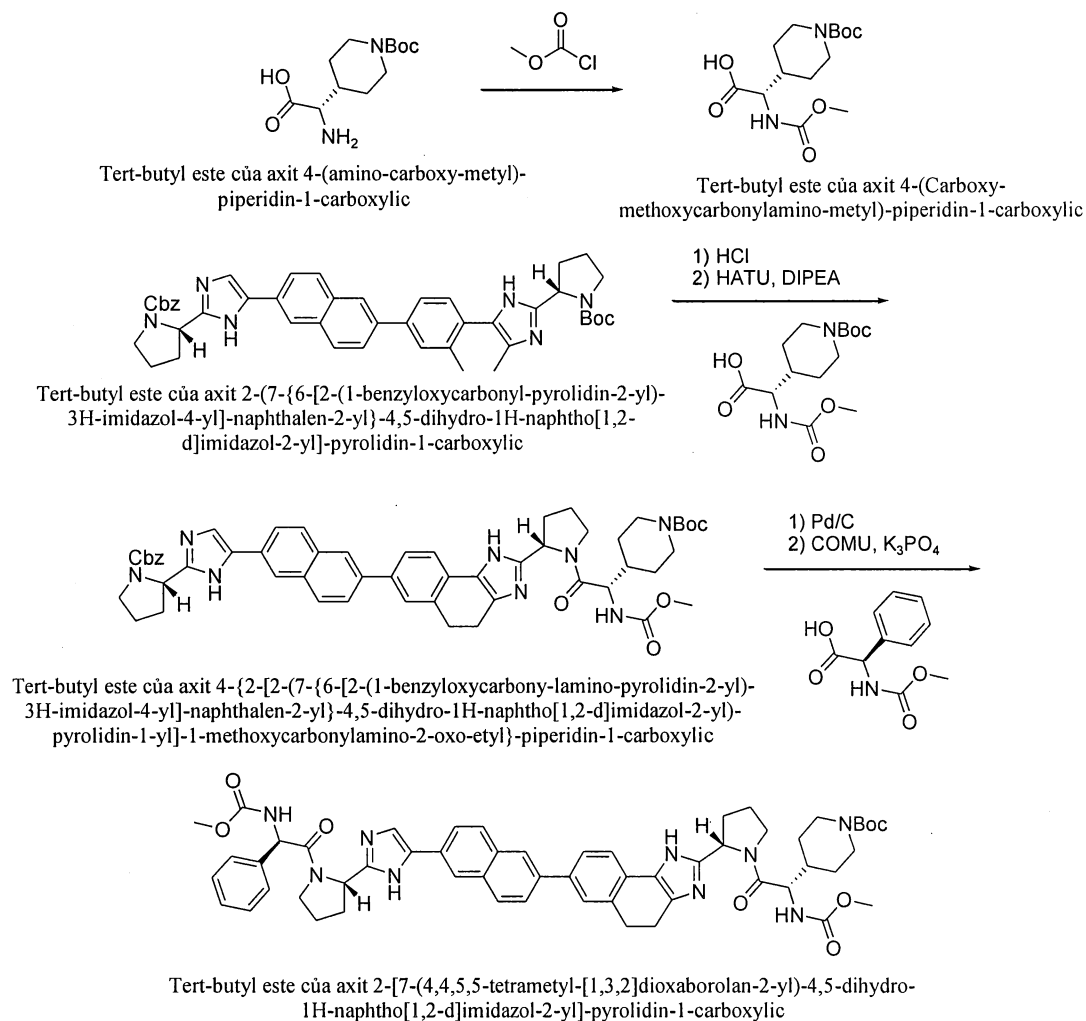
Tert-butyl este của axit 2-(7-bromo-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-pyrolidin-1-carboxylic (2,00g, 7,17mmol) trong Dioxan (19ml) được bổ sung vào 4,4,5,5,4',4',5',5'-Octametyl-2,2'-bi(1,3,2)dioxaborolan (1,82g, 7,17mmol) và 1,1'-

Bis(diphenylphosphino)ferrocendiclorua paladi (0,18g, 0,24mmol). Dung dịch được loại khí bằng acgon trong 5 phút, đun nóng, và khuấy đến 85°C (bể dầu, bên ngoài) trong 3 giờ. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc. Chất kết tủa được lọc qua xelit và phần nước lọc được cô đặc. Dầu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, 20 đến 100% EtOAc (10% MeOH) trong hexan) để tạo ra tert-butyl este của axit 2-[7-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carboxylic (1,82g, 82%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₆H₃₆BN₃O₄: 465,28 (M⁺); Phát hiện: 466,54 (M+H⁺).

Tert-butyl este của axit [2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-yl}-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic

Tert-butyl este của axit [2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-yl}-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic (0,04g, 18%) được điều chế tiếp theo quy trình điều chế metyl este của axit [2-(4,4-diflo-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic, bằng cách thay thế axit tert-butoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic cho axit methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic và tert-butyl este của axit 2-[7-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carboxylic cho benzyl este của axit 4,4-diflo-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₄H₆₀N₈O₇: 932,46 (M⁺); Phát hiện: 933,95 (M+H⁺).

Ví dụ FJ



Tert-butyl este của axit 4-(Carboxy-methoxycarbonylamino-metyl)-piperidin-1-carboxylic

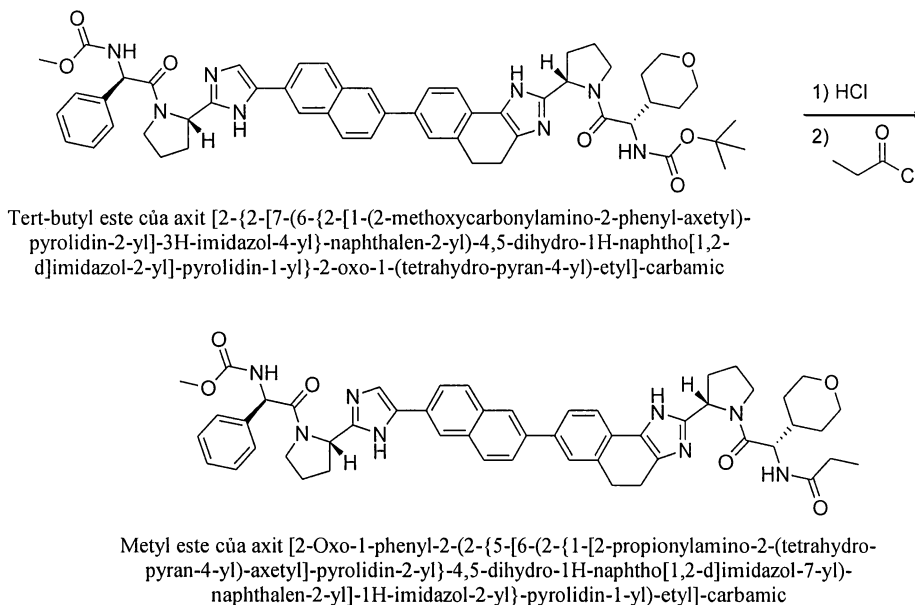
Tert-butyl este của axit 4-(Carboxy-methoxycarbonylamino-metyl)-piperidin-1-carboxylic (1,2g, 97%) được điều chế tiếp theo quy trình điều chế 2-axit methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionic, bằng cách thay thế tert-butyl este của axit 4-(amino-carboxy-metyl)-piperidin-1-carboxylic cho axit 2-amino-2-phenyl-propionic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₁₄H₂₄N₂O₆: 316,16 (M⁺); Phát hiện: 339,02 (M+Na⁺).

Metyl este của axit (2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-yl}-2-oxo-1-tert-butoxycarbonylpiperidin-4-yl-etyl)-

carbamic

Metyl este của axit (2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-1-tert-butoxycarbonylpiperidin-4-yl-etyl)-carbamic (0,05g, 20%) được điều chế tiếp theo quy trình điều chế [2-(4,4- metyl este của axit diflo-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic, bằng cách thay thế tert-butyl este của axit 4-(Carboxy-methoxycarbonylamino-metyl)-piperidin-1-carboxylic cho methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic axit và tert-butyl este của axit 2-[7-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carboxylic cho benzyl este của axit 4,4-diflo-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₆H₆₃N₉O₈: 989,48 (M⁺); Phát hiện: 991,11 (M+H⁺).

Ví dụ FK

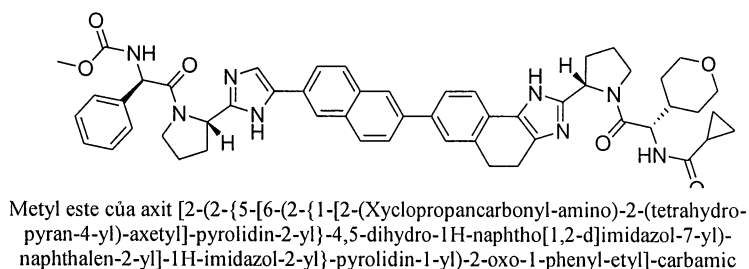
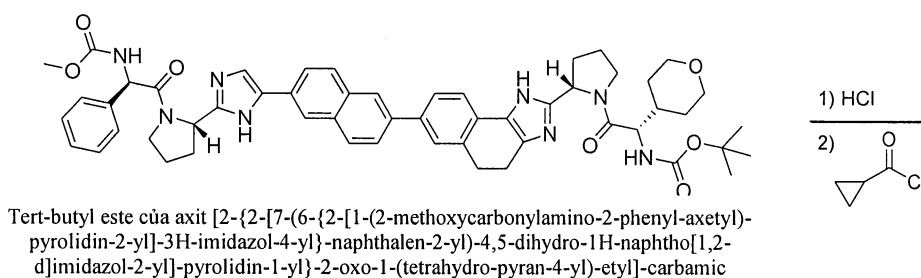


Metyl este của axit [2-Oxo-1-phenyl-2-(2-{5-[6-(2-{1-[2-propionylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-yl)-etyl]-carbamic

Tert-butyl este của axit [2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-

axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-yl}-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic (0,018g, 0,020mmol) trong CH_2Cl_2 (0,25ml) và MeOH (0,03ml) được bổ sung vào HCl (trong dioxan, 4M, 0,05ml, 0,2mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày và được cô đặc đến khan. Chất rắn thu được được hòa tan trong DMF (0,5ml). Bổ sung thêm DIPEA (0,02ml, 0,12mmol) và propionyl clorua (0,003ml, 0,03mmol), và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp trên được tinh chế bằng HPLC (Gemini, 15 đến 60% MeCN trong nước (0,1% TFA)) và làm khô lạnh để tạo ra metyl este của axit [2-Oxo-1-phenyl-2-(2-{5-[6-(2-{1-[2-propionylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl}-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-yl)-etyl]-carbamic (0,01g, 44%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{52}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{O}_6$: 888,43 (M^+); Phát hiện: 890,07 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ FL

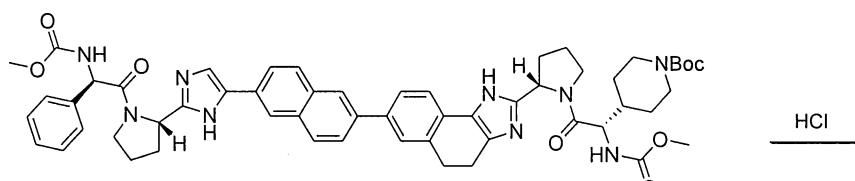


Metyl este của axit [2-(2-{5-[6-(2-{1-[2-(Xyclopropancarbonyl-amino)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl}-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]-carbamic

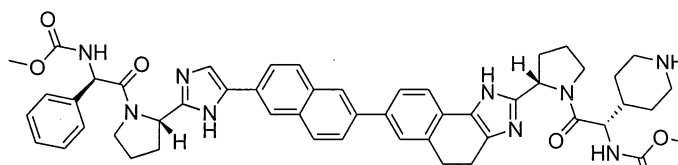
Metyl este của axit [2-(2-{5-[6-(2-{1-[2-(xyclopropancarbonyl-amino)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl}-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]-carbamic

(0,01g, 38%) được điều chế tiếp theo quy trình điều chế [2-Oxo-1-phenyl-2-(2-{5-[6-(2-{1-[2-propionylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-yl)-etyl]-carbamic, bằng cách thay thế xyclopropancarbonyl clorua cho propionyl clorua. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₃H₅₆N₈O₆: 900,43 (M⁺); Phát hiện: 902,07 (M+H⁺).

Ví dụ FM



Metyl este của axit (2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-1-tert-butoxycarbonylpiperidin-4-yl-etyl)-carbamic



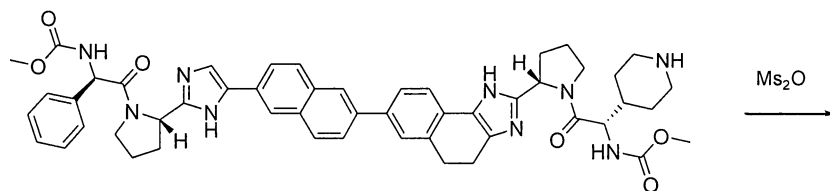
Metyl este của axit (2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-1-piperidin-4-yl-etyl)-carbamic

Metyl este của axit (2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-1-piperidin-4-yl-etyl)-carbamic

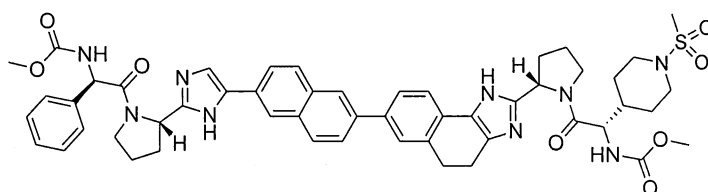
Metyl este của axit (2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-1-tert-butoxycarbonylpiperidin-4-yl-etyl)-carbamic (0,025g, 0,025mmol) trong CH₂Cl₂ (0,25ml) và MeOH (0,025ml) được bổ sung vào HCl (trong dioxan, 0,12ml, 0,48mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày và được cô đặc đến khô. Dầu thô được tinh chế bằng HPLC (Gemini, 15 đến 50% MeCN trong nước (0,1% TFA)) và đóng băng để tạo ra (2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-metyl este của axit methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-1-piperidin-4-yl-etyl)-carbamic (0,015g, 66%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₁H₅₅N₉O₆:

889,43 (M^+); Phát hiện: 890,29 ($M+H^+$).

Ví dụ FN



Metyl este của axit (2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-1-piperidin-4-yl-etyl)-carbamic

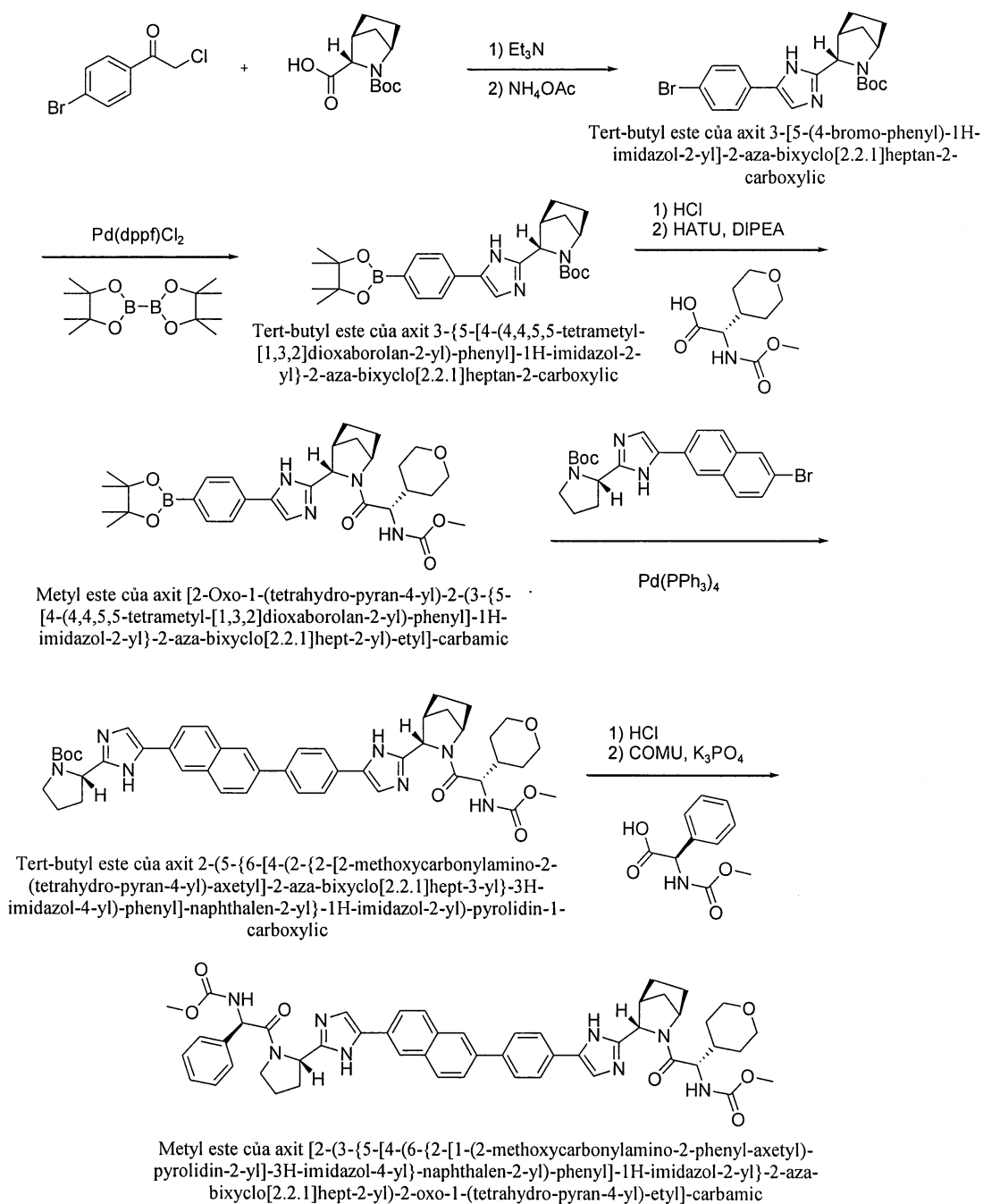


Metyl este của axit (1-(1-Metansulfonyl-piperidin-4-yl)-2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-etyl)-carbamic

Metyl este của axit (1-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yl)-2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-etyl)-carbamic

Metyl este của axit (2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-1-piperidin-4-yl-etyl)-carbamic (0,022g, 0,025mmol) trong CH_2Cl_2 (0,5ml) và DMF (0,5ml) được bổ sung vào DIPEA (0,025ml, 0,14mol) và metansulfonic anhydrit (0,007g, 0,04mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được cô đặc. Dầu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Gemini, 15 đến 60% MeCN trong nước (0,1% TFA)) và được làm khô lạnh để tạo ra metyl este của axit (1-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yl)-2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-etyl)-carbamic (0,01g, 46%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $C_{52}H_{57}N_9O_8S$: 967,41 (M^+); Phát hiện: 969,19 ($M+H^+$).

Ví dụ FO



Tert-butyl este của axit 3-[5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl]-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic

Tert-butyl este của axit 3-[5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl]-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic được điều chế tiếp theo phương pháp điều chế tert-butyl este của axit 2-[5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carboxylic, bằng cách

thay thế tert-butyl 2-este của axit 2-Aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxylic cho tert-butyl 1-este của axit Pyrolidin-1,2-dicarboxylic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₆H₃₆BN₃O₄: 465.28 (M⁺); Phát hiện: 466.21 (M+H⁺).

Metyl este của axit [2-Oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-2-(3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl)-etyl]-carbamic

Tert-butyl este của axit 3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (0,25g, 0,54mmol) trong CH₂Cl₂ (5ml) và MeOH (0,5ml) được bổ sung vào HCl (trong dioxan, 4M, 1,35ml, 5,40mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và được cô đặc đến khô. Chất rắn thu được được hòa tan trong CH₂Cl₂ (5ml) và DMF (1ml). Axit methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic (0,15g, 0,71mmol), COMU (0,25g, 0,59mmol), và DIPEA (0,50ml, 0,59mmol) được bổ sung vào, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng natri bicarbonat và dung dịch NaCl bão hòa. Các lớp chứa nước được tách chiết lại bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô đặc. Dầu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, 10 đến 100% EtOAc (10% MeOH) trong hexan) để tạo ra metyl este của axit [2-Oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-2-(3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl)-etyl]-carbamic (dưới dạng 0,24g, hiệu suất 79%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₃₀H₄₁BN₄O₆: 564,31 (M⁺); Phát hiện: 565,40 (M+H⁺).

Tert-butyl este của axit 2-(5-{6-[4-(2-{2-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-3-yl}-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrolidin-1-carboxylic

Metyl este của axit [2-Oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-2-(3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl)-etyl]-carbamic (0,24g, 0,42mmol) trong DME (2,5ml) được bổ sung vào tert-butyl este của axit 2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-

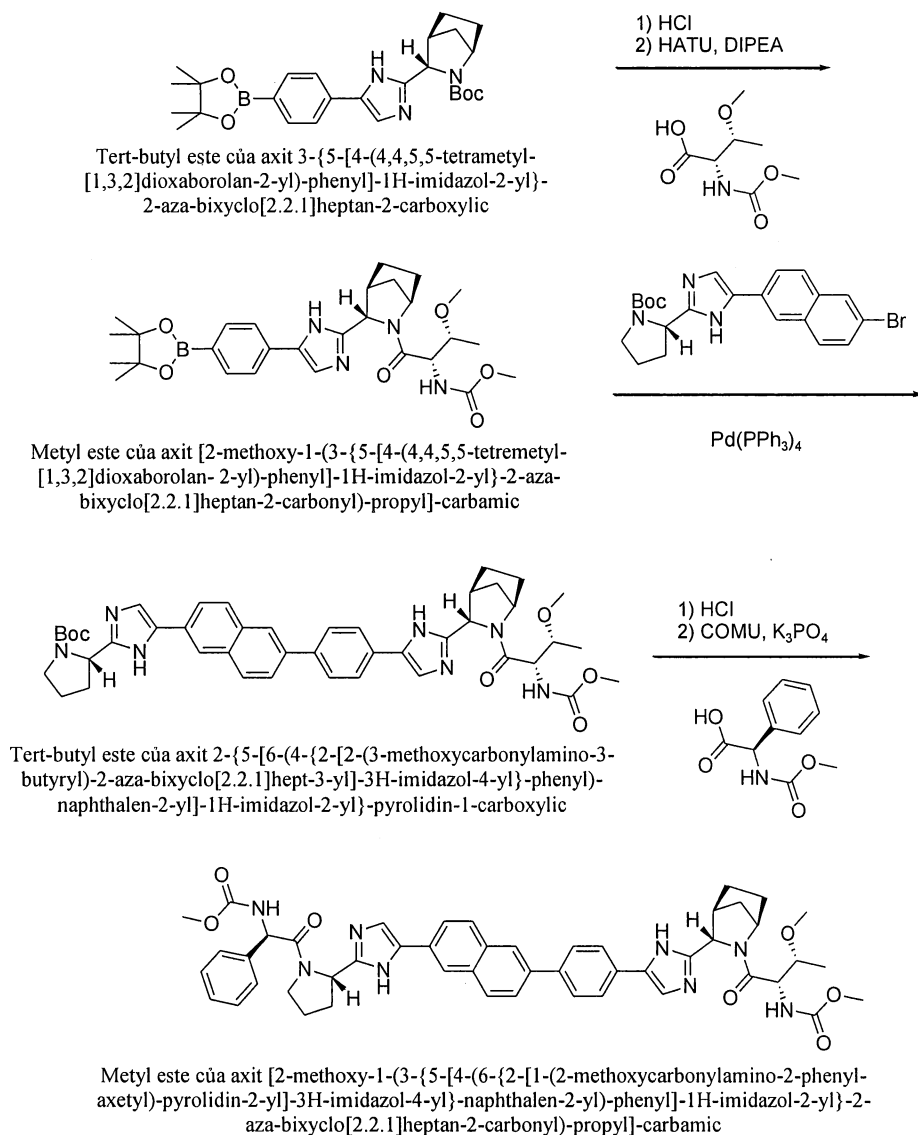
pyrrolidin-1-carboxylic (0,19g, 0,43mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,03g, 0,02mmol) và kali phosphat chứa nước (2M, 0,65ml, 1,3mmol). Dung dịch được loại khí bằng acgon trong 15 phút và được đun nóng lên 80°C trong 18 giờ cùng với khuấy. Dung dịch được làm lạnh và được cô đặc. Dầu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, 30 đến 100% EtOAc (10% MeOH) trong hexan đến 50% MeOH trong EtOAc) để tạo ra 2-(5-{6-[4-(2-{2-[2- tert-butyl este của axit methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-3-yl}-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carboxylic (dưới dạng 0,26g, hiệu suất 76%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₆H₅₃N₇O₆: 799,41 (M⁺); Phát hiện: 800,4 (M+H⁺).

Metyl este của axit [2-(3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic

Tert-butyl este của axit 2-(5-{6-[4-(2-{2-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-3-yl}-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carboxylic (0,26g, 0,32mmol) trong CH₂Cl₂ (3,5ml) và MeOH (0,2ml) được bổ sung vào HCl (trong dioxan, 4M, 1,6ml, 6,4mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và được cô đặc. Chất rắn thu được được hòa tan trong CH₂Cl₂ (3,5ml) và DMF (0,5ml). Axit methoxycarbonylamino-phenyl-axetic (0,08g, 0,39mmol) và DIPEA (0,250ml, 1,43mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C (bên ngoài, đá lạnh). COMU (0,16g, 0,36mmol) được bổ sung vào và phản ứng được khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và được rửa bằng natri bicarbonat bão hòa và dung dịch NaCl. Các lớp chứa nước được tách chiết lại bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ được cô đặc. Dầu thô được tinh chế bằng HPLC (Gemini, 15 đến 60% MeCN trong nước (0,1% TFA)). Các phân đoạn đã kết hợp được cô đặc cho đến khi còn lại lớp chứa nước. Lượng nhỏ MeOH được bổ sung vào để dung dịch đồng nhất trước khi nó được bazơ hóa bằng natri bicarbonat bão hòa. Lọc kết tủa thu được, rửa bằng nước, và làm khô chân không để tạo ra metyl este của axit [2-(3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-

2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethyl]-carbamic (dưới dạng 0,21g, hiệu suất 72%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₁H₅₄N₈O₇: 890,41 (M⁺); Phát hiện: 891,95 (M+H⁺).

Ví dụ FP

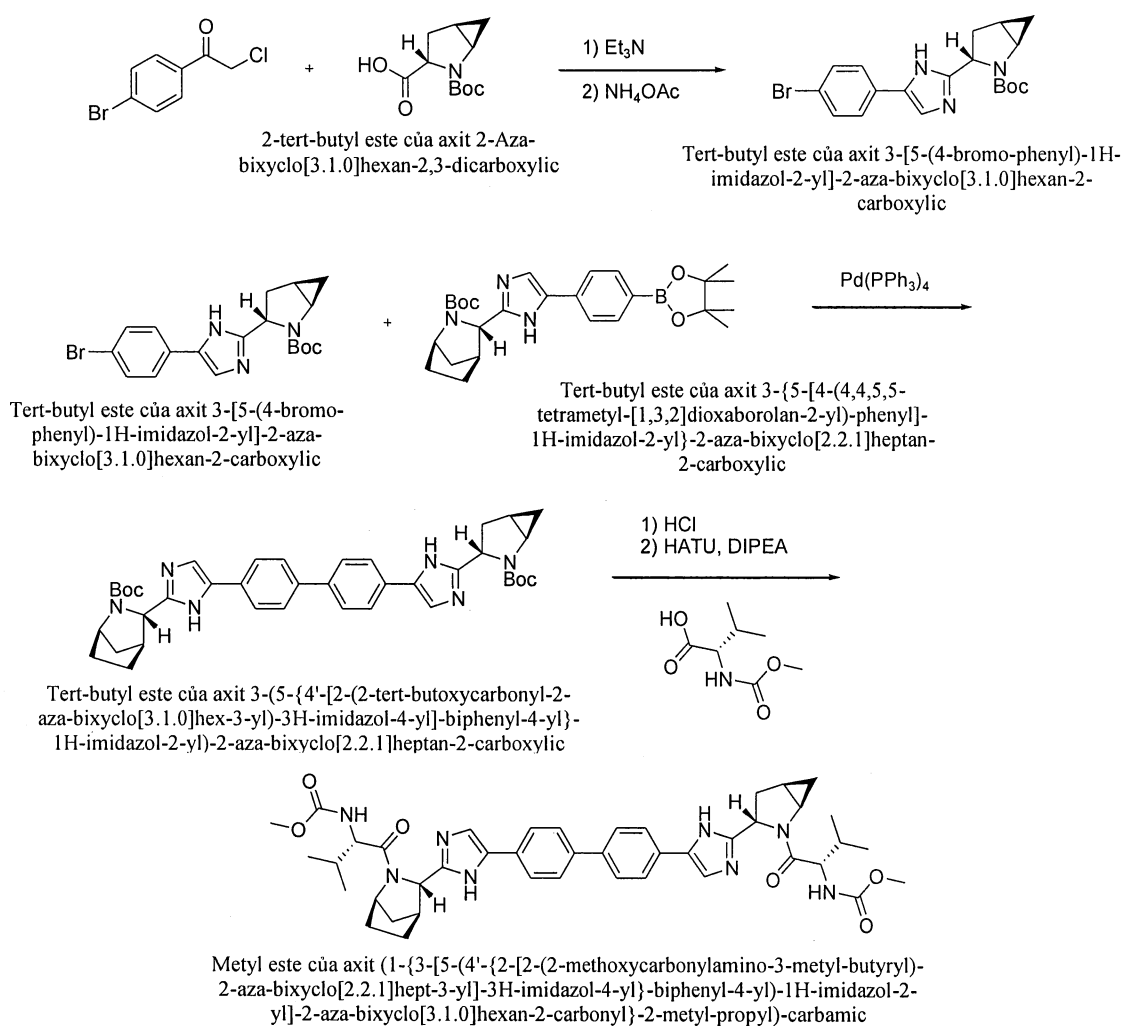


Metyl este của axit [2-methoxy-1-(3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carbonyl)-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [2-methoxy-1-(3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carbonyl)-propyl]-carbamic (0,18g, 39%) được điều

chế tiếp theo quy trình điều chế methyl este của axit [2-(3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic, bằng cách thay thế axit 3-methoxy-2-methoxycarbonylamino-butyríc cho axit methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₂N₈O₇: 864,40 (M⁺); Phát hiện: 865,87 (M+H⁺).

Ví dụ FQ



Tert-butyl este của axit 3-[5-(4-bromo-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic

Tert-butyl este của axit 3-[5-(4-bromo-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (0,16g, 60%) được điều chế tiếp theo quy trình điều chế tert-butyl este của axit 2-[5-(4-bromo-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carboxylic,

bằng cách thay thế tert-butyl 2-este của axit 2-Aza-bixyclo[3.1.0]hexan-2,3-dicarboxylic cho tert-butyl 1-este của axit Pyrolidin-1,2-dicarboxylic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₁₉H₂₂BrN₃O₂: 403,09 (M⁺); Phát hiện: 404,76 (M+H⁺).

Tert-butyl este của axit 3-(5-{4'-[2-(2-tert-butoxycarbonyl-2-aza-bixyclo[3.1.0]hex-3-yl)-3H-imidazol-4-yl]-biphenyl-4-yl}-1H-imidazol-2-yl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic

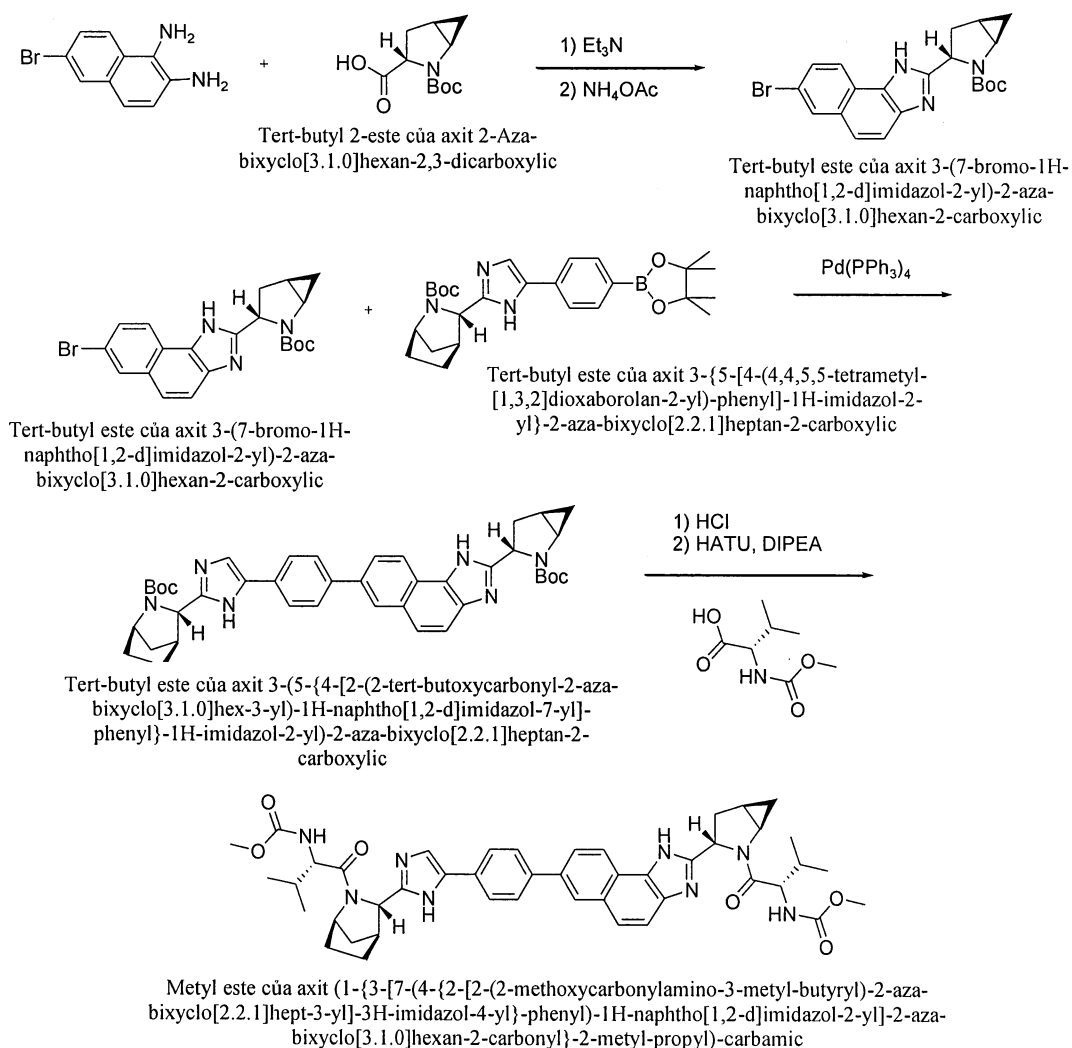
Tert-butyl este của axit 3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (0,19g, 0,41mmol) trong DME (2.0ml) được bổ sung vào tert-butyl este của axit 3-[5-(4-bromo-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (0,16g, 0,41mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,05g, 0,04mmol) và kali phosphat chứa nước (2M, 0,60ml, 1,2mmol). Dung dịch được loại khí bằng acgon trong 15 phút và được đun nóng lên 80°C trong 18 giờ. Dung dịch được làm lạnh, được pha loãng bằng EtOAc và lọc. Phần nước lọc được rửa bằng nước và dung dịch NaCl. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc. Dầu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, 30 đến 100% EtOAc (10% MeOH) trong hexan đến 80% MeOH trong EtOAc). Phân đoạn mong muốn được cô đặc và được kết hợp với chất rắn đã lọc để tạo ra tert-butyl este của axit 3-(5-{4'-[2-(2-tert-butoxycarbonyl-2-aza-bixyclo[3.1.0]hex-3-yl)-3H-imidazol-4-yl]-biphenyl-4-yl}-1H-imidazol-2-yl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (0,17g, 62%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₃₉H₄₆N₆O₄: 662,36 (M⁺); Phát hiện: 663,39 (M+H⁺).

Metyl este của axit (1-{3-[5-(4'-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3H-imidazol-4-yl]-biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-2-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic

Tert-butyl este của axit 3-(5-{4'-[2-(2-tert-butoxycarbonyl-2-aza-bixyclo[3.1.0]hex-3-yl)-3H-imidazol-4-yl]-biphenyl-4-yl}-1H-imidazol-2-yl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (0,17g, 0,25mmol) trong CH₂Cl₂ (3,0ml) và MeOH (0,5ml) được bổ sung vào HCl (trong dioxan, 4M, 2,0ml, 8,0mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ, sau đó ở 50°C (bên ngoài, bể dầu) trong 1 giờ. Dung dịch

được làm lạnh và được cô đặc. Chất rắn thu được được hòa tan trong CH_2Cl_2 (3,0ml) và DMF (0,5ml). Axit 2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyríc (0,12g, 0,56mmol), HATU (0,21g, 0,54mmol), và DIPEA (0,4ml, 2,29mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được cô đặc. Dầu thô được tinh chế bằng HPLC (Gemini, 15 đến 50% MeCN trong nước (0,1% TFA)). Các phân đoạn đã kết hợp được cô đặc đến khi lớp chứa nước còn lại. Một lượng nhỏ MeOH được bổ sung vào để tạo dung dịch đồng nhất trước khi nó được bazơ hóa bằng natri bicarbonat bão hòa. Kết tủa thu được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô trong chân không để tạo ra methyl este của axit (1-{3-[5-(4'-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyril)-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3H-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-2-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic (dưới dạng 0,13g, hiệu suất 64%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_6$: 776.40 (M^+); Phát hiện: 777.64 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ FR



Tert-butyl este của axit 3-(7-bromo-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic

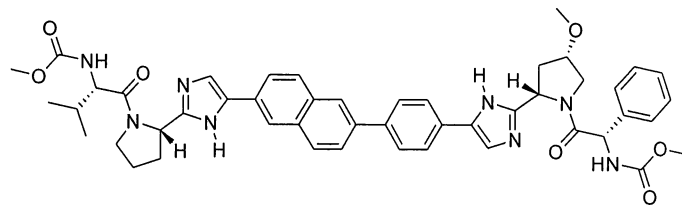
Tert-butyl 2-este của axit 2-Aza-bixyclo[3.1.0]hexan-2,3-dicarboxylic (0,08g, 0,34mmol) trong CH_2Cl_2 (3,5ml) được thêm 6-bromo-naphthalen-1,2-diamin (0,09g, 0,041mmol), HATU (0,16g, 0,43mmol), và DIPEA (0,3ml, 1,72mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch NaCl. Lớp chứa nước được tách chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và được phân tách. Dầu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , 10 đến 100% EtOAc (2% MeOH) trong hexan) để tạo ra dạng dầu được hòa tan trong AcOH (7,0ml). Hỗn hợp được khuấy ở 40°C (bể dầu, bên ngoài) trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và bazơ hóa chậm bằng natri bicarbonat bão hòa và NaOH (2N). Lớp hữu cơ được phân tách, làm khô bằng Na_2SO_4 , và được cô đặc. Dầu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , 10 đến 100% EtOAc (2% MeOH) trong hexan) để tạo ra tert-butyl este của axit 3-(7-bromo-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (dưới dạng 0,15g, hiệu suất 97%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 427,09 (M^+); Phát hiện: 428,35 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Metyl este của axit (1-{3-[7-(4-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-2-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-2-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic

Metyl este của axit (1-{3-[7-(4-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-2-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-2-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic (0,13g, 45%) được điều chế tiếp theo quy trình điều chế metyl este của axit (1-{3-[5-(4'-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3H-imidazol-4-yl}-biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-2-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic, bằng cách thay thế tert-butyl este của axit 3-(7-bromo-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic cho tert-butyl este của axit 3-[5-(4-bromo-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic. LCMS-

ESI⁺: được tính cho C₄₅H₅₂N₈O₆: 800,40 (M⁺); Phát hiện: 801,73 (M+H⁺).

Ví dụ FS

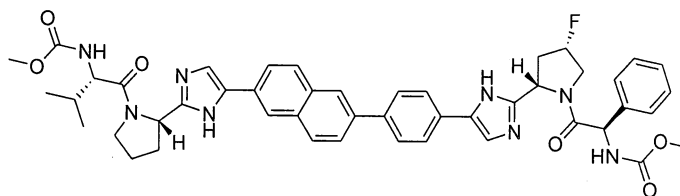


Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-methoxy-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-methoxy-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-methoxy-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic được điều chế tiếp theo quy trình điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic, bằng cách thay thế tert-butyl 1-este của axit 4-methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarboxylic cho tert-butyl 1-este của axit Pyrrolidin-1,2-dicarboxylic và axit methoxycarbonylamino-phenyl-axetic cho axit 2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₂N₈O₇: 852,40 (M⁺); Phát hiện: 853,43 (M+H⁺).

Ví dụ FT



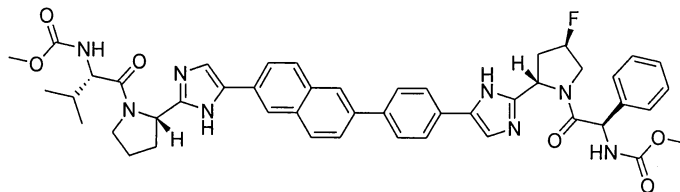
Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-flo-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-flo-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-

axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-flo-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic được điều chế tiếp theo quy trình điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic, bằng cách thay thế tert-butyl 1-este của axit 4-flo-pyrolidin-1,2-dicarboxylic cho Pyrolidin-1,2-dicarboxylic và axit methoxycarbonylamino-phenyl-axetic cho axit 2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₄₉FN₈O₆: 840,38 (M⁺); Phát hiện: 841,45 (M+H⁺).

Ví dụ FU



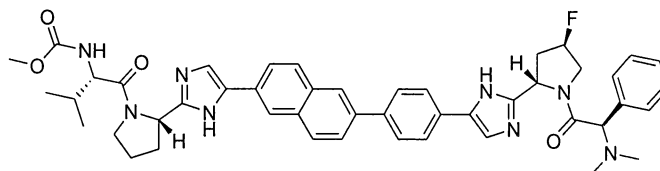
Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-flo-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-flo-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-flo-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic được điều chế tiếp theo quy trình điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic, bằng cách thay thế tert-butyl 1-este của axit 4-flo-pyrolidin-1,2-dicarboxylic cho tert-butyl 1-este của axit Pyrolidin-1,2-dicarboxylic và axit methoxycarbonylamino-phenyl-axetic cho axit 2-

methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₄₉FN₈O₆: 840,38 (M⁺); Phát hiện: 842,1 (M+H⁺).

Ví dụ FV

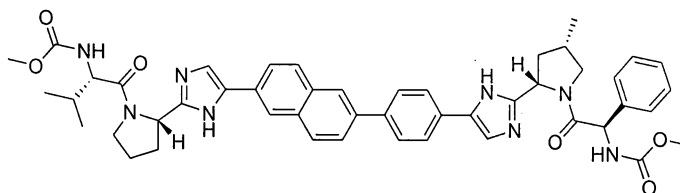


Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Dimethylamino-2-phenyl-axetyl)-4-flo-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Dimethylamino-2-phenyl-axetyl)-4-flo-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Dimethylamino-2-phenyl-axetyl)-4-flo-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic được điều chế tiếp theo quy trình điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic, bằng cách thay thế 4-flo-pyrolidin-1,2-dicarboxylic tert-butyl 1-este của axit cho tert-butyl 1-este của axit Pyrolidin-1,2-dicarboxylic và axit Dimethylamino-phenyl-axetic cho axit 2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₅₁FN₈O₄: 810,40 (M⁺); Phát hiện: 811,4 (M+H⁺).

Ví dụ FW

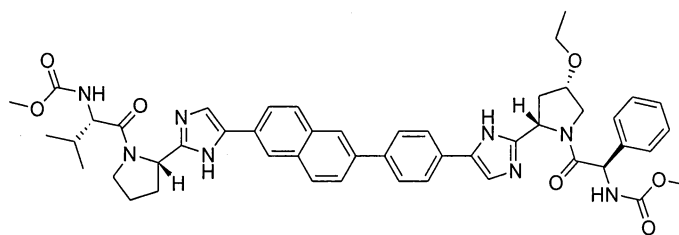


Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-4-metyl-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-4-metyl-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-4-metyl-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic được điều chế tiếp theo quy trình điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic, bằng cách thay thế tert-butyl 1-este của axit 4-Metyl-pyrolidin-1,2-dicarboxylic cho tert-butyl 1-este của axit Pyrolidin-1,2-dicarboxylic và axit methoxycarbonylamino-phenyl-axetic cho axit 2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₂N₈O₆: 836,40 (M⁺); Phát hiện: 837,70 (M+H⁺).

Ví dụ FX

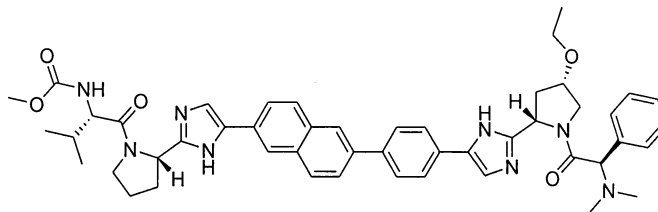


Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-ethoxy-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-ethoxy-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-ethoxy-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic được điều chế tiếp theo quy trình điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic, bằng cách thay thế tert-butyl 1-este của axit 4-ethoxy-pyrolidin-1,2-dicarboxylic cho tert-butyl 1-este của axit Pyrolidin-1,2-dicarboxylic và axit methoxycarbonylamino-phenyl-axetic cho 2- axit methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₄N₈O₇: 866,41 (M⁺); Phát hiện: 867,35 (M+H⁺).

Ví dụ FY

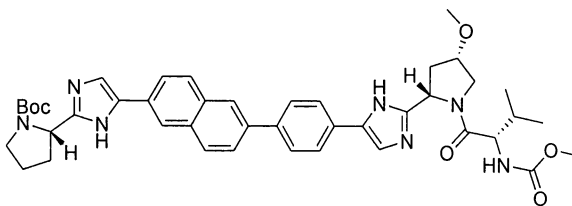


Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Dimethylamino-2-phenyl-axetyl)-4-ethoxy-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Dimethylamino-2-phenyl-axetyl)-4-ethoxy-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Dimethylamino-2-phenyl-axetyl)-4-ethoxy-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic được điều chế tiếp theo quy trình điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic, bằng cách thay thế tert-butyl 1-este của axit 4-ethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarboxylic cho tert-butyl 1-este của axit Pyrrolidin-1,2-dicarboxylic và axit Dimethylamino-phenyl-axetic cho axit 2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₆N₈O₅: 836,44 (M⁺); Phát hiện: 837,80 (M+H⁺).

Ví dụ FZ



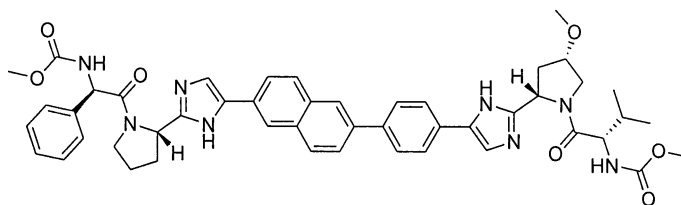
Tert-butyl este của axit 2-{5-[6-(4-{2-[4-methoxy-1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic

Tert-butyl este của axit 2-{5-[6-(4-{2-[4-methoxy-1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic

Tert-butyl este của axit 2-{5-[6-(4-{2-[4-methoxy-1-(2-methoxycarbonylamino-3-

metyl-buteryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic được điều chế tiếp theo quy trình điều chế tert-butyl este của axit 2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-buteryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic, bằng cách thay thế tert-butyl 1-este của axit 4-methoxy-pyrolidin-1,2-dicarboxylic cho tert-butyl 1-este của axit Pyrolidin-1,2-dicarboxylic.

Ví dụ GA

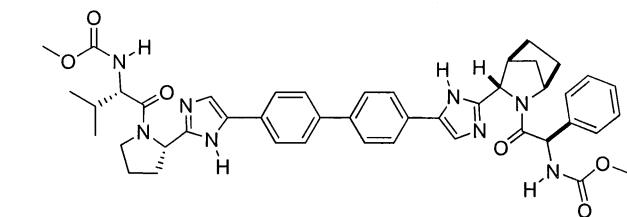


Metyl este của axit [1-(4-methoxy-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

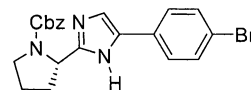
Metyl este của axit [1-(4-methoxy-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(4-methoxy-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic được điều chế tiếp theo quy trình điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic, bằng cách thay thế tert-butyl este của axit 2-{5-[6-(4-{2-[4-methoxy-1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-buteryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic cho tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-buteryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic và axit methoxycarbonylamino-phenyl-axetic cho axit 2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₂N₈O₇: 852.40 (M⁺); Phát hiện: 853.46 (M+H⁺).

Ví dụ GB



Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((1R,3S,4S)-2-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

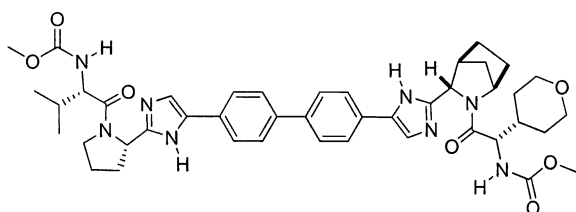


(S)-benzyl 2-(5-(4-bromophenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylate

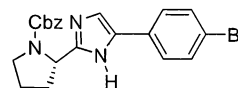
Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((1R,3S,4S)-2-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Hợp chất trên đây được điều chế như phương pháp đã mô tả để điều chế metyl este của axit {2-[4,4-diflo-2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyl-etyl}-carbamic, bằng cách thay thế (S)-benzyl 2-(5-(4-bromophenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat cho (S)-benzyl 2-(5-(6-bromnaphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat và tert-butyl 2-este của axit 2-Aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxylic cho tert-butyl 1-este của axit 4,4-diflo-pyrrolidin-1,2-dicarboxylic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₅H₅₁N₈O₆: 799,4; phát hiện [M+1]⁺: 799,4.

Ví dụ GC



Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

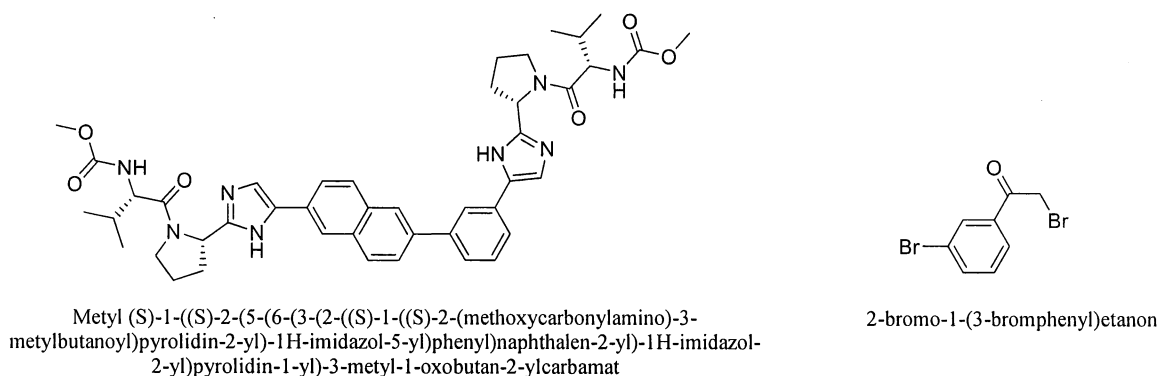


(S)-benzyl 2-(5-(4-bromophenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylate

Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Hợp chất trên đây được điều chế như phương pháp đã mô tả để điều chế metyl este của axit {2-[4,4-diflo-2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyl-etyl}-carbamic, bằng cách thay thế (S)-benzyl 2-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat cho (S)-benzyl 2-(5-(6-bromnaphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat, tert-butyl 2-este của axit 2-Aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxylic cho tert-butyl 1-este của axit 4,4-diflo-pyrolidin-1,2-dicarboxylic, và axit methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic cho axit methoxycarbonylamino-phenyl-axetic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₅₅N₈O₇: 807,4; phát hiện [M+1]⁺: 807,4.

Ví dụ GD

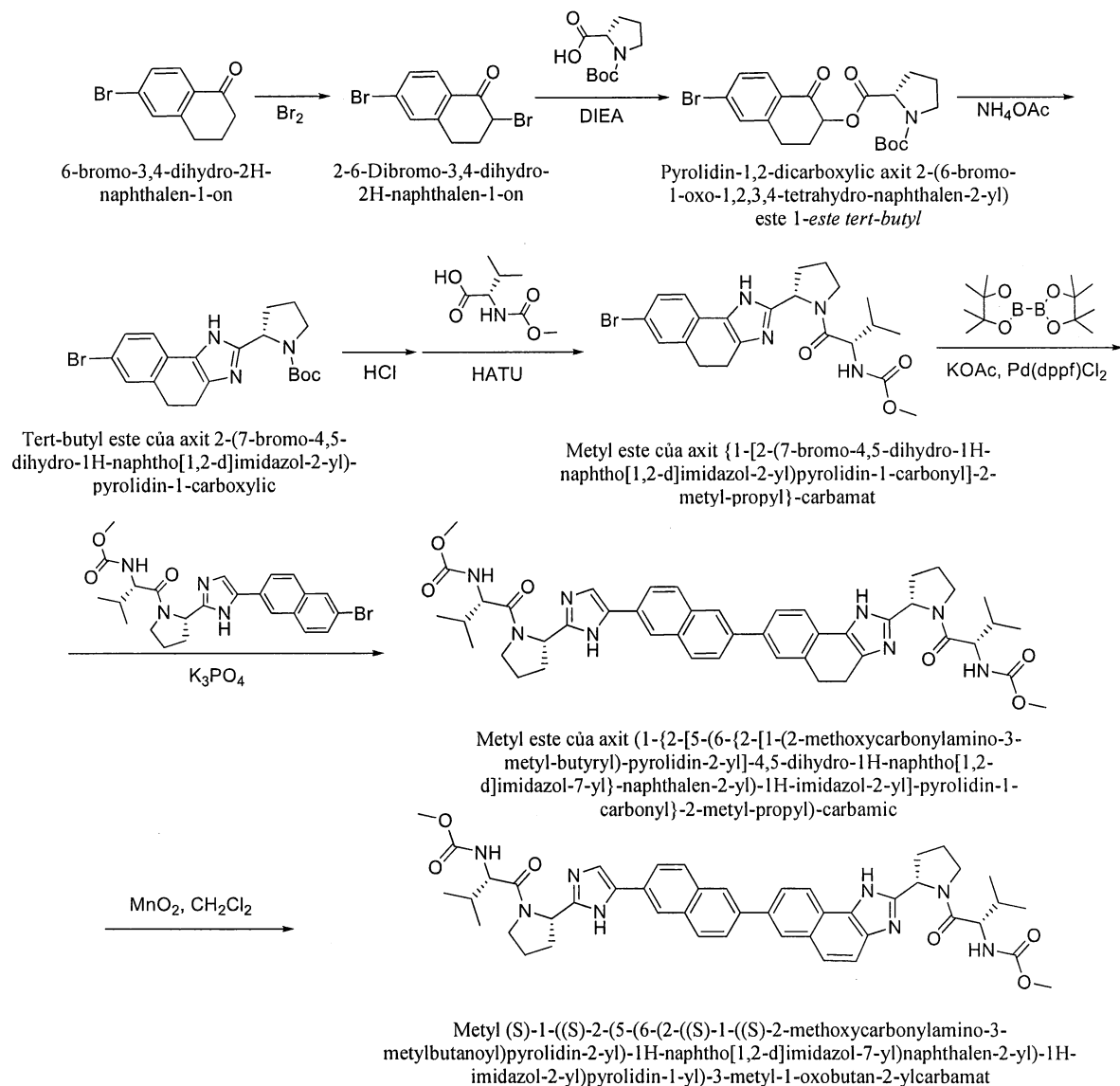


Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-(3-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát

Hợp chất trên đây được điều chế như phương pháp được mô tả để điều chế metyl este của axit [2-(3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic, bằng cách thay thế 2-bromo-1-(3-bromophenyl)etanon cho 1-(4-bromo-phenyl)-2-clo-etanon, tert-butyl 1-este của axit Pyrolidin-1,2-dicarboxylic cho tert-butyl 2-este của axit 2-Aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxylic, và axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic cho axit methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic.

LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₅₃N₈O₆: 789,4; phát hiện [M+1]⁺: 789,6.

Ví dụ GE



2-6-Dibromo-3,4-dihydro-2H-naphthalen-1-on

6-bromo-3,4-dihydro-2H-naphthalen-1-on (2,0g) được hòa tan trong ete (80ml), và Br₂ (455μl) được bổ sung vào ở 0°C trong 30 phút. Sau pha loãng bằng ete (80ml), hỗn hợp phản ứng được rửa bằng 10% Na₂SO₃, NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl. Sau dung môi bị loại bỏ, sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Pyrolidin-1,2-dicarboxylic axit 2-(6-bromo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-yl)

este 1-*este tert-butyl*

2-6-dibromo-3,4-dihydro-2H-naphthalen-1-on thô và *tert-butyl* 1-este của axit pyrolidin-1,2-dicarboxylic (3,15g) được hòa tan trong MeCN (80ml), và bổ sung thêm DIEA (2,55ml). Hỗn hợp được khuấy ở 65°C qua đêm và được pha loãng bằng ethyl axetat. Rửa hỗn hợp bằng HCl 1N, NaHCO₃ và dung dịch NaCl. Sau đó dung môi được loại bỏ, hỗn hợp thu được được đưa vào sắc ký silica gel có sử dụng dung môi 10 đến 40% ethyl axetat và hexan. Phân đoạn bao gồm các sản phẩm được kết hợp và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra pyrolidin-1,2-dicarboxylic axit 2-(6-bromo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-yl) este 1-*este tert-butyl* (dưới dạng 1,54g, hiệu suất 40% qua 2 bước).

Tert-butyl este của axit 2-(7-bromo-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-pyrolidin-1-carboxylic

Pyrolidin-1,2-dicarboxylic axit 2-(6-bromo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-yl) este 1-*este tert-butyl* (1,54g) và amoni axetat (2,71g) được tạo huyền phù trong toluen (35ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 110°C qua đêm và bay hơi dưới áp suất giảm và cặn thu được được đưa vào ethyl axetat (100ml). Pha hữu cơ được rửa bằng natri bicarbonat bão hòa (1 x 150ml) và làm khô bằng natri sulfat. Sau khi dung môi được loại bỏ, lớp dầu thu được được đưa vào sắc ký gel silica sử dụng dung môi 60 đến 90% ethyl axetat và hexan. Sản phẩm phân đoạn được kết hợp và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra *tert-butyl* este của axit 2-(7-bromo-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-pyrolidin-1-carboxylic (1,05g, 71%) ở dạng chất rắn màu nâu tái. MS (ESI) m/z 418.1 [M + H]⁺.

Metyl este của axit (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyl)-pyrolidin-2-yl]-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl}-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic

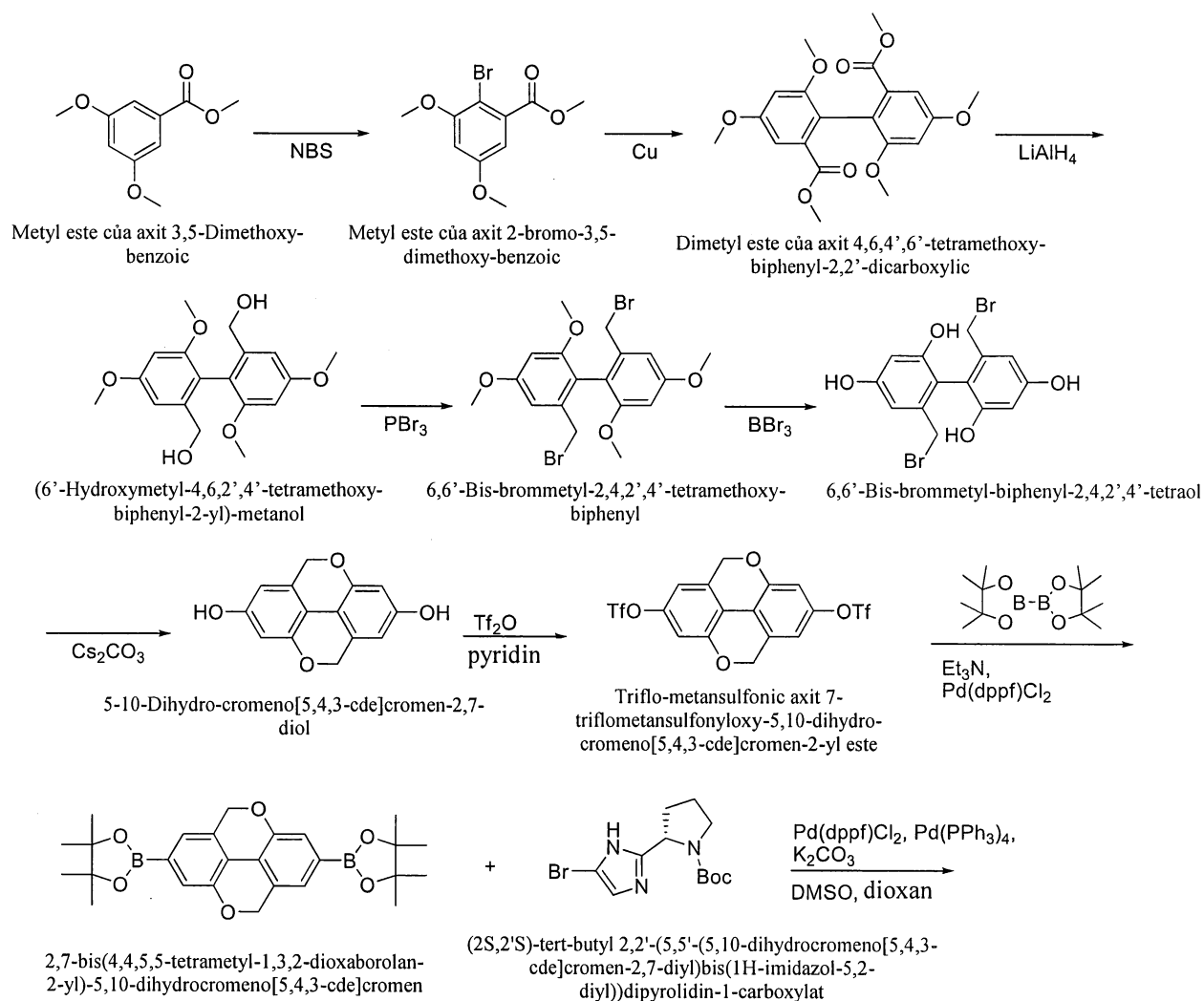
Hợp chất trên đây được điều chế theo phương pháp được sử dụng để điều chế metyl este của axit [1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyl)-4-(2-methoxy-ethoxy)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-

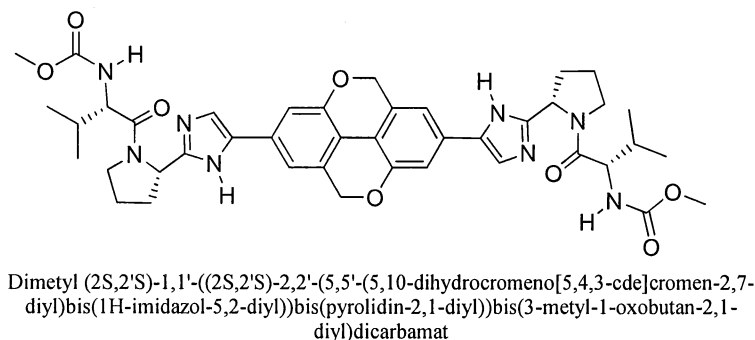
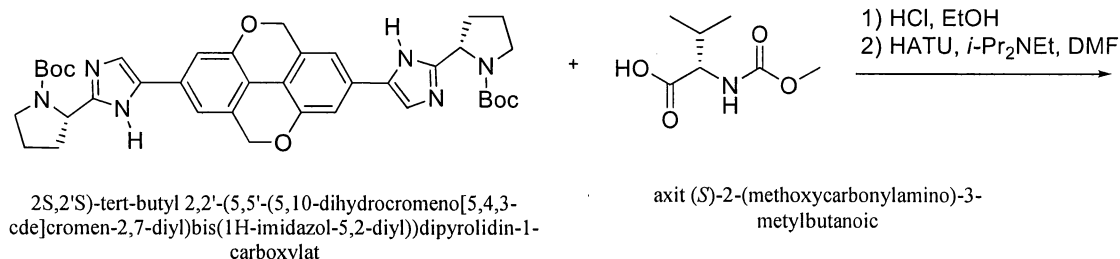
imidazol-2-yl}-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic: MS (ESI) m/z 815,5 $[M + H]^+$.

Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-methylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Metyl este của axit (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrolidin-2-yl]-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl}-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic (13,0mg, 0,016mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) được bổ sung vào MnO_2 (2,8mg, 0,032mmol). Phản ứng được khuấy qua đêm sau đó MnO_2 (1,4mg, 0,016mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 3 giờ, phản ứng được lọc qua thiết bị lọc Whatman 0,45 mM PTFE. Phần nước lọc được cô đặc sau đó được tinh chế bằng HPLC pha đảo (Gemini, 10 đến 45% ACN/ H_2O + 0,1% TFA) để thu methyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-methylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (dưới dạng 6,3mg, hiệu suất 48%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $C_{46}H_{53}N_8O_6$: 813,4; phát hiện $[M+1]^+$: 813,4.

Ví dụ GF





Metyl este của axit 2-bromo-3,5-dimethoxy-benzoic

Metyl este của axit 3,5-dimethoxy-benzoic (4,0g) được hòa tan trong MeCN (28ml), và bổ sung thêm NBS (4,4g) ở 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, bổ sung thêm Na₂SO₃ bão hòa (15ml). Hỗn hợp được bay hơi trong chân không và được tách chiết bằng ete (1x, 500ml). Sau khi dung môi được loại bỏ, sản phẩm thô được đưa vào sắc ký gel silica sử dụng dung môi 10 đến 40% etyl axetat và hexan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra metyl este của axit 2-bromo-3,5-dimethoxy-benzoic (5,2g, 93%) ở dạng dầu sạch.

Dimetyl este của axit 4,6,4',6'-tetramethoxy-biphenyl-2,2'-dicarboxylic

Metyl este của axit 2-bromo-3,5-dimethoxy-benzoic (5,2g) được hòa tan trong DMF (16ml), và bổ sung thêm lớp bột đồng (2,4g). Sau khi khuấy ở 150°C trong 3 ngày, hỗn hợp được lọc và bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được đưa vào sắc ký gel silica sử dụng dung môi 30 đến 60% etyl axetat và hexan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra dimetyl este của axit 4,6,4',6'-tetramethoxy-biphenyl-2,2'-dicarboxylic (2,5g, 68%) ở dạng dầu sạch.

Dimethyl este của axit (6'-hydroxymethyl-4,6,2',4'-tetramethoxy-biphenyl-2-yl)-metanol 4,6,4',6'-tetramethoxy-biphenyl-2,2'-dicarboxylic (2,5g) được hòa tan trong THF (96ml), và bổ sung thêm LiAlH_4 1M trong THF (9,6ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp được làm nguội bằng nước và bổ sung thêm HCl 2N (24ml). Hỗn hợp được cho bay hơi trong chân không và được phân đoạn bằng DCM (300ml) và nước (200ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và được tạo tinh thể bằng DCM để tạo ra (6'-hydroxymethyl-4,6,2',4'-tetramethoxy-biphenyl-2-yl)-metanol (1,7g, 77%) ở dạng tinh thể triclinic màu trắng xanh nhạt.

6,6'-Bis-brommetyl-2,4,2',4'-tetramethoxy-biphenyl

(6'-hydroxymethyl-4,6,2',4'-tetramethoxy-biphenyl-2-yl)-metanol (779mg) được hòa tan trong DCM (5,8ml), và PBr_3 (527 μl) được thêm vào từ từ ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút và ở nhiệt độ trong phòng 1 giờ, bổ sung thêm nước (40ml). Hỗn hợp được tách chiết bằng ete (1x, 50ml). Sau khi dung môi được loại bỏ, sản phẩm thô được đưa vào sắc ký trên gel silica sử dụng dung môi 10 đến 40% etyl axetat và hexan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra 6,6'-bis-brommetyl-2,4,2',4'-tetramethoxy-biphenyl (700mg, 65%) ở dạng dầu đậm.

6,6'-Bis-brommetyl-biphenyl-2,4,2',4'-tetraol

6,6'-bis-brommetyl-2,4,2',4'-tetramethoxy-biphenyl (685mg) được hòa tan trong DCM (3,0ml), và BBr_3 1M trong DCM (16,4ml) được thêm vào từ từ. Sau khi khuấy 2 ngày, hỗn hợp được đổ vào đá và cô đặc. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

5-10-Dihydro-cromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diol

6,6'-bis-brommetyl-biphenyl-2,4,2',4'-tetraol thô được hòa tan trong DMF (30ml), và Cs_2CO_3 (1,9g) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hỗn hợp được phân đoạn bằng HCl 1N (100ml) và etyl axetat (100ml), và được tách chiết bằng etyl axetat (3X, 100ml). Sau khi dung môi được loại bỏ, sản phẩm thô được đưa vào

sắc ký gel silica sử dụng dung môi 10 đến 15% metanol và DCM. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra 5-10-dihydro-cromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diol (301mg, 84%) ở dạng chất rắn trắng.

Triflo-metansulfonic axit 7-triflometansulfonyloxy-5,10-dihydro-cromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl este

5-10-Dihydro-cromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diol (290mg) được hòa tan trong DCM (12ml), và Tf_2O (1,2ml) và bổ sung thêm pyridin (969 μl). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp được phân đoạn bằng HCl 2N (50ml) và DCM (50ml), và được rửa bằng HCl 2N (2 x 50ml) và natri bicarbonat bão hòa (1 x 50ml). Sau khi dung môi được loại bỏ, dầu thu được đưa vào sắc ký trên gel silica sử dụng dung môi 0 đến 30% etyl axetat và hexan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra triflo-metansulfonic axit 7-triflometansulfonyloxy-5,10-dihydro-cromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl este (472mg, 78%) ở dạng chất rắn trắng.

2,7-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen

Dung dịch este triflo-metansulfonic axit 7-triflometansulfonyloxy-5,10-dihydro-cromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl (5,18g, 10,2mmol), bis(pinacolato)diboron (10,39g, 41mmol) và triethylamin (7,11ml, 51mmol) 1,4-dioxan (100ml) được loại khí bằng acgon trong 15 phút. Dung dịch được thêm $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,49g, 2,04mmol) và phản ứng được đun nóng lên 90°C qua đêm. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được cô đặc. Chất rắn thô được tạo huyền phù trong MeOH và được khuấy trong 30 phút, lọc và rửa nhẹ qua metanol để thu được 2,7-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen (3,21g, 68%) ở dạng chất rắn màu vàng.

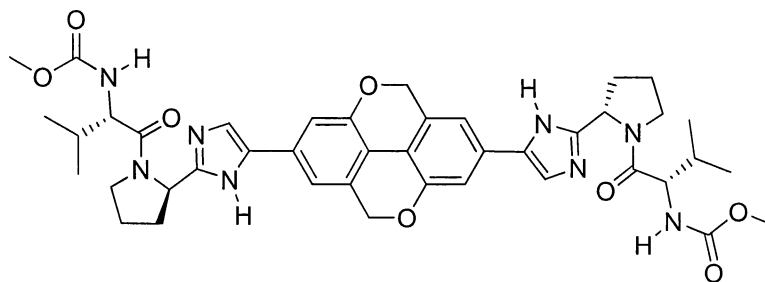
(2S,2'S)-tert-butyl 2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))dipyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp 2,7-bis(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen (1,50g, 3,25mmol), (*S*)-*tert*-butyl 2-(5-bromo-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (3,60g, 11,4mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (751mg, 0,65mmol), PdCl₂(dppf) (476mg, 0,65mmol), kali carbonat 2M chứa nước (9,8ml, 19,2mmol), DMSO (33ml) và 1,4-dioxan (33ml) được loại khí bằng acgon trong 15 phút. Phản ứng sau đó được đun nóng lên 110°C trong 2 giờ. Sau khi kết thúc, phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng sau đó được đổ vào dung dịch NaHCO₃. Hỗn hợp được tách chiết bằng EtOAc 2 lần, sau đó pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0 đến 10% MeOH/ EtOAc) để thu được (2*S*,2'*S*)-*tert*-butyl 2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1*H*-imidazol-5,2-diyl))dipyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 1,58mg, hiệu suất 68%).

Dimetyl (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1*H*-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat

Dung dịch chứa (2*S*,2'*S*)-*tert*-butyl 2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1*H*-imidazol-5,2-diyl))dipyrrolidin-1-carboxylat (90mg, 0,13mmol), HCl đậm đặc (1,0ml) và ethanol (2ml) được đun nóng lên 60°C trong một giờ. Phản ứng được cô đặc và đặt trong môi trường chân không qua đêm. Amin thô được hòa tan trong dimetylformamit (2,2ml). Dung dịch được thêm axit (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (58mg, 0,33mmol), HATU (104mg, 0,27mmol) và 4-metylmorpholin (0,075ml, 0,65mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ. Sau khi hoàn thành, kết thúc phản ứng bằng axit formic sau đó tinh chế bằng HPLC pha đảo (Gemini, 10 đến 45% ACN/H₂O + 0,1% TFA) để thu được dimetyl (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1*H*-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat (64mg, 62%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₂H₅₁N₈O₈: 795,4; phát hiện [M+1]⁺: 795,8.

Ví dụ GF-2



Dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2R,2'S)-2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat

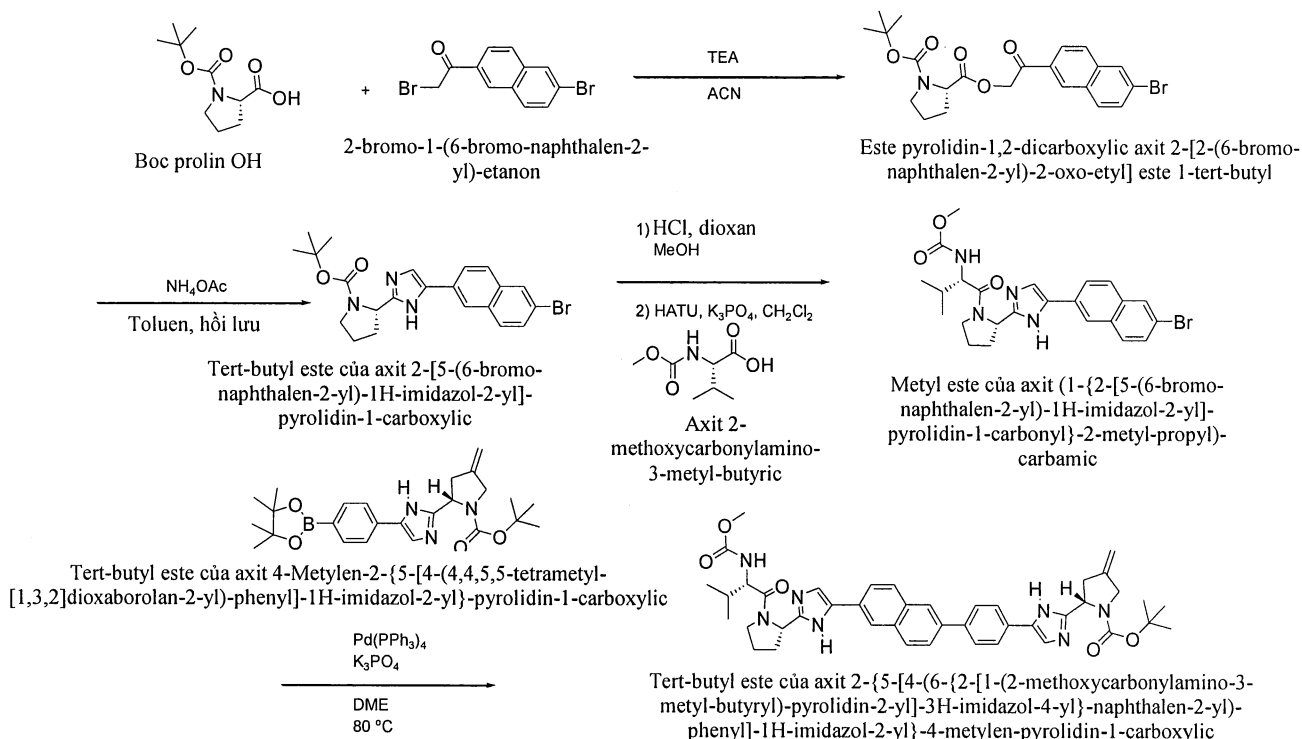
Dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2R,2'S)-2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat

Hợp chất trên đây được điều chế như điều chế dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat, sử dụng hỗn hợp raxemic tert-butyl 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat thay vì (S)-tert-butyl 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat. Sản phẩm phi đối hình được phân tách bằng HPLC pha đảo (Gemini, 10 đến 45% ACN/H₂O + 0,1% TFA). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₂H₅₁N₈O₈: 795,4; phát hiện [M+1]⁺: 795,8.

Dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2R,2'R)-2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat

Hợp chất trên đây được điều chế như dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat, sử dụng hỗn hợp raxemic tert-butyl 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat thay vì (S)-tert-butyl 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat. Sản phẩm phi đối hình được phân tách bằng HPLC pha đảo (Gemini, 10 đến 45% ACN/nước + 0,1% TFA). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₂H₅₁N₈O₈: 795,4; phát hiện [M+1]⁺: 795,8.

Ví dụ GG



Este pyrolidin-1,2-dicarboxylic axit 2-[2-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-2-oxo-etyl] este 1-tert-butyl

2-bromo-1-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-ethanon (20,01g, 61mmol) và Boc prolin OH (12,51g, 58,1mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (290ml). Trietylamin(8,9ml, 63.9mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi hoàn thành, phản ứng được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký pha thường (0 đến 40% etyl axetat trong hexan) để tạo ra Pyrolidin-1,2-dicarboxylic axit 2-[2-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-2-oxo-etyl] (giả sử 61mmol).

Tert-butyl este của axit 2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carboxylic

Pyrolidin-1,2-dicarboxylic axit 2-[2-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-2-oxo-etyl] (61mmol) và amoni axetat (610mmol) được tạo huyền phù trong toluen (300ml) và được đun nóng lên hồi lưu 18 giờ. Kết tủa rắn thu được trong tiến trình phản ứng lọc và được rửa bằng etyl axetat để thu tert-butyl este của axit 2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carboxylic (13,3g, hiệu suất 50% qua hai bước) ở dạng chất

rắn màu râm. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₂H₂₄BrN₃O₂: 441,11 và 443,10 (M⁺); Phát hiện: 443,93 (M+H⁺).

Metyl este của axit (1-{2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic

Tert-butyl este của axit 2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carboxylic (6,4g, 14,4mmol) được thêm HCl trong dioxan (36ml, 144mmol). Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng bằng LCMS, phản ứng được cô đặc đến khan và sản phẩm thô (giả sử 14,4mmol) được tạo huyền phù trong diclometan. Axit 2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyric (3,8g, 21,7mmol) và kali phosphat đặc (28,94mmol) được bổ sung vào thành dung dịch đặc. HATU (6,88g, 18,08ml) được bổ sung vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau khi kết thúc, phản ứng thô lọc qua ống thủy tinh được nung kết. Sản phẩm được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký silica gel pha thường (20 đến 70% etyl axetat (với 10% MeOH) trong hexan) để thu được metyl este của axit (1-{2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic (dưới dạng 7,14g, hiệu suất >90%) ở dạng dầu đậm. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₄H₂₇BrN₄O₃: 498,13 (M⁺); Phát hiện: 499,96 (M+H⁺).

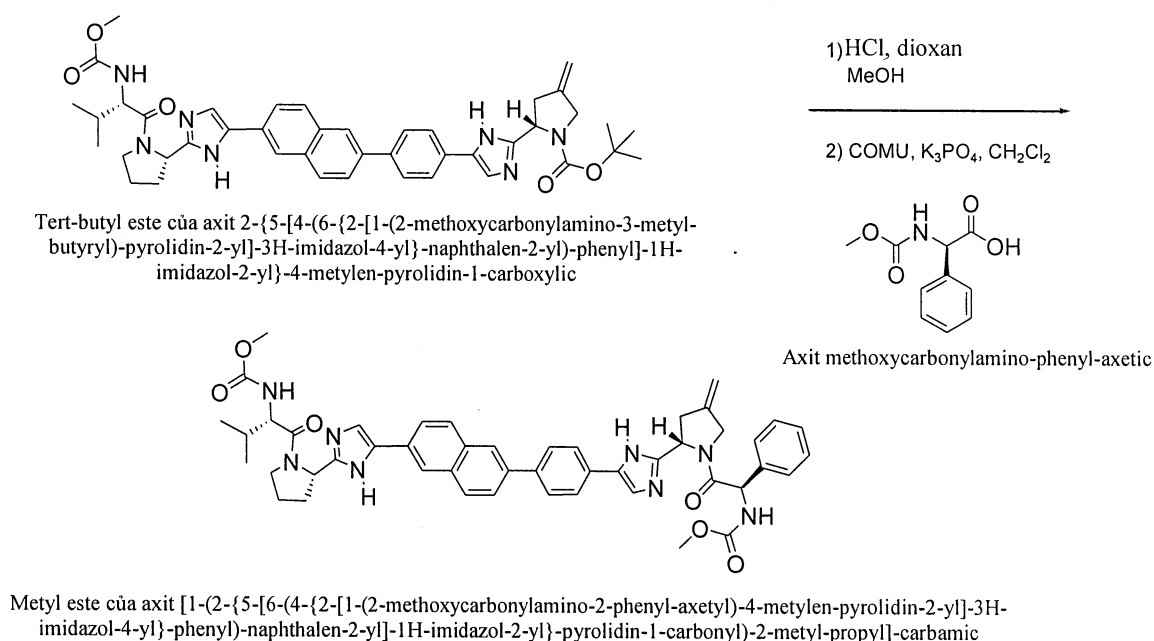
Tert-butyl este của axit 4-Metylen-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic

Sản phẩm này được điều chế nhờ quy trình tương tự như được sử dụng để điều chế tert-butyl 1-este của axit [2-Metyl-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-propyl]-carbamic, bằng cách sử dụng metyl este của axit 4-Metylen-pyrrolidin-1,2-dicarboxylic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₅H₃₄BN₃O₄: 451,26 (M⁺); Phát hiện: 452,33 (M+H⁺).

Tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metylen-pyrrolidin-1-carboxylic

Tert-butyl este của axit 4-Metylen-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic (0,20g, 0,443mmol), metyl este của axit (1-{2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic (0,170g, 0,341mmol) và kali phosphat (2M, 0,51ml, 1,023mmol) được tạo huyền phù trong 1,2-dimethoxyetan (3,4ml) và được xử lý bằng khí acgon trong 30 phút. Paladitetrakis triphenylphosphin (0,039g, 0,034mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được đẩy nắp và được đun nóng lên 80°C với bể dầu bên ngoài được tiền làm nóng và thiết bị điều khiển nhiệt JChem. Sau khi kết thúc, phản ứng lọc qua đất diatomaceous, được rửa bằng etyl axetat, được pha loãng trong etyl axetat, được rửa bằng bicarb. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (10 đến 40% axetonitril: nước; 0,1% chất biến đổi axit formic), và được làm khô lạnh thu được tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metylen-pyrolidin-1-carboxylic (dưới dạng 0,032g, hiệu suất 12%) ở dạng chất rắn trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₃H₄₉N₇O₅: 743,38 (M⁺); Phát hiện: 744,31 (M+H⁺).

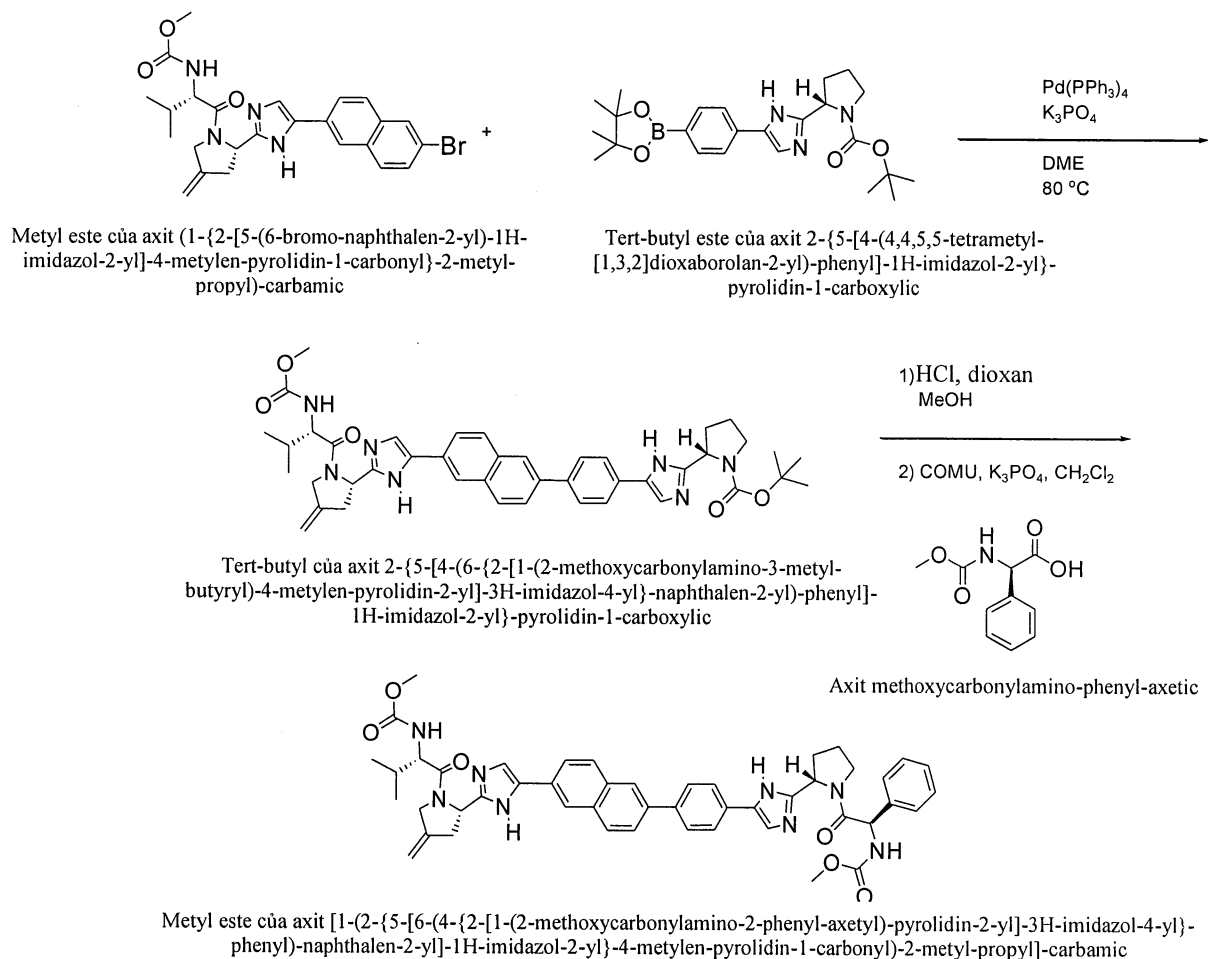
Ví dụ GH



Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-4-metylen-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Sản phẩm này được điều chế sử dụng quy trình tương tự như được sử dụng để điều chế [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1- metyl este của axit (2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic sử dụng tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metylen-pyrolidin-1-carboxylic (0,032g, 0,043mmol) để thu metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-4-metylen-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic (dưới dạng 0,002g, hiệu suất 5,6%) là chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₀N₈O₆: 834,39 (M⁺); Phát hiện: 835,80 (M+H⁺).

Ví dụ GI



Metyl este của axit (1-{2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-metylen-pyrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic

Sản phẩm này được điều chế theo quy trình tương tự như được sử dụng để điều chế tert-butyl este của axit 2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carboxylic sử dụng tert-butyl 1-este của axit 4-Metylen-pyrolidin-1,2-dicarboxylic (3,81g, 16,76mmol) để thu được metyl este của axit (1-{2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-metylen-pyrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic (dưới dạng 5,76g, hiệu suất 83%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₅H₂₇BrN₄O₃: 510,13 (M⁺); Phát hiện: 511,63 (M+H⁺).

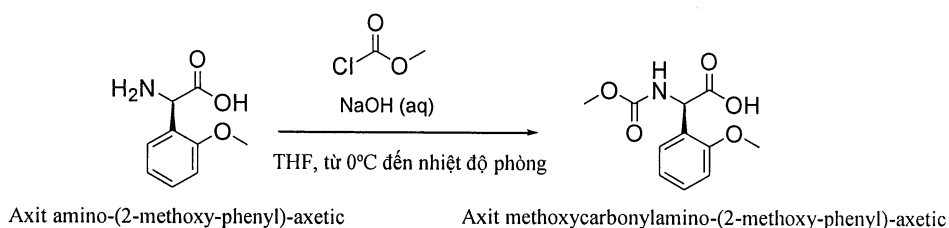
Tert-butyl của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyl)-4-metylen-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic

Hợp chất này được điều chế nhờ phương pháp tương tự như được sử dụng để điều chế tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metylen-pyrrolidin-1-carboxylic sử dụng metyl este của axit (1-{2-[5-(6-bromonaphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-metylen-pyrrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic (0,200g, 0,391mmol) và tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic (0,223g, 0,508mmol) để thu được 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-tert-butyl este của axit methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-4-metylen-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic (0,040g, 0,054mmol). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₃H₄₉N₇O₅: 743,38 (M⁺); Phát hiện: 744,73 (M+H⁺).

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metylen-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Sản phẩm này được điều chế nhờ phương pháp tương tự như được sử dụng để điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic, thu được metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metylen-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic (dưới dạng 0,005g, hiệu suất 2%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₀N₈O₆: 834,39 (M⁺); Phát hiện: 835,32 (M+H⁺).

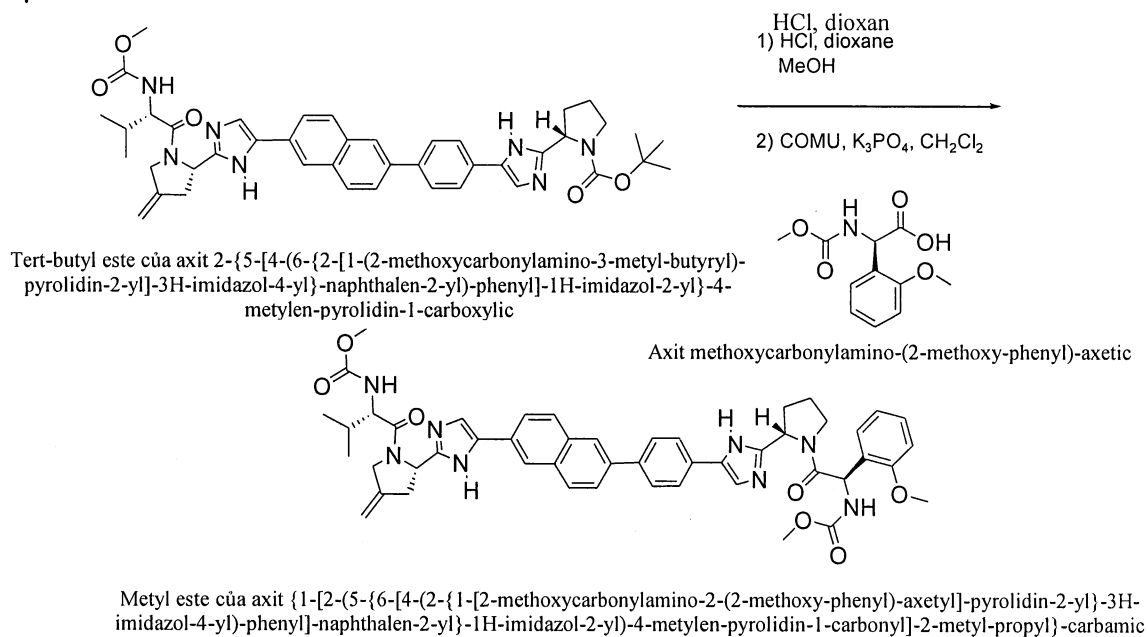
Ví dụ GJ



Axit methoxycarbonylamino-(2-methoxy-phenyl)-axetic

Axit methoxycarbonylamino-(2-methoxy-phenyl)-axetic được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được sử dụng để điều chế axit (2-flo-phenyl)-methoxycarbonylamino-axetic sử dụng axit amino-(2-methoxy-phenyl)-axetic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₁₁H₁₃NO₅: 239,08 (M⁺); Phát hiện: 239,94 (M+H⁺).

Ví dụ GK

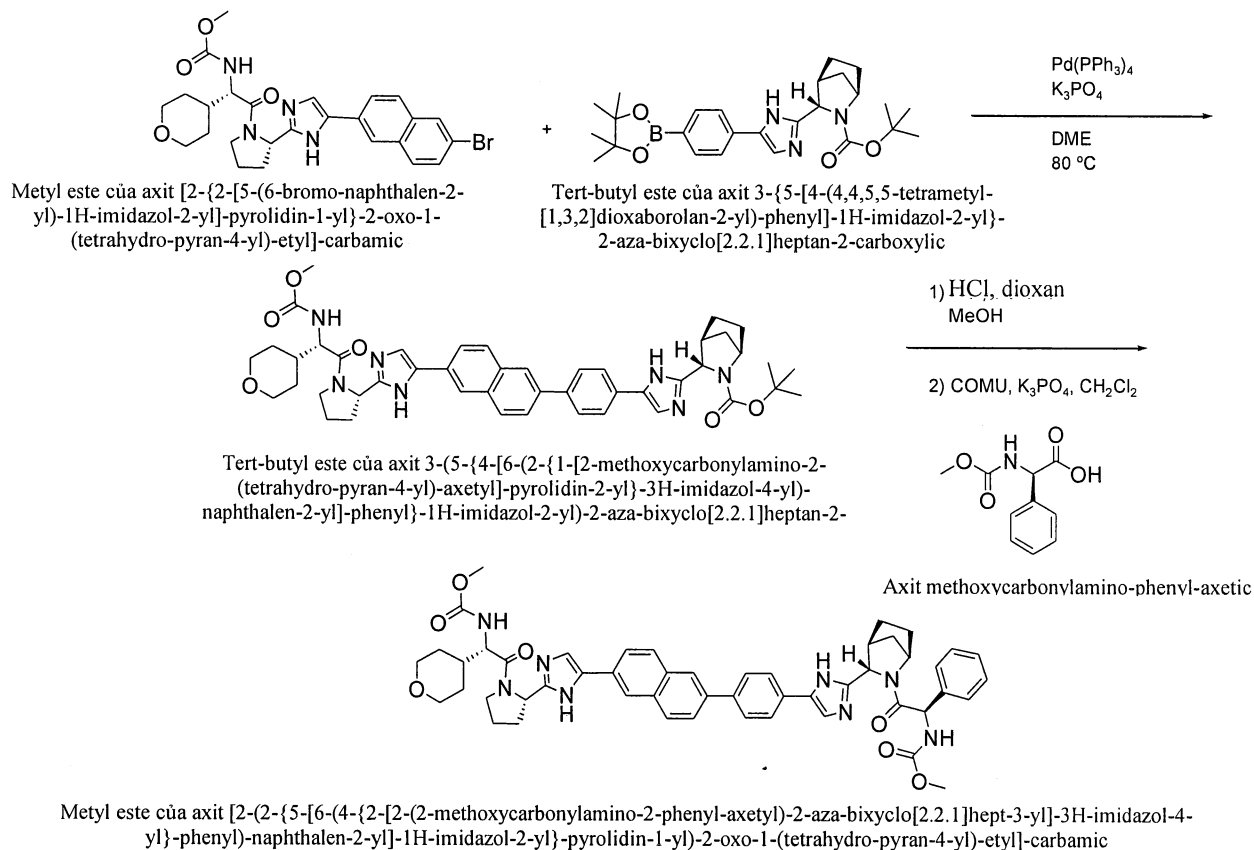


Metyl este của axit {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(2-methoxy-phenyl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-metylen-pyrrolidin-1-carbonyl]-2-metyl-propyl}-carbamic

Sản phẩm này được điều chế nhờ phương pháp tương tự như được sử dụng để điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metylen-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic sử dụng axit methoxycarbonylamino-(2-methoxy-phenyl)-axetic (0,020g, 0,082mmol) tạo ra metyl este của axit {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(2-methoxy-phenyl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-metylen-pyrrolidin-1-carbonyl]-2-metyl-propyl}-carbamic (0,011g, hiệu suất 23%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₂N₈O₇: 864,40 (M⁺); Phát

hiện: 865,35 ($M+H^+$).

Ví dụ GL



Metyl este của axit [2-{2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic

Hợp chất này được điều chế nhờ phương pháp tương tự như được sử dụng để điều chế tert-butyl este của axit (1-{2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic metyl este của axit from 2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carboxylic (0,469g, 1,13mmol) sử dụng axit methoxycarbonylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic (0,295g, 1,356mmol). Metyl este của axit [2-{2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic (dưới dạng 0,264g, hiệu suất 43%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₆H₂₉BrN₄O₄: 540,14 (M^+); Phát hiện: 542,08 ($M+H^+$).

Tert-butyl este của axit 3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-

imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic

Hợp chất này được điều chế nhờ phương pháp tương tự như được sử dụng để điều chế methyl este của axit [2-Methyl-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-propyl]-carbamic sử dụng tert-butyl 2-este của axit 2-Aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxylic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₆H₃₆BN₃O₄: 465,28 (M⁺); Phát hiện: 466,41 (M+H⁺).

Tert-butyl este của axit 3-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic

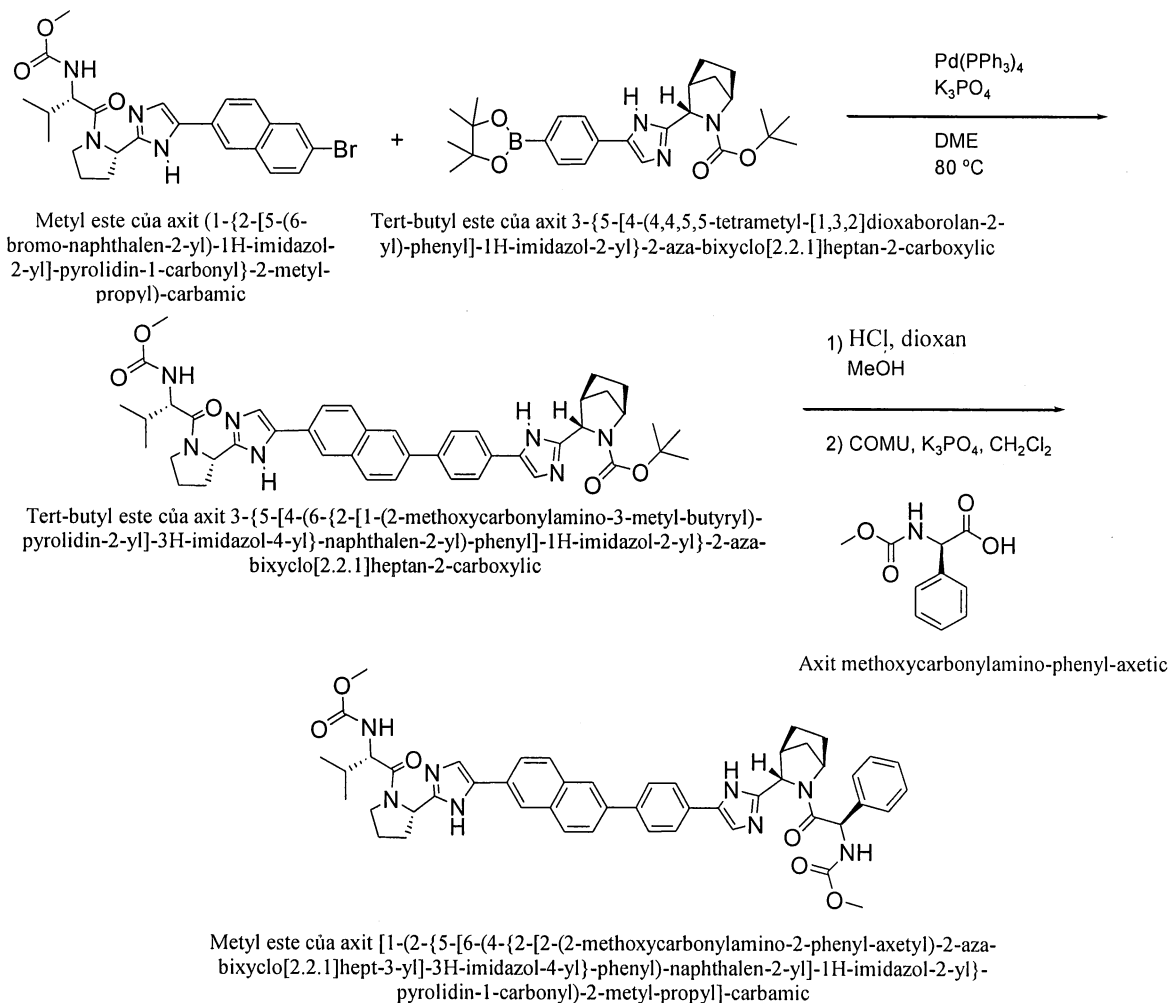
Hợp chất này được điều chế nhờ phương pháp tương tự như được sử dụng để điều chế tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metylen-pyrrolidin-1-carboxylic sử dụng [2-{2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic methyl este của axit (0,150g, 0,277mmol) và tert-butyl este của axit 3-{5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (0,155g, 0,332mmol) để thu được tert-butyl este của axit 3-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (0,106g, hiệu suất 48%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₆H₅₃FN₇O₆: 799,41 (M⁺); Phát hiện: 800,85 (M+H⁺).

Methyl este của axit [2-(2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-carbamic

Hợp chất này được điều chế nhờ phương pháp tương tự như được sử dụng để điều chế methyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-4-metylen-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic, thu được hợp chất trên đây (dưới

dạng 0,070g, hiệu suất 59%) ở dạng chất rắn trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₁H₅₄N₈O₇: 890,41 (M⁺); Phát hiện: 891,47 (M+H⁺).

Ví dụ GM



Tert-butyl este của axit 3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic

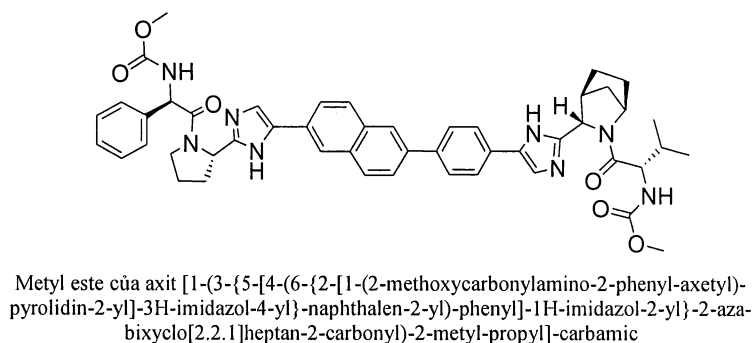
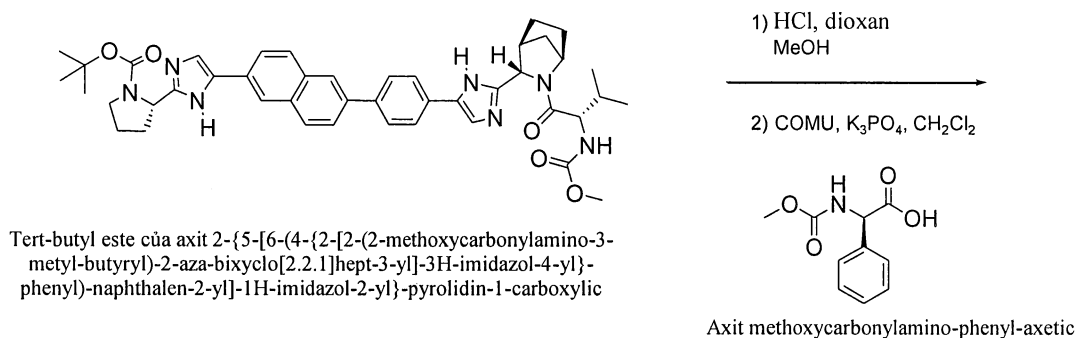
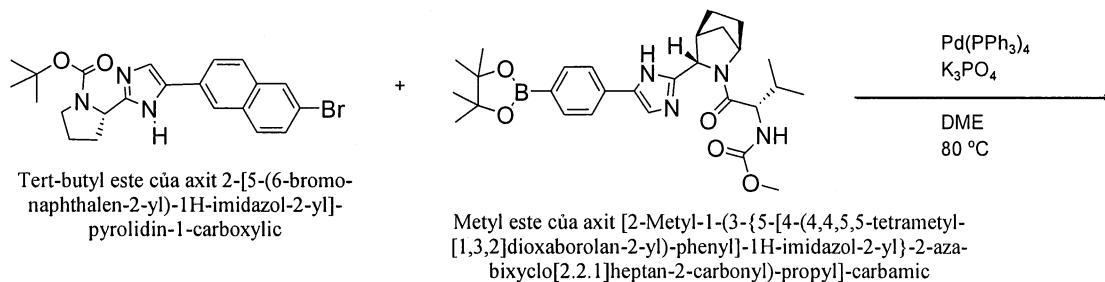
Hợp chất này được điều chế nhờ phương pháp tương tự như được sử dụng để điều chế tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metylen-pyrrolidin-1-carboxylic sử dụng methyl este của axit (1-{2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic

(0,200g, 0,400mmol) và tert-butyl este của axit 3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (0,224g, 0,481mmol) tạo ra tert-butyl este của axit 3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (dưới dạng 0,192g, hiệu suất 63%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₅₁N₇O₅: 757,40 (M⁺); Phát hiện: 758,78 (M+H⁺).

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Hợp chất này được điều chế nhờ phương pháp tương tự như được sử dụng để điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic sử dụng axit methoxycarbonylamino-phenyl-axetic (0,079g, 0,380mmol) thu được hợp chất trên đây (dưới dạng 0,100g, hiệu suất 46,6%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₂N₈O₆: 848,40 (M⁺); Phát hiện: 849,50 (M+H⁺).

Ví dụ GN



Metyl este của axit [2-Metyl-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carbonyl)-propyl]-carbamic

Hợp chất này được điều chế nhờ phương pháp tương tự như được sử dụng để điều chế metyl este của axit [2-Metyl-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-propyl]-carbamic sử dụng tert-butyl 2-este của axit 2-Aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxylic. LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{BN}_4\text{O}_5$: 522,30 (M^+); Phát hiện: 523,31 ($\text{M}+\text{H}^+$).

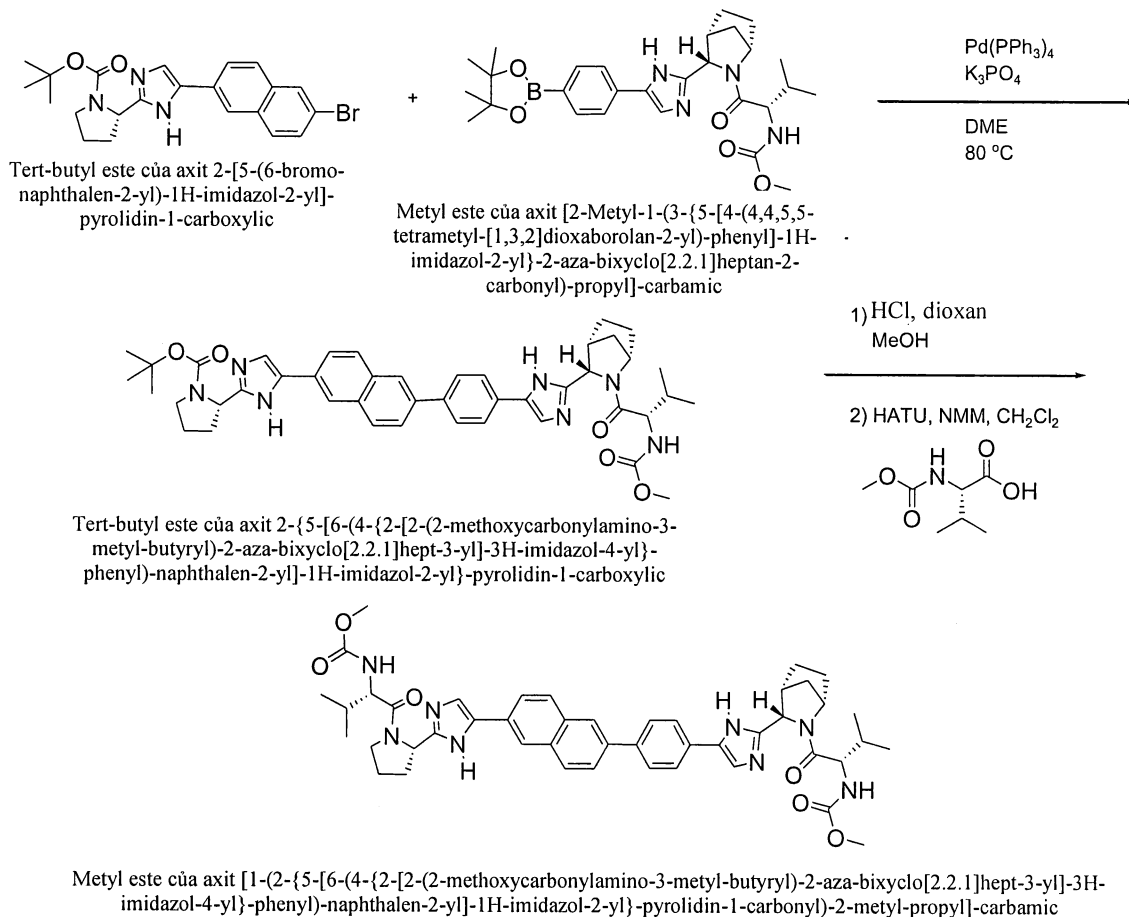
Tert-butyl este của axit 2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic

Hợp chất này được điều chế nhờ phương pháp tương tự như được sử dụng để điều chế tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metylen-pyrolidin-1-carboxylic sử dụng tert-butyl este của axit 2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carboxylic (0,200g, 0,452mmol) và metyl este của axit [2-Metyl-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carbonyl)-propyl]-carbamic (0,283g, 0,543mmol) để thu được tert-butyl este của axit 2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic (dưới dạng 0,242g, hiệu suất 71%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₅₁N₇O₅: 757,40 (M⁺); Phát hiện: 758,50 (M+H⁺).

Metyl este của axit [1-(3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Hợp chất này được điều chế nhờ phương pháp tương tự như được sử dụng để điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic sử dụng axit methoxycarbonylamino-phenyl-axetic (0,100g, 0,479mmol) để thu được hợp chất trên đây (dưới dạng 0,124g, hiệu suất 46%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₂N₈O₆: 848,40 (M⁺); Phát hiện: 849,97 (M+H⁺).

Ví dụ GO



Metyl este của axit [2-Metyl-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carbonyl)-propyl]-carbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng để điều chế metyl este của axit [2-Metyl-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-propyl]-carbamic sử dụng tert-butyl 2-este của axit 2-Aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxylic. LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{BN}_4\text{O}_5$: 522,30 (M^+); Phát hiện: 523,31 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Tert-butyl este của axit 2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic

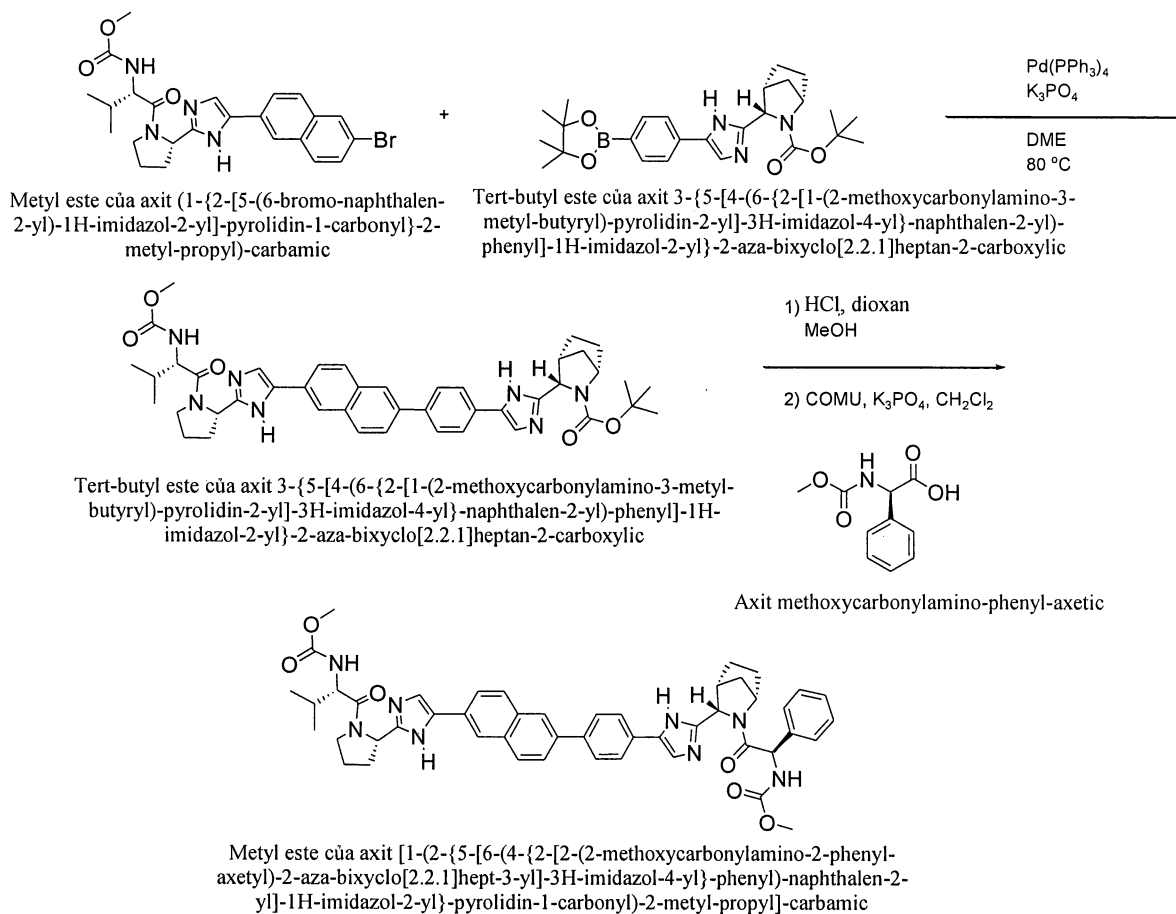
Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như được phương pháp sử

dùng để điều chế 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metylen-pyrolidin-1-carboxylic tert-butyl este của axit sử dụng tert-butyl este của axit 2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carboxylic (0,124g, 0,279mmol) và metyl este của axit [2-Metyl-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carbonyl)-propyl]-carbamic (0,219g, 0,419mmol) để thu được tert-butyl este của axit 2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic (dưới dạng 0,154g, hiệu suất 73%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₅₁N₇O₅: 757,40 (M⁺); Phát hiện: 758,42 (M+H⁺).

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng để điều chế tert-butyl este của axit (1-{2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic metyl este của axit sử dụng 2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic (0,154g, 0,203mmol) thu được hợp chất trên đây (dưới dạng 0,041g, hiệu suất 24%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₆H₅₄N₈O₆: 814,42 (M⁺); Phát hiện: 815,49 (M+H⁺).

Ví dụ GP



Tert-butyl este của axit 3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic

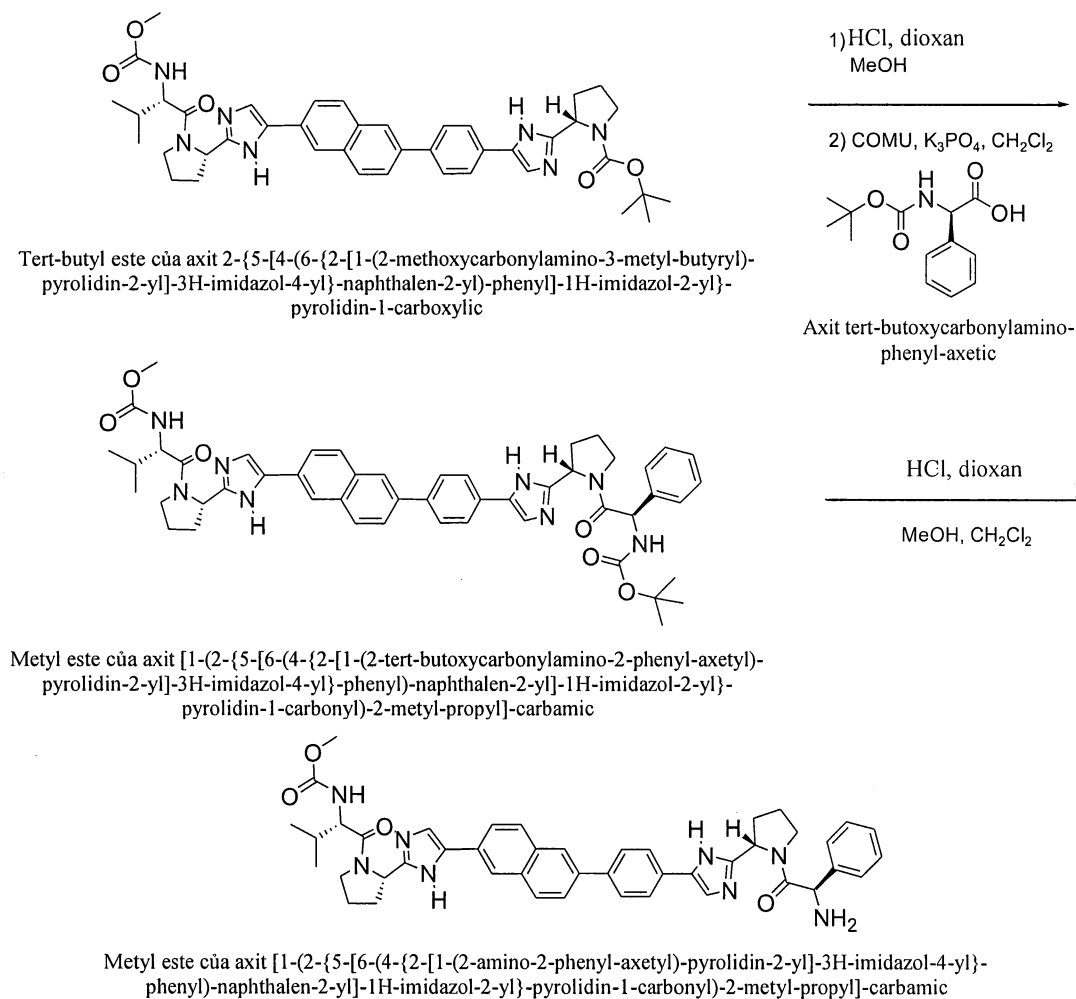
Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng để điều chế tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metylen-pyrrolidin-1-carboxylic sử dụng metyl este của axit (1-{2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic (0,161g, 0,322mmol) và tert-butyl este của axit 3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (0,195g, 0,419mmol) để thu được tert-butyl este của axit 3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (dưới dạng 0,133g, hiệu suất 46%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₅₁N₇O₅: 757,40 (M⁺); Phát hiện:

758,26 ($M+H^+$).

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng để điều chế carbamic metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]- sử dụng axit methoxycarbonylamino-phenyl-axetic (0,047g, 0,224mmol) để thu được metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-2-aza-bixyclo[2.2.1]hept-3-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic (dưới dạng 0,044g, hiệu suất 34,8%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₂N₈O₆: 848,40 (M^+); Phát hiện: 849,96 ($M+H^+$).

Ví dụ GQ



Tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic

Sản phẩm này được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng để điều chế tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metylen-pyrrolidin-1-carboxylic sử dụng tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₂H₄₉N₇O₅: 731,38 (M⁺); Phát hiện: 732,81 (M+H⁺).

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic

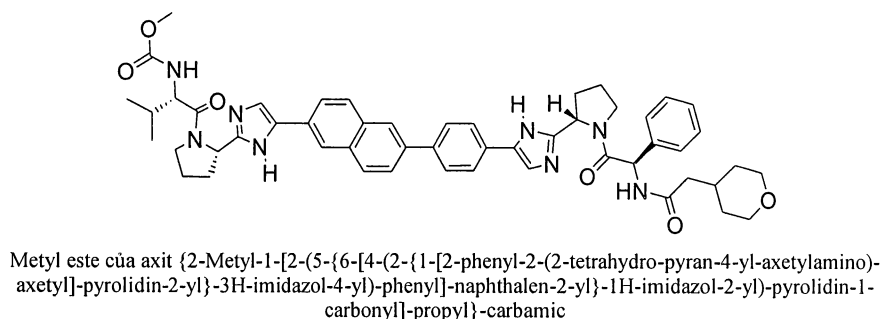
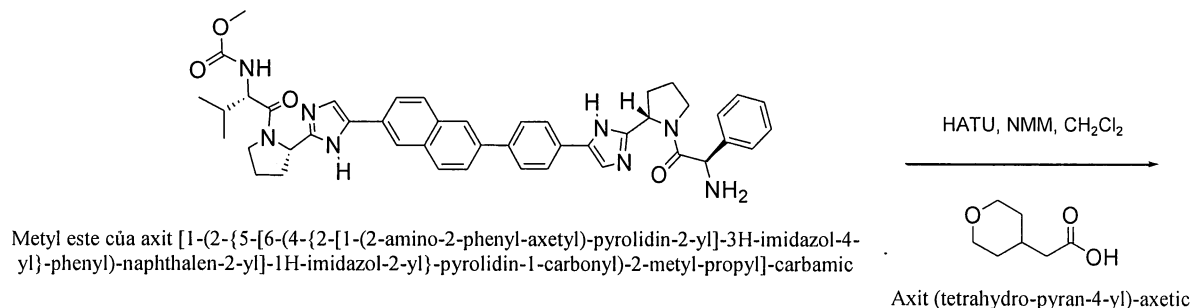
Dung dịch tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic trong DCM (4,76ml) và MeOH(0,238ml) được bổ sung vào HCl trong dioxan(4N, 1,25ml, 5mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong gần 2 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng thô được cô đặc trong chân không. Chất rắn thu được tạo huyền phù trong DCM (ml) và axit tert-butoxycarbonylamino-phenyl-axetic được bổ sung vào. Bổ sung thêm kali phospat rắn (0,318g, 1,5mmol) và phần huyền phù được làm lạnh đến 0°C (bể đá/nước). COMU được bổ sung vào ở 0°C và phần dịch đặc được khuấy ở 0°C trong một giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng thô lọc qua thiết bị lọc, và được cô đặc. Phần dịch lỏng thu được được pha loãng trong DMF và được tinh chế bằng HPLC pha đảo (10 đến 40% axetonitril: nước; 0,1% chất biến đổi axit formic), và làm khô lạnh thu được metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic (0,305g, 61%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₀H₅₆N₈O₆: 864,43 (M⁺); Phát hiện: 865,77 (M+H⁺).

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-amino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic (0,211g, 0,244mmol) được hòa tan trong DCM (2,439ml). HCl trong dioxan (4N, 0,610ml, 2,44mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch thu được khuấy trong gần một giờ. Sau khi hoàn thành, phản ứng được cô đặc trong chân không để thu được metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-amino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic ở dạng chất rắn màu

trắng (giả sử 0,244mmol) được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₅H₄₈N₈O₄: 764,43 (M⁺); Phát hiện: 765,31 (M+H⁺).

Ví dụ GR

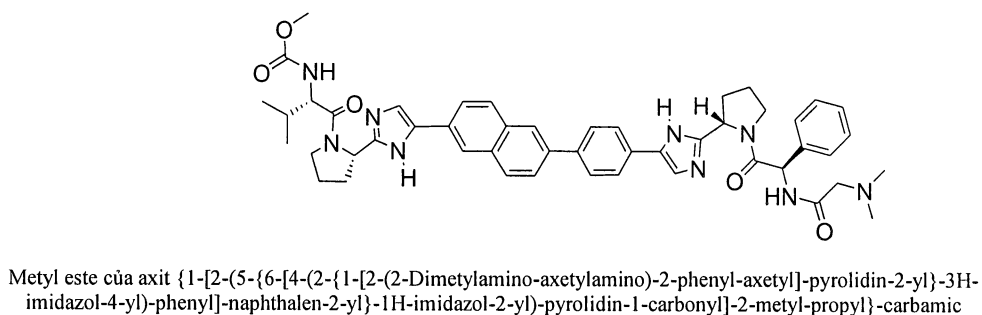
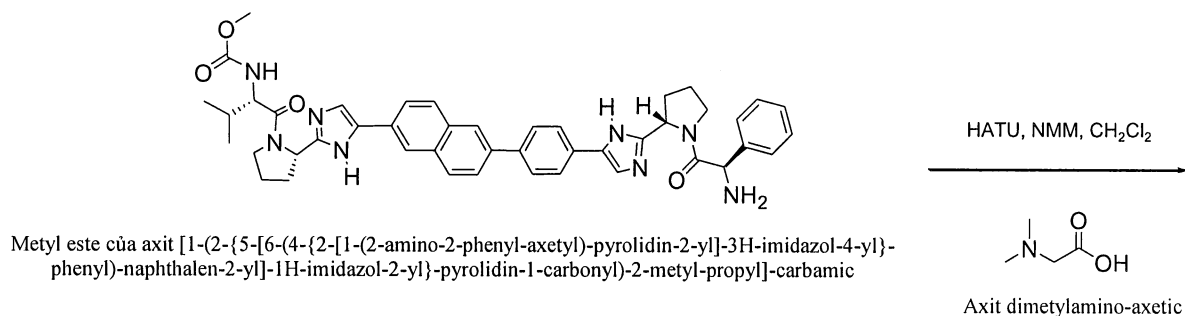


Metyl este của axit {2-Metyl-1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-phenyl-2-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-axetyl-amino)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonyl]-propyl}-carbamic

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-amino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic (0,085g, 0,097mmol), axit (tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic (0,017g, 0,117mmol), và N-metylmorpholin (0,032ml, 0,292mmol) được tạo huyền phù trong DMF(0,972ml) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm chất rắn HATU (0,055g, 0,146mmol) và phần huyền phù được khuấy ở trong phòng qua đêm. Sau khi kết thúc, phản ứng được kết thúc phản ứng bằng một lượng nhỏ axit formic và được tinh chế bằng HPLC pha đảo (10 đến 45% axetonitril: nước; 0,1% chất biến đổi axit formic), và được làm khô lạnh thu được metyl este của axit {2-Metyl-1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-phenyl-2-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-axetyl-amino)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonyl]-propyl}-carbamic (0,062g,

62%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₂H₅₈N₈O₆: 890,45 (M⁺);
Phát hiện: 892,4 (M+H⁺).

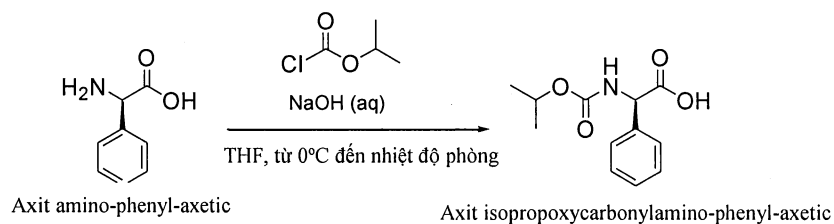
Ví dụ GS



Metyl este của axit {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(2-Dimetyl-amino-axetyl-amino)-2-phenyl-axetyl]-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-phenyl]-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonyl]-2-metyl-propyl]-carbamic

Hợp chất được điều chế sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế metyl este của axit {2-Metyl-1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(2-Dimetyl-amino-axetyl-amino)-2-phenyl-axetyl]-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-phenyl]-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonyl]-propyl}-carbamic sử dụng axit Dimetyl-amino-axetic (0,018g, 0,172mmol) để tạo ra metyl este của axit {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(2-Dimetyl-amino-axetyl-amino)-2-phenyl-axetyl]-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-phenyl]-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonyl]-2-metyl-propyl}-carbamic (0,106g, hiệu suất trên 99%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₅N₉O₅: 849,43 (M⁺); Phát hiện: 850,60 (M+H⁺).

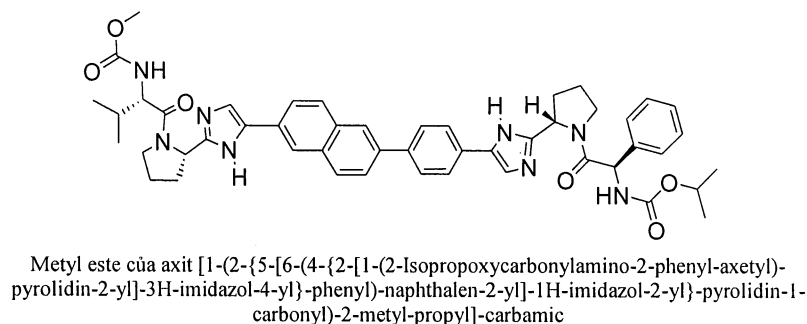
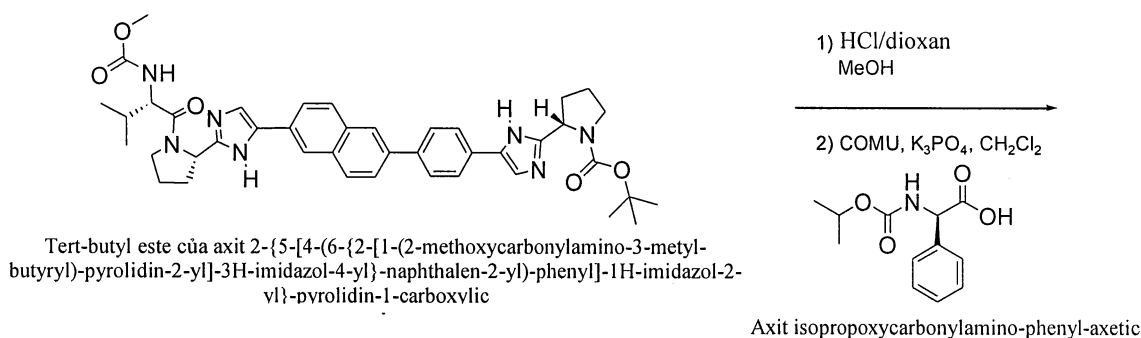
Ví dụ GT



Axit isopropoxycarbonylamino-phenyl-axetic

Axit amino-phenyl-axetic (0,505g, 2,44mmol) được hòa tan trong THF (7ml) và được làm lạnh đến 0°C trong bể đá/dung dịch NaCl, môi trường bên ngoài. Natri hydroxit chứa nước (12,5M, 0,47ml, 5,856mmol) và isopropyl cloformat (0,23ml, 2,948mmol) được bổ sung vào ở 0°C. Sau khi kết thúc việc bổ sung, hỗn hợp được loại bỏ khỏi bể đá và được đun nóng lên nhiệt độ trong phòng, và khuấy. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng thô được điều chỉnh đến pH bằng 1 với HCl 1N và được chiết hai lần bằng dietyl ete. Lốp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl, làm khô bằng magie sulfat và cô đặc để thu được axit Isopropoxycarbonylamino-phenyl-axetic ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₁₂H₁₅NO₄: 237,10 (M⁺); Phát hiện: 238,05 (M+H⁺).

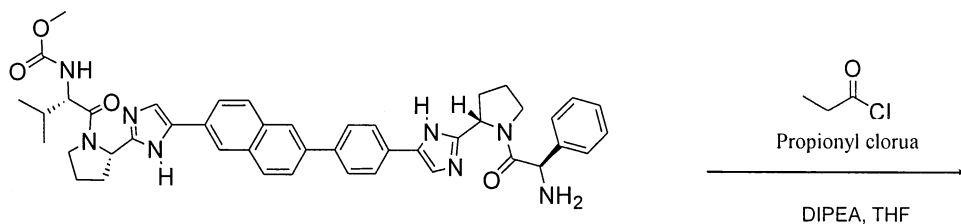
Ví dụ GU



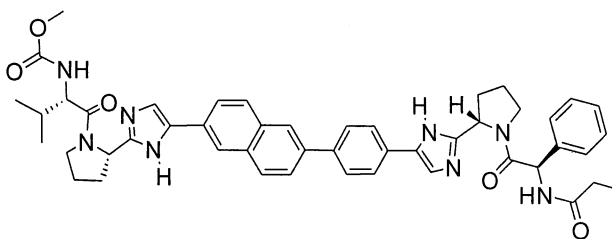
Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Isopropoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp điều chế hợp chất metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic sử dụng axit Isopropoxycarbonylamino-phenyl-axetic (0,066g, 0,281mmol) để tạo ra metyl este của axit {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(2-flo-phenyl)-2-methoxycarbonylamino-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonyl]-2-metyl-propyl}-carbamic (0,025g, 16%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₄N₈O₆: 850,42 (M⁺); Phát hiện: 851,83 (M+H⁺).

Ví dụ GV



Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-amino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

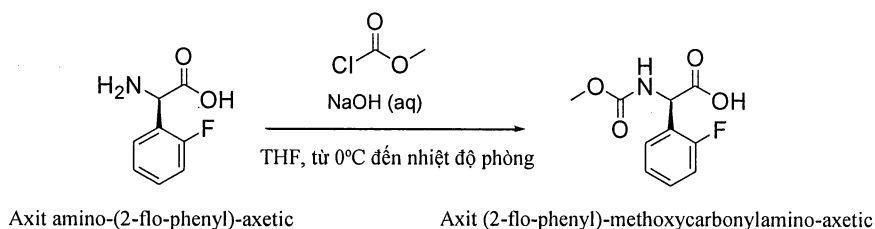


Metyl este của axit [2-Metyl-1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-phenyl-2-propionylamino-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [2-Metyl-1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-phenyl-2-propionylamino-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-amino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic (0,05g, 0,057mmol) được tạo huyền phù trong THF(0,572ml). Sau khi thêm DIPEA (0,050ml, 0,286mmol), phản dịch đục sáng ra một phần. Propionyl clorua (0,005ml, 0,057mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi hoàn thành, phản ứng được kết thúc phản ứng bằng một lượng nhỏ axit formic và được tinh chế bằng HPLC pha đảo (10 đến 45% axetonitril: nước; 0,1% chất biến đổi axit formic), và được làm khô lạnh thu được metyl este của axit [2-Metyl-1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-phenyl-2-propionylamino-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-propyl]-carbamic (0,008g, 17%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₂N₈O₅: 820,41 (M⁺); Phát hiện: 821,51 (M+H⁺).

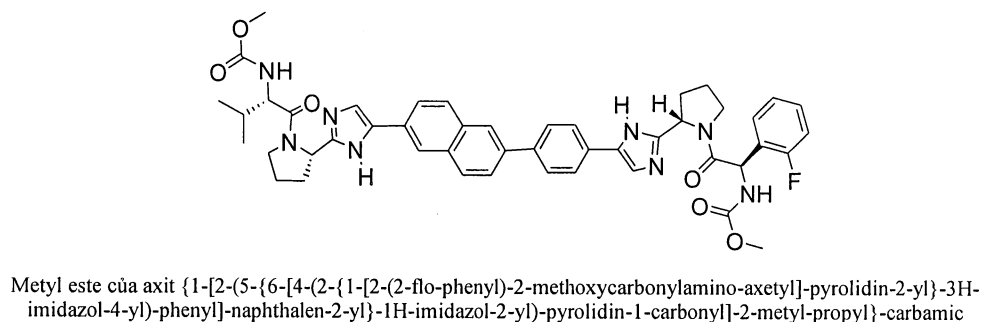
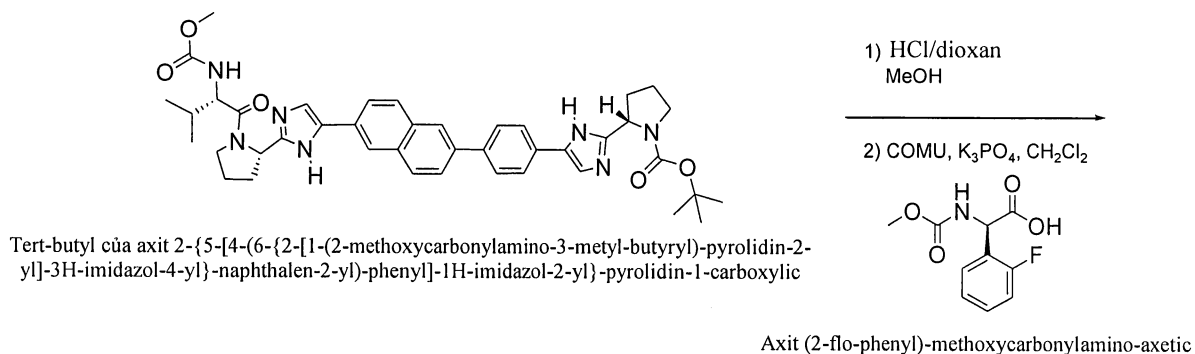
Ví dụ GW



Axit (2-flo-phenyl)-methoxycarbonylamino-axetic

Axit amino-(2-flo-phenyl)-axetic (0,5g, 2,44mmol) được hòa tan trong THF (7ml) và được làm lạnh đến 0°C trong bể đá lạnh bên ngoài. Natri hydroxit chứa nước (12,5M, 0,47ml, 5,856mmol) và metyl cloformat (0,23ml, 2,948mmol) được bổ sung vào ở 0°C. Sau khi kết thúc quá trình bổ sung, hỗn hợp được loại bỏ khỏi bể đá và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, rồi khuấy. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng thô được điều chỉnh đến pH bằng 1 bằng HCl 1N và được chiết hai lần bằng dietyl ete. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl, làm khô bằng magie sulfat và cô đặc để thu được axit (2-flo-phenyl)-methoxycarbonylamino-axetic ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₁₀H₁₀FN₂O₄: 227,06 (M⁺); Phát hiện: 228,17 (M+H⁺).

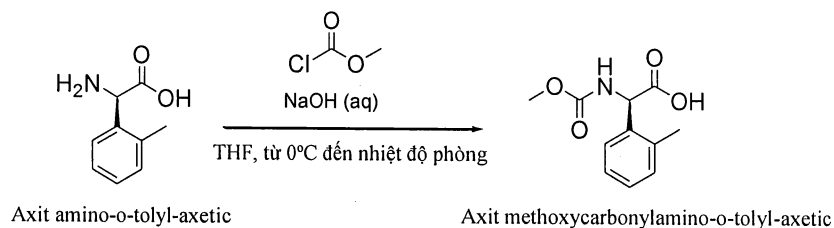
Ví dụ GX



Metyl (axetyl]-pyrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrolidin-1-carbonyl]-2-metyl-propyl}-carbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-phenyl]-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic sử dụng axit (2-flo-phenyl)-methoxycarbonylamino-axetic (0,061g, 0,269mmol) để tạo ra metyl este của axit {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(2-flo-phenyl)-2-methoxycarbonylamino-axetyl]-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrolidin-1-carbonyl]-2-metyl-propyl}-carbamic (0,012g, 8%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₄₉FN₈O₆: 840,38 (M⁺); Phát hiện: 841,86 (M+H⁺).

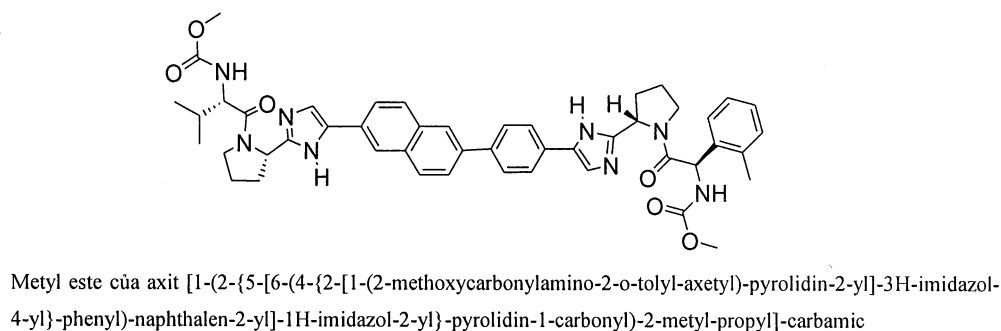
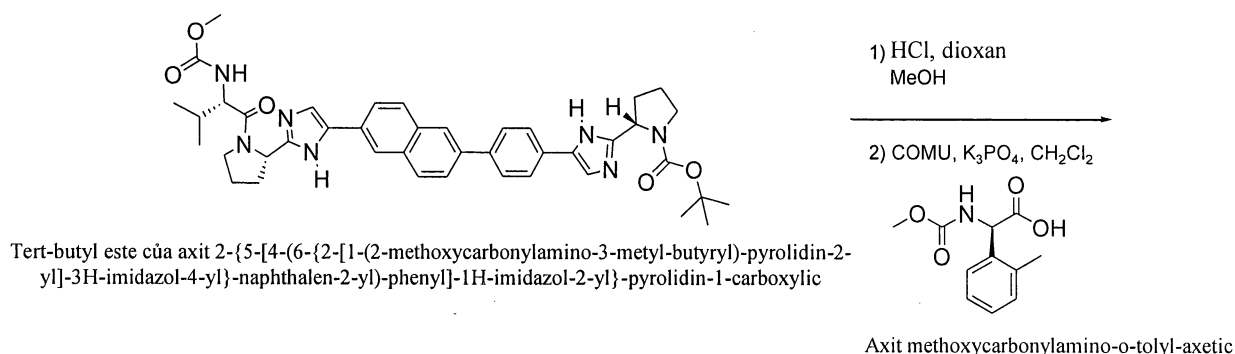
Ví dụ GY



Axit methoxycarbonylamino-o-tolyl-axetic

Axit methoxycarbonylamino-o-tolyl-axetic được điều chế theo phương pháp được sử dụng để điều chế axit (2-flo-phenyl)-methoxycarbonylamino-axetic sử dụng axit amino-o-tolyl-axetic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₁₁H₁₃NO₄: 223,08 (M⁺); Phát hiện: 223,94 (M+H⁺).

Ví dụ GZ

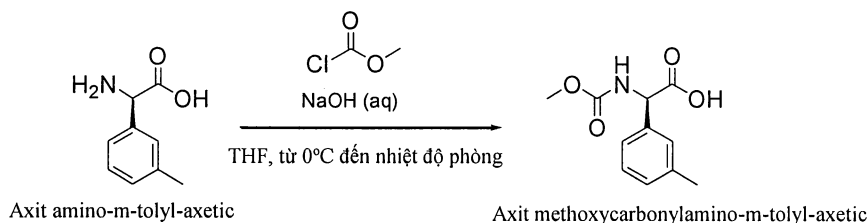


Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-o-tolyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic sử dụng axit methoxycarbonylamino-o-tolyl-axetic (0,072g, 0,332mmol) để tạo ra metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-o-tolyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic (0,047g, 31,4%) ở dạng

chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₂N₈O₆: 836,40 (M⁺); Phát hiện: 837,86 (M+H⁺).

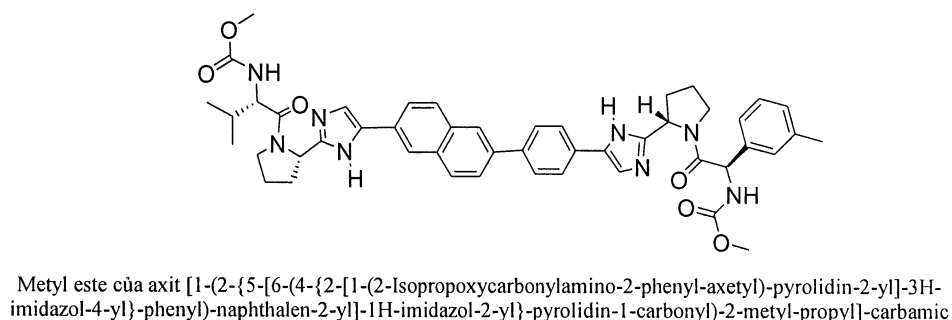
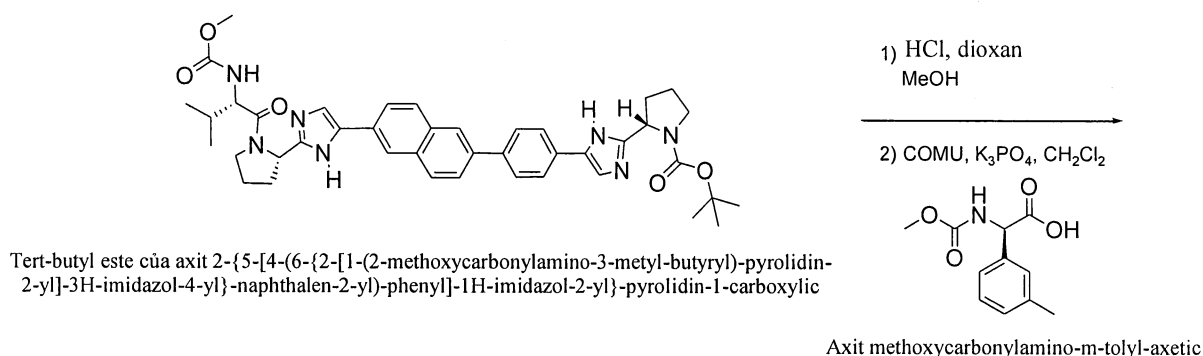
Ví dụ HA



Axit methoxycarbonylamino-m-tolyl-axetic

Axit methoxycarbonylamino-m-tolyl-axetic được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp điều chế axit (2-flo-phenyl)-methoxycarbonylamino-axetic, dùng axit amino-m-tolyl-axetic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₁₁H₁₃NO₄: 223,08 (M⁺); Phát hiện: 223,90 (M+H⁺).

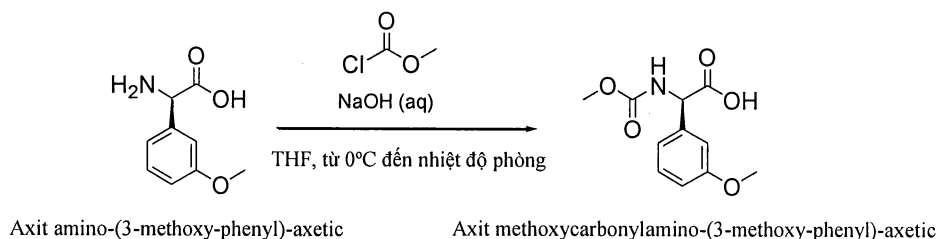
Ví dụ HB



Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-m-tolyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Hợp chất này được điều chế sử dụng phương pháp để điều chế methyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic sử dụng axit methoxycarbonylamino-m-tolyl-axetic (0,046g, 0,206mmol) để tạo ra methyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-m-tolyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic (0,039g, hiệu suất 34%) ở dạng chất rắn trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₂N₈O₆: 836,40 (M⁺); Phát hiện: 837,91 (M+H⁺).

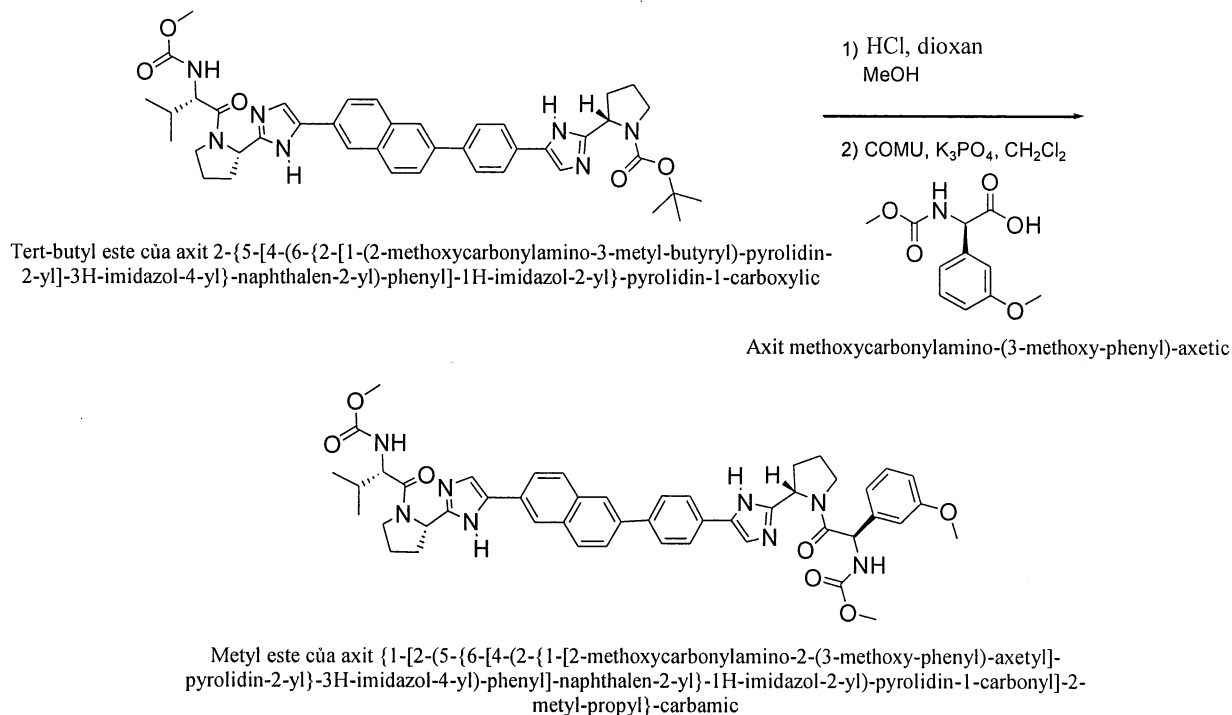
Ví dụ HC



Axit methoxycarbonylamino-(3-methoxy-phenyl)-axetic

Axit methoxycarbonylamino-(3-methoxy-phenyl)-axetic được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp điều chế axit (2-flo-phenyl)-methoxycarbonylamino-axetic, dùng axit amino-(3-methoxy-phenyl)-axetic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₁₁H₁₃NO₅: 239,08 (M⁺); Phát hiện: 239,94 (M+H⁺)

Ví dụ HD

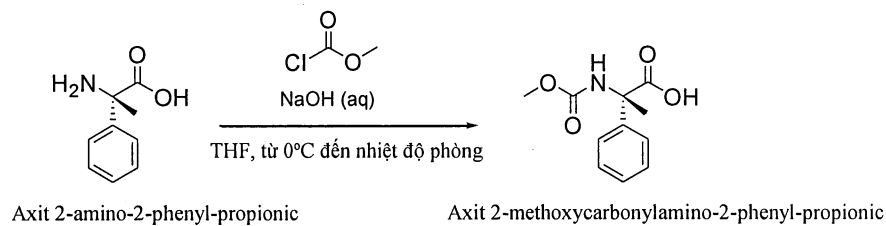


Metyl este của axit {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-phenyl]-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl]-2-metyl-propyl}-carbamic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-phenyl]-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic, dùng axit methoxycarbonylamino-(3-methoxy-phenyl)-axetic (0,049g, 0,206mmol) để tạo ra metyl este của axit {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-phenyl]-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl]-2-metyl-propyl}-carbamic 0,006g, 5%) ở dạng chất rắn trắng.

LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₂N₈O₇: 852,40 (M⁺); Phát hiện: 853,33 (M+H⁺).

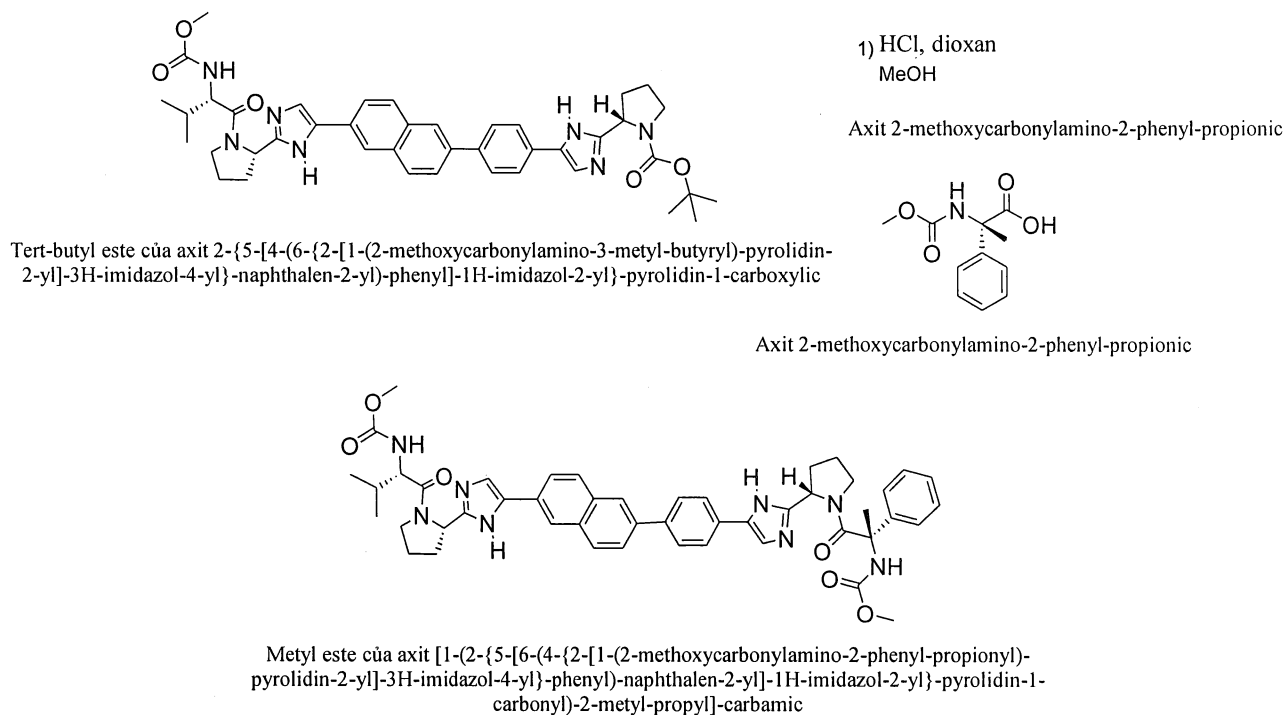
Ví dụ HE



Axit 2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp điều chế axit (2-phenyl)-methoxycarbonylamino-axetic, dùng axit 2-amino-2-phenyl-propionic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₁₁H₁₃NO₄: 223,08 (M⁺); Phát hiện: 223,96 (M+H⁺)

Ví dụ HF

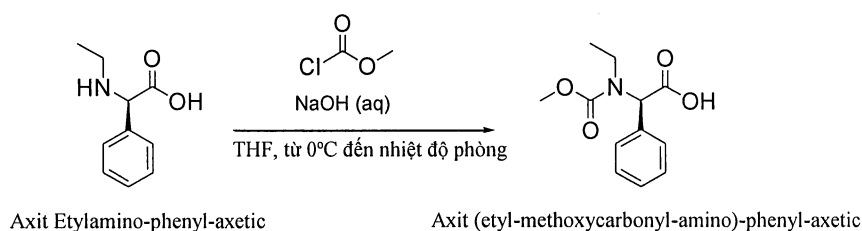


Metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic, dùng axit 2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-

propionic (0,068g, 0,308mmol) để tạo ra metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-propionyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic (0,035g, hiệu suất 20%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₂N₈O₆: 836,40 (M⁺); Phát hiện: 837,92 (M+H⁺).

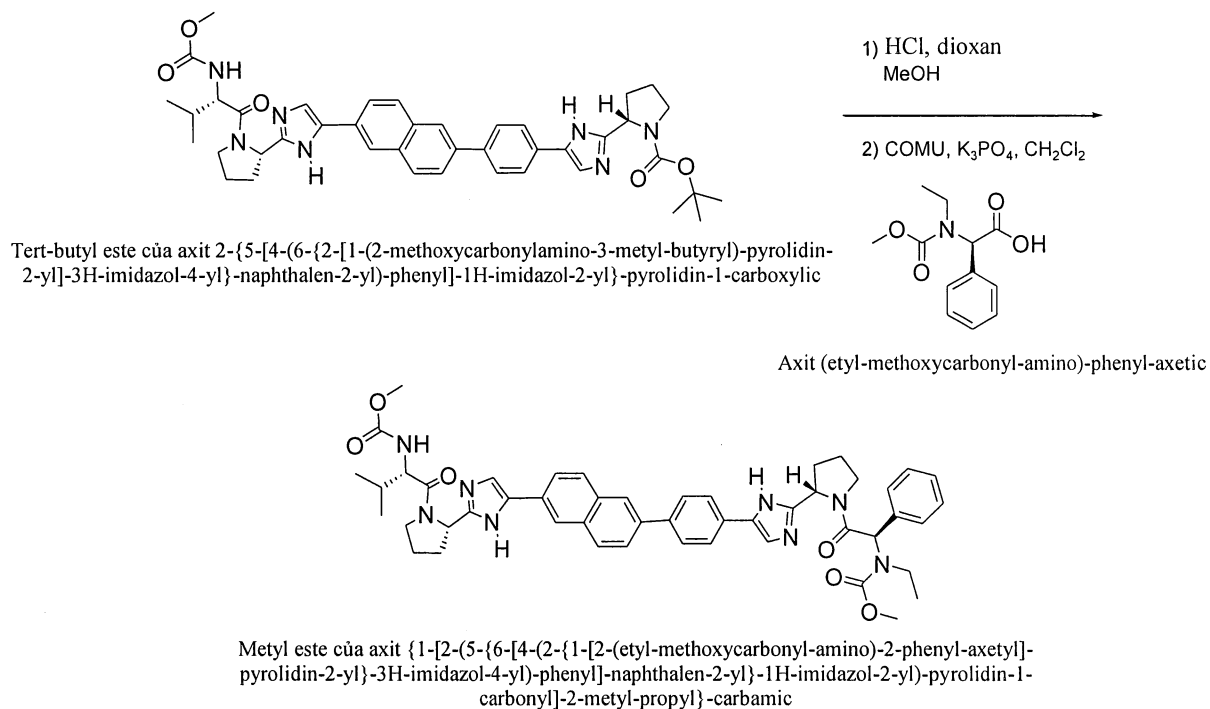
Ví dụ HG



Axit (etyl-methoxycarbonyl-amino)-phenyl-acetic

(Etyl-methoxycarbonyl-amino)-phenyl-acetic axit được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp điều chế axit (2-flo-phenyl)-methoxycarbonylamino-axetic, dùng axit Etylamino-phenyl-acetic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₁₂H₁₅NO₄: 237,10 (M⁺); Phát hiện: 238.03 (M+H⁺).

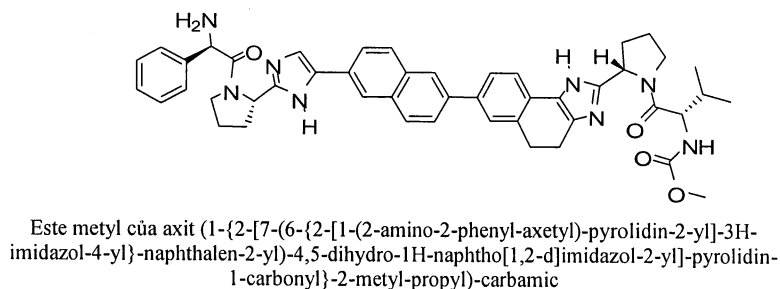
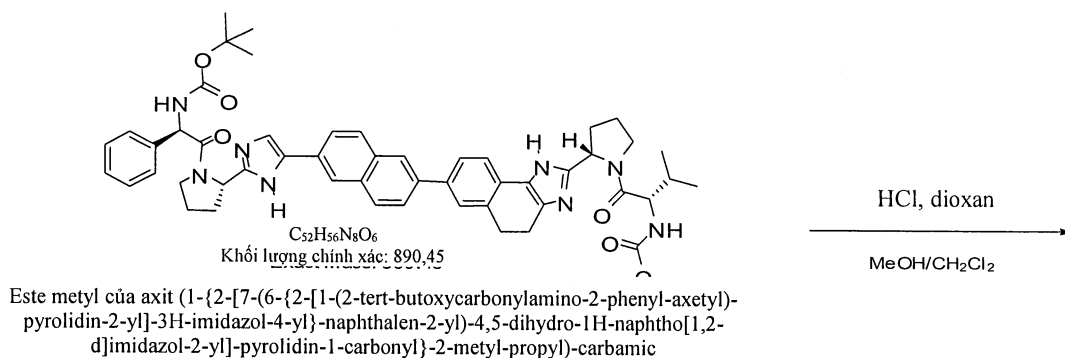
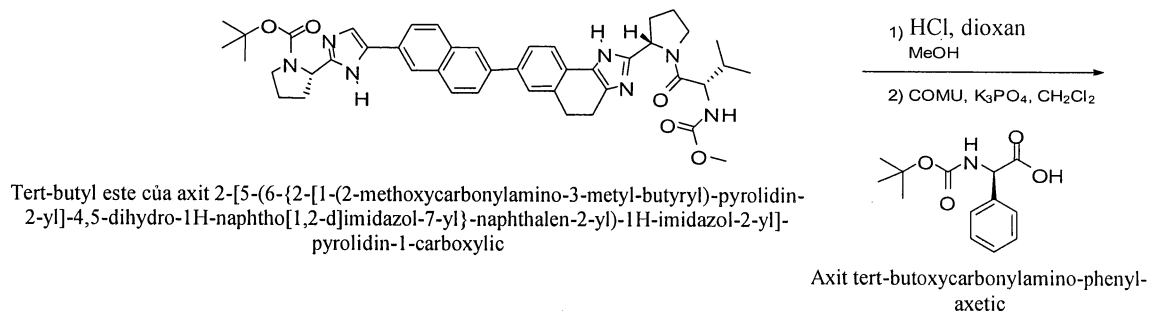
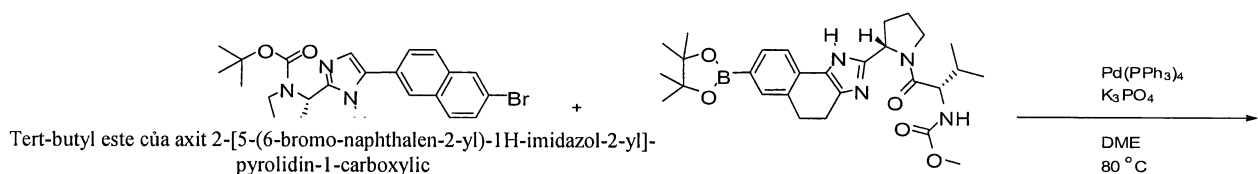
Ví dụ HH



Metyl este của axit {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(etyl-methoxycarbonyl-amino)-2-phenyl-axetyl]-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonyl]-2-metyl-propyl}-carbamic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-phenyl]-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic, dùng axit (etyl-methoxycarbonyl-amino)-phenyl-axetic (0,097g, 0,410mmol) để tạo ra metyl este của axit {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(etyl-methoxycarbonyl-amino)-2-phenyl-axetyl]-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonyl]-2-metyl-propyl}-carbamic (0,120g, hiệu suất 52%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₄N₈O₆: 840,38 (M⁺); Phát hiện: 851,91 (M+H⁺).

Ví dụ HI



Tert-butyl este của axit 2-[5-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butryl)-pyrrolidin-2-yl]-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl}-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carboxylic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp điều chế tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-metylen-pyrrolidin-1-carboxylic, dùng tert-butyl este của axit 2-[5-(6-bromo-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carboxylic (0,641g, 1,449mmol) và metyl este của axit (2-Metyl-1-{2-[7-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-propyl)-carbamic (1,06g, 2,029mmol) để thu được tert-butyl este của axit 2-[5-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl}-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carboxylic (dưới dạng 0,812g, hiệu suất 74%) là một chất rắn. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₅₁N₇O₅: 757,40 (M⁺); Phát hiện: 758,75 (M+H⁺).

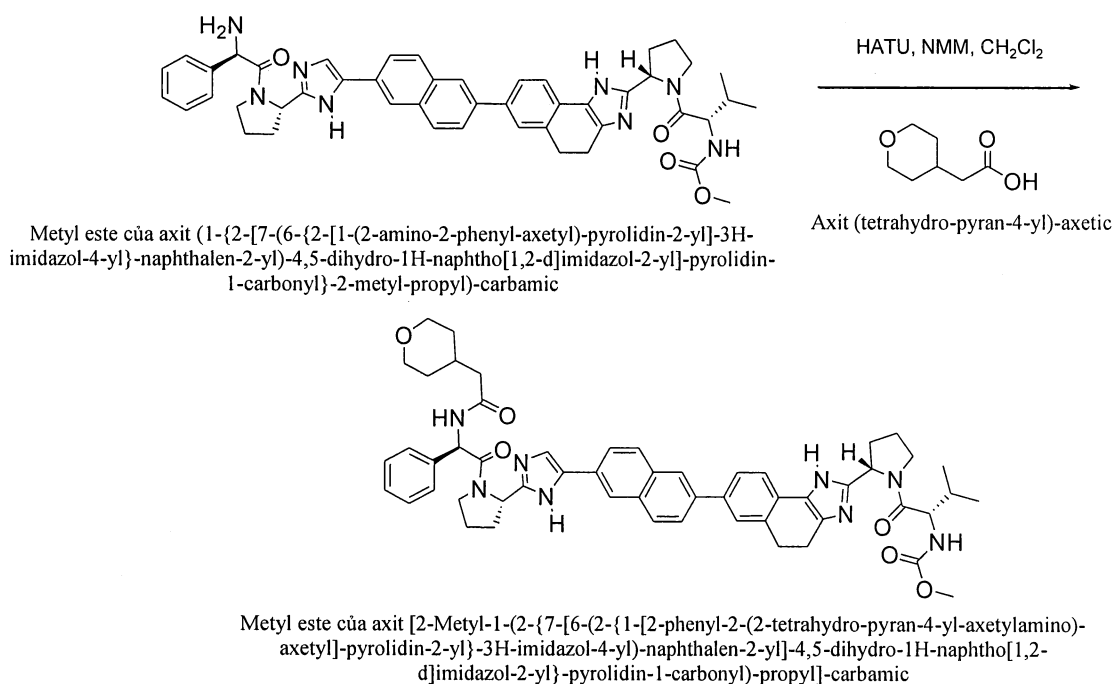
Este metyl của axit (1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic

Hợp chất này được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp được sử dụng để điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl)-carbamic, dùng 2-[5-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-pyrrolidin-2-yl]-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl}-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carboxylic (0,400g, 0,528mmol) để thu được metyl este của axit (1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic (0,180g, hiệu suất 38%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₂H₅₈N₈O₆: 890,45 (M⁺); Phát hiện: 891,88 (M+H⁺).

Este metyl của axit (1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-amino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic

Hợp chất này được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp được dùng để điều chế methyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-amino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-methyl-propyl]-carbamic, sử dụng methyl este của axit (1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic (0,180g, 0,202mmol) để thu được hợp chất nêu trên (0,160mg, hiệu suất trên 99%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₅₀N₈O₄: 790,40 (M⁺); Phát hiện: 791,39 (M+H⁺).

Ví dụ HJ

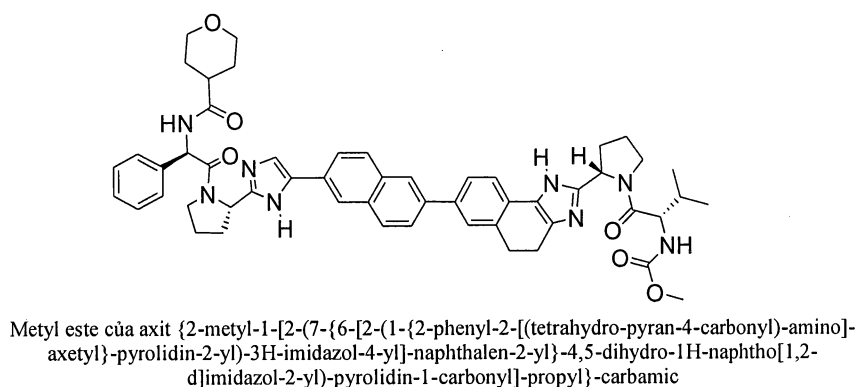
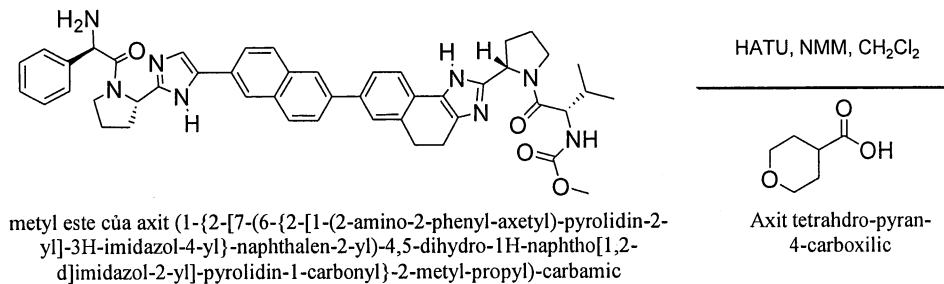


Methyl este của axit [2-Metyl-1-(2-{7-[6-(2-{1-[2-phenyl-2-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-axetyl-amino)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl)-propyl]-carbamic

Hợp chất này được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như sử dụng để điều chế methyl este của axit {2-Metyl-1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-phenyl-2-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-axetyl-amino)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonyl]-propyl]-carbamic, dùng methyl este của axit (1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-amino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-

carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic (0,020g, 0,022mmol) để thu hợp chất methyl este của axit [2-Methyl-1-(2-{7-[6-(2-{1-[2-phenyl-2-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-axetyl-amino)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-propyl]-carbamic (0,003g, hiệu suất 15%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₄H₆₀N₈O₆: 916,46 (M⁺); Phát hiện: 917,44 (M+H⁺).

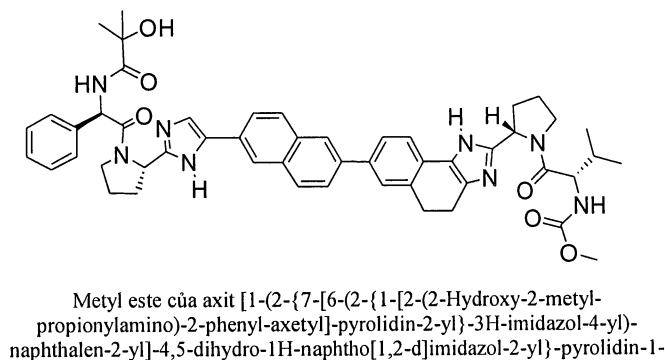
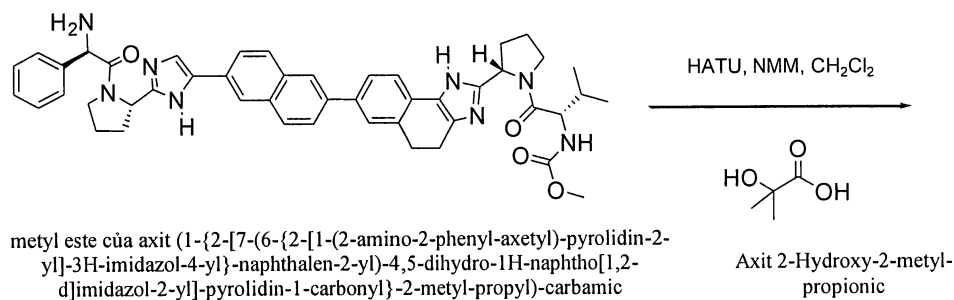
Ví dụ HK



Metyl este của axit {2-metyl-1-[2-(7-{6-[2-(1-{2-phenyl-2-[(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-amino]-axetyl]-pyrrolidin-2-yl)-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonyl]-propyl}-carbamic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng để điều chế metyl este của axit {2-metyl-1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-phenyl-2-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-axetyl-amino)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl)-3H-imidazol-4-yl]-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonyl]-propyl}-carbamic, sử dụng metyl este của axit (1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-amino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonyl]-2-metyl-propyl}-carbamic (0,046g, 0,051mmol) để được thu hợp chất metyl este của axit {2-metyl-1-[2-(7-{6-[2-(1-{2-phenyl-2-[(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-amino]-axetyl]-pyrrolidin-2-yl)-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonyl]-propyl}-carbamic (dưới dạng 0,061g, hiệu suất hơn 99%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₃H₅₈N₈O₆: 902,45 (M⁺); Phát hiện: 904,02 (M+H⁺).

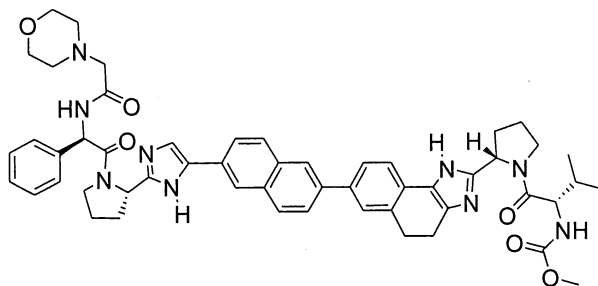
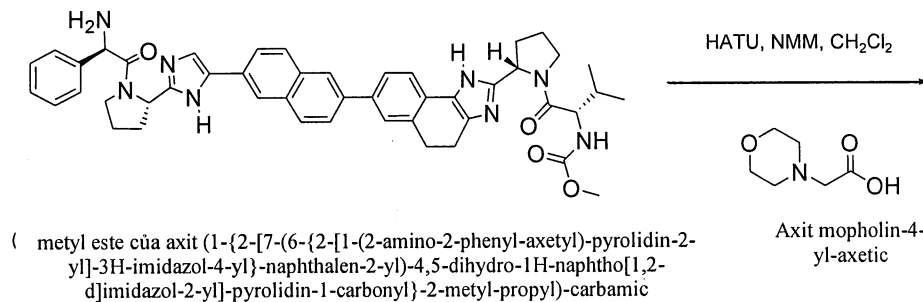
Ví dụ HL



Metyl este của axit [1-(2-{7-[6-(2-{1-[2-(2-Hydroxy-2-metyl-propionylamino)-2-phenyl-axetyl]-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng để điều chế metyl este của axit {2-metyl-1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-phenyl-2-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-axetyl-amino)-axetyl]-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl)-pyrolidin-1-carbonyl]-propyl}-carbamic, dùng metyl este của axit (1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-amino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic (0,048g, 0,053mmol) để thu được hợp chất metyl este của axit [1-(2-{7-[6-(2-{1-[2-(2-Hydroxy-2-metyl-propionylamino)-2-phenyl-axetyl]-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic (0,0145g, hiệu suất 31%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₁H₅₆N₈O₆: 876,43 (M⁺); Phát hiện: 878,01 (M+H⁺)

Ví dụ HM

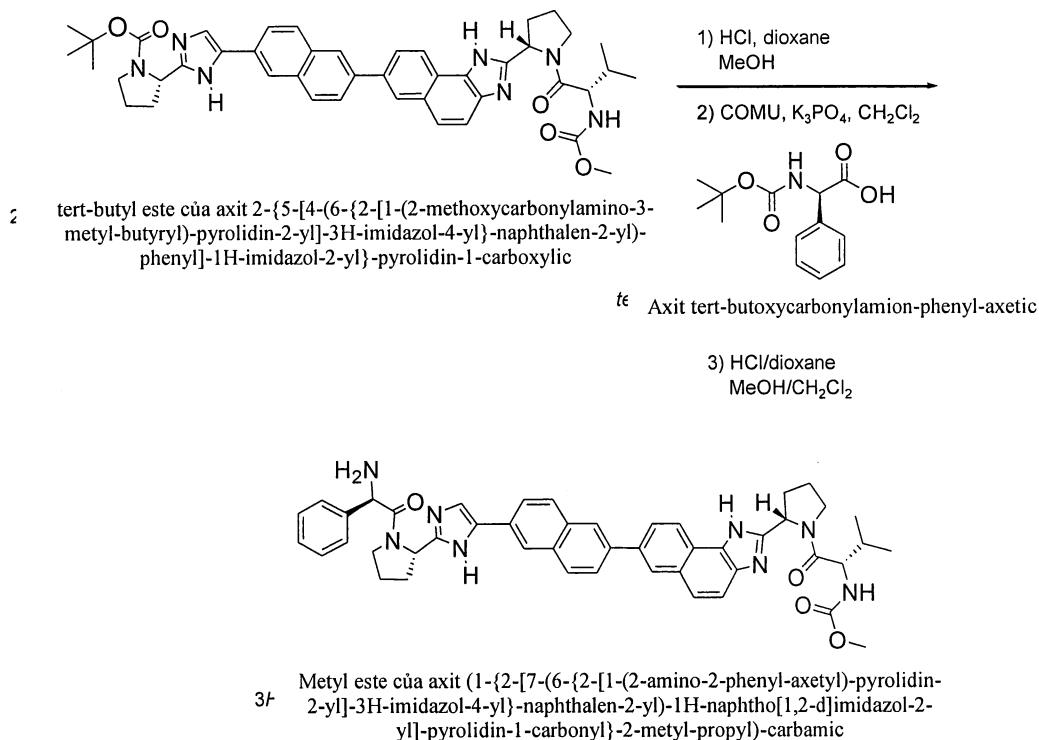


Metyl este của axit [2-metyl-1-(2-{7-[6-(2-{1-[2-(2-morpholin-4-yl-axetyl-amino)-2-phenyl-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-propyl]-carbamic

Metyl este của axit [2-metyl-1-(2-{7-[6-(2-{1-[2-(2-morpholin-4-yl-axetyl-amino)-2-phenyl-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-propyl]-carbamic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng để điều chế methyl este của axit {2-metyl-1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-phenyl-2-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-axetyl-amino)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonyl]-propyl}-carbamic, dùng methyl este của axit (1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-amino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic (0,043g, 0,050mmol) để thu được hợp chất methyl este của axit [2-metyl-1-(2-{7-[6-(2-{1-[2-(2-morpholin-4-yl-axetyl-amino)-2-phenyl-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-propyl]-carbamic (0,021g, hiệu suất 45%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₃H₅₉N₉O₆: 917,46 (M⁺); Phát hiện: 918,54 (M+H⁺)

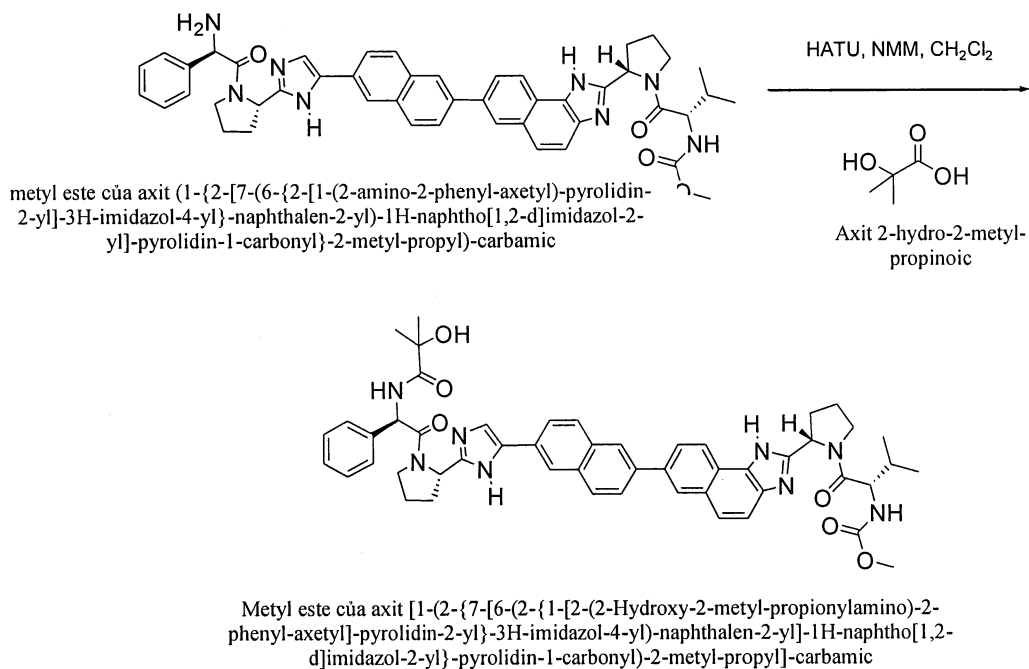
Ví dụ HN



Metyl este của axit (1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-amino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic

Hợp chất này được tổng hợp từ tert-butyl este của axit 2-[5-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyl)-pyrrolidin-2-yl]-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl]-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carboxylic (0,590g, 0,78mmol), sử dụng ba bước liên tiếp để điều chế metyl este của axit [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-amino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic từ tert-butyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Methoxycarbonylamino-3-metyl-butyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic, thu được hợp chất nêu trên (0,277mmol, hiệu suất qua 3 bước là 35%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₄₈N₈O₄: 788,38 (M⁺); Phát hiện: 790,1 (M+H⁺).

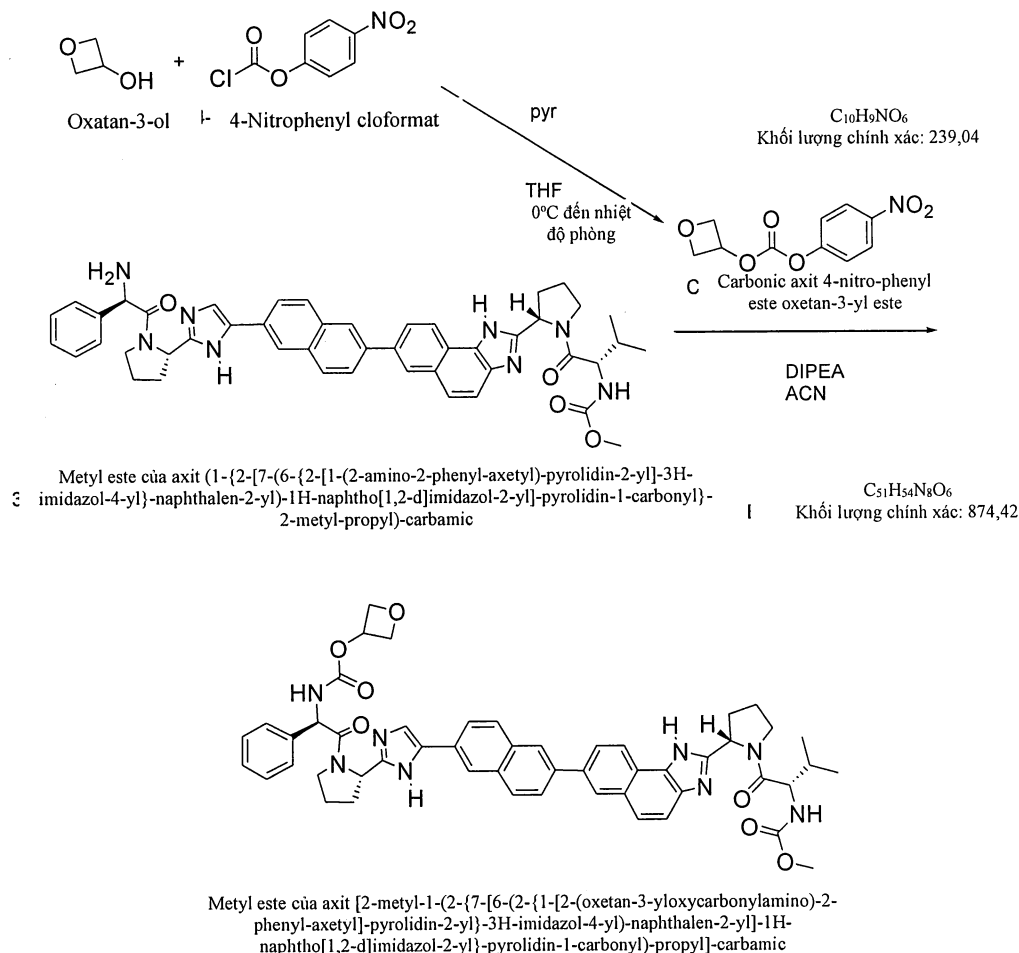
Ví dụ HO



Metyl este của axit [1-(2-{7-[6-(2-{1-[2-(2-Hydroxy-2-metyl-propionylamino)-2-phenyl-axetyl]-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng để điều chế metyl este của axit {2-metyl-1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-phenyl-2-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-axetyl-amino)-axetyl]-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonyl]-propyl}-carbamic, dùng metyl este của axit (1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-amino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic (0,247g, 0,227mmol) để thu được hợp chất metyl este của axit [1-(2-{7-[6-(2-{1-[2-(2-Hydroxy-2-metyl-propionylamino)-2-phenyl-axetyl]-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl)-2-metyl-propyl]-carbamic (0,074g, hiệu suất 31%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₁H₅₄N₈O₆: 874,42 (M⁺); Phát hiện: 875,5 (M+H⁺).

Ví dụ HP



Carbonic axit 4-nitro-phenyl este oxetan-3-yl este

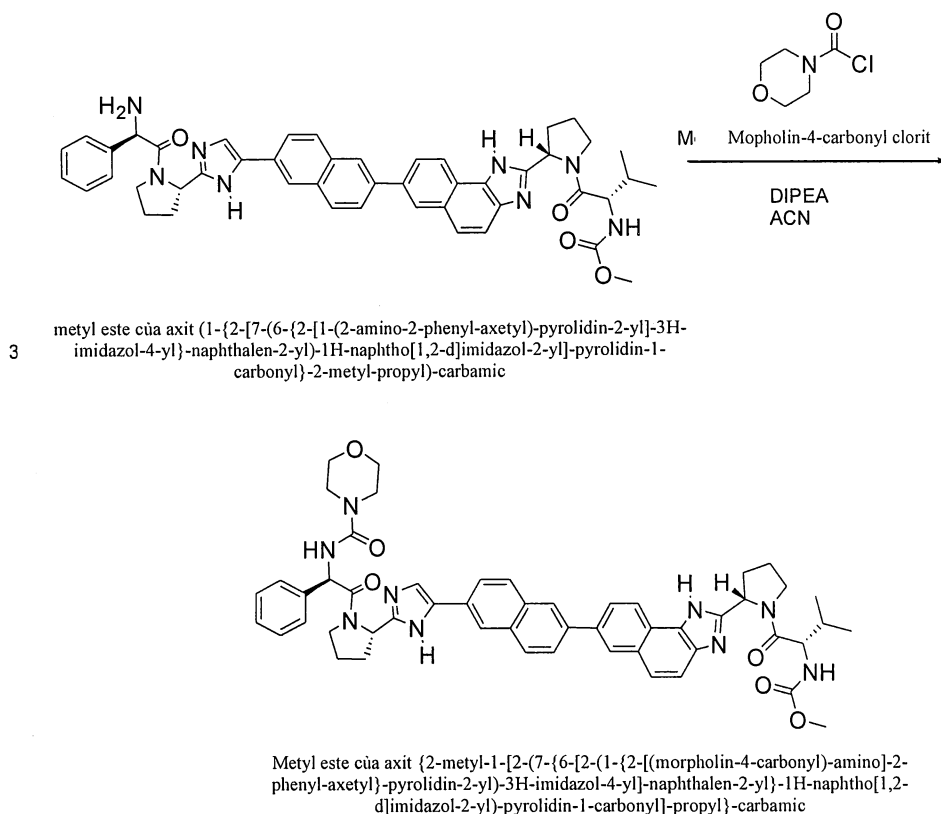
Dung dịch Oxetan-3-ol (0,100g, 1,35mmol) và pyridin (0,13ml, 1,62mmol) trong THF (2,5ml) được làm lạnh đến 0°C trong bể đá lạnh, rồi khuấy. Dung dịch 4-Nitrophenyl cloformat (0,299g, 1,485mmol) trong THF (2ml) được thêm vào ở 0°C và dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phản ứng thô bằng sắc ký trên silicagel pha thường (hệ dung môi rửa giải là 0 đến 100% etyl axetat:hexan) thu được hợp chất carbonic axit 4-nitro-phenyl este oxetan-3-yl este. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₁₀H₉NO₆: 239,04 (M⁺); Phát hiện: 239,97 (M+H⁺)

Methyl este của axit [2-metyl-1-(2-{7-[6-(2-{1-[2-(oxetan-3-yloxycarbonylamino)-2-phenyl-axetyl]-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl]-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl)-propyl]-carbamic

Methyl este của axit (1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-amino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic (0,200g, 0,22mmol) được hòa tan trong

axetonitril (2,2ml). Thêm vào DIPEA (0,155ml, 0,8905mmol) và Carbonic axit 4-nitro-phenyl este oxetan-3-yl este (0,059g, 0,244mmol), rồi khuấy dung dịch trong khoảng 3 giờ. Sau khi hoàn thành, phần sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC đảo pha (hệ dung môi rửa giải là 10 đến 50% axetonitril:nước; 0,1% chất biến đổi axit formic), và làm khô lạnh thu được metyl este của axit [2-metyl-1-(2-{7-[6-(2-{1-[2-(oxetan-3-yloxy-carbonylamino)-2-phenyl-axetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-propyl]-carbamic (dưới dạng 0,61g, hiệu suất 31%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₁H₅₂N₈O₇: 888,40 (M⁺); Phát hiện: 889,86 (M+H⁺).

Ví dụ HQ

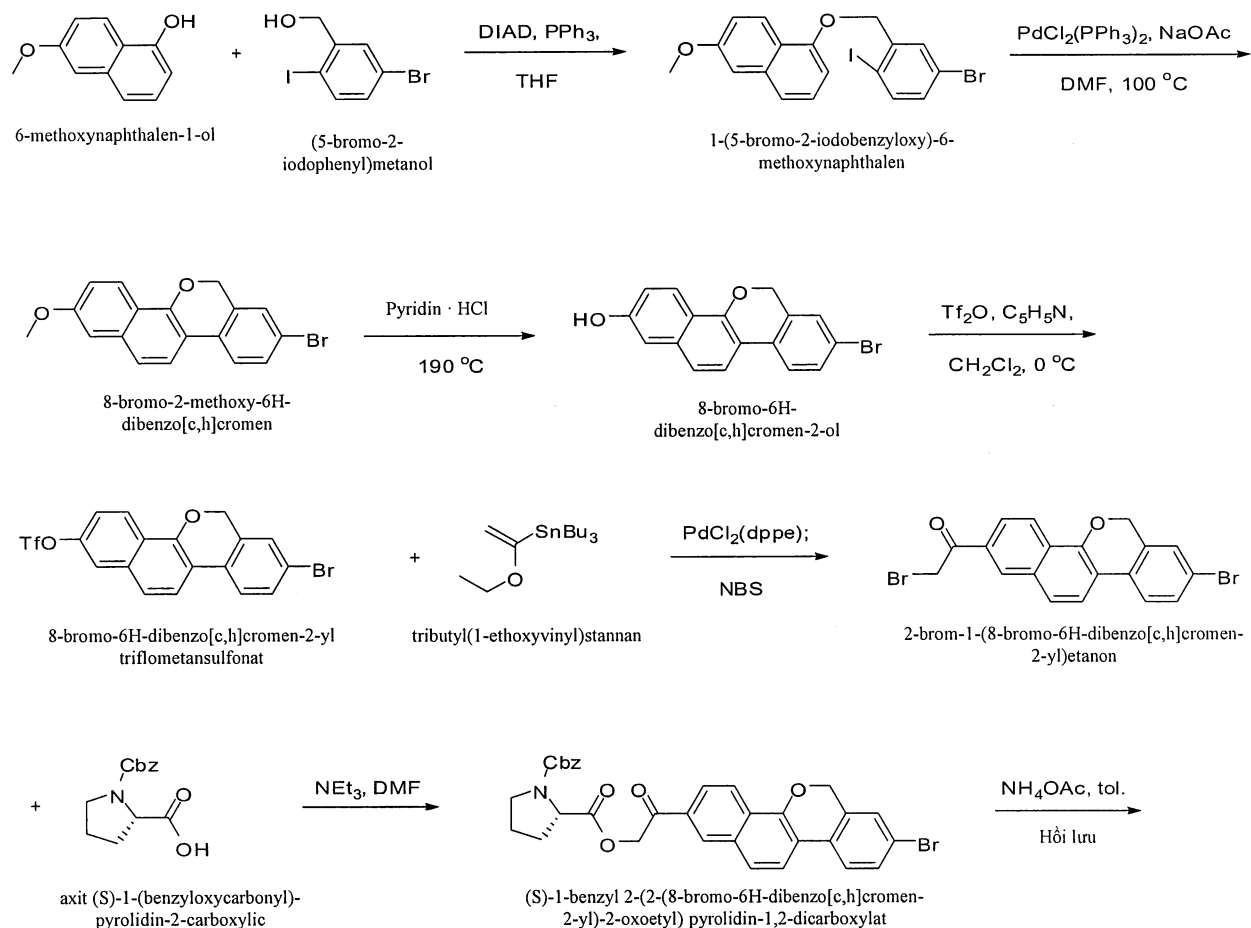


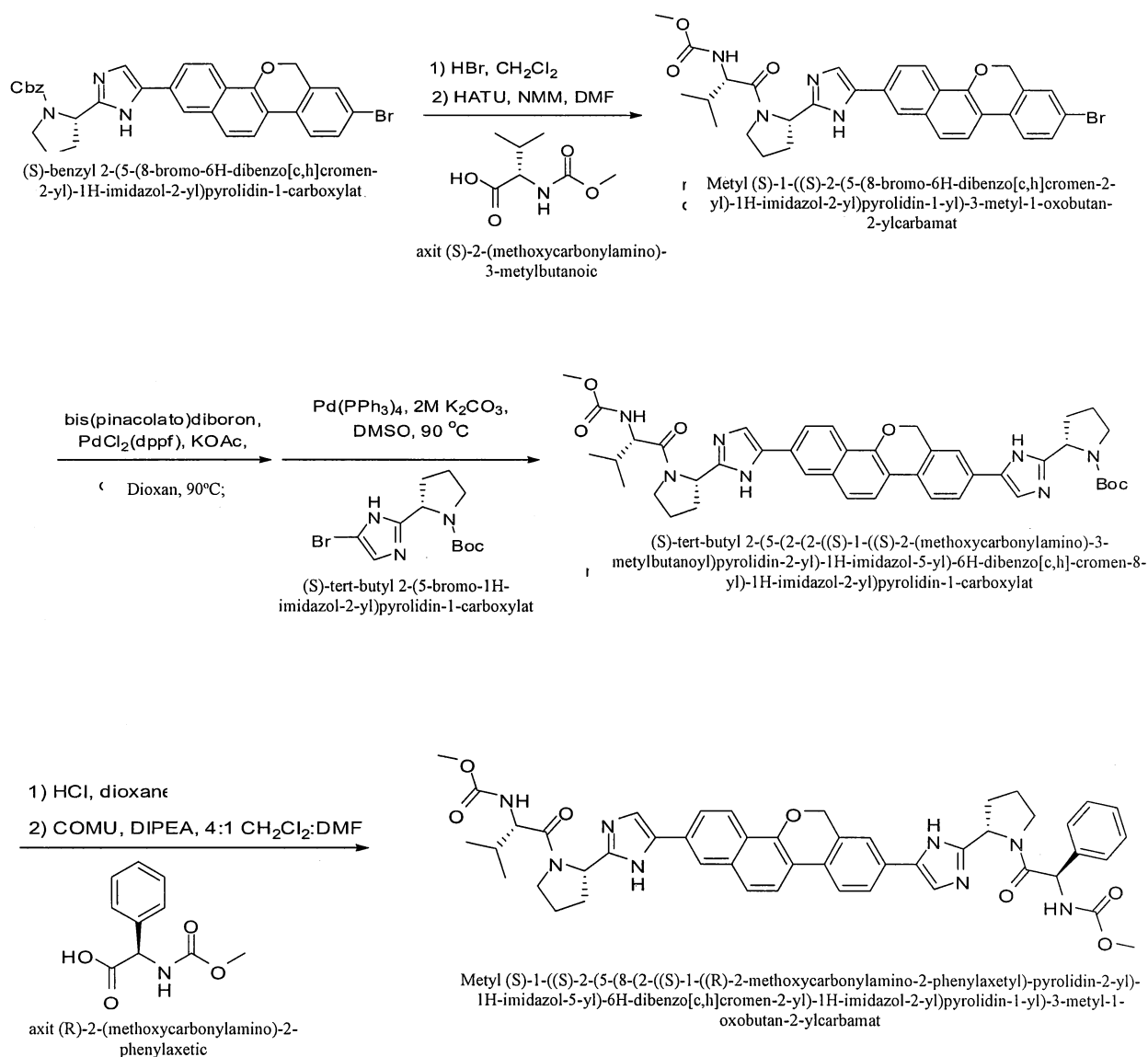
Metyl este của axit {2-metyl-1-[2-(7-{6-[2-(1-{2-[(morpholin-4-carbonyl)-amino]-2-phenyl-axetyl]-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonyl]-propyl}-carbamic

Hợp chất được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được sử dụng để tạo ra metyl este của axit [2-metyl-1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-phenyl-2-propionylamino-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl]-phenyl)-

naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-propyl]-carbamic, dùng methyl este của axit (1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-amino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-pyrolidin-1-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic (0,200g, 0,222mmol) thu được hợp chất methyl este của axit {2-metyl-1-[2-(7-{6-[2-(1-{2-[(morpholin-4-carbonyl)-amino]-2-phenyl-axetyl}-pyrolidin-2-yl)-3H-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl}-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-pyrolidin-1-carbonyl]-propyl]-carbamic (dưới dạng 0,036g, hiệu suất 18%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₂H₅₅N₉O₆: 901,43 (M⁺); Phát hiện: 902,60 (M+H).

Ví dụ HR





1-(5-bromo-2-iodobenzoyloxy)-6-methoxynaphthalen

Dung dịch 6-methoxynaphthalen-1-ol (4,45g, 25,6mmol), (5-bromo-2-iodophenyl)metanol (8,0g, 25,6mmol) và triphenylphosphin (7,4g, 28,2mmol) trong tetrahydrofuran (128ml) ở 0°C được thêm diisopropyl azodicarboxylat (5,54ml, 28,2mmol). Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau 15 giờ, triphenylphosphin (1,3g, 5mmol) và diisopropyl azodicarboxylat (0,99ml, 5mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 24 giờ, phản ứng được cô đặc và tái kết tinh từ CH₂Cl₂ và hexan để thu được 1-(5-bromo-2-iodobenzoyloxy)-6-methoxynaphthalen (7,82g, hiệu suất 65%). Dung dịch gốc được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để thu được nhiều sản phẩm hơn (790mg, hiệu suất 6,5%).

8-bromo-2-methoxy-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen

Hỗn hợp gồm 1-(5-bromo-2-iodobenzyloxy)-6-methoxynaphthalen (5,0g, 10,7mmol) và natri axetat (2,64g, 32,1mmol) trong dimetylformamit (100ml) được loại bỏ khí bằng dòng khí argon trong 15 phút. Bổ sung thêm PdCl₂(PPh₃)₂ vào và hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 110°C. Sau 16 giờ, phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng (Na₂SO₄) và cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để thu được 8-bromo-2-methoxy-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen (dưới dạng 1,29g, hiệu suất 35%).

8-bromo-6*H*-dibenzo[*c,h*]-cromen-2-ol

Pyridin hydroclorit (4,4g, 37,8mmol) được đun nóng đến 190°C. Thêm 8-bromo-2-methoxy-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen (1,29g, 3,8mmol) vào rồi khuấy đều ở 190°C. Sau 4 giờ, phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với nước. Lớp kết tủa hình thành được thu lại bằng cách lọc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để thu được 8-bromo-6*H*-dibenzo[*c,h*]-cromen-2-ol (dưới dạng 697mg, hiệu suất 56%).

8-bromo-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl triflometansulfonat

Cho dung dịch của 8-bromo-6*H*-dibenzo[*c,h*]-cromen-2-ol (697mg, 2,1mmol) và pyridin (0,23ml, 2,8mmol) trong diclometan (25ml) ở 0°C vào triflometansulfonic anhydrit (0,39ml, 2,3mmol). Sau khi khuấy 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được đổ vào dung dịch HCl 1M chứa nước. Lớp hữu cơ được phân tách và pha nước được tách chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl, làm khô bằng (Na₂SO₄) rồi cô đặc. Vật liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để thu được 8-bromo-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl triflometansulfonat (dưới dạng 889mg, hiệu suất 91%).

2-bromo-1-(8-bromo-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)etanon

Dung dịch 8-bromo-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl triflometansulfonat (780mg, 1,7mmol) và tributyl(1-ethoxyvinyl)stannan (0,86ml, 2,6mmol) trong dimetylformamit được loại bỏ khí bằng dòng khí argon trong 15 phút. PdCl₂(dppe) (50mg, 0,086mmol)

được thêm vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 giờ, nước (1ml) và *N*-bromosuccinimit (756mg, 4,2mmol) lần lượt được thêm vào phản ứng. Sau khi khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được pha loãng bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch LiCl 5% chứa nước, dung dịch NaHCO₃ bão hòa chứa nước, và dung dịch NaCl. Sau đó lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc, vật liệu thô được tái kết tinh từ diclometan và hexan để thu được 2-bromo-1-(8-bromo-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)etanon (518mg, hiệu suất 57%).

(*S*)-1-benzyl 2-(2-(8-bromo-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)-2-oxoetyl) pyrrolidin-1,2-dicarboxylat

Hỗn hợp gồm 2-bromo-1-(8-bromo-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)etanon (518mg, 1,2mmol) và axit (*S*)-1-(benzyloxycarbonyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (449mg, 1,8mmol) trong dimetylformamit (12ml) được thêm vào trietylamin (0,25ml, 1,8mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được pha loãng bằng dung dịch LiCl 5% chứa nước. Pha chứa nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch HCl 1M chứa nước, dung dịch NaHCO₃ bão hòa chứa nước và dung dịch NaCl. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng (Na₂SO₄) và được cô đặc, vật liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để thu được (*S*)-1-benzyl 2-(2-(8-bromo-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)-2-oxoetyl) pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (620mg, hiệu suất 86%).

(*S*)-benzyl 2-(5-(8-bromo-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm (*S*)-1-benzyl 2-(2-(8-bromo-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)-2-oxoetyl) pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (641mg, 1,1mmol) và amoni axetat (823mg, 10,7mmol) trong toluen (11ml) được hồi lưu mạnh. Sau 8 giờ, phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và được đổ vào trong nước. Pha chứa nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa chứa nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Vật liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để thu được (*S*)-benzyl 2-(5-(8-bromo-6*H*-

dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (541mg, hiệu suất 87%).

Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(8-bromo-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat

Dung dịch (S)-benzyl 2-(5-(8-bromo-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (485mg, 0,84mmol), hydro bromua (33% trong axit axetic, 1ml) và diclometan (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đặc, huyền phù trong toluen, nghiền bằng sóng âm trong 1 phút rồi cô đặc lại. Phần cặn thu được được tạo huyền phù trong metanol, nghiền bằng sóng âm trong 1 phút rồi cô đặc. Phần cặn thu được này được tạo huyền phù trong dietyl ete rồi thu lớp chất rắn bằng cách lọc. Hòa tan phần amin thô này trong dimetylformamit (7ml). Thêm vào dung dịch này axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (192mg, 1,1mmol), HATU (418mg, 1,1mmol) và N-metylmorpholin (0,24ml, 2,2mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ rồi sau đó pha loãng với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch LiCl 5% chứa nước, dung dịch NaHCO₃ bão hòa chứa nước và dung dịch NaCl, sau đó làm khô bằng (Na₂SO₄) rồi cô đặc. Tinh chế phần chất thô này bằng sắc ký cột nhanh, thu được metyl (S)-1-((S)-2-(5-(8-bromo-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (466mg, hiệu suất 92%).

(S)-*tert*-butyl 2-(5-(2-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-8-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm metyl (S)-1-((S)-2-(5-(8-bromo-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (466mg, 0,77mmol), bis(pinacolato)diboron (235mg, 0,93mmol) và kali axetat (227mg, 2,3mmol) trong dioxan (4ml) được loại bỏ khí bằng dòng khí argon trong 15 phút. Thêm vào hỗn hợp này PdCl₂(dppf) (56mg, 0,08mmol) rồi đun nóng phản ứng lên 90°C. Sau 14 giờ, làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm vào phản ứng này (S)-*tert*-butyl 2-(5-bromo-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (341mg, 1,1mmol), dung dịch kali carbonat 2M chứa nước (1,54ml, 3,1mmol) và DMSO

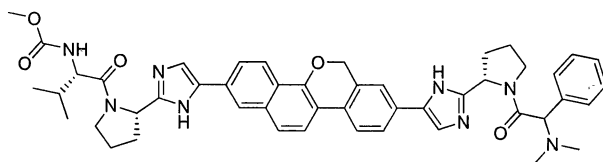
(3,9ml). Khử khí phản ứng bằng dòng khí argon trong 15 phút. Thêm vào phản ứng tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (89mg, 0,08mmol) rồi đun nóng hỗn hợp phản ứng lên 90°C. Sau 4,5 giờ, đổ hỗn hợp phản ứng vào trong nước. Pha chứa nước được chiết 2 lần bằng ethyl axetat. Rửa phần hữu cơ kết hợp bằng dung dịch NaCl, làm khô bằng Na_2SO_4 rồi cô đặc. Vật liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, thu được (S)-tert-butyl 2-(5-(2-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[*c,h*]-cromen-8-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 145mg, hiệu suất 25%).

Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat

Dung dịch (S)-tert-butyl 2-(5-(2-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[*c,h*]-cromen-8-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (80mg, 0,10mmol), dioxan (1ml), metanol (1ml), và HCl 4M trong dioxan (0,07ml, 0,28mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được cô đặc hoàn toàn sau 24 giờ.

Kết tủa thu được được hòa tan trong dung dịch diclometan:dimetylformamit theo tỉ lệ 4:1 (2,5ml). Bổ sung thêm axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (27mg, 0,13mmol) và COMU (64mg, 0,15mmol) vào dung dịch và làm lạnh phản ứng xuống 0°C. Diisopropyletylamin (0,035ml, 0,20mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy ở 0°C trong một giờ. Kết thúc phản ứng bằng cách thêm axit formic (0,05ml) rồi cô đặc hoàn toàn. Kết tủa thu được được tinh chế bằng HPLC đảo pha (Gemini, 10 đến 60% ACN/nước + 0,1% HCO_2H), tinh chế tiếp bằng HPLC đảo pha lần thứ hai (Gemini, 10 đến 60% ACN/nước + 0,1% TFA) để thu metyl (S)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (dưới dạng 47mg, hiệu suất 52%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{48}\text{H}_{50}\text{N}_8\text{O}_7$: 850,96; phát hiện $[\text{M}+1]^+$: 851,91.

Ví dụ HS

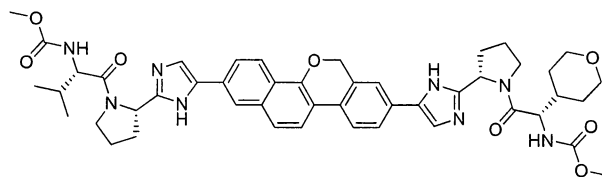


Metyl (2*S*)-1-((2*S*)-2-(5-(8-(2-((2*S*)-1-(2-(dimethylamino)-2-phenylacetate)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Metyl (2*S*)-1-((2*S*)-2-(5-(8-(2-((2*S*)-1-(2-(dimethylamino)-2-phenylacetate)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự như điều chế methyl (*S*)-1-((*S*)-2-(5-(8-(2-((*S*)-1-((*R*)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylacetate)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate, thay thế axit (*R*)-2-(dimethylamino)-2-phenylacetic cho axit (*R*)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylacetic trong amit ghép đôi thứ hai. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₂N₈O₅: 820,41; phát hiện [M+1]⁺: 821,25.

Ví dụ HT

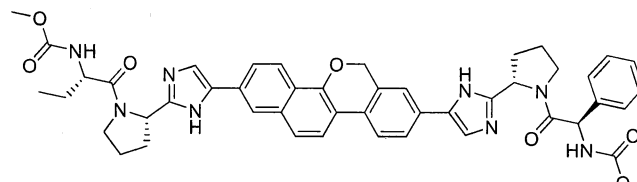


Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát

Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát

Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự như điều chế metyl (S)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát, thay thế axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetic cho axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic trong nhóm amit ghép đôi thứ hai. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₅₄N₈O₈: 858,98; phát hiện [M+1]⁺: 860,02.

Ví dụ HU



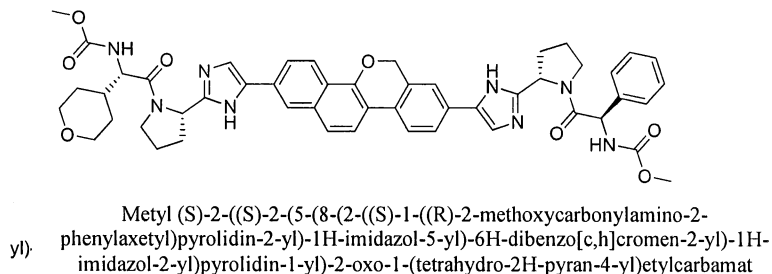
Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamát

Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamát

Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự như điều chế (S)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát, thay thế axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)butanoic cho axit

(*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic trong nhóm amit ghép đôi thứ hai. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₄₈N₈O₇: 836,93; phát hiện [M+1]⁺: 837,63.

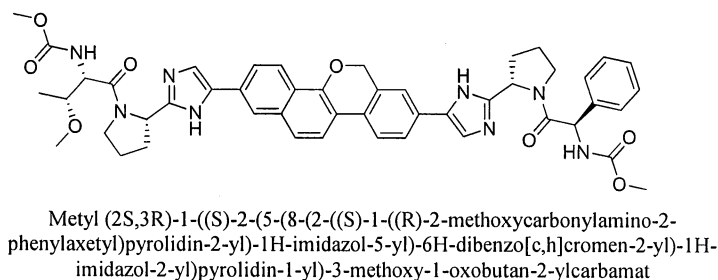
Ví dụ HV



Metyl (*S*)-2-((*S*)-2-(5-(8-(2-((*S*)-1-((*R*)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)etylcarbamate

Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự như điều chế metyl (*S*)-1-((*S*)-2-(5-(8-(2-((*S*)-1-((*R*)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate, thay thế axit (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)axetic bằng axit (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic trong nhóm amit ghép đôi thứ hai. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₀H₅₂N₈O₈: 893,00; phát hiện [M+1]⁺: 894,07.

Ví dụ HW

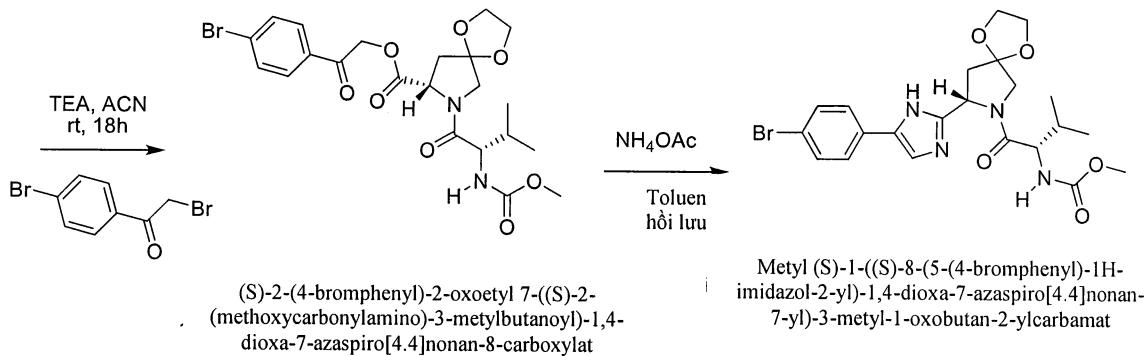
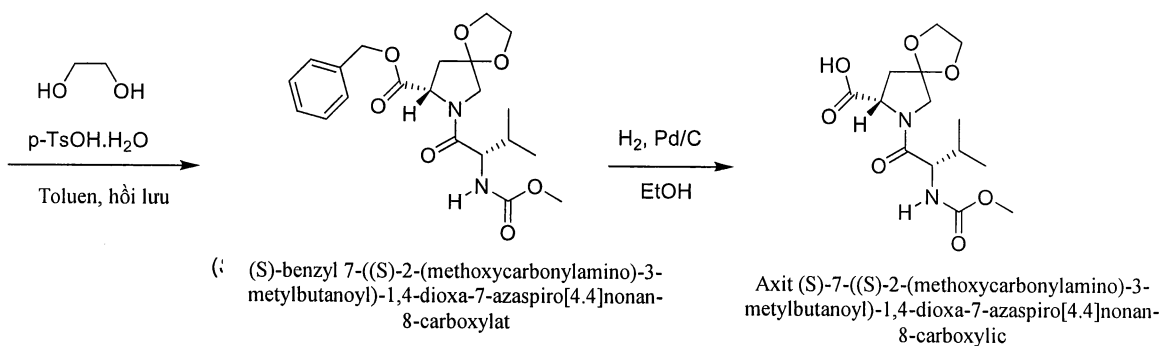
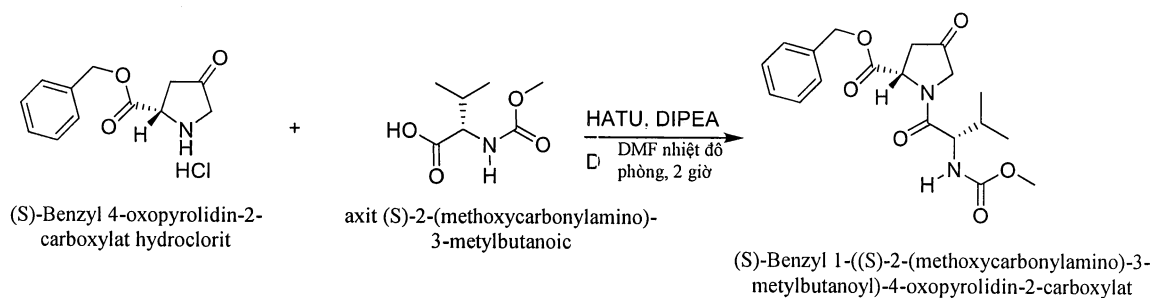
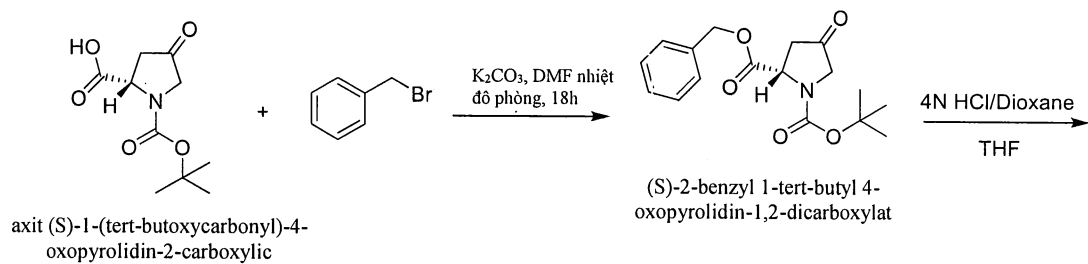


Metyl (2*S*,3*R*)-1-((*S*)-2-(5-(8-(2-((*S*)-1-((*R*)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methoxy-1-oxobutan-2-ylcarbamate

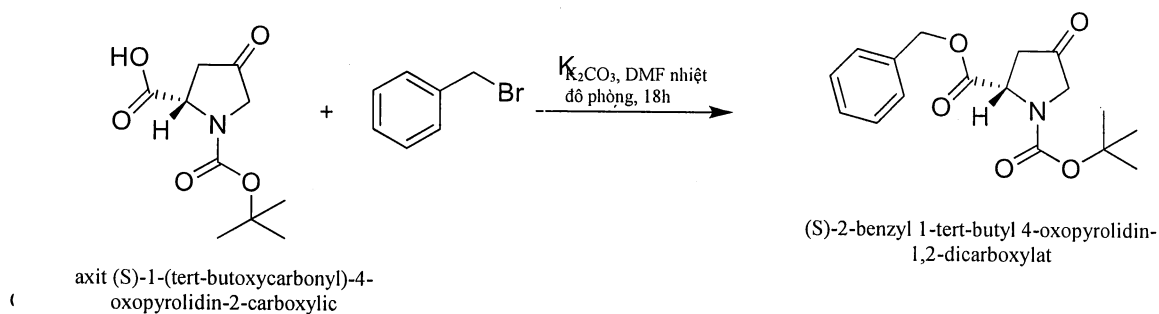
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự như điều chế metyl (*S*)-1-((*S*)-2-(5-(8-(2-((*S*)-1-((*R*)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-pyrrolidin-2-yl)-1*H*-

imidazol-5-yl)-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate, thay thế axit (2*S*,3*R*)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic cho axit (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic trong nhóm amit ghép đôi thứ hai. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₀N₈O₈: 866,96; phát hiện [M+1]⁺: 867,96.

Ví dụ HX



(S)-2-benzyl 1-tert-butyl 4-oxopyrrolidin-1,2-dicarboxylat

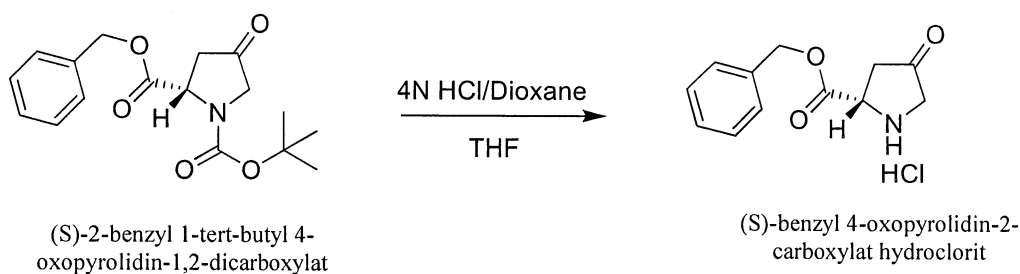


Khuấy hỗn hợp gồm axit (S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-oxopyrrolidin-2-carboxylic (2,85g, 12,43mmol) và kali carbonat (4,33g, 24,87mmol) trong N,N-

dimethylformamit khan (60ml) được bổ sung benzyl bromua (4,25g, 24,87mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

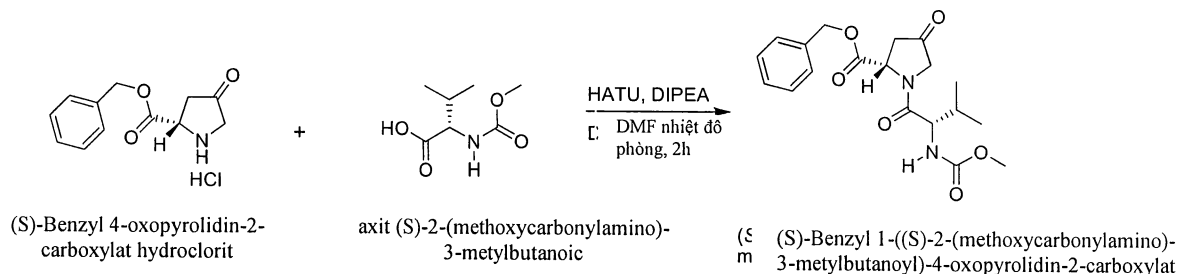
Hỗn hợp thô thu được được pha loãng bằng etylaxetat và lớp hữu cơ được rửa bằng natri carbonat 10% và dung dịch NaCl. Lớp hữu cơ được làm khô bằng băng natri sulfat và chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Kết tủa được tinh chế bằng cột pha thường (dưới dạng 2,82g, hiệu suất 71%).

(S)-benzyl 4-oxopyrrolidin-2-carboxylat hydroclorit



Khuấy dung dịch (S)-2-benzyl 1-tert-butyl 4-oxopyrrolidin-1,2-dicarboxylat (2,82g, 8,8mmol) trong tetrahydrofuran khan (44ml) được thêm HCl 4N trong 1,4-dioxan (9,3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm sau đó được xử lý ba lần bằng toluen trên máy cô quay chân không rồi làm khô để loại bỏ axit thừa và tiếp tục làm khô trong chân không qua đêm rồi sử dụng cho bước tiếp theo. Hiệu suất định tính.

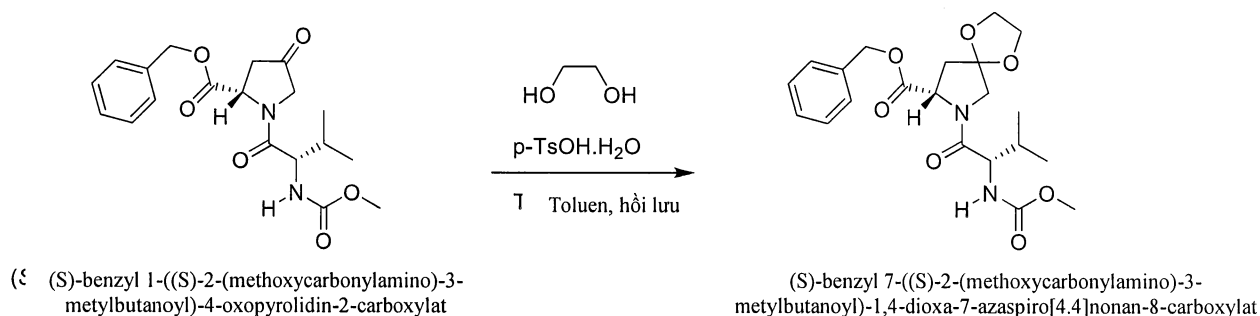
(S)-Benzyl 1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-4-oxopyrrolidin-2-carboxylat



(S)-Benzyl 4-oxopyrrolidin-2-carboxylat hydroclorit (1,92g, 8,8mmol), axit (trong trường hợp này là axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic) (1,84g, 10,56mmol) và HATU (5,02g, 13,2mmol) được đổ vào bình đáy tròn và được hòa tan trong DMF khan (44ml). Hỗn hợp này được thêm DIPEA (6,82g, 52,8mmol) ở nhiệt

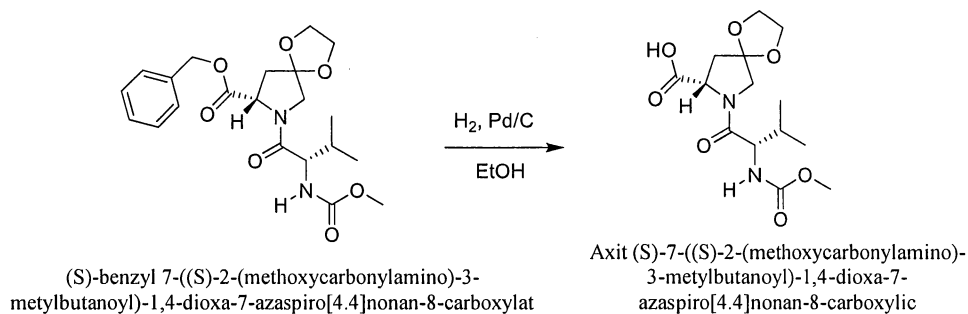
độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp thô được pha loãng bằng EtOAc và lần lượt được rửa bằng dung dịch NaCl, Na₂CO₃ 10% và rửa lại bằng dung dịch NaCl, rồi làm khô bằng MgSO₄, sau khi lọc hỗn hợp được cô đặc trên máy cô quay chân không. Kết tủa sau đó được tinh chế bằng sắc ký pha thường (dưới dạng 2,45g, hiệu suất 74%).

(S)-benzyl 7-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-8-carboxylat



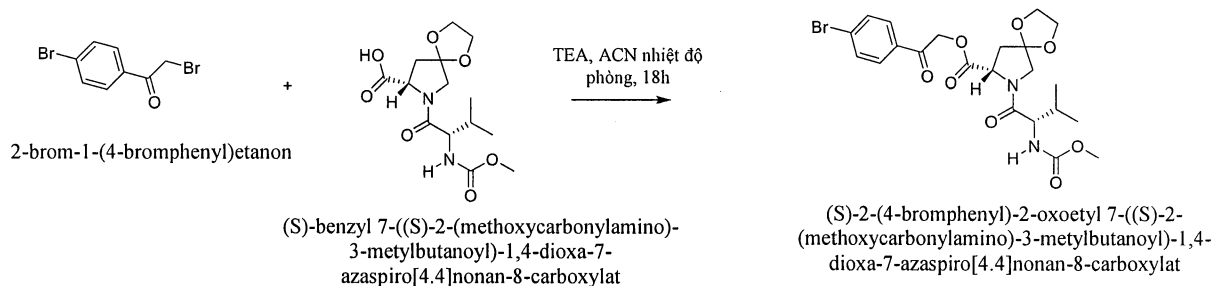
(S)-benzyl 1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-4-oxopyrrolidin-2-carboxylat (2,45g, 6,51mmol) trong bình đáy tròn được hòa tan trong toluen khan (200ml) và axit p-toluen sulfonic monohydrit (124mg, 0,1mmol) và etylen glycol (808mg, 13,02mmol) được thêm vào và hỗn hợp được hồi lưu trong 18 giờ, loại bỏ sản phẩm phụ bằng dụng cụ Dean-Stark. Hỗn hợp thô sau đó được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa, lần lượt với, axit xitric 10%, amoni clorua bão hòa, natri carbonat 10% và cuối cùng là với dung dịch NaCl. Các lớp hữu cơ được kết hợp và được làm khô bằng natri sulfat và được cô đặc trong thiết bị cô quay chân không. Kết tủa thô sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột pha thường, hệ dung môi rửa giải là 5% MeOH/DCM. Thu được sản phẩm (dưới dạng 2,3g, 84%).

Axit (S)-7-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-8-carboxylic



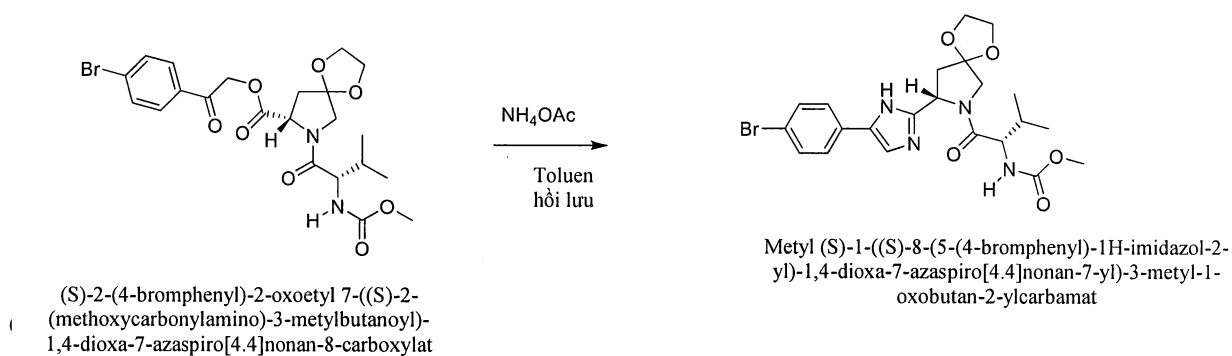
(S)-benzyl 7-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-8-carboxylat (2,3g, 5,47mmol) được hòa tan trong etyl alcohol (55ml) và trong điều kiện có khí agon với 10% Pd/C (585mg, 0,55mmol) trong bình đáy tròn. Bình đáy tròn sau đó được dán bằng cao su rồi loại không khí trong chân không và thay thế bằng khí hydro từ bóng khí. Quy trình này được lặp lại ba lần và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện khí hydro trong 18 giờ. Hỗn hợp thu được sau đó được cho qua nút xelit và được cô đặc trong thiết bị cô quay chân không. Thu được sản phẩm (dưới dạng 1,76g, hiệu suất 98%).

(S)-2-(4-bromphenyl)-2-oxoetyl 7-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-8-carboxylat



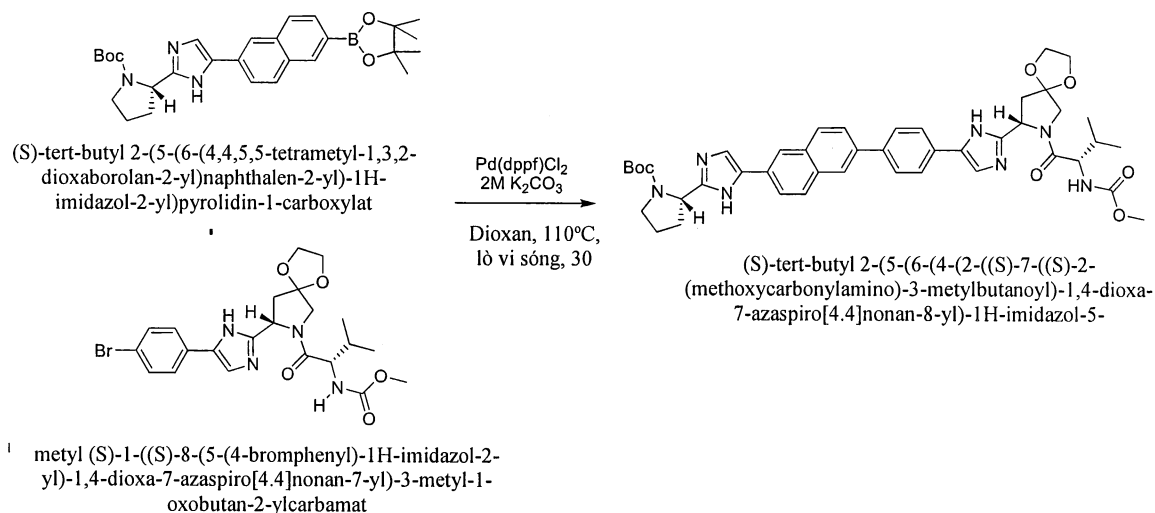
Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế (S)-2-(4-bromphenyl)-2-oxoetyl 5-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-5-azaspiro[2.4]heptan-6-carboxylat (2,07g, 74%)

Metyl (S)-1-((S)-8-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat



Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế metyl (S)-1-((S)-6-(5-(4-bromophenyl)-1H-imidazol-2-yl)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (1,64g, 82,2%)

Ví dụ HY

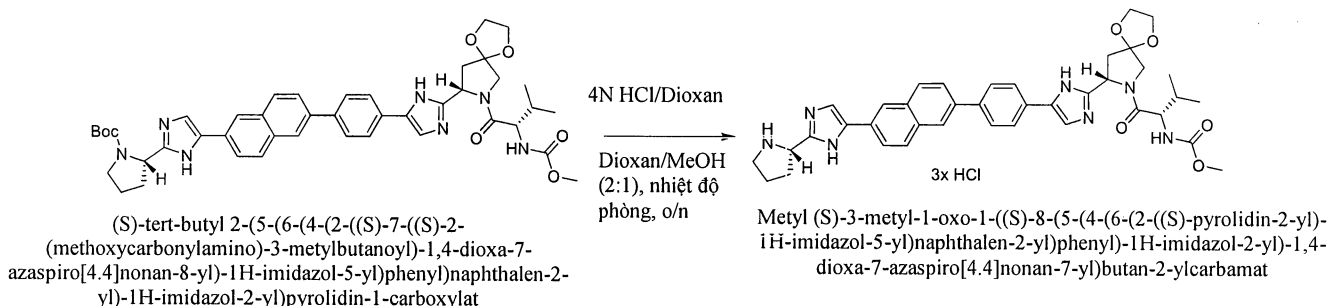


(S)-tert-butyl 2-(5-(6-(4-(2-((S)-7-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

(S)-tert-butyl 2-(5-(6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (150mg, 0,296mmol) và metyl (S)-1-((S)-8-(5-(4-bromophenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (174mg, 0,355mmol) được kết hợp lại trong bình vi sóng và được hòa tan trong 1,4-dioxan (3ml), sau đó thêm vào kali carbonat 2M (444μl, 0,888mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (21mg, 0,03mmol). Hỗn hợp được nghiền bằng sóng âm trong vòng 2 phút và sau đó được sục với khí nitơ trong vòng 3 phút để loại bỏ khí. Bình được dán lại và thành phần trong bình được đun nóng trong lò vi sóng ở 110°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng thô sau đó được pha loãng bằng EtOAc và được rửa hai lần bằng dung dịch NaCl và NaHCO₃ bão hòa, và rửa lại một lần nữa

bằng dung dịch NaCl và được làm khô bằng bằng MgSO_4 . Dung dịch phản ứng thô sau đó được lọc và cô đặc. Thu được sản phẩm (dưới dạng 233mg, hiệu suất 99%).

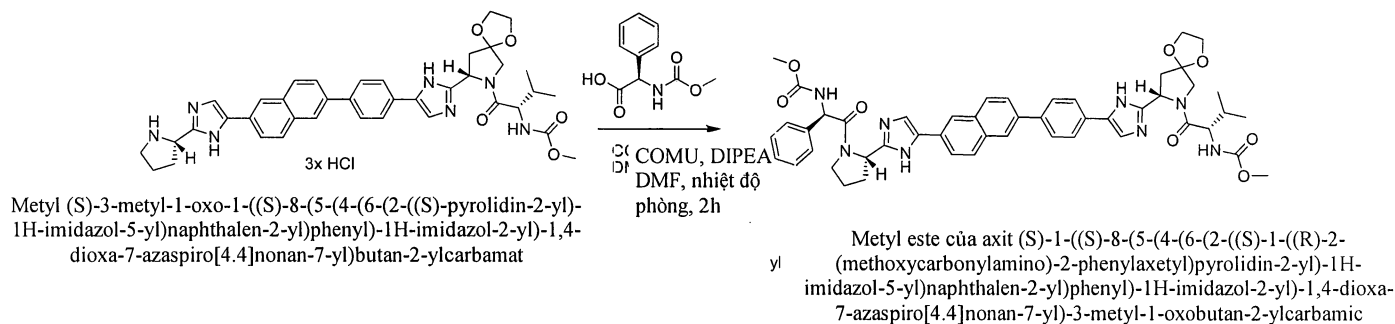
Ví dụ HZ



Metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamat:

Trong bình cầu cao cổ, (S)-tert-butyl 2-(5-(6-(4-(2-((S)-7-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (233mg, 0,296mmol) được hòa tan trong hỗn hợp 1,4-dioxan (6ml) và metanol (3ml) (theo tỉ lệ 2:1) và thêm vào dung dịch này HCl/dioxan (740 μ l) 4N. Hỗn hợp sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc và được hòa tan trong dioxan và lại cô đặc đến khô một lần nữa và cuối cùng được tạo huyền phù trong diethylene và được cô đặc đến khô để thu được bột màu be định lượng như là muối 3HCl. Sản phẩm được sử dụng cho bước tiếp theo.

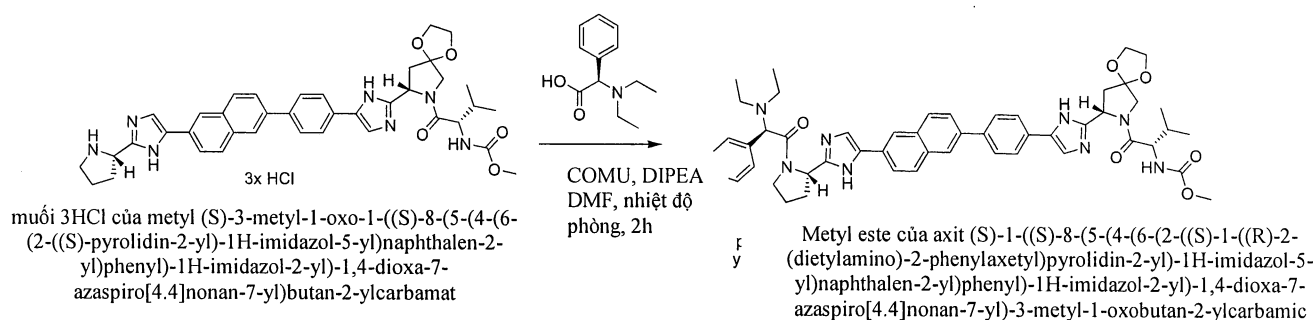
Ví dụ IA



Metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic

Metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamát ở dạng muối 3HCl (200mg, 0,24mmol), axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (60mg, 0,288mmol), và COMU (154mg, 0,36mmol) được kết hợp lại trong bình thủy tinh và N,N-dimetylformamit (2,4ml) khan được thêm vào mà không cần khuấy hỗn hợp, sau đó bổ sung thêm DIPEA (124mg, 0,96mmol) và hỗn hợp được nghiền bằng sóng âm để hòa tan tất cả các chất phản ứng nhanh nhất có thể. Hỗn hợp sau đó được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thô được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước dung dịch NaCl, Na₂CO₃ 10%, dung dịch NaCl và lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄. Dịch lọc được cô đặc và kết tủa được tinh chế bằng sắc ký cột pha thường, hệ dung môi rửa giải là 5% MeOH/DCM). MS (ESI) *m/z* 881,84 [M + H]⁺. Thu được sản phẩm (dưới dạng 95mg, hiệu suất 45%).

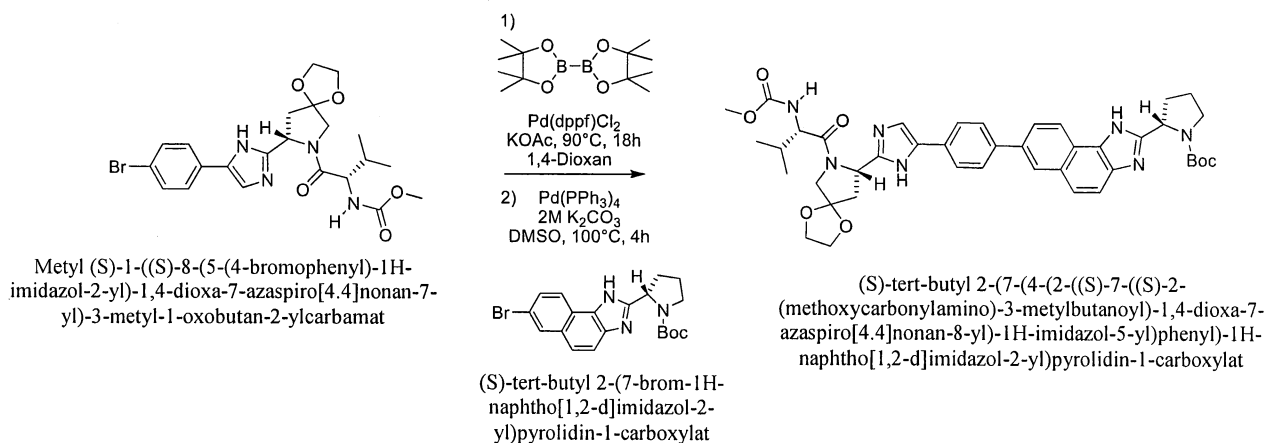
Ví dụ IB



Metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(diethylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic, ngoài trừ việc muối 3HCl của metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamat được sử dụng thay cho muối 3HCl của metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamat. MS (ESI) m/z 879,82 $[M + H]^+$. (53mg, hiệu suất 50%).

Ví dụ IC



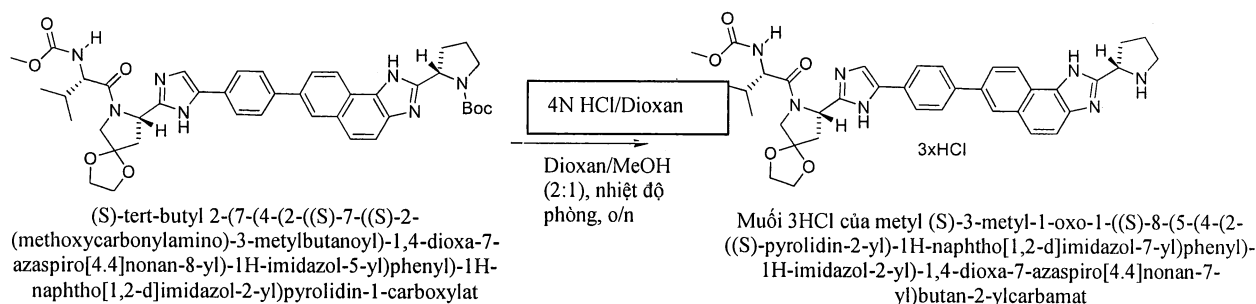
(S)-tert-butyl 2-(7-(4-(2-((S)-7-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

Kết hợp metyl (S)-1-((S)-8-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamat (100mg, 0,197mmol), bis(pinacolato)diboron (51mg, 0,2mmol), natri axetat (58mg, 0,591mmol), và Pd(dppf)Cl_2 (15mg, 0,02mmol) vào bình áp xuất thủy tinh rồi thêm vào 1,4-dioxan khan (1ml). Và hỗn hợp được sục với khí nitơ trong khoảng 5 phút. Bình sau đó được đậy nắp và được dán kín rồi đun nóng trong bể dầu ở 95°C qua đêm và khuấy liên tục.

Bình phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và thêm vào (S)-tert-butyl 2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (83mg, 0,29mmol), K₂CO₃ 2M (296μl), và Pd(PPh₃)₄ (23mg, 0,02mmol) cùng với 1ml DMSO hoặc 1,4-dioxan và hỗn hợp được sục với khí nitơ trong 5 phút. Bình phản ứng, một lần nữa, được đậy nắp, dán kín và đặt trong bể dầu ở 100°C trong 4 giờ.

Hỗn hợp thô thu được được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa, lần lượt, bằng dung dịch NaCl, Na₂CO₃ 10%, axit xitric 10%, dung dịch NH₄Cl bão hòa, và dung dịch NaCl. Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ và các chất dễ bay hơi được loại khỏi thiết bị cô quay chân không. Kết tủa được tinh chế bằng sắc ký pha thường. Thu được sản phẩm (dưới dạng 71mg, hiệu suất 47%).

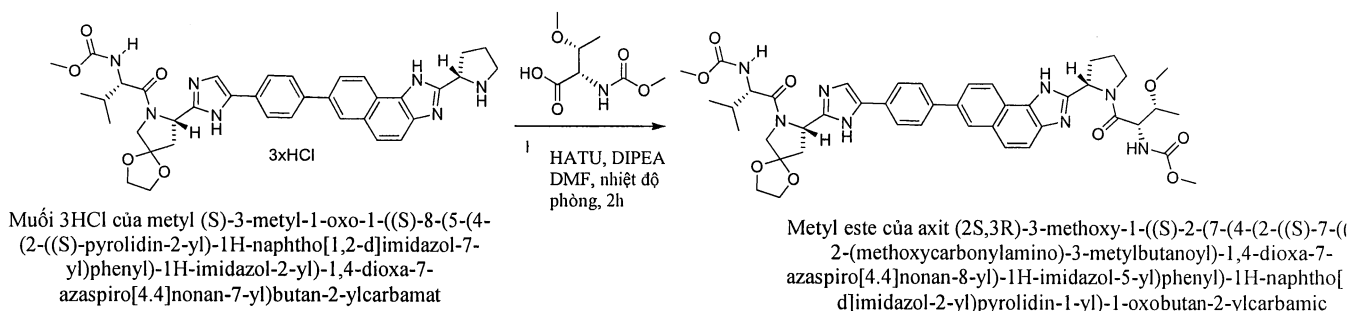
Ví dụ ID



Muối 3HCl của methyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamát

Phương pháp tương tự được sử dụng để điều chế methyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamát. (75mg, hiệu suất 100%)

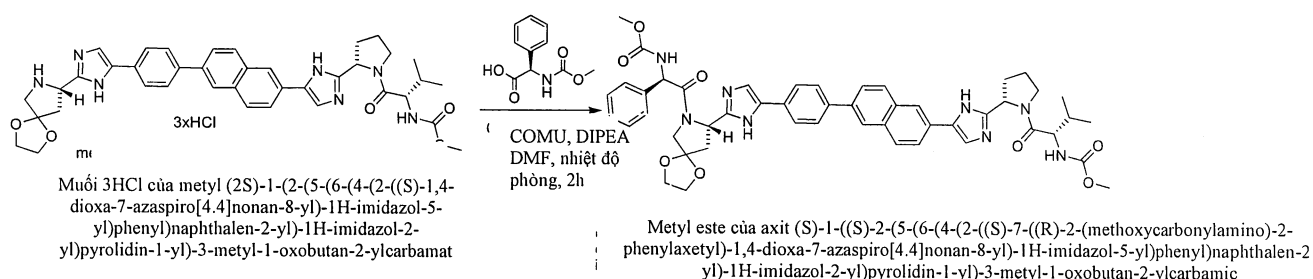
Ví dụ IE



Metyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((S)-2-(7-(4-(2-((S)-7-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế muối (S)-benzyl 1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-4-oxopyrrolidin-2-carboxylat, ngoại trừ việc muối 3HCl của metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamát và axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic được sử dụng thay vì axit (S)-benzyl 4-oxopyrrolidin-2-carboxylat hydroclorit và (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic. MS (ESI) m/z 838,73 $[M + H]^+$. Thu được sản phẩm (dưới dạng 45mg, hiệu suất 54%).

Ví dụ IF

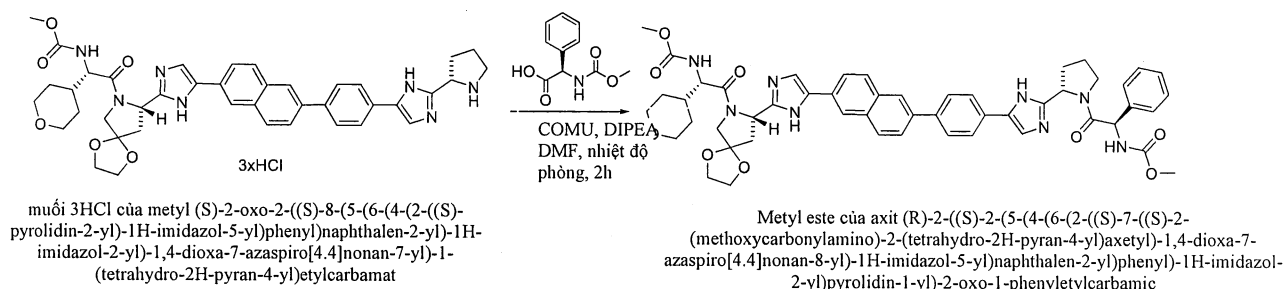


Metyl este của axit (S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-7-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-1H-imidazol-5-

yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic, ngoại trừ việc muối 3HCl của metyl (2S)-1-(2-(5-(6-(4-(2-((S)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamat được sử dụng thay vì muối 3HCl của metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamat. MS (ESI) m/z 881,91 $[M + H]^+$. (137mg, hiệu suất 38%).

Ví dụ IG

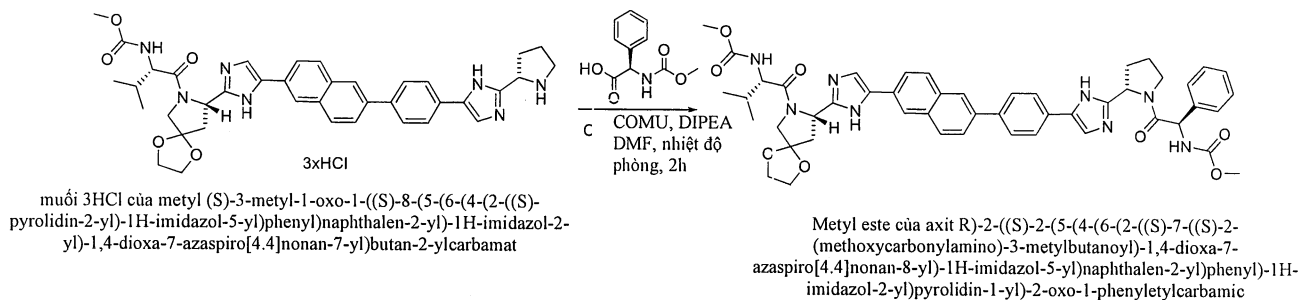


Metyl este của axit (R)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-7-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic, ngoại trừ việc muối 3HCl của metyl (S)-2-oxo-2-((S)-8-(5-(6-(4-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamat được sử dụng thay vì muối 3HCl của metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-

1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamate. MS (ESI) m/z 923,83 $[M + H]^+$. (73mg, hiệu suất 77%).

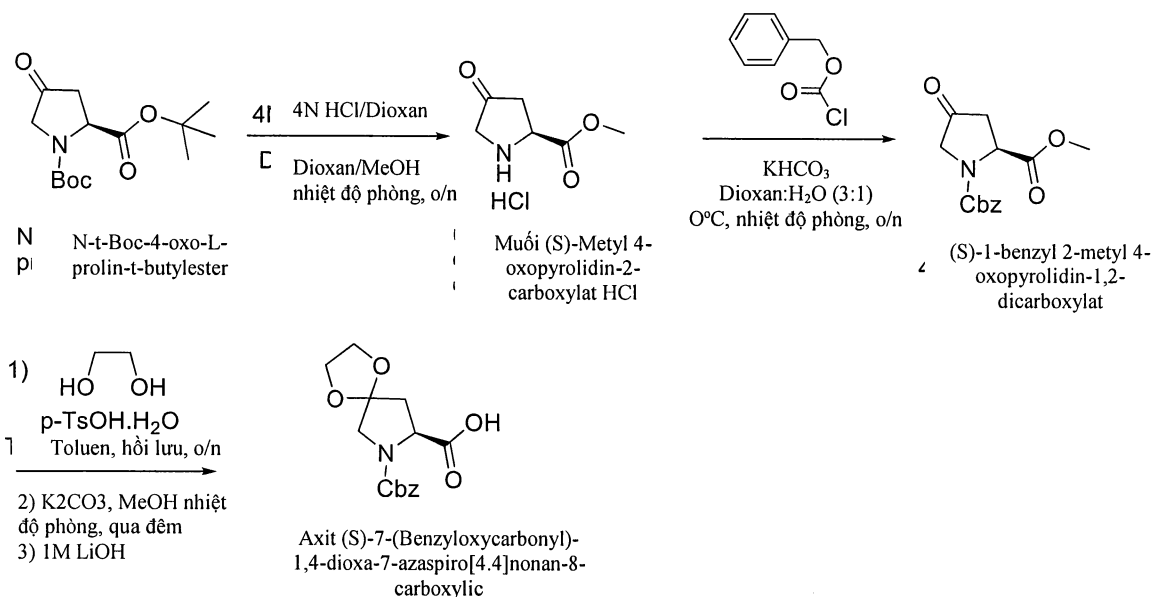
Ví dụ IH



Metyl este của axit R)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-7-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic, ngoại trừ việc muối 3HCl của metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(6-(4-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamate được sử dụng thay vì muối 3HCl của metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamate. MS (ESI) m/z 881,90 $[M + H]^+$. (14mg, hiệu suất 16%).

Ví dụ II



Muối (S)-Metyl 4-oxopyrrolidin-2-carboxylat HCl

Hợp chất nêu trên được điều chế định tính theo phương pháp được sử dụng để điều chế methyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamate.

(S)-1-benzyl 2-metyl 4-oxopyrrolidin-1,2-dicarboxylat

Muối HCl của (S)-metyl 4-oxopyrrolidin-2-carboxylat (9,4g, 52,6mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (210ml) và dung dịch kali bicarbonat (13,2g, 131,5mmol) trong nước DI (70mL) được thêm vào ở nhiệt độ 0°C, sau đó thêm từ từ benzylchloroformate (15ml, 105,2mmol). Hỗn hợp sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp thô thu được được cô đặc nhiều nhất có thể trong thiết bị cô quay chân không và nó được pha loãng bằng EtOAc và rửa hai lần bằng NaHCO₃ bão hòa và axit xitric 10% và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa một lần nữa và sau đó là rửa bằng dung dịch NaCl. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và sau khi lọc nó được cô đặc trong thiết bị cô quay chân không. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột pha thường (hệ dung môi rửa giải là EtOAc/hexan 15%). Thu được sản phẩm (dưới dạng 14,6g, hiệu suất 100%)

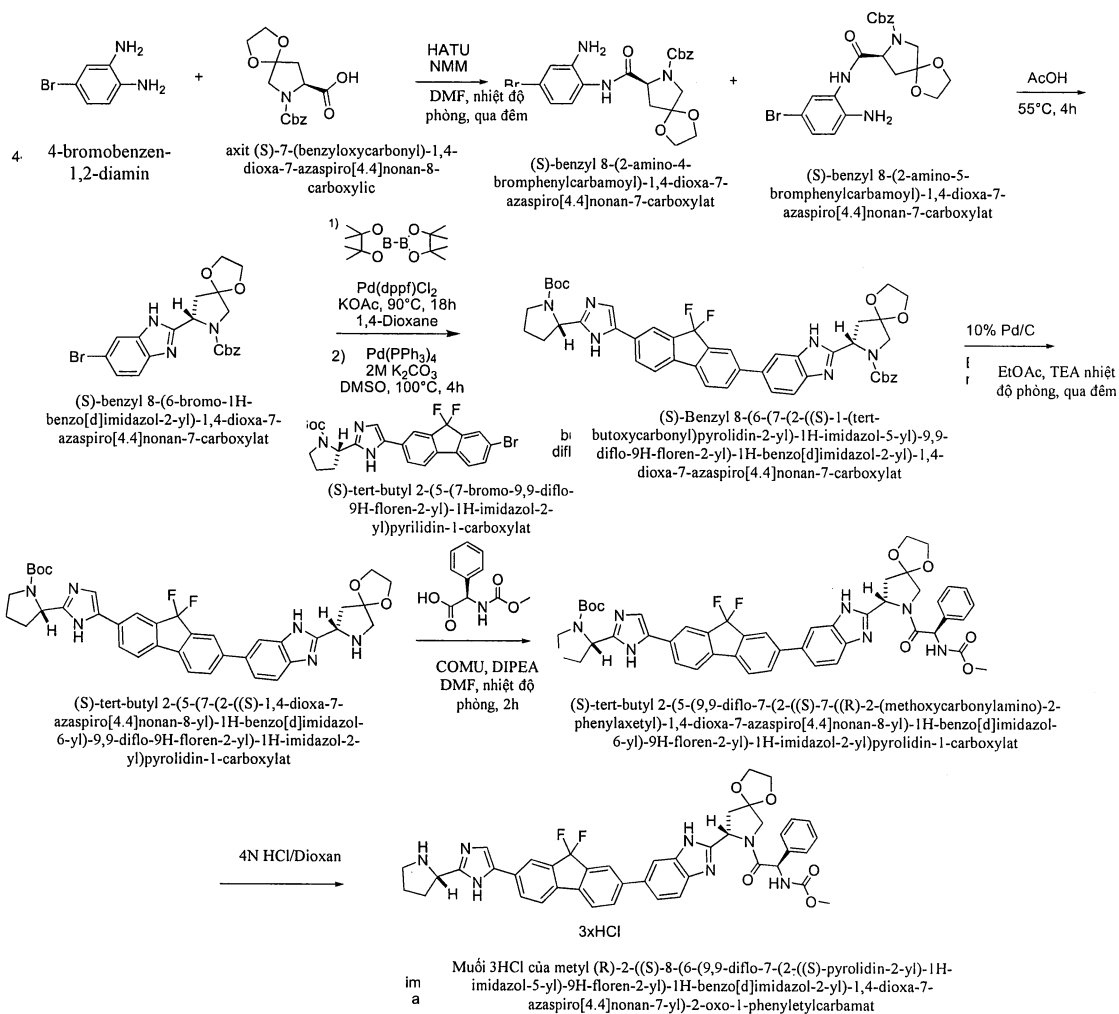
Axit (S)-7-(Benzyloxycarbonyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-8-carboxylic

(S)-1-Benzyl 2-metyl 4-oxopyrolidin-1,2-dicarboxylat (7,96g, 28,71mmol) được hòa tan trong toluen (300ml) và sau đó bổ sung thêm etylen glycol (17,82g, 287,1mmol) và p-toluen sulfonic axit monohydrat (546mg). Bình thốt cổ được chuẩn bị cùng với thiết bị Dean-Stark chứa hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong bể dầu qua đêm.

Sau khi phản ứng kết thúc, chất trung gian được tạo ra là etylen este glycol thay vì metyl este do phản ứng chuyển este hóa. Chất trung gian này được cô đặc trên thiết bị cô quay chân không. Kết tủa thu được được xử lý với MeOH (300ml) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng với sự có mặt của K₂CO₃ rắn (7,94g, 57,42mmol) để chuyển hóa etylen glycol este thành metyl este. Sau khi xác nhận việc hình thành metyl este bằng LCMS và TLC, LiOH 1M (55ml) được thêm vào hỗn hợp và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ khỏi hỗn hợp bằng thiết bị cô quay chân không và kết tủa thu được được xử lý trong toluen và được cô đặc đến khi khô bằng thiết bị cô quay chân không và quy trình này được lặp lại ba lần. Kết tủa thu được tiếp tục được làm khô thêm bằng cách bơm chân không áp suất cao qua đêm.

Kết tủa được xử lý trong nước DI và bổ sung thêm EtOAc, sau đó tiến hành tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được kiểm tra sự vắng mặt của sản phẩm mong muốn. Lớp nước sau đó được axit hóa sử dụng HCl 2N (khoảng 70ml) để điều chỉnh pH đến 5. Sản phẩm sau đó được tinh chế bằng EtOAc ba lần. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl và được làm khô qua MgSO₄ và tiếp tục được làm khô bằng bơm chân không áp suất cao. Thu được sản phẩm (dưới dạng 5,94g, hiệu suất 67%).

Ví dụ II



(S)-benzyl 8-(2-amino-4-bromophenylcarbamoyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-carboxylat

Hợp chất nêu trên được điều chế theo phương pháp được sử dụng để điều chế benzyl este của axit 6-(2-amino-5-bromo-phenylcarbamoyl)-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carboxylic và benzyl este của axit 6-(2-amino-4-bromo-phenylcarbamoyl)-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carboxylic, thay thế axit (S)-5-(benzyloxycarbonyl)-5-azaspiro[2.4]heptan-6-carboxylic bằng axit (S)-7-(benzyloxycarbonyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-8-carboxylic (357mg, 99%).

(S)-benzyl 8-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-carboxylat

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp được sử dụng để điều chế benzyl este của axit 6-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-yl)-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carboxylic (276mg, 80%).

(S)-Benzyl 8-(6-(7-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,9-diflo-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-carboxylat

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế (S)-tert-butyl 2-(7-(4-(2-((S)-7-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (377mg, 77%).

(S)-tert-butyl 2-(5-(7-(2-((S)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-9,9-diflo-9H-floren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

(S)-Benzyl 8-(6-(7-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,9-diflo-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-carboxylat (375mg, 0,46mmol) được hòa tan trong etyl axetat (10ml) và thêm vào hỗn hợp trietyl amin (140mg, 1,38mmol), sau đó là 10% Pd/C (chất xúc tác Pearlman)(196mg, 0,09mmol). Bình thốt cổ được tẩy sạch bằng khí hydro ba lần bằng chân không và bằng khí hydro khỏi bóng khí và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng.

Sản phẩm thô thu được được lọc qua màng lọc Nylon 0,2 micron và dịch lọc được cô đặc bằng thiết bị cô quay chân không. (229mg, 73%).

(S)-tert-butyl 2-(5-(9,9-diflo-7-(2-((S)-7-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

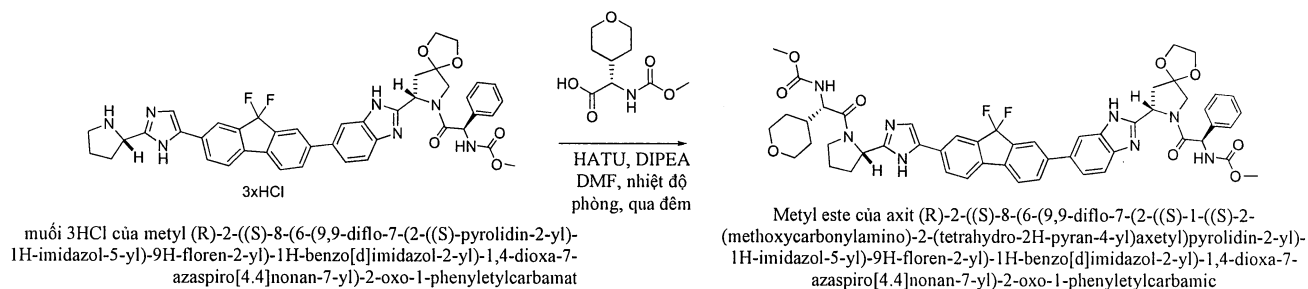
Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-

2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic. (47mg, 34%).

Muối 3HCl của metyl (R)-2-((S)-8-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamat

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp dùng để điều chế (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamat.

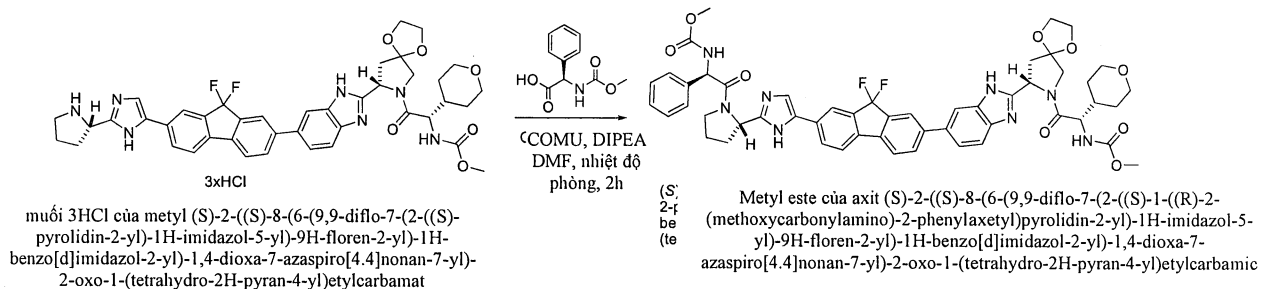
Ví dụ IK



Metyl este của axit (R)-2-((S)-8-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế (S)-benzyl 1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-4-oxopyrrolidin-2-carboxylat, ngoại trừ việc axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetic và metyl (R)-2-((S)-8-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamat như muối 3HCl và axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetic được sử dụng thay cho (S)-benzyl 4-oxopyrrolidin-2-carboxylat hydroclorit và axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic. MS (ESI) m/z 972.29 $[M + H]^+$. (27,6mg, 53%).

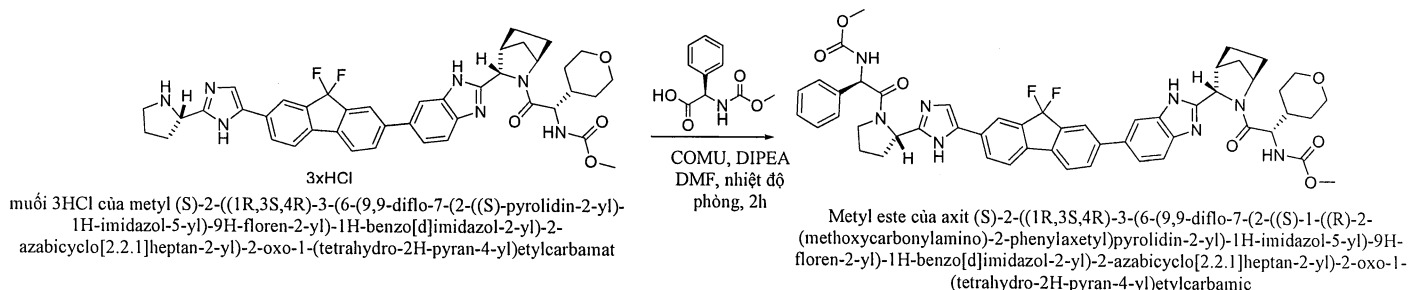
Ví dụ IL



Metyl este của axit (S)-2-((S)-8-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic, ngoại trừ việc muối 3HCl của metyl (S)-2-((S)-8-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamat được sử dụng thay cho muối 3HCl của metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamat. MS (ESI) m/z 972,54 $[M + H]^+$. (30mg, 43%).

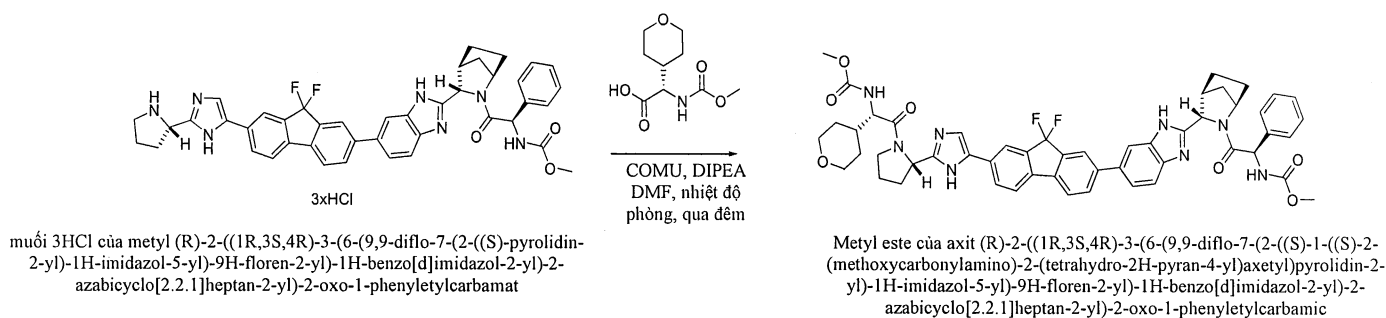
Ví dụ IM



Metyl este của axit (S)-2-((1R,3S,4R)-3-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic, ngoại trừ việc muối 3HCl của metyl (S)-2-((1R,3S,4R)-3-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamat được sử dụng thay cho muối 3HCl của metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamat. MS (ESI) m/z 939,91 $[M + H]^+$. (102mg, 57%).

Ví dụ IN

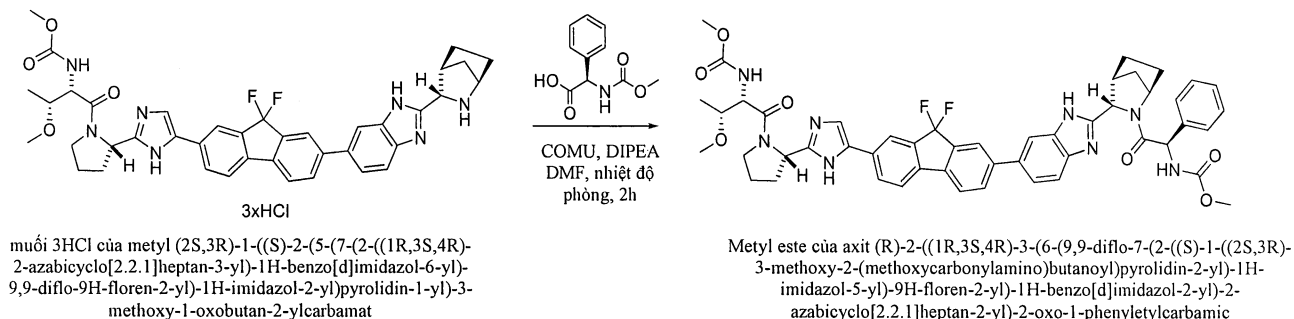


Metyl este của axit (R)-2-((1R,3S,4R)-3-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế (S)-benzyl 1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-4-oxopyrrolidin-2-carboxylat, ngoại trừ việc muối 3HCl của metyl (R)-2-((1R,3S,4R)-3-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamat và axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetic được sử dụng thay cho (S)-benzyl 4-oxopyrrolidin-2-carboxylat hydroclorit và axit (S)-2-

(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic. MS (ESI) m/z 939,92 $[M + H]^+$. (34mg, 23%).

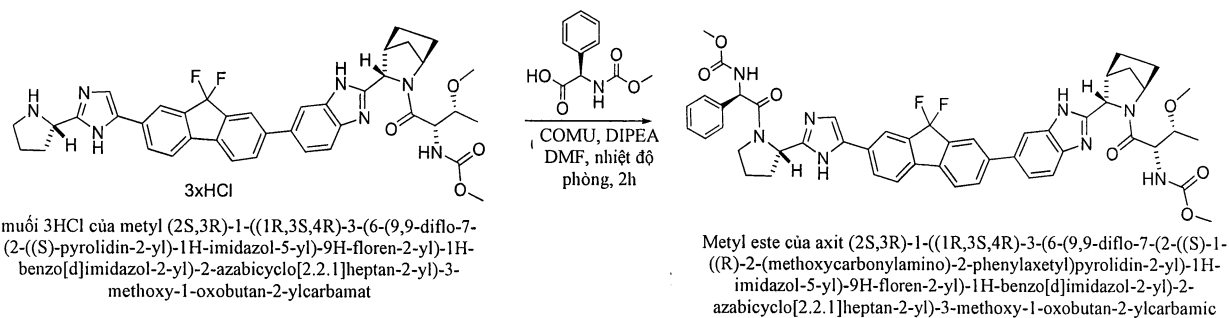
Ví dụ IO



Metyl este của axit (R)-2-((1R,3S,4R)-3-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-1-((2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic, ngoại trừ việc muối 3HCl của metyl (2S,3R)-1-((S)-2-(5-(7-(2-((1R,3S,4R)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-9,9-diflo-9H-floren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methoxy-1-oxobutan-2-ylcarbamate được sử dụng thay cho muối 3HCl của metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamate. MS (ESI) m/z 913,69 $[M + H]^+$. (93mg, hiệu suất 57%).

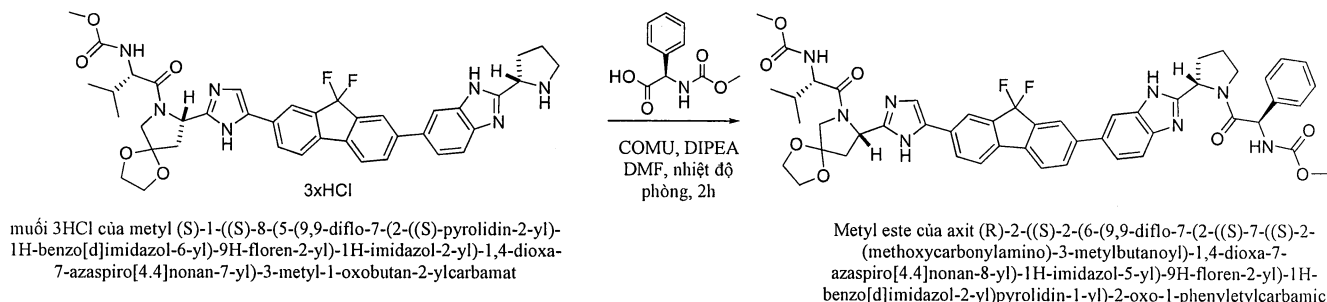
Ví dụ IP



Metyl este của axit (2S,3R)-1-((1R,3S,4R)-3-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixycloo[2.2.1]heptan-2-yl)-3-methoxy-1-oxobutan-2-ylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic, ngoại trừ việc muối 3HCl của metyl (2S,3R)-1-((1R,3S,4R)-3-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixycloo[2.2.1]heptan-2-yl)-3-methoxy-1-oxobutan-2-ylcarbamát được sử dụng thay cho muối 3HCl của metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamát. MS (ESI) m/z 913,74 $[M + H]^+$. (91,4mg, hiệu suất 56%).

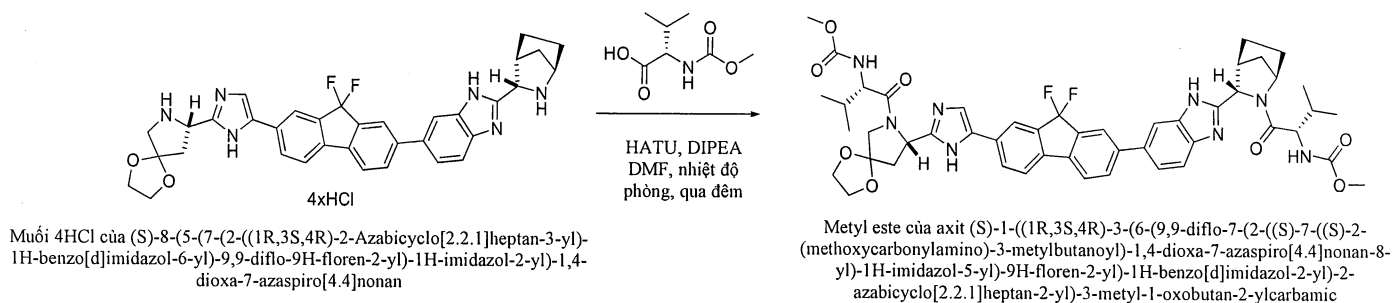
Ví dụ IQ



Metyl este của axit (R)-2-((S)-2-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-7-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế methyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic, ngoại trừ việc muối 3HCl của methyl (S)-1-((S)-8-(5-(9,9-diflo-7-(2-((S)-pyrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamat được sử dụng thay cho muối 3HCl của methyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamat. MS (ESI) m/z 929,83 $[M + H]^+$. (90mg, hiệu suất 63%).

Ví dụ IR

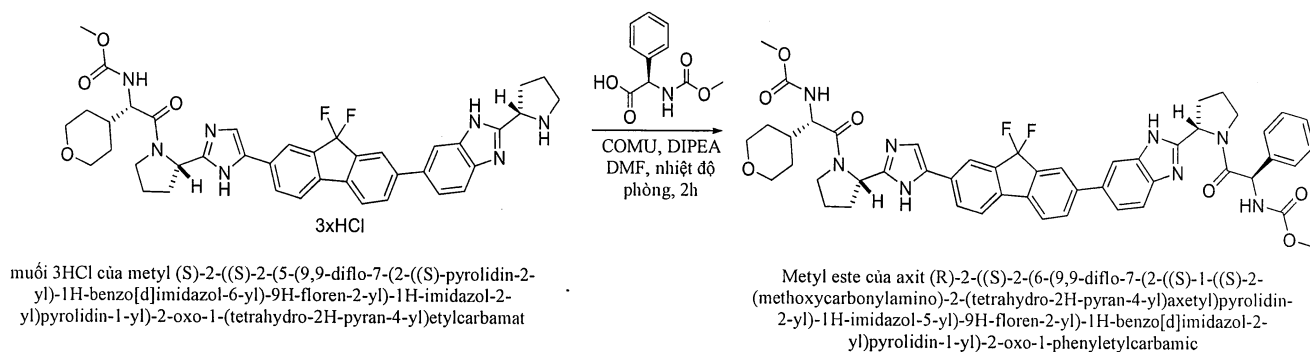


Metyl este của axit (S)-1-((1R,3S,4R)-3-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-7-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-1H-

imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixycloo[2.2.1]heptan-2-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic

Muối 4HCl của (S)-8-(5-(7-(2-((1R,3S,4R)-2-Azabixycloo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-9,9-diflo-9H-floren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan (227mg, 0,375mmol), HATU (456mg, 1,2mmol), và axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (171mg, 0,975mmol) được cân vào bình thót cổ và hòa tan trong DMF khan (3,75ml), sau đó bổ sung thêm DIPEA (485mg, 3,75mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng phần hỗn hợp thô với EtOAc rồi rửa bằng dung dịch NaCl, dung dịch natri bicarbonat bão hòa, dung dịch NaCl, và làm khô bằng MgSO₄. Sau khi lọc và cô đặc, phần cặn được tinh chế lần thứ nhất trên cột pha thường (hệ dung môi rửa giải là 5% MeOH/DCM) rồi sau đó tinh chế bằng HPLC. MS (ESI) *m/z* 921,89 [M + H]⁺. Thu được sản phẩm (dưới dạng 72mg, hiệu suất 21%).

Ví dụ IS

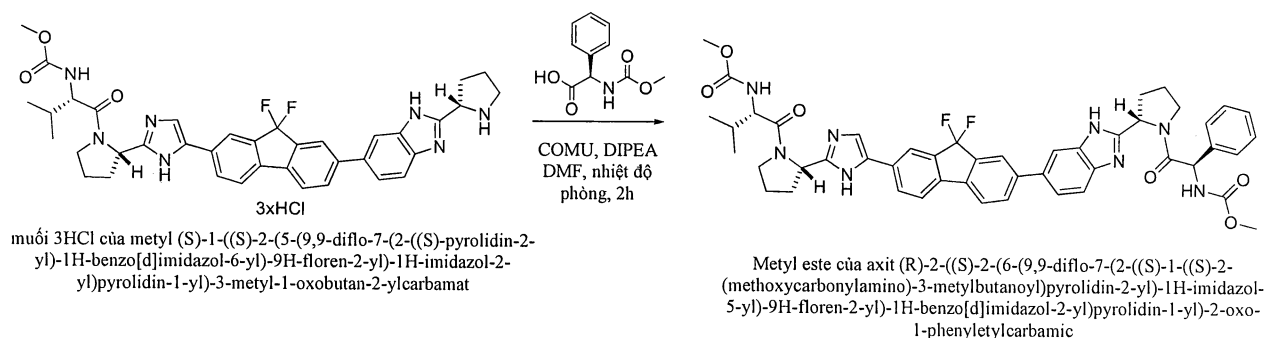


Metyl este của axit (R)-2-((S)-2-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic, ngoại trừ việc muối 3HCl của metyl (S)-2-((S)-2-(5-(9,9-diflo-7-(2-((S)-pyrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-oxo-1-

(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamate được sử dụng thay cho muối 3HCl của methyl (S)-3-methyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamate. MS (ESI) m/z 914,51 $[M + H]^+$. (86,2mg, hiệu suất 53%).

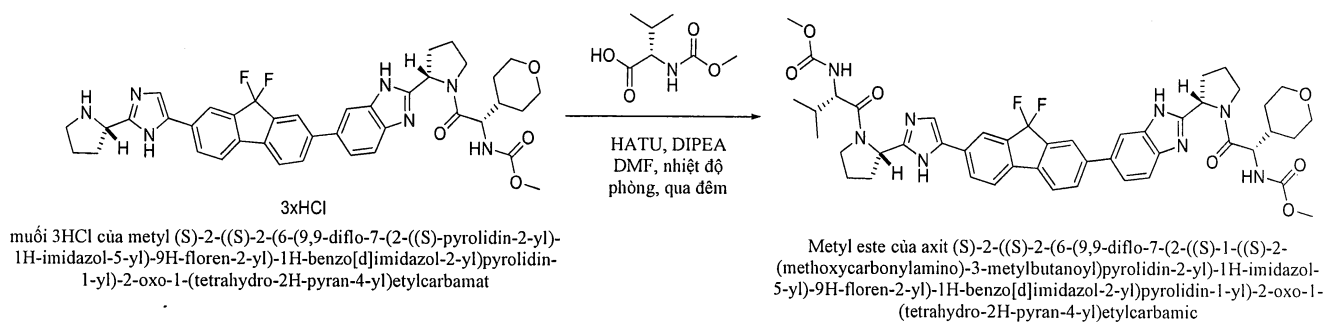
Ví dụ IT



Methyl este của axit (R)-2-((S)-2-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế methyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate, ngoại trừ việc muối 3HCl của methyl (S)-1-((S)-2-(5-(9,9-diflo-7-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate được sử dụng thay cho muối 3HCl của methyl (S)-3-methyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamate. MS (ESI) m/z 872.50 $[M + H]^+$. (97,5mg, 59%).

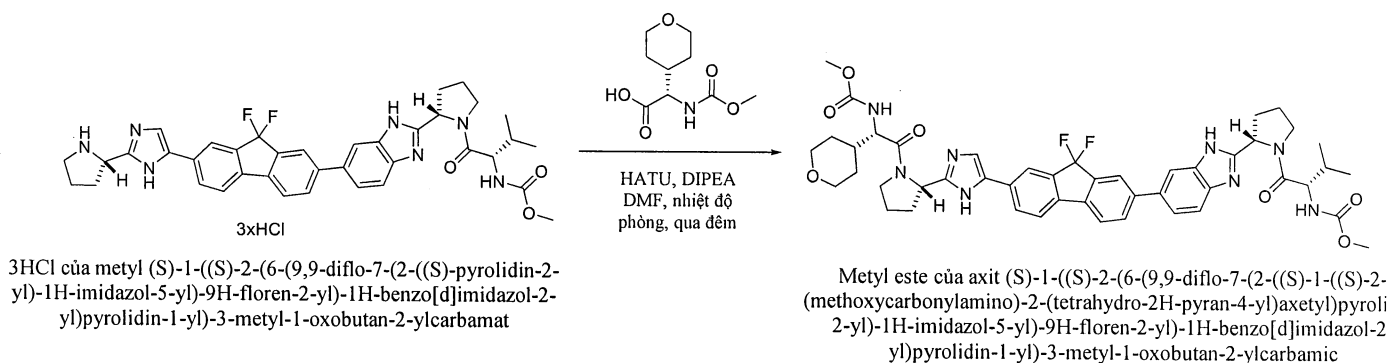
Ví dụ IU



Metyl este của axit (S)-2-((S)-2-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế (S)-benzyl 1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-4-oxopyrrolidin-2-carboxylat, ngoại trừ việc muối 3HCl của metyl (S)-2-((S)-2-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamát được sử dụng thay cho (S)-benzyl 4-oxopyrrolidin-2-carboxylat hydroclorit. MS (ESI) m/z 879,88 $[M + H]^+$. (122mg, hiệu suất 52%).

Ví dụ IV

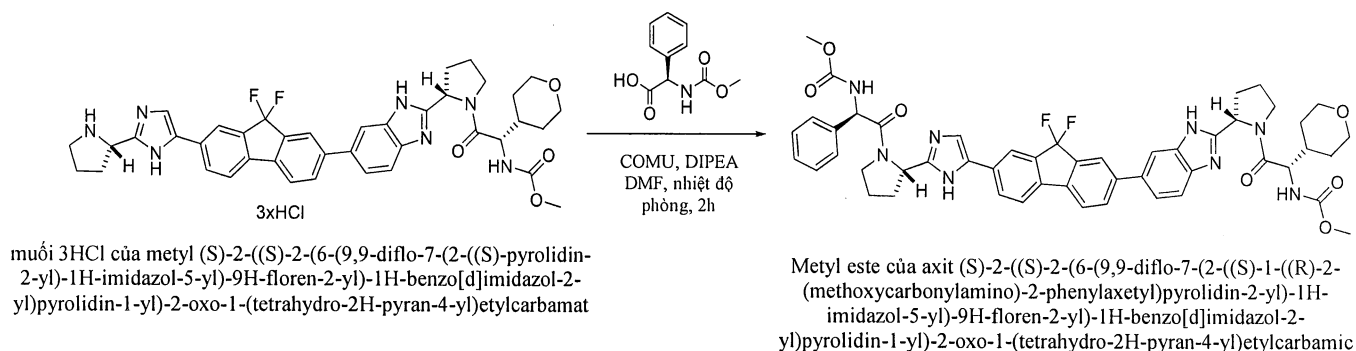


Metyl este của axit (S)-1-((S)-2-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế (S)-benzyl 1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-4-oxopyrrolidin-2-carboxylat,

ngoại trừ việc muối 3HCl của methyl (S)-1-((S)-2-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát và axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetic được sử dụng thay cho (S)-benzyl 4-oxopyrrolidin-2-carboxylat hydroclorit và axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic. MS (ESI) m/z 879,90 $[M + H]^+$. (105,8mg, hiệu suất 50%).

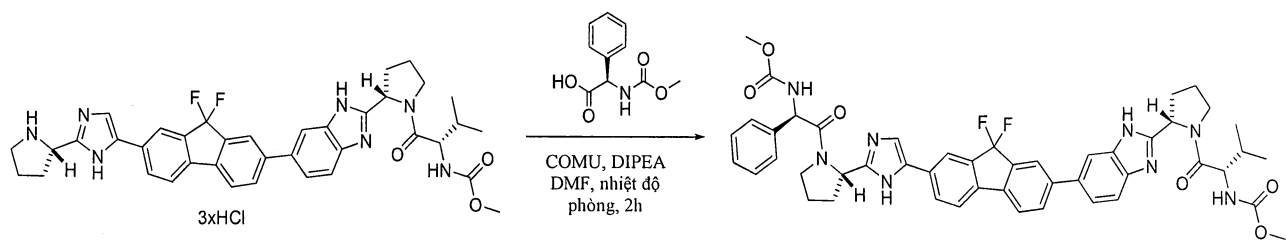
Ví dụ IW



Metyl este của axit (S)-2-((S)-2-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế methyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic, ngoại trừ việc muối 3HCl của methyl (S)-2-((S)-2-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamát được sử dụng thay cho muối 3HCl của methyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamát. MS (ESI) m/z 913,94 $[M + H]^+$. (77,4 mg, hiệu suất 24%).

Ví dụ IX



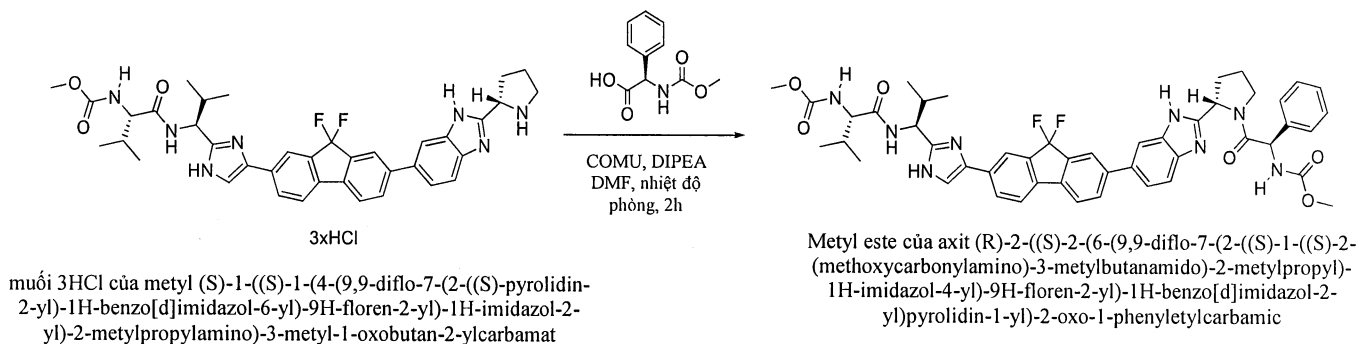
muối 3HCl của metyl (S)-1-((S)-2-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát

Metyl este của axit (S)-1-((S)-2-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic

Metyl este của axit (S)-1-((S)-2-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic, ngoại trừ việc muối 3HCl của metyl (S)-1-((S)-2-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát được sử dụng thay cho muối 3HCl của metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamát. MS (ESI) m/z 871,95 $[M + H]^+$. (174mg, hiệu suất 53%).

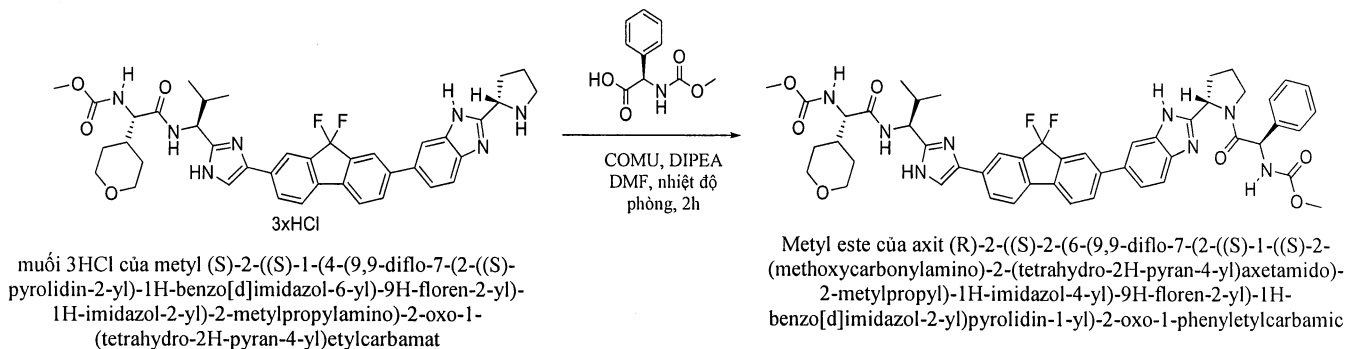
Ví dụ IY



Metyl este của axit (R)-2-((S)-2-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanamido)-2-metylpropyl)-1H-imidazol-4-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic, ngoại trừ việc muối 3HCl của metyl (S)-1-((S)-1-(4-(9,9-diflo-7-(2-((S)-pyrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-metylpropylamino)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamat được sử dụng thay cho muối 3HCl của metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamat. MS (ESI) m/z 873,92 [M+H]⁺. (62mg, hiệu suất 37%).

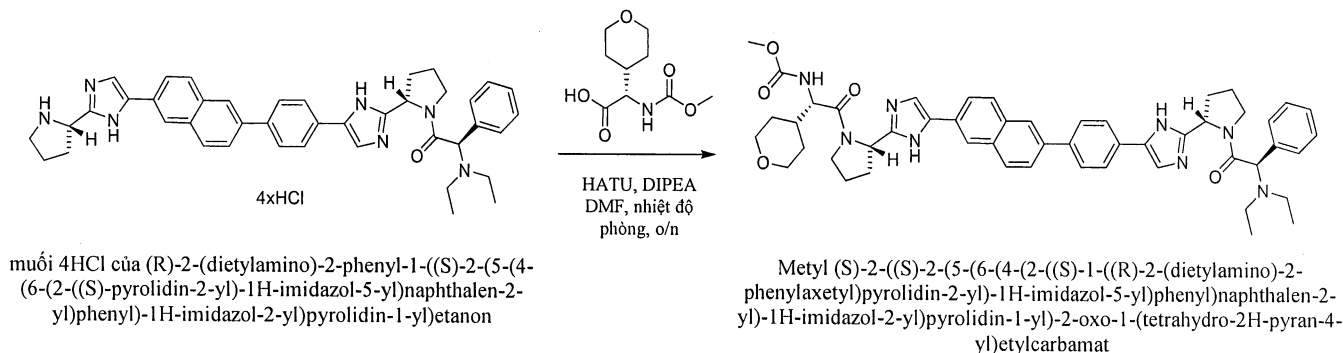
Ví dụ IZ



Metyl este của axit (R)-2-((S)-2-(6-(9,9-diflo-7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)-2-methylpropyl)-1H-imidazol-4-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic, ngoại trừ việc muối 3HCl của methyl (S)-2-((S)-1-(4-(9,9-diflo-7-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methylpropylamino)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamát được sử dụng thay cho muối 3HCl của methyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamat. MS (ESI) m/z 915,94 [M + H]⁺. (52mg, hiệu suất 32%).

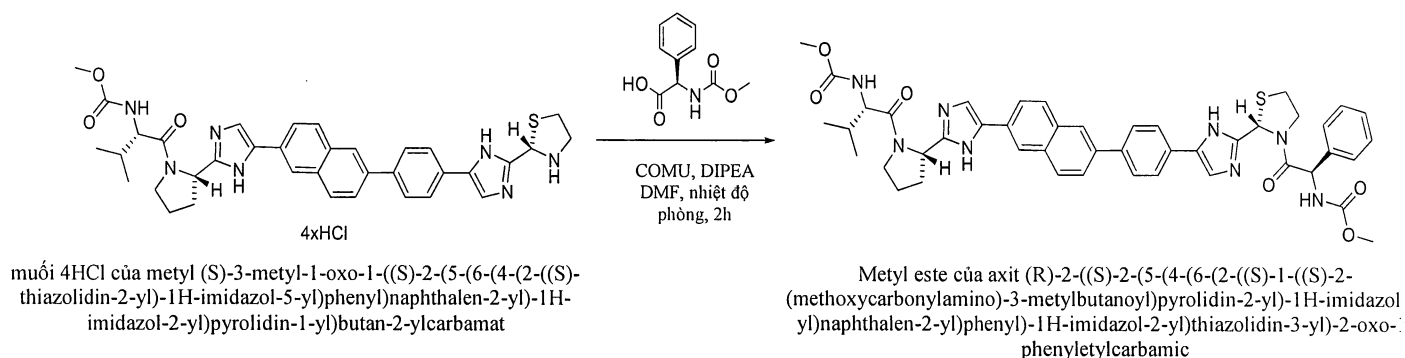
Ví dụ JA



Metyl (S)-2-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(diethylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamate

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế (S)-benzyl 1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-4-oxopyrrolidin-2-carboxylat, ngoại trừ việc muối 4HCl của (R)-2-(diethylamino)-2-phenyl-1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)etanon và axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetic được sử dụng thay cho (S)-benzyl 4-oxopyrrolidin-2-carboxylat hydroclorit và axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic. MS (ESI) m/z 863,81 $[M + H]^+$. (34mg, hiệu suất 39%).

Ví dụ JB

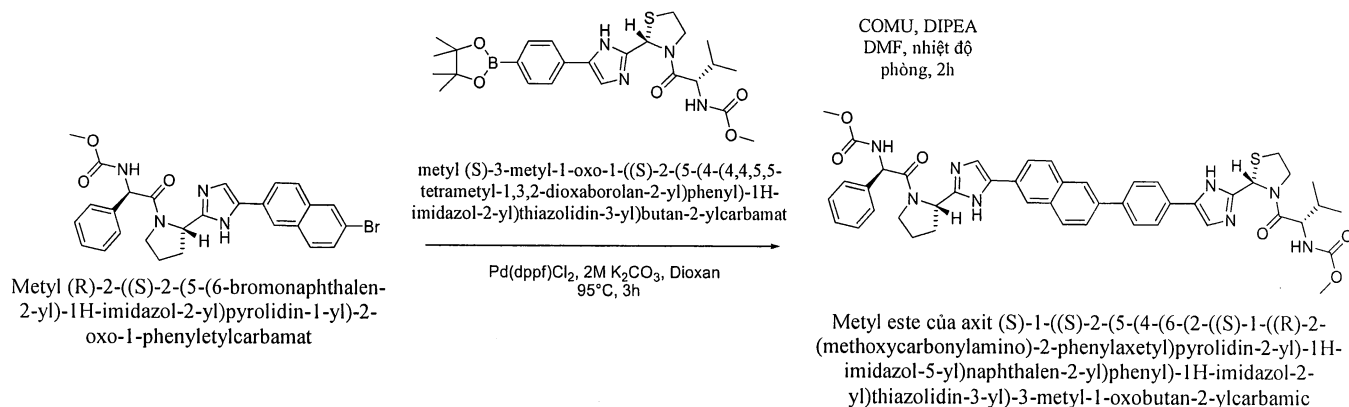


Metyl este của axit (R)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)thiazolidin-3-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic, ngoại trừ việc muối 4HCl của metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-thiazolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate được sử dụng thay cho muối 3HCl của metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-

yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamate. MS (ESI) m/z 841,83 $[M + H]^+$. (25mg, hiệu suất 12%).

Ví dụ JC

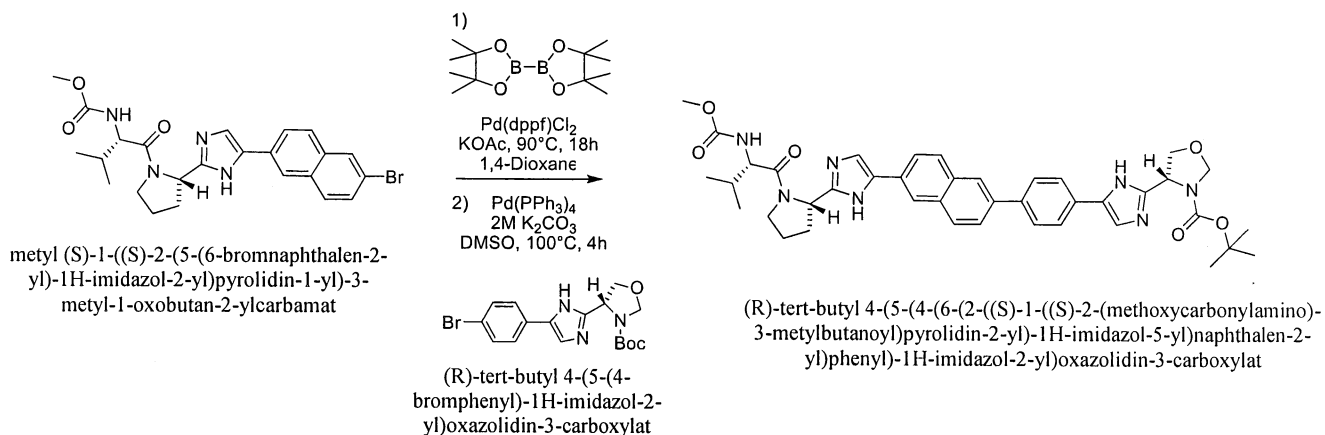


Methyl este của axit (S)-1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)thiazolidin-3-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic

Methyl (R)-2-((S)-2-(5-(6-bromonaphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate (155mg, 0,29mmol), methyl (S)-3-methyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)thiazolidin-3-yl)butan-2-ylcarbamate (195mg, 0,37mmol), Pd(dppf)Cl_2 (43mg, 0,058mmol) và K_2CO_3 2M (320 μl , 0,64mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (1,5ml) và hỗn hợp được sục với khí nitơ trong 5 phút. Bình được đậy nắp, bịt kín và đặt vào trong bể dầu ở 95°C trong 3 giờ.

Phần hỗn hợp thô thu được được pha loãng với etyl axetat rồi rửa lần lượt bằng dung dịch NaCl, Na_2CO_3 10%, axit xitric 10%, dung dịch NH_4Cl bão hòa, và dung dịch NaCl. Sau đó lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và loại bỏ các chất dễ bay hơi bằng thiết bị cô quay chân không. Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký pha thường, thu được sản phẩm (dưới dạng 19mg, hiệu suất 8%).

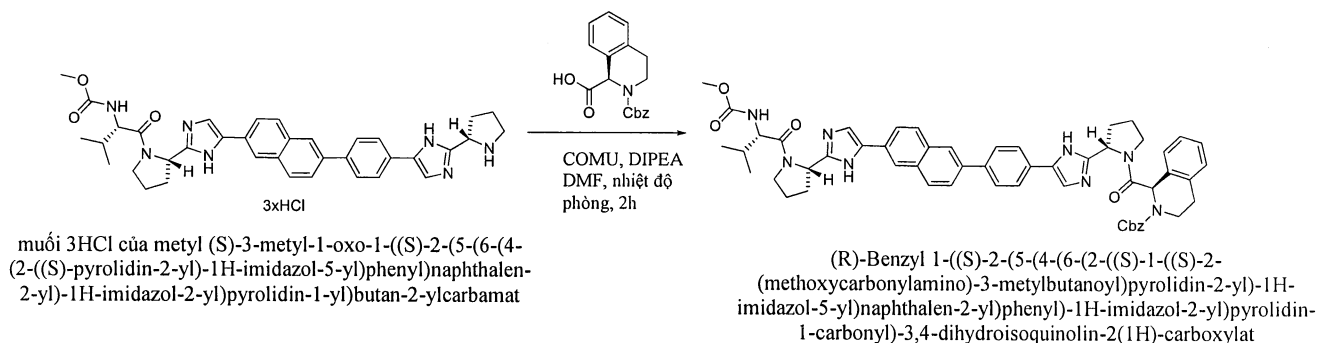
Ví dụ JD



(R)-tert-butyl 4-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)oxazolidin-3-carboxylat

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế (S)-Tert-butyl 2-(7-(4-(2-((S)-7-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-8-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat, ngoại trừ việc, lần lượt, methyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-bromnaphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát và (R)-tert-butyl 4-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)oxazolidin-3-carboxylat được sử dụng thay cho methyl (S)-1-((S)-8-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát (100mg, 0,197mmol), bis(pinacolato)diboron và (S)-tert-butyl 2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat. MS (ESI) m/z 734,91 $[\text{M} + \text{H}]^+$. (110mg, hiệu suất 45%).

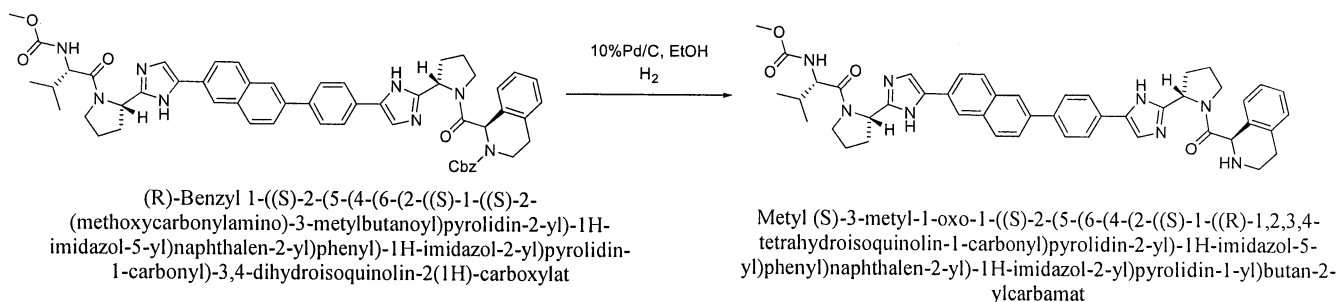
Ví dụ JE



(R)-Benzyl 1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carbonyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

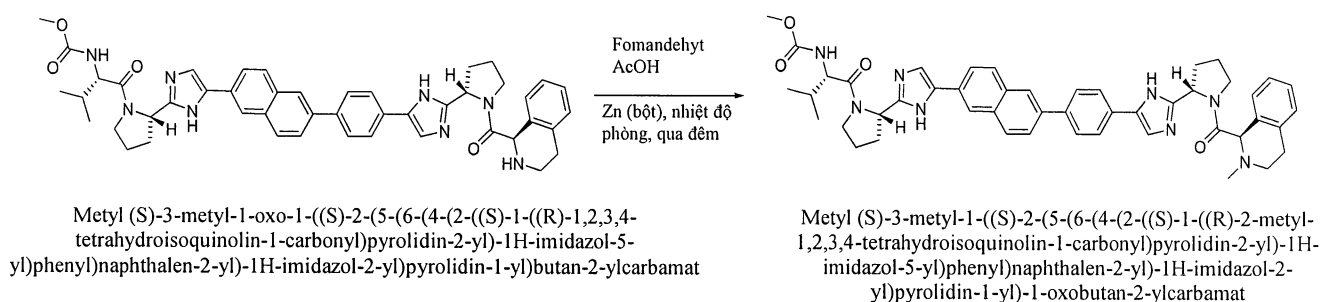
Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic, ngoại trừ việc muối 3HCl của metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamát và axit (R)-2-(benzyloxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxylic được sử dụng thay cho, lần lượt, muối 3HCl của metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamát và axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic. MS (ESI) m/z 841,83 $[M + H]^+$. (135mg, hiệu suất 99%).

Ví dụ JF



Metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamat (R)-Benzyl 1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carbonyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (137mg, 0,148mmol) được hòa tan trong etyl alcohol (5ml) và Agon được nạp với 10% Pd/C (79mg, 0,074mmol) trong 1 chiếc bình thót cổ. Bịt kín bình bằng nút cao su rồi loại bỏ không khí bằng cách hút chân không và thay thế không khí bằng khí hydro từ một quả bóng. Quá trình này lặp lại 3 lần và khuấy hỗn hợp trong môi trường khí hydro trong 18 giờ. Sau đó chuyển hỗn hợp thu được sang một phễu lọc xelit rồi cô đặc bằng thiết bị cô quay chân không. Thu được sản phẩm (dưới dạng 117mg, hiệu suất 99%).

Ví dụ JG

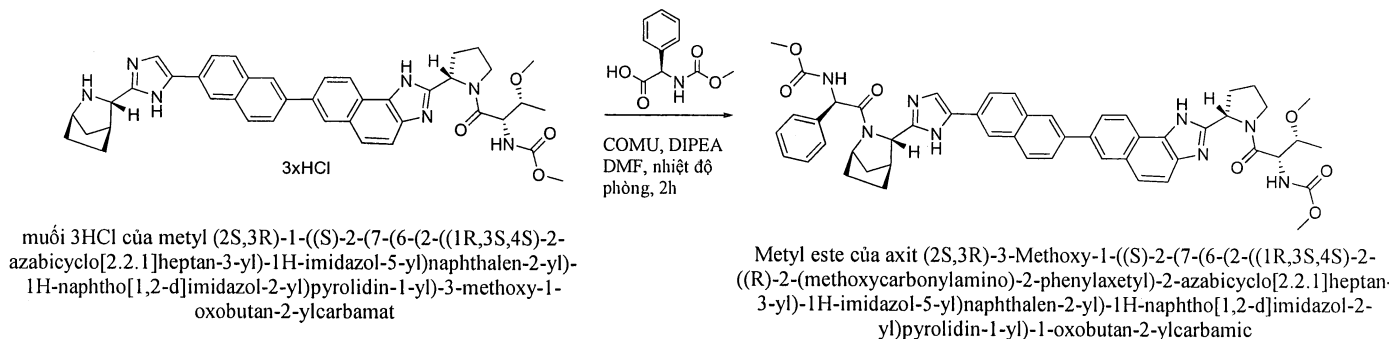


Metyl (S)-3-metyl-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamat

Metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamat (135mg, 0,17mmol), axit axetic (1,7ml), bột kẽm (111mg, 1,7mmol), và fomandehyt được trộn lẫn trong 1 chiếc bình thót cổ rồi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp thô thông qua một phễu lọc xelit rồi cô đặc phần đã lọc đến khi khô bằng thiết bị cô quay chân không. Phần cặn thu được sau đó được đưa vào trong EtOAc rồi rửa bằng Na₂CO₃ 10% và dung dịch NaCl sau đó làm khô bằng MgSO₄. Sau đó cô đặc

phần lọc và tinh chế bằng HPLC pha đảo. Thu được sản phẩm (dưới dạng 13mg, hiệu suất 10%). MS (ESI) m/z 805,77 $[M + H]^+$.

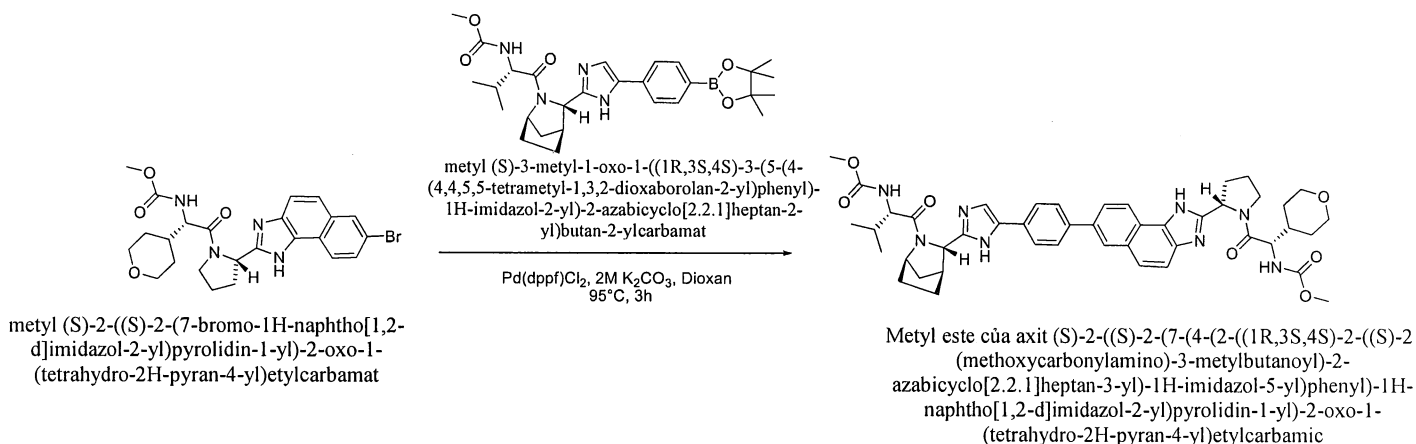
Ví dụ JH



Metyl este của axit (2S,3R)-3-Methoxy-1-((S)-2-(7-(6-(2-((1R,3S,4S)-2-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)-2-azabixycloo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic, ngoại trừ việc muối 3HCl của metyl (2S,3R)-1-((S)-2-(7-(6-(2-((1R,3S,4S)-2-azabixycloo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methoxy-1-oxobutan-2-ylcarbamate được sử dụng thay cho muối 3HCl của metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamate. MS (ESI) m/z 889,43 $[M + H]^+$. (100mg, hiệu suất 43%).

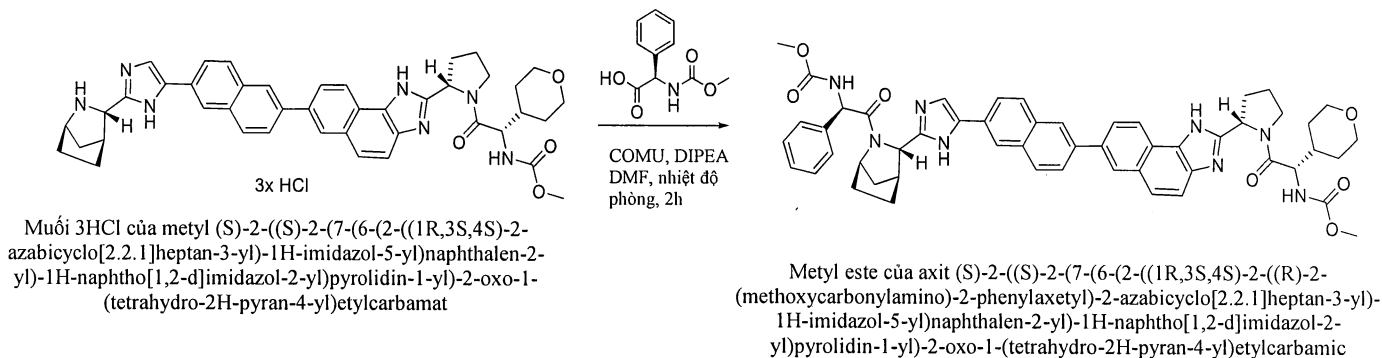
Ví dụ JI



Metyl este của axit (S)-2-((S)-2-(7-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế este của axit (S)-1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)thiazolidin-3-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic metyl, ngoại trừ việc, lần lượt, metyl (S)-2-((S)-2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamat và metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)butan-2-ylcarbamat được sử dụng thay cho metyl (R)-2-((S)-2-(5-(6-bromnaphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamat và metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)thiazolidin-3-yl)butan-2-ylcarbamat. MS (ESI) m/z 831,68 [M + H]⁺. (75mg, hiệu suất 66%).

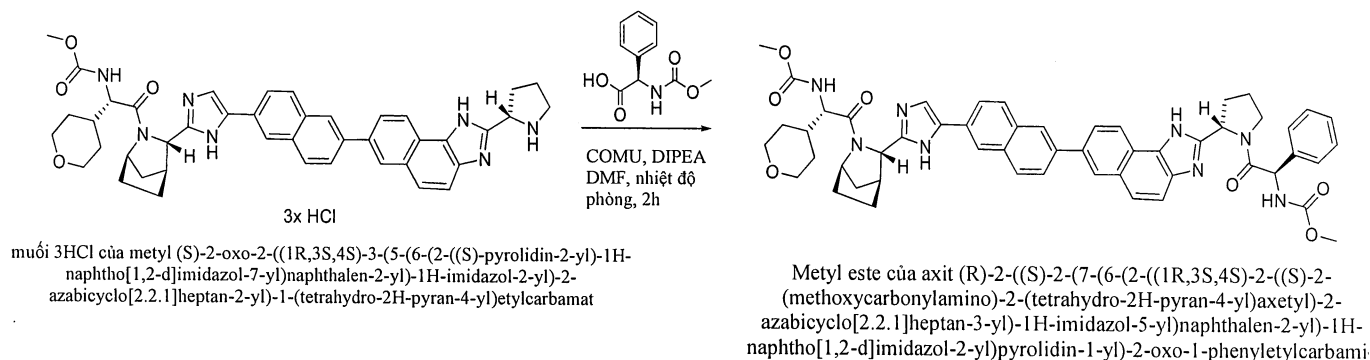
Ví dụ JJ



Metyl este của axit (S)-2-((S)-2-(7-(6-(2-((1R,3S,4S)-2-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)-2-azabixycloo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic, ngoài trừ việc muối 3HCl của metyl (S)-2-((S)-2-(7-(6-(2-((1R,3S,4S)-2-azabixycloo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamát được sử dụng thay cho muối 3HCl của metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamat. MS (ESI) m/z 915,83 [M + H]⁺. (44mg, hiệu suất 60%).

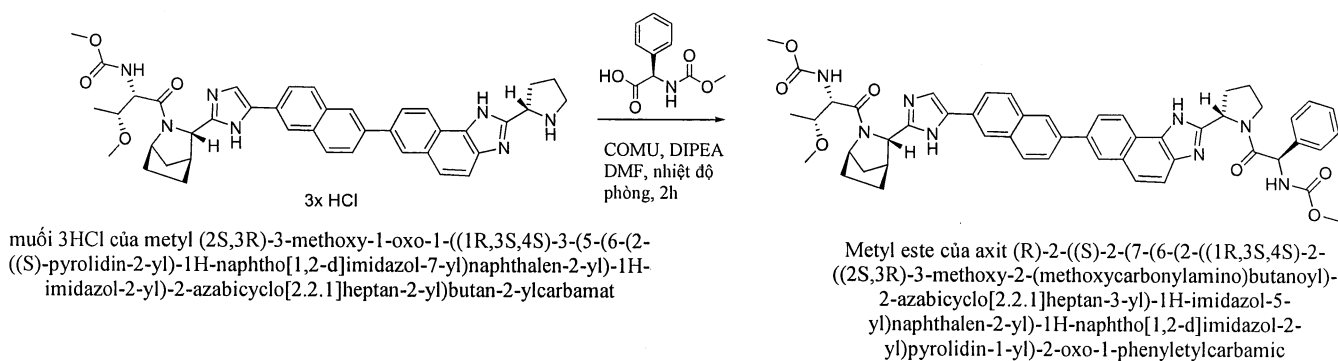
Ví dụ JK



Metyl este của axit (R)-2-((S)-2-(7-(6-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic, ngoại trừ việc muối 3HCl của metyl (S)-2-oxo-2-((1R,3S,4S)-3-(5-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamat được sử dụng thay cho muối 3HCl của metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamat. MS (ESI) m/z 915,83 [M + H]⁺. (59mg, hiệu suất 88%).

Ví dụ JL

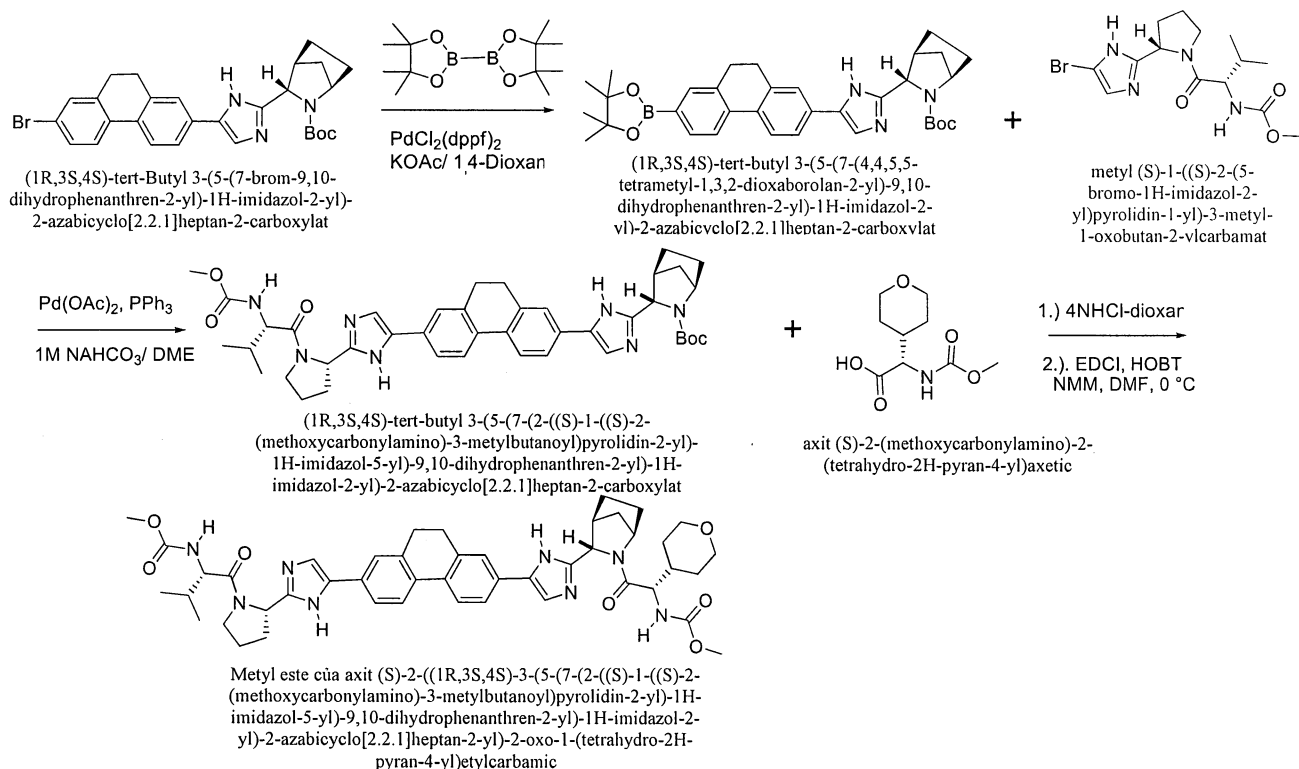


Metyl este của axit (R)-2-((S)-2-(7-(6-(2-((1R,3S,4S)-2-((2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp sử dụng để điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic, ngoại

trừ việc muối 3HCl của methyl (2S,3R)-3-methoxy-1-oxo-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)butan-2-ylcarbamate được sử dụng thay cho muối 3HCl của methyl (S)-3-methyl-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)butan-2-ylcarbamate. MS (ESI) m/z 889,79 $[M + H]^+$. (56mg, hiệu suất 79%).

Ví dụ JM



Methyl este của axit(S)-2-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamic

(1R,3S,4S)-tert-Butyl 3-(5-(7-brom-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (235mg, 0,45mmol), bis(pinacolato)diboron (234mg, 0,92mmol), kali axetat (115mg, 1,17mmol), và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (18mg, 0,02mmol) được cân vào một bình áp suất thủy tinh, rồi thêm vào DME (4,5ml). Hỗn hợp được sục với khí nitơ trong 5 phút. Sau đó đậy nắp, bịt kín bình và đun nóng trong một bể dầu ở 90°C qua đêm đồng thời khuấy liên tục. Làm

lạnh bình phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng rồi loại bỏ toàn bộ các chất bay hơi dưới áp suất thấp và phần dầu thu được được làm sắc ký trên silicagel với hệ dung môi rửa giải là hỗn hợp etyl axetat và hexan ở gradien từ 0 đến 50% với cột ISCO (12g silica gel). Phần sản phẩm chứa các phân đoạn này được kết hợp và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, thu được (1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(5-(7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (dưới dạng 230mg, hiệu suất 90%).

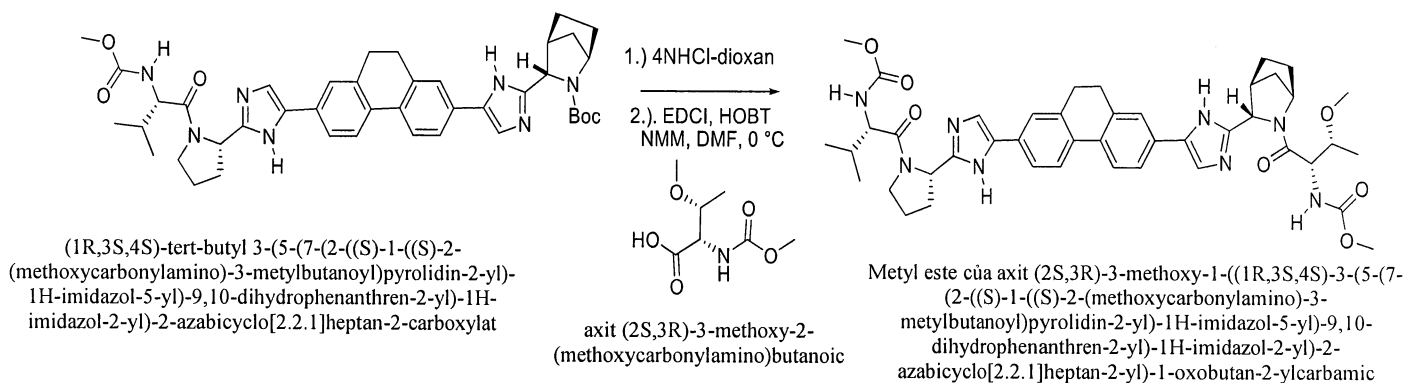
Hỗn hợp gồm (1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(5-(7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (97mg, 0,17mmol), methyl (S)-1-((S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (67mg, 0,18mmol), Pd(PPh₃)₄ (10mg, 0,009mmol). Bổ sung thêm DME (1,7ml), tiếp theo bổ sung 0,7ml dung dịch NaHCO₃ chứa nước 1M. Làm sạch phản ứng bằng agon rồi đun nóng lên 120°C bằng lò vi sóng trong 0,5 giờ. Làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng rồi cô đặc. Bổ sung EtOAc rồi rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa (2X) và dung dịch NaCl chứa nước bão hòa (1X). Cô đặc lớp hữu cơ được cô đặc sau khi làm khô bằng natri sulfat và tinh chế trên silica gel với hệ dung môi rửa giải là hỗn hợp etyl axetat và hexan ở gradien từ 40 đến 100% với cột ISCO (12g silica gel). Phần sản phẩm chứa các phân đoạn này được kết hợp rồi loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp, thu được (1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (110mg, hiệu suất 88%). MS (ESI) *m/z* 734 [M + H]⁺.

Cho HCl 4M trong dioxan (0,8ml) vào (1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (48mg, 0,066mmol) trong diclometan (0,8ml) rồi làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và sau đó khuấy trong 2 giờ. Sau khi cô đặc trong chân không, thu được muối HCl.

Cho muối HCl này (35mg 0,048mmol) trong DMF (0,5ml) vào axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetic (12,5mg, 0,058mmol), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydroclorid (12mg, 0,062mmol) và

hydroxybenzotriazol hydrat (HOBt), (8,4mg, 0,062mmol). Làm lạnh hỗn hợp này xuống 0°C bằng 1 bể đá và bổ sung N-metylmorpholin (NMM) (0,212mmol) từ 1 ống tiêm vào hỗn hợp. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Tinh chế trực tiếp bằng HPLC thu được hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng (dưới dạng 28mg, hiệu suất 70%). MS (ESI) m/z 833 $[M + H]^+$.

Ví dụ JN



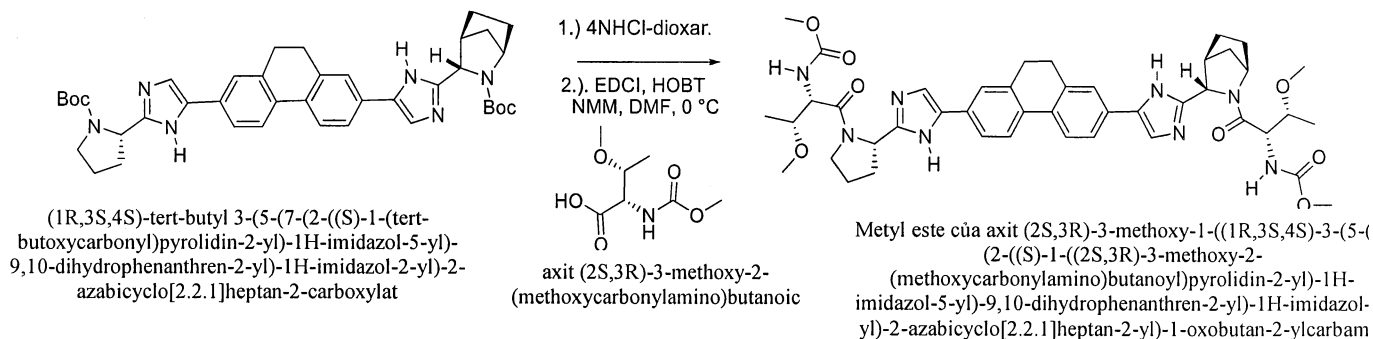
Metyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic

Cho HCl 4M trong dioxan (0,8ml) vào (1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (48mg, 0,066mmol) trong diclometan (0,8ml) rồi làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và sau đó khuấy trong 2 giờ. Sau khi cô đặc trong chân không, thu được muối HCl.

Cho muối HCl này (35mg 0,048mmol) trong DMF (0,5ml) vào axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (11mg, 0,058mmol), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimide hydroclorit (12mg, 0,062mmol) và hydroxybenzotriazol hydrat (HOBt), (8,4mg, 0,062mmol). Làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C trong 1 bể đá rồi bổ sung N-metylmorpholin (NMM) (0,212mmol) từ 1 ống tiêm vào hỗn hợp. Khuấy phản ứng trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó tinh chế trực

tiếp hỗn hợp thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, thu được hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng (dưới dạng 29mg, hiệu suất 75%). MS (ESI) m/z 807 $[M + H]^+$.

Ví dụ JO

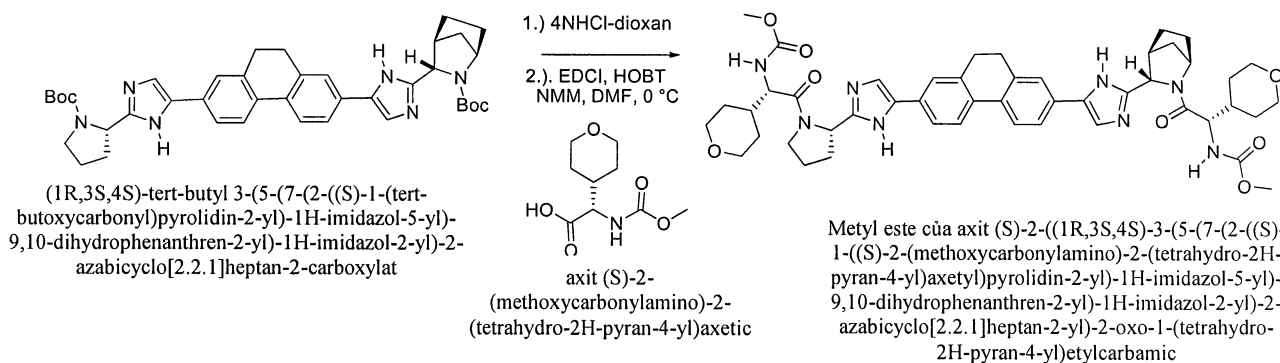


Metyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbam

Cho HCl 4M trong dioxan (0,8ml) vào (1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(5-(7-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (115mg, 0,17mmol) trong diclometan (1ml) rồi làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và sau đó khuấy trong 4 giờ. Sau khi cô đặc trong chân không, thu được muối HCl.

Cho muối HCl này (80mg, 0,13mmol) trong DMF (1,3ml) vào axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (58mg, 0,3mmol), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (64mg, 0,325mmol) và hydroxybenzotriazol hydrat (HOBt), (44mg, 0,325mmol). Làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C trong 1 bể đá rồi bổ sung N-metylmorpholin (NMM) (0,868mmol) từ một ống tiêm vào hỗn hợp. Khuấy phản ứng trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, thu được hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng (dưới dạng 90mg, hiệu suất 85%). MS (ESI) m/z 823 $[M + H]^+$.

Ví dụ JP

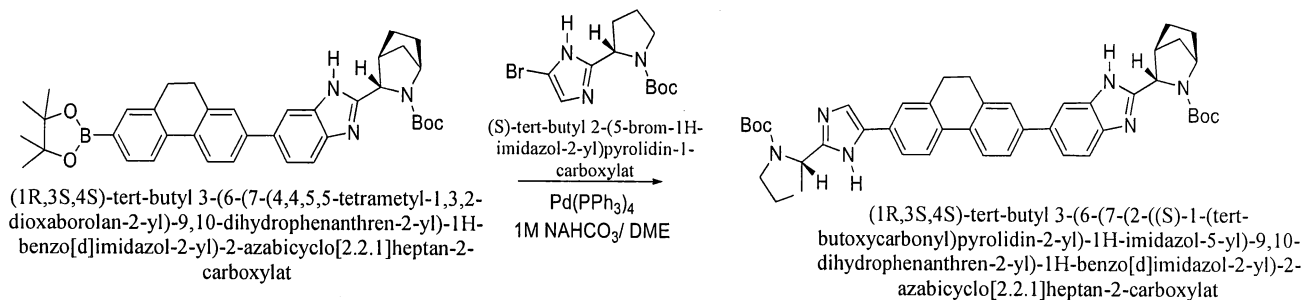


Metyl este của axit (S)-2-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixycloo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamic

Cho HCl 4M trong dioxan (0,8ml) vào (1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(5-(7-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixycloo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (115mg, 0,17mmol) trong diclometan (1ml) rồi làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và sau đó khuấy trong 4 giờ. Sau khi cô đặc trong chân không thu được muối HCl.

Cho muối HCl này (25mg, 0,04mmol) trong DMF (0,4ml) vào axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetic (22mg, 0,1mmol), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorit (19mg, 0,1mmol) và hydroxybenzotriazol hydrat (HOBt), (14mg, 0,1mmol). Làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C trong 1 bể đá rồi bổ sung N-metylmorpholin (NMM) (0,262mmol) từ một ống tiêm vào hỗn hợp. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế pha đảo, thu được hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng (dưới dạng 28mg, hiệu suất 80%). MS (ESI) m/z 876 $[M + H]^+$.

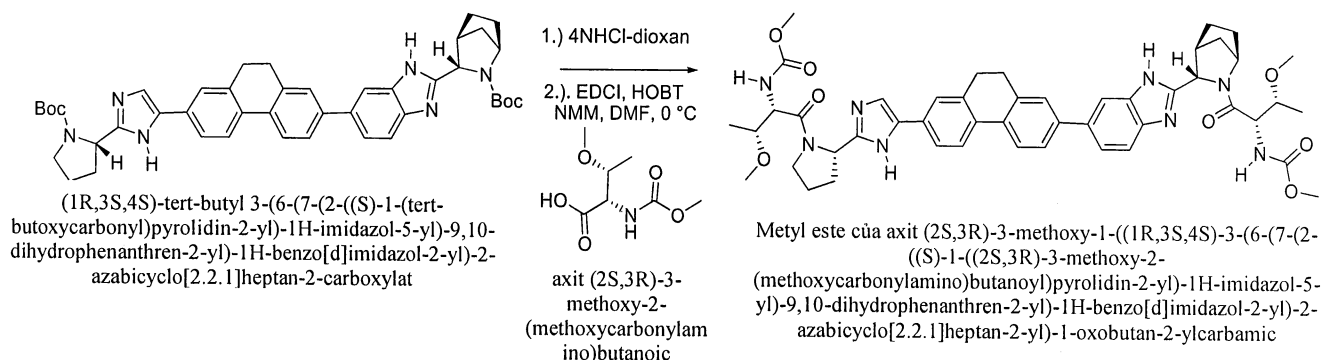
Ví dụ JQ



(1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(6-(7-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat

Cho DME (1,4ml) vào hỗn hợp gồm (1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(6-(7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (88mg, 0,14mmol), (S)-tert-butyl 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (53mg, 0,168mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (8mg, 0,007mmol) rồi bổ sung tiếp 0,56ml dung dịch NaHCO_3 1M chứa nước. Làm sạch phản ứng này bằng agon rồi đun nóng lên 120°C trong lò vi sóng trong 0,5 giờ. Làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng rồi cô đặc. Bổ sung EtOAc rồi rửa bằng NaHCO_3 chứa nước bão hòa (2 lần) và NaCl chứa nước bão hòa (1 lần). Cô đặc lớp hữu cơ sau khi làm khô bằng natri sulfat rồi tinh chế bằng sắc ký trên silica gel với hệ dung môi rửa giải là hỗn hợp etyl axetat và hexan at ở gradien từ 40 đến 100% với cột ISCO (12g silica gel). Phần sản phẩm chứa các phân đoạn được kết hợp và loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp, thu được hợp chất mong muốn (dưới dạng 90mg, hiệu suất 86%). MS (ESI) m/z 727 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ JR



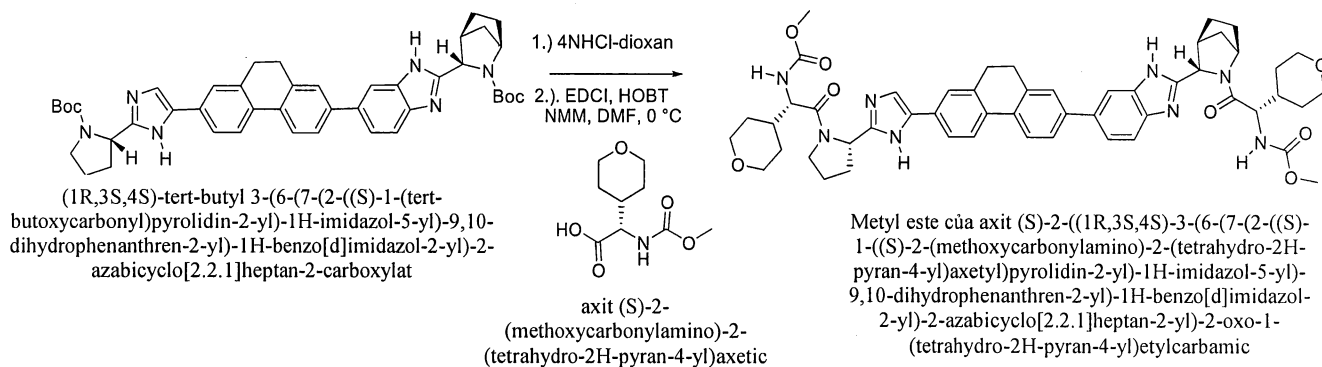
Metyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(6-(7-(2-((S)-1-((2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-

dihydrophenanthren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic

Cho HCl 4M trong dioxan (1ml) vào (1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(6-(7-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (90mg, 0,12mmol) trong diclometan (1,2ml) rồi làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và sau đó khuấy trong 2 giờ. Sau khi cô đặc trong chân không, thu được muối HCl.

Cho muối HCl này (30mg 0,046mmol) trong DMF (0,5ml) vào axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (20mg, 0,105mmol), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochlorit (22mg, 0,12mmol) và hydroxybenzotriazol hydrat (HOBt), (16mg, 0,12mmol). Làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C trong 1 bể đá và bổ sung N-metylmorpholin (NMM) (0,223mmol) từ 1 ống tiêm vào hỗn hợp. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau đó tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế pha đảo, thu được hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng (dưới dạng 28mg, hiệu suất 70%). MS (ESI) m/z 874 $[M + H]^+$.

Ví dụ JS

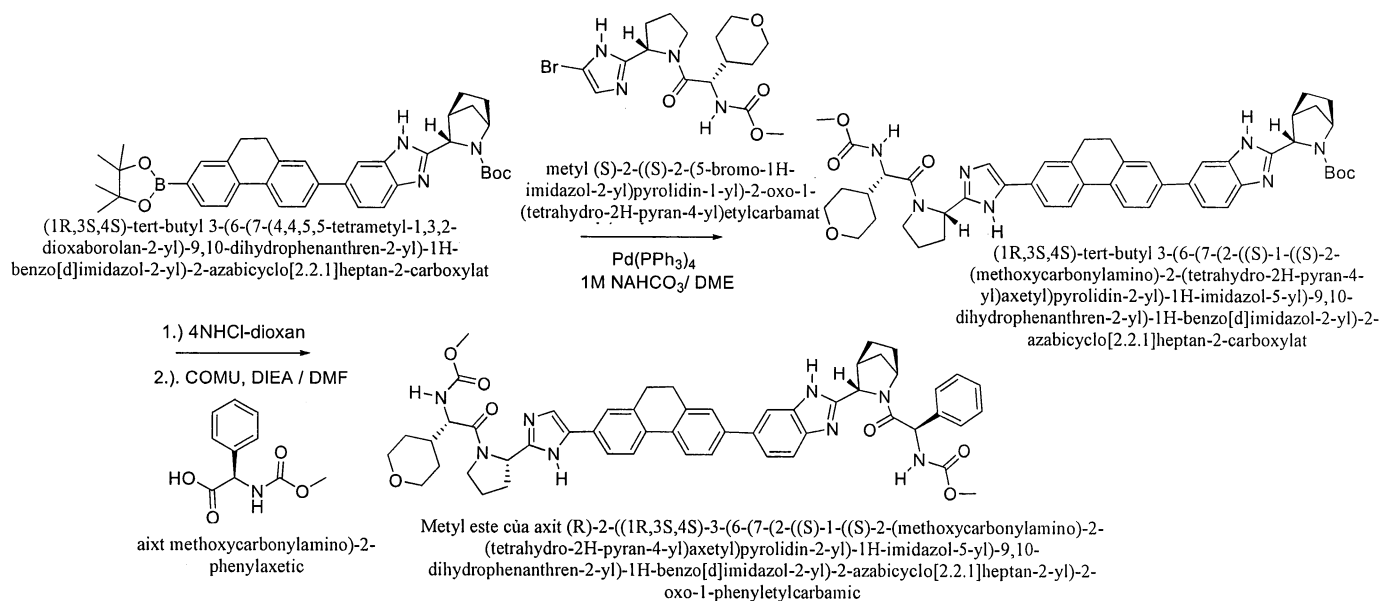


Metyl este của axit (S)-2-((1R,3S,4S)-3-(6-(7-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl carbamic

Cho HCl 4M trong dioxan (1ml) vào (1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(6-(7-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (90mg, 0,12mmol) trong diclometan (1,2ml) rồi làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và sau đó khuấy trong 2 giờ. Sau khi cô đặc trong chân không, thu được muối HCl.

Cho muối HCl này (25mg 0,038mmol) trong DMF (0,4ml) vào axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetic (19mg, 0,09mmol), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimide hydroclorit (18mg, 0,095mmol) và hydroxybenzotriazol hydrat (HOBt), (13mg, 0,095mmol). Làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C trong 1 bể đá rồi bổ sung N-metylmorpholin (NMM)(0,252mmol) từ 1 ống tiêm vào hỗn hợp. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau đó tinh chế trực tiếp hỗn hợp thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, thu được hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng (dưới dạng 24mg, hiệu suất 86%). MS (ESI) m/z 926 $[M + H]^+$.

Ví dụ JT



Metyl este của axit (R)-2-((1R,3S,4S)-3-(6-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate

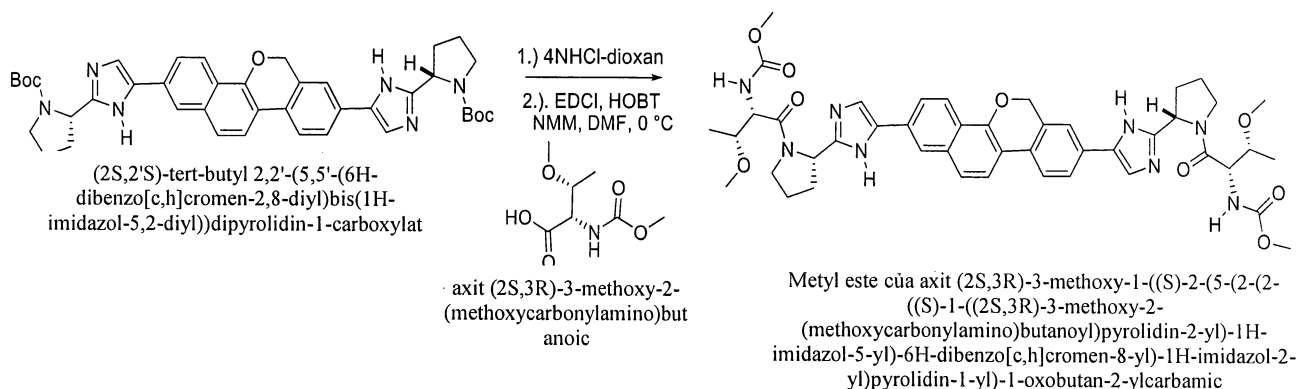
Cho DME (3ml) vào hỗn hợp gồm (1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(6-(7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (190mg, 0,3mmol), methyl (S)-2-((S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamate (149mg, 0,36mmol), Pd(PPh₃)₄ (17mg, 0,015mmol) rồi bổ sung tiếp 1,2ml dung dịch NaHCO₃ 1M chứa nước. Làm sạch phản ứng này bằng agon rồi đun nóng lên 120°C bằng lò vi sóng trong 0,5 giờ. Làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và cô đặc. Bổ sung EtOAc rồi rửa bằng NaHCO₃ chứa nước bão hòa (2 lần) và NaCl chứa nước bão hòa (1 lần). Cô đặc lớp hữu cơ sau khi làm khô bằng natri sulfat rồi tinh chế bằng sắc ký trên silica gel với hệ dung môi rửa giải là hỗn hợp etyl axetat và hexan ở gradien từ 40 đến 100% với cột ISCO (12g silica gel). Phần sản phẩm chứa các phân đoạn được kết hợp rồi loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp, thu được sản phẩm (dưới dạng 223mg, hiệu suất 88%). MS (ESI) *m/z* 826 [M + H]⁺.

Cho HCl 4M trong dioxan (1ml) vào (1R,3S,4S)-tert-butyl 3-(6-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-

1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (100mg, 0,12mmol) trong diclometan (1,2ml) rồi làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và sau đó khuấy trong 2 giờ. Sau khi cô đặc trong chân không, thu được muối HCl.

Cho muối HCl này (20mg 0,024mmol) trong DMF (0,25ml) vào axit methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (5,4mg, 0,026mmol), COMU (13mg, 0,03mmol). Làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C trong 1 bể đá rồi bổ sung DIEA (0,072mmol) từ một ống tiêm vào hỗn hợp. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó tinh chế trực tiếp hỗn hợp thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, thu được hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng (dưới dạng 14mg, hiệu suất 65%). MS (ESI) m/z 918 $[M + H]^+$.

Ví dụ JU



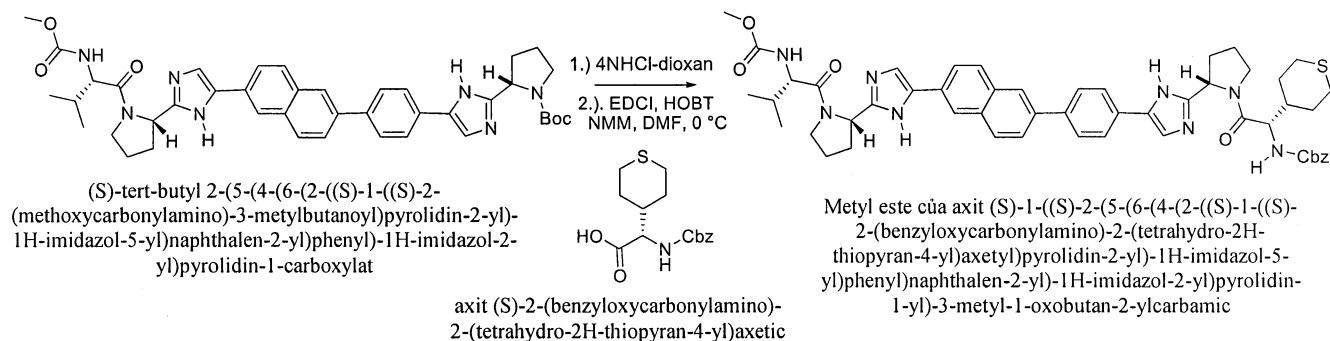
Metyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((S)-2-(5-(2-(2-((S)-1-((2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-6H-dibenzo[c,h]cromen-8-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic

Cho HCl 4M trong dioxan (1ml) vào (2S,2'S)-tert-butyl 2,2'-(5,5'-(6H-dibenzo[c,h]cromen-2,8-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl)dipyrrolidin-1-carboxylat (90mg, 0,128mmol) trong diclometan (1,2ml) rồi làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và sau đó khuấy trong 2 giờ. Sau khi cô đặc trong chân không, thu được muối HCl.

Cho muối HCl này (80mg 0,125mmol) trong DMF (1,2ml) vào axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (62mg, 0,33mmol), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorit (62mg, 0,33mmol) và hydroxybenzotriazol hydrat (HOBt), (44mg, 0,33mmol). Làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C

bằng 1 bể đá và bổ sung N-metylmorpholin (NMM) (0,828mmol) từ một ống tiêm vào hỗn hợp. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, thu được hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng (dưới dạng 74mg, hiệu suất 70%). MS (ESI) m/z 849 $[M + H]^+$.

Ví dụ JV

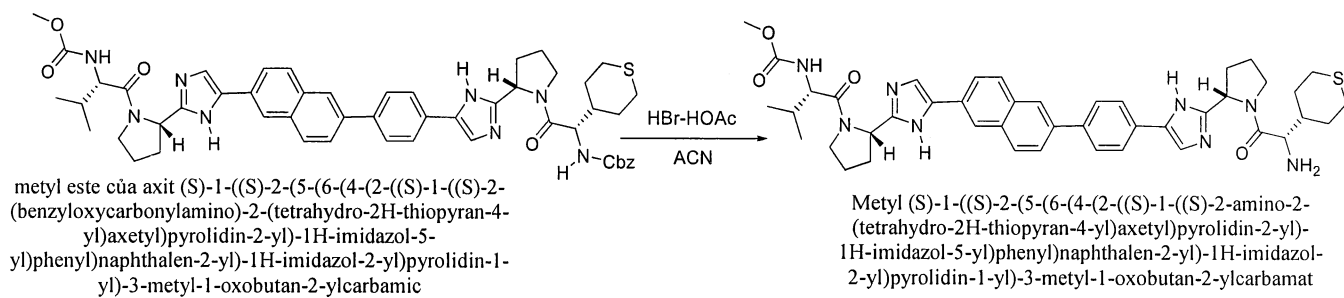


Metyl este của axit (S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(benzyloxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic

Cho HCl 4M trong dioxan (1ml) vào (S)-tert-butyl 2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (73mg, 0,1mmol) trong diclometan (1,2ml) rồi làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C và sau đó khuấy trong 2 giờ. Sau đó cô đặc trong chân không, thu được muối HCl.

Cho muối HCl (68mg 0,1mmol) trong DMF (1ml) vào axit (S)-2-(benzyloxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)axetic (40mg, 0,13mmol), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-etylcabodiimit hydroclorit (25mg, 0,13mmol) và hydroxybenzotriazol hydrat (HOBt), (18mg, 0,13mmol). Làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C trong 1 bể đá rồi bổ sung N-metylmorpholin (NMM) (0,444mmol) từ một ống tiêm vào hỗn hợp. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau đó tinh chế trực tiếp hỗn hợp thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, thu được hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng (dưới dạng 77mg, hiệu suất 90%). MS (ESI) m/z 924 $[M + H]^+$.

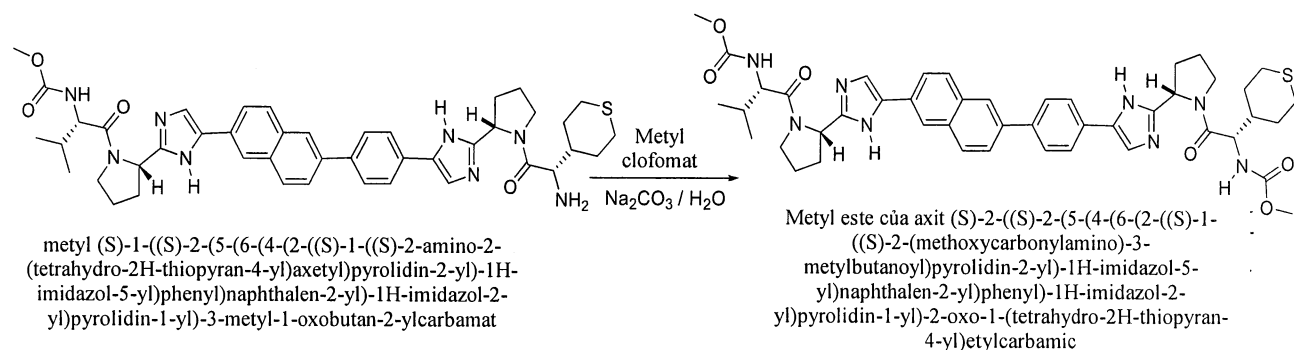
Ví dụ JW



Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-amino-2-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)axetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-yl)carbamat

Cho HBr 33% trong HOAc (0,1ml) vào metyl este của axit (S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(benzyloxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)axetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-yl)carbamic (46mg, 0,05mmol) trong ACN (0,4ml) rồi làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và sau đó khuấy trong 2 giờ. Sau khi cô đặc, thu được hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng (dưới dạng 33mg, hiệu suất 85%). MS (ESI) m/z 790 $[M + H]^+$.

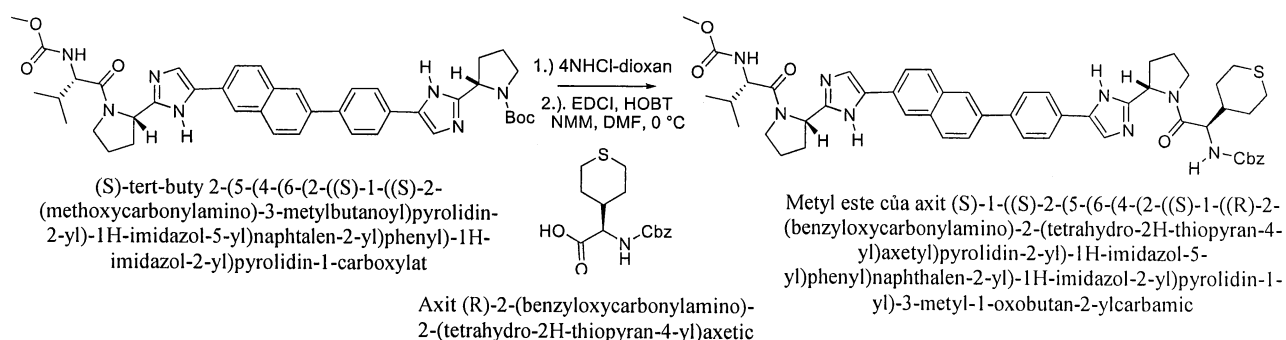
Ví dụ JX



Metyl este của axít (S)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)etylcarbamic

Cho Na₂CO₃ (13l, 0,09mmol) vào metyl (S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-amino-2-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát (30mg, 0,06mmol) trong nước (0,3ml). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C rồi bổ sung metyl cloformat(0,12mmol) và khuấy trong 2 giờ. Sau đó tinh chế trực tiếp hỗn hợp thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, thu được hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng (dưới dạng 20mg, hiệu suất 65%). MS (ESI) *m/z* 848 [M + H]⁺.

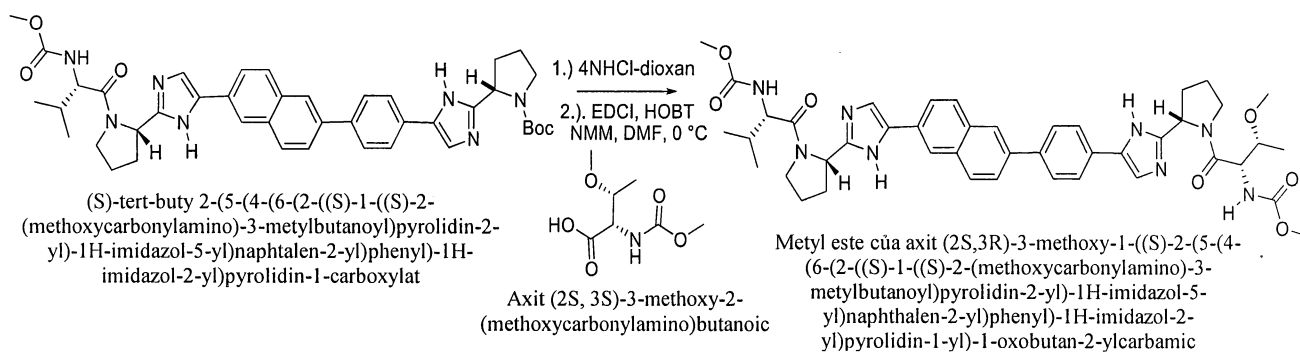
Ví dụ JY



Metyl este của axít (S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(benzyloxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế metyl este của axit (S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(benzyloxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic, MS (ESI) m/z 924 $[M + H]^+$.

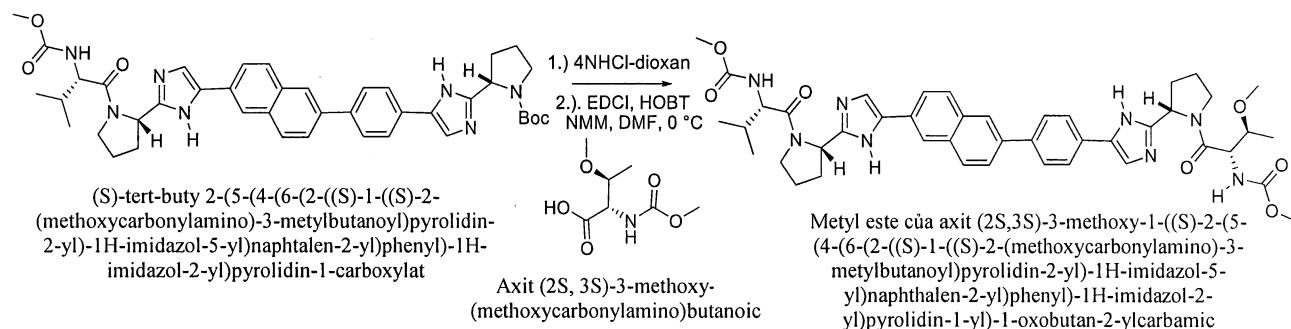
Ví dụ JZ



Metyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế metyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic, MS (ESI) m/z 806 $[M + H]^+$.

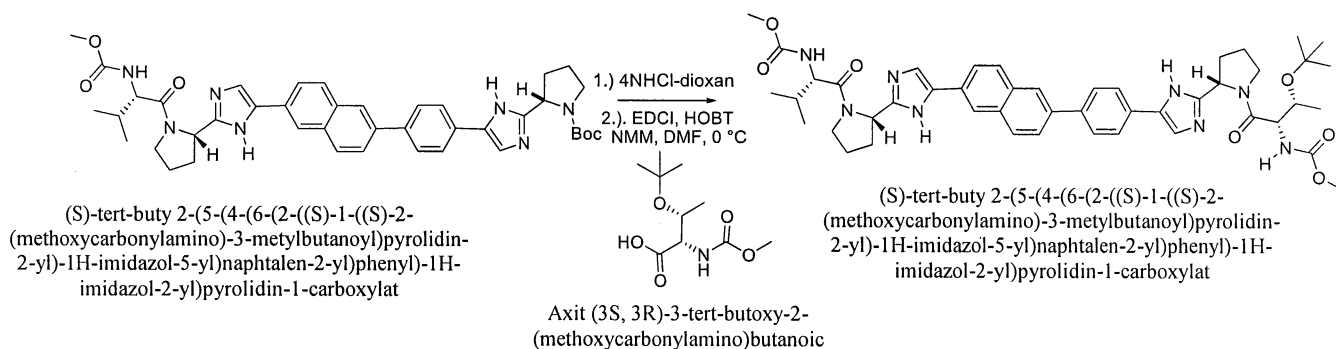
Ví dụ KA



Metyl este của axit (2S,3S)-3-methoxy-1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế methyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic, MS (ESI) m/z 806 $[M + H]^+$.

Ví dụ KB

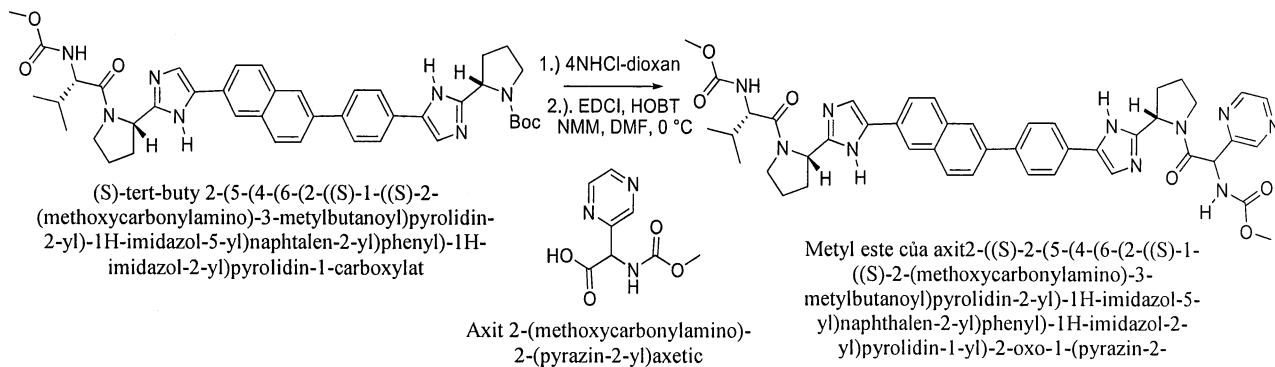


Metyl este của axit (2S,3R)-3-tert-butoxy-1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế methyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-

imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic, MS (ESI) m/z 848 $[M + H]^+$

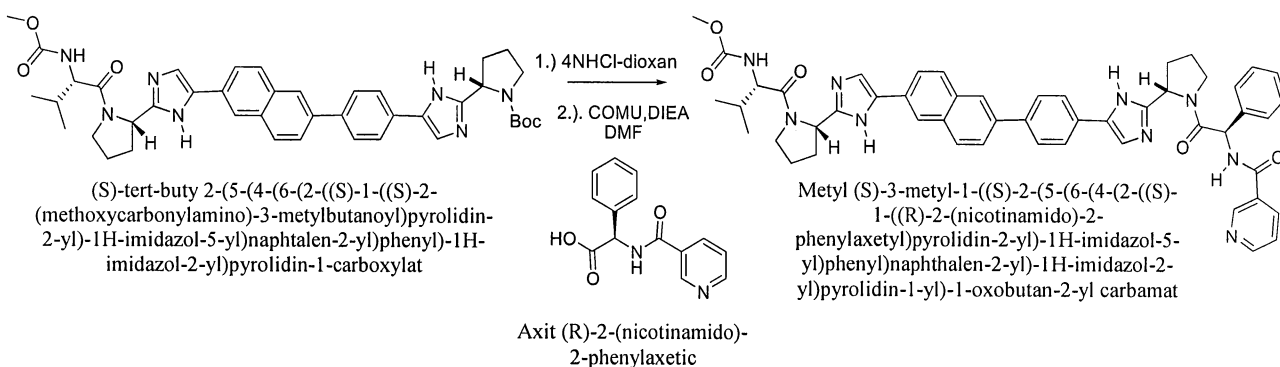
Ví dụ KC



Metyl este của axit2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(pyrazin-2-yl)ethylcarbamic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế methyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic, MS (ESI) m/z 826 $[M + H]^+$.

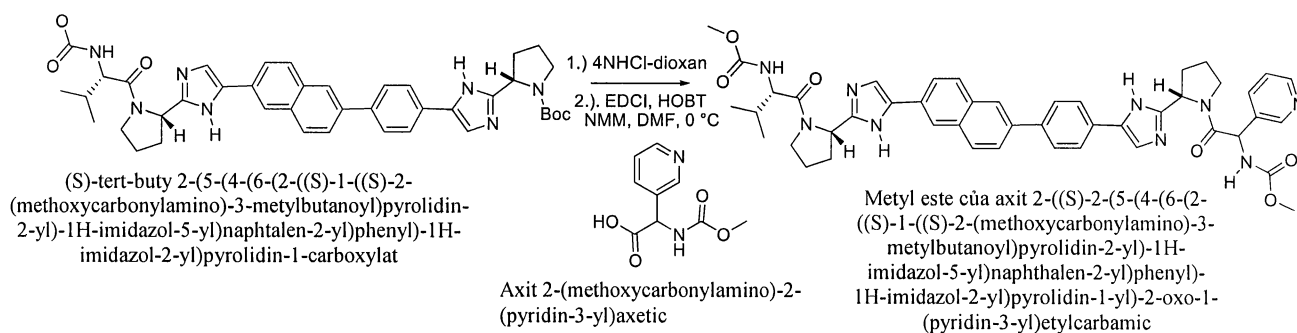
Ví dụ KD



Metyl (S)-3-metyl-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(nicotinamido)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-oxobutan-2-yl carbamat

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế methyl este của axit (R)-2-((1R,3S,4S)-3-(6-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamic, MS (ESI) m/z 871[M + H]⁺.

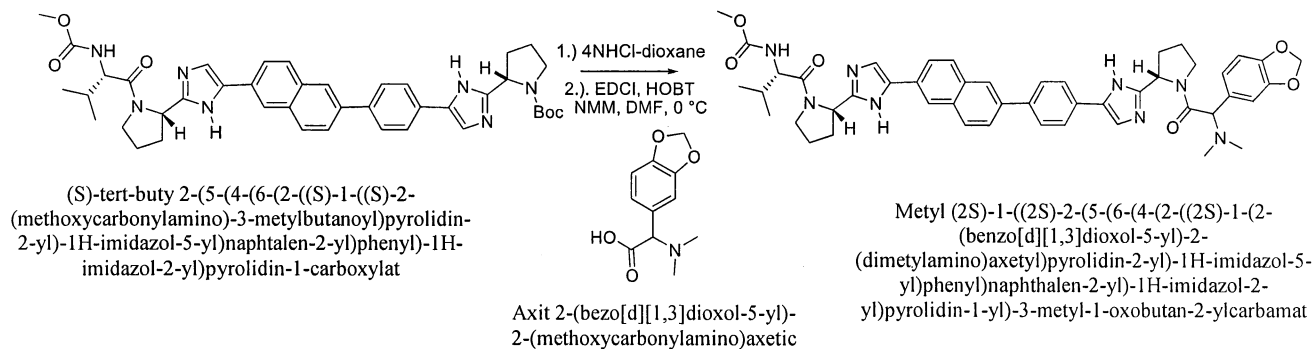
Ví dụ KE



Metyl este của axit 2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(pyridin-3-yl)etylcarbamic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế methyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic, MS (ESI) m/z 825[M + H]⁺.

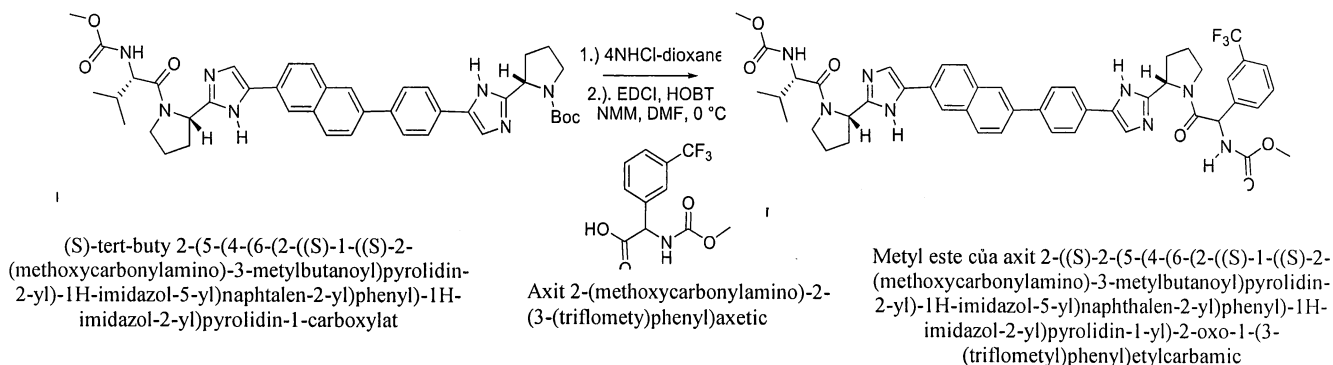
Ví dụ KF



Metyl (2S)-1-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(dimethylamino)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế methyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamát, MS (ESI) m/z 838[M + H]⁺.

Ví dụ KG

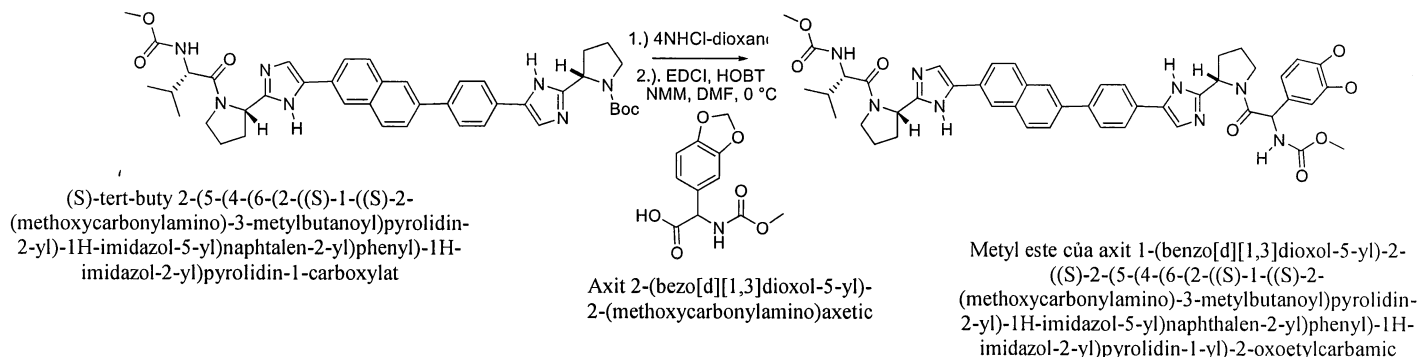


Metyl este của axit 2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(3-(trifluorometyl)phenyl)etylcarbamát

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế methyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-

imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic, MS (ESI) m/z 892[M + H]⁺.

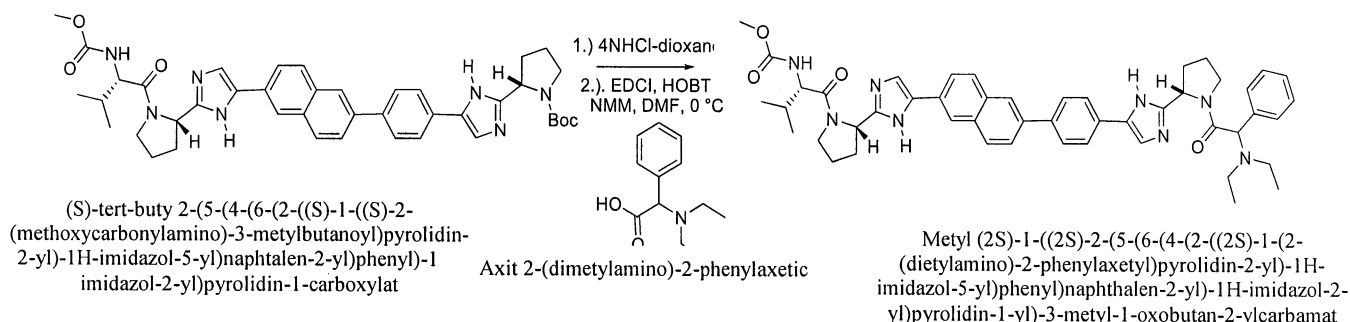
Ví dụ KH



Metyl este của axit 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-oxoetylcarbamic

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế metyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic, MS (ESI) m/z 868[M + H]⁺.

Ví dụ KI

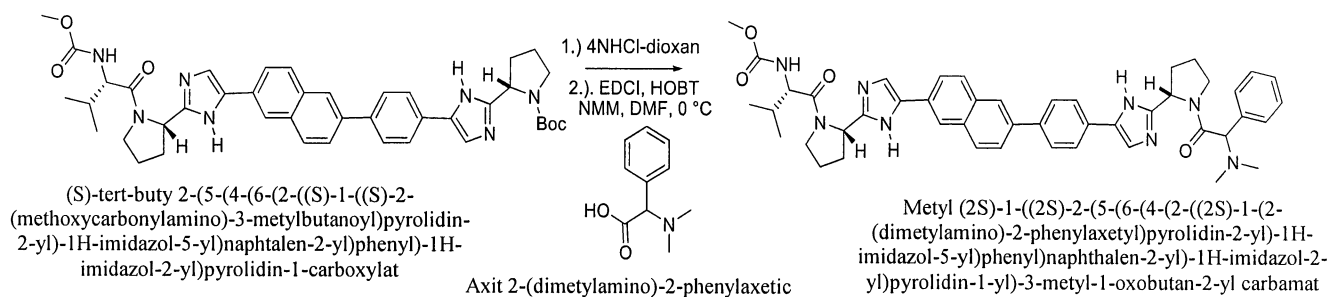


Metyl (2S)-1-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-(2-(dietylamin)-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamat

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế metyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-

(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic, MS (ESI) m/z 822[M + H]⁺.

Ví dụ KJ



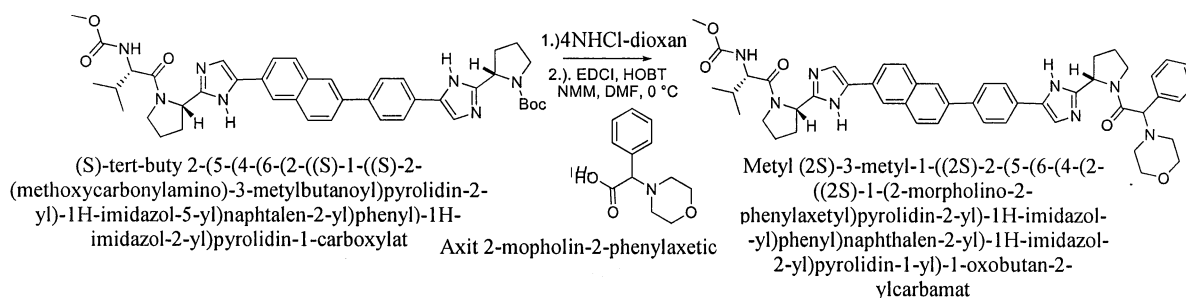
Metyl (2S)-1-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-(2-(dimethylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-yl carbamat

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp điều chế methyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic, MS (ESI) m/z 794[M + H]⁺.

Metyl (2S)-1-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-(2-(dimethylamino)-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-yl carbamat

Hợp chất này được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như điều chế methyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic, MS (ESI) m/z 794[M + H]⁺.

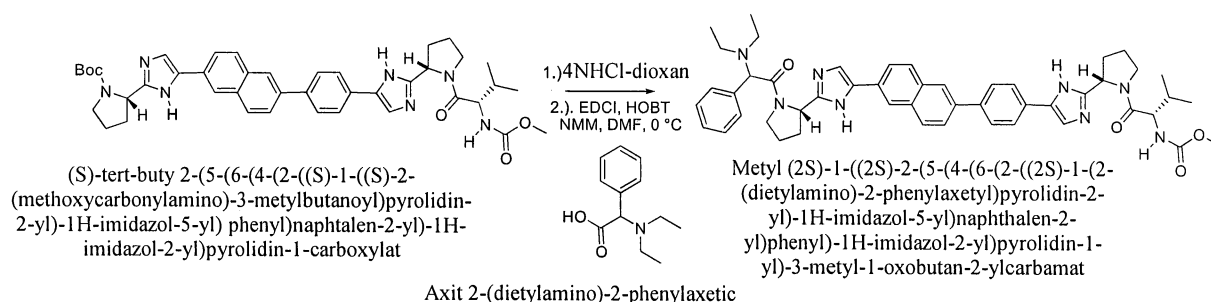
Ví dụ KK



Metyl (2S)-3-metyl-1-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-(2-morpholino-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamat:

Hợp chất này được tổng hợp theo phương pháp tương tự như điều chế methyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic, MS (ESI) m/z 836[M + H]⁺.

Ví dụ KL

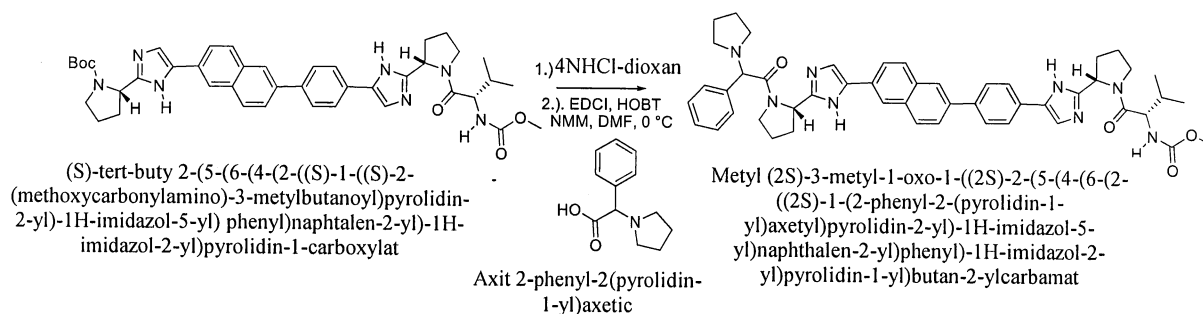


Metyl (2S)-1-((2S)-2-(5-(4-(6-(2-((2S)-1-(2-(diethylamino)-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-

yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate:

Hợp chất này được tổng hợp theo phương pháp tương tự như điều chế methyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamate, MS (ESI) m/z 822[M + H]⁺.

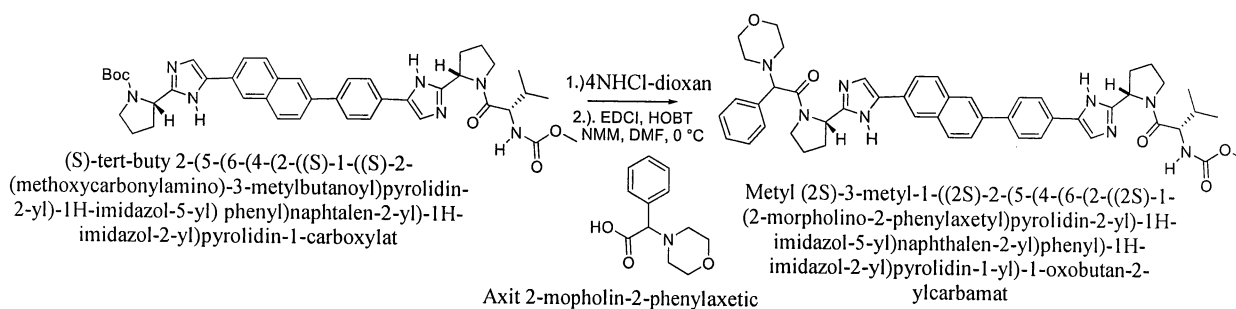
Ví dụ KM



Methyl (2S)-3-methyl-1-oxo-1-((2S)-2-(5-(4-(6-(2-((2S)-1-(2-phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)acetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate:

Hợp chất này được tổng hợp theo phương pháp tương tự như điều chế methyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamate, MS (ESI) m/z 820[M + H]⁺.

Ví dụ KN

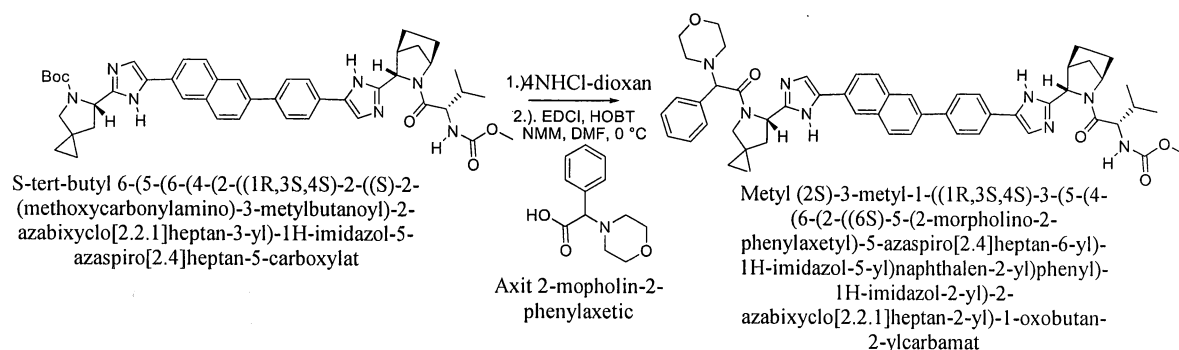


Methyl (2S)-3-methyl-1-((2S)-2-(5-(4-(6-(2-((2S)-1-(2-morpholino-2-

phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamate:

Hợp chất này được tổng hợp theo phương pháp tương tự như điều chế methyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamate, MS (ESI) m/z 836[M + H]⁺.

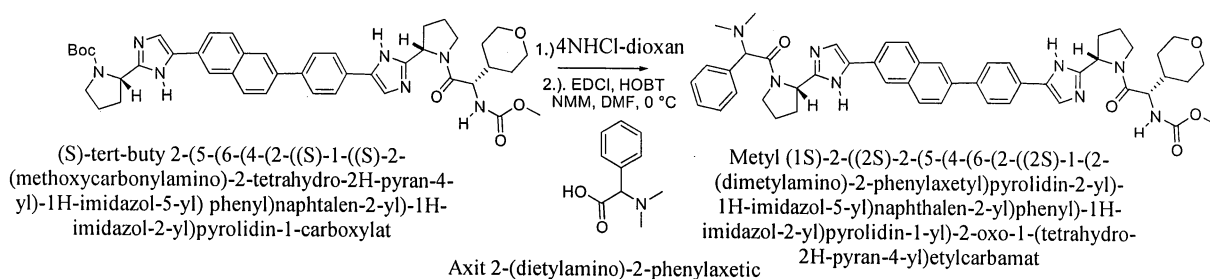
Ví dụ KO



Methyl (2S)-3-methyl-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(4-(6-(2-((6S)-5-(2-morpholino-2-phenylaxetyl)-5-azaspiro[2.4]heptan-6-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamate:

Hợp chất này được tổng hợp theo phương pháp tương tự như điều chế methyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamate, MS (ESI) m/z 888[M + H]⁺.

Ví dụ KP

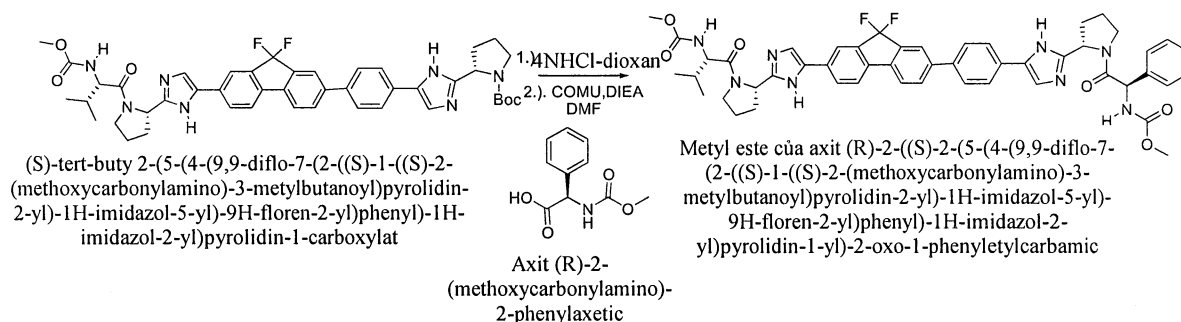


Methyl (1S)-2-((2S)-2-(5-(4-(6-(2-((2S)-1-(2-(dimethylamino)-2-phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naphthalen-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-

oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamate:

Hợp chất này được tổng hợp theo phương pháp tương tự như điều chế methyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic, MS (ESI) m/z 836[M + H]⁺.

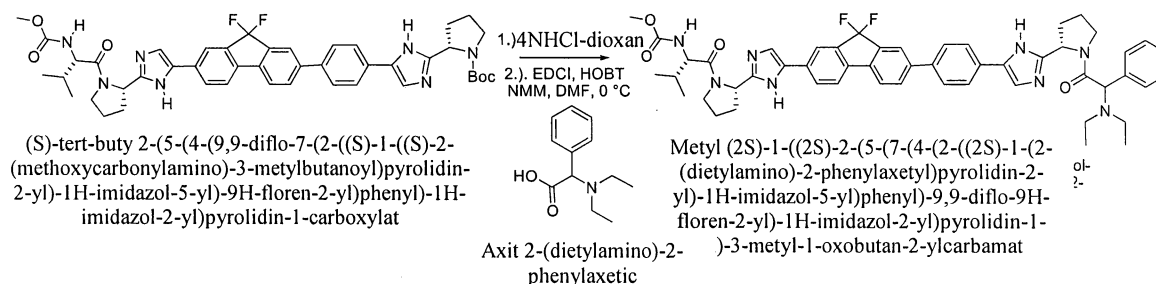
Ví dụ KQ



Methyl este của axit (R)-2-((S)-2-(5-(4-(9,9-difluoro-7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamic:

Hợp chất này được tổng hợp theo phương pháp tương tự như điều chế methyl este của axit (R)-2-((1R,3S,4S)-3-(6-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamic, MS (ESI) m/z 898[M + H]⁺.

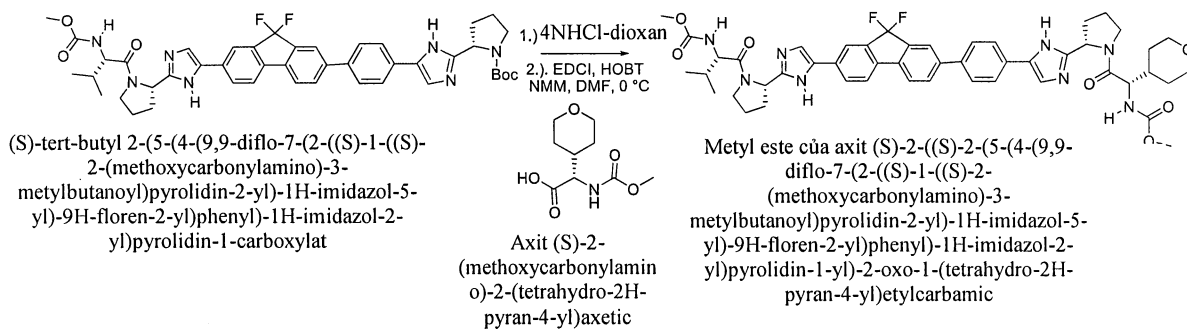
Ví dụ KR



Metyl (2S)-1-((2S)-2-(5-(7-(4-(2-((2S)-1-(2-(diethylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-9,9-difluoro-9H-floren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate:

Hợp chất này được tổng hợp theo phương pháp tương tự như điều chế methyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic, MS (ESI) m/z 896[M + H]⁺.

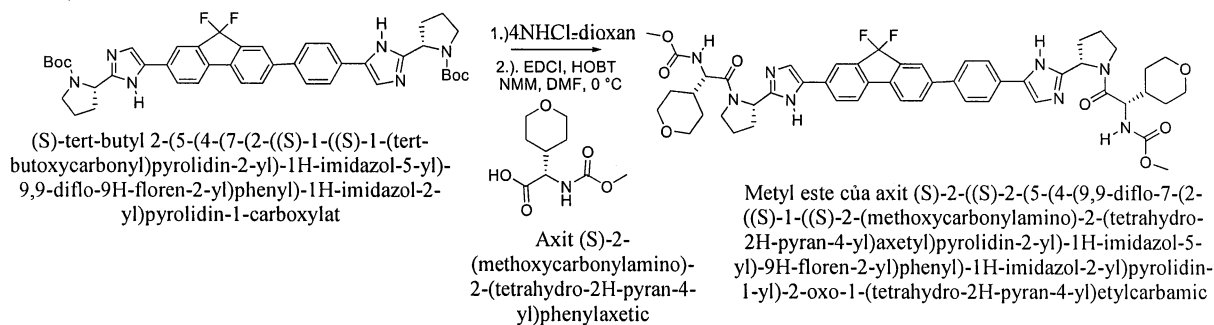
Ví dụ KS



Methyl este của axit (S)-2-((S)-2-(5-(4-(9,9-difluoro-7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylcarbamic:

Hợp chất này được tổng hợp theo phương pháp tương tự như điều chế methyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamic, MS (ESI) m/z 906[M + H]⁺.

Ví dụ KT

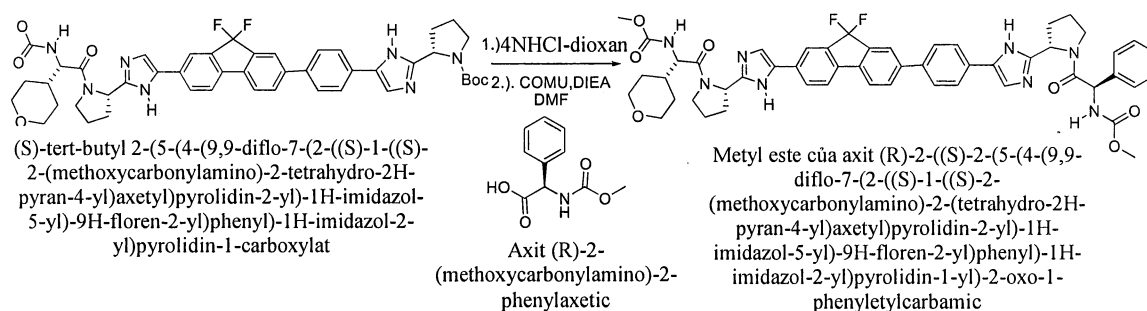


Methyl este của axit (S)-2-((S)-2-(5-(4-(9,9-difluoro-7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-

imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamic:

Hợp chất này được tổng hợp theo phương pháp tương tự như điều chế methyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-yl)carbamic, MS (ESI) m/z 948[M + H]⁺.

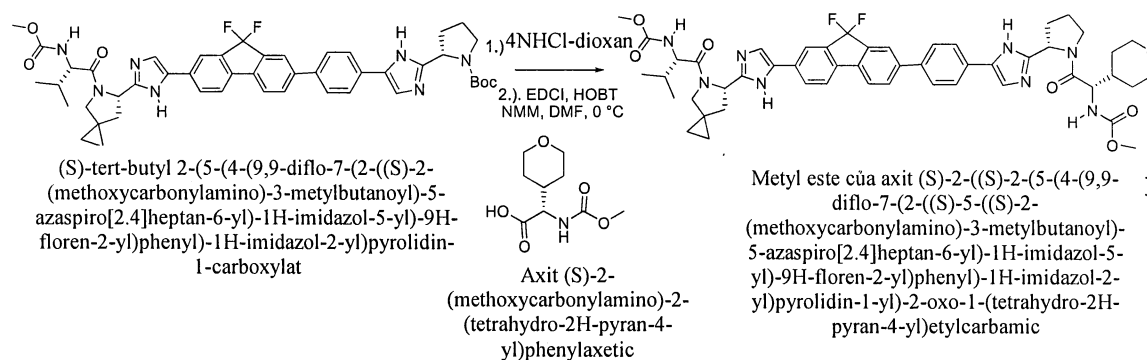
Ví dụ KU



Methyl este của axit (R)-2-((S)-2-(5-(4-(9,9-difluoro-7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamic:

Hợp chất này được tổng hợp theo phương pháp tương tự như điều chế methyl este của axit (R)-2-((1R,3S,4S)-3-(6-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamic, MS (ESI) m/z 940[M + H]⁺.

Ví dụ KV

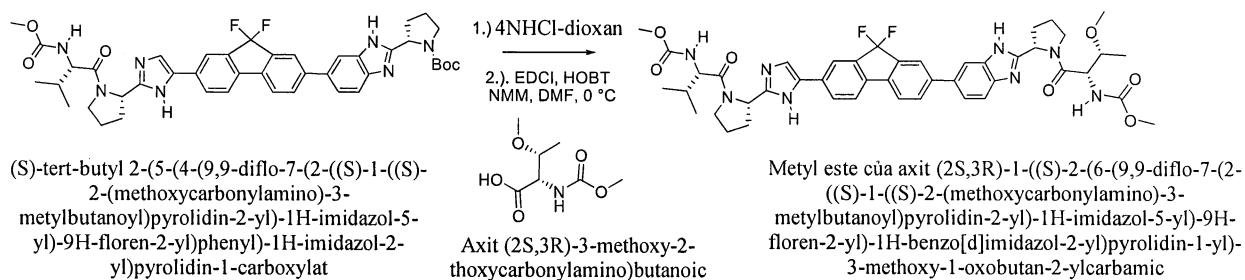


Methyl este của axit (S)-2-((S)-2-(5-(4-(9,9-difluoro-7-(2-((S)-5-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-azaspiro[2.4]heptan-6-yl)-1H-imidazol-

5-yl)-9H-floren-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamic:

Hợp chất này được tổng hợp theo phương pháp tương tự như điều chế methyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-yl)carbamic, MS (ESI) m/z 932[M + H]⁺.

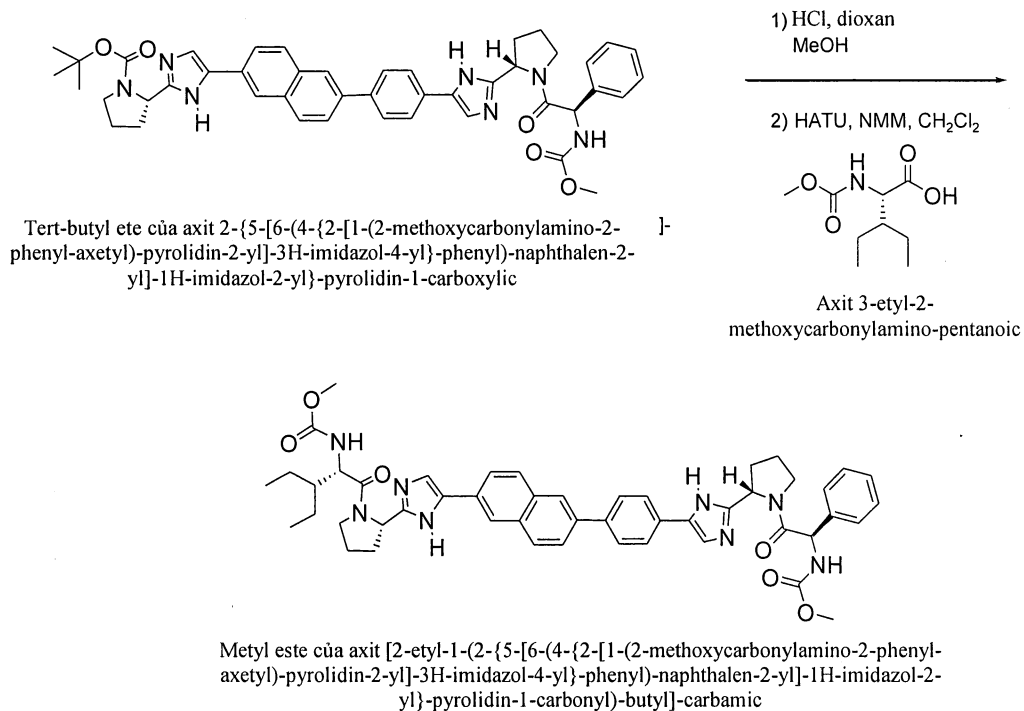
Ví dụ KW



Methyl este của axit (2S,3R)-1-((S)-2-(6-(9,9-difluoro-7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-floren-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methoxy-1-oxobutan-2-yl)carbamic:

Hợp chất này được tổng hợp theo phương pháp tương tự như điều chế methyl este của axit (2S,3R)-3-methoxy-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-oxobutan-2-yl)carbamic, MS (ESI) m/z 854[M + H]⁺.

Ví dụ KX



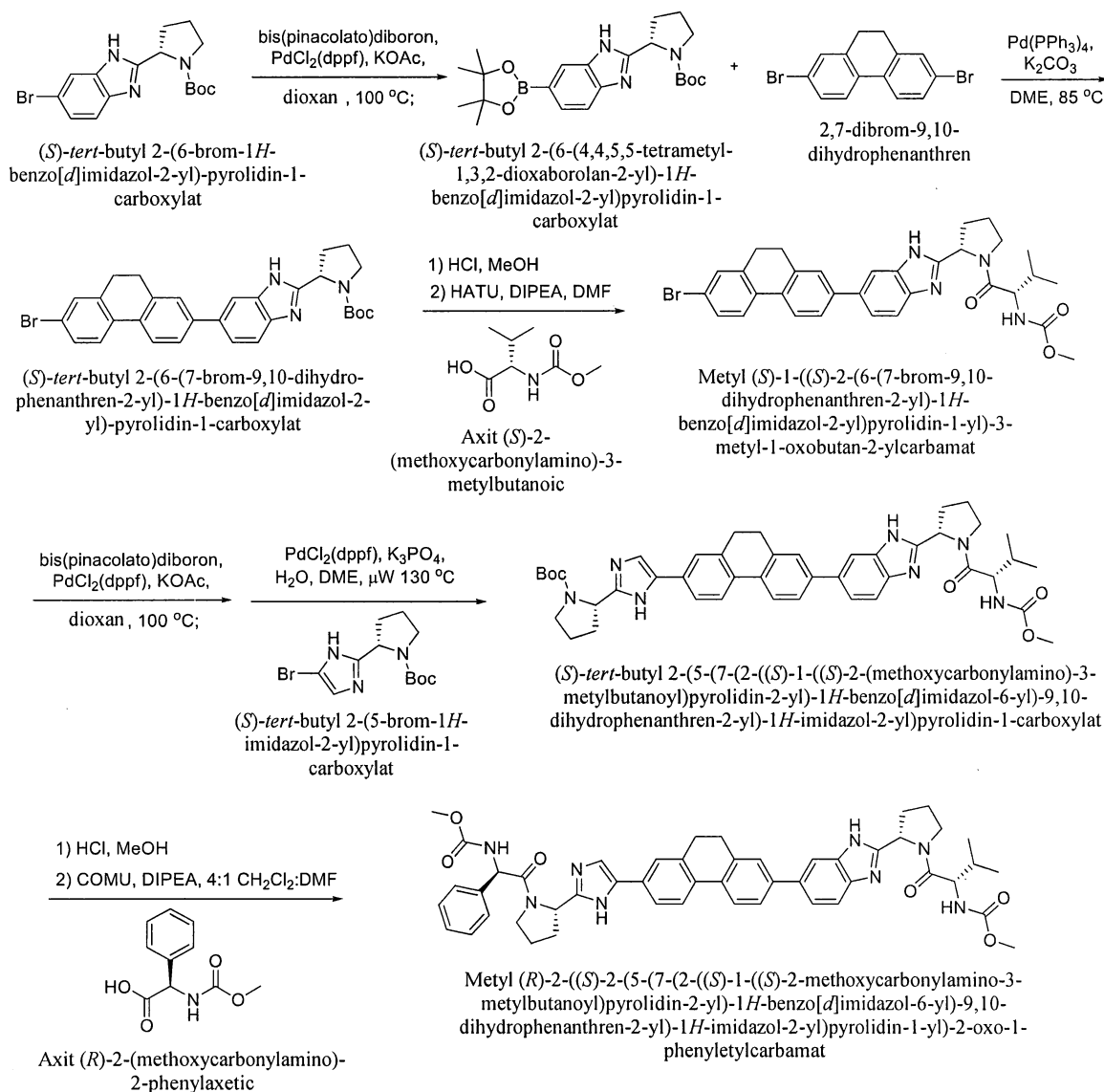
Tert-butyl ete của axit 2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carboxylic:

Hợp chất này được điều chế như mô tả trong Ví dụ ES.

Metyl este của axit [2-etyl-1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrolidin-1-carbonyl)-butyl]-carbamic:

Hợp chất này được tổng hợp theo phương pháp tương tự như điều chế metyl este của axit {2-[2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-axetyl]-pyrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl)-naphthalen-2-yl]-phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyl-etyl}-carbamic (Ví dụ ES) bằng cách sử dụng axit 3-etyl-2-methoxycarbonylamino-pentanoic (0,032g, 0,156mmol) để tạo ra hợp chất mong muốn (dưới dạng 0,023, hiệu suất 21%) là chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₄N₈O₆: 850,42 (M⁺); phát hiện 851,5 (M+H⁺).

Ví dụ KY



(S)-*tert*-butyl 2-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Hỗn hợp gồm *(S)*-*tert*-butyl 2-(6-brom-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carboxylat (4,06g, 11,1mmol), bis(pinacolato)diboron (4,22g, 16,6mmol), PdCl₂(dppf) (406mg, 0,55mmol) và kali axetat (3,3g, 33,2mmol) trong dioxan (33ml) được khử khí bằng một dòng khí argon. Sau 20 phút, đun nóng hỗn hợp này lên 90°C. Sau 3 giờ, làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa, làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Tinh chế phân chất thô bằng sắc ký cột nhanh, thu được *(S)*-*tert*-butyl 2-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 1,49g, hiệu suất 33%).

(*S*)-*tert*-butyl 2-(6-(7-brom-9,10-dihydro-phenanthren-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-pyrolidin-1-carboxylat:

Hỗn hợp gồm ((*S*)-*tert*-butyl 2-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (1,49g, 3,6mmol), 2,7-dibrom-9,10-dihydrophenanthren (6,09g, 18,0mmol), dung dịch kali carbonat lỏng 2M (9ml, 18,0mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (209mg, 0,18mmol) và dimethoxyetan (36ml) được khử khí bằng một dòng khí argon trong 20 phút. Đun nóng phản ứng lên 85°C. Sau 16 giờ, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Tinh chế phần chất thô bằng sắc ký cột nhanh, thu được (*S*)-*tert*-butyl 2-(6-(7-brom-9,10-dihydro-phenanthren-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-pyrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 1,16g, hiệu suất 59%).

Metyl (*S*)-1-((*S*)-2-(6-(7-brom-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamat:

Dung dịch chứa (*S*)-*tert*-butyl 2-(6-(7-brom-9,10-dihydro-phenanthren-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-pyrolidin-1-carboxylat (582mg, 1,1mmol), dung dịch HCl 4M trong dioxan (5ml, 20mmol) và metanol (3ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Cô đặc phản ứng, huyền phù trong diclometan, rồi cô đặc triệt để. Phần amin thô này được hòa tan trong dimetylformamit (5ml). Bổ sung axit (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (281mg, 1,6mmol), HATU (691mg, 1,8mmol) và diisopropyletylamin (0,65ml, 3,7mmol) vào phản ứng. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và sau đó pha loãng với axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Tinh chế phần chất thô bằng sắc ký cột nhanh, thu được Metyl (*S*)-1-((*S*)-2-(6-(7-brom-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (dưới dạng 376mg, hiệu suất 58%).

(*S*)-*tert*-butyl 2-(5-(7-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat:

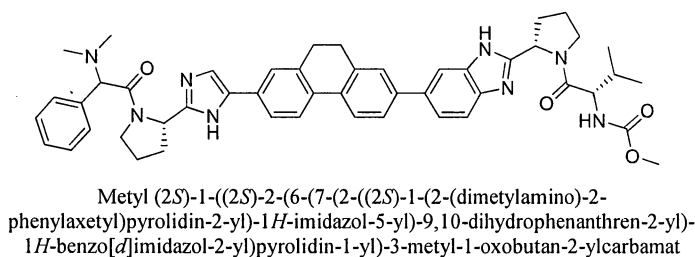
Hỗn hợp gồm methyl *S*-1-((*S*)-2-(6-(7-brom-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (376mg, 0,62mmol), bis(pinacolato)diboron (167mg, 0,66mmol), PdCl₂(dppf) (23mg, 0,03mmol) và kali axetat (184mg, 1,9mmol) trong dioxan (3ml) được khử khí bằng một dòng khí argon trong 20 phút. Đun nóng phản ứng lên 100°C. Sau 1 giờ, làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung (*S*)-*tert*-butyl 2-(5-brom-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (296mg, 0,94mmol), dung dịch kali phosphat lỏng 2M (0,94ml, 1,9mmol) và dimethoxyetan (4ml). Phản ứng được khử khí bằng dòng khí argon trong 20 phút. Đun nóng phản ứng lên 130°C trong lò vi sóng trong 20 phút. Sau khi làm lạnh, bổ sung tiếp PdCl₂(dppf) (23mg, 0,03mmol), dung dịch kali phosphat lỏng 2M (0,47ml, 0,94mmol), và (*S*)-*tert*-butyl 2-(5-brom-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (98mg, 0,31mmol) rồi đun nóng phản ứng lên 120°C trong lò vi sóng trong 140 phút. Loại phản ứng khỏi lò vi sóng rồi đun nóng ở 110°C qua đêm. Sau 14 giờ, pha loãng phản ứng với etyl axetat, và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Tinh chế phần chất thô bằng sắc ký cột nhanh, thu được (*S*)-*tert*-butyl 2-(5-(7-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 174mg, hiệu suất 37%).

Methyl (*R*)-2-((*S*)-2-(5-(7-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-methoxycarbonylamino-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate:

Dung dịch chứa (*S*)-*tert*-butyl 2-(5-(7-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (174mg, 0,23mol), metanol (0,5ml), và HCl 4M trong dioxan (2ml, 8mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Cô đặc phản ứng triệt để sau 10 phút. Phần cặn thu được được hòa tan trong dung dịch diclometan:dimetylformamit có tỷ lệ 4:1 (2,3ml). Loại bỏ một nửa dung dịch này rồi sử dụng trong phản ứng tiếp theo. Bổ sung axit (*R*)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (24mg, 0,13mmol) và COMU (49mg, 0,11mmol) vào dung dịch này (khoảng 1,15ml) rồi làm lạnh phản ứng xuống 0°C.

Diisopropyletylamin (0,080ml, 0,46mmol) được bổ sung và khuấy phản ứng ở 0°C trong 20 phút. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung axit formic (0,05ml) rồi cô đặc triệt để. Tinh chế phân cận thu được bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 10 đến 60% ACN/nước + 0,1% HCO₂H), sau đó sắc ký lần thứ 2 bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 10 đến 60% ACN/nước + 0,1% TFA), thu được metyl (*R*)-2-((*S*)-2-(5-(7-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-methoxycarbonylamino-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamate (dưới dạng 51mg, hiệu suất gần 52%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₂N₈O₆: 848,50; phát hiện [M+1]⁺: 849,59.

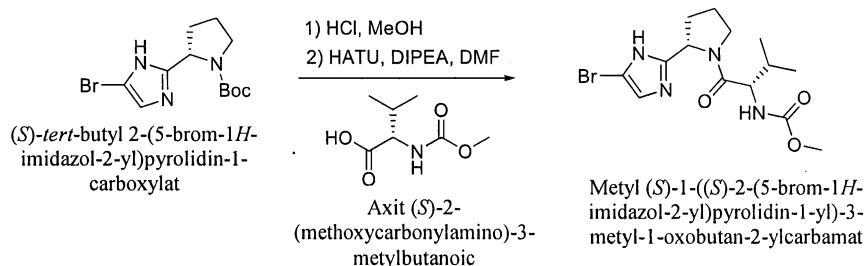
Ví dụ KZ



Metyl (2*S*)-1-((2*S*)-2-(6-(7-(2-((2*S*)-1-(2-(dimethylamino)-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate:

Hợp chất này được tạo thành theo phương pháp tương tự như với metyl (*R*)-2-((*S*)-2-(5-(7-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-methoxycarbonylamino-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamate, bằng cách thay thế axit (*R*)-2-(dimethylamino)-2-phenylaxetic cho axit (*R*)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic trong bước nối amit thứ 2. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₄N₈O₄: 819,00; phát hiện [M+1]⁺: 819,80.

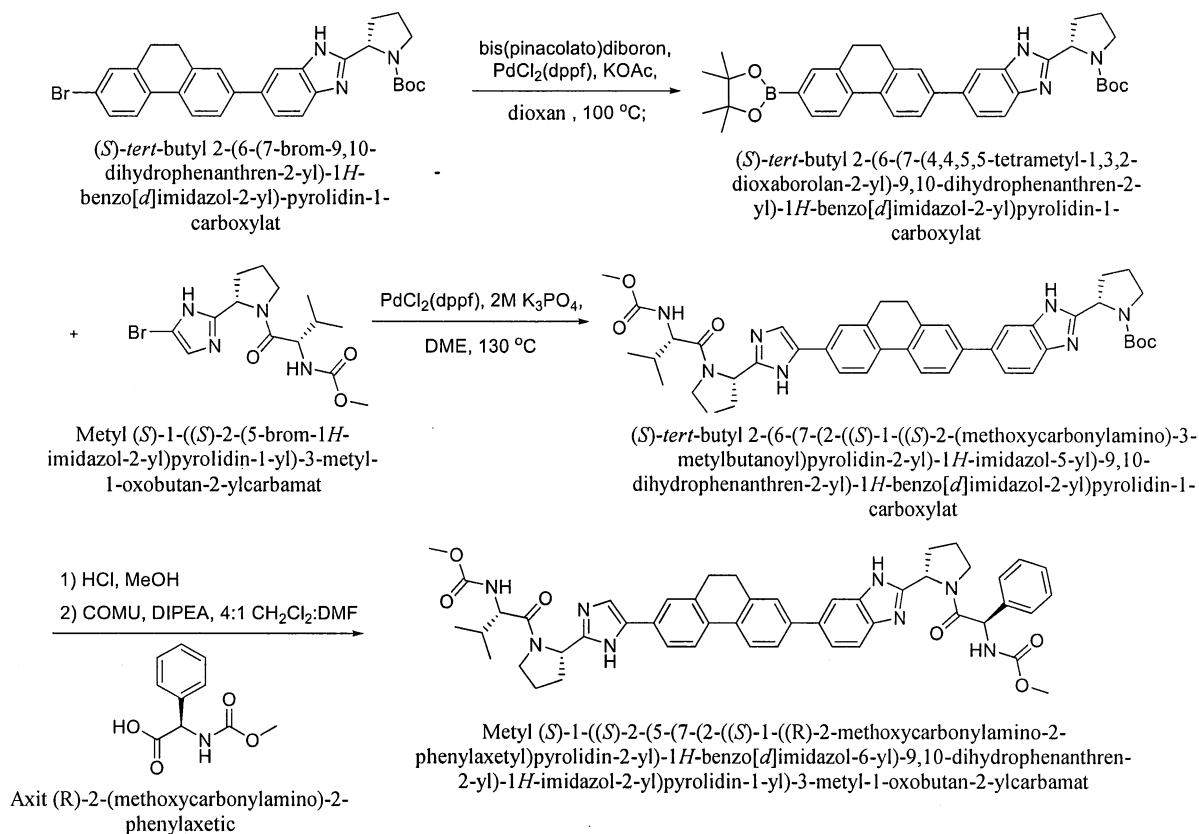
Ví dụ LA



Metyl (S)-1-((S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate:

Dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,0g, 3,2mmol), dung dịch HCl 4M trong dioxan (3,95ml, 15,8mmol) và metanol (4ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cô đặc phản ứng, huyền phù trong diclometan, rồi cô đặc triệt để. Phần amin thô này được hòa tan trong dimetylformamit (6,4ml). Bổ sung axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (582mg, 3,3mmol), HATU (1,3g, 3,3mmol) và diisopropyletylamin (1,9ml, 11,1mmol) vào dung dịch này. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, và sau đó pha loãng với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc. Tinh chế phần chất thô bằng sắc ký cột nhanh, thu được metyl (S)-1-((S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (dưới dạng 985mg, hiệu suất 83%).

Ví dụ LB



(S)-*tert*-butyl 2-(6-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Hỗn hợp gồm *(S)*-*tert*-butyl 2-(6-(7-brom-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carboxylat (582mg, 1,1mmol), bis(pinacolato)diboron (407mg, 1,6mmol), PdCl₂(dppf) (39mg, 0,05mmol) và kali axetat (315mg, 3,2mmol) trong dioxan (5ml) được khử khí bằng một dòng khí argon trong 20 phút. Đun nóng phản ứng lên 100°C. Sau 40 phút, làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh, thu được *(S)*-*tert*-butyl 2-(6-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 590mg, hiệu suất 93%).

(S)-*tert*-butyl 2-(6-(7-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

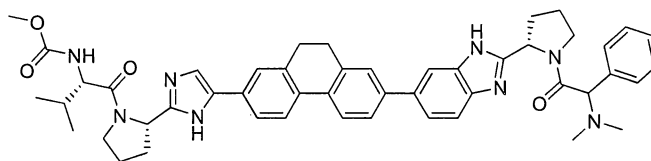
Hỗn hợp gồm (*S*)-*tert*-butyl 2-(6-(7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (590mg, 1,0mmol), metyl (*S*)-1-((*S*)-2-(5-brom-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (492mg, 1,3mmol), PdCl₂(dppf) (37mg, 0,05mmol), dung dịch kali phosphat lỏng 2M (1,5ml, 3,0mmol), và dimethoxyetan (5ml) được khử khí bằng một dòng khí argon trong 20 phút. Đun nóng phản ứng lên 90°C. Sau 1 giờ, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (58mg, 0,05mmol). Đun nóng phản ứng lên 90°C. Sau 3 giờ, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung tiếp PdCl₂(dppf) (37mg, 0,05mmol). Đun nóng phản ứng lên 80°C. Sau 16 giờ, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh, thu được (*S*)-*tert*-butyl 2-(6-(7-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 30mg, hiệu suất 4%).

Metyl (*S*)-1-((*S*)-2-(5-(7-(2-((*S*)-1-((*R*)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat:

Dung dịch chứa (*S*)-*tert*-butyl 2-(6-(7-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (30mg, 0,04mol), metanol (0,5ml), và HCl 4M trong dioxan (1ml, 4mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Cô đặc phản ứng triệt để sau 20 phút. Phần cặn thu được được hòa tan trong dung dịch diclometan:dimetylformamit có tỷ lệ 4:1 (1,0ml). Loại bỏ 1 nửa dung dịch này và sử dụng trong phản ứng tiếp theo. Bổ sung axit (*R*)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (4,2mg, 0,02mmol) và COMU (8,5mg, 0,02mmol) vào dung dịch này (~0,5ml) rồi làm lạnh phản ứng xuống 0°C. Bổ sung diisopropyletylamin (0,011ml, 0,06mmol) và khuấy phản ứng ở 0°C trong 20 phút. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung axit formic (0,05ml) rồi cô đặc triệt để. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 10 đến 60% ACN/nước +

0,1% HCO₂H), sau đó sắc ký lần thứ 2 bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 10 đến 60% ACN/nước + 0,1% TFA), thu được metyl (*S*)-1-((*S*)-2-(5-(7-(2-((*S*)-1-((*R*)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (dưới dạng 6mg, hiệu suất 36%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₂N₈O₆: 848.99; phát hiện [M+1]⁺: 850.2.

Ví dụ LC

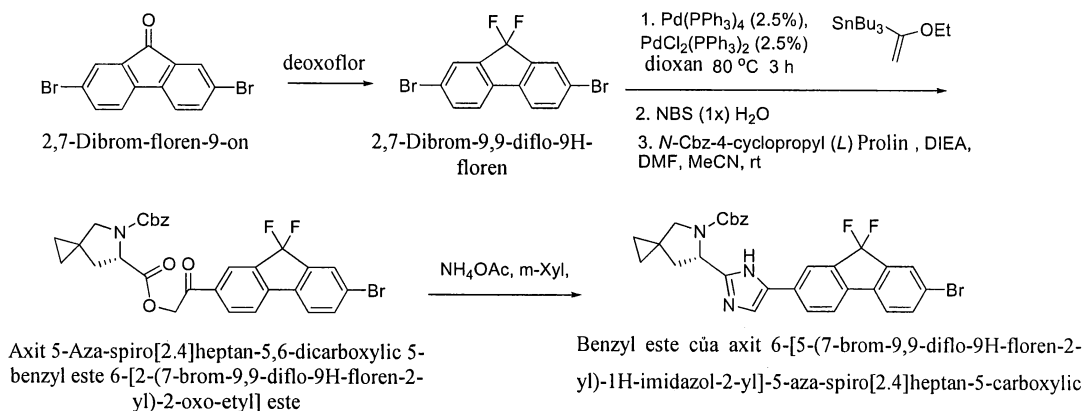


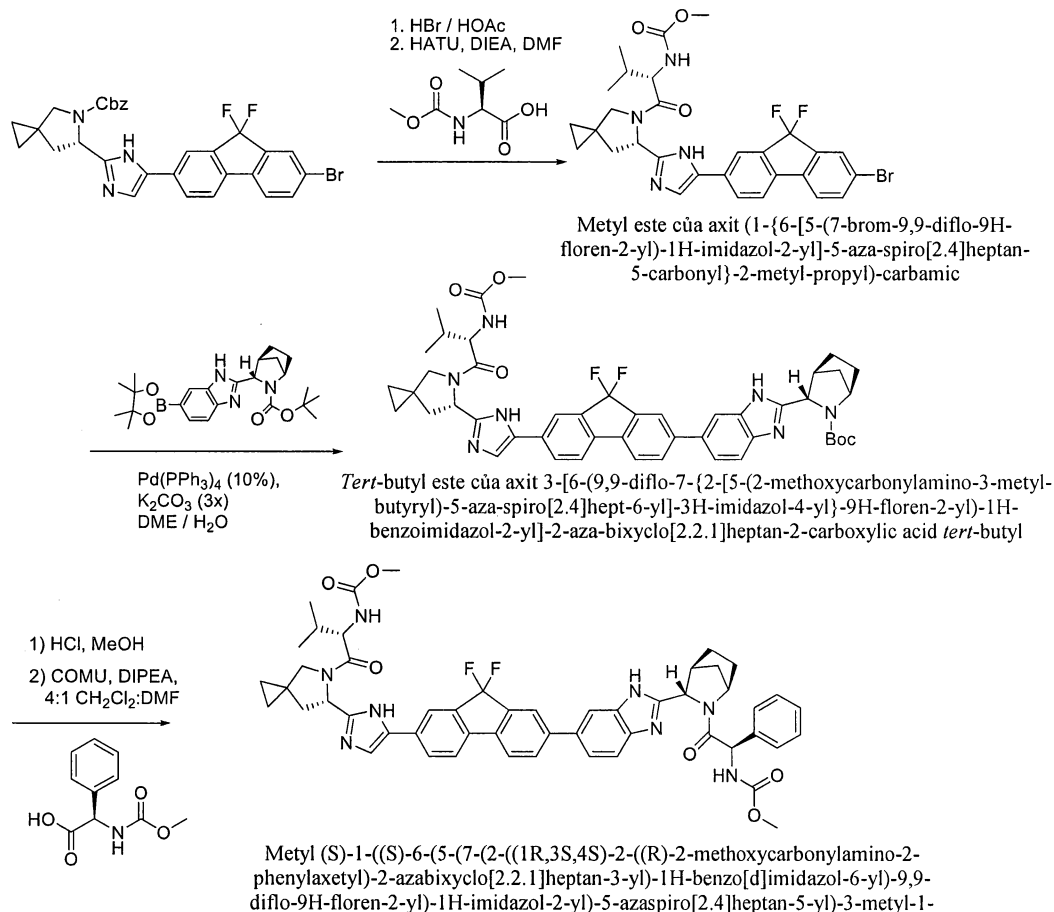
Metyl (2*S*)-1-((2*S*)-2-(5-(7-(2-((2*S*)-1-(2-(dimethylamino)-2-phenylaxetyl)-pyrrolidin-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Metyl (2*S*)-1-((2*S*)-2-(5-(7-(2-((2*S*)-1-(2-(dimethylamino)-2-phenylaxetyl)-pyrrolidin-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate:

Hợp chất này được tạo thành theo phương pháp tương tự như với metyl (*S*)-1-((*S*)-2-(5-(7-(2-((*S*)-1-((*R*)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)-9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate, bằng cách thay thế (*R*)-2-(dimethylamino)-2-phenylaxetic cho axit (*R*)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic trong bước kết nối amit cuối cùng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₄N₈O₄: 819,00; phát hiện [M+1]⁺: 820,3.

Ví dụ LD





2,7-Dibrom-9,9-diflo-9H-floren:

2,7-Dibrom-floren-9-on (4,0g, 11,8mmol) được huyền phù trong deoxoflor (12ml) ở nhiệt độ trong phòng và bổ sung EtOH (4 giọt). Thử vẩn đã khuấy được đun nóng ở nhiệt độ 90°C trong 24 giờ (Lưu ý: sử dụng deoxoflor ở nhiệt độ cao, như đã mô tả trên đây, và hiện tượng tỏa nhiệt mạnh mẽ có thể xảy ra). Phần chất rắn được tạo thành và thu bằng thiết bị lọc. Phần chất thô được đưa vào EtOAc rồi rửa bằng dung dịch HCl (1M) lỏng và dung dịch NaCl. Làm khô dung dịch bằng natri sunphat. Lọc và bay hơi phần dung môi thu được sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký trên silicagel (hệ dung môi rửa giải là hỗn hợp: EtOAc/hexan), thu được sản phẩm 2,7-Dibrom-9,9-diflo-9H-floren (dưới dạng 3,2g). ¹⁹F-NMR: 282 MHz, (dmso-d₆) δ: -111,6 ppm. Trước khi sử dụng cho bước tiếp theo, chất này được cho là dung dịch trong EtOAc với bột than.

Axit 5-Aza-spiro[2.4]heptan-5,6-dicarboxylic 5-benzyl este 6-[2-(7-brom-9,9-diflo-9H-floren-2-yl)-2-oxo-etyl] este:

2,7-Dibrom-9,9-diflo-9H-floren (372mg, 1,04mmol), Pd(PPh₃)₄ (30,0mg, 0,026mmol),

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (18,2mg, 0,026mmol), $\text{As}(\text{PPh}_3)_3$ (5,0mg) được hòa tan trong dioxan (10ml) trong môi trường khí argon. Bổ sung ethoxyvinyl-tributyl tin (376,4mg, 1,04mmol). Đun nóng hỗn hợp lên 85°C trong 140 phút (trong bể dầu). Làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung *N*-brom succinimit (177mg, 1,0mmol) sau đó bổ sung nước (2ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau khi thành phần chính của dioxan được loại bỏ trong chân không. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thô bằng EtOAc và rửa bằng nước. Chất dễ bay hơi được loại bỏ toàn bộ trong chân không. Bổ sung toluen và chất dễ bay hơi được loại bỏ toàn bộ trong chân không trong vài giây. Phần chất thô được hòa tan trong DMF/MeCN (2ml, theo tỷ lệ 1:1) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch chứa *N*-Cbz-4-cyclopropyl (*L*) prolin (0,84mmol) và DIEA (268mg, 2,08mmol) trong MeCN (2ml) rồi tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 14 giờ, hầu hết MeCN đã được loại bỏ trong chân không rồi pha loãng hỗn hợp phản ứng thô bằng EtOAc. Rửa hỗn hợp này bằng HCl (1M) lỏng, dung dịch LiCl lỏng (5%), dung dịch NaCl, và làm khô bằng natri sunphat. Lọc và làm bay hơi phần dung môi thu được sản phẩm phản ứng thô, tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký trên silicagel (hệ dung môi rửa giải là hỗn hợp: EtOAc/hexan), thu được sản phẩm axit 5-Aza-spiro[2.4]heptan-5,6-dicarboxylic 5-benzyl este 6-[2-(7-brom-9,9-diflo-9H-floren-2-yl)-2-oxo-etyl] este (dưới dạng 176mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{BrF}_2\text{NO}_5$: 596,4 (M^+); phát hiện: 595,2/597,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Benzyl este của axit 6-[5-(7-brom-9,9-diflo-9H-floren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carboxylic:

Axit 5-Aza-spiro[2.4]heptan-5,6-dicarboxylic 5-benzyl este 6-[2-(7-brom-9,9-diflo-9H-floren-2-yl)-2-oxo-etyl] este (172mg, 0,293mmol) được hòa tan trong *m*-xylene (6,0ml). Bổ sung amoni axetat (226mg, 2,93mmol) và khuấy phản ứng ở 140°C trong 60 phút trong lò vi sóng. Làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và chất dễ bay hơi được loại bỏ toàn bộ trong chân không. Phần chất thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (hệ dung môi rửa giải là hỗn hợp: EtOAc/hexan), thu được sản phẩm benzyl este của axit 6-[5-(7-brom-9,9-diflo-9H-floren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carboxylic (80,3mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{BrF}_2\text{N}_3\text{O}_2$: 576,4 (M^+); phát hiện: 575,2/577,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Metyl este của axit (1-{6-[5-(7-brom-9,9-diflo-9H-floren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic:

Benzyl este của axit 6-[5-(7-brom-9,9-diflo-9H-floren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carboxylic (800mg, 1,38mmol) được hòa tan trong DCM (15ml) và bổ sung HBr trong AcOH (37%, 2ml) rồi tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 180 phút, pha loãng phần vẩn với hexan và thu lấy lớp chất rắn thông qua thiết bị lọc rồi rửa bằng hexan và cho vào môi trường chân không. Phần chất thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. Phần chất thô được hòa tan trong DMF (4,0ml) và bổ sung DIEA (356mg, 2,76mmol). Bổ sung dung dịch chứa axit 2-(*L*)-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyric (242mg, 1,38mmol), HATU (524mg, 1,38mmol) và DIEA (178mg, 1,38mmol) trong DMF (1ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 50 phút, pha loãng phản ứng với EtOAc và rửa bằng dung dịch bicarbonat lỏng, dung dịch LiCl lỏng (5%), dung dịch NaCl, và làm khô bằng natri sunphat. Lọc và loại bỏ phần dung môi trong chân không, thu được phần chất thô, tinh chế phần chất thô này bằng sắc ký trên silicagel (hệ dung môi rửa giải là hỗn hợp: EtOAc/hexan), thu được sản phẩm tinh khiết nhẹ metyl este của axit (1-{6-[5-(7-brom-9,9-diflo-9H-floren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic (dưới dạng 878mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₉H₂₉BrF₂N₄O₃: 599,5 (M⁺); phát hiện: 598,5/600,5 (M+H⁺).

Tert-butyl este của axit 3-[6-(9,9-diflo-7-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3H-imidazol-4-yl}-9H-floren-2-yl)-1H-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic acid *tert*-butyl:

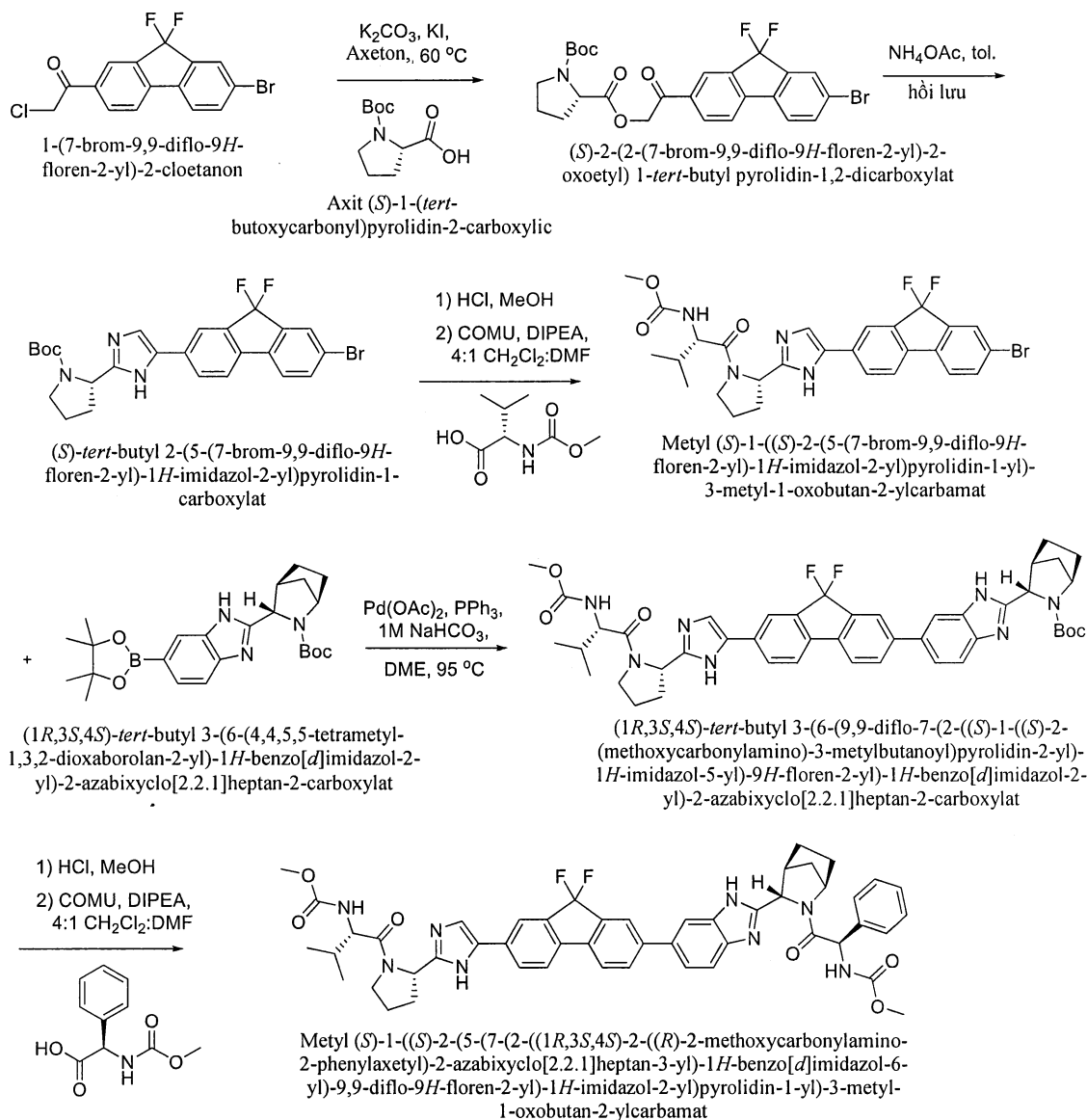
Metyl este của axit (1-{6-[5-(7-brom-9,9-diflo-9H-floren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-5-aza-spiro[2.4]heptan-5-carbonyl}-2-metyl-propyl)-carbamic (840mg, 1,4 mmol), *tert*-butyl este của axit 3-[6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (615mg, 1,4mmol), Pd(PPh₃)₄ (161mg, 0,4mmol), K₂CO₃ (579mg, 4,2mmol), được hòa tan trong DME (15ml)/nước (3ml) trong môi trường khí argon. Đun nóng hỗn hợp trong 120 phút ở 85 – 90°C (trong bể dầu). Sau 120 phút bổ sung thêm boronat este (61mg, 0,14mmol) rồi tiếp tục đun nóng. Sau 3 giờ, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng. Hầu hết DME được loại bỏ trong chân không và pha loãng hỗn hợp phản ứng thô bằng EtOAc.

Rửa hỗn hợp này bằng dung dịch NaCl và làm khô bằng natri sunphat. Lọc và làm bay hơi phần dung môi, thu được sản phẩm phản ứng thô, tinh chế phần sản phẩm này bằng sắc ký trên silicagel (hệ dung môi rửa giải là hỗn hợp: EtOAc/hexan), thu được sản phẩm *tert*-butyl este của axit 3-[6-(9,9-diflo-7-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-methyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3H-imidazol-4-yl}-9H-floren-2-yl)-1H-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (dưới dạng 878mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₅₁F₂N₇O₅: 831,9 (M⁺); phát hiện: 832,7 (M+H⁺).

Metyl (S)-1-((S)-6-(5-(7-(2-((1R,3S,4S)-2-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-9,9-diflo-9H-floren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate:

Dung dịch chứa *tert*-butyl este của axit 3-[6-(9,9-diflo-7-{2-[5-(2-methoxycarbonylamino-3-metyl-butyryl)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-yl]-3H-imidazol-4-yl}-9H-floren-2-yl)-1H-benzoimidazol-2-yl]-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (28mg, 0,03mmol), metanol (0,5ml), và HCl 4M trong dioxan (0,5ml, 2mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Cô đặc phản ứng triệt để sau 20 phút. Phần cặn thu được được hòa tan trong dung dịch diclometan:dimetylformamit có tỷ lệ 4:1 (0,5ml). Bổ sung axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (7,9mg, 0,04mmol) và COMU (16mg, 0,04mmol) vào dung dịch này rồi làm lạnh phản ứng xuống 0°C. Bổ sung diisopropyletylamin (0,024ml, 0,14mmol) rồi khuấy phản ứng ở 0°C trong 10 phút. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung axit formic (0,05ml) rồi cô đặc triệt để. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 10 đến 60% ACN/nước + 0,1% TFA), thu được metyl (S)-1-((S)-6-(5-(7-(2-((1R,3S,4S)-2-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-9,9-diflo-9H-floren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (dưới dạng 10mg, hiệu suất 36%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₂H₅₂F₂N₈O₆: 923,02 (M⁺); phát hiện: 924,5 (M+H⁺).

Ví dụ LE



(S)-2-(2-(7-brom-9,9-diflo-9H-floren-2-yl)-2-oxoetyl) 1-tert-butyl pyrrolidin-1,2-dicarboxylat:

Hỗn hợp gồm 1-(7-brom-9,9-diflo-9H-floren-2-yl)-2-cloetanon (2g, 5,6mmol), axit (S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carboxylic (1,32g, 6,1mmol), kali carbonat (1,55g, 11,1mmol) và kali iđua (930mg, 5,6mmol) trong axeton đưc đun nóng đến 60°C. Sau 40 phút, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và cô đặc. Phần cặn đưc hòa tan trong hỗn hợp gồm etyl axetat và nước. Chiết pha lỏng 2 lần bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng bằng dung dịch NH₄Cl lỏng bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Tinh chế phần chất thô bằng sắc ký cột nhanh, thu đưc (S)-2-(2-(7-brom-9,9-diflo-9H-floren-2-yl)-2-oxoetyl) 1-tert-butyl pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (dưới dạng 2,65g, hiệu suất 88%).

(*S*)-*tert*-butyl 2-(5-(7-brom-9,9-diflo-9*H*-flore-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Hỗn hợp gồm (*S*)-2-(2-(7-brom-9,9-diflo-9*H*-flore-2-yl)-2-oxoetyl) 1-*tert*-butyl pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (2,65g, 4,9mmol), amoni axetat (3,8g, 49mmol) và toluen được đun hồi lưu mạnh mẽ. Sau 4,5 giờ, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Tinh chế phần cặn thô thu được bằng sắc ký cột nhanh, thu được (*S*)-*tert*-butyl 2-(5-(7-brom-9,9-diflo-9*H*-flore-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 2,27g, hiệu suất 89%).

Metyl (*S*)-1-((*S*)-2-(5-(7-brom-9,9-diflo-9*H*-flore-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamat:

Dung dịch chứa (*S*)-*tert*-butyl 2-(5-(7-brom-9,9-diflo-9*H*-flore-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,09g, 2,1mmol), metanol (10ml), và HCl 4M trong dioxan (10ml, 40mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Cô đặc phản ứng triệt để sau 1 giờ. Phần cặn thu được được hòa tan trong dimetylformamit (10,6ml). Bổ sung axit (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (390mg, 2,2mmol) và HATU (847mg, 2,2mmol) vào dung dịch này. Bổ sung diisopropyletylamin (1,3ml, 7,5mmol) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, pha loãng phản ứng với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Tinh chế phần chất thô bằng sắc ký cột nhanh, thu được metyl (*S*)-1-((*S*)-2-(5-(7-brom-9,9-diflo-9*H*-flore-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamat (dưới dạng 712mg, hiệu suất 59%).

(1*R*,3*S*,4*S*)-*tert*-butyl 3-(6-(9,9-diflo-7-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-9*H*-flore-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat:

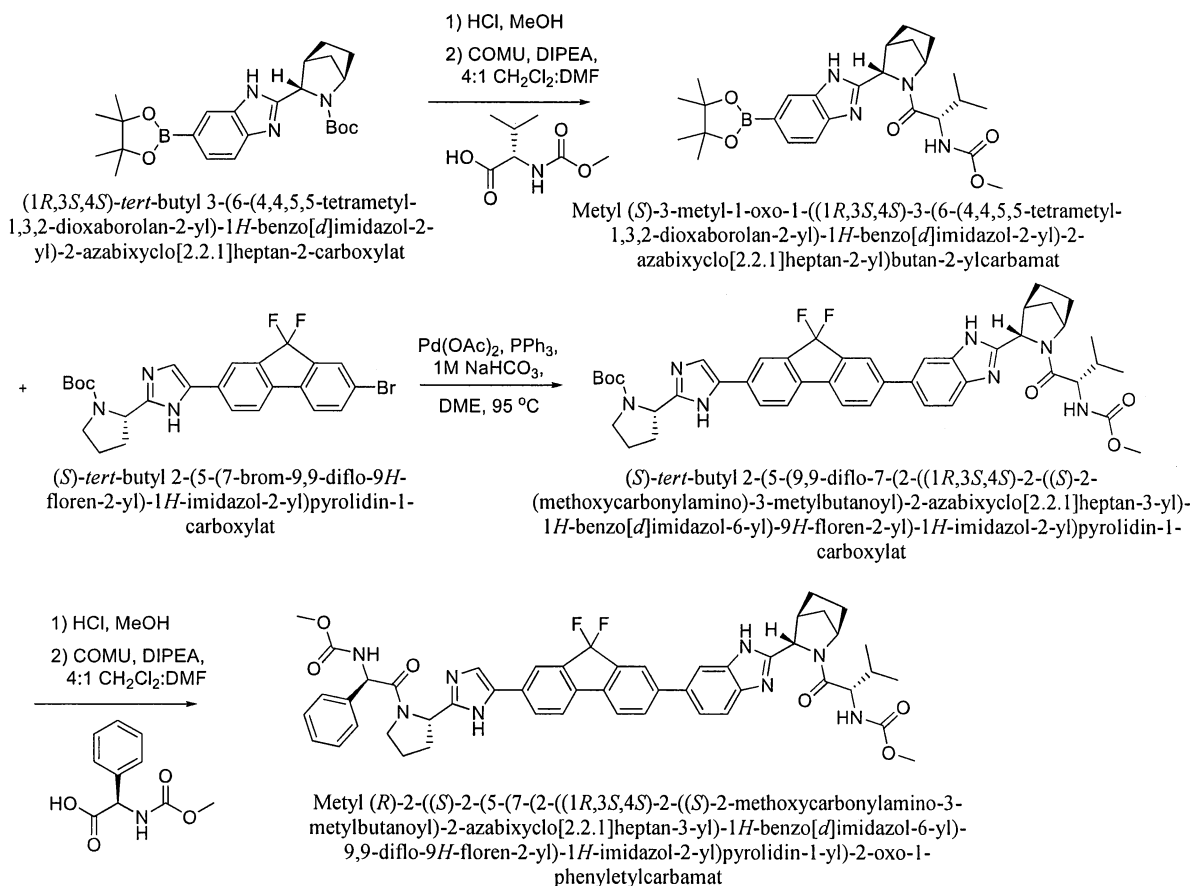
Hỗn hợp gồm metyl (*S*)-1-((*S*)-2-(5-(7-brom-9,9-diflo-9*H*-flore-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamat (192mg, 0.33mmol), (1*R*,3*S*,4*S*)-*tert*-butyl 3-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-

benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (177mg, 0,40mmol), dung dịch natri bicarbonat lỏng 1M (1,27ml, 1,27mmol), triphenylphosphin (9mg, 0,03mmol), paladi(II) axetat (4mg, 0,02mmol) và dimethoxyetan (3,5ml) được khử khí bằng một dòng khí argon trong 20 phút. Đun nóng phản ứng lên 95°C. Sau 4 giờ, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Tinh chế phân chất thô bằng sắc ký cột nhanh, thu được (1*R*,3*S*,4*S*)-*tert*-butyl 3-(6-(9,9-diflo-7-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-9*H*-florene-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (dưới dạng 204mg, hiệu suất 76%).

Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(7-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-((*R*)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)-9,9-diflo-9*H*-florene-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate:

Dung dịch chứa (1*R*,3*S*,4*S*)-*tert*-butyl 3-(6-(9,9-diflo-7-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-9*H*-florene-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (204mg, 0,25mmol), metanol (2ml), và HCl 4M trong dioxan (2ml, 4mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Cô đặc phản ứng triệt để sau 30 phút. Phần cặn thu được được hòa tan trong dung dịch diclometan:dimetylformamit có tỷ lệ 4:1 (2,4ml). Một nửa phần dung dịch này được loại bỏ và được dùng trong phản ứng tiếp theo. Bổ sung axit (*R*)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (24mg, 0,12mmol) và COMU (50mg, 0,12mmol) vào dung dịch này (~1,2ml) rồi làm lạnh phản ứng xuống 0°C. Bổ sung diisopropyletylamin (0,060ml, 0,35mmol) và khuấy phản ứng ở 0°C trong 20 phút. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung axit formic (0,05ml) rồi cô đặc triệt để. Tinh chế phân cặn thu được bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 10 đến 60% ACN/nước + 0,1% TFA), thu được metyl (S)-1-((S)-2-(5-(7-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-((*R*)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)-9,9-diflo-9*H*-florene-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (dưới dạng 61mg, hiệu suất 54%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₀H₅₀F₂N₈O₆: 897,0; phát hiện [M+1]⁺: 898,1.

Ví dụ LF



Metyl (*S*)-3-metyl-1-oxo-1-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)butan-2-ylcarbamát:

Dung dịch chứa (1*R*,3*S*,4*S*)-*tert*-butyl 3-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (1,0g, 2,3mmol), metanol (10ml), và HCl 4M trong dioxan (11ml, 44mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Cô đặc phản ứng triệt để sau 1 giờ. Phần cặn thu được được hòa tan trong dimetylformamit (11,4ml). Bổ sung axit (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (419mg, 2,4mmol) và HATU (909mg, 2,4mmol) vào dung dịch này. Thêm vào diisopropyletylamin (1,4ml, 8,1mmol) rồi khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, pha loãng phản ứng với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Tinh chế phần chất thô bằng sắc ký cột nhanh, thu được metyl (*S*)-3-metyl-1-oxo-1-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)butan-2-ylcarbamát (dưới dạng 1,08g, hiệu suất 95%).

(*S*)-*tert*-butyl 2-(5-(9,9-diflo-7-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)-9*H*-flore-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat:

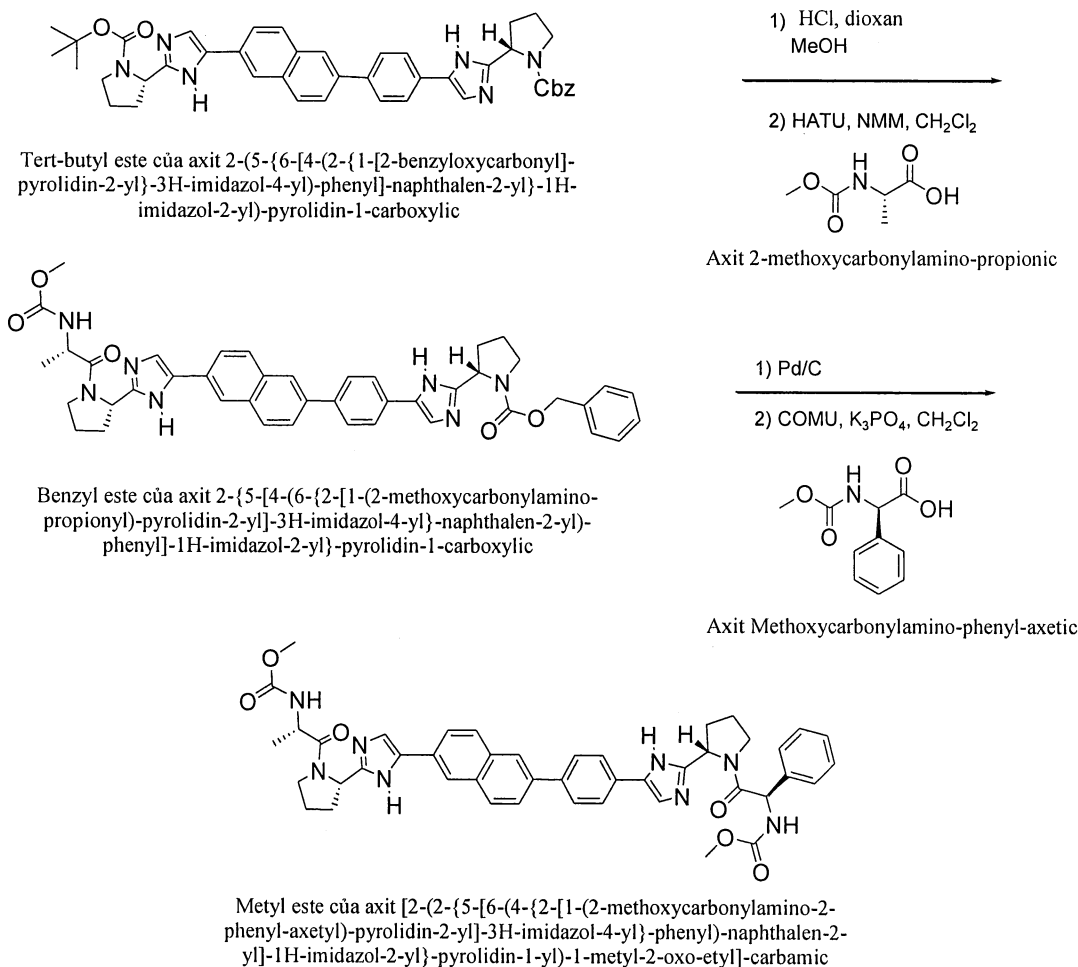
Hỗn hợp gồm methyl (*S*)-3-methyl-1-oxo-1-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-(6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)butan-2-ylcarbamate (122mg, 0,25mmol), (*S*)-*tert*-butyl 2-(5-(7-brom-9,9-diflo-9*H*-flore-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (127mg, 0,25mmol), dung dịch natri bicarbonat lỏng 1M (0,93ml, 0,93mmol), triphenylphosphin (13mg, 0,05mmol), paladi(II) axetat (5,5mg, 0,02mmol) và dimethoxyetan (2,5ml) được khử khí bằng dòng khí argon trong 20 phút. Đun nóng phản ứng lên 95°C. Sau 4 giờ, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với ethyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Tinh chế phần chất thô bằng sắc ký cột nhanh, thu được (*S*)-*tert*-butyl 2-(5-(9,9-diflo-7-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)-9*H*-flore-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 106mg, hiệu suất 54%).

Methyl (*R*)-2-((*S*)-2-(5-(7-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-((*S*)-2-methoxycarbonylamino-3-methylbutanoyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)-9,9-diflo-9*H*-flore-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate:

Dung dịch chứa (*S*)-*tert*-butyl 2-(5-(9,9-diflo-7-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)-9*H*-flore-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (106mg, 0,13mmol), metanol (1,5ml), và HCl 4M trong dioxan (1,5ml, 6mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Cô đặc phản ứng triệt để sau 30 phút. Phần cặn thu được được hòa tan trong dung dịch diclometan:dimethylformamit có tỷ lệ 4:1 (1,3ml). Bổ sung axit (*R*)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (28mg, 0,13mmol) và COMU (56mg, 0,13mmol) vào dung dịch này rồi làm lạnh phản ứng xuống 0°C. Thêm diisopropyletylamin (0,092ml, 0,53mmol) và khuấy phản ứng ở 0°C trong 20 phút. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung axit formic (0,05ml) rồi cô đặc triệt để. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 10 đến 60% ACN/nước +

0,1% TFA), thu được metyl (*R*)-2-((*S*)-2-(5-(7-(2-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-((*S*)-2-methoxycarbonylamino-3-metylbutanoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)-9,9-difluoro-9*H*-florene-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate (dưới dạng 28mg, hiệu suất 24%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₀H₅₀F₂N₈O₆: 897,0; phát hiện [M+1]⁺: 898,1.

Ví dụ LG



Tert-butyl este của axit 2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-benzyloxycarbonyl]-pyrrolidin-2-yl}-3*H*-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carboxylic.

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp đã mô tả trong Ví dụ ER.

Benzyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-propionyl)-pyrrolidin-2-yl]-3*H*-imidazol-4-yl]-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic:

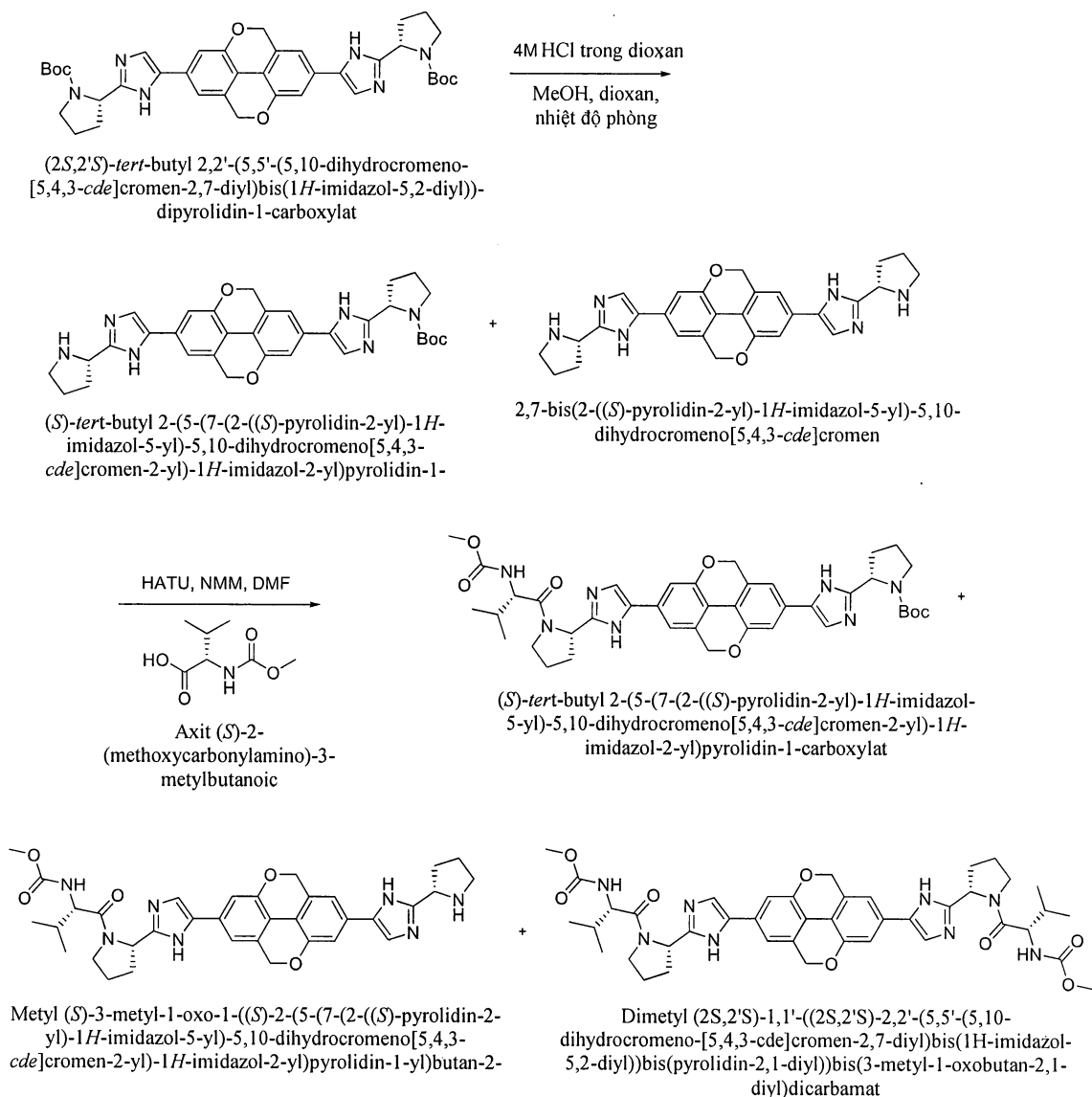
Hợp chất này được điều chế theo phương pháp đã dùng để điều chế metyl este

của axit (1-{2-[5-(6-brom-naphthalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic (Ví dụ GG) dùng tert-butyl este của axit 2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-benzyloxycarbonyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-naphthalen-2-yl}-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carboxylic (0,502g, 0,708mmol) và axit 2-methoxycarbonylamino-propionic (0,190g, 1,29mmol) tạo ra benzyl este của axit 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-propionyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic (dưới dạng 0,74g, hiệu suất trên 99%) là chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₃H₄₃N₇O₅: 737,33 (M⁺); phát hiện: 738,79 (M+H⁺).

Metyl este của axit [2-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-yl)-1-metyl-2-oxo-etyl]-carbamic:

Cho paladi trên cacbon (10%, 0,015g, 0,150mmol) và kali carbonat (0,196g, 1,416mmol) vào dung dịch chứa 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-propionyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-naphthalen-2-yl)-phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic (0,522g, 0,708mmol) trong EtOH (7,1ml). Dung dịch huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí hydro trong 72 giờ. Dung dịch huyền phù được lọc qua một phễu lọc celit và rửa bằng EtOH. Cô đặc phần lọc đến dạng dầu và huyền phù trong CH₂Cl₂ (3,23ml). Bổ sung axit Methoxycarbonylamino-phenyl-axetic (0,101g, 0,484mmol) và kali phosphat (0,205g, 0,968mmol) và dung dịch thu được được làm lạnh đến 0°C (bên ngoài, đá). Bổ sung COMU (0,172g, 0,403mmol) và khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ. Cô đặc dung dịch thu được, pha loãng với DMF và lọc. Tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 15 đến 40% MeCN trong nước (0,1% axit formic)) và làm đông khô thu được metyl este của axit [2-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenyl-axetyl)-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazol-4-yl}-phenyl)-naphthalen-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-yl)-1-metyl-2-oxo-etyl]-carbamic (dưới dạng 0,174g, hiệu suất 68%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₅H₄₆N₈O₆: 794,35 (M⁺); phát hiện: 795,89 (M+H⁺).

Ví dụ LH



Hỗn hợp gồm *(S)-tert-butyl 2-(5-(7-(2-((S)-pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat* và *2,7-bis(2-((S)-pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen*:

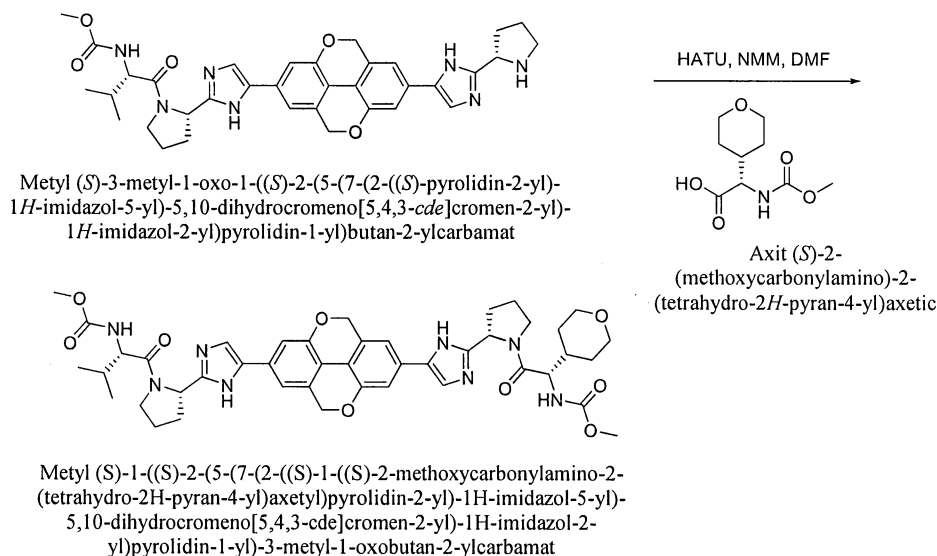
Dung dịch chứa *(2S,2'S)-tert-butyl 2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))-dipyrolidin-1-carboxylat* (505mg, 0,74mmol), hydro clorua 4M trong dioxan (1,85ml, 7,4mmol), dioxan (10ml) và metanol (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2,5 giờ, cô đặc phản ứng. Phần cặn thu được được huyền phù trong toluen rồi cô đặc triệt để, thu được hỗn hợp thô chứa *(S)-tert-butyl 2-(5-(7-(2-((S)-pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat* và

2,7-bis(2-((*S*)-pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-*cde*]cromen với tỷ lệ mol xấp xỉ 1:1. Hỗn hợp này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-*cde*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate:

Hỗn hợp gồm (*S*)-*tert*-butyl 2-(5-(7-(2-((*S*)-pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-*cde*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat và 2,7-bis(2-((*S*)-pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-*cde*]cromen được tổng hợp trong bước tiếp theo được hòa tan trong dimethylformamit (6ml). Bổ sung axit (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (194mg, 1,11mmol), HATU (309mg, 0,81mmol), và *N*-metylmorpholin (0,24ml, 2,2mmol) vào dung dịch này. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và sau đó được dập tắt bằng cách bổ sung axit formic (0,05ml). Cô đặc phản ứng và tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 10 đến 45% ACN/nước + 0,1% TFA), thu được metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-*cde*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate (dưới dạng 59mg, hiệu suất 12%) là muối tris-TFA. Cũng được tách từ phản ứng này là (*S*)-*tert*-butyl 2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-*cde*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 124mg, hiệu suất 23%) và dimetyl (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno-[5,4,3-*cde*]cromen-2,7-diyl)bis(1*H*-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat (dưới dạng 50mg, hiệu suất 8%).

Ví dụ LI

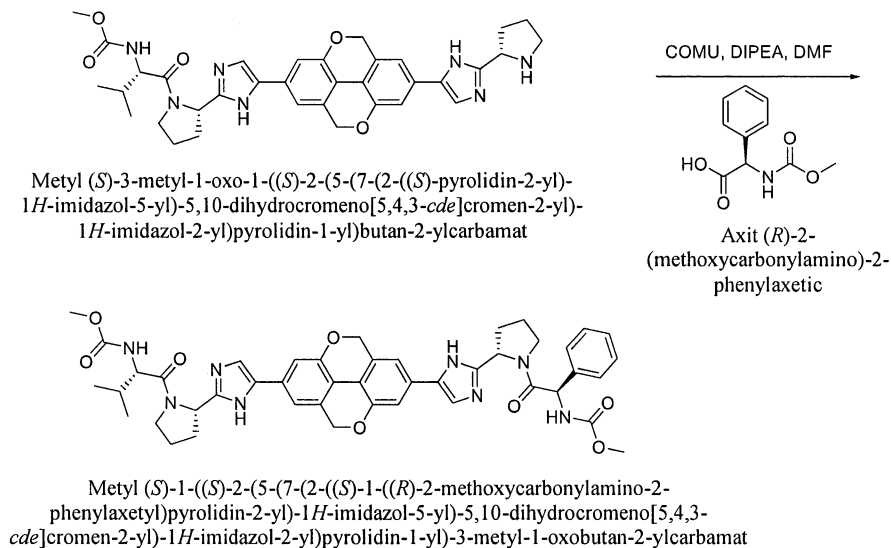


Metyl (*S*)-1-((*S*)-2-(5-(7-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-*cde*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát:

Dung dịch chứa muối tris-TFA của metyl (*S*)-3-metyl-1-oxo-1-((*S*)-2-(5-(7-(2-((*S*)-pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-*cde*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamát (59mg) trong metanol được lọc thông qua một cột trao đổi ion (StratospheresTM PL-HCO₃MP SPE, Part #: PL3540-C603). Rửa sạch cột với metanol rồi cô đặc phần lọc, thu được metyl (*S*)-3-metyl-1-oxo-1-((*S*)-2-(5-(7-(2-((*S*)-pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-*cde*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamát (36mg, 0,056mmol) là bazơ dự phòng. Hòa tan chất này trong dimetylformamit (2ml). Một nửa dung dịch này được sử dụng trong phản ứng tiếp theo. Bổ sung axit (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)axetic (12,3mg, 0,057mmol), HATU (12,8mg, 0,034mmol) và *N*-metylmorpholin (0,009ml, 0,08mmol) vào dung dịch này (1ml, 0,028mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, và sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung axit formic (0,03ml). Cô đặc phản ứng và tinh chế phần cần thu được bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 10 đến 45% ACN/nước + 0,1% TFA), thu được metyl (*S*)-1-((*S*)-2-(5-(7-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-*cde*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát (dưới dạng

20mg, hiệu suất 85%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₅₂N₈O₉: 836,39; phát hiện [M+1]⁺: 837,49.

Ví dụ LJ

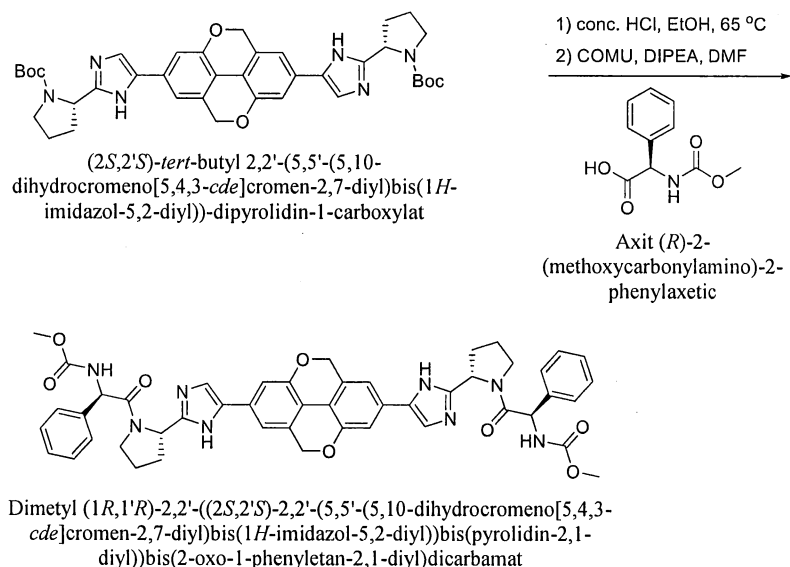


Metyl (*S*)-1-((*S*)-2-(5-(7-(2-((*S*)-1-((*R*)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-*cde*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát:

Dung dịch chứa muối tris-TFA của metyl (*S*)-3-metyl-1-oxo-1-((*S*)-2-(5-(7-(2-((*S*)-pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-*cde*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamát (59mg) trong metanol được lọc qua một cột trao đổi ion (StratospheresTM PL-HCO₃MP SPE, Part #: PL3540-C603). Rửa sạch cột với metanol rồi cô đặc phần lọc, thu được metyl (*S*)-3-metyl-1-oxo-1-((*S*)-2-(5-(7-(2-((*S*)-pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-*cde*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamát (36mg, 0,056mmol) là bazơ dự phòng. Chất này được hòa tan trong dimetylformamit (2ml). Một nửa dung dịch này được sử dụng trong phản ứng tiếp theo. Bổ sung axít (*R*)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (11,7mg, 0,056mmol), COMU (13,2mg, 0,031mmol) và diisopropyletylamin (0,015ml, 0,084mmol) vào dung dịch này (1ml, 0,028mmol) ở 0°C. Khuấy phản ứng ở 0°C trong 20 phút, và sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung axít formic (0,03ml). Cô đặc phản ứng và tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 10 đến 45% ACN/nước + 0,1% TFA), thu được metyl (*S*)-1-((*S*)-2-(5-(7-(2-((*S*)-1-((*R*)-2-methoxycarbonylamino-2-

phenylaxetyl)pyrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-*cde*]cromen-2-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát (dưới dạng 19mg, hiệu suất 82%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₅H₄₈N₈O₈: 828,91; phát hiện [M+1]⁺: 829,75.

Ví dụ LK

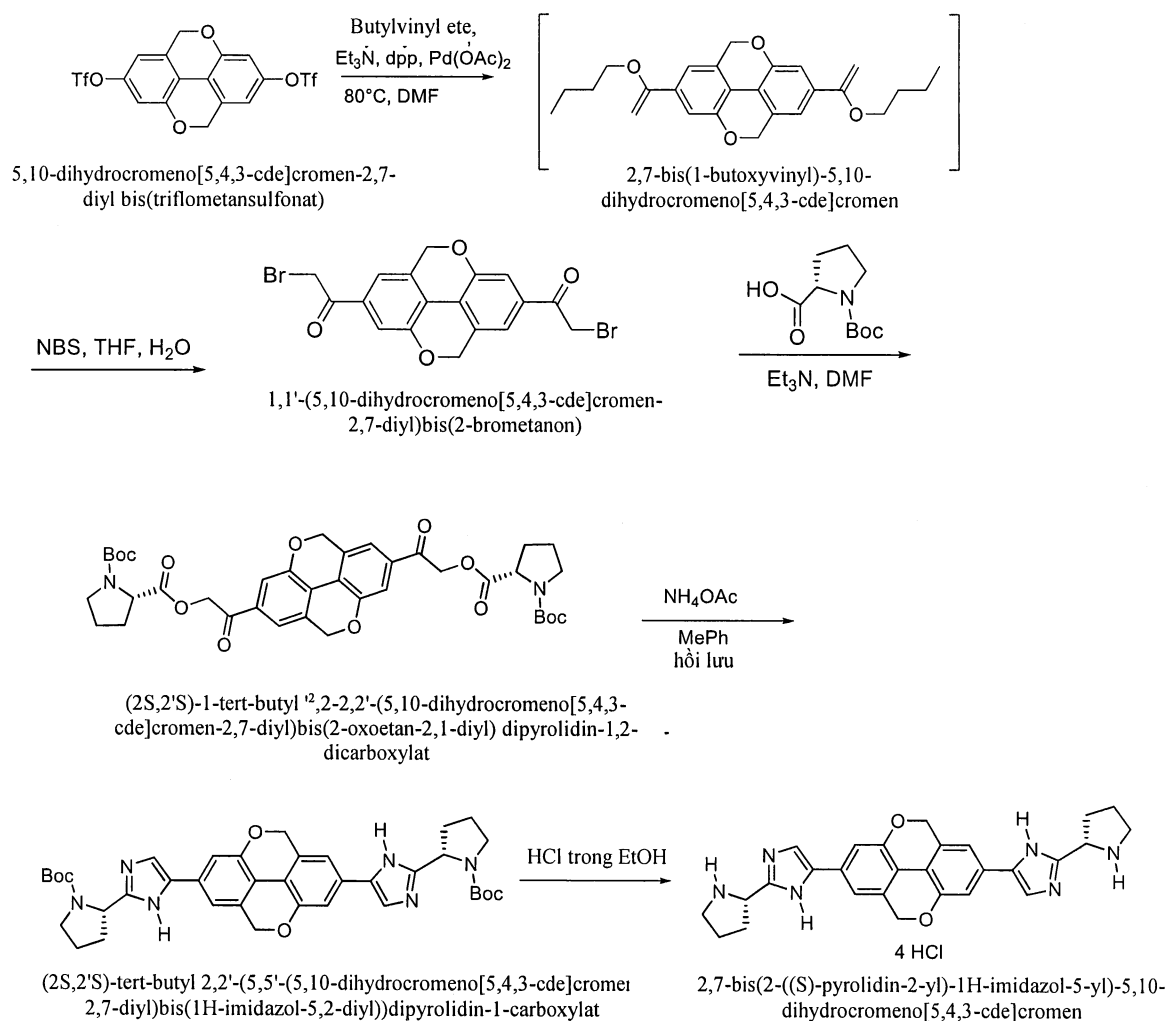


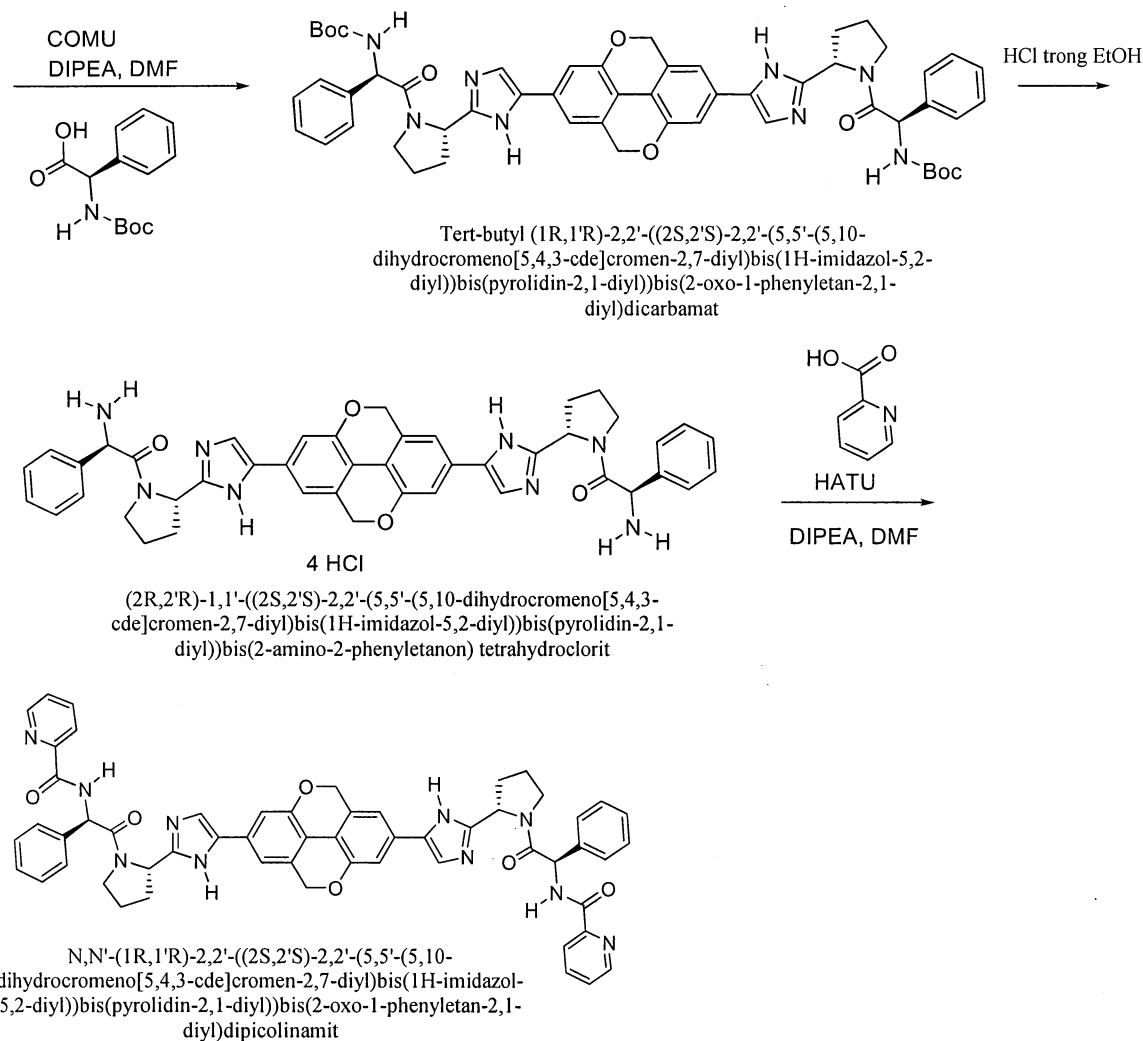
Dimetyl (1*R*,1'*R*)-2,2'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-((5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-*cde*]cromen-2,7-diyl)bis(1*H*-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl)dicarbamat:

Dung dịch chứa (2*S*,2'*S*)-*tert*-butyl 2,2'-((5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-*cde*]cromen-2,7-diyl)bis(1*H*-imidazol-5,2-diyl))-dipyrolidin-1-carboxylat (190mg, 0,28mmol) và cô đặc hydro clorua (1ml) trong etanol (10ml) được đun nóng đến 65°C. Cô đặc phản ứng sau 35 phút. Phần cặn được huyền phù trong toluen rồi cô đặc triệt để. Một phần amin đã được phản bảo vệ này (49mg, 0,078mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (2ml). Bổ sung axit (*R*)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (49mg, 0,23mmol), COMU (73mg, 0,17mmol) và diisopropyletylamin (0,068ml, 0,39mmol) vào dung dịch này ở 0°C. Sau 30 phút, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung axit formic (0,03ml). Cô đặc phản ứng và tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 10 đến 50% ACN/nước + 0,1% TFA). Sản phẩm chứa các phân đoạn HPLC được kết hợp và cô đặc để loại bỏ hầu hết axetonitril. Bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa lỏng cho đến khi dung dịch chứa sản phẩm trở thành bazơ. Chiết pha nước 3 lần bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ kết hợp một lần bằng dung dịch NaCl, làm

khô (Na₂SO₄) và cô đặc, thu được dimetyl (1*R*,1'*R*)-2,2'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-*cde*]cromen-2,7-diyl)bis(1*H*-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl)dicarbamat (dưới dạng 45,4mg, hiệu suất 67%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₄₆N₈O₈: 862,93; phát hiện [M+1]⁺: 863,73.

Ví dụ LL





Dung dịch chứa 5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl bis(triflometansulfonat) (5,06g, 10,09mmol) và trietylamin (5,9ml, 40mmol) trong DMF (100ml) được khử khí bằng agon trong 15 phút, sau đó bổ sung 1,3-diphenylphosphinopropan (412mg, 1mmol) và paladi axetat (224mg, 1mmol) trong môi trường có agon. Đun nóng hỗn hợp ở 80°C qua đêm. Cô đặc hỗn hợp phản ứng bằng máy cô quay chân không và sau đó làm khô tiếp trong môi trường chân không cao qua đêm để thu được sản phẩm trung gian 2,7-bis(1-butoxyvinyl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen là chất rắn thô màu nâu. ¹H-NMR của chất rắn này trong DMSO-d₆ là phù hợp với sản phẩm mong muốn và trietylamonit triflat.

Xử lý chất trung gian 2,7-bis(1-butoxyvinyl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen bằng THF (51ml), nước (17ml), và sau đó là N-bromsuccinimit (3,74g, 21mmol) rồi khuấy ở nhiệt độ phòng. Dung dịch màu tối chuyển sang dạng thể rắn màu cam trong 15 phút. Sau 1,5 giờ, bổ sung 200ml etyl axetat rồi lọc hỗn hợp.

Rửa phần chất rắn thu được bằng 2 phần 60ml nước, 3 phần 60ml etyl axetat, và 3 phần 60ml diethyl ete. Làm khô không khí phần chất rắn, thu được 3,15g (hiệu suất 69,6%) là lớp bột màu vàng. ^1H NMR trong DMSO- d_6 là phù hợp với sản phẩm C, chứa một lượng nhỏ tạp chất chưa được biết. Chú ý: sản phẩm C cần đun nóng để tan trong DMSO.

Cho triethylamin (2,4ml, 13,75mmol) vào hỗn hợp gồm 1,1'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(2-brometanon) (2,7g, 5,5mmol) và axit (S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carboxylic (2,61g, 13,75mmol) trong 50ml DMF. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thô bằng 150ml nước rồi thu lấy phần kết tủa thu được bằng cách lọc bằng cột, thu được chất rắn màu vàng tối (3,18g, 4,41mmol), (2S,2'S)-1-tert-butyl '2,2-2,2'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(2-oxoetan-2,1-diyl) dipyrrolidin-1,2-dicarboxylat.

Hỗn hợp gồm (2S,2'S)-1-tert-butyl '2,2-2,2'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(2-oxoetan-2,1-diyl) dipyrrolidin-1,2-dicarboxylat (3,18g, 4,41mmol), amoni axetat (3,4g, 44,1mmol) và toluen (40ml) được đun hồi lưu trong 2 giờ, sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Phản ứng này tạo kết tủa được thu lại bằng cách lọc qua cột lọc (1,89g). Cô đặc phần lọc và sắc ký bằng cách sử dụng 0 đến 10% metanol trong DCM cho ra sản phẩm khác 0,96g. Thu được tổng cộng 2,85g (2S,2'S)-tert-butyl 2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))dipyrrolidin-1-carboxylat.

(2S,2'S)-tert-butyl 2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))dipyrrolidin-1-carboxylat (0,96g, 1,41mmol) được xử lý với 20ml HCl 1,25N trong etanol ở 40°C trong 3 giờ. Cô đặc sau đó nghiền với 100ml diethyl ete thu được 2,7-bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen tetrahydroclorit (700,7mg, 1,19mmol) là một chất rắn màu vàng tối.

Cho (1-xyano-2-ethoxy-2-oxoetylidenaminoxy)dimetylamino-morpholino-

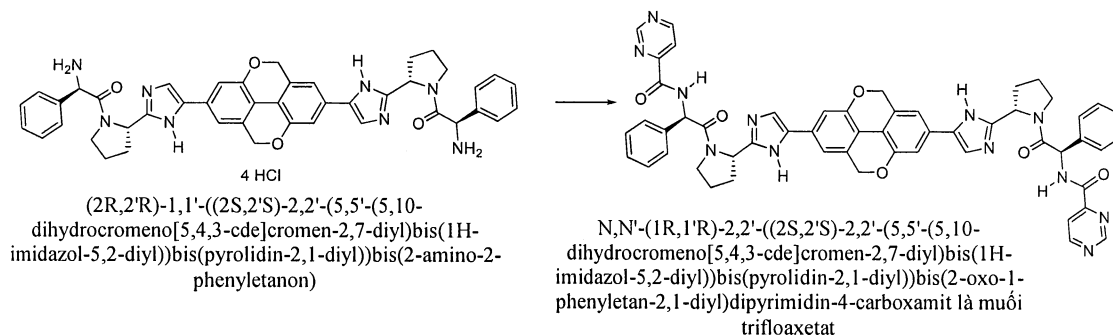
carbenium hexaflophosphat (172mg) vào dung dịch chứa axit (R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (90mg), 2,7-bis(2-((S)-pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen tetrahydroclorit (118mg), và N,N-diisopropyletylamin (216μl) trong 2ml DMF trong bể đá. Bổ sung axit (R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (60mg, 0,238mmol) và (1-xyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)dimetylamino-morpholino-carbenium hexaflophosphat trong phần nhỏ cho đến khi phản ứng được hoàn thành bởi LCMS. Bazo hóa hỗn hợp phản ứng thô bằng natri bicarbonat bão hòa rồi chiết thành etyl axetat. Làm khô dung dịch etyl axetat này bằng natri sunphat, lọc, và cô đặc. Tinh chế phần sản phẩm thô bằng cách rửa sạch thông qua cột silicagel với gradient 0 đến 20% metanol trong etyl axetat thu được 36,9mg of tert-butyl (1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl)dicarbamat.

Tert-butyl (1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl)dicarbamat (514mg, 0,75mmol) được xử lý bằng 10ml hydroclorua 1,25N trong etanol và làm ấm đến 40°C trong 3 giờ, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô đặc hỗn hợp phản ứng thô sau đó làm khô trong môi trường chân không cao trong 5 giờ, thu được 483mg (2R,2'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(2-amino-2-phenyletanon) tetrahydroclorit là một chất rắn màu hồng nhạt.

(2R,2'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(2-amino-2-phenyletanon) tetrahydroclorit (25mg, 0,028mmol), axit picolinic (8mg, 0,063mmol) và 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (27mg, 0,070mmol) được kết hợp với 1ml 10% N,N-diisopropyletyl amin trong DMF và khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng hoàn thành bởi LCMS. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thô bằng 0,5ml mỗi axit formic, nước, và axetonitril, lọc qua một thiết bị lọc 0,2μm rồi tinh chế bằng HPLC pha đảo sử dụng gradient 10 đến 41% pha hữu cơ. Làm khô thu được N,N'-(1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(5,10-

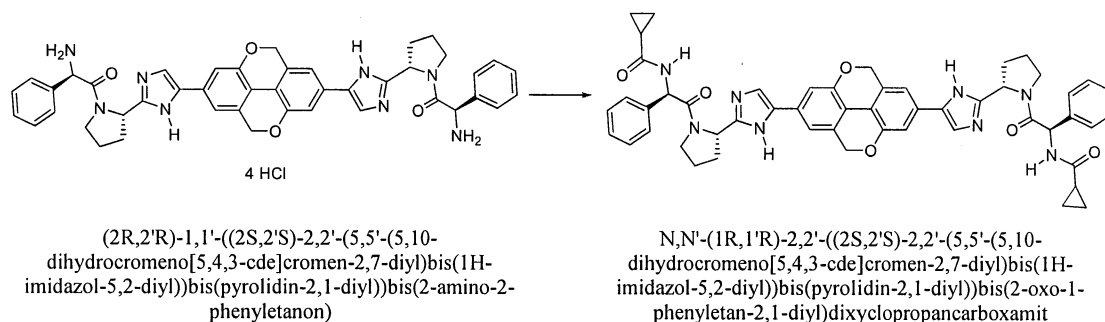
dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl)dipicolinamit là muối trifloaxetat, 13,8mg. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₆H₄₈N₁₀O₆: 956,38 (M⁺); phát hiện: 957,8 (M+H⁺).

Ví dụ LL-1



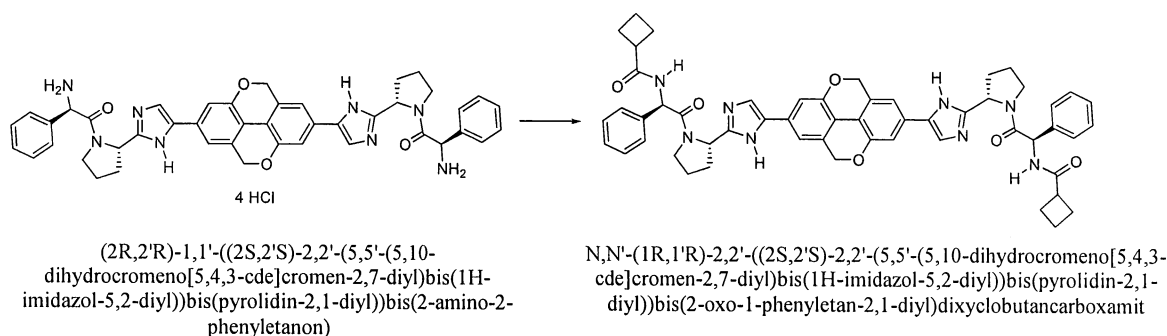
(2R,2'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(2-amino-2-phenyletanon) tetrahydroclorit (20mg, 0,022mmol), axit pyrimidin-4-carboxylic (7mg, 0,06mmol) và 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (30mg, 0,073mmol) được kết hợp với 1ml N,N-diisopropyletyl amin 10% trong DMF và khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hoàn thành bằng LCMS. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thô bằng 0,5ml mỗi axit formic, nước, và axetonitril, lọc qua một thiết bị lọc 0,2μm và tinh chế bằng HPLC pha đảo sử dụng gradient 10-52% pha hữu cơ. Làm đông khô, thu được N,N'-(1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-((5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl)dipyrimidin-4-carboxamit là muối trifloaxetat, 2,5mg. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₄H₄₆N₁₂O₆: 958,37 (M⁺); phát hiện 959,7 (M+H⁺).

Ví dụ LM



Cho xyclopropan carbonyl clorua (5,5mg, 0,053mmol) vào dung dịch chứa (2R,2'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(2-amino-2-phenyletanon) tetrahydroclorit (24mg, 0,027mmol) và bổ sung N,N-diisopropyletyl amin (28μl, 0,162mmol) trong dimetylformamit (300μl). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thô bằng 10 giọt axit formic, 5 giọt nước, và metanol đến khi đạt thể tích tổng cộng là 1,2ml, lọc qua một thiết bị lọc 0,2μm rồi tinh chế bằng HPLC pha đảo sử dụng gradient 10 đến 60% pha hữu cơ. Làm đông khô, thu được N,N'-(1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl)dixyclopropanecarboxamid là muối trifloaxetat, 6,3mg. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₂H₅₀N₈O₆: 882,39 (M⁺); phát hiện: 883,8 (M+H⁺).

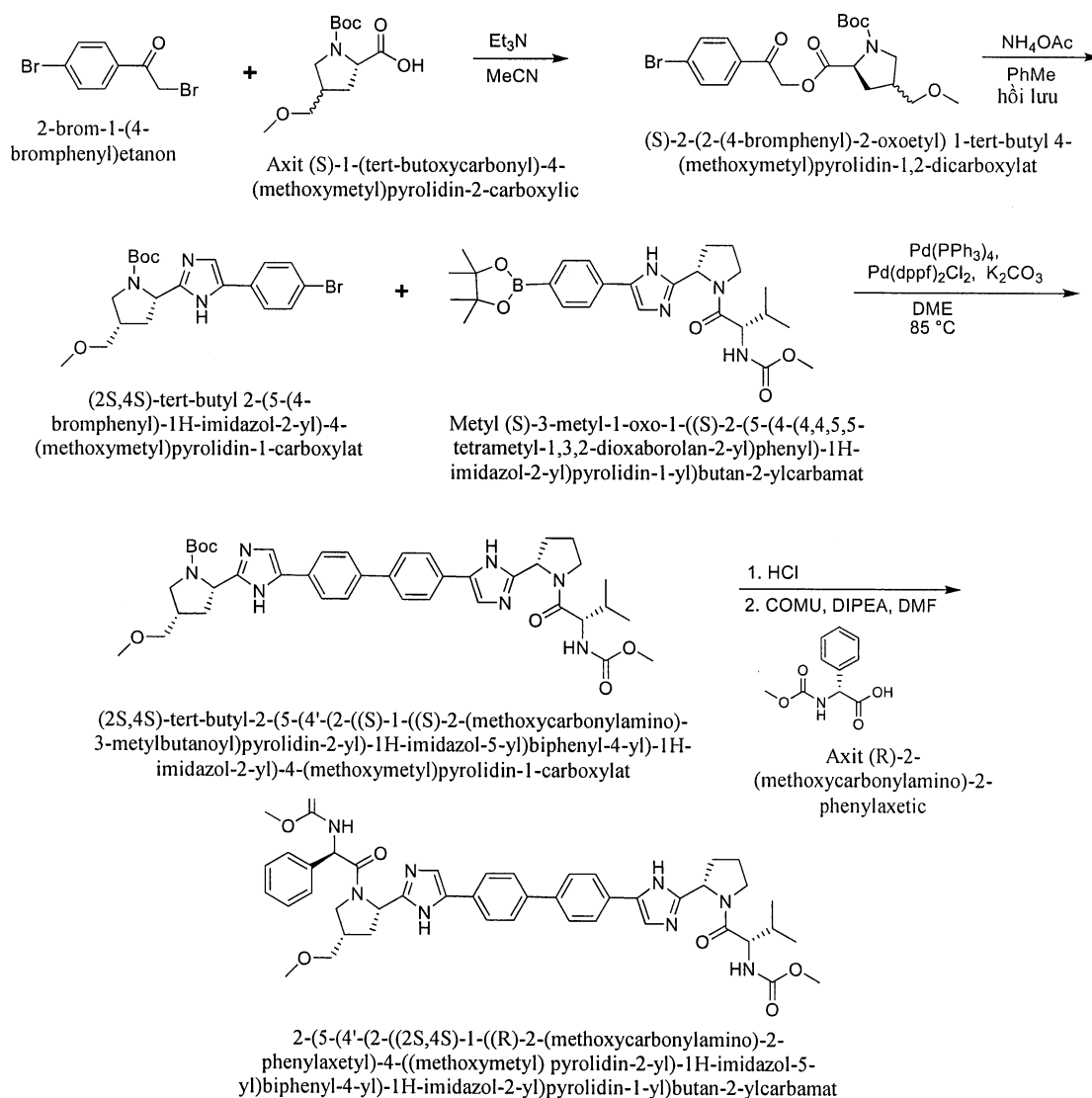
Ví dụ LN



Cho xyclobutan carbonyl clorua (6,0mg, 0,053mmol) vào dung dịch chứa (2R,2'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(2-amino-2-phenyletanon) tetrahydroclorit (24mg, 0,027mmol) và bổ sung N,N-diisopropyletyl amin (28μl, 0,162mmol) trong dimetylformamit (300μl). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thô bằng 10 giọt axit formic, 5 giọt nước, và metanol đến khi đạt thể tích tổng cộng là 1,2ml, lọc qua một thiết bị lọc 0,2μm rồi tinh chế bằng HPLC pha đảo sử dụng gradient 10 đến 60% pha hữu cơ. Làm đông khô, thu được N,N'-(1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl)dixyclobutanecarboxamid là muối trifloaxetat, 6,3mg. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₂H₅₀N₈O₆: 882,39 (M⁺); phát hiện: 883,8 (M+H⁺).

0,162mmol) trong dimetylformamit (300μl). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thô bằng 10 giọt axit formic, 5 giọt nước, và metanol đến khi đạt thể tích tổng cộng là 1,1ml, lọc qua một thiết bị lọc 0,2μm rồi tinh chế bằng HPLC pha đảo sử dụng gradient 10 đến 46% pha hữu cơ. Làm đông khô, thu được N,N'-(1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl)dixyclobutancarboxamit là muối trifloaxetat, 4,5mg. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₄H₅₄N₈O₆: 910,42 (M⁺); phát hiện: 911,9 (M+H⁺).

Ví dụ LO



(S)-2-(2-(4-bromphenyl)-2-oxoetyl) 1-tert-butyl 4-(methoxymetyl)pyrolidin-1,2-

dicarboxylat:

Bổ sung Et₃N (1,26ml, 9,24mmol) vào dung dịch chứa 2-brom-1-(4-bromphenyl)etanon (2,3g, 8,39mmol) và axit (S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-2-carboxylic (2,61g, 10,06mmol) trong MeCN (100ml). Sau khi khuấy qua đêm, pha loãng dung dịch với EtOAc, rửa bằng NaHCO₃ bão hòa, dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄, và cô đặc. Tinh chế cặn bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 3,32g).

(2S,4S)-tert-butyl 2-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat:

Cho NH₄OAc (11,2g, 145,5mmol) vào dung dịch chứa (S)-2-(2-(4-bromphenyl)-2-oxoetyl) 1-tert-butyl 4-(methoxymetyl) pyrolidin-1,2-dicarboxylat (3,32g, 7,27mmol) trong PhMe (100ml). Đun hồi lưu dung dịch qua đêm. Làm lạnh dung dịch, rồi pha loãng với EtOAc, rửa bằng nước, NaHCO₃ bão hòa, dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄, và cô đặc. Tinh chế cặn bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 1,46g).

(2S,4S)-tert-butyl-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat:

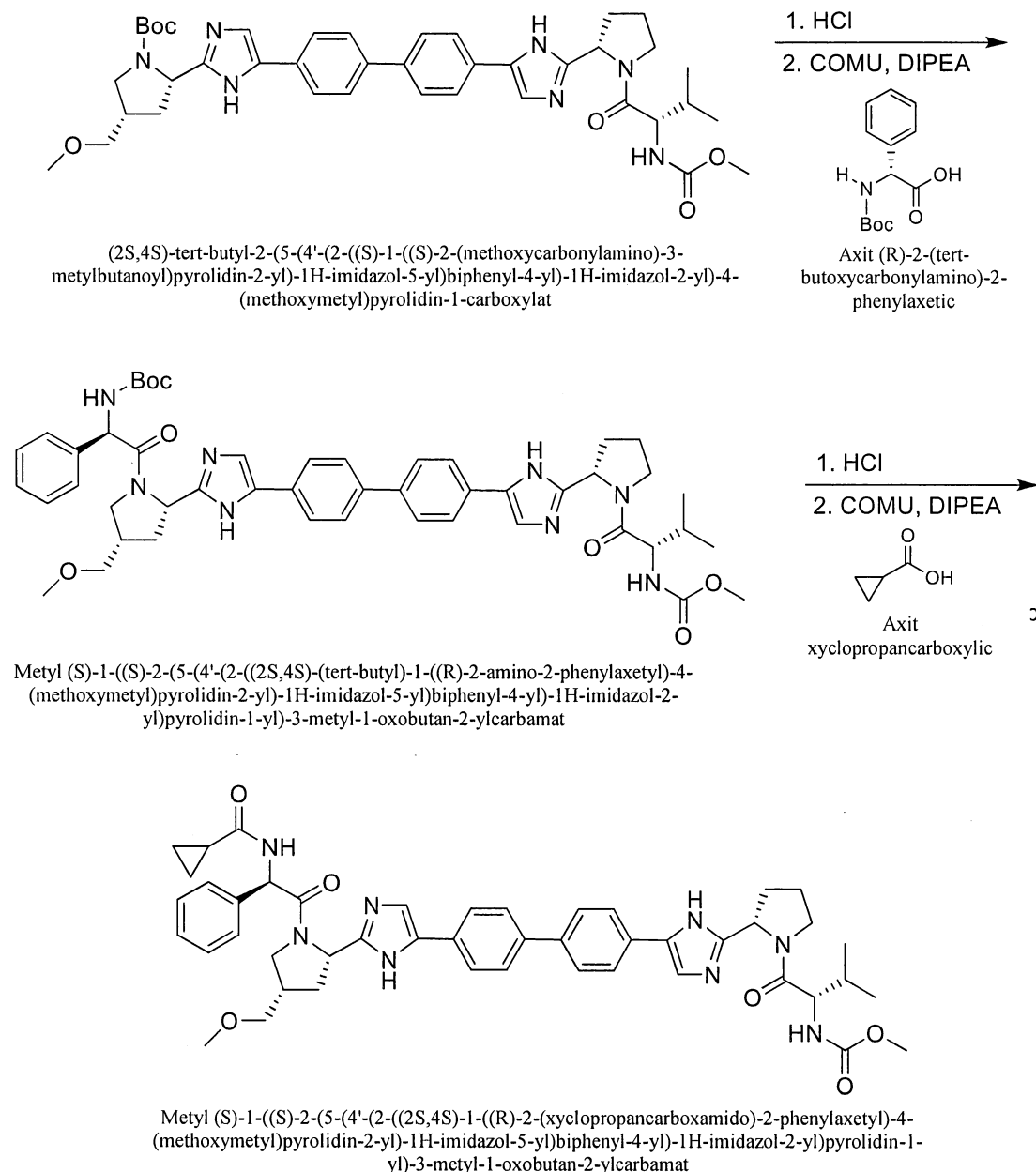
(2S,4S)-tert-butyl 2-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (520mg, 1,19mmol) và metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbammat (651mg, 1,31mmol) được kết hợp trong DME (12ml). Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (138mg, 0,12mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (88mg, 0,12mmol) và K₂CO₃ (nước 2M, 1,96ml, 3,9mmol), rồi khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút. Đun nóng dung dịch lên 85°C và khuấy trong 5 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng dung dịch với EtOAc, rửa bằng NaHCO₃ bão hòa, dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄, và cô đặc. Tinh chế cặn bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 387mg).

2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)-4-

((methoxymethyl) pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate:

Cho HCl (4M trong dioxan, 1,5ml) vào (2S,4S)-tert-butyl-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrolidin-1-carboxylate (187mg, 0,26mmol) trong DCM (5ml) và MeOH (1ml). Khuấy dung dịch trong 4 giờ, và loại bỏ dung môi. Sản phẩm trung gian được hòa tan trong DMF (3ml). Bổ sung tuần tự axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylacetic (54mg, 0,26mmol), COMU (124mg, 0,26mmol), và DIPEA (0,23ml, 1,3mmol). Khuấy dung dịch qua đêm rồi tinh chế hỗn hợp bằng HPLC, thu được sản phẩm (dưới dạng 58,8mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₅₀N₈O₇: 816,94 (M⁺); phát hiện: 817,34 (M+H⁺).

Ví dụ LP



Metyl-(S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-tert-butyl)-1-((R)-2-amino-2-phenylacetyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát:

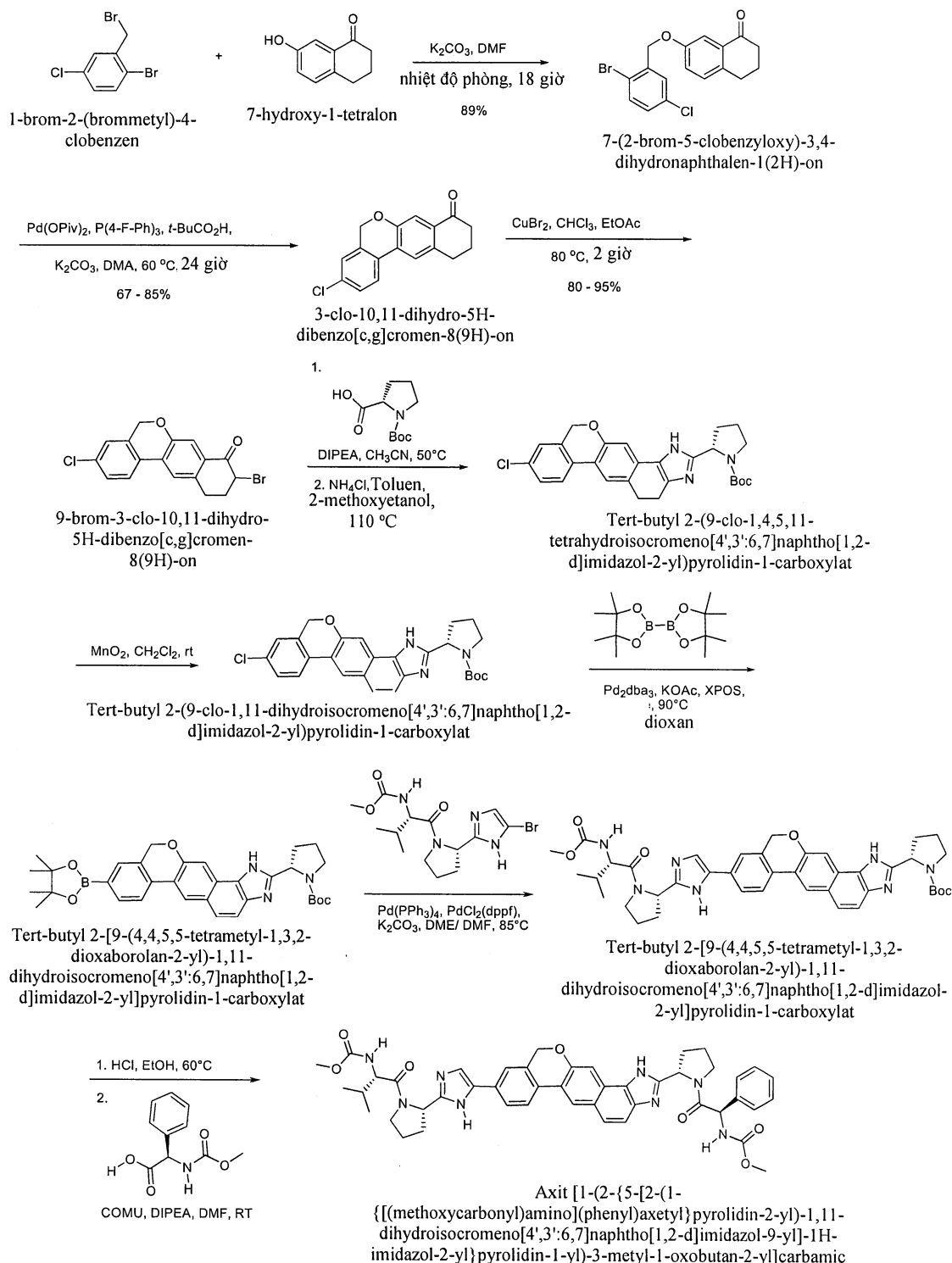
Cho HCl (4M trong dioxan, 1,0ml) vào (2S,4S)-tert-butyl-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (191mg, 0,26mmol) trong DCM (5ml) và MeOH (1ml). Khuấy dung dịch trong 16 giờ rồi loại bỏ dung môi. Chất trung gian được hòa tan trong DMF (5ml). Bổ sung tuần tự axit (R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-phenylacetic (65mg, 0,26mmol), COMU (124mg,

0,26mmol), và DIPEA (0,23ml, 1,3mmol). Khuấy dung môi trong 2 giờ, pha loãng với MeOH/EtOAc (theo tỷ lệ 1:10), rửa 2 lần bằng NaHCO₃ bão hòa, dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ và cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký trên silicagel, thu được sản phẩm (dưới dạng 187mg).

Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-(xyclopropanecarboxamido)-2-phenylacetyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate:

Cho HCl (4M trong dioxan, 1,0ml) vào dung dịch chứa methyl (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-amino-2-phenylacetyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (187mg, 0,22mmol) trong DCM (5ml) và MeOH (1ml). Khuấy dung dịch trong 16 giờ rồi loại bỏ dung môi. Chất trung gian được hòa tan trong DMF (5ml). Bổ sung tuần tự axit xyclopropanecarboxylic (34μl, 0,44mmol), COMU (104mg, 0,22mmol), và DIPEA (0,19ml, 1,09mmol). Khuấy dung dịch trong 30 phút. Tinh chế bằng HPLC, thu được sản phẩm (dưới dạng 66,5mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₅₀N₈O₇: 826,98 (M⁺); phát hiện: 827,37 (M+H⁺).

Ví dụ LQ



7-(2-brom-5-clobenzyloxy)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-on:

Cho kali carbonat (24g, 172mmol) vào dung dịch đã khuấy gồm 7-hydroxy-1-tetralon (13,9g, 85,7mmol) và 1-brom-2-(brommetyl)-4-clobenzen (25,6g, 90,0mmol) trong dimetylformamit (850ml). Phản ứng được khuấy trong môi trường có agon trong 18 giờ sau đó pha loãng với etyl axetat (1l). Rửa phần hữu cơ 3 lần bằng nước và 1 lần

bằng dung dịch NaCl. Lớp hữu cơ sau đó được làm khô bằng magie sunphat, lọc và cô đặc. Bổ sung metanol (500ml) vào phần dầu thu được này và khuấy thể vẩn trong 30 phút. 7-(2-brom-5-clobenzyloxy)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-on (dưới dạng 27,8g, hiệu suất 89%) được tách ra bằng cách lọc.

3-clo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-on:

Cho dung dịch chứa 7-(2-brom-5-clobenzyloxy)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-on (27,8g, 76,2mmol) trong dimetyaxetamit (380ml) vào bình 1l chứa paladi(II) pivalat (1,18g, 3,8mmol), tri(4-flophenyl)phosphin (1,20g, 3,8mmol), axit pivalic (2,33g, 22,8mmol) và kali carbonat (31,8g, 228mmol). Làm bay hơi nước khỏi bình và thay thế bằng 5 lần khí agon và sau đó khuấy hỗn hợp trong khí agon ở 60°C trong 24 giờ. Làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với MTBE và nước. Thu được hỗn hợp gồm 2 pha được khuấy trong 3 giờ và được lọc qua một phễu lọc celit, rửa bằng MTBE. Tách lớp hữu cơ của phần lọc rồi sau đó rửa hai lần bằng nước và một lần bằng dung dịch NaCl. Sau đó làm khô lớp hữu cơ bằng magie sunphat, lọc, cô đặc rồi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (hexan/DCM), thu được 3-clo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-on (dưới dạng 14,4g, hiệu suất 67%) là chất rắn màu trắng nhờ.

9-brom-3-clo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-on:

Cho đồng(II) bromua (24,3g, 104mmol) vào hỗn hợp gồm 3-clo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-on (14,8g, 52mmol) trong cloform (50ml) và etyl axetat (50ml). Đun nóng phản ứng lên 80°C trong 2 giờ và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp với diclometan và rửa 2 lần bằng dung dịch amoni clorua lỏng bão hòa và amoni hydroxit lỏng (~38%) theo tỷ lệ 5:1, và rửa 1 lần bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sunphat, lọc và cô đặc, thu được 9-brom-3-clo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-on (dưới dạng 18,5g, hiệu suất trên 95%) với độ tinh khiết trên 95%.

Lưu ý: Phản ứng này không phải luôn luôn sạch. Đôi khi có quá nhiều chất brom hóa và đôi khi có lẫn các chất ban đầu. Các tạp chất này có thể được loại bỏ bằng sắc ký cột nhanh.

Tert-butyl 2-(9-clo-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Cho diisopropyletylamin (11,11ml, 64mmol) vào dung dịch chứa axit (1R)-2-(tert-butoxycarbonyl)xyclopentancarboxylic (10,17g, 47,25mmol) và 9-brom-3-clo 10,11-dihydro-6H-naphtho[2,3-c]cromen-8(9H)-on (5,7mg, 15,7 mmol) trong axetonitril (50ml). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 4 giờ và sau đó được pha loãng với axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (MgSO₄) và cô đặc. Tinh chế phân cận thô thu được bằng sắc ký nhanh, thu được (2S)-1-tert-butyl 2-(3-clo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-naphtho[c,g]cromen-9-yl) pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (4,52g, 58%). Bổ sung amoni axetat (5,06g, 65,6 mmol) vào dung dịch chứa (2S)-1-tert-butyl 2-(3-clo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-6H-naphtho[2,3-c]cromen-9-yl) pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (3,27mg, 6,56mmol) trong hỗn hợp gồm toluen (11ml) và 2-methoxyetanol (0,7ml). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 110°C trong 3 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Tinh chế cận bằng sắc ký nhanh, thu được tert-butyl 2-(9-clo-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 1,95g, hiệu suất 61%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₇H₂₈ClN₃O₃ 2: 477,98; phát hiện [M+1]⁺: 478,47.

Tert-butyl 2-(9-clo-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Cho mangan(IV) oxit (17g, 198mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 2-(9-clo-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,9g, 3,96mmol) trong diclometan (35ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, pha loãng với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Tinh chế cận thô bằng sắc ký nhanh, thu được tert-butyl 2-(9-clo-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 1,52g, hiệu suất 81%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₇H₂₆ClN₃O₃ 42: 475,9; phát hiện [M+1]⁺: 476,45.

Tert-butyl 2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat:

Hỗn hợp đã được khử khí gồm tert-butyl 2-(9-clo-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,52g, 3,17mmol), bis(pinacolato)diboron (1,21g, 4,75mmol), kali axetat (934mg, 9,52mmol), tris(dibenzylidenaxeton)paladi (116mg, 0,13mmol) và 2-dixyclohexylphosphino-2', 4', 6'-tri-*i*-propyl-1, 1'-biphenyl (121 mg, 0,08mmol) trong 1,4-dioxan (16ml) được đun nóng đến 90°C trong 1,5 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký nhanh, thu được tert-butyl 2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 1,7g, hiệu suất 94%).

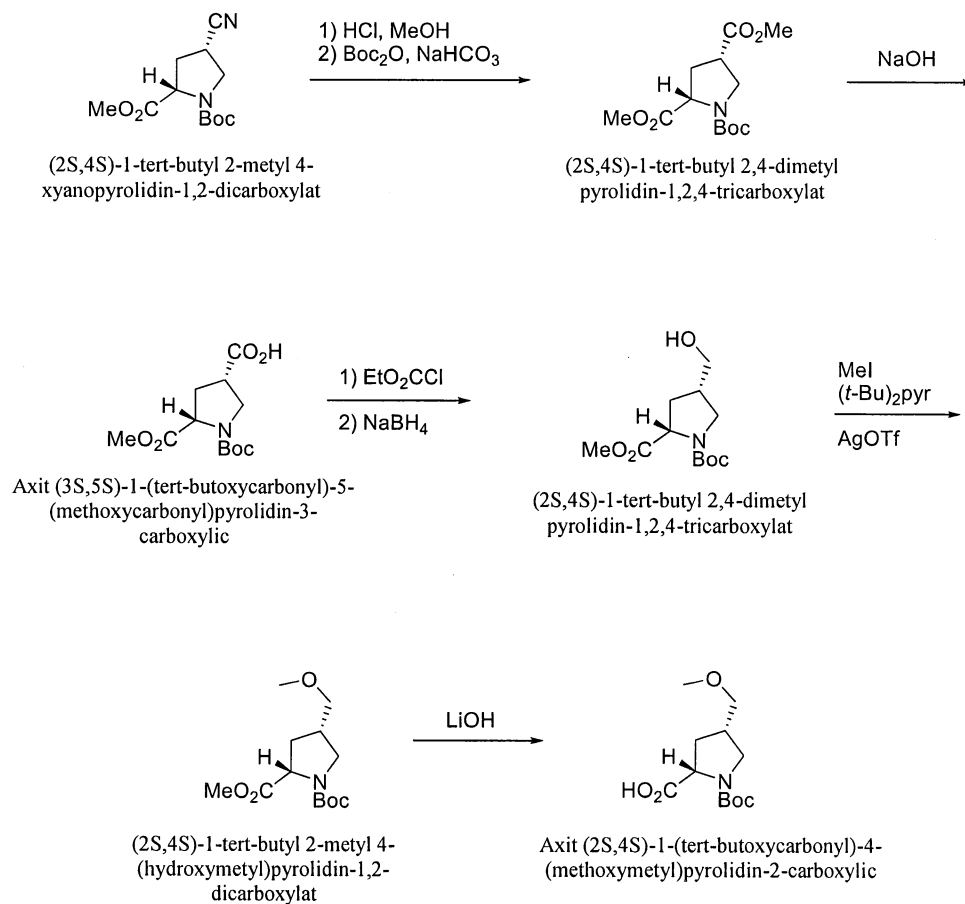
Tert-butyl 2-[9-(2-{1-[N-(methoxycarbonyl)valyl]pyrrolidin-2-yl}-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat:

Cho dung dịch chứa kali carbonat (2M trong nước, 5ml, 9,93 mmol) vào dung dịch chứa metyl (S)-1-((S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (1,48g, 3,97mmol), tert-butyl 2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat (1,88g, 1,48mmol), tetrakis(triphenyl phosphin)paladi(0) (191mg, 0,16mmol) và diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino) ferocen]paladi(II) (242mg, 0,33 mmol) trong hỗn hợp gồm 1,2-dimethoxyetan (37,0ml) và dimetylformamit (6ml). Khử khí hỗn hợp phản ứng và sau đó đun nóng lên 85°C trong môi trường khí argon trong 18 giờ. Sau làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký nhanh, thu được tert-butyl 2-[9-(2-{1-[N-(methoxycarbonyl)valyl]pyrrolidin-2-yl}-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 1,45mg, hiệu suất 59%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₁H₄₇N₇O₆ 73 733,86; phát hiện [M+1]⁺: 734,87.

Axit [1-(2-{5-[2-(1-{[(methoxycarbonyl)amino](phenyl)axetyl}pyrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl]-1H-imidazol-2-yl}pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-yl]carbamic:

Dung dịch chứa tert-butyl 2-[9-(2-{1-[N-(methoxycarbonyl)valyl]pyrolidin-2-yl}-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrolidin-1-carboxylat (462mg, 0,63mmol), etanol (6ml) và HCl đậm đặc (2ml) được đun nóng đến 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng và hòa tan phần chất thô trong DCM (6ml). Cô đặc dung dịch rồi bổ sung vào chất này dung dịch chứa axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (172mg, 0,82mmol) và COMU (311mg, 0,73mmol) trong DMF (6ml). Bổ sung diisopropyletylamin (330μl, 1,89mmol) vào phần dung dịch thu được. Sau khi khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), cô đặc rồi tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 15 đến 45% ACN/nước + 0,1% TFA). Đông khô các phân của sản phẩm, thu được axit [1-(2-{5-[2-(1-{[(methoxycarbonyl)amino](phenyl)axetyl}pyrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl]-1H-imidazol-2-yl}pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-yl]carbamic (dưới dạng 231mg, hiệu suất 45%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₆H₄₈N₈O₇: 824,92; phát hiện [M+1]⁺: 826,00.

Ví dụ LR



(2S,4S)-1-tert-butyl 2,4-dimethyl pyrrolidin-1,2,4-tricarboxylat:

Cho HCl (4M trong 1,4-dioxan, 100ml, 403mmol) vào dung dịch chứa (2S,4S)-1-tert-butyl 2-metyl 4-xyanopyrrolidin-1,2-dicarboxylat (9,0g, 35,4mmol) trong MeOH (196ml). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và cô đặc trong chân không. Hòa tan chất trung gian thô trong EtOAc (180ml) và bazơ hóa bằng bicarbonat lỏng (bão hòa). Bổ sung di-tert-butyl dicarbonat (8,5g, 38,9mmol) rồi khuấy dung dịch có 2 pha này ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Các lớp sau đó được tách ra rồi chiết trở lại lớp nước bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄, rồi cô đặc. Tinh chế phần dầu thô bằng sắc ký trên silicagel (15% đến 40% đến 100% EtOAc/Hexan), thu được (2S,4S)-1-tert-butyl 2,4-dimethyl pyrrolidin-1,2,4-tricarboxylat (dưới dạng 9,56g, hiệu suất 94%).

Axit (3S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-(methoxycarbonyl)pyrrolidin-3-carboxylic:

Cho nhỏ giọt NaOH (1N lỏng, 33ml, 33,3mmol) vào dung dịch chứa (2S,4S)-1-tert-butyl 2,4-dimethyl pyrrolidin-1,2,4-tricarboxylat (9,56g, 33,3mmol) trong THF (70ml) ở 0°C (nhiệt độ bên ngoài, bể đá) trong 15 phút. Khuấy dung dịch này ở 0°C trong 5 giờ trước khi axit hóa bằng HCl (1N). Chiết dung dịch bằng EtOAc (3 lần). Làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Tinh chế phần dầu thô bằng sắc ký trên silicagel (2% đến 5% đến 10% MeOH/CH₂Cl₂), thu được axit (3S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-(methoxycarbonyl)pyrrolidin-3-carboxylic (dưới dạng 6,38g, hiệu suất 70%).

(2S,4S)-1-tert-butyl 2-metyl 4-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat:

Cho Et₃N (4,9ml, 35,0mmol) và etyl cloformat (2,7ml, 28,0mmol) vào dung dịch chứa axit (3S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-(methoxycarbonyl)pyrrolidin-3-carboxylic (6,38g, 23,3mmol) trong THF (116ml) ở 0°C (nhiệt độ bên ngoài, bể đá). Khuấy dung dịch thu được ở 0°C trong 45 phút, trong suốt quá trình này, lớp kết tủa màu trắng được tạo thành. Lọc hỗn hợp phản ứng thông qua phễu lọc celit rồi cô đặc.

Hòa tan chất trung gian thô trong THF (59ml) rồi làm lạnh xuống 0°C (nhiệt độ bên ngoài, bể đá). Bổ sung từ từ NaBH₄ (4,41g, 116,7mmol) trong nước (59ml) rồi khuấy dung dịch thu được ở 0°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc rồi rửa bằng nước. Chiết lại lớp lỏng bằng EtOAc. Làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng

Na₂SO₄ rồi cô đặc. Tinh chế phần dầu thô bằng sắc ký trên silicagel (42% đến 69% đến 100% EtOAc/Hexan), thu được (2S,4S)-1-*tert*-butyl 2-metyl 4-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (dưới dạng 3,63g, hiệu suất 60%).

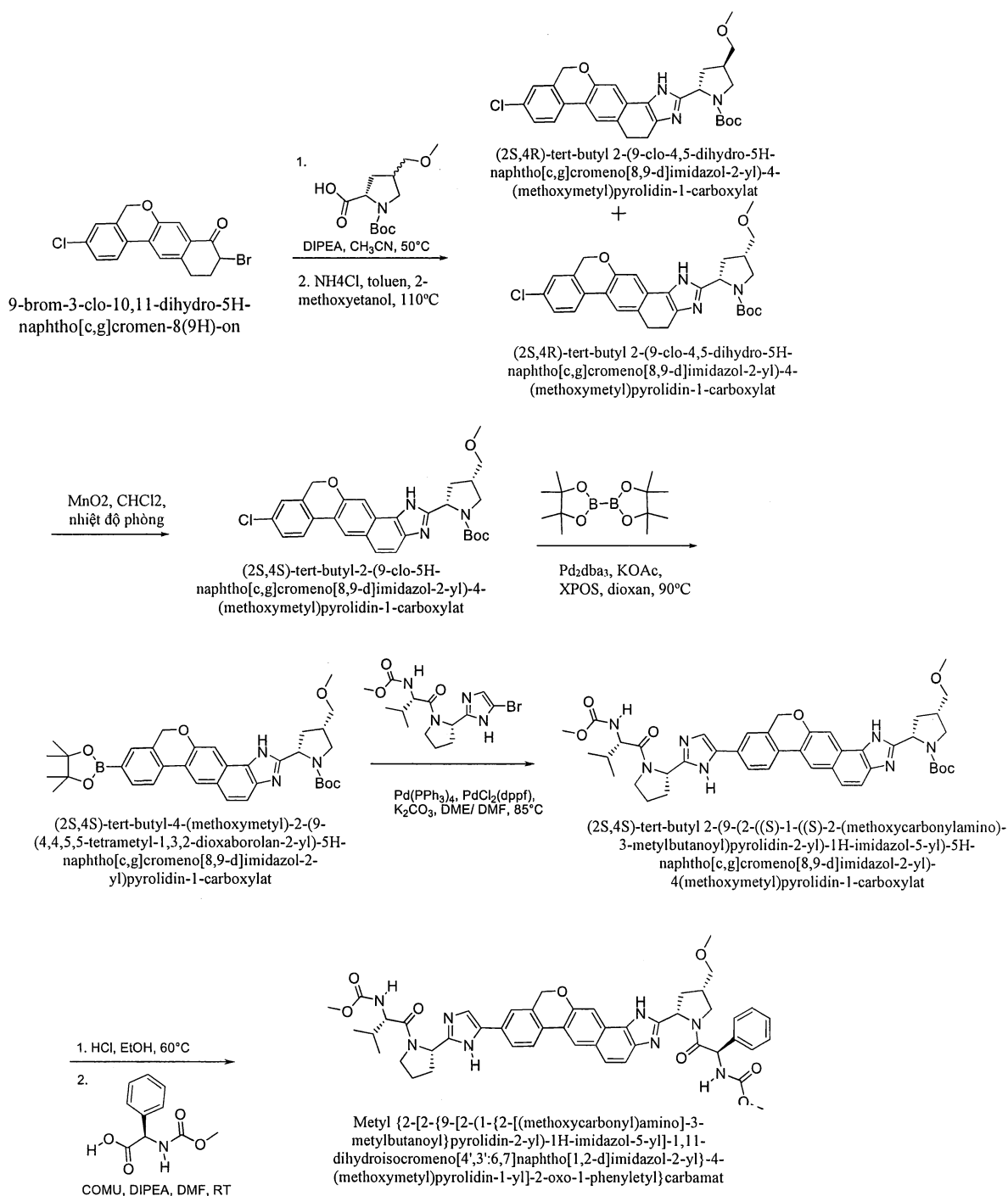
(2S,4S)-1-*tert*-butyl 2-metyl 4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat:

Cho AgOTf (4,07g, 15,8mmol) và 2,6-di-*tert*-butylpyridin (4,4ml, 19,8mmol) vào dung dịch chứa (2S,4S)-1-*tert*-butyl 2-metyl 4-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (2,57g, 9,9mmol) trong CH₂Cl₂ (50ml). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C (nhiệt độ bên ngoài, bể đá) rồi bổ sung từ từ MeI (0,98ml, 15,8mmol). Khuấy chất pha trộn loãng này ở 0°C trong 1,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Pha loãng chất pha trộn này với CH₂Cl₂ rồi lọc thông qua phễu lọc celit. Cô đặc phần lọc đến khô, hòa tan trong Et₂O, rồi rửa bằng HCl (1N) và dung dịch NaCl. Chiết lại lớp lỏng bằng Et₂O và làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Tinh chế phần dầu thô bằng sắc ký trên silicagel (10% đến 75% đến 100% EtOAc/Hexan), thu được (2S,4S)-1-*tert*-butyl 2-metyl 4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (dưới dạng 2,11g, hiệu suất 78%). ¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: (hỗn hợp của rotomer, được báo cáo chính) 4,20 (t, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,16 (t, 1H), 2,43 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

Axit (2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-carboxylic:

Cho LiOH (2,5M lỏng, 15ml, 38,6mmol) vào dung dịch chứa (2S,4S)-1-*tert*-butyl 2-metyl 4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (2,11g, 7,7mmol) trong hỗn hợp gồm THF (38ml) và MeOH (15ml). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, rồi axit hóa bằng HCl lỏng (1N). Chiết sản phẩm mong muốn bằng CH₂Cl₂ (4 lần). Làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc, thu được axit (2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-carboxylic (dưới dạng 2,0g, hiệu suất 99%). ¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: (hỗn hợp của rotomer, được báo cáo chính) 4,33 (t, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,16 (t, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Ví dụ LR-1



(2S,4S)-tert-butyl-2-(9-clo-4,5-dihydro-5H-naphtho[2,3-c]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat:

Cho diisopropyletylamin (5,35ml, 30,8mmol) vào dung dịch chứa axit ((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-2-carboxylic (5,9g, 23,1mmol) và 9-brom-3-clo-10,11-dihydro-5H-naphtho[c,g]cromen-8(9H)-on (5,6mg, 15,4mmol)

trong axetonitril (60ml). Khuấy phản ứng ở 50°C trong 18 giờ và sau đó pha loãng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (MgSO₄) rồi cô đặc. Tinh chế phần cặn thô thu được bằng sắc ký nhanh, thu được (2S)-1-tert-butyl-2-(3-clo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-6H-naphtho[2,3-c]cromen-9-yl)-4(methoxymetyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (dưới dạng 5,12g, hiệu suất 61%). Cho amoni axetat (23,5g, 304mmol) vào dung dịch chứa (2S)-1-tert-butyl-2-(3-clo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-6H-naphtho[2,3-c]cromen-9-yl)-4(methoxymetyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (5,11mg, 9,42mmol) trong hỗn hợp gồm toluen (94ml) và 2-methoxyetanol (0,1ml). Đun nóng hỗn hợp phản ứng lên 110°C trong 18 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được (2S,4R)-tert-butyl 2-(9-clo-4,5-dihydro-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 1,05g, hiệu suất 21%) và (2S,4S)-tert-butyl-2-(9-clo-4,5-dihydro-6H-naphtho[2,3-c]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 2,0g, hiệu suất 41%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₉H₃₂ClN₃O₄: 522,0; phát hiện [M+1]⁺: 522,2.

(2S,4S)-tert-butyl-2-(9-clo-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Cho mangan(IV) oxit (10g, 115mmol) vào dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl-2-(9-clo-4,5-dihydro-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,99g, 3,82mmol) trong diclometan (30ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, pha loãng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được (2S,4S)-tert-butyl-2-(9-clo-6H-naphtho[2,3-c]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 1,05g, hiệu suất 21%) và (2S,4S)-tert-butyl-2-(9-clo-4,5-dihydro-6H-naphtho[2,3-c]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 1,64g, hiệu suất 82%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₉H₃₀ClN₃O₄: 520,02; phát hiện [M+1]⁺: 520,97.

(2S,4S)-tert-butyl-4-(methoxymethyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Hỗn hợp được khử khí gồm (2S,4S)-tert-butyl-2-(9-clo-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl) pyrrolidin-1-carboxylat (649mg, 1,25mmol), bis(pinacolato)diboron (635mg, 2,5mmol), kali axetat (368mg, 3,7mmol), tris(dibenzylidenaxeton)paladi (46mg, 0,05mmol) và 2-dixyclohexylphosphino-2', 4', 6'-tri-i-propyl-1, 1'-biphenyl (60mg, 0,12mmol) trong 1,4-dioxan (7ml) được đun nóng lên 90 °C trong 3 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký nhanh, thu được (2S,4S)-tert-butyl 4-(methoxymethyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 467mg, hiệu suất 61%) LCMS-ESI⁺: được tính cho C₃₅H₄₂BN₃O₆: 611,54; phát hiện [M+1]⁺: 612,96.

(2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat:

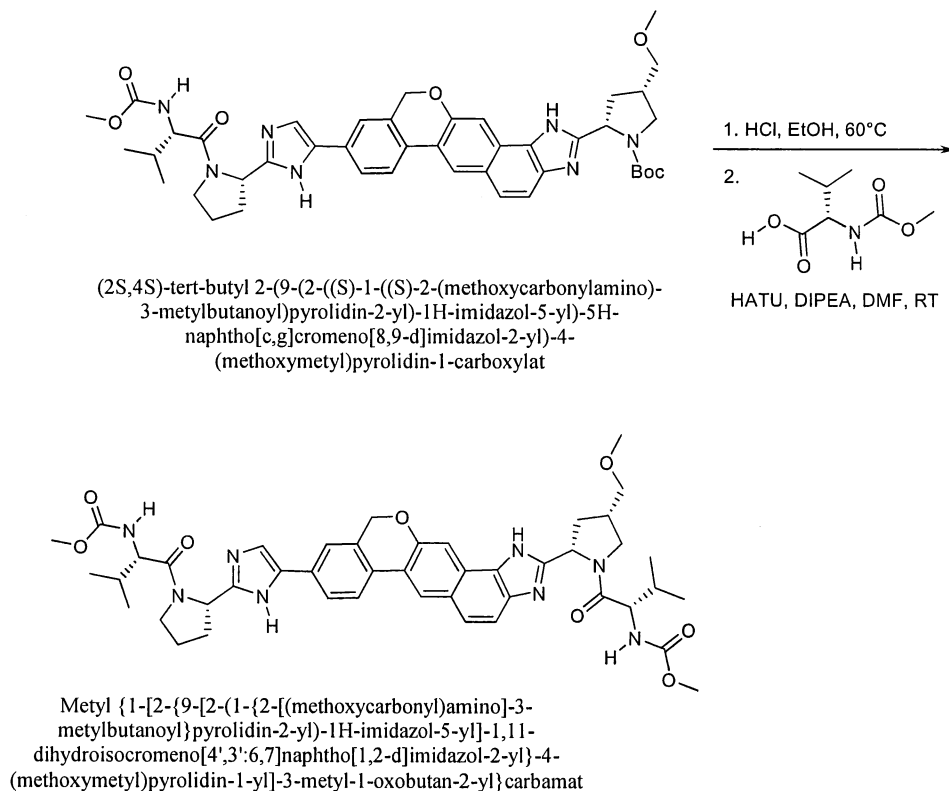
Cho dung dịch chứa kali carbonat (2M trong nước, 1,15ml, 2,29mmol) vào dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl 4-(methoxymethyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (467mg, 0,76mmol), methyl (S)-1-((S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (342mg, 0,92mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (44mg, 0,04mmol) và diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen]paladi(II) (56mg, 0,07mmol) trong hỗn hợp gồm 1,2-dimethoxyetan (11,0ml) và dimethylformamit (1,9ml). Khử khí hỗn hợp thu được rồi sau đó đun nóng lên 85°C trong môi trường có khí argon trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký nhanh, thu được (2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5H-naphtho[c,g] cromeno [8,9-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat

(dưới dạng 180mg, hiệu suất 67%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₃H₅₁N₇O₇ 777,91; phát hiện [M+1]⁺: 778,84.

Metyl {2-[2-{9-[2-(1-{2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbammat:

Dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (196mg, 0,25mmol), etanol (3ml) và HCl đậm đặc (1ml) được đun nóng lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng rồi hòa tan phần chất thô trong DCM (6ml). Cô đặc dung dịch này và bổ sung dung dịch chứa axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (69mg, 0,33mmol) và COMU (124mg, 0,29mmol) trong DMF (4ml). Bổ sung vào dung dịch thu được diisopropyletylamin (130μl, 0,76mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), cô đặc và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 15 đến 45% ACN/nước + 0,1% TFA). Đông khô các phần sản phẩm, thu được để thu metyl {2-[2-{9-[2-(1-{2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbammat (dưới dạng 84mg, hiệu suất 39%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₂N₈O₈: 868,98; phát hiện [M+1]⁺: 870,11.

Ví dụ LS

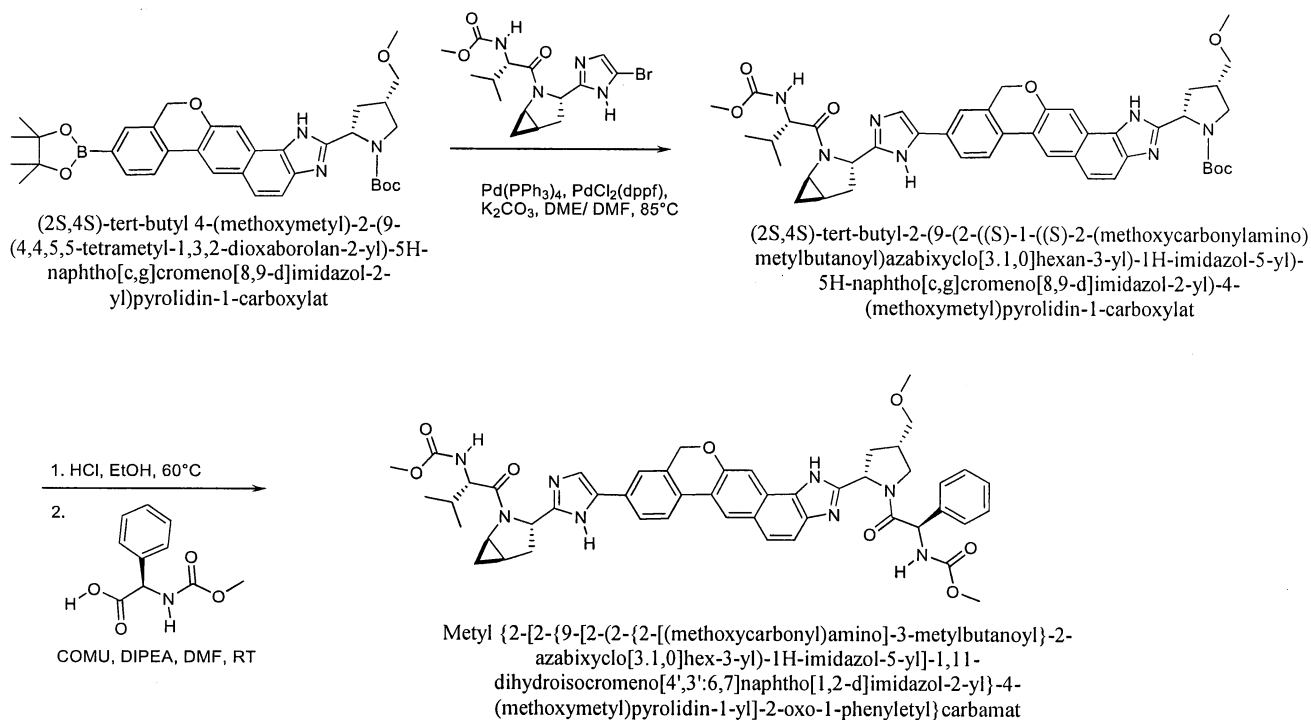


Metyl {1-[2-{9-[2-(1-{2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamát:

Dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (116mg, 0,15mmol), etanol (5ml) và HCl đậm đặc (1ml) được đun nóng lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng rồi hòa tan phần chất thô trong DCM (10ml). Cô đặc dung dịch này và bổ sung dung dịch chứa axit 2-methoxycarbonylamino-3-metylbutyric (38mg, 0,22mmol) và HATU (79mg, 0,21mmol) trong DMF (1,4ml). Bổ sung vào dung dịch thu được diisopropyletylamin (270µl, 1,5mmol). Sau khi khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), cô đặc và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 15 đến 45% ACN/nước + 0,1% TFA). Đông khô các phần sản phẩm, thu được metyl {1-[2-{9-[2-(1-{2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-4-

(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamat (dưới dạng 58mg, hiệu suất 13%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₅H₅₄N₈O₈: 834,96; phát hiện [M+1]⁺: 835,70.

Ví dụ LT



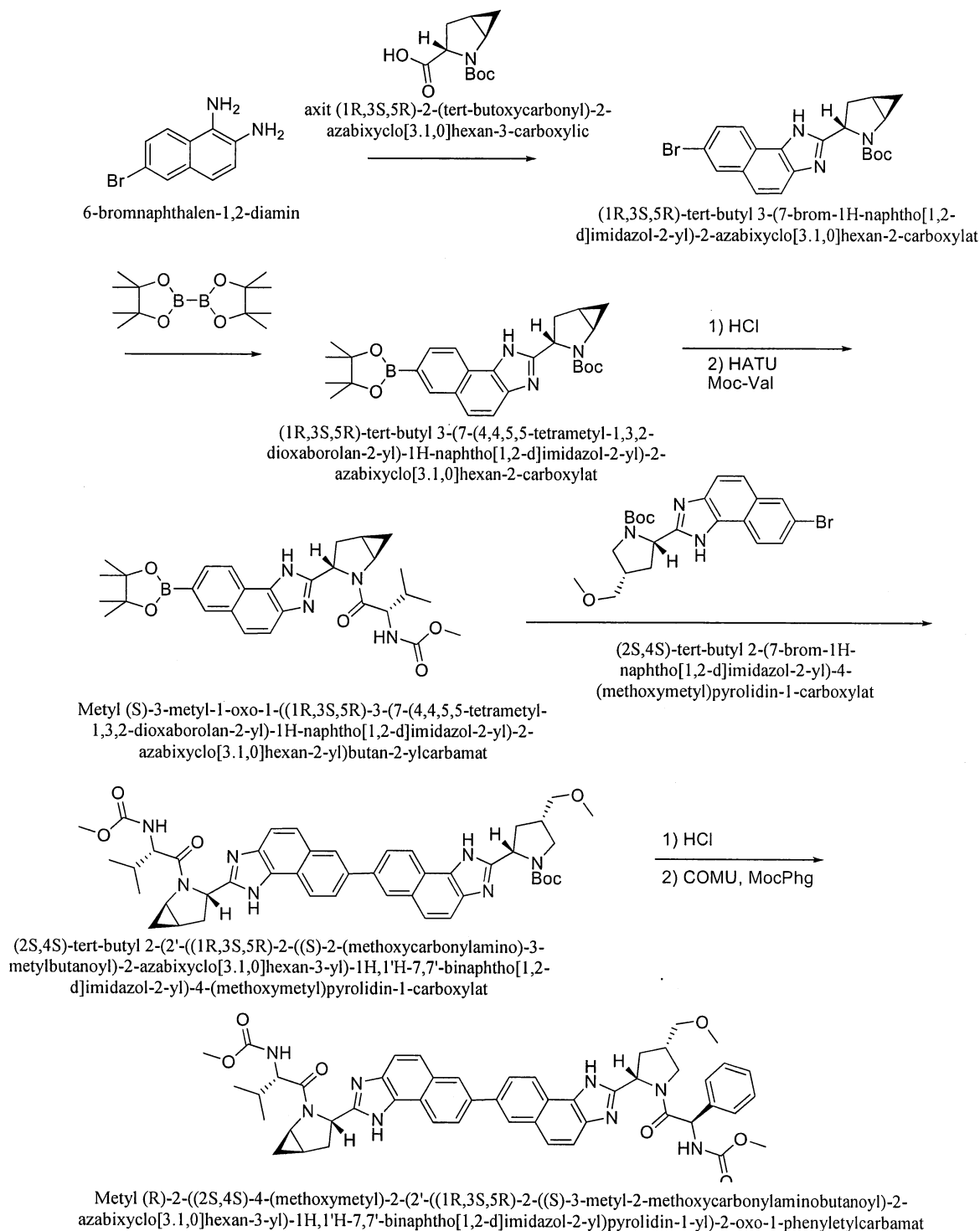
Cho dung dịch chứa kali carbonat (2M trong nước, 1,37ml, 2,7mmol) vào dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl 4-(methoxymetyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (557mg, 0,91mmol), metyl (S)-1-((1S,3S,5S)-3-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1,0]hexan-2-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (350mg, 0,91mmol) tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (53mg, 0,04mmol) và diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen]paladi(II) (67mg, 0,07mmol) trong hỗn hợp gồm 1,2-dimethoxyetan (11,0ml) và dimetylformamit (1,9ml). Khử khí hỗn hợp thu được rồi sau đó đun nóng lên 85°C trong môi trường có khí argon trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được (2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-

(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)azabixyclo[3.1,0]hexan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 271mg, hiệu suất 38%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₅₁N₇O₇. 789,92; phát hiện [M+1]⁺: 790,76.

Metyl {2-[2-{9-[2-(2-{2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}-2-azabixyclo[3.1,0]hex-3-yl)-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbammat:

Dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)azabixyclo[3.1,0]hexan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (196mg, 0,25mmol), etanol (3ml) và HCl đậm đặc (1ml) được đun nóng lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng rồi hòa tan phần chất thô trong DCM (6ml). Cô đặc dung dịch này rồi bổ sung dung dịch chứa axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (69mg, 0,33mmol) và COMU (124mg, 0,29mmol) trong DMF (4ml). Bổ sung vào dung dịch thu được diisopropyletylamin (130μl, 0,76mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), cô đặc và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 15 đến 45% ACN/nước + 0,1% TFA). Đông khô các phần sản phẩm, thu được metyl {2-[2-{9-[2-(2-{2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}-2-azabixyclo[3.1,0]hex-3-yl)-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbammat (dưới dạng 84mg, hiệu suất 39%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₂N₈O₈: 880,99; phát hiện [M+1]⁺: 882,09.

Ví dụ LU



(1R,3S,5R)-tert-butyl

3-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-

azabixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylat:

Cho DIPEA (10,8ml, 61,8mmol) vào dung dịch chứa axit (1R,3S,5R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylic (3,0g, 13,5mmol), 6-bromnaphthalen-1,2-diamin (3,1g, 13,1mmol), và HATU (5,6g, 14,7mmol) trong

CH₂Cl₂ (125ml). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ rồi cô đặc đến khô. Hòa tan phần dầu thô trong EtOAc rồi rửa bằng nước và dung dịch NaCl. Chiết lại lớp lỏng bằng EtOAc, và làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc đến khô. Tinh chế phần dầu thô bằng sắc ký trên silicagel (20 đến 100% EtOAc (5%MeOH)/Hexan).

Hòa tan phần chất trung gian thu được trong AcOH (125ml), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Cô đặc dung dịch và hòa tan phần dầu thô trong EtOAc. Rửa dung dịch bằng bicarbonat lỏng (bão hòa) và dung dịch NaCl. Chiết lại lớp lỏng bằng EtOAc và làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Tinh chế phần dầu thô bằng sắc ký trên silicagel (2 đến 5% MeOH/CH₂Cl₂), thu được (1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-2-carboxylat (dưới dạng 5,08g, hiệu suất 91%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₁H₂₂BrN₃O₂: 427,09 (M⁺); phát hiện: 428,71 (M+H⁺).

(1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-2-carboxylat:

Cho Pd(dppf)Cl₂ (0,18g, 0,3mmol) vào dung dịch chứa (1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-2-carboxylat (2,06g, 4,8mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,84g, 7,2mmol), KOAc (1,41g, 14,4mmol) trong 1,4-dioxan (50ml). Khử khí chất pha trộn loãng bằng agon trong 5 phút và đun nóng đến 80°C (nhiệt độ bên ngoài, bể dầu). Khuấy phản ứng ở 80°C trong 5 giờ, và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Pha loãng dung dịch với EtOAc rồi lọc qua phễu lọc celit. Sau khi cô đặc dung dịch, tinh chế phần dầu thô hai lần bằng sắc ký trên silicagel (cột đầu tiên: 25 đến 100% EtOAc(5%MeOH)/Hexan); cột thứ hai: 2 đến 5% MeOH/CH₂Cl₂), thu được (1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-2-carboxylat (dưới dạng 2,17g, hiệu suất 95%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₇H₃₄BN₃O₄: 475,26 (M⁺); phát hiện: 476,11 (M+H⁺).

Metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((1R,3S,5R)-3-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-2-yl)butan-2-ylcarbamát:

Cho HCl (4M trong 1,4-dioxan, 9,4ml, 37,6mmol) vào dung dịch chứa (1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-2-carboxylat (0,60g, 1,3mmol) trong hỗn hợp gồm CH₂Cl₂ (12,0ml) và MeOH (2,5ml). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ rồi cô đặc đến khô. Huyền phù sản phẩm trung gian thô trong CH₂Cl₂ (12ml). Bỏ sung tuần tự vào phản ứng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (0,25g, 1,4mmol), HATU (0,58g, 1,5mmol), và DIPEA (0,7ml, 4,0mmol). Sau đó khuấy dung dịch đồng nhất này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Pha loãng dung dịch với CH₂Cl₂ rồi rửa bằng HCl (lỏng, 1N) và bicarbonat lỏng (bão hòa). Chiết lại lớp lỏng bằng CH₂Cl₂ và làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Sau đó tinh chế phần dầu thô bằng sắc ký trên silicagel (30 đến 100% EtOAc(5%MeOH)/Hexan), thu được metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((1R,3S,5R)-3-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-2-yl)butan-2-ylcarbamát (dưới dạng 0,60g, hiệu suất 89%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₉H₃₇BN₄O₅: 532,29 (M⁺); phát hiện: 533,11 (M+H⁺).

(2S,4S)-tert-butyl 2-(2'-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat:

Cho Pd(PPh₃)₄ (0,08g, 0,07mmol) và K₃PO₄ (2M lỏng, 1,5ml, 3,0mmol) vào dung dịch chứa metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((1R,3S,5R)-3-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-2-yl)butan-2-ylcarbamát (0,60g, 1,1mmol) và (2S,4S)-tert-butyl 2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (0,46g, 1,0mmol) trong DME (5ml). Khử khí dung dịch thu được bằng agon trong 5 phút và đun nóng lên 80°C (nhiệt độ bên ngoài, bể dầu) trong 18 giờ. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với MeOH và CH₂Cl₂. Rửa dung dịch bằng nước và dung dịch NaCl, và chiết lại lớp lỏng bằng CH₂Cl₂ và MeOH (tỷ lệ

xấp xỉ 10:1). Lớp hữu cơ được kết hợp lại và làm khô bằng Na_2SO_4 rồi cô đặc. Tinh chế phân dầu thô bằng sắc ký trên silicagel (30 đến 100% EtOAc(10%MeOH)/Hexan đến 80% MeOH/EtOAc), thu được (2S,4S)-tert-butyl 2-(2'-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 0,79g, hiệu suất 71%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{45}\text{H}_{51}\text{N}_7\text{O}_6$: 785,39 (M^+); phát hiện: 786,61 ($\text{M}+\text{H}^+$).

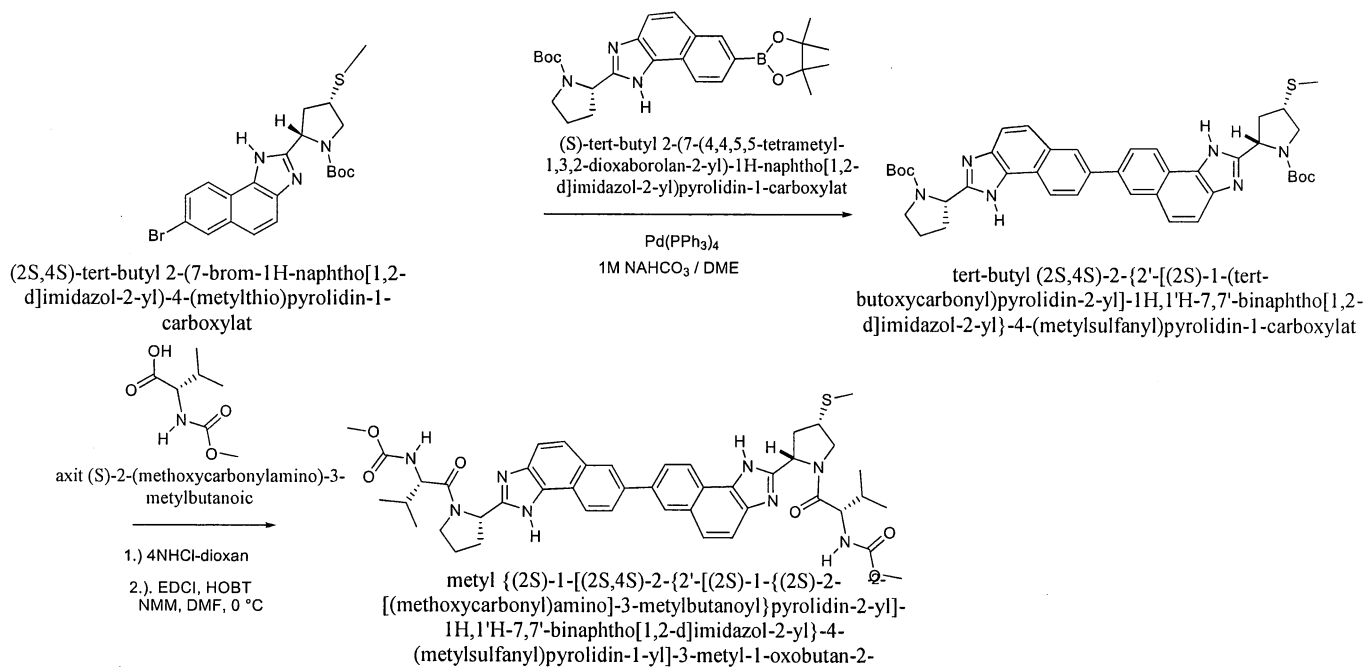
Metyl (R)-2-((2S,4S)-4-(methoxymetyl)-2-(2'-((1R,3S,5R)-2-((S)-3-metyl-2-methoxycarbonylamino)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamate:

Cho HCl (4M trong 1,4-dioxan, 2,5ml, 10,0mmol) vào dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl 2-(2'-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,40g, 0,5mmol) trong hỗn hợp gồm CH_2Cl_2 (6,0ml) và MeOH (1,0ml). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ rồi cô đặc đến khô. Tinh chế chất trung gian thô bằng HPLC điều chế (cột Gemini, 10-50% MeCN/nước với 0,1% TFA). Bazo hóa các phần kết hợp bằng bicarbonat lỏng (bảo hòa) và pha loãng với dung dịch NaCl. Chiết sản phẩm mong muốn bằng CH_2Cl_2 (3 lần). Làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 rồi cô đặc.

Hòa tan sản phẩm trung gian tan trong CH_2Cl_2 (2,5ml). Sau đó bổ sung axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (0,045g, 0,21mmol) và DIPEA (0,05ml, 0,28mmol) vào dung dịch. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống -40°C (nhiệt độ bên ngoài, bể MeCN/ CO_2 (rắn)). Sau đó bổ sung COMU (0,098g, 0,23mmol) rồi nâng nhiệt độ lên 0°C trong 1 giờ. Pha loãng dung dịch với DMF rồi cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (Cột Gemini, 10-60% MeCN/nước với 0,1% TFA) và kết hợp các phần mong muốn. Cô đặc dung dịch cho đến khi lớp lỏng được duy trì và bổ sung từ từ bicarbonat lỏng (bảo hòa) cho đến khi dung dịch là bazơ. Khuấy chất pha loãng tro thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và lọc. Làm khô lớp chất rắn thu được trong chân không, thu được metyl (R)-2-((2S,4S)-4-(methoxymetyl)-2-(2'-((1R,3S,5R)-2-((S)-3-metyl-2-methoxycarbonylamino)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamate.

azabixyclo[3.1,0]hexan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate (dưới dạng 0,14g, hiệu suất 75%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₀H₅₂N₈O₇: 876,40 (M⁺); phát hiện: 877,82 (M+H⁺).

Ví dụ LV



(2S,4S)-tert-butyl 2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methylthio)pyrrolidin-1-carboxylat được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự để điều chế (S)-tert-butyl 2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat, thay thế axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methylthio)pyrrolidin-2-carboxylic cho axit (S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carboxylic. Axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methylthio)pyrrolidin-2-carboxylic là hợp chất đã biết và có thể được điều chế bằng một trong số các phương pháp đã mô tả trong tài liệu sau đây: J.Med.Chem. 38(1996), 137-149; Bioorganic & Medicinal Chemistry 14(2006), 2253-2265.

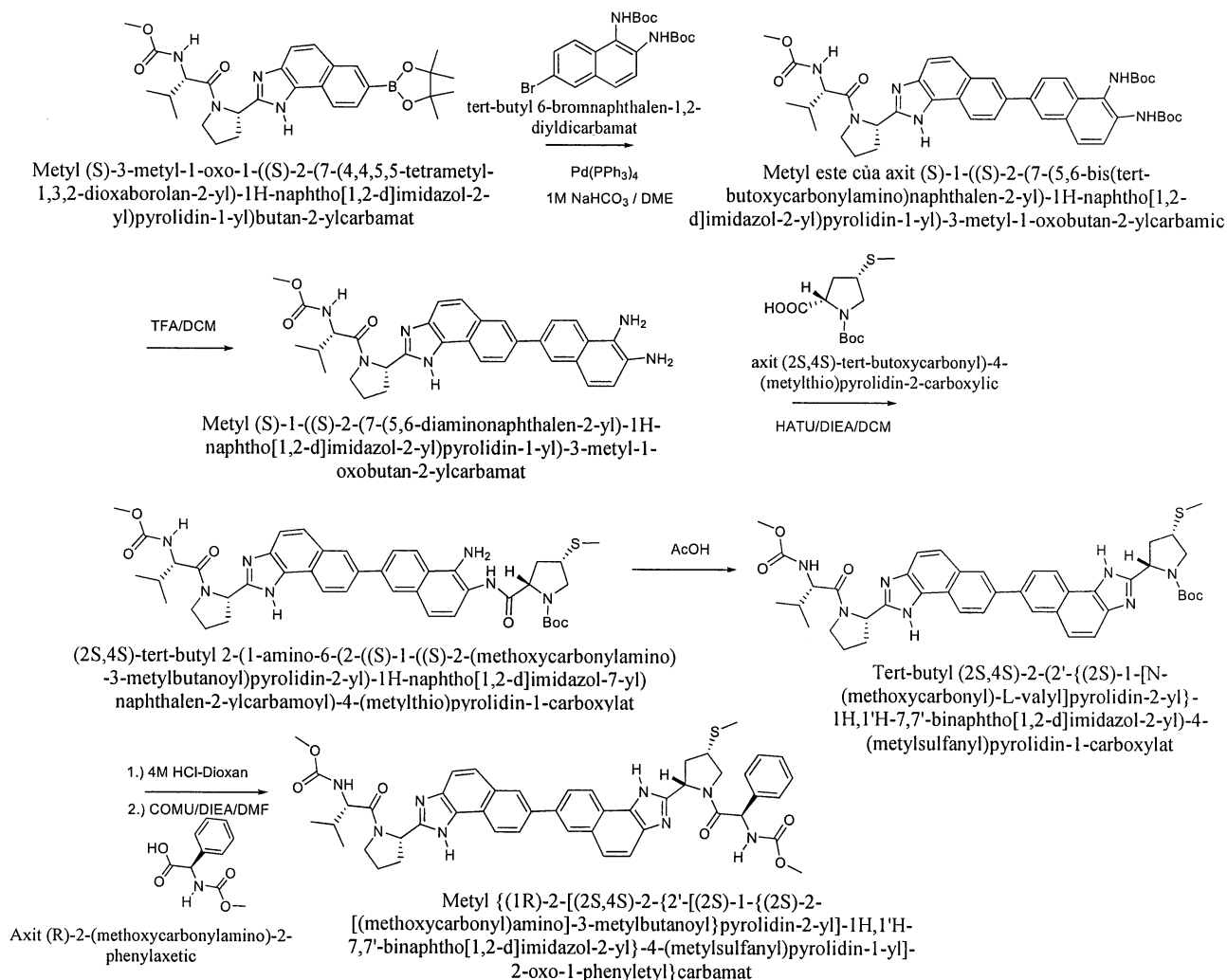
Cho DME (0,5ml) vào (2S,4S)-tert-butyl 2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methylthio)pyrrolidin-1-carboxylat (23mg, 0,05mmol), (S)-tert-butyl 2-(7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (30mg, 0,06mmol), Pd(PPh₃)₄ (9mg, 0,008mmol) và bổ sung 0,25ml dung dịch NaHCO₃ 1M lỏng. Sục phản ứng bằng khí argon và đun nóng lên 120°C trong thiết bị vi ba trong 0,5 giờ. Làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong

phòng rồi cô đặc. Bổ sung EtOAc rồi rửa bằng NaHCO₃ lỏng bão hòa (2 lần) và NaCl lỏng bão hòa (1 lần). Cô đặc lớp hữu cơ sau khi làm khô bằng natri sunphat và cho tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, thu được chất trung gian LV1 (5,5mg, dưới dạng 15%). MS (ESI) m/z 719 [M + H]⁺.

Cho HCl 4M trong dioxan (0,1ml) vào tert-butyl (2S,4S)-2-{2'-[(2S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-4-(metylsulfanyl)pyrrolidin-1-carboxylat (5mg, 0,007mmol) trong diclometan (0,1ml) và làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và sau đó khuấy trong 2 giờ. Sau đó cô đặc phản ứng trong chân không, thu được muối HCl.

Cho axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (2,8mg, 0,016mmol), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydroclorua (2,8mg, 0,015mmol) và hydroxybenzotriazol hydrat (HOBt) (2mg, 0,015mmol) vào muối HCl trong DMF (0,15ml). Làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C trong bể đá rồi bổ sung N-metylmorpholin (NMM)(4μl, 0,035mmol) từ một ống tiêm vào hỗn hợp. Khuấy phản ứng trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó tinh chế trực tiếp hỗn hợp thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, thu được methyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-{2'-[(2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-4-(metylsulfanyl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate dạng rắn màu trắng (dưới dạng 3,5mg, hiệu suất 60%). MS (ESI) m/z 833,35 [M + H]⁺.

Ví dụ LW



Methyl este của axitin (S)-1-((S)-2-(7-(5,6-bis(tert-butoxycarbonylamino)naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic:

Cho DME (1,5ml) vào methyl (S)-3-methyl-1-oxo-1-((S)-2-(7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate (190mg, 0,36mmol), tert-butyl 6-bromonaphthalen-1,2-diyl dicarbamat (205mg, 0,47mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (42mg, 0,036mmol) rồi bổ sung tiếp 1,08ml dung dịch NaHCO_3 1M lỏng. Sục khí phản ứng bằng argon và đun nóng lên 120°C trong thiết bị vi ba trong 0,5 giờ. Làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng rồi cô đặc. Bổ sung EtOAc rồi rửa bằng bão hòa NaHCO_3 lỏng (2 lần) và bão hòa NaCl lỏng (1 lần). Cô đặc lớp hữu cơ sau khi làm khô bằng natri sunphat và cho sắc ký trên silicagel với hệ dung môi rửa giải là etyl axetat và hexan ở gradient 40 đến 100% với cột ISCO

(12g silicagel). Sản phẩm chứa các phần được kết hợp và phần dung môi được loại bỏ dưới áp suất thấp, thu được sản phẩm mong muốn (dưới dạng 205mg, hiệu suất 75%). MS (ESI) m/z 752 $[M + H]^+$.

Metyl (S)-1-((S)-2-(7-(5,6-diaminonaphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát:

Cho TFA (0,5ml) vào metyl este của axit (S)-1-((S)-2-(7-(5,6-bis(tert-butoxycarbonylamino)naphthalen-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamic (165mg, 0,22mmol) trong diclometan (2,2ml) rồi khuấy phản ứng trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp, thu được hợp chất mong muốn là muối TFA.

(2S,4S)-tert-butyl 2-(1-amino-6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-ylcarbamoyl)-4-(metylthio)pyrrolidin-1-carboxylat:

Cho axit (2S,4S)-tert-butoxycarbonyl)-4-(metylthio)pyrrolidin-2-carboxylic (68mg, 0,26mmol), HATU (99mg, 0,26mmol) vào muối TFA trên đây trong DCM (2ml). Làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C trong bể đá rồi bổ sung diisopropyletylamin (192μl, 1,1mmol) từ một ống tiêm vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 0,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung EtOAc rồi rửa bằng NaHCO₃ lỏng bão hòa (2 lần) và NaCl lỏng bão hòa (1 lần). Cô đặc lớp hữu cơ sau khi làm khô bằng natri sunphat và cho sắc ký trên silicagel với hệ dung môi rửa giải là etyl axetat và hexan ở gradient 40 – 100% với cột ISCO (12g silicagel). Sản phẩm chứa các phần được kết hợp và loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp, thu được hợp chất mong muốn (dưới dạng 122mg, hiệu suất 70%). MS (ESI) m/z 795 $[M + H]^+$.

Tert-butyl (2S,4S)-2-(2'-{(2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(metylsulfanyl)pyrrolidin-1-carboxylat:

(2S,4S)-tert-butyl 2-(1-amino-6-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)naphthalen-2-ylcarbamoyl)-4-(metylthio)pyrrolidin-1-carboxylat (95mg, 0,12mmol) trong axit axetic (4ml) được khuấy trong 16 giờ. Cô đặc trong chân không và pha

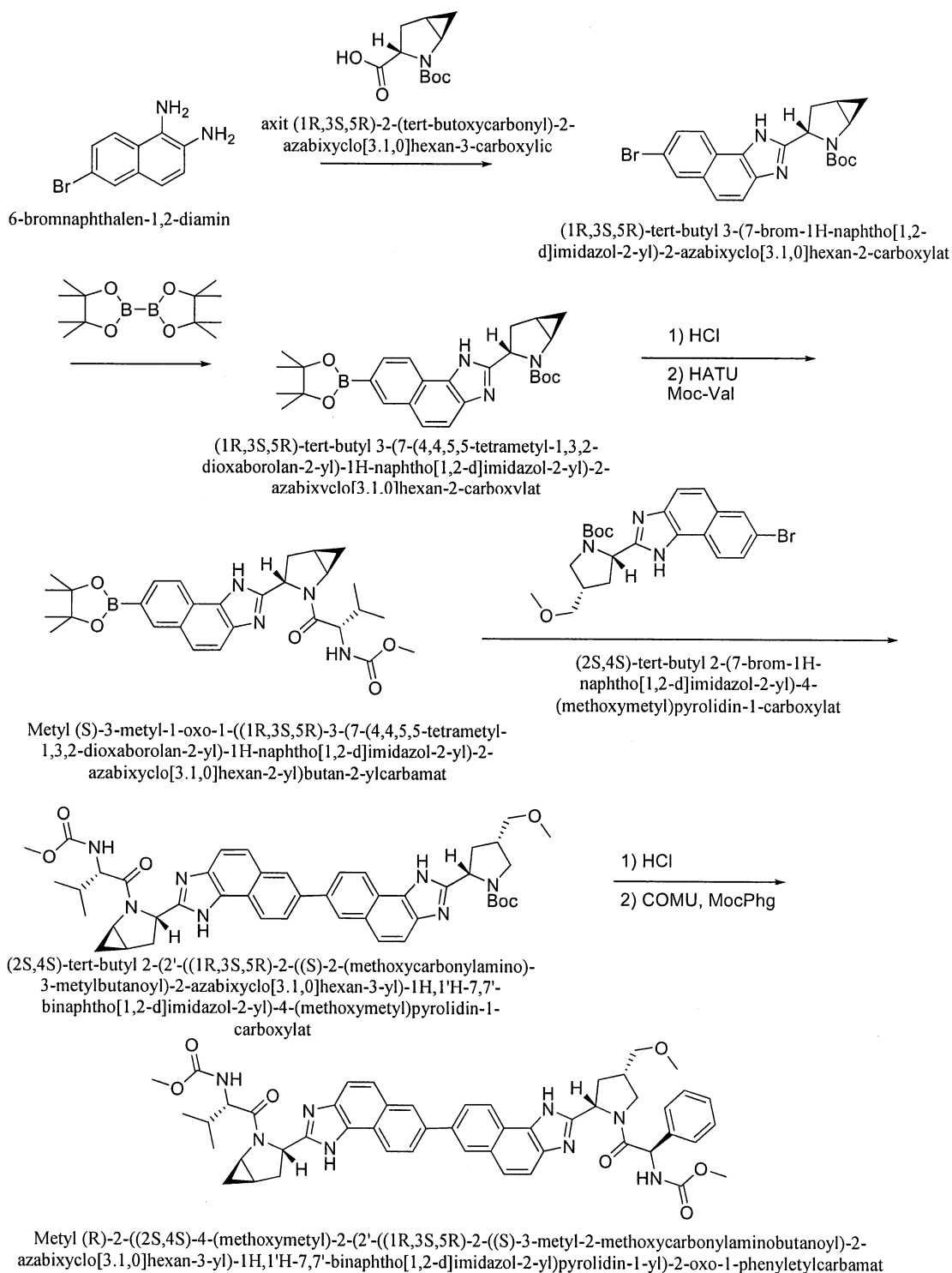
loãng với EtOAc, rửa bằng NaHCO₃ lỏng bão hòa (2 lần) và NaCl lỏng bão hòa (1 lần). Cô đặc lớp hữu cơ sau khi làm khô bằng natri sunphat và cho sắc ký trên silicagel với hệ dung môi rửa giải là etyl axetat và hexan ở gradient 40 – 100% với cột ISCO (12g silicagel). Sản phẩm chứa các phần được kết hợp và loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp, thu được tert-butyl (2S,4S)-2-(2'-{(2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(metylsulfanyl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 50mg, hiệu suất 54%). MS (ESI) *m/z* 777 [M + H]⁺.

Metyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-{2'-[(2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-4-(metylsulfanyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbamate:

Cho HCl 4M trong dioxan (0,1ml) vào tert-butyl (2S,4S)-2-(2'-{(2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(metylsulfanyl)pyrrolidin-1-carboxylat (15mg, 0,02mmol) trong metanol (0,1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ. Sau khi cô đặc trong chân không, thu được muối HCl.

Muối HCl này trong DMF (0,2ml) được bổ sung axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (5mg, 0,024mmol), COMU (10mg, 0,024mmol) và làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C trong bể đá và bổ sung diisopropyletylamin (11μl, 0,06mmol) từ một ống tiêm vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó tinh chế trực tiếp hỗn hợp thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, thu được metyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-{2'-[(2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-4-(metylsulfanyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbamate, là chất rắn màu trắng (dưới dạng 8mg, hiệu suất 50%). MS (ESI) *m/z* 867,58[M + H]⁺.

Ví dụ LX



(1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylat:

Cho DIPEA (10,8ml, 61,8mmol) vào dung dịch chứa axit (1R,3S,5R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylic (3,0g, 13,5mmol), 6-

bromnaphthalen-1,2-diamin (3,1g, 13,1mmol), và HATU (5,6g, 14,7mmol) trong CH_2Cl_2 (125ml). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ rồi cô đặc đến khô. Hòa tan phần dầu thô trong EtOAc rồi rửa bằng nước và dung dịch NaCl. Chiết lại lớp lỏng bằng EtOAc, và làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 rồi cô đặc đến khô. Tinh chế phần dầu thô bằng sắc ký trên silicagel (20 đến 100% EtOAc(5%MeOH)/Hexan).

Hòa tan sản phẩm trung gian thu được trong AcOH (125ml), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Cô đặc dung dịch và hòa tan phần dầu thô trong EtOAc. Rửa dung dịch bằng bicarbonat lỏng (bão hòa) và dung dịch NaCl. Chiết lại lớp lỏng bằng EtOAc và làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 rồi cô đặc. Tinh chế phần dầu thô bằng sắc ký trên silicagel (2 đến 5% MeOH/ CH_2Cl_2), thu được (1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-2-carboxylat (dưới dạng 5,08g, hiệu suất 91%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 427,09 (M^+); phát hiện: 428,71 ($\text{M}+\text{H}^+$).

(1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-2-carboxylat:

Cho $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,18g, 0,3mmol) vào dung dịch chứa (1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-2-carboxylat (2,06g, 4,8mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,84mg, 7,2mmol), KOAc (1,41g, 14,4mmol) trong 1,4-dioxan (50ml). Khử khí chất pha trộn loãng bằng khí argon trong 5 phút và đun nóng lên 80°C (nhiệt độ bên ngoài, bể dầu). Khuấy phản ứng ở 80°C trong 5 giờ, và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Pha loãng dung dịch với EtOAc rồi lọc qua phễu lọc celit. Sau khi cô đặc dung dịch, tinh chế phần dầu thô hai lần bằng sắc ký trên silicagel (cột thứ nhất: 25 đến 100% EtOAc(5%MeOH)/Hexan); cột thứ hai: 2 đến 5% MeOH/ CH_2Cl_2), thu được (1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-2-carboxylat (dưới dạng 2,17g, hiệu suất 95%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{BN}_3\text{O}_4$: 475,26 (M^+); phát hiện: 476,11 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((1R,3S,5R)-3-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-2-yl)butan-2-ylcarbamát:

Cho HCl (4M trong 1,4-dioxan, 9,4ml, 37,6mmol) vào dung dịch chứa (1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-2-carboxylat (0,60g, 1,3mmol) trong hỗn hợp gồm CH₂Cl₂ (12,0ml) và MeOH (2,5ml). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ rồi cô đặc đến khô. Huyền phù chất trung gian thô trong CH₂Cl₂ (12ml). Bổ sung tuần tự axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (0,25g, 1,4mmol), HATU (0,58g, 1,5mmol), và DIPEA (0,7ml, 4,0mmol) vào phản ứng. Sau đó khuấy dung dịch đồng nhất này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Pha loãng dung dịch với CH₂Cl₂ rồi rửa bằng HCl (lỏng, 1N) và bicarbonat lỏng (bão hòa). Chiết lại lớp lỏng bằng CH₂Cl₂ và làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Sau đó tinh chế phần dầu thô bằng sắc ký trên silicagel (30 đến 100% EtOAc(5%MeOH)/Hexan), thu được metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((1R,3S,5R)-3-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-2-yl)butan-2-ylcarbamát (dưới dạng 0,60g, hiệu suất 89%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₉H₃₇BN₄O₅: 532,29 (M⁺); phát hiện: 533,11 (M+H⁺).

(2S,4S)-tert-butyl 2-(2'-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Cho Pd(PPh₃)₄ (0,08g, 0,07mmol) và K₃PO₄ (2M lỏng, 1,5ml, 3,0mmol) vào dung dịch chứa metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((1R,3S,5R)-3-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-2-yl)butan-2-ylcarbamát (0,60g, 1,1mmol) và (2S,4S)-tert-butyl 2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,46g, 1,0mmol) trong DME (5ml). Khử khí dung dịch thu được bằng agon trong 5 phút và đun nóng lên 80°C (nhiệt độ bên ngoài, bể dầu) trong 18 giờ. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với MeOH và CH₂Cl₂. Rửa dung dịch bằng nước và dung dịch NaCl, và chiết lại lớp lỏng bằng CH₂Cl₂ và MeOH (theo

tỷ lệ xấp xỉ 10:1). Lớp hữu cơ được kết hợp lại và làm khô bằng Na_2SO_4 rồi cô đặc. Tinh chế phần đầu thô bằng sắc ký trên silicagel (30 đến 100% EtOAc(10%MeOH)/Hexan đến 80% MeOH/EtOAc), thu được (2S,4S)-tert-butyl 2-(2'-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 0,79g, hiệu suất 71%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{45}\text{H}_{51}\text{N}_7\text{O}_6$: 785,39 (M^+); phát hiện: 786,61 ($\text{M}+\text{H}^+$).

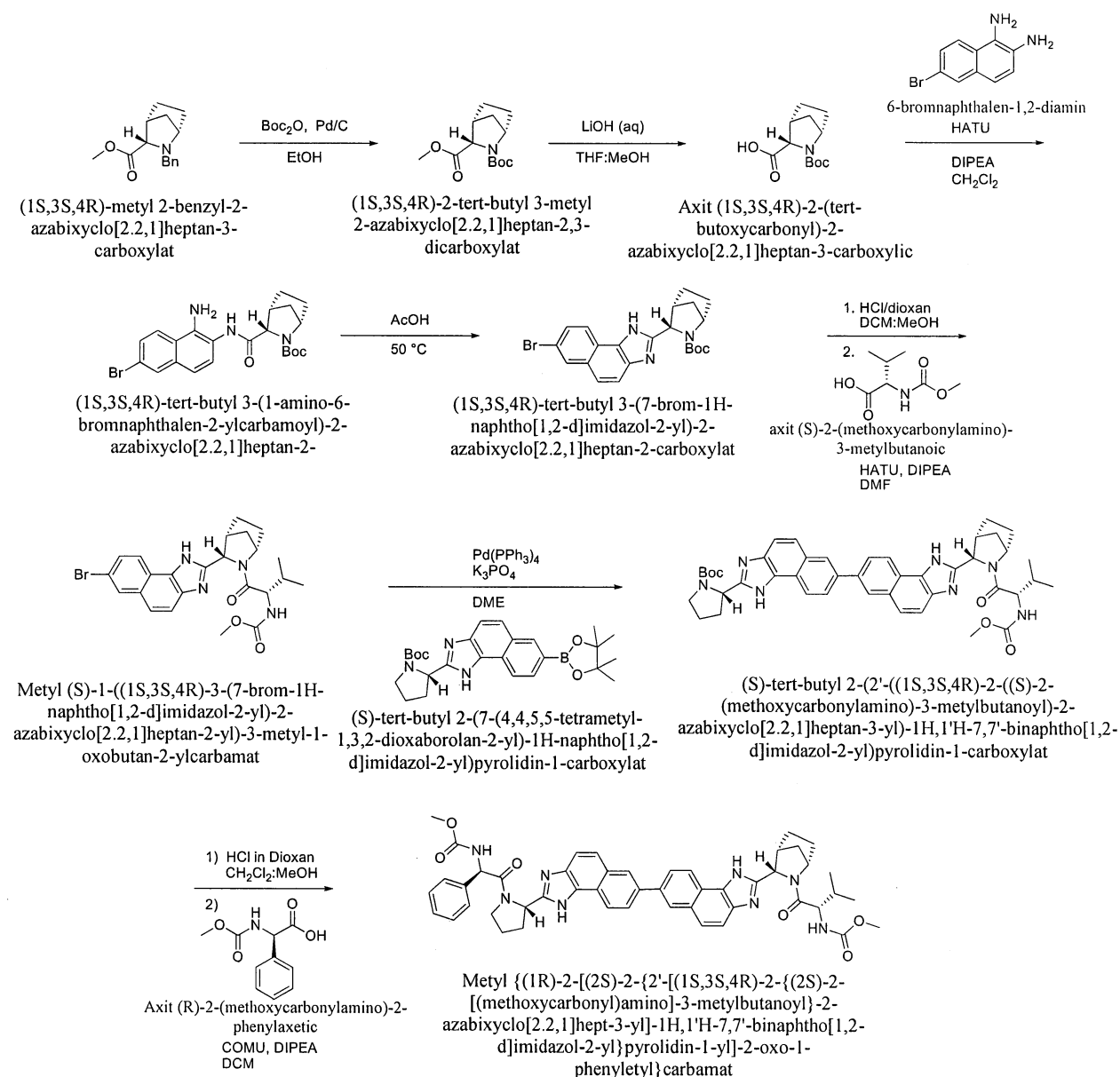
Metyl (R)-2-((2S,4S)-4-(methoxymethyl)-2-(2'-((1R,3S,5R)-2-((S)-3-methyl-2-methoxycarbonylamino)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate:

Cho HCl (4M trong 1,4-dioxan, 2,5ml, 10,0mmol) vào dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl 2-(2'-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,40g, 0,5mmol) trong hỗn hợp gồm CH_2Cl_2 (6,0ml) và MeOH (1,0ml). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ rồi cô đặc đến khô. Tinh chế chất trung gian thô bằng HPLC điều chế (cột Gemini, 10-50% MeCN/nước với 0,1% TFA). Bazo hóa các phần kết hợp bằng bicarbonat lỏng (bão hòa) và pha loãng với dung dịch NaCl. Chiết sản phẩm mong muốn bằng CH_2Cl_2 (3 lần). Làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 rồi cô đặc.

Hòa tan sản phẩm trung gian tan trong CH_2Cl_2 (2,5ml). Sau đó bổ sung axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylacetic (0,045g, 0,21mmol) và DIPEA (0,05ml, 0,28mmol) vào dung dịch. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống -40°C (nhiệt độ bên ngoài, bể MeCN/ CO_2 (rắn)). Sau đó bổ sung COMU (0,098g, 0,23mmol) rồi từ từ nâng nhiệt độ phản ứng lên 0°C trong 1 giờ. Pha loãng dung dịch với DMF rồi cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (cột Gemini, 10-60% MeCN/nước với 0,1% TFA) và các phần mong muốn được kết hợp. Cô đặc dung dịch đến khi tạo thành lớp lỏng thì bổ sung từ từ bicarbonat lỏng (bão hòa) cho đến khi dung dịch là bazơ. Khuấy phần chất pha loãng trở thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và lọc. Làm khô lớp chất rắn thu được trong chân không, thu được metyl (R)-2-((2S,4S)-4-(methoxymethyl)-2-(2'-((1R,3S,5R)-2-((S)-3-methyl-2-methoxycarbonylamino)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-

1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate (dưới dạng 0,14g, hiệu suất 75%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₀H₅₂N₈O₇: 876,40 (M⁺); phát hiện: 877,82 (M+H⁺). ¹H-NMR: 400 MHz, (MeOD) δ: (Hỗn hợp của rotomer) 8,57 (m, 1H), 8,28 (m, 2H), 7,97 (s, 2H), 7,75 (m, 4H), 7,38 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 5,31 (m, 2H), 4,61 (d, 1H), 3,77 (m, 3H), 3,65 (s, 6H), 3,46 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,57 (m, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,13 (m, 1H), 1,00 (d, 3H), 0,89 (d, 3H), 0,84 (m, 1H).

Ví dụ LY



(1S,3S,4R)-metyl 2-benzyl-2-azabicyclo[2.2,1]heptan-3-carboxylat:

(1S,3S,4R)-metyl 2-benzyl-2-azabicyclo[2.2,1]heptan-3-carboxylat được điều chế như mô tả trong Org Lett 1999, 1, 1595-1597.

(1S,3S,4R)-2-tert-butyl 3-methyl 2-azabixyclo[2.2,1]heptan-2,3-dicarboxylat:

(1S,3S,4R)-methyl 2-benzyl-2-azabixyclo[2.2,1]heptan-3-carboxylat (2,9g, 11,82mmol) và boc anhydrit (3,8g, 17,75mmol) được bổ sung vào 10% paladi trên cacbon (0,118g) trong etanol (50ml). Khuấy phản ứng trong môi trường khí hydro trong 16 giờ. Cho đến khi hoàn thành, rửa phản ứng với nitơ, lọc thông qua một phễu chứa đất mùn và tinh chế bằng sắc ký pha thường (12-33% etyl axetat trong hexan), thu được (1S,3S,4R)-2-tert-butyl 3-methyl 2-azabixyclo[2.2,1]heptan-2,3-dicarboxylat (dưới dạng 2,67g, hiệu suất 87%) là chất dầu trong. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, hỗn hợp của rotomer, được báo cáo chính) δ 4,36 (s, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,74 (s, 1H), 1,85 – 1,73 (m, 1H), 1,70 – 1,54 (m, 2H), 1,48 – 1,40 (m, 3H), 1,37 (s, 9H).

Axit (1S,3S,4R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-2-azabixyclo[2.2,1]heptan-3-carboxylic:

Cho liti hydroxit lỏng (1M, 8,2ml, 8,2mmol) vào dung dịch chứa (1S,3S,4R)-2-tert-butyl 3-methyl 2-azabixyclo[2.2,1]heptan-2,3-dicarboxylat (1,67g, 6,54mmol) trong THF:MeOH (41ml:13ml) rồi khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi hoàn thành, cô đặc phản ứng trong chân không, pha loãng với etyl axetat rồi rửa bằng HCl 1N. Chiết lại lớp lỏng bằng etyl axetat. Làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng natri sunphat, lọc rồi cô đặc, thu được (1S,3S,4R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-2-azabixyclo[2.2,1]heptan-3-carboxylic axit (1,36g, 86%). ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6,43 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,74 (d, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,36 – 3,18 (m, 3H), 3,17 – 3,06 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,97 (s, 6H).

(1S,3S,4R)-tert-butyl 3-(1-amino-6-bromnaphthalen-2-ylcarbamoyl)-2-azabixyclo[2.2,1]heptan-2-carboxylat:

Cho DIPEA (3,98ml, 22,79mmol) vào dung dịch chứa 6-bromnaphthalen-1,2-diamin (1,08g, 4,56mmol), và axit (1S,3S,4R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-2-azabixyclo[2.2,1]heptan-3-carboxylic (1,10g, 4,56mmol) và HATU (2,08g, 5,47mmol) trong metylen clorua (45ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, cô đặc phản ứng trong chân không, pha loãng với etyl axetat rồi rửa bằng nước. Chiết lại lớp lỏng bằng etyl axetat 2 lần. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch NaCl, cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký pha thường (30-80% etyl axetat

(5%MeOH) trong hexan), thu được (1S,3S,4R)-tert-butyl 3-(1-amino-6-bromnaphthalen-2-ylcarbamoyl)-2-azabixyclo[2.2,1]heptan-2-carboxylat (dưới dạng 2,01g, hiệu suất 95%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₂H₂₆BrN₃O₃: 459,12 (M⁺); phát hiện: 460,9 (M+H⁺).

(1S,3S,4R)-tert-butyl 3-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2,1]heptan-2-carboxylat:

(1S,3S,4R)-tert-butyl 3-(1-amino-6-bromnaphthalen-2-ylcarbamoyl)-2-azabixyclo[2.2,1]heptan-2-carboxylat (2,01g, 4,36mmol) được huyền phù trong AcOH (8,73ml, 152,7mmol) và đun nóng sơ bộ đến 50°C trong bể dầu. Khuấy phản huyền phù ở 50°C trong 4 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat và bổ sung từ từ NaOH lỏng (6M, 25,4ml, 152,7mmol) rồi khuấy. Các lớp được tách rồi chiết trở lại lớp nước bằng etyl axetat hai lần. Làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng natri sunphat và cô đặc trong chân không. Tinh chế lớp dầu thu được bằng sắc ký pha thường (30-55-100% etyl axetat(5%MeOH) trong hexan), thu được (1S,3S,4R)-tert-butyl 3-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2,1]heptan-2-carboxylat (dưới dạng 1,8g, hiệu suất 93%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₂H₂₄BrN₃O₂: 441,11 (M⁺); phát hiện: 442,7 (M+H⁺).

Metyl (S)-1-((1S,3S,4R)-3-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2,1]heptan-2-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate:

Hydro clorua trong dung dịch dioxan (4N, 6,78ml, 27,18mmol) được thêm vào (1S,3S,4R)-tert-butyl 3-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2,1]heptan-2-carboxylat (0,80g, 1,81mmol) trong metylen clorua: metanol (theo tỷ lệ 18,1ml : 3,6ml). Khuấy thể vẫn ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Sau khi hoàn thành bằng LCMS, cô đặc phản ứng đến khô và phần sản phẩm thô (giả định 1,81mmol) được huyền phù trong metylen clorua (18ml). Bổ sung thêm axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (0,38g, 2,17mmol) và DIPEA (1,58ml, 9,04mmol). Bổ sung tiếp HATU (1,03g, 2,71mmol) rồi khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành, pha loãng phản ứng thô trong metylen clorua rồi rửa bằng HCl 1N, và natri bicarbonat lỏng. Cô đặc lớp hữu cơ và

tinh chế bằng sắc ký pha thường (40-80% etyl axetat (5%metanol) trong hexan), thu được metyl (S)-1-((1S,3S,4R)-3-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2,1]heptan-2-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (dưới dạng 0,949mg, hiệu suất trên 99%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₄H₂₇BrN₄O₃: 498,13 (M⁺); phát hiện: 498,9 (M+H⁺).

(S)-tert-butyl 2-(2'-((1S,3S,4R)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-2-azabixyclo[2.2,1]heptan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat:

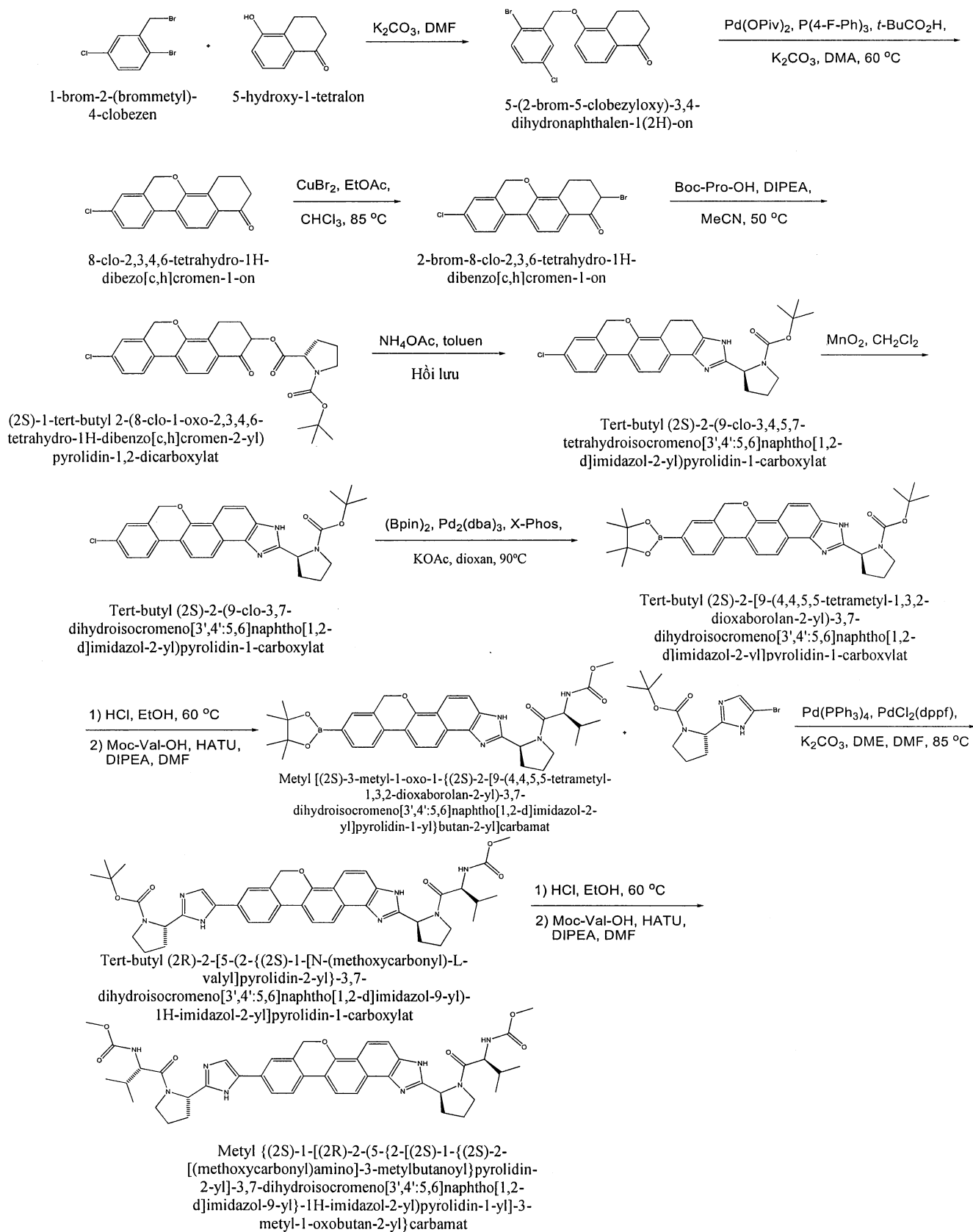
Metyl (S)-1-((1S,3S,4R)-3-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[2.2,1]heptan-2-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (0,300g, 0,601mmol), (S)-tert-butyl 2-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (0,334g, 0,721mmol) và kali phosphat lỏng (2M, 0,901ml, 1,802mmol) được huyền phù trong 1,2-dimethoxyetan (3,00ml) rồi vẩy khí agon trong 30 phút. Bổ sung paladi tetrakis triphenylphosphin (0,069g, 0,060mmol) rồi đậy nắp phản ứng và đun nóng sơ bộ ở 80°C trong bể dầu. Đun nóng phản ứng trong 18 giờ và khuấy tuần tự ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Sau khi hoàn thành, pha loãng phản ứng với etyl axetat rồi rửa bằng dung dịch NaCl. Tinh chế lớp hữu cơ cô đặc bằng sắc ký pha thường (40-100% etyl axetat (10%MeOH) trong hexan), thu được (S)-tert-butyl 2-(2'-((1S,3S,4R)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-2-azabixyclo[2.2,1]heptan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 0,305g, hiệu suất 67%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₄₉N₇O₅: 755,38 (M⁺); phát hiện: 756,8 (M+H⁺).

Metyl {(1R)-2-[(2S)-2-{2'-[(1S,3S,4R)-2-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}-2-azabixyclo[2.2,1]hept-3-yl]-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbammat:

Hydro clorua trong dung dịch dioxan (4N, 1,51ml, 6,05mmol) được cho vào vào dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-(2'-((1S,3S,4R)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-2-azabixyclo[2.2,1]heptan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (0,305g, 0,403mmol) trong metylen clorua:metanol (theo tỷ lệ 4,0ml:0,80ml). Khuấy thể vẫn ở nhiệt độ trong

phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành bằng LCMS, cô đặc phản ứng đến khô và phần sản phẩm thô (giả định 0,403mmol) được huyền phù trong metylen clorua (4ml). Bổ sung axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylacetic (0,093g, 0,484mmol) và DIPEA (0,282ml, 1,61mmol) và làm lạnh hỗn hợp loãng xuống -40°C trong bể đá khô/bể axetonitril ở ngoài. Bổ sung COMU (0,259g, 0,605mmol) ở -40°C và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ giảm trong một giờ. Sau khi hoàn thành, pha loãng phản ứng thô với DMF và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC pha đảo (Gilson, gemini, 10-45% axetonitril/nước với 0,1% chất biến đổi TFA). Sản phẩm chứa các phần được kết hợp và cô đặc đến khi tạo thành lớp lỏng. Bổ sung natri bicarbonat lỏng vào hỗn hợp sản phẩm lỏng đến khi pH đạt 7-8 (đo bằng giấy pH) rồi thu lấy phần kết tủa. Lọc kết tủa và làm khô chân không trong 18 giờ, thu được methyl {(1R)-2-[(2S)-2-{2'-[(1S,3S,4R)-2-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate (dưới dạng 0,180g, hiệu suất 53%) là chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₀N₈O₆: 846,39 (M⁺); phát hiện: 847,8 (M+H⁺).

Ví dụ LZ



5-(2-brom-5-clobenzyloxy)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-on:

Cho kali carbonat (3,5g, 25,1mmol) vào dung dịch đã được khuấy chứa 5-hydroxy-1-tetralon (2,0g, 12,3mmol) và 1-brom-2-(brommetyl)-4-clobenzen (3,6g,

12,7mmol) trong dimetylformamit (125ml). Khuấy phản ứng trong môi trường khí agon trong một giờ sau đó pha loãng với etyl axetat (1l). Rửa lớp hữu cơ 3 lần bằng nước và 1 lần bằng dung dịch NaCl. Sau đó làm khô lớp hữu cơ bằng magie sunphat, lọc rồi cô đặc. Bổ sung metanol (100ml) vào phần dầu thu được rồi và khuấy mạnh thể vẩn tống 30 phút. 5-(2-brom-5-clobenzyloxy)-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-on (4,25g, hiệu suất 94%) đã được tách ra bằng cách lọc.

8-clo-2,3,4,6-tetrahydro-1*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-1-on:

Cho dung dịch chứa 5-(2-brom-5-clobenzyloxy)-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-on (1,61g, 4,4mmol) trong dimethyaxetamit (23ml) vào bình chứa paladi(II) pivalat (68mg, 0,22mmol), tri(4-flophenyl)phosphin (70mg, 0,22mmol), axit pivalic (135mg, 1,3mmol) và kali carbonat (1,83g, 13,1mmol). Làm bay hơi nước trong bình rồi thay thế bằng 5 lần khí agon và sau đó khuấy trong môi trường có khí agon ở 60°C trong 24 giờ. Đổ phản ứng trực tiếp vào cột silicagel và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (Hexan/DCM), thu được 8-clo-2,3,4,6-tetrahydro-1*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-1-on (dưới dạng 1,22g, hiệu suất 97%) là chất rắn màu trắng nhờ.

2-brom-8-clo-2,3,4,6-tetrahydro-1*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-1-on:

Cho đồng(II) bromua (4,65g, 19,9mmol) vào hỗn hợp gồm 8-clo-2,3,4,6-tetrahydro-1*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-1-on (2,58g, 9,1mmol) trong cloform (9,1ml) và etyl axetat (9,1ml). Phản ứng được đun nóng lên 80°C trong 5 giờ và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp với diclometan và rửa hai lần với dung dịch amoni clorua lỏng bão hòa và amoni hydroxit lỏng (~28%) theo tỷ lệ 5:1, và rửa một lần nữa bằng nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng magie sunphat, lọc rồi cô đặc. Tinh chế chất thô bằng sắc ký cột nhanh (Hexan/DCM), thu được 2-brom-8-clo-2,3,4,6-tetrahydro-1*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-1-on (dưới dạng 2,45g, hiệu suất 75%).

(2*S*)-1-*tert*-butyl 2-(8-clo-1-oxo-2,3,4,6-tetrahydro-1*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl)pyrolidin-1,2-dicarboxylat:

Cho diisopropyletylamin (1,5ml, 8,7mmol) vào dung dịch chứa 2-brom-8-clo-2,3,4,6-tetrahydro-1*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-1-on (1,05g, 2,9mmol) và Boc-Pro-OH

(1,75g, 8,1mmol) trong axetonitril (9,0ml). Khuấy dung dịch trong môi trường có chứa agon ở 50°C trong 2 giờ. Bổ sung Boc-Pro-OH (620mg, 2,9mmol) bên ngoài và diisopropyletylamin (0,5ml, 2,9mmol) và khuấy phản ứng ở 50°C trong 16 giờ. Làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng magie sunphat rồi cô đặc. Tinh chế chất thô bằng sắc ký cột nhanh và sản phẩm (2*S*)-1-*tert*-butyl 2-(8-clo-1-oxo-2,3,4,6-tetrahydro-1*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl) pyrrolidin-1,2-dicarboxylat được tách ra là hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang (dưới dạng 0,99g, hiệu suất 69%).

Tert-butyl (2*S*)-2-(9-clo-3,4,5,7-tetrahydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-*d*]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Cho amoni axetat (7g, 91mmol) vào dung dịch chứa (2*S*)-1-*tert*-butyl 2-(8-clo-1-oxo-2,3,4,6-tetrahydro-1*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl) pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (2,2g, 4,4mmol) trong toluen (40ml). Đun hồi lưu nhanh phản ứng trong 3 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng magie sunphat rồi cô đặc. Tinh chế chất thô bằng sắc ký cột nhanh, thu được tert-butyl (2*S*)-2-(9-clo-3,4,5,7-tetrahydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-*d*]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 1,13g, hiệu suất 54%) cũng như phục hồi (2*S*)-1-*tert*-butyl 2-(8-clo-1-oxo-2,3,4,6-tetrahydro-1*H*-dibenzo[*c,h*]cromen-2-yl) pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (dưới dạng 0,8g, hiệu suất 36%).). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₂₇H₂₈N₃O₃: 477,98; phát hiện [M+1]⁺: 478,54.

Tert-butyl (2*S*)-2-(9-clo-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-*d*]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Cho mangan(IV) oxit (15g, 198mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian tert-butyl (2*S*)-2-(9-clo-3,4,5,7-tetrahydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-*d*]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,43g, 3,0mmol) trong diclometan (30ml). Khuấy hỗn hợp trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng sau đó lọc qua phễu lọc celit. MnO₂ được rửa bằng diclometan và cô đặc toàn bộ phần lọc, thu được tert-butyl (2*S*)-2-(9-clo-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-*d*]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới

dạng 1,37g, hiệu suất 96%). Chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Tert-butyl (2S)-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat:

Cho bis(pinacolato)diboron (1,5g, 5,9mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (110mg, 0,12mmol), X-Phos (145mg, 0,30mmol) và kali axetat (870mg, 8,9mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (2S)-2-(9-clo-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,4g, 2,9mmol) trong dioxan (20ml). Khử khí hỗn hợp bằng dòng khí argon trong 10 phút. Đun nóng phản ứng đã được khử khí ở 90°C trong 2,5 giờ sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô bằng magie sunphat rồi cô đặc. Tinh chế chất thô bằng sắc ký cột nhanh (DCM/EtOAc), thu được tert-butyl (2S)-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 1,5g, hiệu suất 90%).

Metyl [(2S)-3-metyl-1-oxo-1-{(2S)-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}butan-2-yl]carbamat:

Dung dịch chứa tert-butyl (2S)-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat (0,98g, 1,7mmol), HCl đậm đặc (2ml) và ethanol (20ml) được đun nóng đến 60°C trong 2 giờ. Cô đặc phản ứng và hòa tan trong một lượng nhỏ metanol. Bổ sung một lượng diclometan tương đương rồi cô đặc lại dung dịch. Bổ sung diclometan vào phần cặn thu được rồi cô đặc thêm hai lần nữa. Hòa tan phần chất thô trong dimetylformamit (17ml). Bổ sung vào dung dịch này axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (455mg, 2,6mmol), HATU (955mg, 2,5mmol) và diisopropyletylamin (3ml, 17mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ sau đó pha loãng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước (2 lần) và dung dịch NaCl, làm khô bằng magie sunphat rồi cô đặc. Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh, thu được chất trung gian methyl [(2S)-3-metyl-1-oxo-1-{(2S)-2-

[9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrolidin-1-yl}butan-2-yl]carbamat (dưới dạng 780mg, hiệu suất 72% qua 2 bước).

Tert-butyl (2R)-2-[5-(2-{(2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrolidin-2-yl}-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrolidin-1-carboxylat:

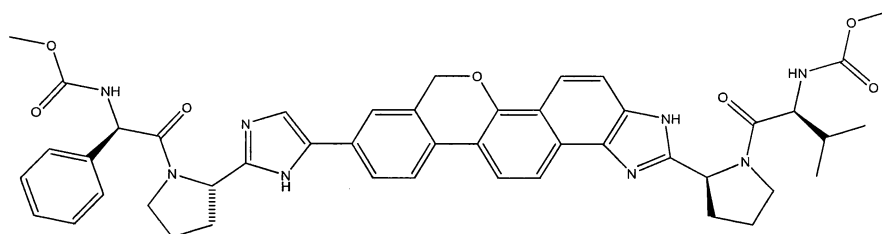
Hỗn hợp gồm chất trung gian Pentacyclic methyl [(2S)-3-metyl-1-oxo-1-{(2S)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrolidin-1-yl}butan-2-yl]carbamat (780mg, 1,3mmol), (*S*)-tert-butyl 2-(5-brom-1*H*-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (450mg, 1,4mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (30mg, 0,03mmol), PdCl₂(dppf) (60mg, 0,08mmol), kali carbonat 2M lỏng (1,9ml, 3,9mmol), dimethoxyetan (10ml) và dimetylformamit (2ml) được khử khí bằng agon trong 15 phút. Sau đó đun nóng phản ứng lên 85°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat rồi lọc qua phễu lọc celit. Rửa phần lọc bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (MgSO₄) rồi cô đặc. Tinh chế chất thô thu được bằng sắc ký cột nhanh (EtOAc/MeOH), thu được chất trung gian tert-butyl (2R)-2-[5-(2-{(2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrolidin-2-yl}-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 390mg, hiệu suất 43%).

Metyl {(2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrolidin-2-yl]-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamat:

Hỗn hợp gồm chất trung gian tert-butyl (2R)-2-[5-(2-{(2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrolidin-2-yl}-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrolidin-1-carboxylat (390mg, 0,53mmol), HCl đậm đặc (2ml) và etanol (10ml) được đun nóng đến 60°C trong 2 giờ. Cô đặc phản ứng và hòa tan trong một lượng nhỏ metanol. Bổ sung một lượng diclometan tương đương rồi cô đặc dung dịch. Bổ sung

diclometan vào phần cặn thu được rồi cô đặc thêm hai lần nữa. Một nửa phần chất thô (~0,27mmol) được hòa tan trong dimethylformamit (2,5ml). Bổ sung vào dung dịch này axit (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (66mg, 0,38mmol), HATU (140mg, 0,37mmol) và diisopropyletylamin (0,48ml, 2,7mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó pha loãng với axetonitril (2ml) và metanol (2ml). Bổ sung vào dung dịch này 5 giọt dung dịch NaOH 5M lỏng và tiếp tục khuấy trong 30 phút. Pha loãng phản ứng với etyl axetat và rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl. Chiết phần rửa lỏng kết hợp 3 lần bằng etyl axetat, và làm khô lớp hữu cơ kết hợp (MgSO₄) rồi cô đặc. Tinh chế chất thô bằng HPLC pha đảo (Gemini, 15 đến 45% ACN/nước + 0,1% TFA), thu được methyl {(2*S*)-1-[(2*R*)-2-(5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-*d*]imidazol-9-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate (dưới dạng 140mg, hiệu suất 67% qua 2 bước). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₃H₅₀N₈O₇: 790,91; phát hiện [M+1]⁺: 791,71.

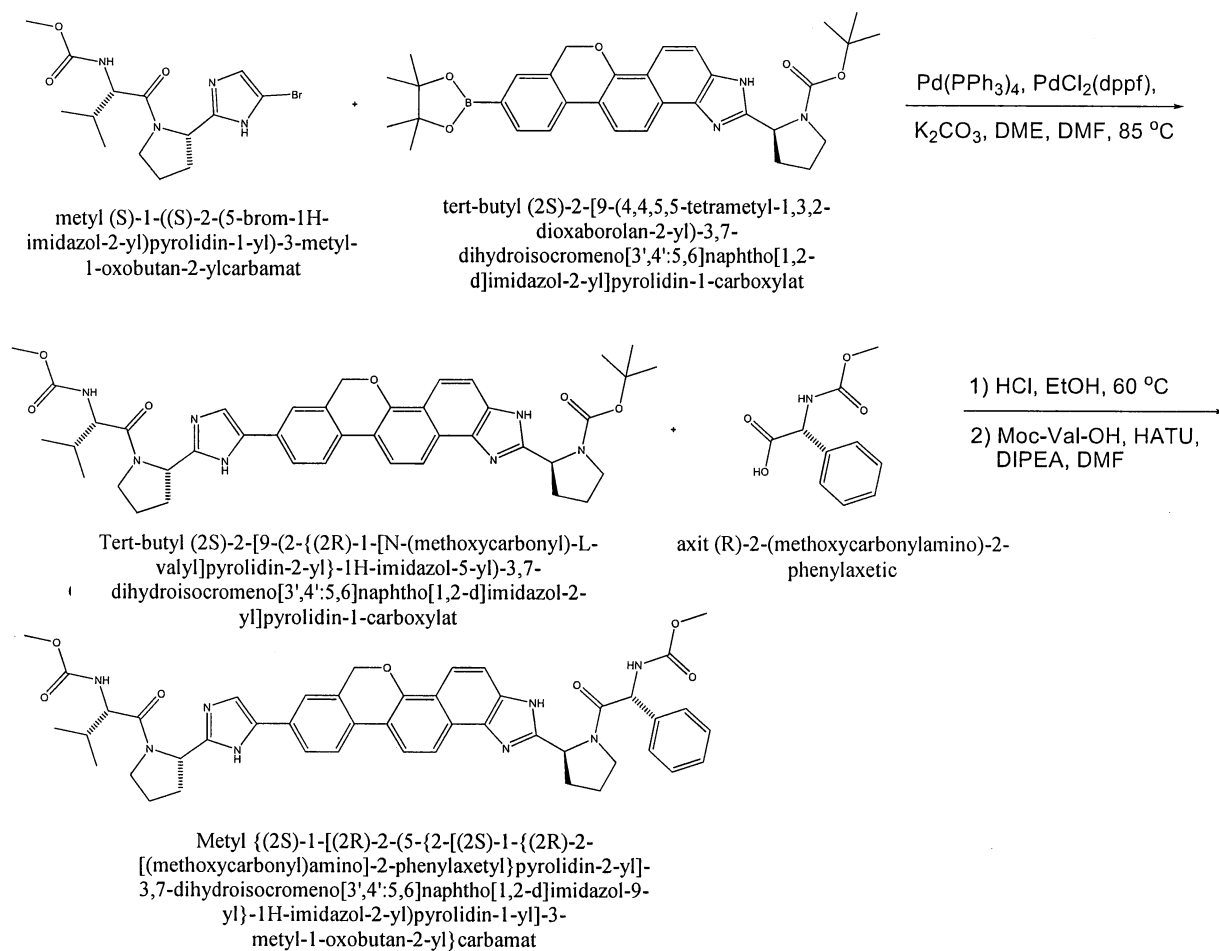
Ví dụ MA



Methyl {(1*R*)-2-[(2*R*)-2-(5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-*d*]imidazol-9-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như ví dụ methyl {(2*S*)-1-[(2*R*)-2-(5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-*d*]imidazol-9-yl}-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate, thay thế axit (*R*)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic cho axit (*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic và thay thế COMU cho HATU trong bước kết nối amit cuối cùng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₆H₄₈N₈O₇: 824,92; phát hiện [M+1]⁺: 825,72.

Ví dụ MB



Tert-butyl (2S)-2-[9-(2-((2R)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat:

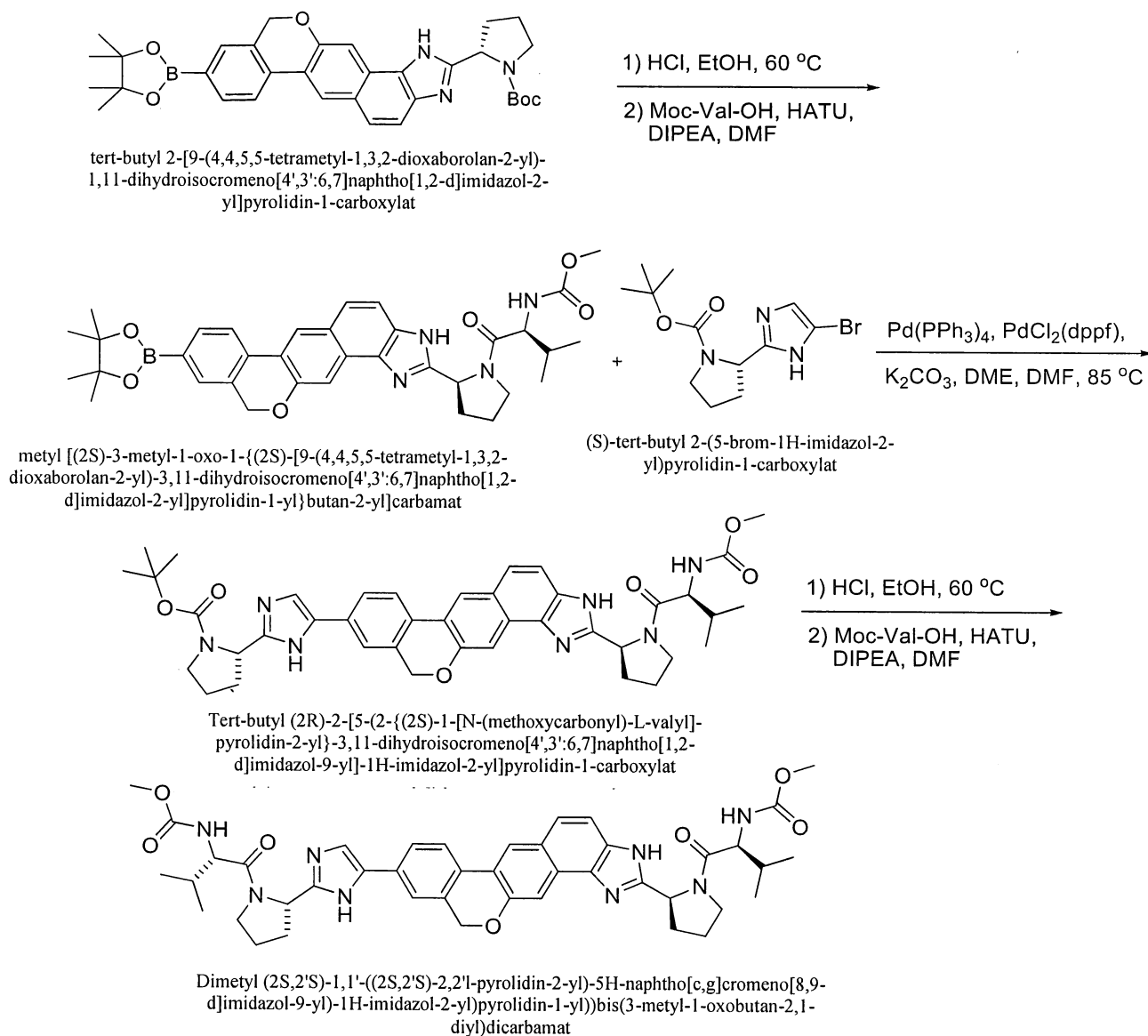
Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S)-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat (450mg, 0,79mmol), metyl (S)-1-((S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (325mg, 0,87mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (30mg, 0,02mmol), PdCl₂(dppf) (35mg, 0,05mmol), kali carbonat 2M lỏng (1,2ml, 2,4mmol), dimethoxyetan (6,8ml) và dimetylformamit (1,2ml) được khử khí bằng agon trong 15 phút. Sau đó đun nóng phản ứng lên 85°C trong 2,5 giờ. Sau khi hoàn thành, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat rồi lọc thông qua phễu lọc celit. Rửa phần lọc bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (MgSO₄) rồi cô đặc. Tinh chế chất thô thu

được bằng sắc ký cột nhanh (EtOAc/MeOH), thu được tert-butyl (2S)-2-[9-(2-((2R)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 270mg, hiệu suất 46%).

Metyl { (2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylaxetyl]pyrrolidin-2-yl]-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat:

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S)-2-[9-(2-((2R)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat (270mg, 0,37mmol), HCl đậm đặc (1,5ml) và ethanol (8ml) được đun nóng lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng và hòa tan trong một lượng nhỏ metanol. Bổ sung lượng diclometan tương tự và cô đặc lại dung dịch. Bổ sung diclometan vào cạn thu được rồi cô đặc thêm 2 lần nữa. Hòa tan cạn thô trong diclometan/dimetylformamit theo tỷ lệ 5:1 (3,8ml). Bổ sung vào dung dịch này axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (96mg, 0,46mmol), COMU (190mg, 0,44mmol) và diisopropyletylamin (0,20ml, 1,1mmol). Khuấy phản ứng ở 0°C trong 30 phút sau đó nâng nhiệt độ phản ứng lên nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành, pha loãng phản ứng với axetonitril (2ml) và metanol (2ml). Bổ sung vào dung dịch này 5 giọt dung dịch NaOH 5M lỏng và tiếp tục khuấy trong 30 phút. Pha loãng phản ứng với etyl axetat và rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl. Chiết phần rửa lỏng kết hợp 3 lần bằng etyl axetat, và làm khô lớp hữu cơ kết hợp (MgSO₄) rồi cô đặc. Tinh chế chất thô bằng HPLC pha đảo (Gemini, 15 đến 45% ACN/nước + 0,1% TFA), thu được metyl { (2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylaxetyl]pyrrolidin-2-yl]-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat (dưới dạng 155mg, hiệu suất 51% qua 2 bước). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₆H₄₈N₈O₇: 824,92; phát hiện [M+1]⁺: 825,67.

Ví dụ MC

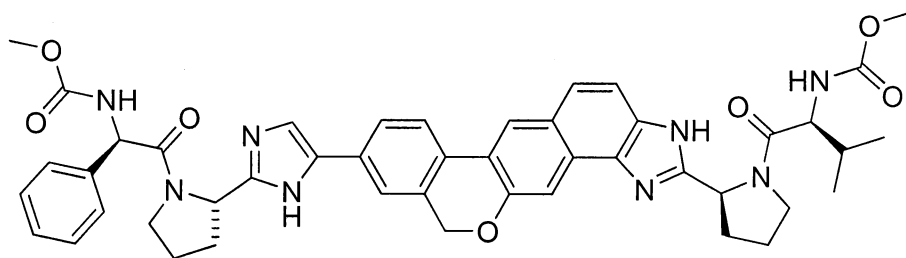


Dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'l-pyrrolidin-2-yl)-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-ylpyrrolidin-1-yl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat:

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như methyl {(2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamat, thay thế 7-hydroxy-1-tetralon cho 5-hydroxy-1-tetralon trong bước đầu tiên của chuỗi. Toàn bộ phản ứng trong quá trình tổng hợp của ví dụ MC cho hiệu suất sản phẩm tương tự như trong quá trình tổng hợp methyl {(2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-

methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamat. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₃H₅₀N₈O₇: 790,91; phát hiện [M+1]⁺: 791,6.

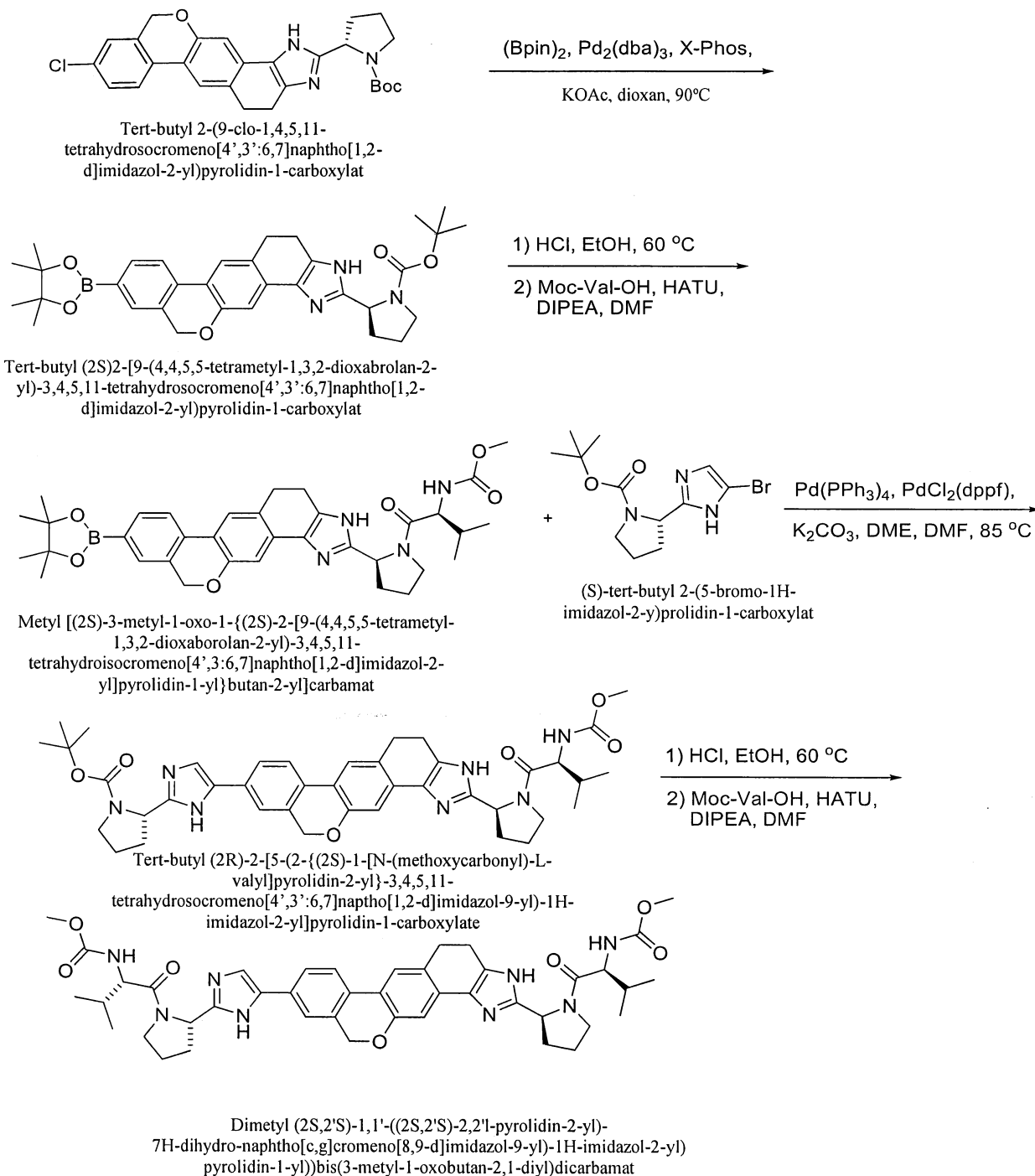
Ví dụ MD



Metyl [1-(2-{5-[2-(1-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl]-1H-imidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl)-phenyl-1-oxoaxet-2-yl]-carbamát

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'l-pyrrolidin-2-yl)-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat, thay thế axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic cho axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic và thay thế COMU cho HATU trong bước kết nối amit cuối cùng. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₆H₄₈N₈O₇: 824,92; phát hiện [M+1]⁺: 825,67.

Ví dụ ME

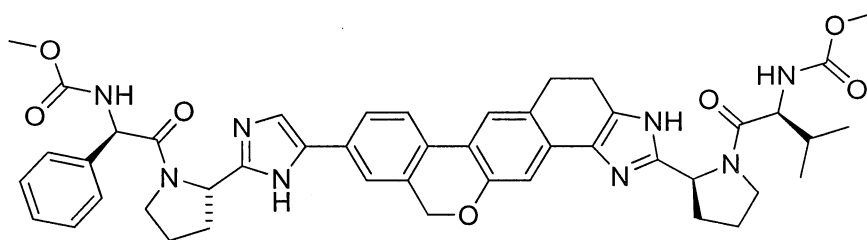


Dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'l-pyrrolidin-2-yl)-7H-dihydro-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-ylpyrrolidin-1-yl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat:

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'l-pyrrolidin-2-yl)-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-9-yl)-1H-

imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat, bỏ qua bước oxi hóa MnO_2 của tert-butyl 2-(9-clo-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat. LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_7$: 792,40; phát hiện $[\text{M}+1]^+$: 793,69.

Ví dụ MF

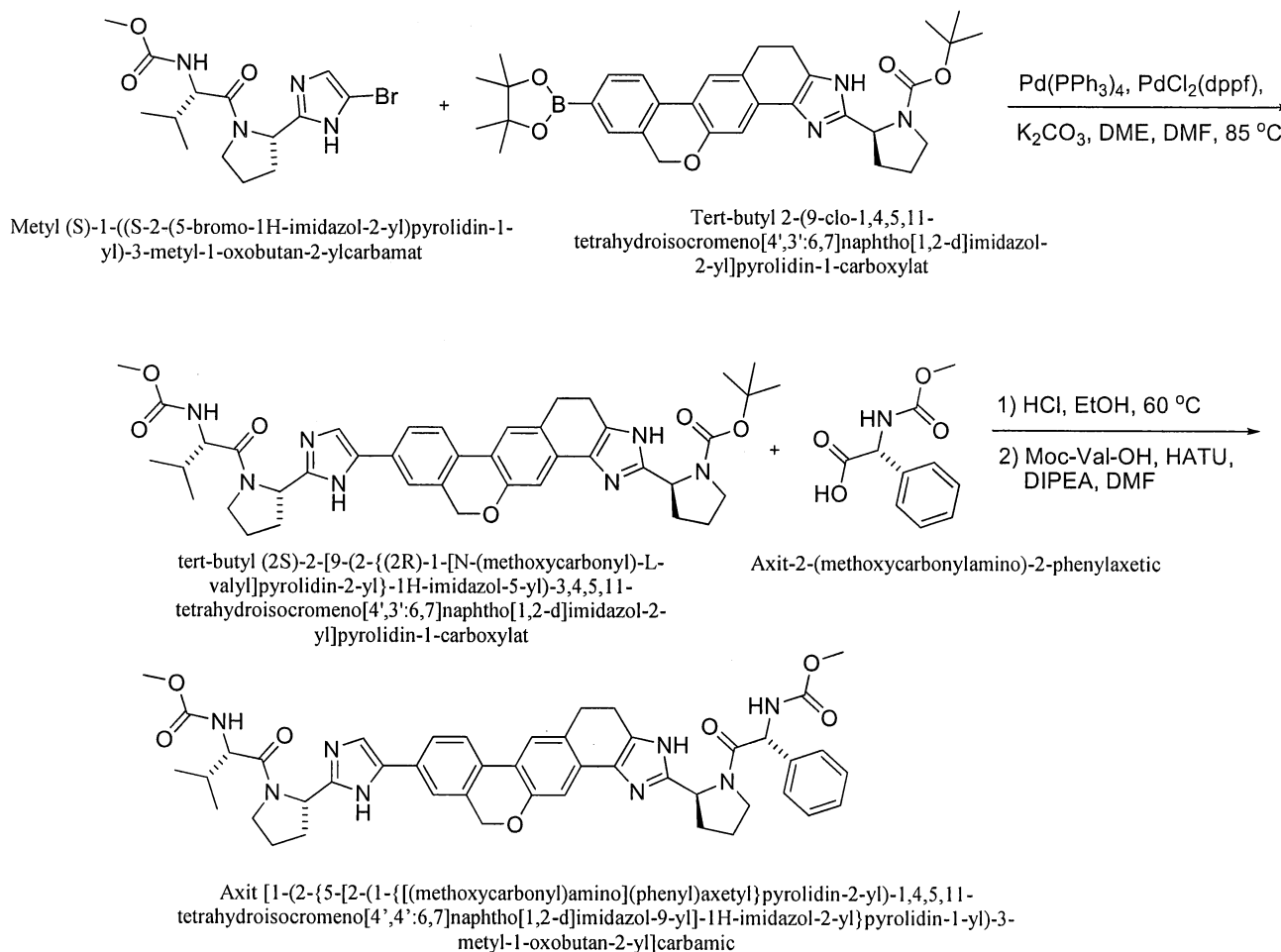


Metyl [1-(2-{5-[1-{[methoxycarbonyl]amino}-3-metyl-1-oxobutan-2-yl]pyrolidin-2-yl)-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazo-9-yl]-1H-imidazol-2-yl}pyrolidin-1-yl)-phenyl-1-oxoaxet-2-yl]carbamat

Metyl [1-(2-{5-[2-(1-{[(methoxycarbonyl)amino]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}pyrolidin-2-yl)-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl]-1H-imidazol-2-yl}pyrolidin-1-yl)-phenyl-1-oxoaxet-2-yl]carbamat:

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'l-pyrolidin-2-yl)-7H-dihydro-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat, thay thế axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic cho axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic và thay thế COMU cho HATU trong bước kết nối amit cuối cùng. LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{46}\text{H}_{50}\text{N}_8\text{O}_7$: 826,94; phát hiện $[\text{M}+1]^+$: 827,71.

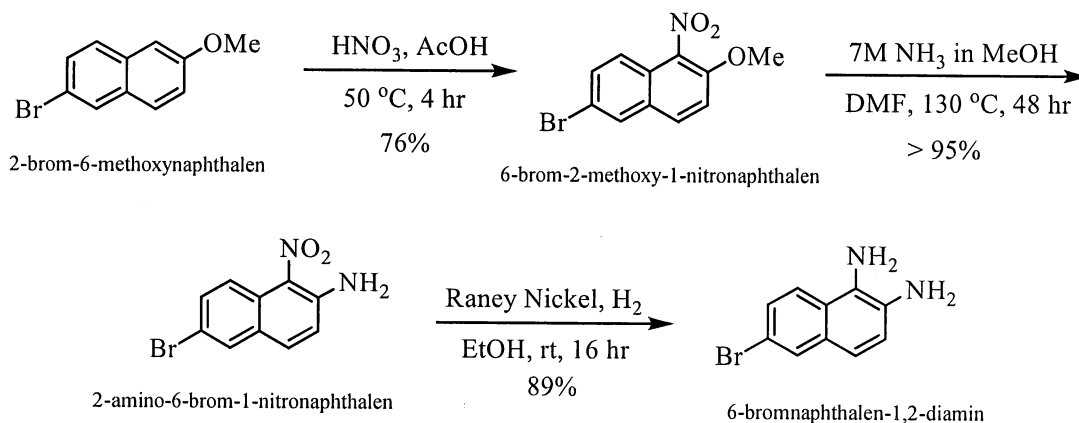
Ví dụ MG



Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như điều chế methyl ((2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylaxetyl]pyrrolidin-2-yl]-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamat, thay thế tert-butyl (2S)-2-[9-(2-((2R)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-3,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat cho tert-butyl (2S)-2-[9-(2-((2R)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-3,7-dihydroisocromeno[3',4':5,6]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat.

LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₆H₅₀N₈O₇: 826,94; phát hiện [M+1]⁺: 827,64.

Ví dụ MH



6-brom-2-methoxy-1-nitronaphthalen:

2-brom-6-methoxynaphthalen (20g, 84,4mmol) được hòa tan trong axit axetic (140ml) bằng cách khuấy nhanh ở 70°C. Làm lạnh dung dịch này xuống 50°C và bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa axit nitric (hiệu suất trên 90%, 4ml) trong axit axetic (28ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 50°C trong 4 giờ và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc chất rắn màu vàng được tách ra bằng cách lọc và kết tinh từ axit axetic, thu được 6-brom-2-methoxy-1-nitronaphthalen (dưới dạng 18,7g, hiệu suất 76%).

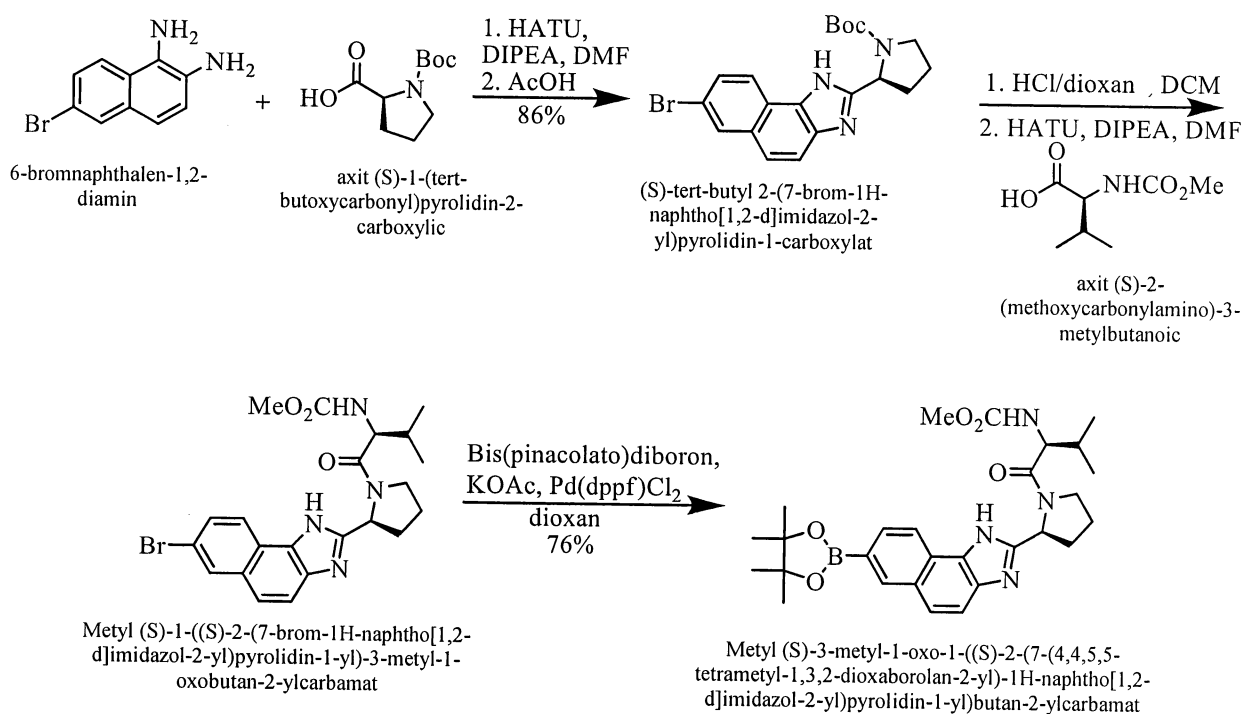
2-amino-6-brom-1-nitronaphthalen:

6-brom-2-methoxy-1-nitronaphthalen (12,6g, 44,7mmol), dimetylformamit (25,6ml) và dung dịch NH₃ 7N trong MeOH (128ml, được mua từ Sigma Aldrich) được kết hợp trong bom Parr. Quả bom này được đun nóng trong phòng thí nghiệm ở 130°C. Sau 48 giờ, lấy lò phản ứng ra khỏi buồng sấy rồi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Các thành phần trong quả bom được chuyển sang bình thủy tinh đáy tròn. Quả bom này được rửa sạch bằng diclometan và metanol, và cho phần rửa vào bình. Các thành phần trong bình được cô đặc bằng máy cô quay chân không, thu được chất rắn màu nâu. Bổ sung nước (200ml) vào bình rồi khuấy phần cặn thu được trong 30 phút. Tách lớp bột màu nâu sáng thu được ra bằng cách lọc, rửa vài lần bằng nước. Phần lọc được làm khô không khí qua đêm, thu được 6-brom-1-nitronaphthalen-2-amin (dưới dạng 11,6g, hiệu suất trên 95%).

6-bromnaphthalen-1,2-diamin:

Cho Raney Niken (~ 5g, chú ý: không cố gắng thực hiện loại bỏ nước ra khỏi niken) vào hỗn hợp gồm 6-brom-1-nitronaphthalen-2-amin (11,6g, 43,4mmol) trong ethanol (430ml) trong môi trường có agon. Sục khí hydro vào hỗn hợp phản ứng trong 2 phút. Khuấy phản ứng trong môi trường khí hydro ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, loại bỏ Raney Niken bằng cách lọc qua phễu lọc celit và rửa bằng etyl axetat. Cô đặc phần lọc, thu được 6-bromnaphthalen-1,2-diamin (dưới dạng 9,2g, hiệu suất 88%).

Ví dụ MI



(S)-tert-butyl 2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

6-bromnaphthalen-1,2-diamin (1,92g, 7,19mmol), axit (S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carboxylic (1,55g, 7,19mmol) và HATU (2,73g, 7,19mmol) được kết hợp trong DMF (18ml). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C trước khi bổ sung nhỏ giọt DIPEA (2,5ml, 14,4mmol). Sau 3 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc (200ml) và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (50% đến 85% EtOAc/Hexan), thu được các sản phẩm của amit (hệ thống xúc tác không xác định, 2,71g, 87%). Hòa tan amit này trong

AcOH (50ml) và đun nóng đến 40°C trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc dung dịch dưới áp suất thấp. Hòa tan cặn thô trong EtOAc (200ml) và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa (2 lần) và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp, thu được (S)-tert-butyl 2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 2,57g, hiệu suất 99%).

Metyl (S)-1-((S)-2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat:

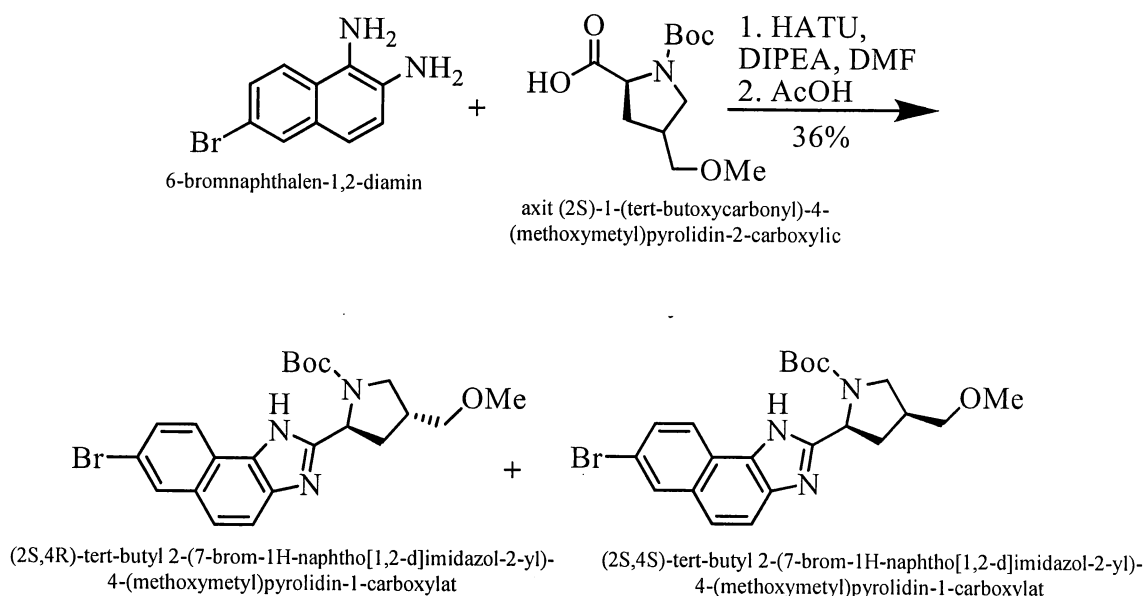
(S)-tert-butyl 2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,50g, 3,60mmol) được hòa tan trong DCM (25ml) và bổ sung HCl (dung dịch 4M trong dioxan, 5ml, 20mmol) vào một lần. Sau khi khuấy trong 3 giờ, cô đặc dung dịch dưới áp suất thấp. Xử lý cặn thô bằng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (631mg, 3,60mmol), HATU (1,37g, 3,60mmol) và DMF (18ml). Làm lạnh dung dịch đã khuấy xuống 0°C và bổ sung nhỏ giọt DIPEA (1,9ml, 10mmol). Sau khi khuấy trong 20 phút, nâng nhiệt độ phản ứng lên nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung 10 phút, pha loãng với EtOAc (150ml) và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 33% MeOH/EtOAc), thu được hợp chất mong muốn (dưới dạng 1,70g, hiệu suất 100%).

Metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbammat:

Metyl (S)-1-((S)-2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (827mg, 1,75mmol), bis(pinacolato)diboron (532mg, 2,10mmol), KOAc (515mg, 5,25mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (128mg, 0,175mmol) được kết hợp trong dioxan (18ml). Khử khí hỗn hợp phản ứng bằng cách sục khí nitơ trong 10 phút, sau đó khuấy ở 90°C trong 1,5 giờ. Sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc (150ml) và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica, thu được metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(7-

(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate (dưới dạng 695mg, hiệu suất 76%).

Ví dụ MJ

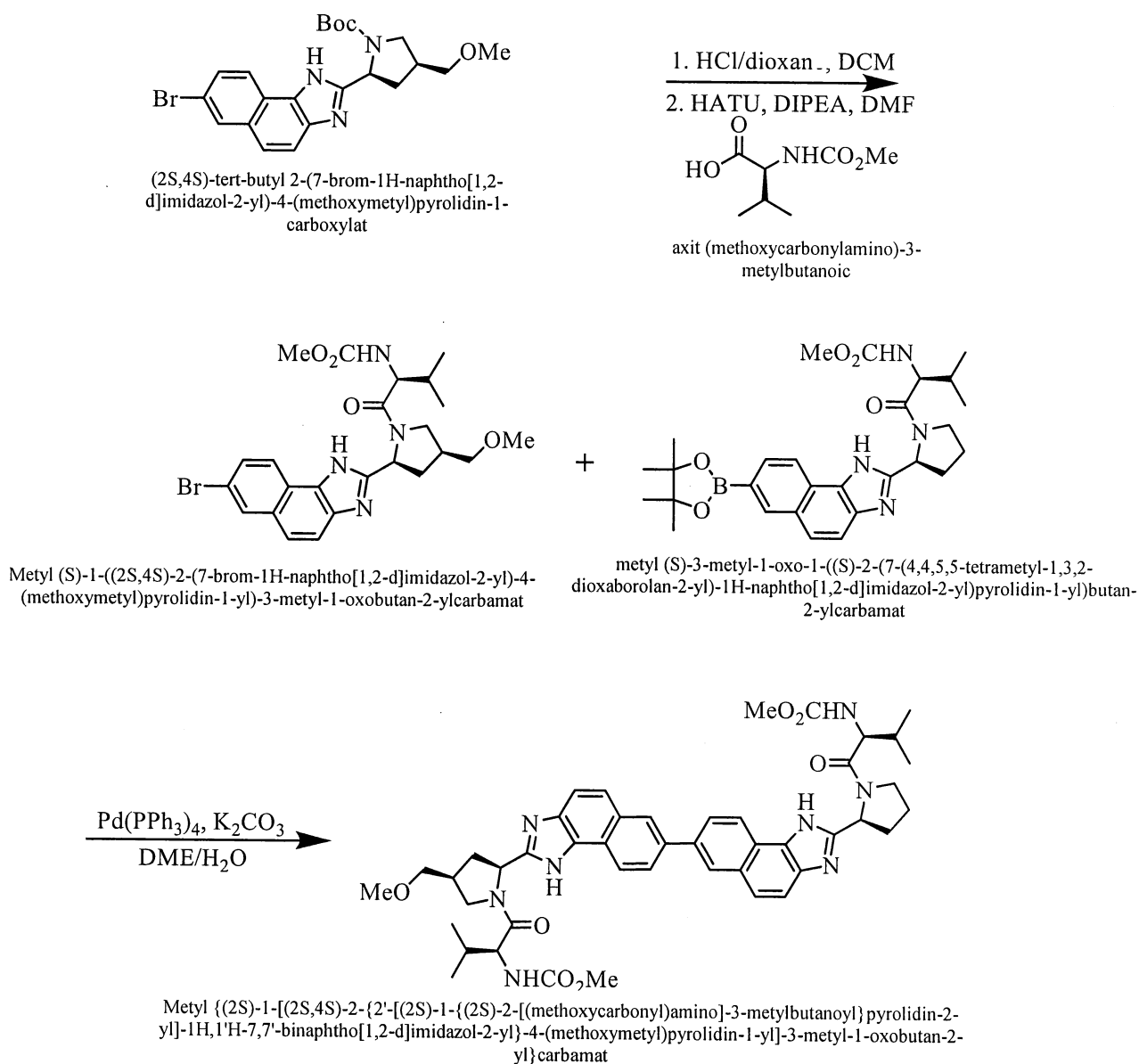


(2S,4R)-tert-butyl 2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrolidin-1-carboxylat và (2S,4S)-tert-butyl 2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrolidin-1-carboxylat:

6-bromnaphthalen-1,2-diamin (837mg, 3,53mmol), axitin (2S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrolidin-2-carboxylic (929mg, 3,58mmol) và HATU (1,34g, 3,53mmol) được kết hợp trong DMF (18ml). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C trước khi bổ sung DIPEA (1,5ml, 8,83mmol) và nâng nhiệt độ phản ứng lên nhiệt độ trong phòng. Sau 18 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc (200ml) và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (65% đến 90% EtOAc/Hexan), thu được sản phẩm của amit (hệ thống xúc tác không xác định, 1,48g, 87%). Hòa tan amit này trong AcOH (50ml) và đun nóng lên 40°C trong 10 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc dung dịch dưới áp suất thấp. Hòa tan cạn thô trong EtOAc (200ml) và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa (2 lần) và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu

cơ bằng MgSO_4 , lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (50% đến 75% EtOAc/Hexan), thu được (2S,4R)-tert-butyl 2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (sản phẩm phân cực ít hơn, dưới dạng 641mg, hiệu suất 45%) và (2S,4S)-tert-butyl 2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (sản phẩm phân cực nhiều hơn, dưới dạng 582mg, hiệu suất 41%).

Ví dụ MK



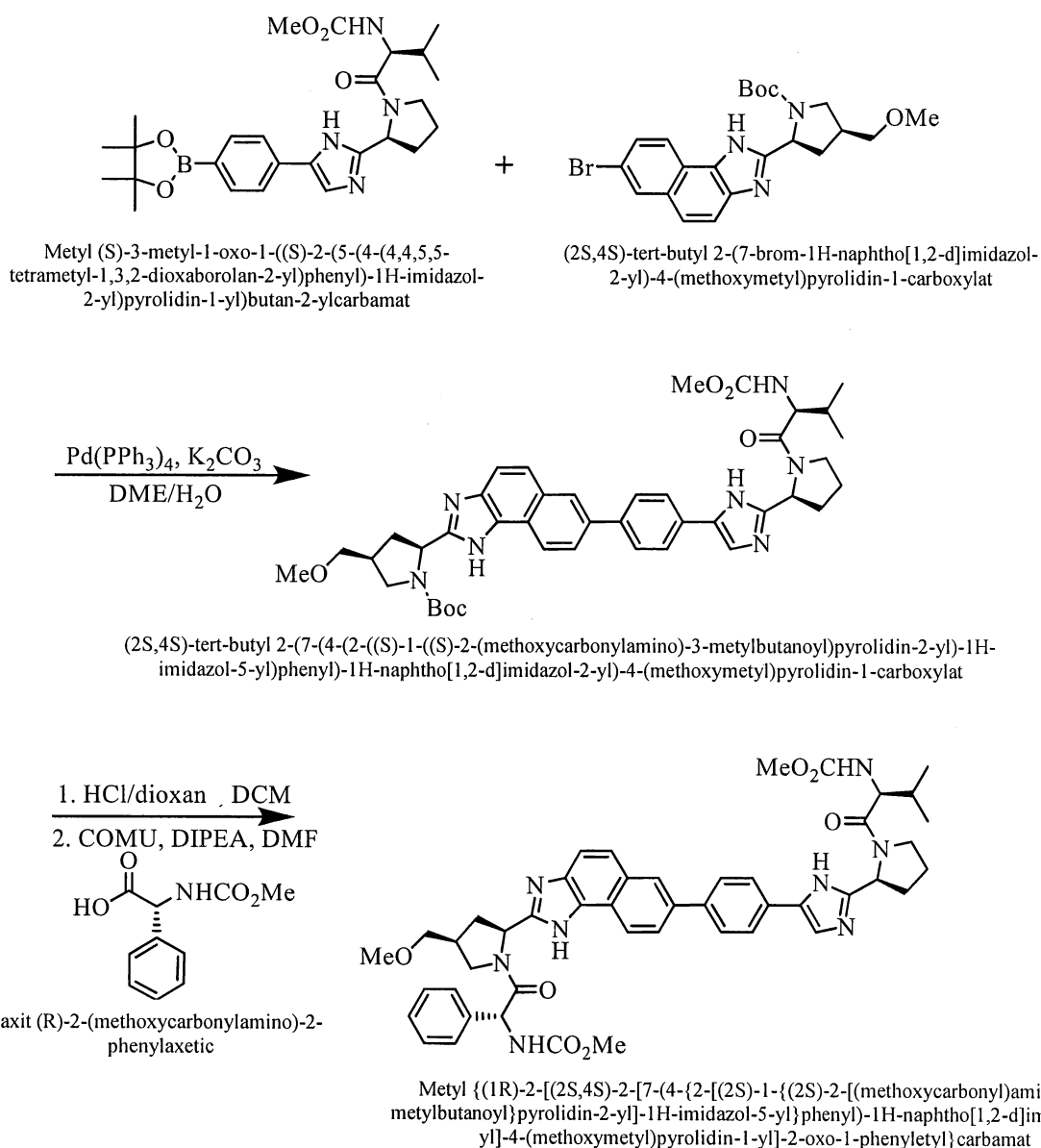
Metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamat:

(2S,4S)-tert-butyl 2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (526mg, 1,14mmol) được hòa tan trong DCM (15ml) và bổ sung HCl (4 M trong dioxan, 3ml, 12mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (220mg, 1,25mmol), HATU (433mg, 1,14mmol) và DMF (11ml), sau đó làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,99ml, 5,7mmol) rồi nâng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ trong phòng ngay lập tức. Sau 45 phút ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp với EtOAc (100ml) và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa, nước và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 33% MeOH/EtOAc), thu được metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (dưới dạng 584mg, hiệu suất 99%).

Metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-{2'-[(2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}]pyrrolidin-2-yl]-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbammat:

Metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (210mg, 0,406mmol), metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbammat (253mg, 0,487mmol), Pd(PPh₃)₄ (47mg, 0,0406mmol) và K₂CO₃ (2M trong nước, 0,50ml, 1,0mmol) được kết hợp trong DME (4ml). Khử khí hỗn hợp bằng cách sục khí nitơ trong 10 phút rồi đun nóng lên 85°C trong 15 giờ. Sau khi làm lạnh, pha loãng hỗn hợp phản ứng với 5ml MeOH, lọc rồi cô đặc. Tinh chế cạn thô bằng HPLC pha đảo, thu được metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-{2'-[(2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}]pyrrolidin-2-yl]-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbammat (dưới dạng 140mg, hiệu suất 42%). MS (ESI) *m/z* 831 [M + H]⁺.

Ví dụ ML



(2S,4S)-tert-butyl 2-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylát:

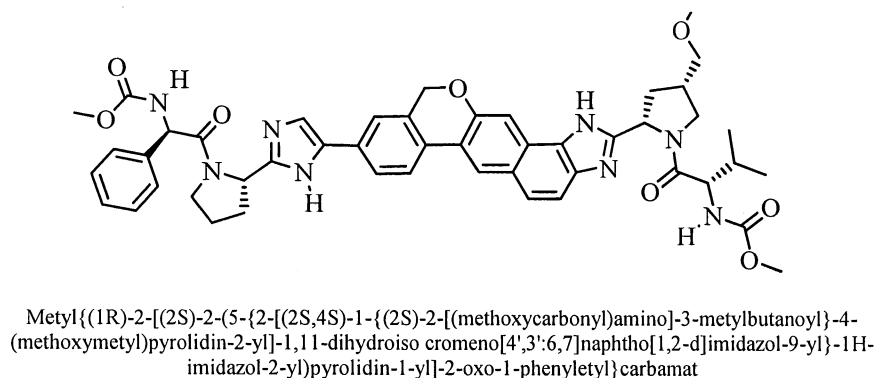
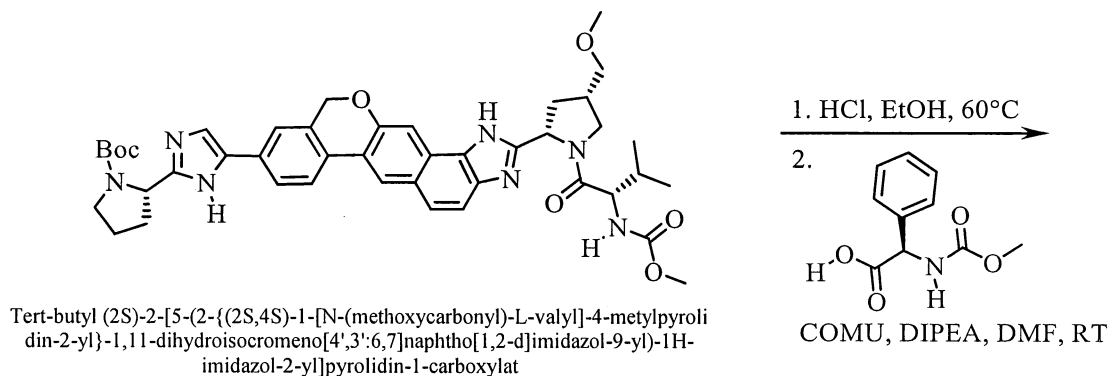
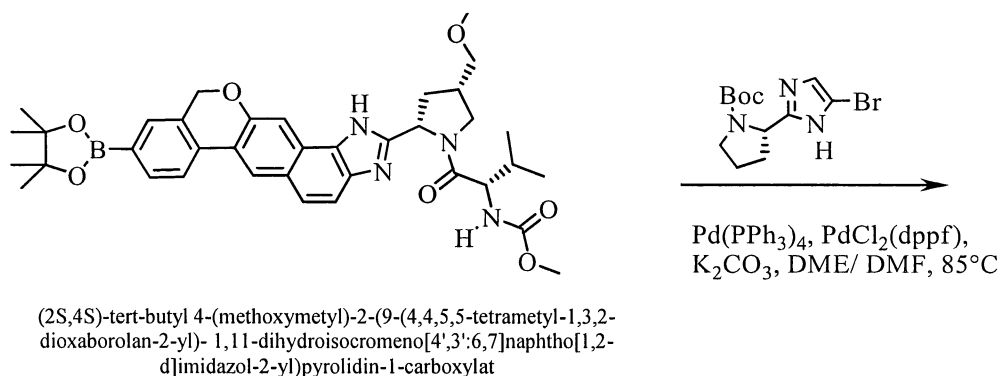
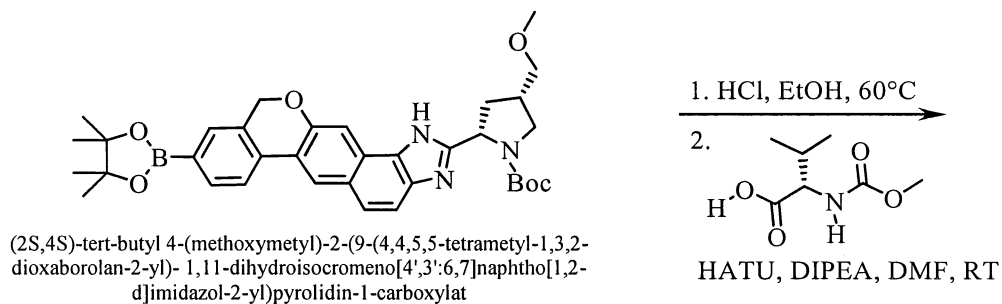
Metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamát (260mg, 0,524mmol), (2S,4S)-tert-butyl 2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylát (201mg, 0,437mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (50mg, 0,0437mmol) và K_2CO_3 (2M trong nước, 0,55ml, 1,1mmol) được kết hợp trong DME (4ml). Khử khí hỗn hợp phản ứng bằng cách sục khí nitơ, sau đó đun nóng lên 85°C

trong 5 giờ. Sau khi hoàn thành, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với 5ml MeOH, lọc rồi cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 45% MeOH/EtOAc), thu được (2S,4S)-tert-butyl 2-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 163mg, hiệu suất 50%).

Metyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-[7-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate:

(2S,4S)-tert-butyl 2-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (140mg, 0,187mmol) được hòa tan trong DCM (5ml) và bổ sung HCl (4 M trong dioxan, 1ml, 4mmol). Sau khi khuấy trong 1,5 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp. Xử lý cặn thô bằng axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylacetic (43mg, 0,206mmol), COMU (80mg, 0,187mmol), DMF (3ml) và DIPEA (0,33ml, 1,9mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, pha loãng dung dịch với 30ml 10% MeOH/EtOAc. Lọc hữu cơ được rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột silica, thu được metyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-[7-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate (dưới dạng 106mg, hiệu suất 68%). MS (ESI) *m/z* 841 [M + H]⁺.

Ví dụ MM



(2S,4S)-metyl {4-(methoxymethyl)-2-[(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat:

Dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl 4-(methoxymethyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (424mg, 0,69mmol), etanol (6ml) và HCl đậm đặc (2ml) được đun nóng lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng rồi hòa tan phần chất thô trong DCM (10ml). Cô đặc dung dịch này và bổ sung dung dịch chứa axit 2-methoxycarbonylamino-3-metylbutyric (152mg, 0,86mmol) và HATU (303mg, 0,79mmol) trong DMF (6ml). Bổ sung vào dung dịch thu được diisopropyletylamin (360μl, 2,08mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ 5%, nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), cô đặc và làm khô trong chân không, thu được (2S,4S)-metyl {4-(methoxymethyl)-2-[(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat.

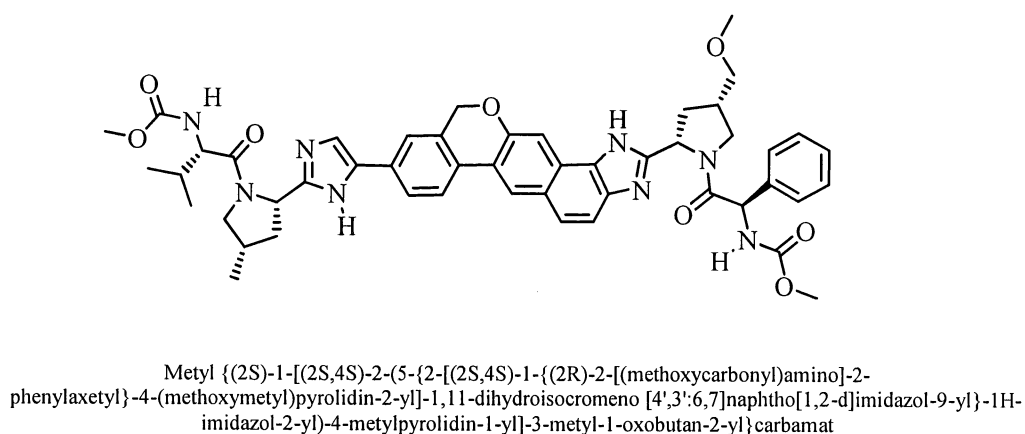
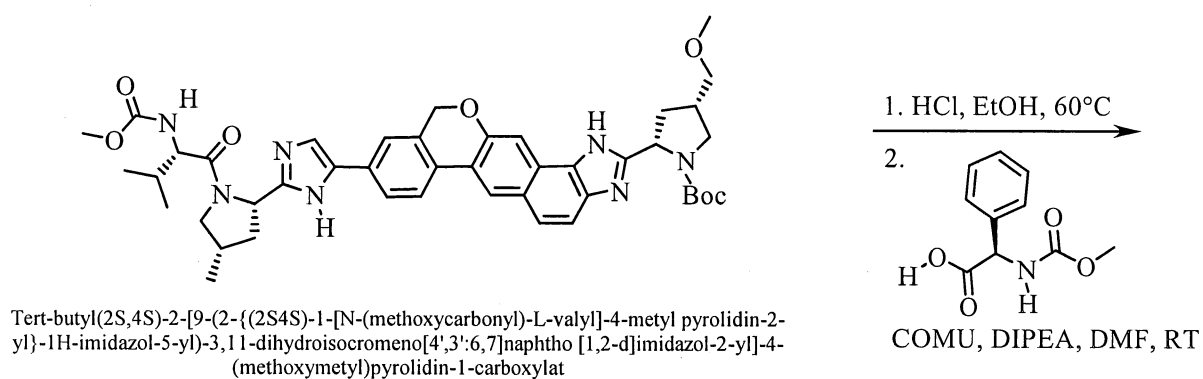
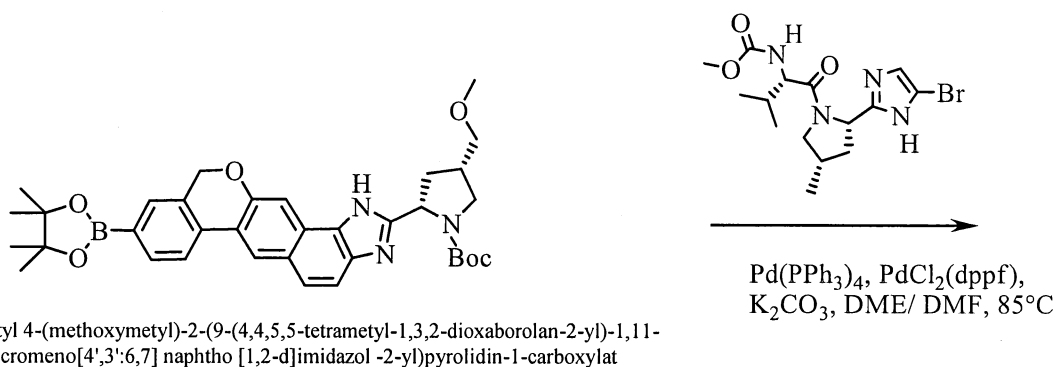
Tert-butyl (2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-metylpyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat:

Cho dung dịch chứa kali carbonat (2M trong nước, 1,04ml, 2,0mmol) vào dung dịch chứa (2S, 4S)-metyl {4-(methoxymethyl)-2-[(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat (0,69mmol), (S)-tert-butyl 2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (220mg, 0,69mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (24mg, 0,02mmol) và diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino) ferocen]paladi(II) (31mg, 0,04mmol) trong hỗn hợp gồm 1,2-dimethoxyetan (6,0ml) và dimetylformamit (1,0ml). Khử khí hỗn hợp thu được rồi sau đó đun nóng lên 85°C trong môi trường có khí argon trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được (tert-butyl (2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-metylpyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 145mg, hiệu suất 27%).

Metyl{(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbamát:

Dung dịch chứa tert-butyl (2S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat (145mg, 0,18mmol), etanol (3ml) và HCl đậm đặc (1ml) được đun nóng lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng rồi hòa tan phần chất thô trong DCM (6ml). Cô đặc dung dịch này và bổ sung dung dịch chứa axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (51mg, 0,24mmol) và COMU (92mg, 0,21mmol) trong DMF (3ml). Bổ sung vào dung dịch thu được diisopropyletylamin (100µl, 0,56mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), cô đặc và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 15 đến 43% ACN/nước + 0,1% TFA). Đông khô các phần sản phẩm, thu được metyl {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno [4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbamát (dưới dạng 68mg, hiệu suất 39%). MS (ESI) *m/z* 870 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 8,71 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,09 (m, 1H), 7,88 – 7,63 (m, 6H), 7,36 – 7,29 (m, 6H), 5,41 (d, 1H, *J* = 8,4 hz), 5,30 – 5,24 (m, 2H), 5,14 – 5,10 (m, 1H), 4,13 – 3,09 (m, 15H), 2,47 – 1,80 (m, 8H), 0,80 (dd, 6H, *J* = 6,4 hz, *J* = 23 hz).

Ví dụ MN



Tert-butyl(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-methyl pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-3,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho [1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Cho dung dịch chứa kali carbonat (2M trong nước, 1,07ml, 2,15mmol) vào dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl 4-(methoxymetyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7] naphtho [1,2-d]imidazol -2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (438mg, 0,72mmol), metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (276mg, 0,72mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (41mg, 0,04mmol) và diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino) ferocen]paladi(II) (52mg, 0,07mmol) trong hỗn hợp gồm 1,2-dimethoxyetan (8,6ml) và dimetylformamit (1,5ml). Khử khí hỗn hợp thu được rồi sau đó đun nóng lên 85°C trong môi trường có khí argon trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-metylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-3,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 182mg, hiệu suất 32%).

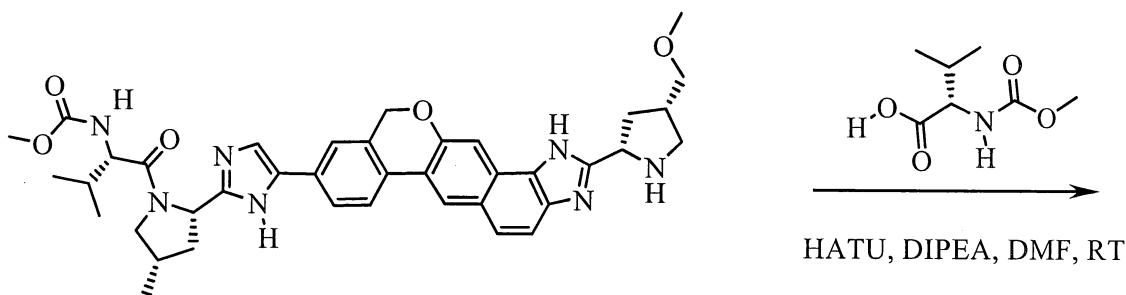
Metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylaxetyl}-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno [4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbammat:

Dung dịch chứa tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-metylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-3,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (182mg, 0,18mmol), etanol (3ml) và HCl đậm đặc (1ml) được đun nóng lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng rồi hòa tan phần chất thô trong DCM (6ml). Cô đặc dung dịch này và bổ sung dung dịch chứa axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (47mg, 0,23mmol) và COMU (85mg, 0,2mmol) trong DMF (3ml). Bổ sung vào dung dịch thu được diisopropyletylamin (90µl, 0,52mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), cô đặc và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 15 đến 49% ACN/nước + 0,1% TFA). Đông khô các phần sản phẩm, thu được metyl{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-

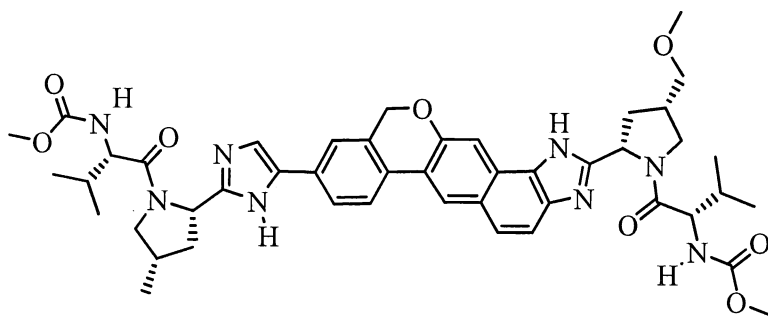
{(2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylaxetyl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno [4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-metylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate (dưới dạng 32mg, hiệu suất 39%). MS (ESI) m/z 884 $[M + H]^+$.

1H NMR (400 MHz, dmso) δ 8,70 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,08 (s, 1H), 7,90 – 7,64 (m, 6H), 7,34 – 7,31 (m, 3H), 7,64 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,47 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 5,28 – 5,25 (m, 3H), 5,05 – 5,01 (m, 1H), 4,19 – 4,04 (m, 3H), 3,67 – 3,15 (m, 15H), 2,51 – 2,46 (m, 4H), 1,95 – 1,92 (m, 2H), 1,82 – 1,76 (m, 1H), 1,10 (d, 3H, $J = 6$ Hz), 0,75 (dd, 6H, $J = 6,8$ Hz, $J = 14$ Hz).

Ví dụ MO



metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(metyl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate



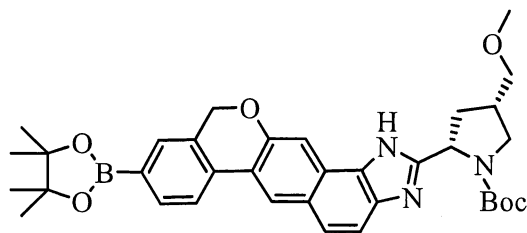
Metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]-4-methoxymetylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

Metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-4-methoxymethylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate:

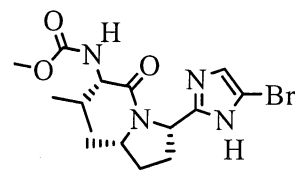
Cho diisopropyletylamin (43μl, 0,24mmol) vào dung dịch chứa metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7] naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(metyl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate (57mg, 0,08mmol), axit 2-methoxycarbonylamino-3-metylbutyric (19mg, 0,1mmol), HATU (303mg, 0,79mmol) trong DMF (1ml). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ 5%, nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), cô đặc và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 15 đến 43% ACN/nước + 0,1% TFA). Đông khô các phần sản phẩm, thu được metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metyl butanoyl}-4-methoxymethylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7] naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate (dưới dạng 13mg, hiệu suất 19%). MS (ESI) *m/z* 850 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 8,66 (s, 1H), 8,28 – 8,13 (m, 1H), 8,12 – 7,99 (m, 1H), 7,90 – 7,75 (m, 3H), 7,73 – 7,65 (m, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,34 – 7,19 (m, 2H), 5,30 – 5,24 (m, 2H), 5,21 – 4,95 (m, 2H), 4,33 – 3,93 (m, 6H), 3,23 -3,58 (m, 12H), 2,76 – 2,59 (m, 2H), 2,02 – 1,73 (m, 6H), 1,12 – 1,07 (m, 3H), 0,86 – 0,68 (m, 12H).

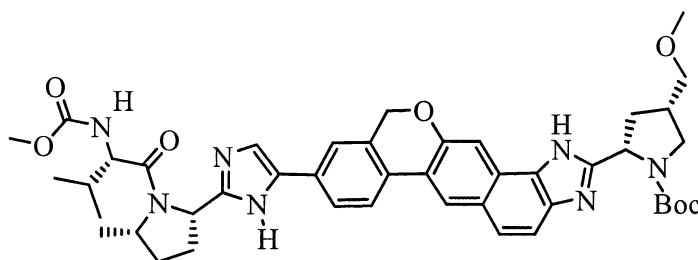
Ví dụ MP



(2S,4S)-tert-butyl 4-(methoxymethyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat



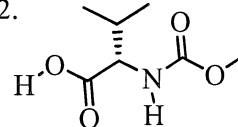
$\text{Pd(PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$,
 K_2CO_3 , DME/ DMF, 85°C



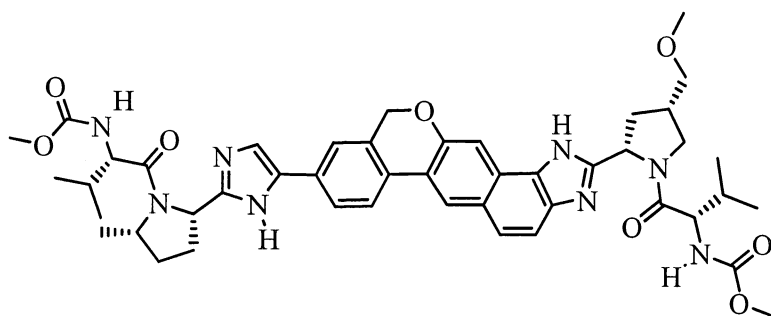
Tert-butyl(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methyl pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-3,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat

1. HCl, EtOH, 60°C

2.



HATU, DIPEA, DMF, RT



Methyl((2S)-1-((2S,5S)-2-(5-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-4-methoxymethylpyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate

Tert-butyl(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methyl pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-3,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho [1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Cho dung dịch chứa kali carbonat (2M trong nước, 0,53ml, 1,06mmol) vào dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl 4-(methoxymethyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7] naphtho[1,2-d]imidazol -2-

yl)pyrrolidin-1-carboxylat (217mg, 0,35mmol), metyl (S)-1-((2S,5S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)-5-metylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (170mg, 0,39mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (21mg, 0,02mmol) và diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino) ferocen]paladi(II) (26mg, 0,04mmol) trong hỗn hợp gồm 1,2-dimethoxyetan (4,3ml) và dimetylformamit (0,75ml). Khử khí hỗn hợp thu được rồi sau đó đun nóng lên 85°C trong môi trường có khí argon trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-metylpyrrolidin-2-yl))-1H-imidazol-5-yl]-3,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 110mg, hiệu suất 39%).

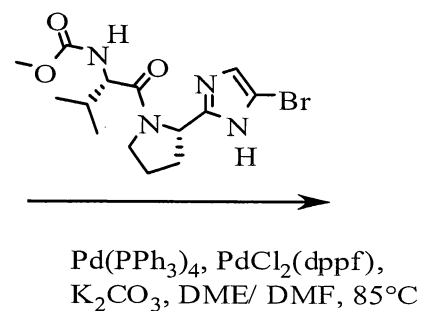
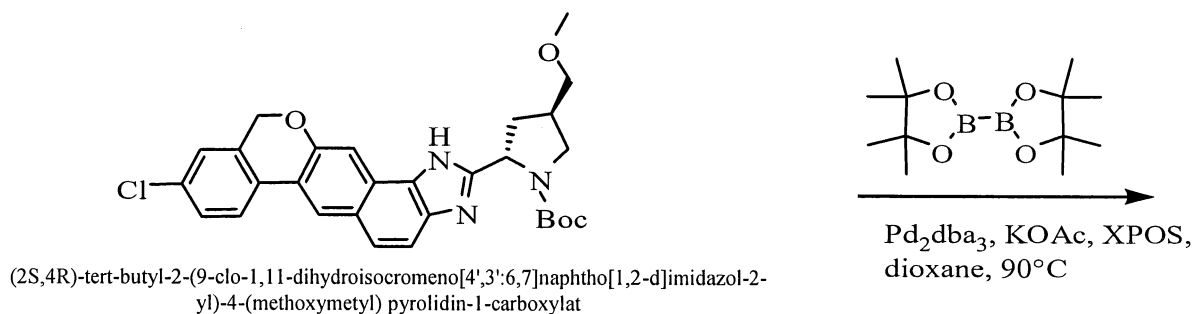
Metyl{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl})-4-methoxymetylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl))-1H-imidazol-2-yl]-5-metylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbammat:

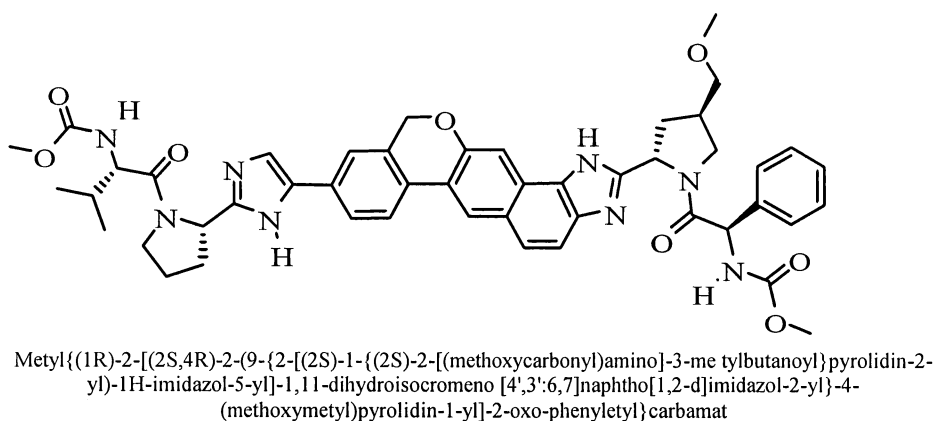
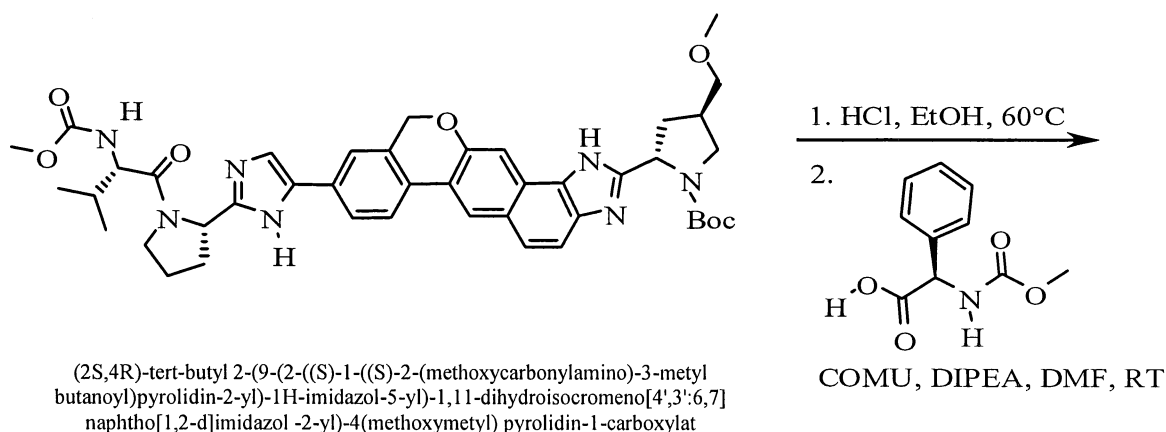
Dung dịch chứa tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-metylpyrrolidin-2-yl))-1H-imidazol-5-yl]-3,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (108mg, 0,14mmol), etanol (2ml) và HCl đậm đặc (0,7ml) được đun nóng lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng rồi hòa tan phần chất thô trong DCM (10ml). Cô đặc dung dịch này và bổ sung dung dịch chứa axit 2-methoxycarbonylamino-3-metylbutyric (31mg, 0,18mmol) và HATU (60mg, 0,16mmol) trong DMF (2ml). Bổ sung vào dung dịch thu được diisopropyletylamin (70μl, 0,41mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ 5%, nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ 5%, nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), cô đặc và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 15 đến 43% CAN/nước + 0,1% TFA). Đông khô các phần sản phẩm, thu được metyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl})-4-

methoxy metylpyrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate (dưới dạng 52mg, hiệu suất 45%). MS (ESI) m/z 850 $[M + H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $dmsO$) δ 8,69 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,99 – 7,86 (m, 4H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,29 (s, 2H), 5,22 – 5,18 (m, 1H), 5,01 – 4,70 (m, 1H), 4,64 – 4,61 (m, 1H), 4,21–4,17 (m, 1H), 4,09–4,05 (m, 1H), 3,92 – 3,88 (m, 1H), 3,59 – 3,08 (m, 14H), 2,67 – 1,83 (m, 7H), 1,43 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz), 0,91–0,71 (m, 12H).

Ví dụ MQ





(2S,4R)-tert-butyl-4-(methoxymethyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Hỗn hợp được khử khí gồm (2S,4R)-tert-butyl-2-(9-clo-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (335mg, 0,64mmol), bis(pinacolato)diboron (246mg, 0,96mmol), kali axetat (190mg, 1,9mmol), tris(dibenzylidenaxeton) paladi (24mg, 0,02mmol) và 2-dixyclohexylphosphino-2', 4', 6'-tri-i-propyl-1, 1'-biphenyl (31mg, 0,06mmol) trong 1,4-dioxan (3,3ml) được đun nóng lên 90°C trong 3 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được (2S,4R)-tert-butyl 4-(methoxymethyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 379mg, hiệu suất 96%).

(2S,4R)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4(methoxymethyl) pyrrolidin-1-carboxylat:

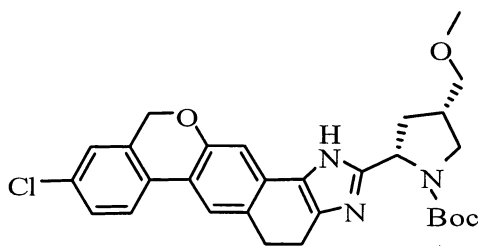
Cho dung dịch chứa kali carbonat (2M trong nước, 0,73ml, 1,46mmol) vào dung dịch chứa (2S,4R)-tert-butyl 4-(methoxymethyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (299mg, 0,49mmol), methyl (S)-1-((S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (217mg, 0,58mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (28mg, 0,02mmol) và diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen]paladi(II) (35mg, 0,04mmol) trong hỗn hợp gồm 1,2-dimethoxyetan (4,3ml) và dimetylformamit (0,75ml). Khử khí hỗn hợp thu được rồi sau đó đun nóng lên 85°C trong môi trường có khí argon trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được (2S,4R)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 170mg, hiệu suất 45%).

Methyl{(1R)-2-[(2S,4R)-2-(9-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxophenylethyl}carbamate:

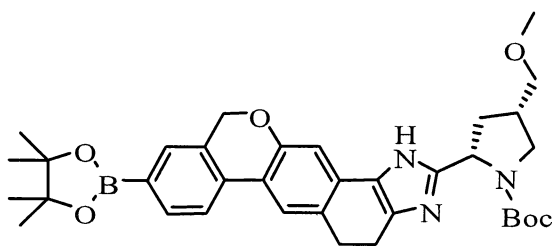
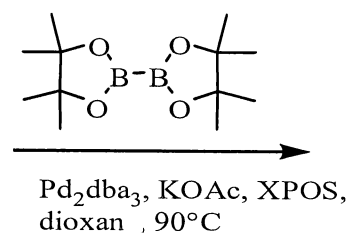
Dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (170mg, 0,22mmol), ethanol (3ml) và HCl đậm đặc (1ml) được đun nóng lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng rồi hòa tan phần chất thô trong DCM (6ml). Cô đặc dung dịch này và bổ sung dung dịch chứa axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (59mg, 0,28mmol) và COMU (108mg, 0,25mmol) trong DMF (3ml). Bổ sung vào dung dịch thu được diisopropyletylamin

(110 μ l, 0,66mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na_2SO_4), cô đặc và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 15 đến 44% ACN/nước + 0,1% TFA). Đông khô các phần sản phẩm, thu được metyl {(1R)-2-[(2S,4R)-2-(9-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-phenyletyl}carbamate (dưới dạng 67mg, hiệu suất 35%). MS (ESI) m/z 870 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, dmsol) δ 8,71 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, $J = 8,4$ hz), 8,01 (m, 1H), 7,91 – 7,64 (m, 6H), 7,38 – 7,28 (m, 6H), 6,85 (s, 1H), 5,51 (d, 1H, $J = 7,2$ hz), 5,39 – 5,29 (m, 3H), 5,13 – 5,09 (m, 1H), 4,11 -3,04 (m, 15H), 2,77 – 1,98 (m, 8H), 0,79 (dd, 6H, $J = 6,8$ Hz, $J = 12,8$ Hz).

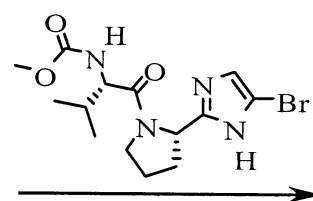
Ví dụ MR



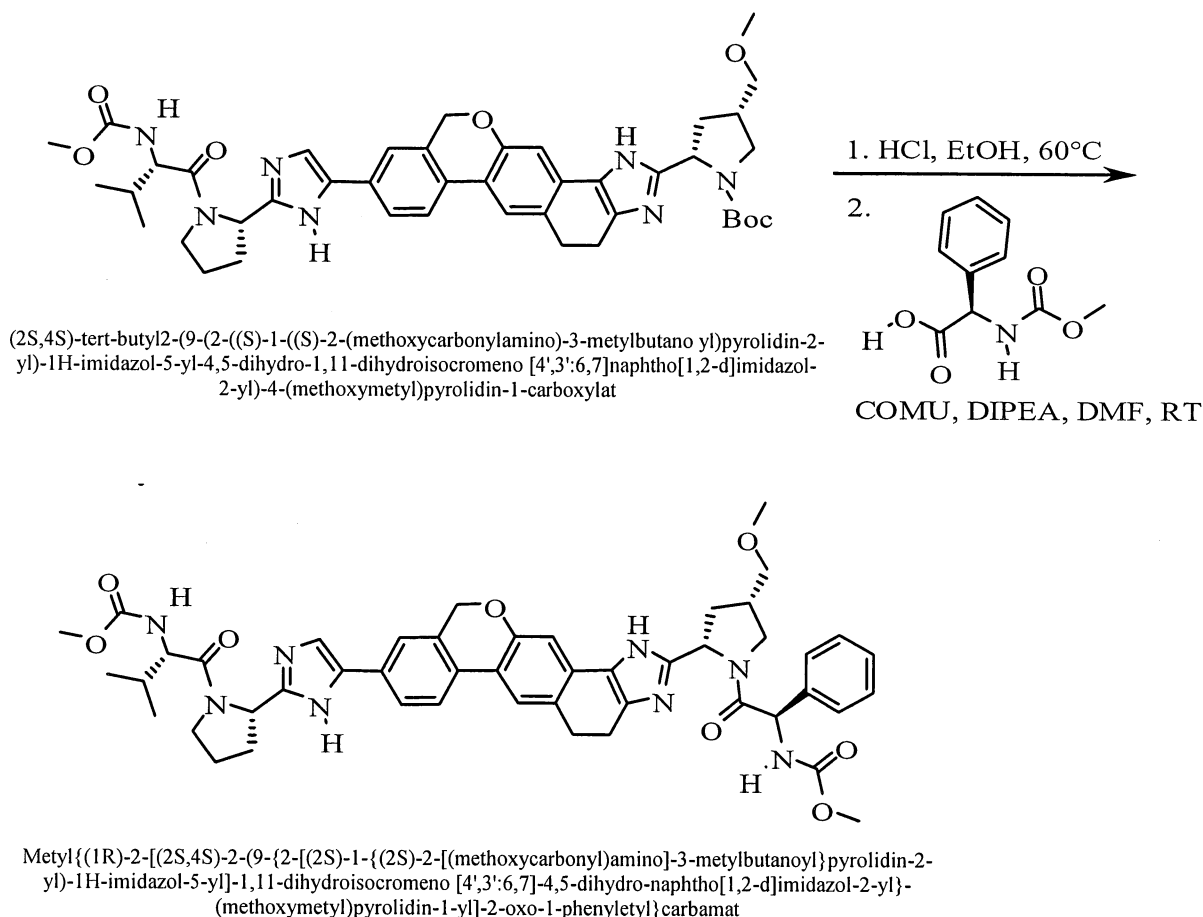
(2S,4S)-tert-butyl 2-(9-chloro-4,5-dihydro-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat



(2S,4S)-tert-butyl 4-(methoxymetyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat



$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, K_2CO_3 , DME/DMF, 85°C



(2S,4S)-tert-butyl 4-(methoxymethyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Hỗn hợp được khử khí gồm (2S,4S)-tert-butyl 2-(9-clo-4,5-dihydro-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (322mg, 0,61mmol), bis(pinacolato) diboron (235mg, 0,92mmol), kali axetat (182mg, 1,9mmol), tris(diben zylidenaxeton)paladi (23mg, 0,02mmol) và 2-dixyclohexylphosphino-2', 4', 6'-tri-i-propyl-1, 1'-biphenyl (29mg, 0,06mmol) trong 1,4-dioxan (3,3ml) được đun nóng lên 90°C trong 3 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được (2S,4S)-tert-butyl 4-(methoxymethyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 267mg, hiệu suất 70%).

(2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-4,5-dihydro-1,11-dihydroisocromeno [4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat:

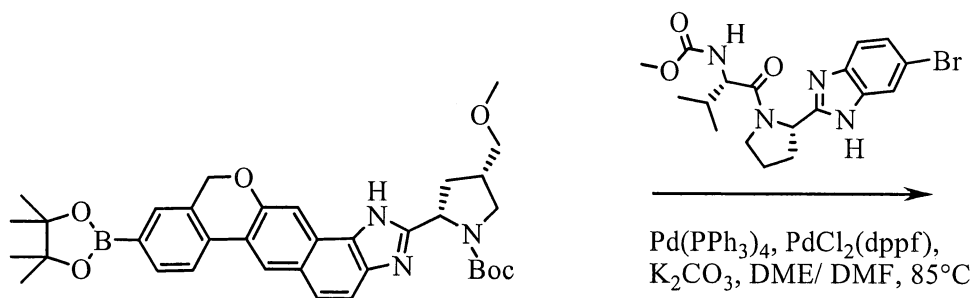
Cho dung dịch chứa kali carbonat (2M trong nước, 0,65ml, 1,3mmol) vào dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl 4-(methoxymethyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1,11-dihydroisocromeno [4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (267mg, 0,52mmol), methyl (S)-1-((S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (195mg, 0,52mmol), tetrakis (triphenylphosphin) paladi(0) (25mg, 0,02mmol) và diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen] paladi(II) (32mg, 0,04mmol) trong hỗn hợp gồm 1,2-dimethoxyetan (4,3ml) và dimetylformamit (0,75ml). Khử khí hỗn hợp thu được rồi sau đó đun nóng lên 85°C trong môi trường có khí argon trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được (2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-4,5-dihydro-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 75mg, hiệu suất 22%).

Methyl{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisocromeno [4',3':6,7]-4,5-dihydro-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate:

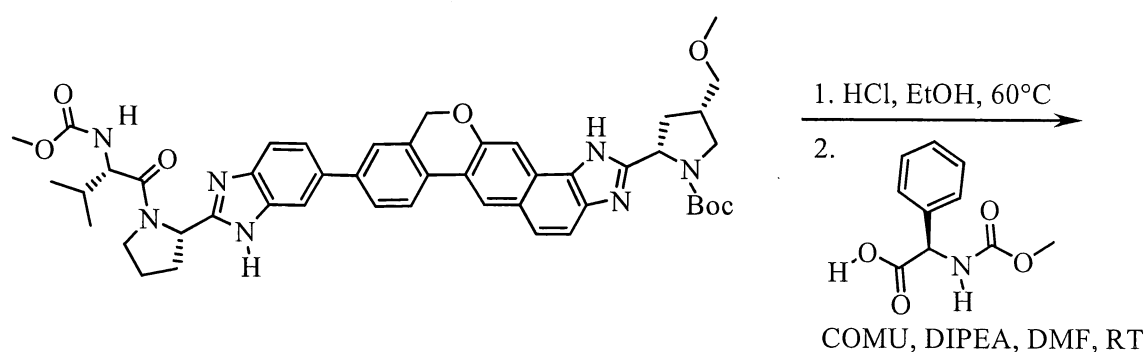
Dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-4,5-dihydro-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (75mg, 0,09mmol), etanol (2ml) và HCl đậm đặc (0,6ml) được đun nóng lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng rồi hòa tan phần chất thô trong DCM (6ml). Cô đặc dung dịch này và bổ sung dung dịch chứa axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (26mg, 0,13mmol) và COMU (47mg, 0,11mmol) trong DMF (2ml). Bổ sung vào dung dịch thu được diisopropyletylamin

(50 μ l, 0,29mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na_2SO_4), cô đặc và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 15 đến 44% ACN/nước + 0,1% TFA). Đông khô các phần sản phẩm, thu được methyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]-4,5-dihydro-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate (dưới dạng 15mg, hiệu suất 18%). MS (ESI) m/z 872 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, dmsO) δ 7,95 – 7,63 (m, 6H), 7,35 – 7,25 (m, 7H), 6,97 (s, 1H), 5,42 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 5,18 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,28 -2,63 (m, 19H), 2,47 – 1,80 (m, 8H), 0,77 (dd, 6H, $J = 4,8$ Hz, $J = 12,4$ hz).

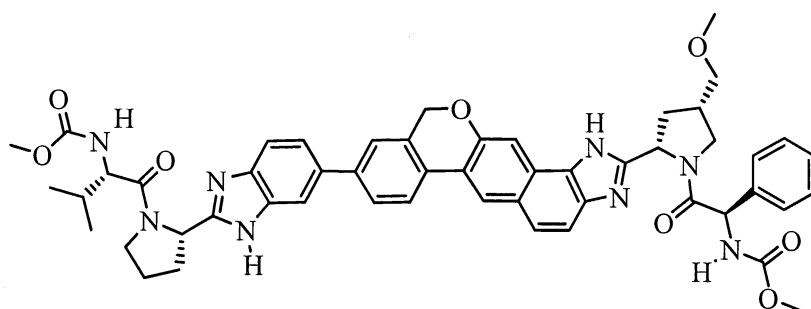
Ví dụ MS



(2S,4S)-tert-butyl 4-(methoxymethyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno [4',3':6,7] naphtho[1,2-d]imidazol -2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat



(2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-1,11-dihydroisocromeno [4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl) pyrrolidin-1-carboxylat



Metyl{(2S)-2-[[{(2S,4S)-2-(9-[2-((2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-y]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbam

(2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Cho dung dịch chứa kali carbonat (2M trong nước, 0,98ml, 1,96mmol) vào dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl 4-(methoxymetyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

dioxaborolan-2-yl)- 1,11-dihydroisocromeno [4',3':6,7] naphtho[1,2-d]imidazol -2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (400mg, 0,85mmol), metyl (S)-1-((S)-2-(6-brom-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (360mg, 0,85mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (38mg, 0,03mmol) và diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino) ferocen]paladi(II) (48mg, 0,07mmol) trong hỗn hợp gồm 1,2-dimethoxyetan (8,0ml) và dimetylformamit (1,4ml). Khử khí hỗn hợp thu được rồi sau đó đun nóng lên 85°C trong môi trường có khí argon trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được (2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 156mg, hiệu suất 29%).

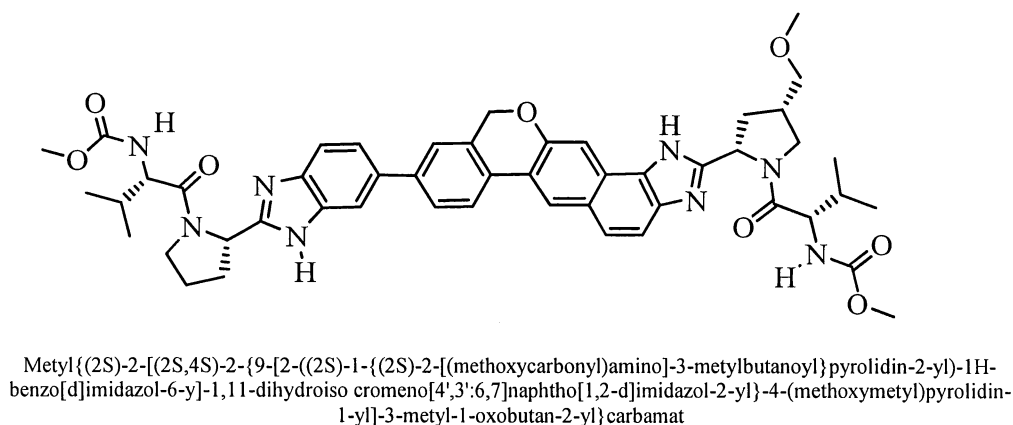
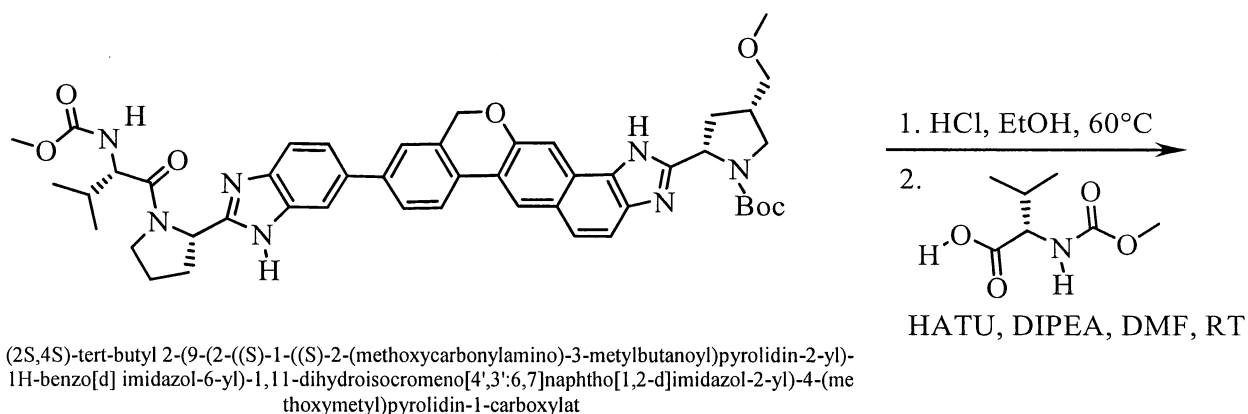
Metyl{(2S)-2-[[[(2S,4S)-2-{9-[2-((2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-y]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbammat:

Dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (156mg, 0,18mmol), etanol (3ml) và HCl đậm đặc (1ml) được đun nóng lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng rồi hòa tan phần chất thô trong DCM (6ml). Cô đặc dung dịch này và (90mg, 0,12mmol) chất này được bổ sung dung dịch chứa axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (34mg, 0,16mmol) và COMU (61mg, 0,14mmol) trong DMF (2ml). Bổ sung vào dung dịch thu được diisopropyletylamin (60μl, 0,37mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), cô đặc và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 15 đến 49% ACN/nước + 0,1% TFA). Đông khô các phần sản phẩm, thu được metyl {(2S)-2-[[[(2S,4S)-2-{9-[2-((2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-y]-1,11-dihydroisocrome

no[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate (dưới dạng 62mg, hiệu suất 56%). MS (ESI) m/z 920 $[M + H]^+$.

1H NMR (400 MHz, dms o) δ 8,73 (s, 1H), 8,17 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,94 (d, 3H, $J = 8,8$ Hz), 7,84 – 7,67 (m, 6H), 7,37 – 7,29 (m, 6H), 5,48 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 5,35 – 5,20 (m, 5H), 4,14 – 3,12 (m, 15H), 2,52 – 1,92 (m, 8H), 0,80 (dd, 6H, $J = 6,8$ Hz, $J = 6,4$ Hz).

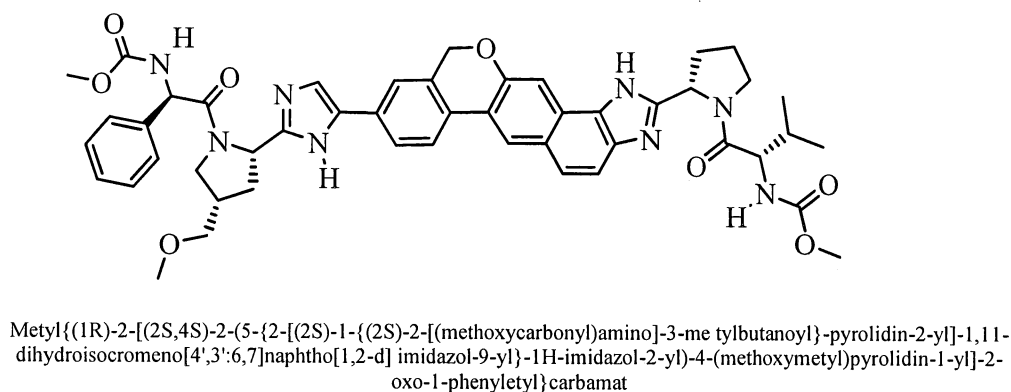
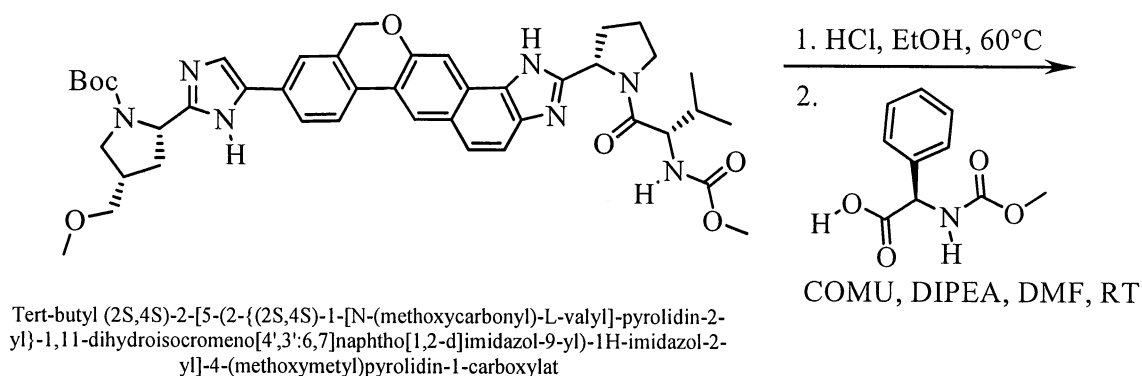
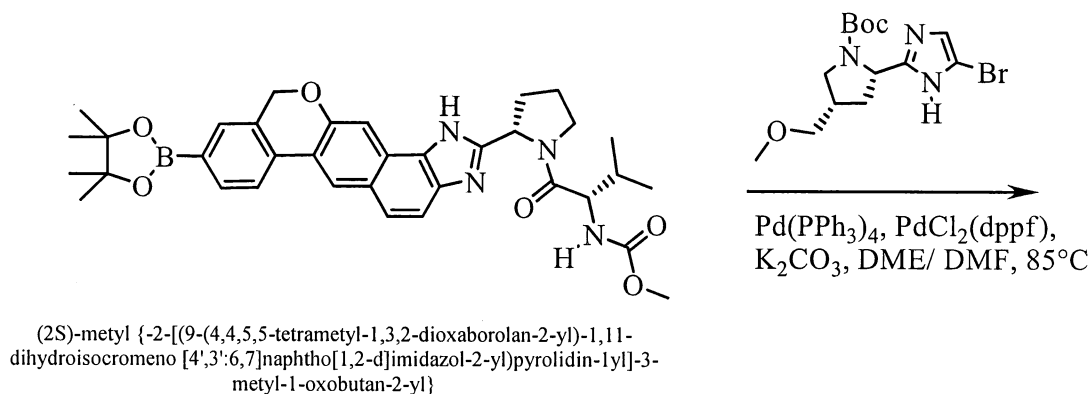
Ví dụ MT



Metyl{(2S)-2-[(2S,4S)-2-{9-[2-((2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate:

Dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo [d]imidazol-6-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (156mg, 0,18mmol), etanol (3ml) và HCl đậm đặc (1ml) được đun nóng lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng rồi hòa tan phần chất thô trong DCM (6ml). Cô đặc dung dịch này và bổ sung dung dịch chứa axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (21mg, 0,12mmol) và COMU (41mg, 01mmol) trong DMF (1ml) vào (68mg, 0,09mmol) chất này. Bổ sung vào dung dịch thu được diisopropyletylamin (50µl, 0,28mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), cô đặc và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 15 đến 44% ACN/nước+ 0,1% TFA). Đông khô các phần sản phẩm, thu được methyl {(2S)-2-[(2S,4S)-2-{9-[2-((2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-y]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate (dưới dạng 32mg, hiệu suất 40%). MS (ESI) *m/z* 886 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 8,71 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,95 – 7,64 (m, 8H), 7,28 (dd, 2H, *J* = 8,8 Hz, *J* = 14,4 Hz), 5,31 (s, 2H), 5,23 – 5,19 (m, 2H), 4,09 – 3,85 (m, 5H), 3,58 – 3,28 (m, 14H), 2,47 – 1,89 (m, 9H), 0,83 – 0,72 (m, 12H).

Ví dụ MU



Tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-pyrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat:

Cho dung dịch chứa kali carbonat (2M trong nước, 0,92ml, 1,84mmol) vào dung dịch chứa (2S)-metyl {2-[(9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno [4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat (460mg, 0,74mmol), (2S,4S)-tert-butyl 2-(5-brom-1H-

imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (250mg, 0,61mmol), tetrakis (triphenylphosphin) paladi(0) (35mg, 0,03mmol) và diclo[1,1'-bis (diphenylphosphino) ferocen]paladi(II) (45mg, 0,06mmol) trong hỗn hợp gồm 1,2-dimethoxyetan (9,0ml) và dimetylformamit (1,5ml). Khử khí hỗn hợp thu được rồi sau đó đun nóng lên 85°C trong môi trường có khí argon trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-pyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7] naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 123mg).

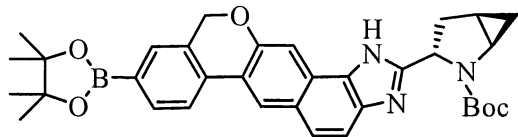
Metyl{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-pyrrolidin-2-yl])-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl})-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbamate:

Dung dịch chứa tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxy carbonyl)-L-valyl]-pyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d] imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-carboxylat (122mg, 0,16mmol), etanol (3ml) và HCl đậm đặc (1ml) được đun nóng lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng rồi hòa tan phần chất thô trong DCM (3ml). Cô đặc dung dịch này và bổ sung dung dịch chứa axi (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (43mg, 0,2mmol) và COMU (77mg, 0,18mmol) trong DMF (3ml). Bổ sung vào dung dịch thu được diisopropyletylamin (80μl, 0,37mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), cô đặc và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 15 đến 44% ACN/nước + 0,1% TFA). Đông khô các phần sản phẩm, thu được metyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-pyrrolidin-2-yl])-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl})-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbamate (dưới dạng 60mg, hiệu suất 44%). MS (ESI) *m/z* 870 [M + H]⁺.

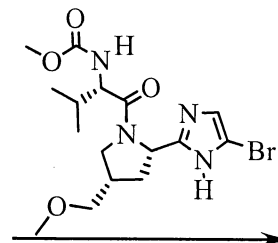
¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 8,71 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,09 (m, 1H), 7,88 – 7,63 (m, 6H), 7,36 – 7,29 (m, 6H), 5,41 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 5,30 – 5,24 (m, 2H), 5,14 –

5,10 (m, 1H), 4,13 -3,09 (m, 15H), 2,47 – 1,80 (m, 8H), 0,80 (dd, 6H, $J = 6,4$ hz, $J = 23$ hz).

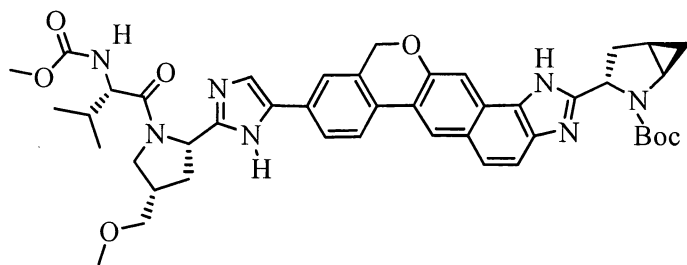
Ví dụ MV



(1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylat



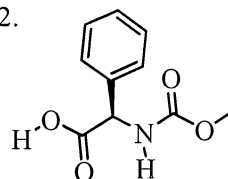
$\text{Pd(PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$,
 K_2CO_3 , Dioxane/ DMSO,
 95°C



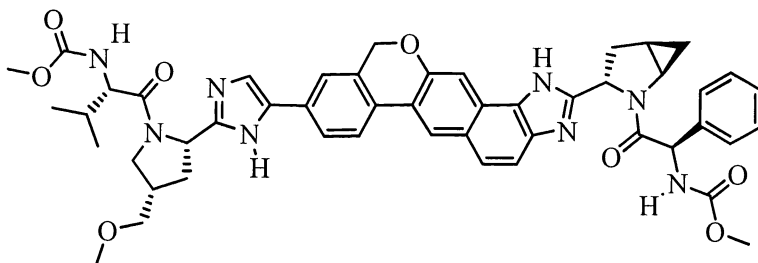
(1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-4-methoxymethylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylat

1. HCl, EtOH, 60°C

2.



COMU, DIPEA, DMF, RT



Metyl{(1R)-2-[(1R,3S,5R)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]-4-methoxymethylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-2-oxo-1-phenylethyl} carbamat

(1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-4-methoxymethylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0] hexan-2-carboxylat:

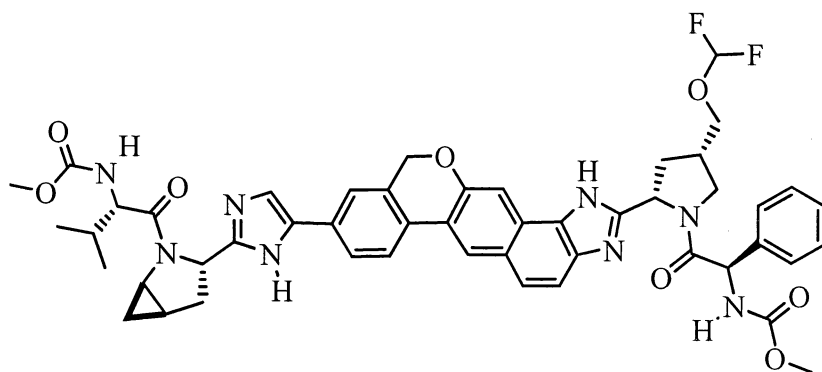
Cho dung dịch chứa kali carbonat (2M trong nước, 0,46ml, 0,9mmol) vào dung dịch chứa (1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylat (213mg, 0,37mmol), methyl (S)-1-((2S,4S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (142mg, 0,31mmol), tetrakis (triphenylphosphin) paladi(0) (35mg, 0,03mmol) và diclo[1,1'-bis (diphenylphosphino) ferocen]paladi(II) (22mg, 0,03mmol) trong hỗn hợp gồm 1,4-dioxan (3,0ml) và dimetylsulfoxit (3,0ml). Khử khí hỗn hợp thu được rồi sau đó đun nóng lên 95°C trong môi trường có khí argon trong 7 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat. Rửa phần hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được (1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-4-methoxymethylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0] hexan-2-carboxylat (dưới dạng 101mg, hiệu suất 42%).

Methyl{(1R)-2-[(1R,3S,5R)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-4-methoxymethylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-2-oxo-1-phenylethyl} carbamat:

Dung dịch chứa (1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-4-methoxymethylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylat (101mg, 0,16mmol), ethanol (3ml) và HCl đậm đặc (1ml) được đun nóng lên 60°C trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng rồi hòa tan phần chất thô trong DCM (3ml). Cô đặc dung dịch này và bổ sung dung dịch chứa axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (35mg, 0,17mmol) và COMU (63mg, 0,15mmol) trong DMF (3ml). Bổ sung vào dung dịch thu được diisopropyletylamin

(70 μ l, 0,38mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch NaCl, làm khô (Na_2SO_4), cô đặc và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Gemini, 15 đến 44% ACN/nước + 0,1% TFA). Đông khô các phần sản phẩm, thu được methyl methyl {(1R)-2-[(1R,3S,5R)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-4-ethoxymethylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo [3.1,0]hex-3-yl]-2-oxo-1-phenyletyl} carbamat (dưới dạng 71mg, hiệu suất 63). MS (ESI) m/z 882 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 8,66 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,04 (s, 1H), 7,87 – 7,59 (m, 6H), 7,39 – 7,22 (m, 6H), 5,72 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 5,68 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,13 – 5,01 (m, 2H), 4,12 – 4,00 (m, 2H), 3,81 – 3,00 (m, 13H), 2,60 (m, 1H), 2,43 – 2,37 (m, 3H), 1,92–1,82 (m, 3H), 0,83 – 0,58 (m, 7H), 0,59 (s, 1H), 0,00 (s, 1H).

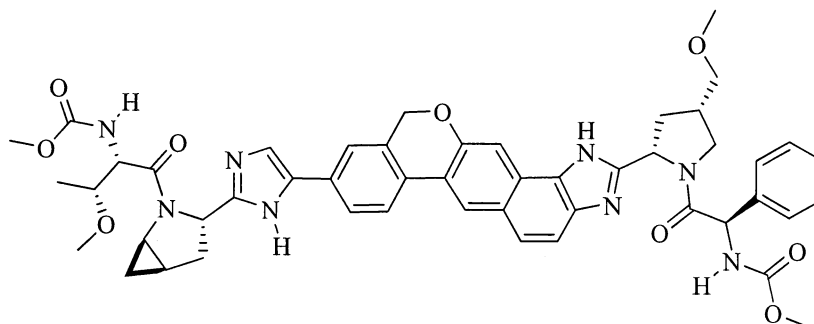
Ví dụ MW



Methyl{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(1R,3S,5R)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-5-azabixyclo[3.1,0]hex-3-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(difluoromethoxy)methylpyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl} carbamat

Hợp chất này được tổng hợp bằng các sử dụng phương pháp tương tự như Ví dụ OO thay thế bằng axit (1R,3S,5R)-2-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-3-carboxylic tương ứng và axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-((difluoromethoxy)methyl)pyrrolidin-2-carboxylic phù hợp. MS (ESI) m/z 918 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

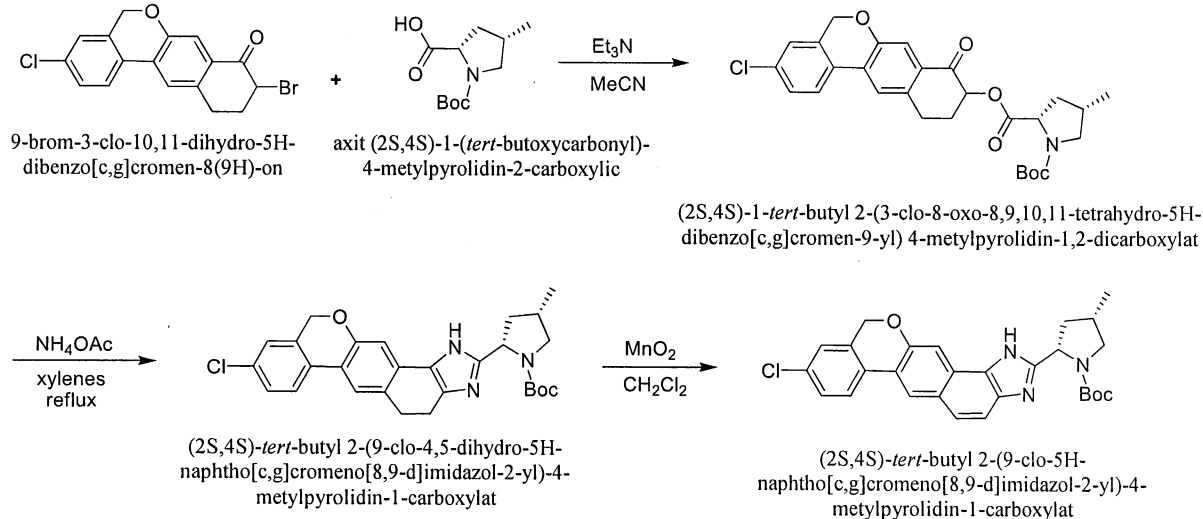
Ví dụ MX



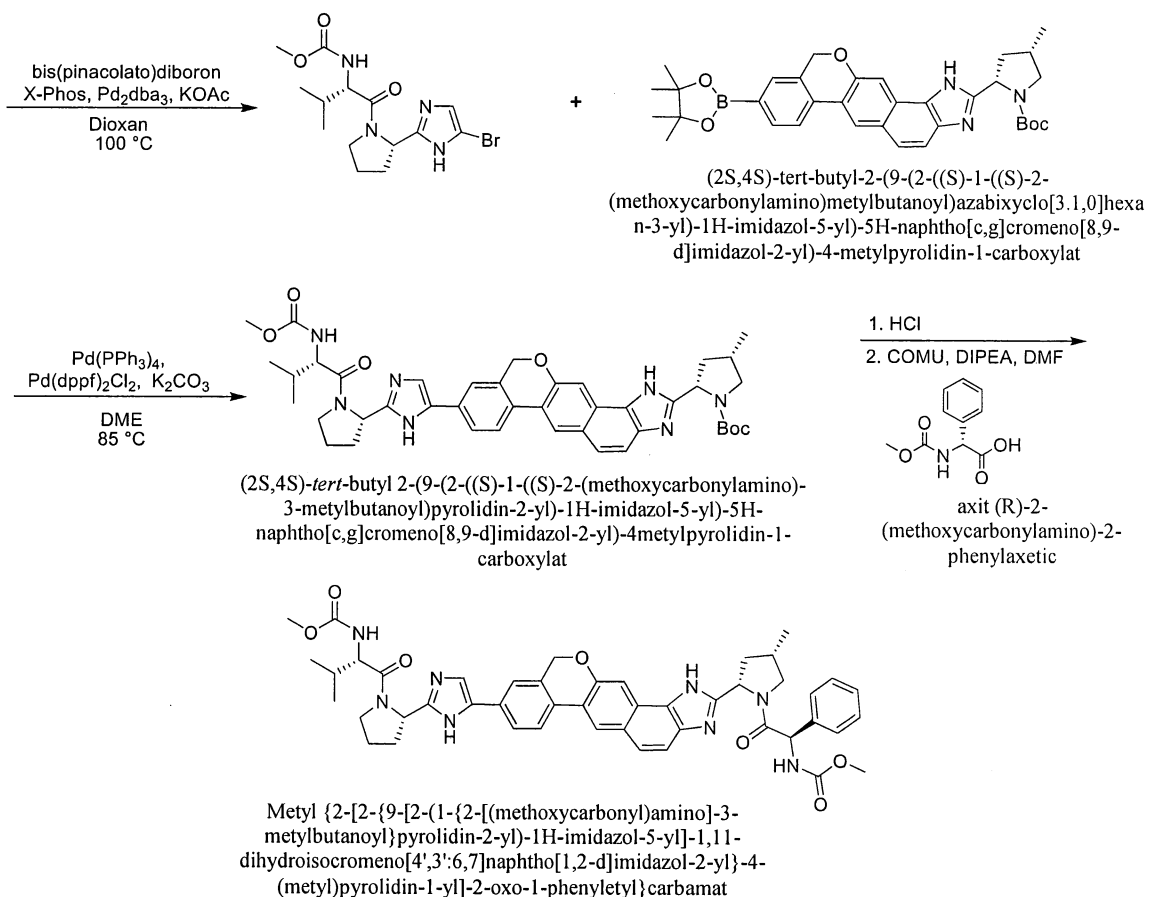
Metyl{(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(1R,3S,5R)-1-{(2S,3S)-3-methoxy-2-[(methoxycarbonyl)amino]butanoyl}-5-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,1-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(difluoromethoxy)methylpyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl} carbamat

Hợp chất này được tổng hợp bằng các sử dụng phương pháp tương tự như Ví dụ OO thay thế bằng axit (1R,3S,5R)-2-((2S,3S)-3-methoxy-2 (methoxycarbonylamino) butanoyl)-2-azabicyclo[3.1,0]hexan-3-carboxylic tương ứng và axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic phù hợp. MS (ESI) m/z 898 $[M + H]^+$.

Ví dụ MY



metyl (S)-1-((S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát



(2S,4S)-1-*tert*-butyl 2-(3-clo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-yl) 4-metylpyrrolidin-1,2- dicarboxylat:

Cho axit (2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-metylpyrrolidin-2-carboxylic (1,0g, 4,36mmol) và DIPEA (0,7ml, 3,99mmol) vào dung dịch chứa 9-brom-3-clo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-on (1,32g, 3,63mmol) trong MeCN (40ml). Sau khi khuấy trong 18 giờ, pha loãng dung dịch với EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (10% đến 40% EtOAc/Hexan), thu được (2S,4S)-1-*tert*-butyl 2-(3-clo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-yl) 4-metylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (dưới dạng 1,31g, hiệu suất 70%).

(2S,4S)-*tert*-butyl 2-(9-clo-4,5-dihydro-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-carboxylat:

(2S,4S)-1-*tert*-butyl 2-(3-clo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-yl) 4-metylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (1,31g, 2,56mmol) được bổ sung xylen (25ml)

và amoni axetat (3,95g, 51,2mmol) và dung dịch được đun nóng lên 136°C và khuấy qua đêm. Sáng hôm sau, làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng rồi pha loãng với EtOAc và rửa liên tục bằng nước, dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (60% đến 100% EtOAc/Hexan), thu được (2S,4S)-*tert*-butyl 2-(9-clo-4,5-dihydro-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 711mg, hiệu suất 56%).

(2S,4S)-*tert*-butyl 2-(9-clo-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat:

Cho MnO₂ (8,25g, 95mmol) vào dung dịch chứa (2S,4S)-*tert*-butyl 2-(9-clo-4,5-dihydro-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-(methyl)pyrrolidin-1-carboxylat (935mg, 1,9mmol) trong CH₂Cl₂ (20ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ, và sau đó lọc qua phễu lọc celit. Phần lọc được rửa bằng CH₂Cl₂ và MeOH dư, rồi cô đặc phần lọc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 10% MeOH/EtOAc), thu được (2S,4S)-*tert*-butyl 2-(9-clo-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 692mg, hiệu suất 74%).

(2S,4S)-*tert*-butyl-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)methylbutanoyl)azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat:

(2S,4S)-*tert*-butyl 2-(9-clo-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (692mg, 1,41mmol) trong dioxan (15ml) được bổ sung bis(pinacolato)diboron (1,07g, 4,23mmol), KOAc (415mg, 4,23mmol), X-Phos (52mg, 0,11mmol), và Pd₂dba₃ (26mg, 0,03mmol). Khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút, sau đó đun nóng lên 100°C trong 16 giờ. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa, dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄, và cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được (2S,4S)-*tert*-butyl-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)methylbutanoyl)azabixyclo

[3.1,0]hexan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 821mg).

(2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4(metyl)pyrrolidin-1-carboxylat:

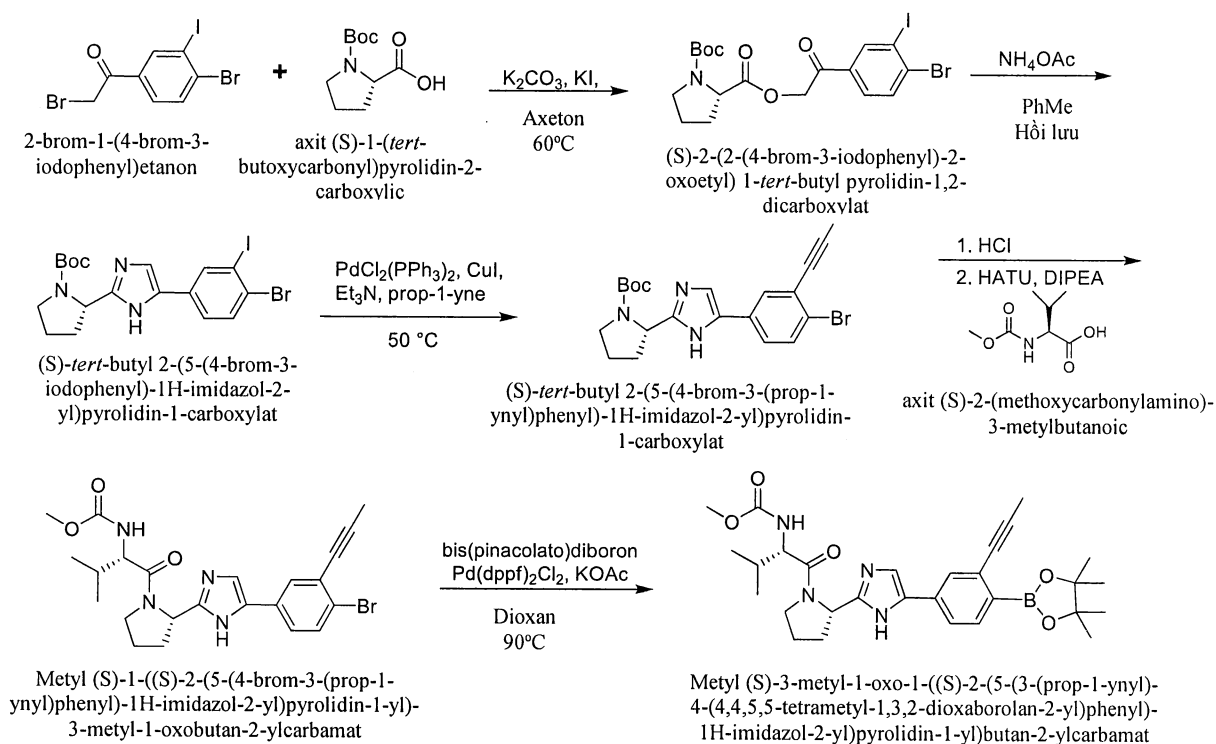
Cho dung dịch chứa kali carbonat (2M trong nước, 2,32ml, 4,65mmol) vào dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)methylbutanoyl)azabixyclo[3.1,0]hexan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (821mg, 1,41mmol), methyl (S)-1-((S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (1,05g, 2,82mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) 162mg, 0,14mmol) và diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen]paladi(II) (102mg, 0,14mmol) trong DME (15ml). Khử khí hỗn hợp thu được rồi sau đó đun nóng lên 85°C trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh, thu được (2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4metylpyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 386mg, hiệu suất 37%).

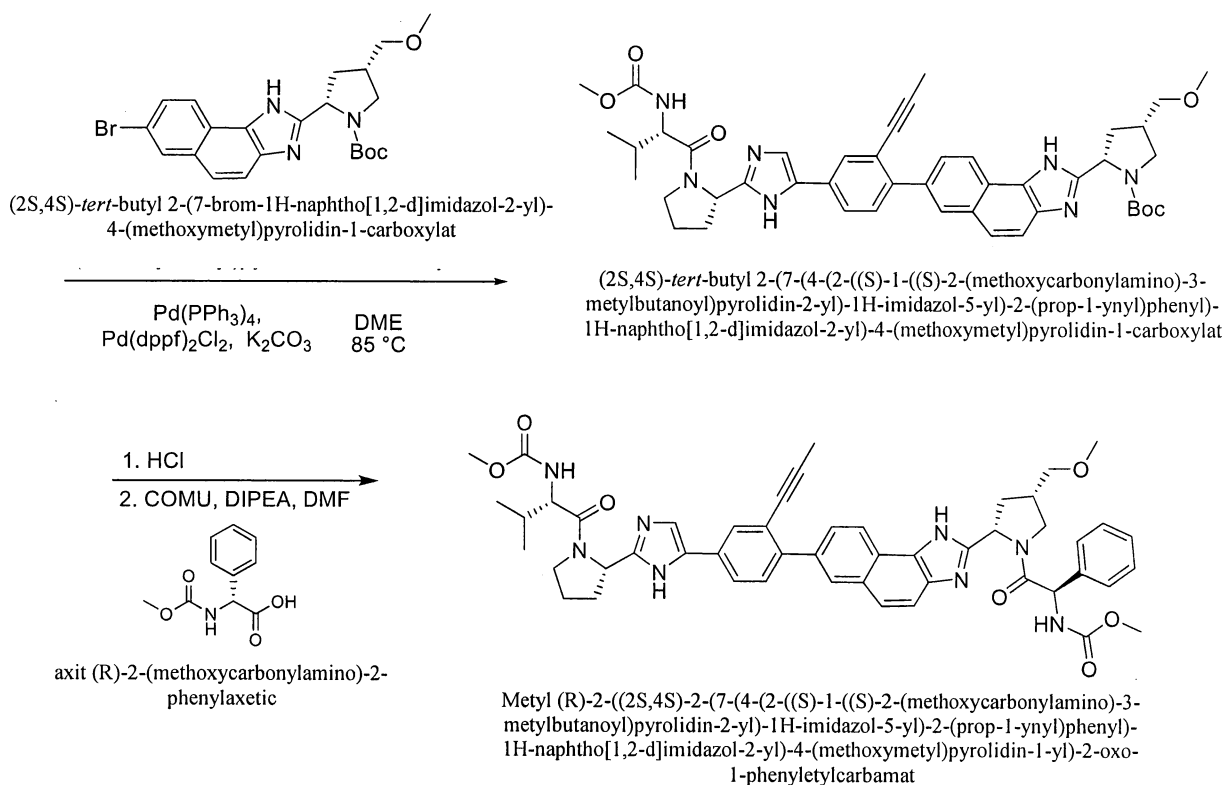
Metyl {2-[2-{9-[2-(1-{2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-4-(metyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl} carbamat:

Dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl 2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4metylpyrrolidin-1-carboxylat (386mg, 0,52mmol), CH₂Cl₂ (8ml), MeOH (2ml) và HCl (4M trong Dioxan, 2ml) được khuấy qua đêm. Cô đặc phản ứng rồi hòa tan phần chất thô trong DMF (8ml). Cô đặc dung dịch này và bổ sung dung dịch chứa axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (108mg, 0,52mmol) và COMU (248mg, 0,52mmol). Bổ sung vào dung dịch thu được diisopropyletylamin (0,45ml, 2,6mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản

ứng với 10% MeOH/EtOAc, rửa bằng NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô (Na₂SO₄), cô đặc và tinh chế bằng HPLC, thu được metyl {2-[2-{9-[2-(1-{2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-4-methylpyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbamate (dưới dạng 27mg, hiệu suất 6%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₅₀N₈O₇: 838,38; phát hiện [M+1]⁺: 840,12.

Ví dụ MZ





(S)-2-(2-(4-brom-3-iodophenyl)-2-oxoetyl) 1-*tert*-butyl pyrrolidin-1,2-dicarboxylat:

Cho axit (S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carboxylic (3,14mmol), K_2CO_3 (2,5g, 18mmol), và KI (235mg, 1,4mmol) vào dung dịch chứa 2-brom-1-(4-brom-3-iodophenyl)etanon (20mmol) trong axeton (65ml). Sau khi khuấy trong 15 giờ, pha loãng dung dịch với EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO_3 lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica, thu được (S)-2-(2-(4-brom-3-iodophenyl)-2-oxoetyl) 1-*tert*-butyl pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (dưới dạng 3,6g, hiệu suất 34%).

(S)-*tert*-butyl 2-(5-(4-brom-3-iodophenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Cho PhMe (65ml) và amoni axetat (5,5g, 67mmol) vào (S)-2-(2-(4-brom-3-iodophenyl)-2-oxoetyl) 1-*tert*-butyl pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (3,6g, 6,7mmol) rồi đun nóng dung dịch lên 110°C và khuấy qua đêm. Sáng hôm sau, làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng rồi pha loãng với EtOAc và rửa liên tục bằng nước, dung dịch NaHCO_3 lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (40% đến 100% EtOAc/Hexan), thu được (S)-*tert*-butyl 2-(5-(4-brom-3-iodophenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 2,9g, hiệu suất 84%).

(S)-*tert*-butyl 2-(5-(4-brom-3-(prop-1-ynyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Cho PdCl₂(PPh₃)₄ (145mg, 0,2mmol), CuI (77mg, 0,mmol) và Et₃N (29ml) vào (S)-*tert*-butyl 2-(5-(4-brom-3-iodophenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,5g, 2,9mmol). Prop-1-yne được sục vào dung dịch và đun nóng hỗn hợp phản ứng lên 50°C trong 1,5 giờ. Sau khi làm lạnh, pha loãng dung dịch với EtOAc, rửa bằng NH₄Cl, nước, và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký trên silicagel, thu được (S)-*tert*-butyl 2-(5-(4-brom-3-(prop-1-ynyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 1,25g).

Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4-brom-3-(prop-1-ynyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat:

(S)-*tert*-butyl 2-(5-(4-brom-3-(prop-1-ynyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (400mg, 0,98mmol) được hòa tan trong DCM (8ml), MeOH (2ml) và bổ sung HCl (4 M trong dioxan, 2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 22 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (163mg, 0,93mmol), HATU (354mg, 0,98mmol) và DMF (10ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,81ml, 4,65mmol). Sau 2 giờ, pha loãng hỗn hợp với EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký trên silicagel (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4-brom-3-(prop-1-ynyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (dưới dạng 369mg, hiệu suất 81%).

Metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(3-(prop-1-ynyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbammat:

Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4-brom-3-(prop-1-ynyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (369mg, 0,76mmol) trong dioxan (10ml) được bổ sung bis(pinacolato)diboron (232mg, 0,91mmol), KOAc (223mg,

2,28mmol), và $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (56mg, 0,076mmol). Khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút, sau đó đun nóng lên 90°C trong 5 giờ. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc, rửa bằng dung dịch NaHCO_3 lỏng bão hòa, dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO_4 , và cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được methyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(3-(prop-1-ynyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate (dưới dạng 153mg, hiệu suất 38%).

(2S,4S)-*tert*-butyl 2-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(prop-1-ynyl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat:

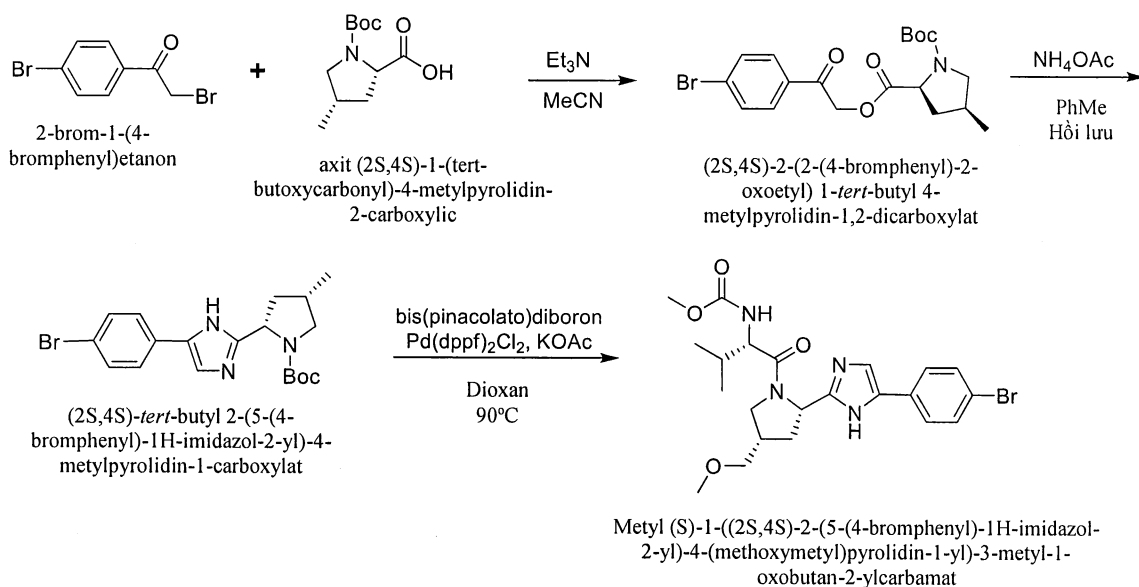
Metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(5-(3-(prop-1-ynyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate (153mg, 0,28mmol), (2S,4S)-*tert*-butyl 2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (158mg, 0,34mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (32mg, 0,028mmol), $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (20mg, 0,028mmol), và K_2CO_3 (2M trong nước, 0,46ml, 0,92mmol) được kết hợp trong DME (4ml). Khử khí hỗn hợp bằng cách sục khí nitơ trong 10 phút sau đó đun nóng lên 85°C trong 16 giờ. Sau khi làm lạnh, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO_3 lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được (2S,4S)-*tert*-butyl 2-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(prop-1-ynyl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 66mg, hiệu suất 30%).

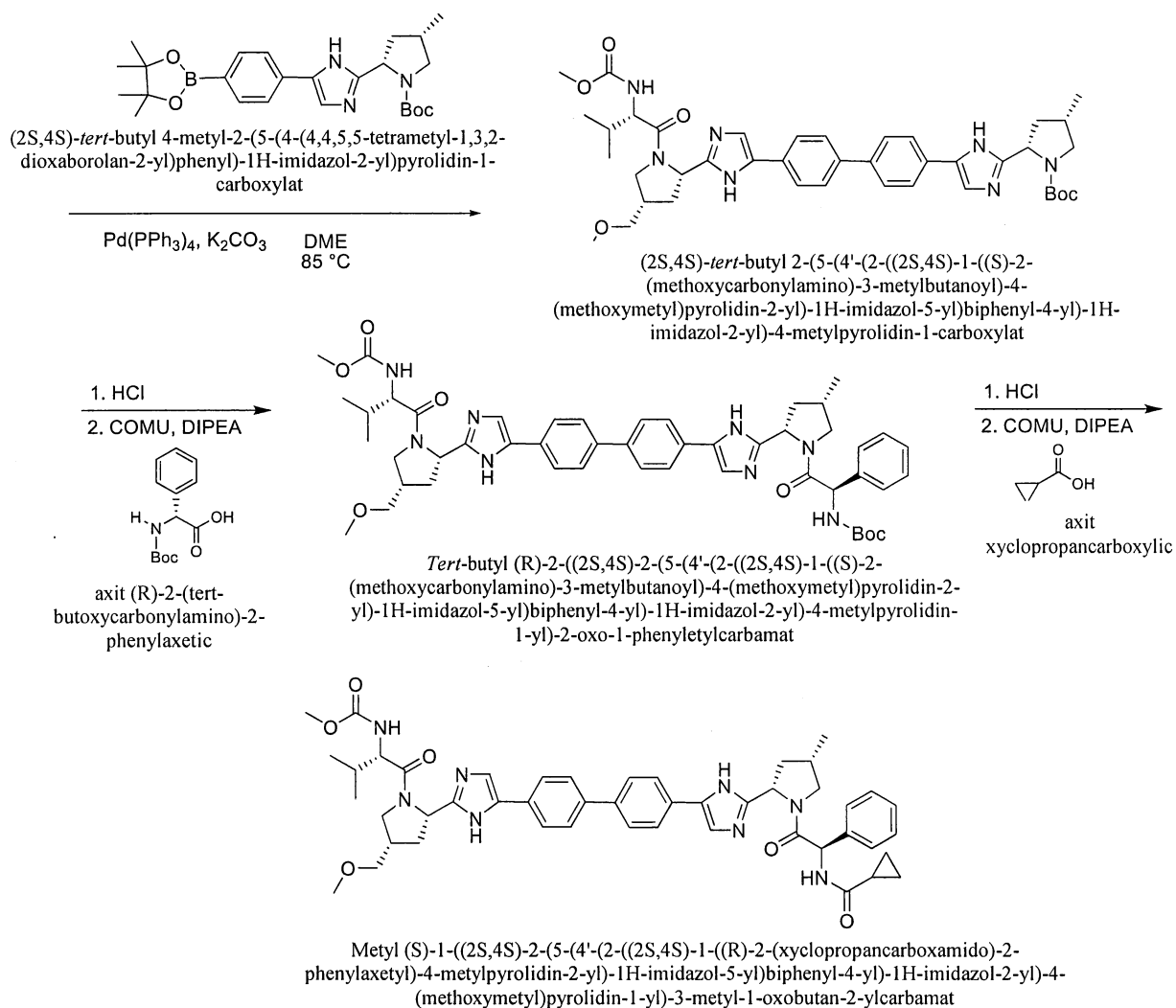
Metyl (R)-2-((2S,4S)-2-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(prop-1-ynyl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamate:

(2S,4S)-*tert*-butyl 2-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(prop-1-ynyl)phenyl)-1H-

naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (66mg, 0,084mmol) được hòa tan trong DCM (2ml), MeOH (0,5ml) và bổ sung HCl (4M trong dioxan, 0,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylacetic (18mg, 0,084mmol), COMU (40mg, 0,084mmol) và DMF (3ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,73ml, 0,42mmol). Sau 15 giờ, pha loãng hỗn hợp với 10% MeOH/EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng HPLC, thu được methyl (R)-2-((2S,4S)-2-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(prop-1-ynyl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate (dưới dạng 16mg, hiệu suất 21%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₀H₅₄N₈O₇: 878,41; phát hiện [M+1]⁺: 879,60.

Ví dụ NA





(2S,4S)-2-(2-(4-bromphenyl)-2-oxoetyl) 1-*tert*-butyl 4-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat:

Bổ sung axit (2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methylpyrrolidin-2-carboxylic (500mg, 2,18mmol) và trietyl amin (0,27ml, 2,0mmol) vào dung dịch chứa 2-brom-1-(4-bromphenyl)etanon (505mg, 1,82mmol) trong MeCN (18ml). Sau khi khuấy trong 15 giờ, pha loãng dung dịch với EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (10% đến 35% EtOAc/Hexan), thu được (2S,4S)-2-(2-(4-bromphenyl)-2-oxoetyl) 1-*tert*-butyl 4-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (748mg, 97%).

(2S,4S)-*tert*-butyl 2-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat:

Bổ sung PhMe (17ml) và amoni axetat (2,7g, 35mmol) vào dung dịch (2S,4S)-2-(2-(4-bromphenyl)-2-oxoethyl) 1-*tert*-butyl 4-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (748mg, 1,75mmol) và đun nóng dung dịch lên 110 °C và khuấy qua đêm. Sáng hôm sau, làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng rồi pha loãng với EtOAc và rửa liên tục bằng nước, dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (60% đến 100% EtOAc/Hexan), thu được (2S,4S)-*tert*-butyl 2-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (606mg, 85%).

(2S,4S)-*tert*-butyl 4-methyl-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

(2S,4S)-*tert*-butyl 2-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (606mg, 1,49mmol) trong dioxan (15ml) được bổ sung bis(pinacolato)diboron (455mg, 1,79mmol), KOAc (439mg, 4,47mmol), và Pd(dppf)₂Cl₂ (109mg, 0,15mmol). Khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút, sau đó đun nóng lên 90 °C trong 2,5 giờ. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa, dung dịch NaCl, làm khô bằng MgSO₄, và cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được (2S,4S)-*tert*-butyl 4-methyl-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (628mg, 93%).

(2S,4S)-*tert*-butyl 2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat:

Methyl (S)-1-((2S,4S)-2-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (621mg, 1,26mmol), (2S,4S)-*tert*-butyl 4-methyl-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (628mg, 1,39mmol), Pd(PPh₃)₄ (145mg, 0,13mmol), và K₂CO₃ (2M trong nước, 2,0ml, 4,16mmol) được kết hợp trong DME (13ml). Khử khí hỗn hợp bằng cách sục khí nitơ trong 10 phút rồi đun nóng lên 85 °C trong 16 giờ. Sau khi làm lạnh, Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu

cơ bằng MgSO_4 , lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được *tert*-butyl 2-(5-(4'-(2-((2*S*,4*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-carboxylat (342mg, 37%).

Tert-butyl (R)-2-((2*S*,4*S*)-2-(5-(4'-(2-((2*S*,4*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbammat:

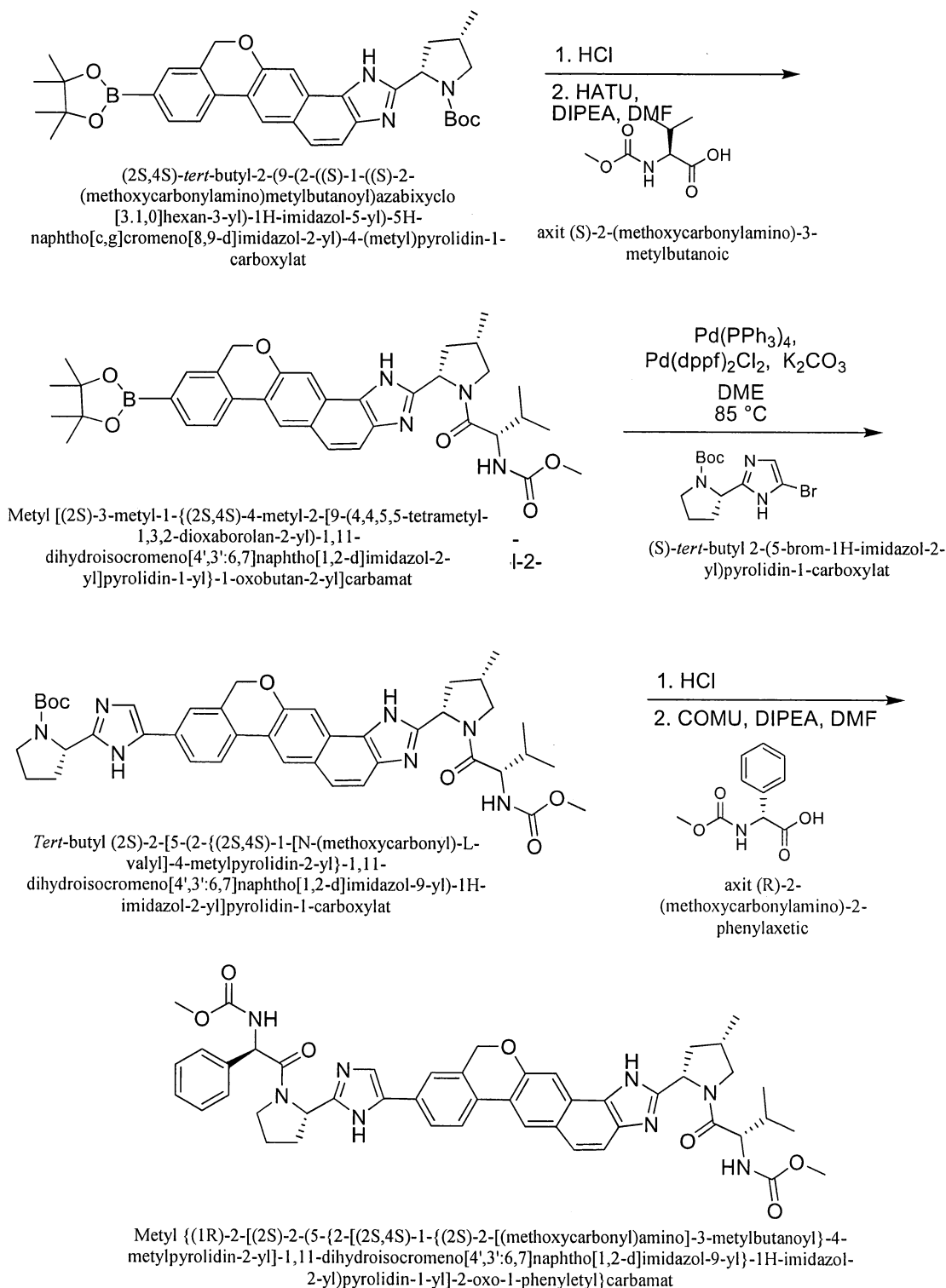
Hòa tan (2*S*,4*S*)-*tert*-butyl 2-(5-(4'-(2-((2*S*,4*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-carboxylat (342mg, 0,46mmol) trong DCM (4ml), MeOH (1ml) và bổ sung HCl (4 M trong dioxan, 1ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cặn thô bằng axit (R)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (116mg, 0,46mmol), COMU (220mg, 0,64mmol) và DMF (5ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,4ml, 2,31mmol). Sau 2 giờ, pha loãng hỗn hợp với EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO_3 lỏng bão hòa và dung dịch NaCl . Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được *tert*-butyl (R)-2-((2*S*,4*S*)-2-(5-(4'-(2-((2*S*,4*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbammat (296mg, 74%).

Metyl (S)-1-((2*S*,4*S*)-2-(5-(4'-(2-((2*S*,4*S*)-1-((R)-2-(xyclopropanecarboxamido)-2-phenylaxetyl)-4-metylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat:

Hòa tan *tert*-butyl (R)-2-((2*S*,4*S*)-2-(5-(4'-(2-((2*S*,4*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbammat (296mg, 0,33mmol) trong DCM (4ml), MeOH (1ml) và bổ sung HCl (4 M trong dioxan, 1ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm và sau đó cô đặc

dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit xyclopropanecarboxylic (38 μ L, 0,28mmol), COMU (162mg, 0,34mmol) và DMF (4ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,29ml, 1,65mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp với 10% MeOH/EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng HPLC, thu được methyl (S)-1-((2S,4S)-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-(xyclopropanecarboxamido)-2-phenylacetyl)-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (68mg, 24%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₆N₈O₆: 840,43; phát hiện [M+1]⁺: 842,14.

Ví dụ NB



Metyl [(2S)-3-metyl-1-((2S,4S)-4-metyl-2-[9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,1,1-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl)-1-oxobutan-2-yl]carbamát:

Hòa tan (2S,4S)-*tert*-butyl-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)methylbutanoyl)azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-(methyl)pyrrolidin-1-carboxylat (950mg, 1,63mmol) trong DCM (12ml), MeOH (3ml) và bổ sung HCl (4 M trong dioxan, 3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic (285mg, 1,63mmol), HATU (620mg, 1,63mmol) và DMF (15ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (1,42ml, 8,15mmol). Sau 1 h, pha loãng hỗn hợp với EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được methyl [(2S)-3-methyl-1-{(2S,4S)-4-methyl-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-1-oxobutan-2-yl]carbamate (596mg, 57%).

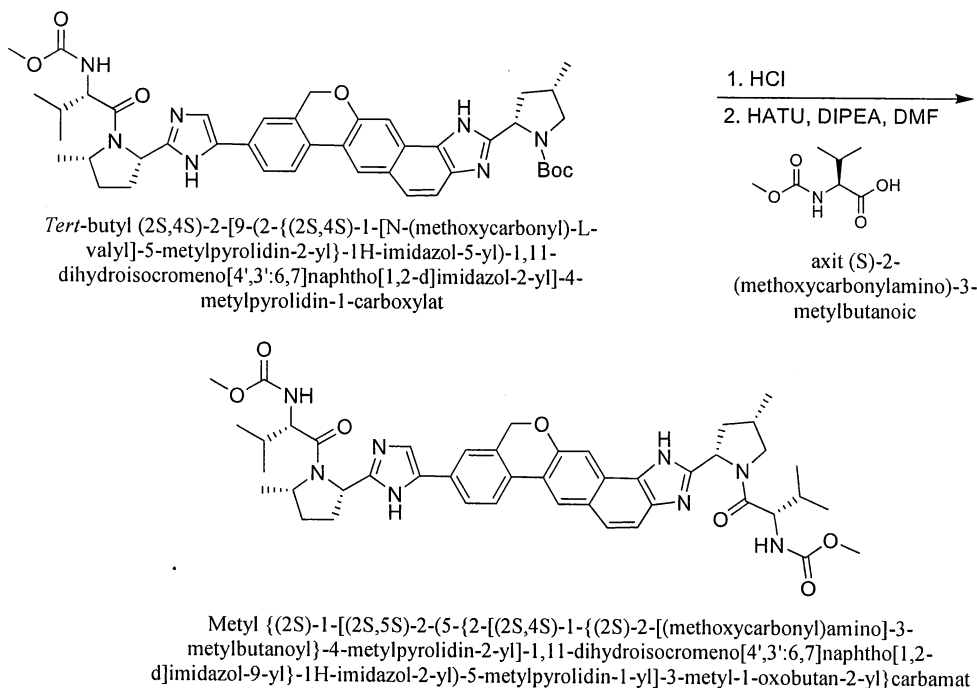
Tert-butyl (2S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat:

Methyl [(2S)-3-methyl-1-{(2S,4S)-4-methyl-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-1-oxobutan-2-yl]carbamate (298mg, 0,47mmol), (S)-*tert*-butyl 2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (443mg, 1,4mmol), Pd(PPh₃)₄ (54mg, 0,05mmol), PdCl₂(dppf)₂ (36mg, 0,05mmol), và K₂CO₃ (2M trong nước, 0,78ml, 1,55mmol) được kết hợp trong DME (5ml). Khử khí hỗn hợp bằng cách sục khí nitơ trong 10 phút rồi đun nóng lên 85 °C trong 16 giờ. Sau khi làm lạnh, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được *tert*-butyl (2S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat (84mg, 24%).

Metyl {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl} carbamat:

Tert-butyl (2S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat (84mg, 0,11mmol) được hòa tan trong DCM (2,5ml), MeOH (0,5ml) và HCl (4 M trong dioxan, 0,5ml) được bổ sung. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 h và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (23mg, 0,11mmol), COMU (53mg, 0,11mmol) và DMF (3ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,10ml, 0,56mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp với 10% MeOH/EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng HPLC, thu được metyl {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl} carbamat (41mg, 45%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₅₀N₈O₇: 838,38; phát hiện [M+1]⁺: 839,39.

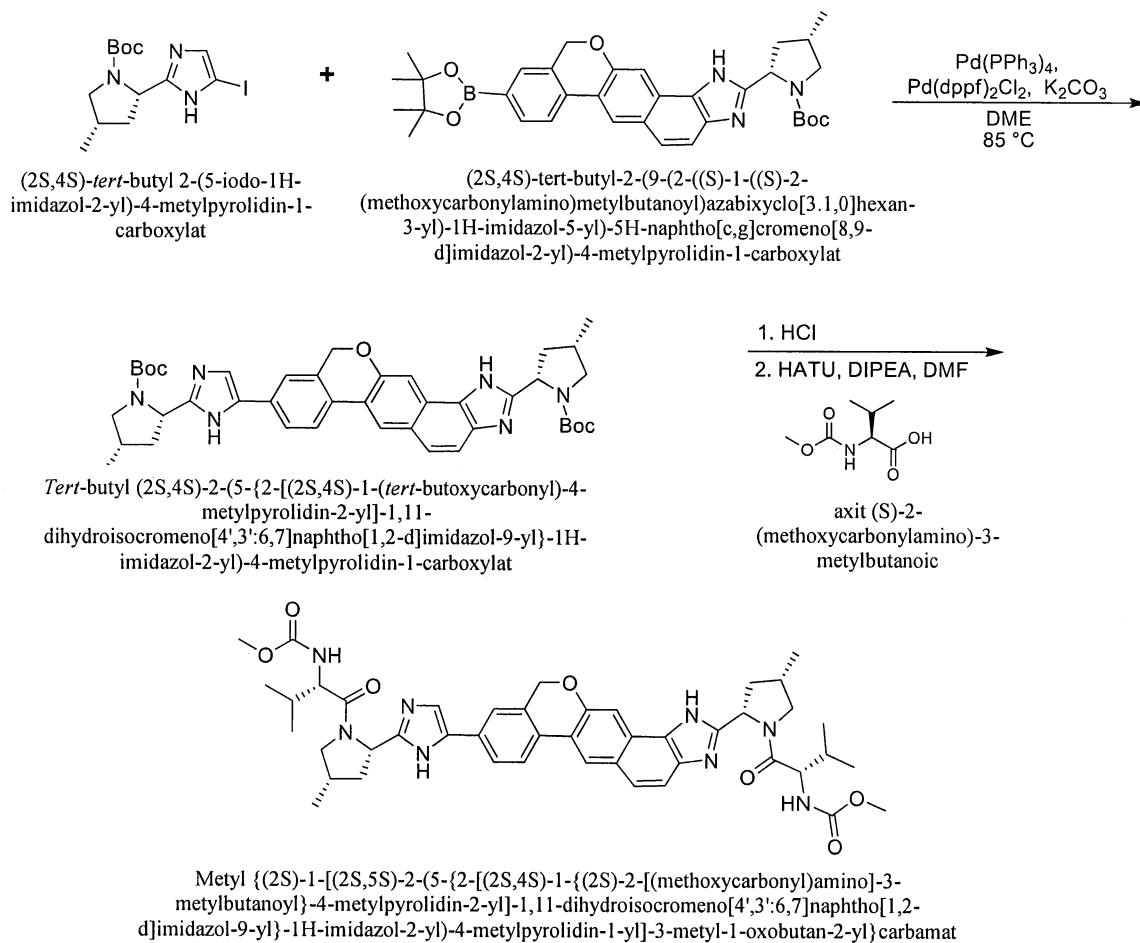
Ví dụ NC



Metyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate:

Tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl}-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (164mg, 0,23mmol) được hòa tan trong DCM (2,57ml), MeOH (0,7ml) và HCl (4 M trong dioxan, 0,7ml) được bổ sung. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic (30mg, 0,17mmol), HATU (65mg, 0,17mmol) và DMF (3ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,15ml, 0,85mmol). Sau 45 phút, pha loãng hỗn hợp với 10% MeOH/EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng HPLC, thu được metyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate (23mg, 16%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₅H₅₄N₈O₇: 818,41; phát hiện [M+1]⁺: 820,70.

Ví dụ ND



Tert-butyl (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat:

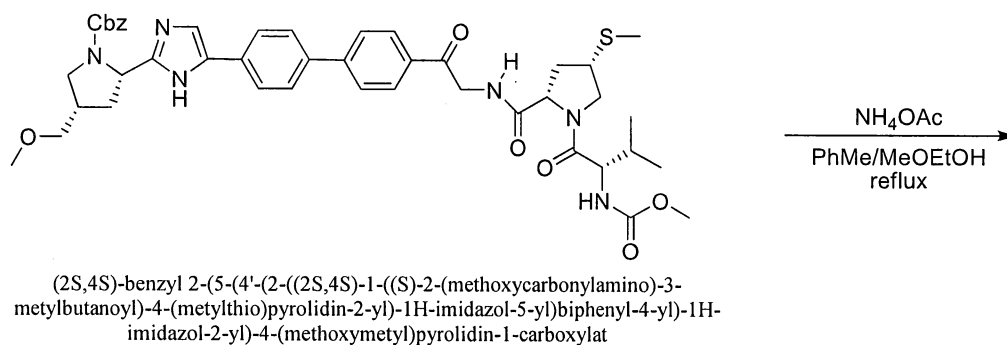
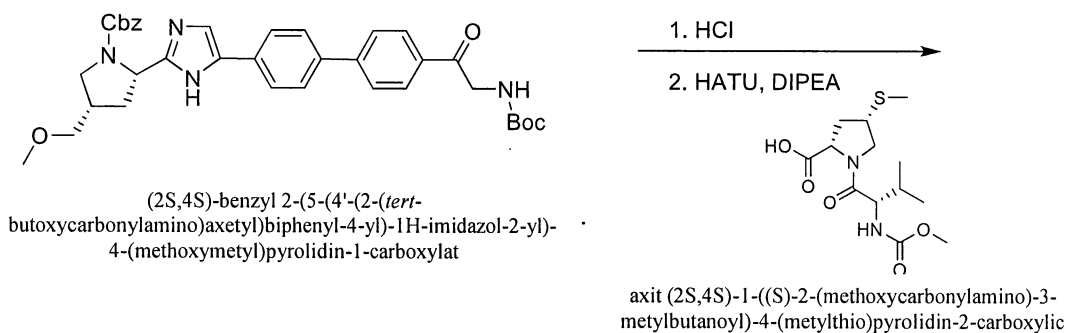
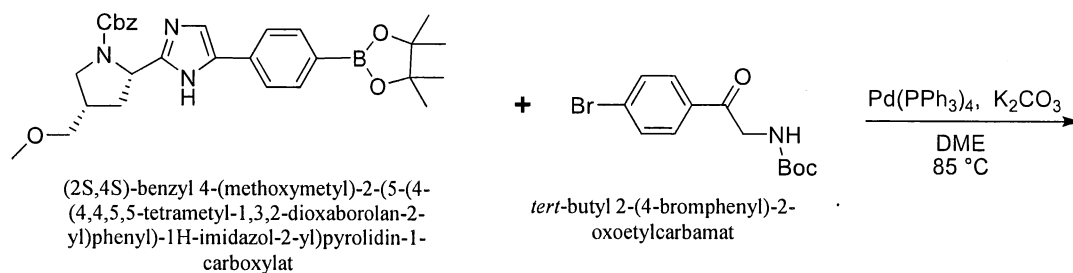
(2S,4S)-*tert*-butyl-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)methylbutanoyl)azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (293mg, 0,78mmol), (2S,4S)-*tert*-butyl 2-(5-iodo-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (300mg, 0,52mmol), Pd(PPh₃)₄ (60mg, 0,052mmol), PdCl₂(dppf)₂ (38mg, 0,052mmol), và K₂CO₃ (2M trong nước, 0,86ml, 1,72mmol) được kết hợp trong DME (6ml). Khử khí hỗn hợp bằng cách sục khí nitơ trong 10 phút rồi đun nóng lên 85°C trong 16 giờ. Sau khi làm lạnh, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica

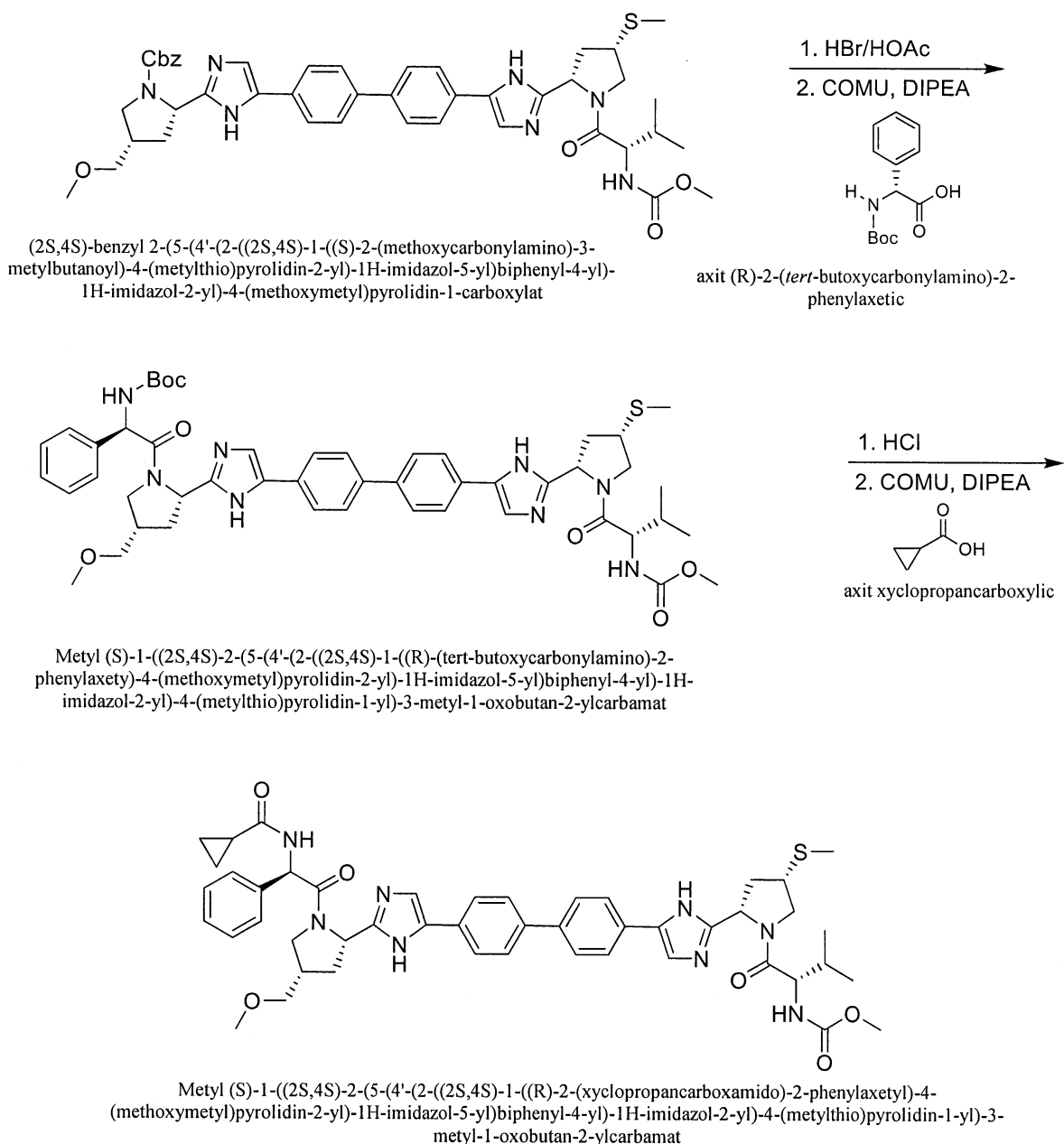
(100% EtOAc), thu được *tert*-butyl (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (183mg, 50%).

Metyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat:

Hòa tan *tert*-butyl (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (183mg, 0,26mmol) trong DCM (4ml), MeOH (1ml) và bổ sung HCl (4M trong dioxan, 1ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (91mg, 0,52mmol), HATU (198mg, 0,52mmol) và DMF (5ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,45ml, 2,6mmol). Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp với 10% MeOH/EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng HPLC, thu được metyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat (6mg, 3%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₅H₅₄N₈O₇: 818,41; phát hiện [M+1]⁺: 819,41.

Ví dụ NE





(2S,4S)-benzyl 2-(5-(4'-(2-(*tert*-butoxycarbonylamino)axetyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat:

(2S,4S)-benzyl 4-(methoxymethyl)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (500mg, 0,97mmol), *tert*-butyl 2-(4-bromphenyl)-2-oxoethylcarbamát (364mg, 1,16mmol), Pd(PPh₃)₄ (112mg, 0,097mmol), và K₂CO₃ (2M trong nước, 1,6ml, 3,2mmol) được kết hợp trong DME (10ml). Khử khí hỗn hợp bằng cách sục khí nitơ trong 10 phút rồi đun nóng lên 85°C trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm

khô chất hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được sản phẩm (357mg, 56%).

(2S,4S)-benzyl 2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-4-(methylthio)pyrrolidin-2-carboxamido)axetyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Hòa tan (2S,4S)-benzyl 2-(5-(4'-(2-(*tert*-butoxycarbonylamino)axetyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (640mg, 1,02mmol) trong DCM (8ml), MeOH (2ml) và bổ sung HCl (4 M trong dioxan, 2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 14 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cặn thô bằng axit (2S,4S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-4-(methylthio)pyrrolidin-2-carboxylic (324mg, 1,02mmol), HATU (388mg, 1,02mmol) và DMF (10ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,9ml, 5,12mmol). Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp với EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO_3 lỏng bão hòa và dung dịch NaCl . Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được (2S,4S)-benzyl 2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-4-(methylthio)pyrrolidin-2-carboxamido)axetyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (487mg, 58%).

(2S,4S)-benzyl 2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-4-(methylthio)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Bổ sung PhMe (6ml), MeOEtOH (1ml), và amoni axetat (0,91g, 11,8mmol) vào (2S,4S)-benzyl 2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-4-(methylthio)pyrrolidin-2-carboxamido)axetyl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (487mg, 0,59mmol) và đun nóng dung dịch lên 110°C . Khuấy dung dịch trong 3 giờ và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng rồi pha loãng với EtOAc và rửa liên tục bằng nước, dung dịch NaHCO_3 lỏng bão hòa và dung dịch NaCl . Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được (2S,4S)-benzyl 2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((S)-2-

(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-4-(methylthio)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (276mg, 58%).

Metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((R)-(tert-butoxycarbonylamino)-2-phenylaxety)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methylthio)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat:

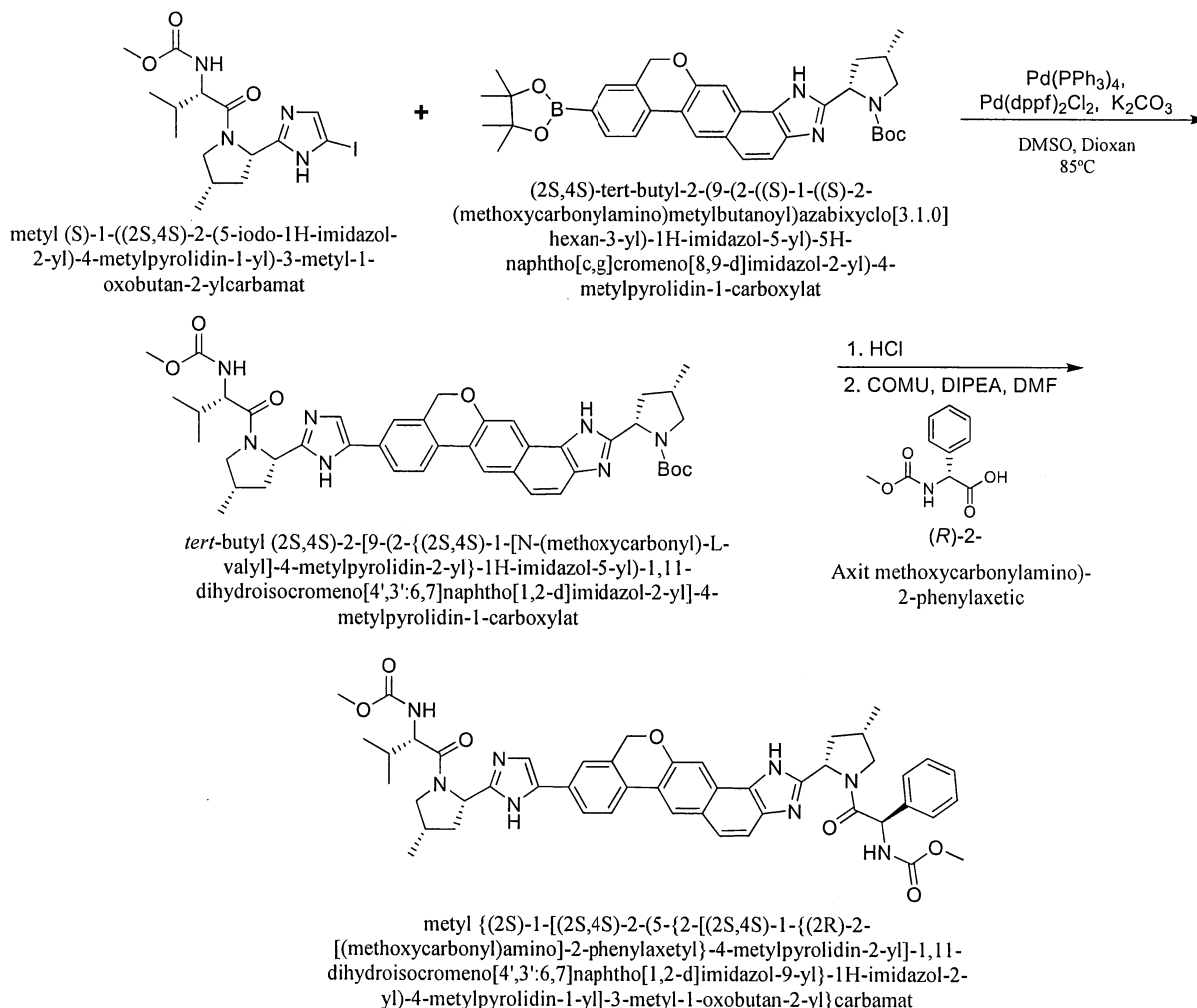
(2S,4S)-benzyl 2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-4-(methylthio)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (220mg, 0,27mmol) được hòa tan trong DCM (5ml), MeOH (0,4ml) rồi làm lạnh xuống 0°C, bổ sung nhỏ giọt HBr (33% trong AcOH, 1ml). Sau khi khuấy trong 1 giờ, cô đặc hỗn hợp dưới áp suất thấp, làm bay hơi bằng PhMe. Xử lý cạn thô bằng axit (R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (68mg, 0,27mmol), COMU (129mg, 0,27mmol) và DMF (5ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,24ml, 1,35mmol). Sau 1 h, pha loãng hỗn hợp với EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 40% MeOH/EtOAc), thu được metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((R)-(tert-butoxycarbonylamino)-2-phenylaxety)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methylthio)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (179mg, 73%).

Metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-(xyclopropanecarboxamido)-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methylthio)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat:

Metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((R)-(tert-butoxycarbonylamino)-2-phenylaxety)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methylthio)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (179mg, 0,20mmol) được hòa tan trong DCM (5ml), MeOH (1ml) và HCl (4 M trong dioxan, 1ml) được bổ sung. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit xyclopropanecarboxylic (16μl, 0,20mmol), COMU (96mg, 0,20mmol) và DMF (5ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,17ml,

1,0mmol). Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp với 10% MeOH/EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng HPLC, thu được methyl (S)-1-((2S,4S)-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-(xyclopropanecarboxamido)-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methylthio)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate (34mg, 20%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₆N₈O₆S: 872,40; phát hiện [M+1]⁺: 874,38.

Ví dụ NF



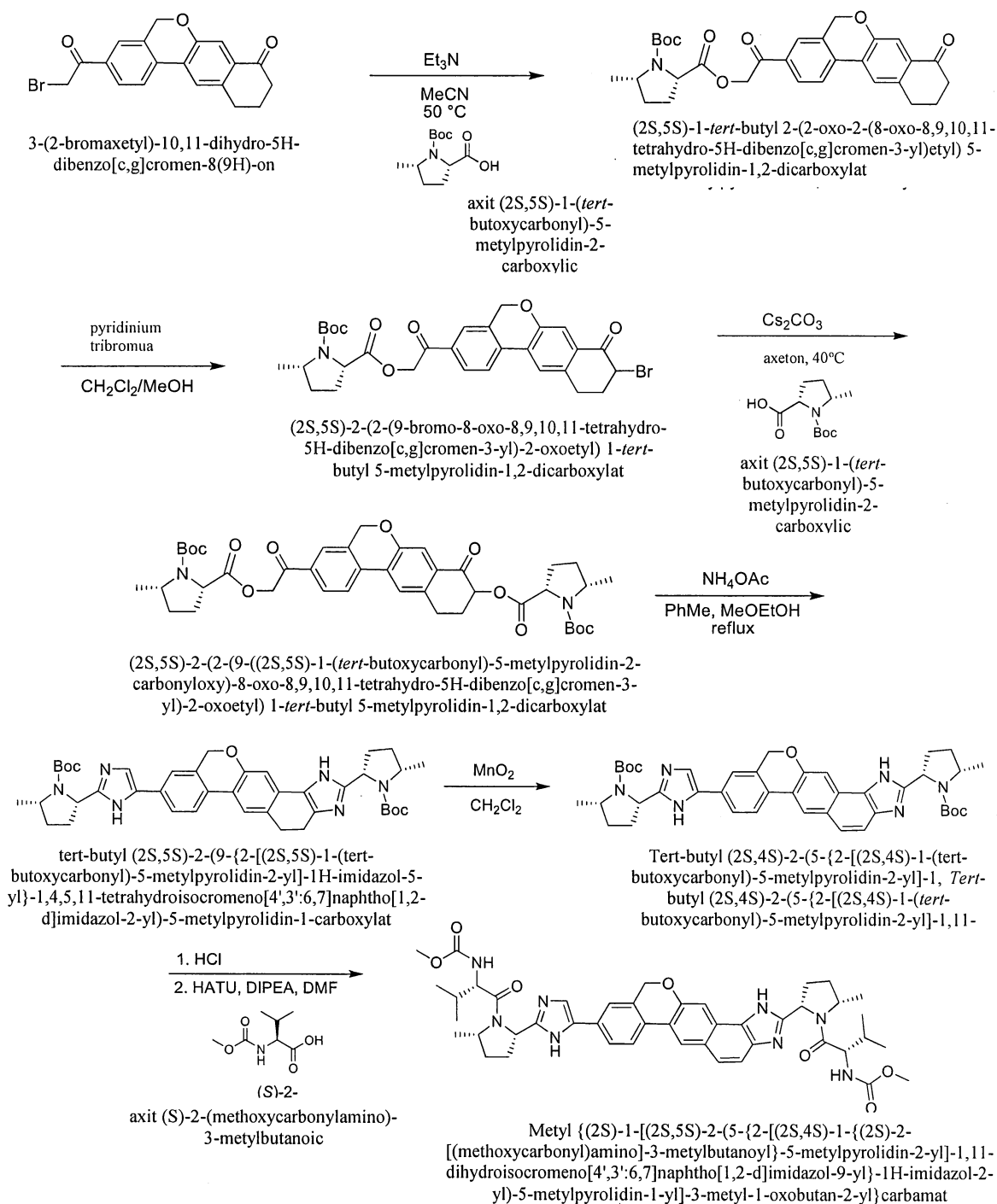
Tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat:

Hòa tan (2S,4S)-tert-butyl-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)methylbutanoyl)azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (558mg, 0,96mmol), (501mg, 1,15mmol), Pd(PPh₃)₄ (111mg, 0,096mmol), PdCl₂(dppf)₂ (70mg, 0,096mmol), và K₂CO₃ (2M trong nước, 1,6ml, 3,17mmol) trong DMSO (6ml) và dioxan (6ml). Khử khí hỗn hợp bằng cách sục khí nitơ trong 10 phút rồi đun nóng lên 95°C trong 14 giờ. Sau khi làm lạnh, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (0%- 30% MeOH/EtOAc), thu được *tert*-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl))-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (257mg, 35%).

Metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylaxetyl}-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl))-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate: *Tert*-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl))-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (257mg, 0,34mmol) được hòa tan trong DCM (4ml), MeOH (1ml) và HCl (4 M trong dioxan, 1ml) được bổ sung. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (71mg, 0,34mmol), COMU (161mg, 0,34mmol) và DMF (6ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,3ml, 1,67mmol). Sau 15 giờ, pha loãng hỗn hợp với 10% MeOH/EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng HPLC, thu được metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylaxetyl}-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl))-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate (152mg, 53%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₂N₈O₇: 852,40; phát hiện [M+1]⁺: 854,26. ¹H NMR (CD₃OD): 8,677 (s, 1H), 8,232-7,837 (m, 5H), 7,695-7,673 (m, 2H), 7,496-7,426 (m, 5H), 5,499

(s, 1H), 5,445-5,401 (m, 1H), 5,337 (s, 1H), 5,253-5,208 (q, 1H, $J=7.2$ Hz), 4,870 (m, 1H), 4,230 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 3,781 (m, 1H), 3,671 (s, 3H), 3,607 (s, 3H), 3,425 (m, 3H), 2,750-2,689 (m, 2H), 2,683 (m, 2H), 2,384 (m, 1H), 1,894 (quint, 2H, $J=12$ Hz), 1,249-1,151 (m, 6H), 0,974-0,890 (m, 6H).

Ví dụ NG



(2S,5S)-1-tert-butyl 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)ethyl) 5-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat: Bỏ sung axit (2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylic (1,2g, 3,23mmol) và trietyl amin (0,48ml, 3,55mmol) vào dung dịch chứa 3-(2-bromoxetyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-on trong MeCN (30ml) và đun nóng dung dịch lên 50°C. Sau khi khuấy trong 15 giờ, làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng, và pha loãng với EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO_3 lỏng bão hòa và dung dịch

NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (20% đến 50% EtOAc/Hexan), thu được (2S,5S)-1-*tert*-butyl 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)etyl) 5-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (1,09g, 65%).

(2S,5S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoetyl) 1-*tert*-butyl 5-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat: (2S,5S)-1-*tert*-butyl 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)etyl) 5-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (1,29g, 2,48mmol) được hòa tan trong dung dịch chứa DCM (17,5ml) và MeOH (7ml), sau đó được xử lý bằng pyridinium tribromua (873mg, 2,73mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với DCM và 10% HCl, và chiết bằng DCM. Làm khô pha hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp và nguyên liệu thô được sử dụng mà không tinh chế thêm.

(2S,5S)-2-(2-(9-((2S,5S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-carbonyloxy)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoetyl) 1-*tert*-butyl 5-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat: (2S,5S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoetyl) 1-*tert*-butyl 5-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (700mg, 1,17mmol) được xử lý bằng dung dịch chứa axit (2S,5S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylic (375mg, 1,64mmol) trong axeton (6ml) và Cs_2CO_3 (267mg, 0,82mmol). Hỗn hợp phản ứng đã khuấy được đun nóng lên 40°C trong 16 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với CH_2Cl_2 và chiết 3 lần. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl, sau đó làm khô bằng MgSO_4 , lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (40% đến 100% EtOAc/Hexan), thu được (2S,5S)-2-(2-(9-((2S,5S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-carbonyloxy)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoetyl) 1-*tert*-butyl 5-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (464mg, 53%).

Tert-butyl (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat: (2S,5S)-2-(2-(9-((2S,5S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-carbonyloxy)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoetyl) 1-*tert*-butyl 5-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (464mg, 0,62mmol) và NH_4OAc (8,48g, 110,0mmol) được tạo huyền phù trong dung dịch chứa 10:1 PhMe/2-

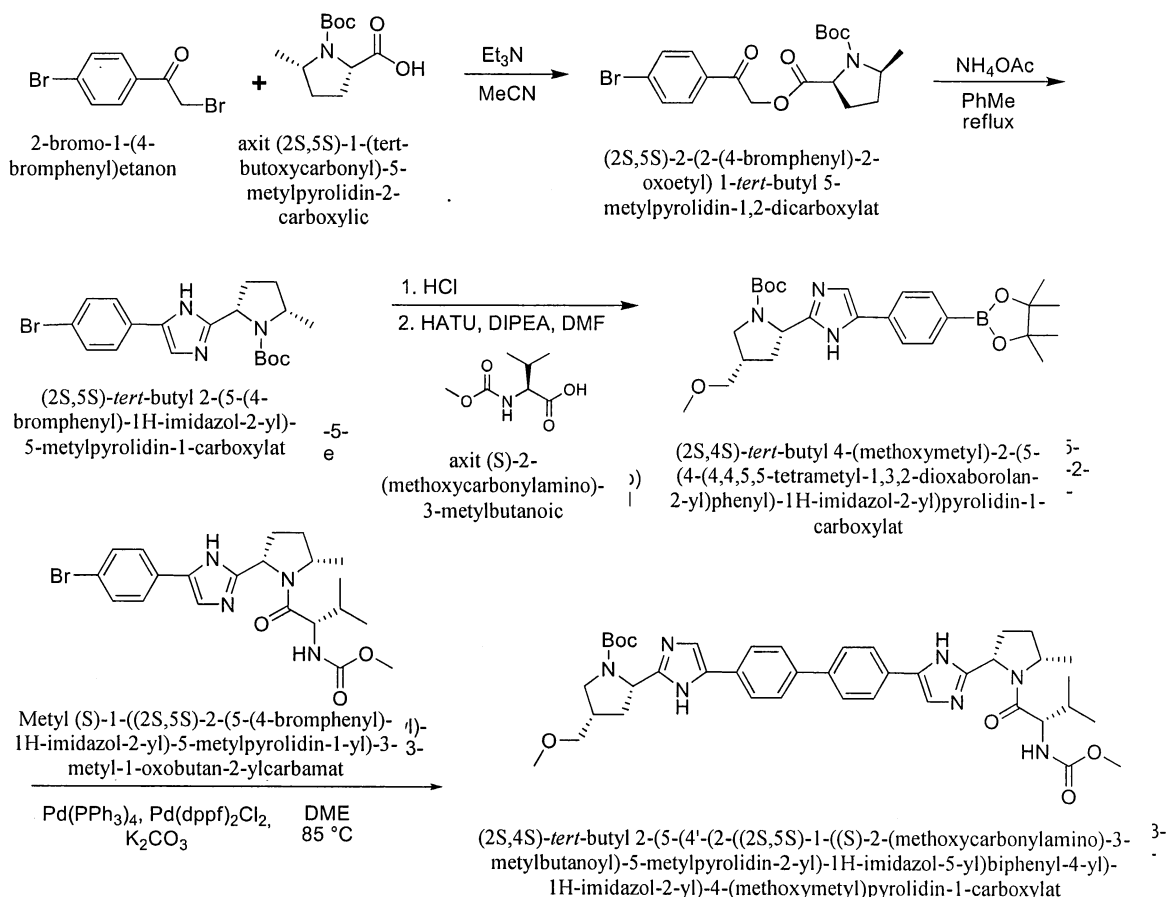
methoxyetanol (22ml). Hỗn hợp phản ứng đã khuấy được đun nóng lên 110°C trong 20 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa, và dung dịch NaCl, sau đó làm khô bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được *tert*-butyl (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat (393mg, 90%).

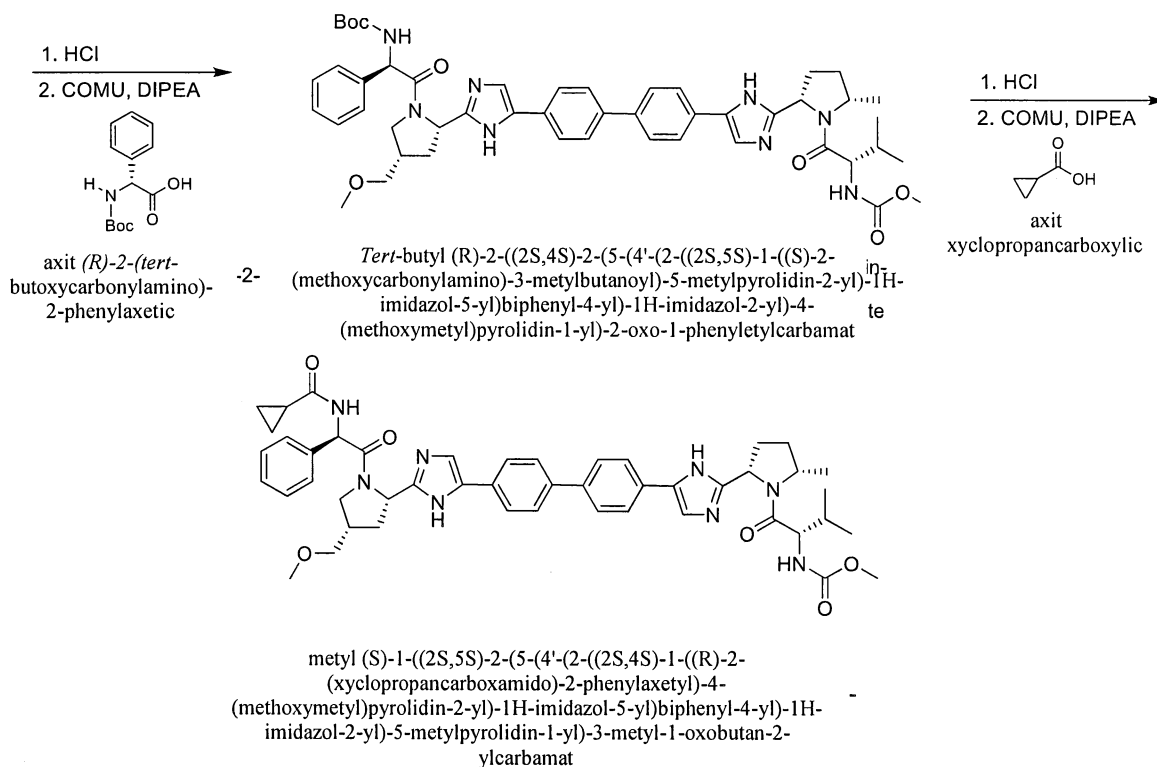
Tert-butyl (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat: *Tert*-butyl (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat (393mg, 0,55mmol) được huyền phù trong DCM (7ml) và MnO₂ hoạt hóa (1,45g, 16,7mmol) được bổ sung theo một phần đơn. Đun nóng hỗn hợp phản ứng lên 40°C. Sau khi khuấy trong 2,5 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và lọc phần huyền phù qua một phễu lọc celit. Phần lọc được rửa bằng CH₂Cl₂ dư và MeOH rồi cô đặc phần lọc dưới áp suất thấp. Phần nguyên liệu thô được đưa vào bước tiếp theo mà không tinh chế thêm, thu được *tert*-butyl (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat (328g, 85%).

Metyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat: *Tert*-butyl (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat (164mg, 0,23mmol) được hòa tan trong DCM (7ml), MeOH (1,5ml) và HCl (4 M trong dioxan, 1,5ml) được bổ sung. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cặn thô bằng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic (81mg, 0,46mmol),

HATU (175mg, 0,46mmol) và DMF (5ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,4ml, 2,34mmol). Sau 35 phút, pha loãng hỗn hợp với 10% MeOH/EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng HPLC, thu được methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate (132mg, 69%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₅H₅₄N₈O₇: 818,41; phát hiện [M+1]⁺: 820,19. ¹H NMR (CD₃OD): 8,492 (m, 1H), 8,179-7,538 (m, 7H), 5,267-5,201 (m, 3H), 5,125-5,082 (m, 1H), 4,070 (m, 1H), 3,383-3,592 (m, 4 giờ), 3,225 (s, 3H), 2,466-2,249 (m, 5H), 1,992-1,892 (m, 3H), 1,568 (d, 3H, *J*=6,4 Hz), 1,490 (d, 3H, *J*=6,8 Hz), 1,266 (m, 2H), 1,020-0,806 (m, 14H).

Ví dụ NH





(2S,5S)-2-(2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl) 1-*tert*-butyl 5-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat: Bỏ sung axitin (2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylic (500mg, 2,18mmol) và triethyl amin (0,27ml, 2,0mmol) vào dung dịch chứa 2-bromo-1-(4-bromphenyl)etanon (505mg, 1,82mmol) trong MeCN (18ml). Sau khi khuấy trong 15 giờ, pha loãng dung dịch với EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (10% đến 40% EtOAc/Hexan), thu được (2S,5S)-2-(2-(4-bromphenyl)-2-oxoethyl) 1-*tert*-butyl 5-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (640mg, 82%).

(2S,5S)-*tert*-butyl 2-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat: (2S,5S)-2-(2-(4-bromphenyl)-2-oxoethyl) 1-*tert*-butyl 5-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (640mg, 1,5mmol) được bỏ sung PhMe (12ml), MeOEtOH (3ml) và amoni axetat (2,3g, 30mmol) và đun nóng dung dịch lên 110°C. Sau khi khuấy trong 2 giờ, làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng rồi pha loãng với EtOAc và rửa liên tục bằng nước, dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (100% EtOAc), thu được (2S,5S)-*tert*-butyl 2-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat (562mg, 92%).

Metyl (S)-1-((2S,5S)-2-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate: hòa tan (2S,5S)-*tert*-butyl 2-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat (562mg, 1,38mmol) trong DCM (8ml), MeOH (2ml) và bổ sung HCl (4 M trong dioxan, 2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (241mg, 1,38mmol), HATU (525mg, 1,38mmol) và DMF (14ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (1,2ml, 6,9mmol). Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp với EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 10% MeOH/EtOAc), thu được methyl (S)-1-((2S,5S)-2-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (503mg, 79%).

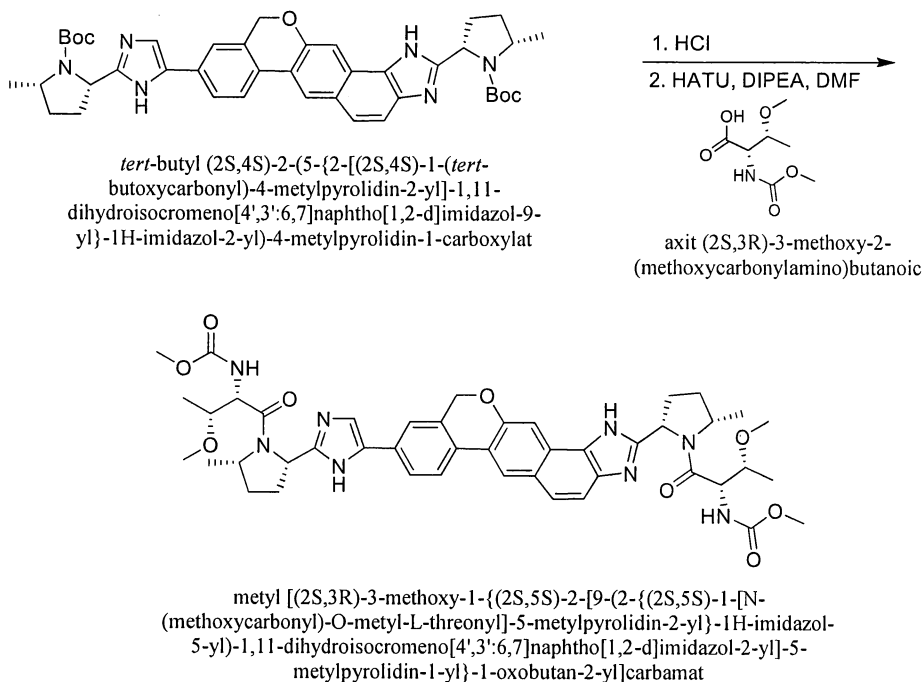
(2S,4S)-*tert*-butyl 2-(5-(4'-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat: (2S,4S)-*tert*-butyl 4-(methoxymetyl)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (461mg, 0,95mmol), methyl (S)-1-((2S,5S)-2-(5-(4-bromphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (503mg, 1,08mmol) Pd(PPh₃)₄ (110mg, 0,095mmol), PdCl₂(dppf)₂ (70mg, 0,095mmol), và K₂CO₃ (2M trong nước, 1,56ml, 3,1mmol) được kết hợp trong DME (10ml). Khử khí hỗn hợp bằng cách sục khí nitơ trong 10 phút rồi đun nóng lên 85°C trong 16 giờ. Sau khi làm lạnh, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được (2S,4S)-*tert*-butyl 2-(5-(4'-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylatcarboxylat (289mg, 41%).

Tert-butyl (R)-2-((2S,4S)-2-(5-(4'-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamate: (2S,4S)-*tert*-butyl

2-(5-(4'-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (289mg, 0,39mmol) được hòa tan trong DCM (4ml), MeOH (1ml) và HCl (4 M trong dioxan, 1ml) được bổ sung. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (R)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (98mg, 0,39mmol), COMU (186mg, 0,39mmol) và DMF (5ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,34ml, 1,96mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp với EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được *tert*-butyl (R)-2-((2S,4S)-2-(5-(4'-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamate (201mg, 59%).

Metyl (S)-1-((2S,5S)-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-(xyclopropanecarboxamido)-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate: *Tert*-butyl (R)-2-((2S,4S)-2-(5-(4'-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamate (201mg, 0,23mmol) được hòa tan trong DCM (4ml), MeOH (1ml) và HCl (4 M trong dioxan, 1ml) được bổ sung. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit xyclopropanecarboxylic (18μl, 0,23mmol), COMU (110mg, 0,23mmol) và DMF (5ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,20ml, 1,15mmol). Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp với 10% MeOH/EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng HPLC, thu được methyl (S)-1-((2S,5S)-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-(xyclopropanecarboxamido)-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (25mg, 13%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₅₆N₈O₆: 840,43; phát hiện [M+1]⁺: 842,39

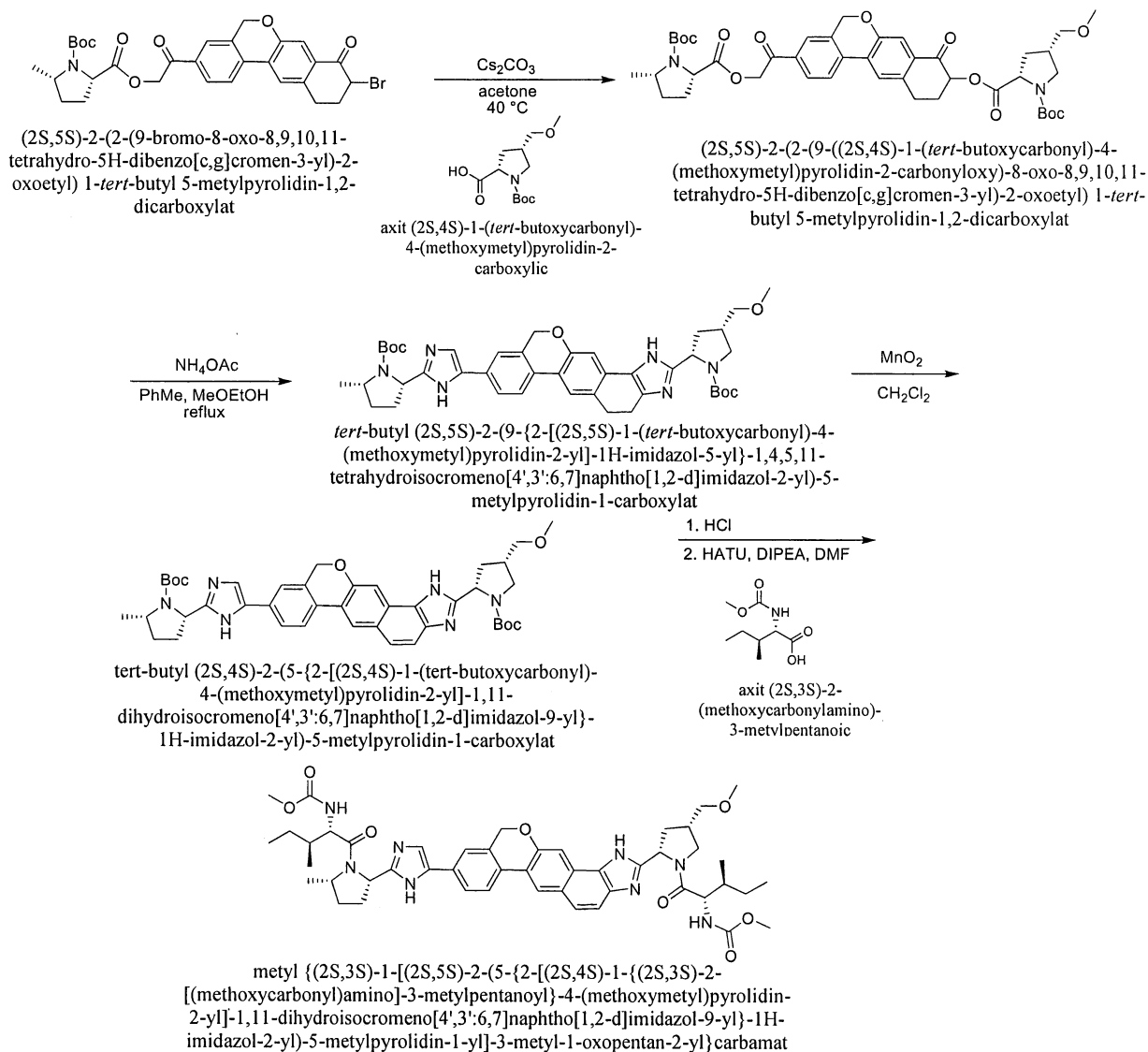
Ví dụ NI



Metyl [(2S,3R)-3-methoxy-1-{(2S,5S)-2-[9-(2-{(2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-O-metyl-L-threonyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-5-methylpyrrolidin-1-yl}-1-oxobutan-2-yl]carbamate: hòa tan *tert*-butyl (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (164mg, 0,23mmol) trong DCM (7ml), bổ sung thêm MeOH (1,5ml) và HCl (4M trong dioxan, 1,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (90mg, 0,46mmol), HATU (175mg, 0,46mmol) và DMF (6ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,4ml, 2,34mmol). Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp với MeOH/EtOAc 10% và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng HPLC, thu được metyl [(2S,3R)-3-methoxy-1-{(2S,5S)-2-[9-(2-{(2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-O-metyl-L-threonyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-5-methylpyrrolidin-1-yl}-1-oxobutan-2-yl]carbamate (97mg, hiệu suất 50%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₅H₅₄N₈O₉: 850,40; phát hiện [M+1]⁺: 851,58. ¹H NMR (CD₃OD): 8,631 (s, 1H), 8,191-7,938 (m, 7 H), 6,100 (m, 1 H), 5,925 (m, 1H), 5,303 (m, 3H),

5,179 (t, 1H, $J=6,8$ Hz), 4,406-4,358 (m, 2H), 3,754- 3,598 (m, 8H), 3,376 (s, 3H), 3,263 (s, 3H), 2,625-2,256 (m, 6H), 2,038-1,955 (m, 2H), 1,598 (d, 3H, $J=6,4$ Hz), 1,530 (d, 3H, $J=6,8$ Hz), 1,302-1,099 (m, 6H).

Ví dụ NJ



(2S,5S)-2-(2-(9-((2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-carboxyloxy)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoethyl) 1-*tert*-butyl 5-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat: xử lý (2S,5S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoethyl) 1-*tert*-butyl 5-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (800mg, 1,34mmol) bằng dung dịch chứa axit (2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-carboxylic (485mg, 1,87mmol) trong axeton (6ml) và Cs_2CO_3 (306mg, 0,94mmol). Hỗn hợp phản ứng đã khuấy được đun nóng lên 40°C trong 16 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với CH_2Cl_2 và chiết 3 lần. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch

NaCl, sau đó làm khô bằng MgSO_4 , lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (40% đến 100% EtOAc/Hexan), thu được (2S,5S)-2-(2-(9-((2S,5S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-carbonyloxy)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoethyl) 1-*tert*-butyl 5-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (dưới dạng 680mg, hiệu suất 65%).

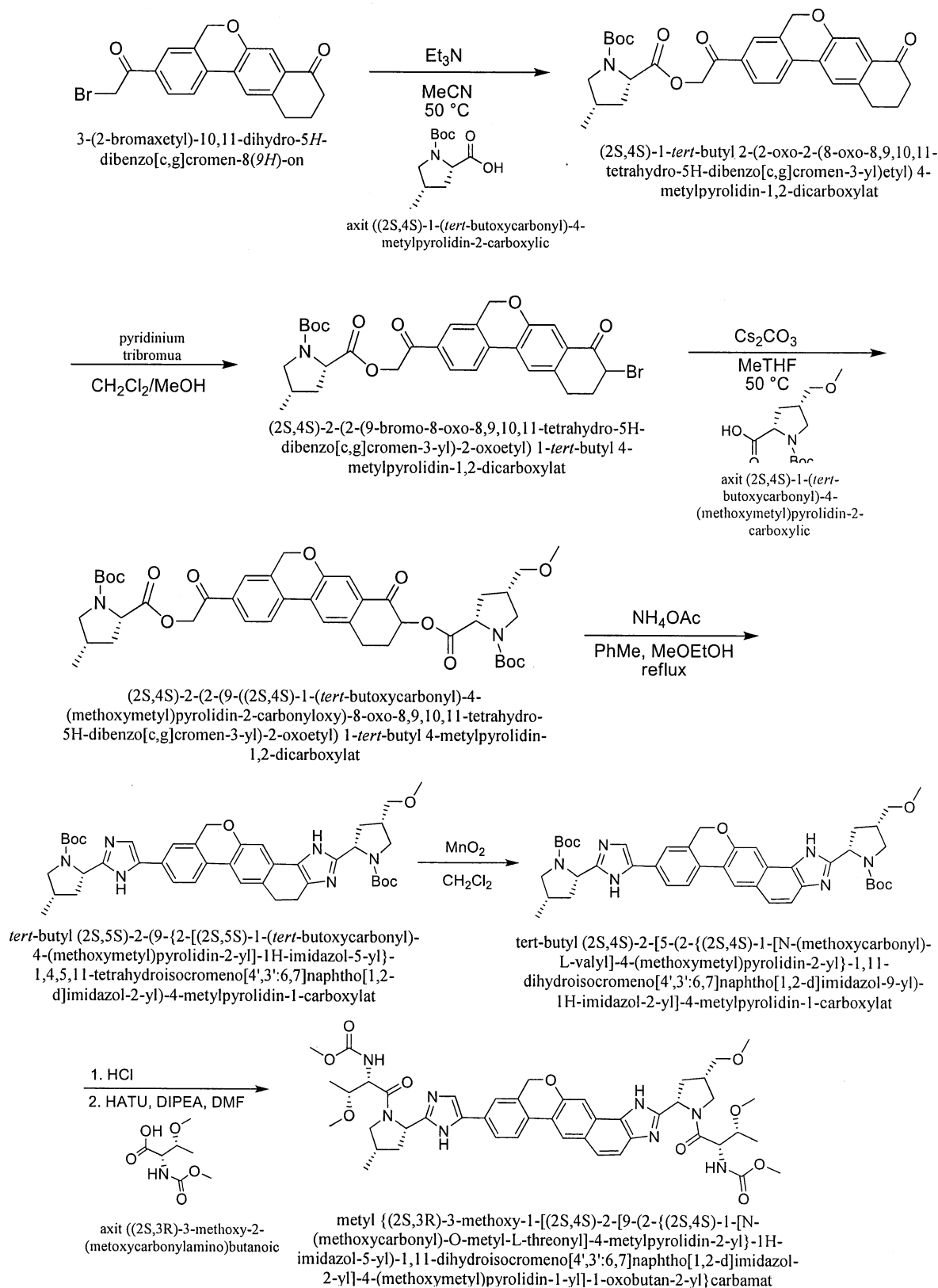
Tert-butyl (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat: (2S,5S)-2-(2-(9-((2S,5S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-carbonyloxy)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoethyl) 1-*tert*-butyl 5-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (680mg, 0,87mmol) và NH_4OAc (10,0g, 130,0mmol) được tạo huyền phù trong dung dịch chứa 10:1 PhMe/2-methoxyetanol (22ml). Hỗn hợp phản ứng đã khuấy được đun nóng lên 110°C trong 24 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch NaHCO_3 lỏng bão hòa, và dung dịch NaCl, sau đó làm khô bằng MgSO_4 , lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được *tert*-butyl (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 461mg, hiệu suất 72%).

Tert-butyl (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat: *Tert*-butyl (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat (461mg, 0,62mmol) được tạo huyền phù trong DCM (7ml) và bổ sung MnO_2 (1,6g, 18,8mmol) đã hoạt hóa theo một phần đơn lẻ. Đun nóng hỗn hợp phản ứng lên 40°C . Sau khi khuấy trong 5,5 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và lọc phần huyền phù này qua một phễu lọc celit. Phần lọc được rửa bằng copious CH_2Cl_2 và MeOH rồi cô đặc phần lọc dưới áp suất thấp. Phần nguyên liệu thô được đưa vào bước tiếp theo mà không tinh chế thêm,

thu được *tert*-butyl (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 414g, hiệu suất 90%).

Metyl {(2S,3S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S,3S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylpentanoyl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxopentan-2-yl} carbamat: *Tert*-butyl (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat (207mg, 0,28mmol) được hòa tan trong DCM (4ml), bổ sung vào MeOH (1ml) và HCl (4 M trong dioxan, 1ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (2S,3S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylpentanoic (106mg, 0,56mmol), HATU (214mg, 0,56mmol) và DMF (5ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,49ml, 2,8mmol). Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp với 10% MeOH/EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng HPLC, thu được metyl {(2S,3S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S,3S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylpentanoyl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxopentan-2-yl} carbamat (dưới dạng 132mg, hiệu suất 69%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₅H₅₄N₈O₇: 876,45; phát hiện [M+1]⁺: 879,02

Ví dụ NK



(2S,4S)-1-tert-butyl 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)etyl) 4-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat: Bỏ sung axit ((2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-methylpyrrolidin-2-carboxylic (559mg, 2,44mmol) và DIPEA

(0,36ml, 2,09mmol) vào dung dịch chứa 3-(2-bromaxetyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-on (647mg, 1,74mmol) trong MeCN (20ml) sau đó đun nóng dung dịch lên 60°C. Sau khi khuấy trong 3 giờ, làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng, và pha loãng với EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (20% đến 50% EtOAc/Hexan), thu được (2S,4S)-1-*tert*-butyl 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)etyl) 4-metylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (dưới dạng 621mg, hiệu suất 69%).

(2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoetyl) 1-*tert*-butyl 4-metylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat: (2S,4S)-1-*tert*-butyl 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)etyl) 4-metylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (621mg, 1,19mmol) được hòa tan trong dung dịch chứa DCM (10ml) và MeOH (4ml), sau đó được xử lý bằng pyridinium tribromua (421mg, 1,3mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với DCM và 10% HCl, và chiết bằng DCM. Làm khô pha hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp và nguyên liệu thô được sử dụng mà không tinh chế thêm.

(2S,4S)-2-(2-(9-((2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-carboxyloxy)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoetyl) 1-*tert*-butyl 4-metylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat: (2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoetyl) 1-*tert*-butyl 4-metylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (709mg, 1,18mmol) được xử lý bằng dung dịch chứa axit (2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-carboxylic (614mg, 2,36mmol) trong Me-THF (12ml) và Cs₂CO₃ (384mg, 1,18mmol). Hỗn hợp phản ứng đã khuấy được đun nóng lên 50°C trong 16 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với CH₂Cl₂ và chiết 3 lần. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl, sau đó làm khô bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (40% đến 100% EtOAc/Hexan), thu được (2S,4S)-2-(2-(9-((2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-carboxyloxy)-8-oxo-8,9,10,11-

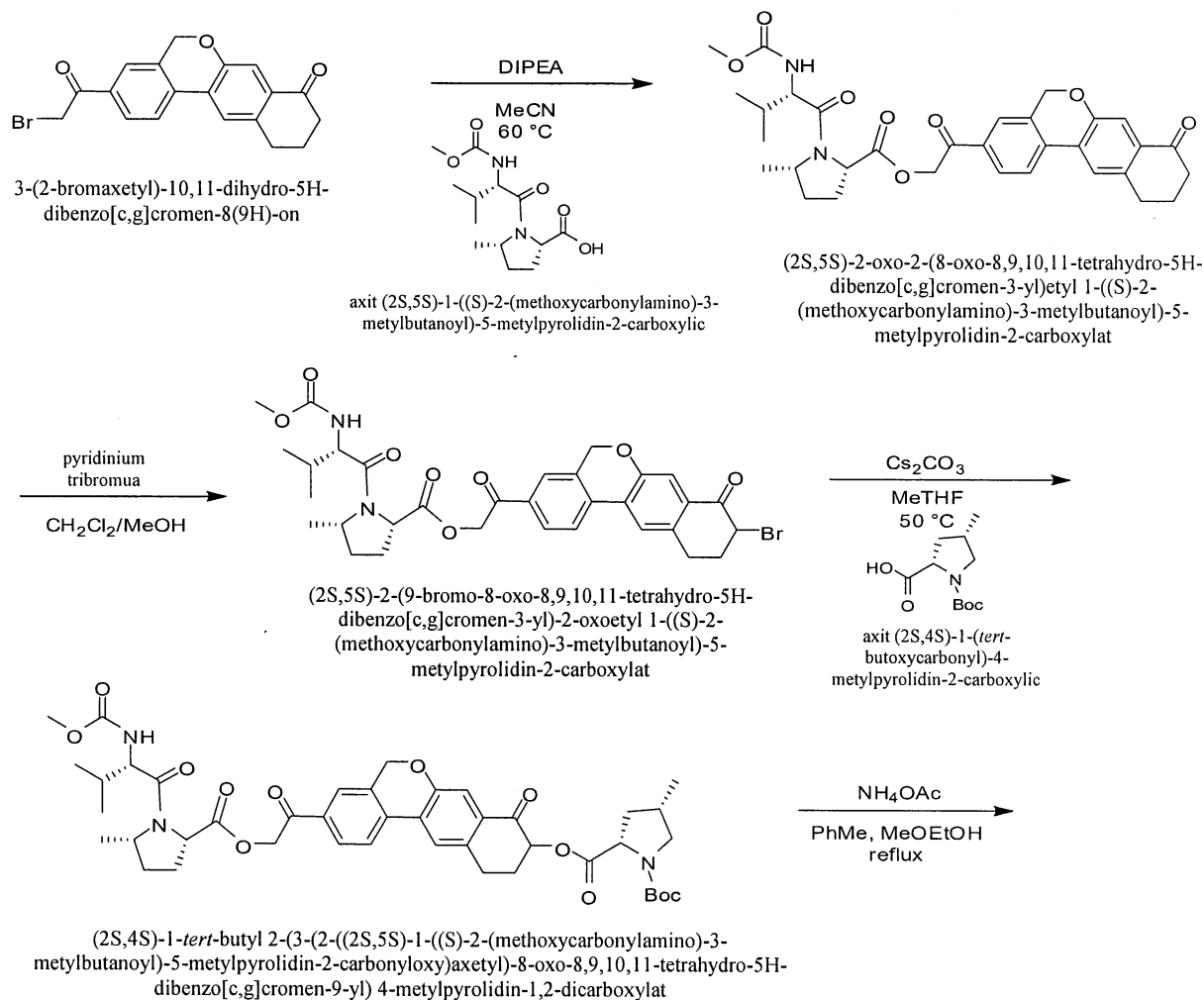
tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoethyl) 1-*tert*-butyl 4-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (dưới dạng 651mg, hiệu suất 71%).

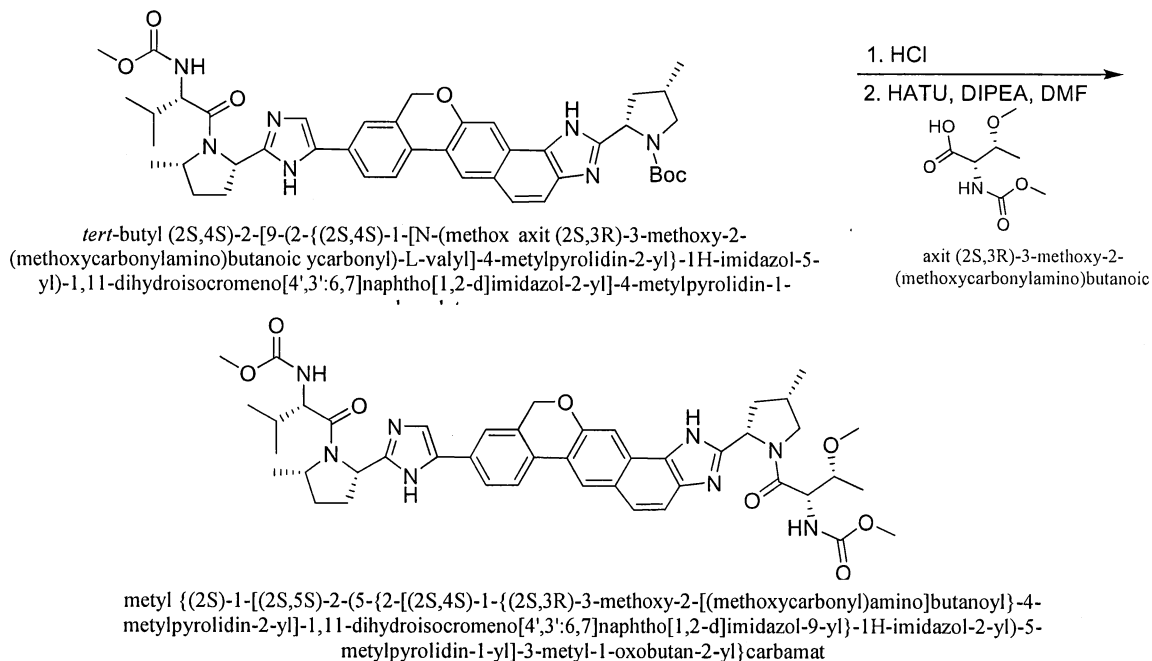
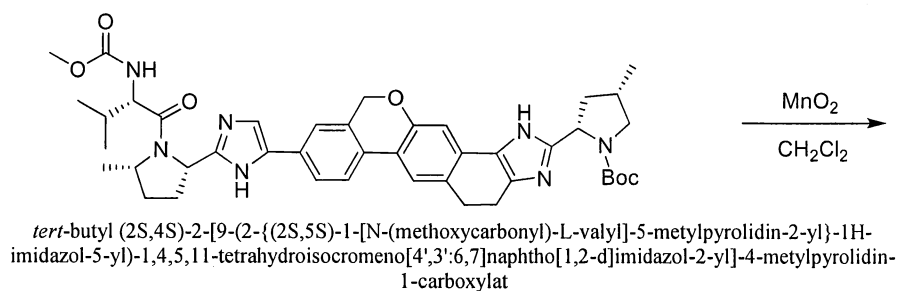
Tert-butyl (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat: (2S,4S)-2-(2-(9-((2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-carbonyloxy)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoethyl) 1-*tert*-butyl 4-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (651mg, 0,84mmol) và NH₄OAc (10,0g, 129,7mmol) được tạo huyền phù trong dung dịch chứa 10:1 PhMe/2-methoxyetanol (22ml). Hỗn hợp phản ứng đã khuấy được đun nóng lên 110°C trong 20 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa, và dung dịch NaCl, sau đó làm khô bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được *tert*-butyl (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (dưới dạng 382mg, hiệu suất 62%).

Tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat: *Tert*-butyl (2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (382mg, 0,52mmol) được huyền phù trong DCM (8ml) và bổ sung MnO₂ (1,35g, 15,5mmol) đã hoạt hóa theo một phần đơn lẻ. Đun nóng hỗn hợp phản ứng lên 35°C. Sau khi khuấy trong 15 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và lọc phần huyền phù qua phễu lọc celit. Phần lọc được rửa bằng một lượng dư thừa CH₂Cl₂ và MeOH rồi cô đặc phần lọc dưới áp suất thấp. Phần nguyên liệu thô được đưa vào bước tiếp theo mà không tinh chế thêm, thu được *tert*-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (347g, 91%).

Metyl {(2S,3R)-3-methoxy-1-[(2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl})-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-oxobutan-2-yl}carbamate: hòa tan *tert*-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl})-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-carboxylate (174mg, 0,24mmol) trong DCM (4ml), MeOH (1ml) và bổ sung HCl (4 M trong dioxan, 1ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit ((2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (92mg, 0,48mmol), HATU (182mg, 0,48mmol) và DMF (5ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,31ml, 2,4mmol). Sau 35 phút, pha loãng hỗn hợp với 10% MeOH/EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng HPLC, thu được metyl {(2S,3R)-3-methoxy-1-[(2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl})-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-oxobutan-2-yl}carbamate (72mg, 34%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₆H₅₆N₈O₁₀: 880,41; phát hiện [M+1]⁺: 882,39. ¹H NMR (CD₃OD): 8,558 (s, 1H), 8,123-7,572 (m, 7H), 5,436-5,391 (dd, 1H, *J*=7,2, 3,6 Hz), 5,252 (s, 2H), 5,220 (m, 1H), 4,493-4,444 (m, 2H), 4,287-4,206 (m, 2H), 3,756-3,256 (m, 21H), 2,834 (m, 1H), 2,717-2,621 (m, 2H), 2,500 (m, 1H), 2,150 (m, 1H), 1,882 (m, 1H), 1,208 (d, 3H, *J*=6,4 Hz), 1,159-1,099 (m, 6H).

Ví dụ NL





(2*S*,5*S*)-2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]cromen-3-yl)ethyl 1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylat: Bỏ sung axit (2*S*,5*S*)-1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylic (600mg, 2,09mmol) và DIPEA (0,35ml, 2,02mmol) vào dung dịch chứa 3-(2-bromaxetyl)-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]cromen-8(9*H*)-on (750mg, 2,02mmol) trong MeCN (20ml) và đun nóng dung dịch lên 60°C. Sau khi khuấy trong 4 giờ, làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng, và pha loãng với EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (40% đến 80% EtOAc/Hexan), thu được (2*S*,5*S*)-2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]cromen-3-yl)ethyl 1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylat (1,16g).

(2*S*,5*S*)-2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5*H*-dibenzo[*c,g*]cromen-3-yl)-2-oxoethyl 1-((*S*)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-

carboxylat: Hòa tan (2S,5S)-2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)ethyl 1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylat (400mg, 0,61mmol) trong dung dịch chứa DCM (15ml) và MeOH (6ml), sau đó được xử lý bằng pyridinium tribromua (409mg, 1,28mmol). Sau 2 giờ, bổ sung thêm pyridinium tribromua (40mg). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút nữa, pha loãng hỗn hợp phản ứng với DCM và 10% HCl, và chiết bằng DCM. Làm khô pha hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp và nguyên liệu thô được sử dụng mà không tinh chế thêm.

(2S,4S)-1-*tert*-butyl 2-(3-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxyloxy)axetyl)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-yl) 4-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat: (2S,5S)-2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoethyl 1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylat) được xử lý bằng dung dịch chứa axit (2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methylpyrrolidin-2-carboxylic (280mg, 1,22mmol) trong Me-THF (6ml) và Cs₂CO₃ (199mg, 0,61mmol). Hỗn hợp phản ứng đã khuấy được đun nóng lên 50°C trong 2,5 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với CH₂Cl₂ và chiết 3 lần. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl, sau đó làm khô bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (50% đến 100% EtOAc/Hexan), thu được (2S,4S)-1-*tert*-butyl 2-(3-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxyloxy)axetyl)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-yl) 4-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (441mg, 90%).

Tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl}-1H-imidazol-5-yl)-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat: (2S,4S)-1-*tert*-butyl 2-(3-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxyloxy)axetyl)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-yl) 4-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (441mg, 0,55mmol) và NH₄OAc (5g, 65,0mmol) được tạo huyền phù trong dung dịch chứa 10:1 PhMe/2-methoxyetanol (11ml). Hỗn hợp phản ứng đã khuấy được đun nóng lên 110°C trong 7 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với EtOAc. Pha hữu cơ

được rửa bằng nước, dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa, và dung dịch NaCl, sau đó làm khô bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được *tert*-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl))-1H-imidazol-5-yl)-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (266mg, 63%).

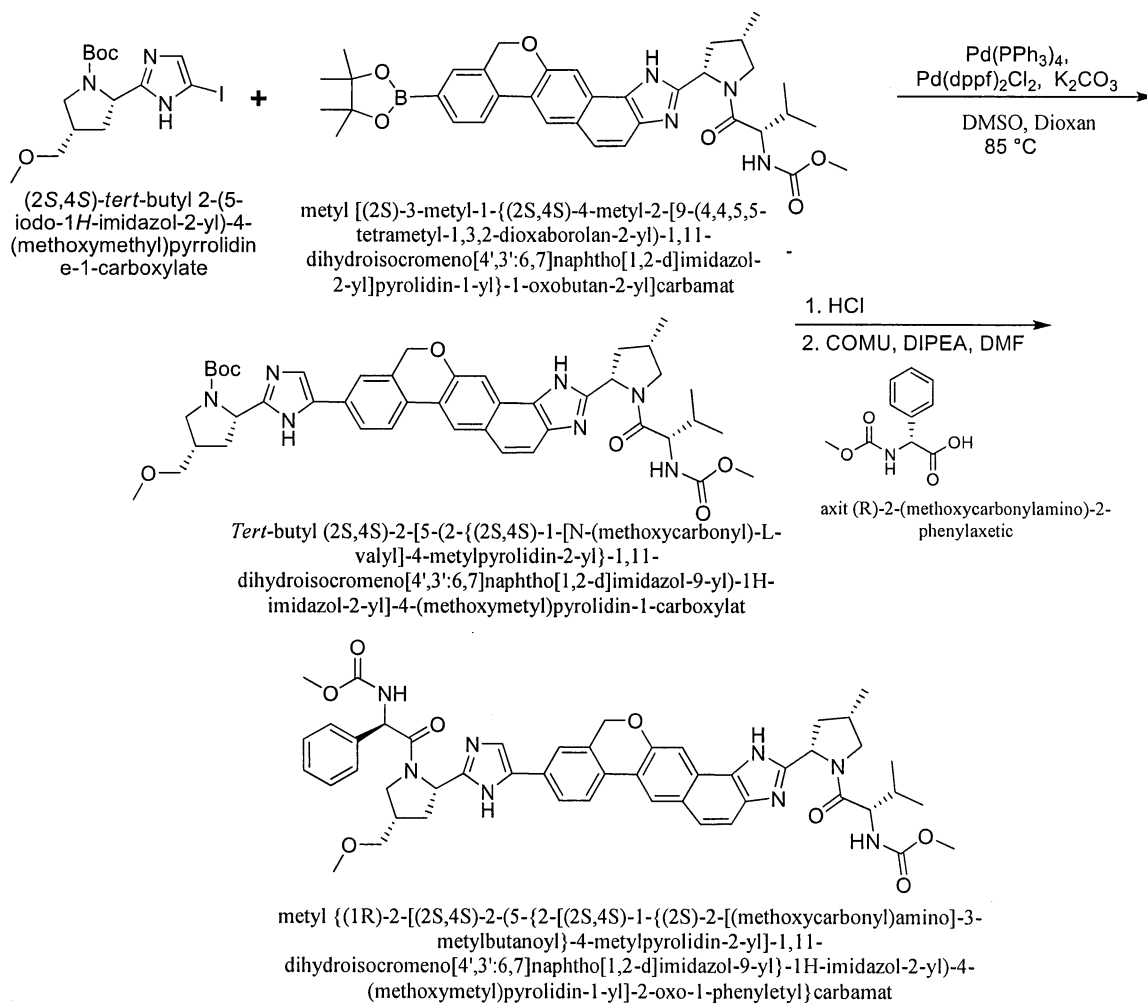
Tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl))-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat: *Tert*-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl))-1H-imidazol-5-yl)-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (266mg, 0,35mmol) được huyền phù trong DCM (7ml) và bổ sung MnO₂ (908mg, 10,45mmol) đã hoạt hóa theo một phần đơn lẻ. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Sau khi khuấy trong 15 giờ, bổ sung thêm MnO₂ (500mg, 5,75mmol) đã hoạt hóa theo một phần đơn lẻ.

Sau khi khuấy 2 giờ ở 35°C, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và lọc phần huyền phù qua một phễu lọc celit. Phần lọc được rửa ngập bằng CH₂Cl₂ và MeOH rồi cô đặc phần lọc dưới áp suất thấp. Phần nguyên liệu thô được đưa vào bước tiếp theo mà không tinh chế thêm, thu được *tert*-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl))-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (266mg, quant).

Metyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-3-methoxy-2-[(methoxycarbonyl)amino]butanoyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl))-1H-imidazol-2-yl]-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat: *Tert*-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl))-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (266mg, 0,23mmol) được hòa tan trong DCM (4ml), bổ sung MeOH (1ml và HCl (4 M trong dioxan, 1ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ và sau đó cô

đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (44mg, 0,23mmol), HATU (87mg, 0,23mmol) và DMF (5ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,3ml, 1,75mmol). Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp với 10% MeOH/EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng HPLC, thu được metyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbammat (59mg, 31%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₅H₅₄N₈O₈: 834,41; phát hiện [M+1]⁺: 836,89. ¹H NMR (CD₃OD): 8,186 (s, 1H), 7,800-7,291 (m, 7H), 5,258-5,213 (dd, 1H, *J*=7,2, 3,6 Hz), 5,027-4,918 (m, 4H), 4,620 (t, 1H, *J*=6,8 Hz), 4,246 (m, 1H), 4,116 (m, 1H), 3,972 (d, 1H, *J*=8,8 Hz), 3,701-3,675 (m, 1H), 3,503 (s, 3H), 3,479 (s, 3H), 3,177 (s, 3H), 2,554-2,191 (m, 3H), 1,906-1,821 (m, 6H), 1,392 (d, 2H, *J*=6,4 Hz), 1,113-0,728 (m, 12H).

Ví dụ NM

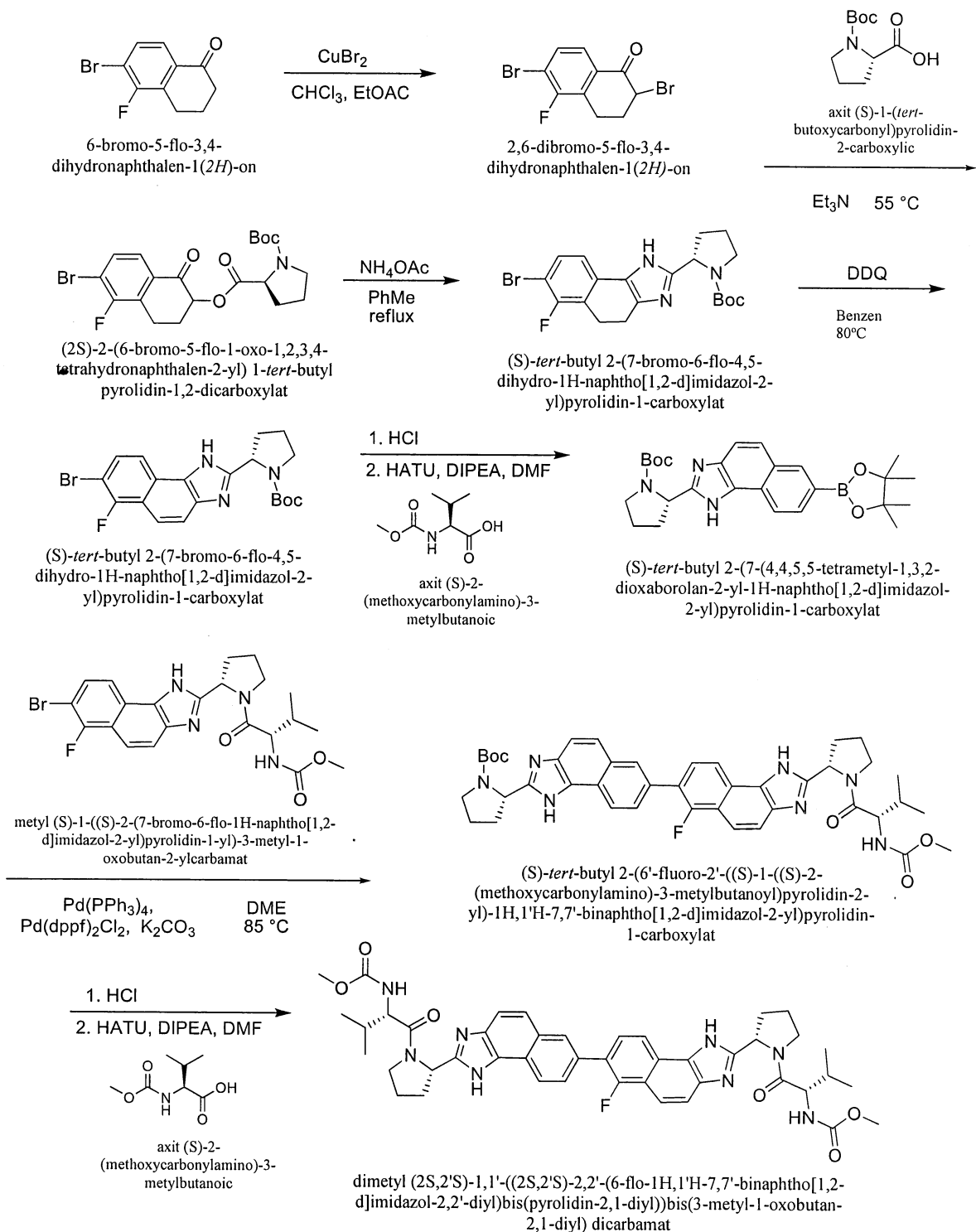


Tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat: Metyl [(2S)-3-metyl-1-((2S,4S)-4-metyl-2-[9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl)-1-oxobutan-2-yl]carbamate (312mg, 0,49mmol), metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(5-iodo-1H-imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (219mg, 0,54mmol), Pd(PPh₃)₄ (58mg, 0,05mmol), PdCl₂(dppf)₂ (36mg, 0,05mmol), và K₂CO₃ (2M trong nước, 0,8ml, 1,6mmol) được kết hợp trong DMSO (5ml) và dioxan (5ml). Khử khí hỗn hợp bằng cách sục khí nitơ trong 10 phút rồi đun nóng lên 95°C trong 5 giờ. Sau khi làm lạnh, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (0%- 30% MeOH/EtOAc), thu được *tert*-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-

(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (166mg, 43%).

Metyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl} carbamat: *Tert*-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (166mg, 0,21mmol) được hòa tan trong DCM (4ml), bổ sung MeOH (1ml) và HCl (4M trong dioxan, 1ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (44mg, 0,21mmol), COMU (100mg, 0,21mmol) và DMF (5ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,18ml, 1,05mmol). Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp với 10% MeOH/EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng HPLC, thu được methyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl} carbamat (71mg, 38%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₉H₅₄N₈O₈: 882,41; phát hiện [M+1]⁺: 884,34. ¹H NMR (CD₃OD): 8,462 (s, 1H), 8,029-7,471 (m, 7H), 7,394-7,343 (m, 5H), 5,410 (d, 2H, *J*=6,8 Hz), 5,300 (m, 1H), 5,233 (m, 2H), 4,341 (m, 1H), 4,236 (d, 1H, *J*=7,2 Hz), 3,603 (s, 3H), 3,551 (s, 3H), 3,522-3,241 (m, 8H), 2,650 (m, 1H), 2,550 (m, 2H), 1,977-1,926 (m, 4H), 1,221 (d, 3H, *J*=3,2 Hz), 0,897-0,779 (dd, 6H, *J*=19,2, 6,8 Hz).

Ví dụ NN



2,6-dibromo-5-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-on: Bổ sung đồng II bromua (1,65g, 7,4mmol) vào dung dịch chứa 6-bromo-5-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-on (900mg, 3,7mmol) trong CHCl_3 (25ml) và EtOAc (25ml), và đun nóng hỗn hợp lên 80°C trong 7 giờ. Sau khi đun nóng, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với CH_2Cl_2 và bão hòa bằng NH_4Cl lỏng rồi tách. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Phần cặn thô được đưa vào bước tiếp

theo mà không tinh chế thêm.

(2S)-2-(6-bromo-5-flo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl) 1-*tert*-butyl pyrolidin-1,2-dicarboxylat: Bỏ sung axit (S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-carboxylic (1,12g, 5,2mmol) và trietyl amin (0,62ml, 4,48mmol) vào dung dịch chứa 2,6-dibromo-5-flo-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-on trong MeCN (30ml) và đun nóng dung dịch lên 55°C. Sau khi khuấy trong 15 giờ, làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng, và pha loãng với EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (10% đến 35% EtOAc/Hexan), thu được (2S)-2-(6-bromo-5-flo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl) 1-*tert*-butyl pyrolidin-1,2-dicarboxylat (648mg, 38%).

(S)-*tert*-butyl 2-(7-bromo-6-flo-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat: Bỏ sung PhMe (15ml) và amoni axetat (2,6g, 33,88mmol) vào (2S)-2-(6-bromo-5-flo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl) 1-*tert*-butyl pyrolidin-1,2-dicarboxylat (773mg, 1,69mmol) và đun nóng dung dịch lên 110°C rồi khuấy qua đêm. Sáng hôm sau, làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng rồi pha loãng với EtOAc và rửa liên tục bằng nước, dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (40% đến 100% EtOAc/Hexan), thu được (S)-*tert*-butyl 2-(7-bromo-6-flo-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (648mg, 88%).

(S)-*tert*-butyl 2-(7-bromo-6-flo-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat: Bỏ sung DDQ (185mg, 0,82mmol) vào dung dịch chứa (S)-*tert*-butyl 2-(7-bromo-6-flo-4,5-dihydro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (324mg, 0,74mmol) trong benzen (7ml) và đun nóng hỗn hợp lên 80°C. Sau khi khuấy trong 16 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (45% đến 100% EtOAc/Hexan), thu được (S)-*tert*-butyl 2-(7-bromo-6-flo-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (204mg, 63%).

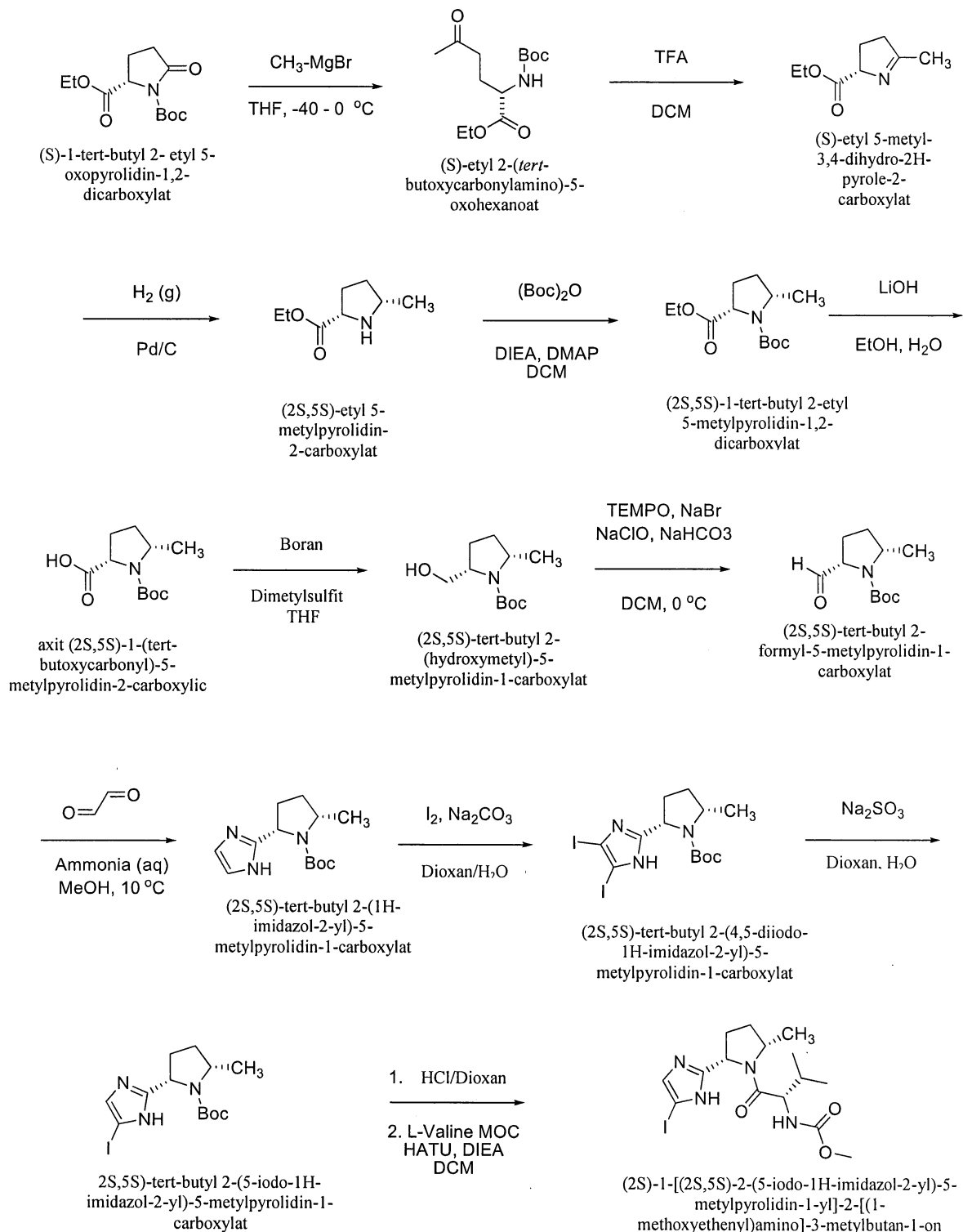
Metyl (S)-1-((S)-2-(7-bromo-6-fluoro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate: (S)-*tert*-butyl 2-(7-bromo-6-fluoro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylate (204mg, 0,47mmol) được hòa tan trong DCM (5ml), bổ sung MeOH (1ml) và HCl (4 M trong dioxan, 1ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic (82mg, 0,47mmol), HATU (179mg, 0,47mmol) và DMF (6ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,41ml, 2,35mmol). Sau 3 giờ, pha loãng hỗn hợp với EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được methyl (S)-1-((S)-2-(7-bromo-6-fluoro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (238mg, 49%).

(S)-*tert*-butyl 2-(6'-fluoro-2'-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylate: (S)-*tert*-butyl 2-(7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylate (250mg, 0,48mmol) và methyl (S)-1-((S)-2-(7-bromo-6-fluoro-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (200mg, 0,4mmol), Pd(PPh₃)₄ (46mg, 0,04mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (29mg, 0,04mmol), và K₂CO₃ (2M trong nước, 0,67ml, 1,34mmol) được kết hợp trong DME (6ml). Khử khí hỗn hợp bằng cách sục khí nitơ trong 10 phút rồi đun nóng lên 85°C trong 16 giờ. Sau khi làm lạnh, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được (S)-*tert*-butyl 2-(6'-fluoro-2'-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylate (213mg, 71%).

Dimethyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(6-fluoro-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2,2'-diyl)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-methyl-1-oxobutan-2,1-diyl) dicarbamate: (S)-*tert*-butyl 2-(6'-fluoro-2'-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylate (213mg, 0,28mmol) được hòa tan trong DCM (7ml), bổ sung MeOH (1,5ml) và HCl (4 M trong

dioxan, 1,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (49mg, 0,28mmol), HATU (106mg, 0,28mmol) và DMF (5ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,25ml, 1,42mmol). Sau 35 phút, pha loãng hỗn hợp với EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô chất hữu cơ bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng HPLC, thu được dimethyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(6-fluoro-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2,2'-diyl)bis(pyrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat (126mg, 56%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₄₉FN₈O₆: 804,38; phát hiện [M+1]⁺: 805,41

Ví dụ NO



(S)-etyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-oxohexanoat: Dung dịch chứa etyl *N*-Boc (S)-pyroglutamat (20,0g, 77,7mmol) trong THF khan (150ml) trong hai bình cổ tròn có chứa khí argon được làm lạnh xuống -40°C. Dung dịch methyl-magie bromua (3,0 M trong ete, 28,5ml, 85,5mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Khuấy phản ứng trong 4 giờ ở -40°C sau đó khuấy trong 1 giờ ở 0°C. Phản ứng

được chia thành ethyl axetat và dung dịch amoni clorua bão hòa và được axit hóa bằng HCl 1N. Lớp lỏng được chiết hai lần bằng etylaxetat. Lớp hữu cơ được kết hợp lại và làm khô bằng natri sunphat. Tinh chế chất thô bằng sắc ký cột (20% - 40% EtOAc/Hexan), thu được (S)-ethyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-oxohexanoat là dầu nhớt và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

(S)-ethyl 5-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrole-2-carboxylat (S)-ethyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-oxohexanoat trong bình 1l được xử lý bằng dung dịch axit triflo axetic/diclometan (tỷ lệ hỗn hợp 1:1, 100ml). Quan sát thấy có sự bốc hơi, sau đó khuấy hỗn hợp trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi loại bỏ chất bay hơi trong chân không, thu được (S)-ethyl 5-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrole-2-carboxylat là chất dầu, và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

(2S,5S)-ethyl 5-metylpyrolidin-2-carboxylat: Imin thô trong bình 1l được hòa tan trong ethanol (400ml) được thải ra rồi nạp lại bằng khí agon 3 lần. Bổ sung paladi trên carbon (xấp xỉ 750mg, 10% trọng lượng/trọng lượng, khô) và phản ứng thải khí ra rồi nạp lại bằng khí hydro (3 lần). Tiếp tục khuấy phản ứng bằng hydro khí quyển trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua phễu lọc celit và cô đặc phần lọc trong chân không. Bổ sung diethyl ete vào phần dầu và tạo kết tủa. Lọc hỗn hợp, thu được (2S,5S)-ethyl 5-metylpyrolidin-2-carboxylat, dưới dạng chất rắn màu trắng (10,6g, 67,4mmol, hiệu suất 86,7% trên 3 bước). ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 4,48 (dd, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,92 – 3,80 (m, 1H), 2,52 – 2,36 (m, 1H), 2,32 – 2,13 (m, 2H), 1,75 – 1,60 (m, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,30 (t, 3H).

(2S,5S)-1-tert-butyl 2-ethyl 5-metylpyrolidin-1,2-dicarboxylat: Bổ sung nhỏ giọt ditertbutylanhydrit (10,7g, 49,0mmol), diisopropyletylamin (17,1ml, 98,0mmol) trong 10 phút vào dung dịch chứa (2S,5S)-ethyl 5-metylpyrolidin-2-carboxylat (7,0g, 44,5mmol) trong diclometan (250ml), và bổ sung dimetyl amin pyridin (0,27g, 2,23mmol). Quan sát thấy có sự bốc hơi, sau đó khuấy hỗn hợp trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Rửa phản ứng bằng HCl (250ml, 1N). Sau đó làm khô lớp hữu cơ bằng natri sunphat. Tinh chế chất thô bằng sắc ký cột (5% - 25% EtOAc/Hexan), thu được (2S,5S)-1-tert-butyl 2-ethyl 5-metylpyrolidin-1,2-dicarboxylat là một chất dầu (6,46g, 25,1mmol, 56%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: 257,16 (M^+); phát hiện: 258,70 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Axit (2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylic: Bỏ sung lithi hydroxit mono hydrat (2,11g, 50,2mmol) và nước đã khử ion (12ml) vào dung dịch chứa (2S,5S)-1-tert-butyl 2-etyl 5-methylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat (6,46g, 25,1mmol) trong etanol (20ml). Khuấy hỗn hợp trong 16 giờ sau đó hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa etylaxetat và hỗn hợp chứa dung dịch NaCl và HCl 1N có tỷ lệ 1:1. Lớp lỏng được chiết thêm một lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sunphat và dung môi được loại bỏ trong chân không, thu được axit (2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

(2S,5S)-tert-butyl 2-(hydroxymetyl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat: Bỏ sung nhỏ giọt boran trong dimetylsulfit (1,0 M, 3,4ml, 34mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylic (5,91g, 25,8mmol) trong tetrahydrofuran ở 0°C. Khuấy phản ứng trong 4 giờ ở 0°C sau đó khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó làm lạnh xuống 0°C và bỏ sung nhỏ giọt metanol (70ml). Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ trong phòng và loại bỏ dung môi trong chân không. Cặn được đưa vào trong diclometan (200ml) và chiết bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sunphat và loại bỏ dung môi trong chân không, thu được (2S,5S)-tert-butyl 2-(hydroxymetyl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat dưới dạng lớp dầu trong (5,15g, 23,9mmol, 93%) và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

(2S,5S)-tert-butyl 2-formyl-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat: Bỏ sung TEMPO (0,075g, 0,48mmol), natri bromua (0,246g, 2,39mmol) và natri bicarbonat (0,442g, 5,26mmol) vào dung dịch chứa (2S,5S)-tert-butyl 2-(hydroxymetyl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat (5,15g, 23,9mmol) trong diclometan. Natri hypochlorit (2,67g, 35,9mmol) chứa 6% dung dịch được bỏ sung vào rồi khuấy mạnh hỗn hợp hai pha trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chiết hỗn hợp phản ứng hai lần bằng diclometan (2x100ml). Lớp hữu cơ được kết hợp lại rồi rửa bằng dung dịch natri thiosunphat bão hòa, làm khô bằng natri sunphat và loại bỏ dung môi trong chân không, thu được (2S,5S)-tert-butyl 2-formyl-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat (3,9g, 18,29mmol, 77%) dưới dạng lớp dầu có màu nhẹ và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

(2S,5S)-tert-butyl 2-(1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat: Bổ sung nhỏ giọt glyoxal (11,7ml, 40% trọng lượng/thể tích trong nước, 102,40mmol) vào dung dịch chứa (2S,5S)-tert-butyl 2-formyl-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat (3,9g, 18,30mmol) trong MeOH (15ml) và amoni hydroxit (15ml, 99,9%). Hỗn hợp hai pha chuyển sang màu cam và đục. Khuấy mạnh phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong chân không. Hỗn hợp thô được hòa tan lại trong etyl axetat rồi rửa bằng nước. Lọc lỏng được rửa thêm một lần bằng etyl axetat. Lọc hữu cơ được kết hợp lại rồi rửa bằng dung dịch NaCl, làm khô bằng natri sunphat và loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế chất thô bằng sắc ký cột 85% đến 100% etyl axetat trong hexan, thu được (2S,5S)-tert-butyl 2-(1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn có màu trắng nhò (3,47g, 13,8mmol, 75%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₁₃H₂₁N₃O₂: 251,16 (M⁺); phát hiện: 252,20 (M+H⁺).

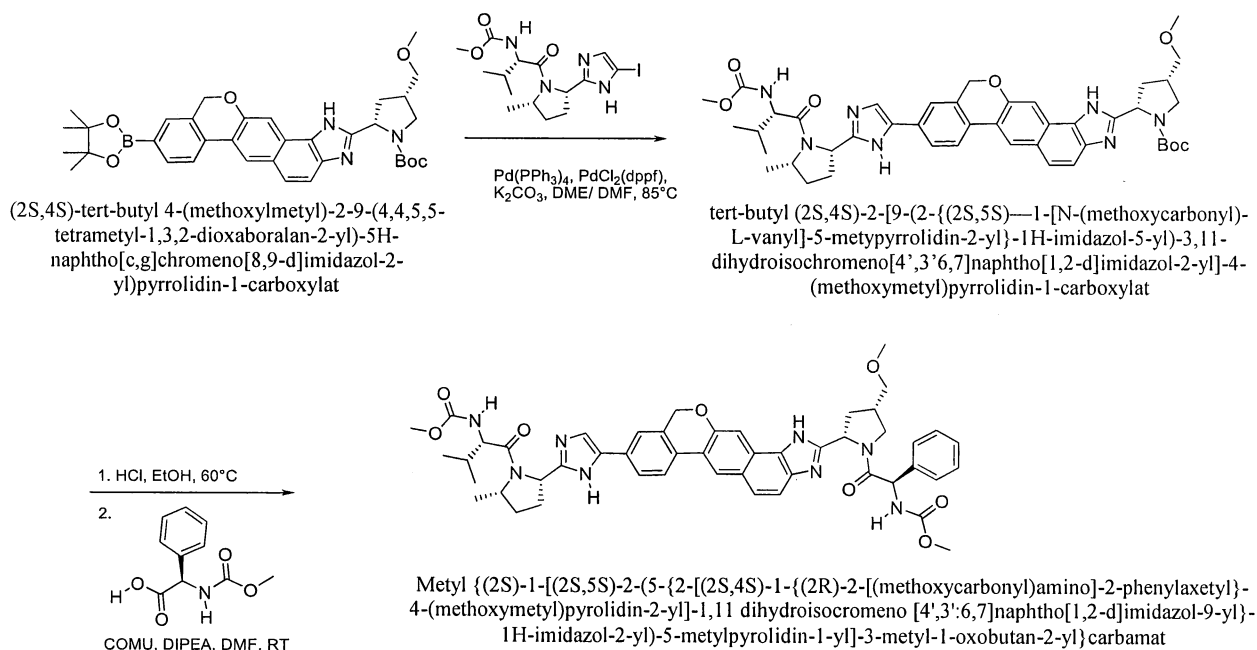
(2S,5S)-tert-butyl 2-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat: Nạp (2S,5S)-tert-butyl 2-(1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat (3,47g, 13,8mmol), iodin (7,7g, 30,4mmol) và natri carbonat (4,54g, 42,8mmol) vào một bình đáy tròn 500ml. Bổ sung dioxan (70ml) và nước (45ml) vào hỗn hợp và khuấy mạnh phản ứng qua đêm trong bóng tối. Sau đó phản ứng được chia pha thành etyl axetat và dung dịch natri thiosunphat 10% lỏng rồi được chiết. Lọc lỏng được chiết thêm một lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sunphat và dung môi được loại bỏ trong chân không. Lọc nguyên liệu thô qua một nắp silic với 25% etyl axetat trong hexan, thu được (2S,5S)-tert-butyl 2-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (4,28g, 8,50mmol, 62%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₁₃H₁₉I₂N₃O₂: 502,96 (M⁺); phát hiện: 503,94 (M+H⁺).

(2S,5S)-tert-butyl 2-(5-iodo-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat: Bổ sung natri thiosunphat (10,72g, 85,1mmol) vào dung dịch chứa (2S,5S)-tert-butyl 2-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat (4,28g, 8,50mmol) trong etanol (75ml) và nước (75ml) và khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở 100°C, 16 giờ ở 90°C, và 5 giờ ở 100°C. Phản ứng được chia thành hai pha etyl axetat và nước. Lọc lỏng được rửa thêm bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ được kết hợp. Lọc hữu cơ được làm khô bằng natri sunphat, cô đặc và tinh chế chất thô bằng sắc ký cột, thu được (2S,5S)-tert-butyl 2-(5-iodo-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-

carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (2,34g, 6,20mmol, 73%). ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7,04 (s, 1H), 4,89 (dd, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,13 (d, 3H).

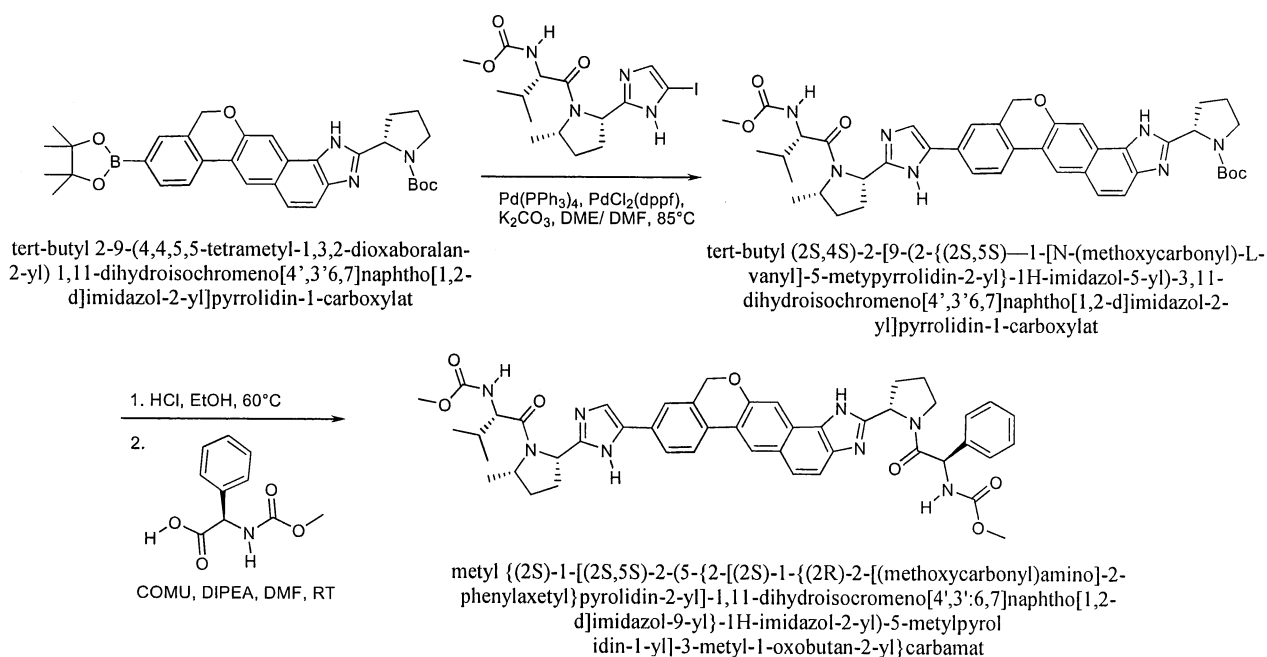
(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-iodo-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-2-[(1-methoxyethenyl)amino]-3-methylbutan-1-on: Nạp (2S,5S)-tert-butyl 2-(5-iodo-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat (1,5g, 3,98mmol) vào bình đáy tròn và xử lý dung dịch bằng một lượng dư axit hydrochloric (100ml 4,0M trong dioxan). Khuấy mạnh hỗn hợp trong 3 giờ, trong khoảng thời gian này lớp kết tủa được tạo thành và dung môi được loại bỏ trong chân không. Bổ sung nhỏ giọt diisopropyletylamin (3,46ml, 19,9mmol) vào hỗn hợp gồm chất trung gian thô, axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic (0,836g, 4,77mmol), HATU (1,81g, 4,77mmol) trong diclometan (25ml), rồi khuấy qua đêm trong điều kiện có khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được phân thành hai pha etyl axetat và dung dịch natri bicarbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sunphat, loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột, thu được (2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-iodo-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-2-[(1-methoxyethenyl)amino]-3-methylbutan-1-on dưới dạng chất rắn màu trắng (1,63g, 3,75mmol, 94%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{IN}_4\text{O}_3$: 434,08 (M^+); phát hiện: 435,51 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ NP



Metyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylaxetyl}-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11 dihydroisocromeno [4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-metylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamát: Việc tổng hợp hợp chất này được tiến hành theo quy trình của Ví dụ LR-1 với các điều chỉnh sau đây. Trong quá trình xảy ra phản ứng bắt cặp suzuki, metyl (S)-1-((2S,5S)-2-(5-iodo-1H-imidazol-2-yl)-5-metylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát được sử dụng thay cho metyl (S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát. Tinh chế chất thô bằng phương pháp HPLC điều chế, thu được metyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylaxetyl}-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11 dihydroisocromeno [4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-metylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamát dưới dạng chất rắn màu trắng (17mg, 0,019mmol, 17%). ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8,63 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,52 – 7,39 (m, 6H), 5,50 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,16 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,66 (s, 6H), 3,43 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,72-1,99 (m, 9H), 1,56 (d, 3H), 1,29 (m, 1H), 0,99 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

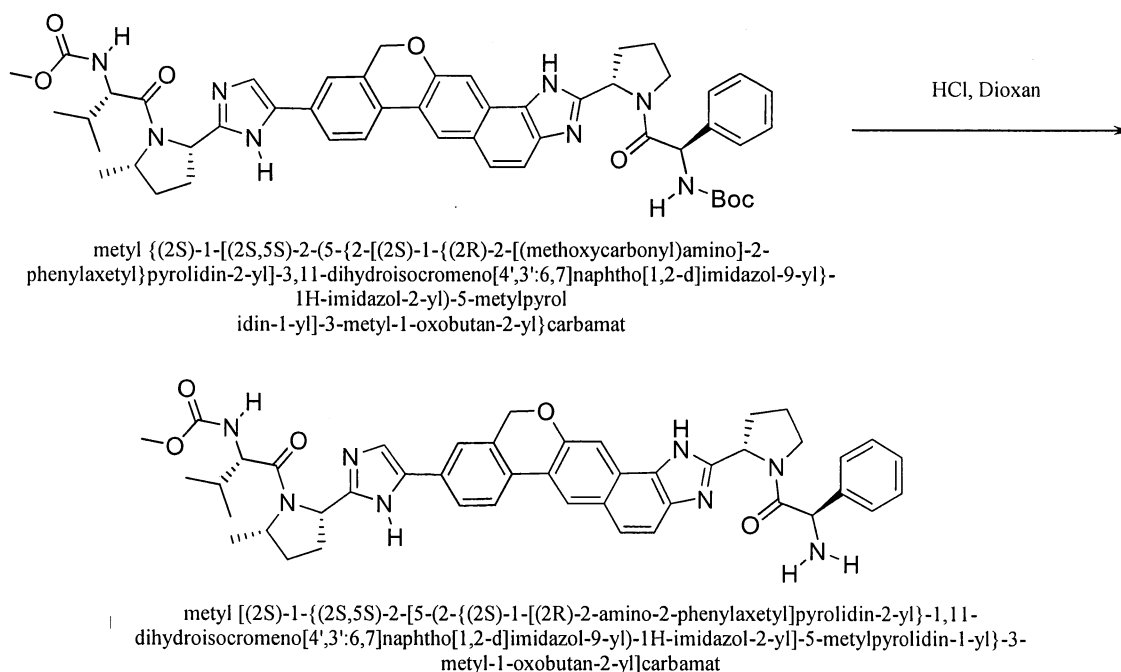
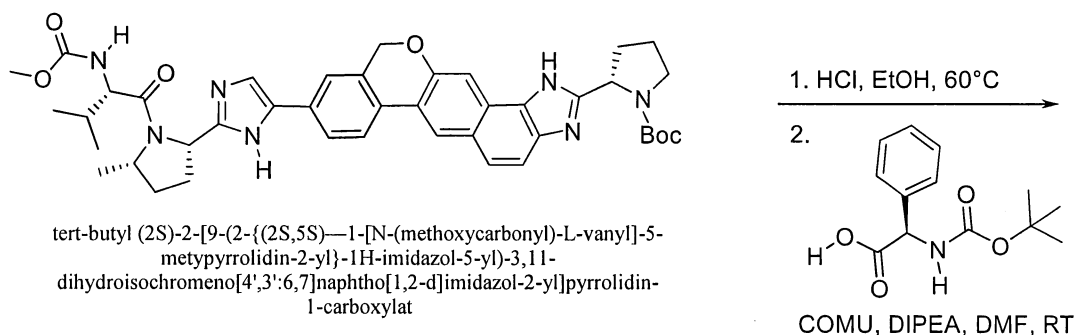
Ví dụ NQ



Metyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylaxetyl}pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-

d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat: Việc tổng hợp hợp chất này được tiến hành theo quy trình của Ví dụ LQ với các điều chỉnh sau đây. Trong quá trình xảy ra phản ứng bắt cặp suzuki, (2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-iodo-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-2-[(1-methoxyethenyl)amino]-3-methylbutan-1-on được sử dụng thay cho (2S)-1-[(2S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-[(1-methoxyethenyl)amino]-3-methylbutan-1-on. Tinh chế chất thô bằng phương pháp HPLC điều chế, thu được methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylacetyl}pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat dưới dạng chất rắn màu trắng (110mg, 0,131mmol, 57%). ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8,65 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,46 (m, 6H), 5,59 (s, 1H), 5,50 (dd, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,22 – 5,09 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,65 (m, 6H), 3,52 – 3,37 (m, 2H), 2,60 – 1,89 (m, 11H), 1,56 (d, 3H), 1,29 (d, 1H), 0,99 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

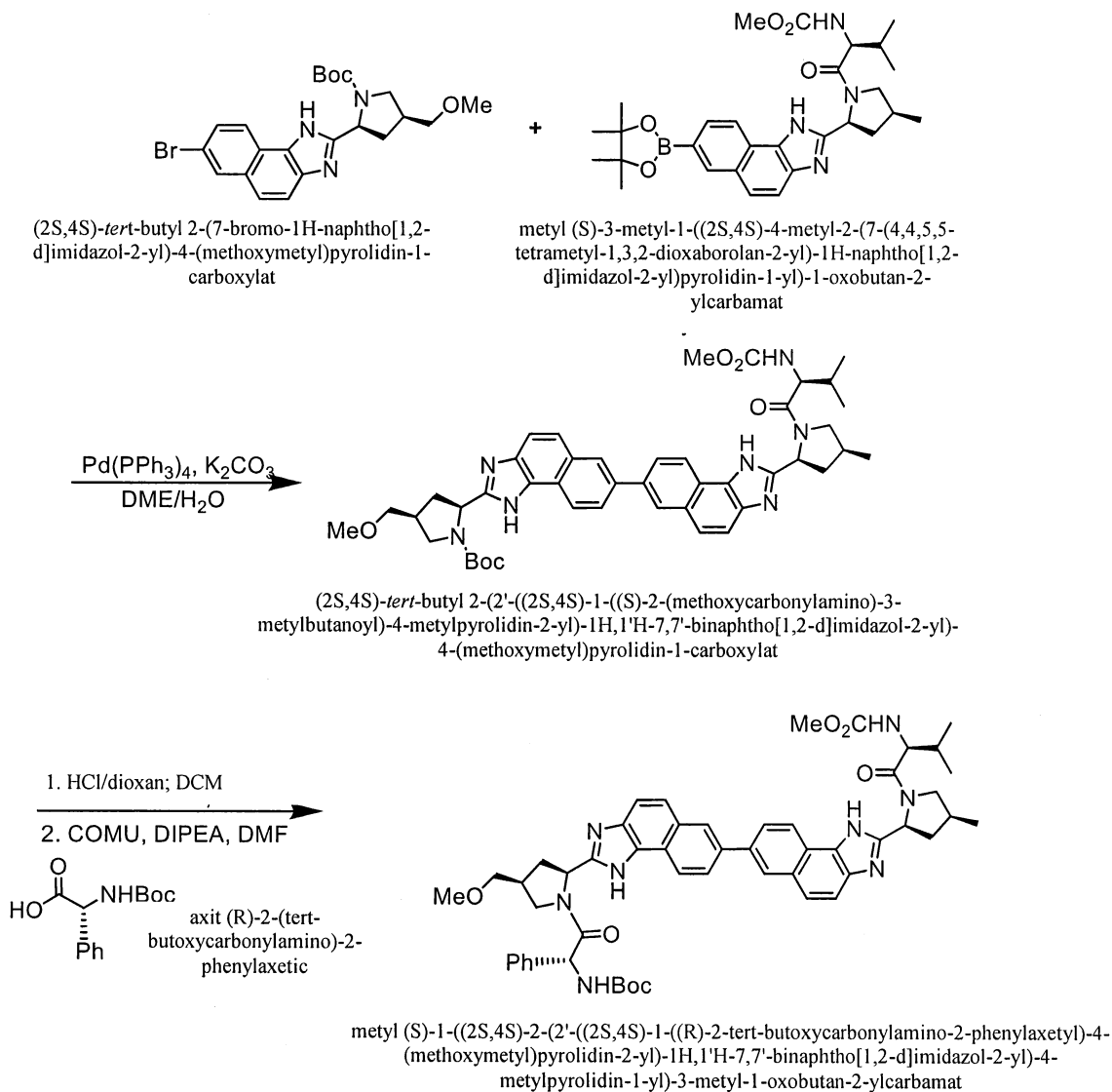
Ví dụ NR

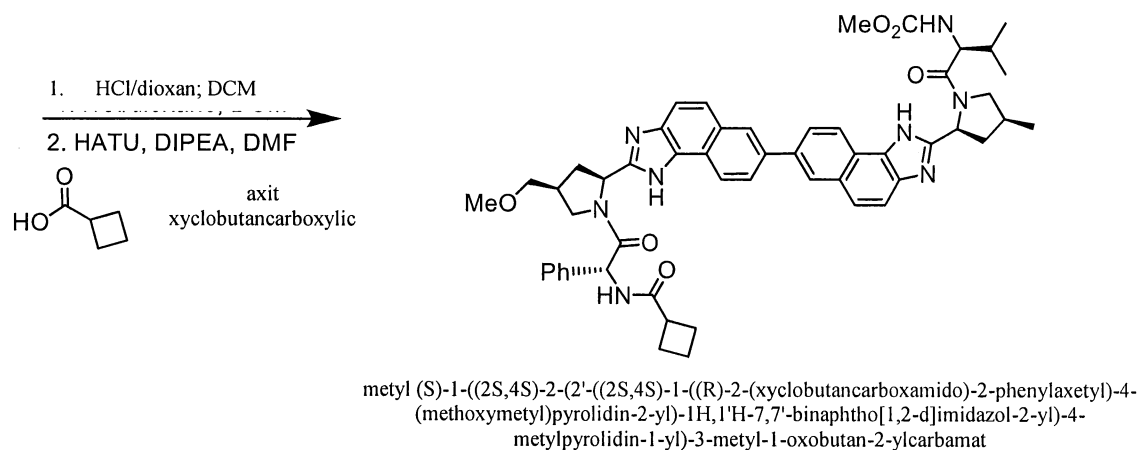


Metyl [(2S)-1-[(2S,5S)-2-[5-(2-((2S)-1-[(2R)-2-amino-2-phenylaxetyl]pyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl]carbamát: Việc tổng hợp hợp chất này được tiến hành theo quy trình của Ví dụ NQ với các điều chỉnh sau đây. Trong phản ứng bắt cặp amit, axit (R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic được sử dụng thay cho axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic. Phản ứng sau đó được xử lý bằng axit hydrochloric dư (15ml, 4,0 M trong dioxan) trong 2 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC, thu được metyl [(2S)-1-[(2S,5S)-2-[5-(2-((2S)-1-[(2R)-2-amino-2-phenylaxetyl]pyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl]carbamát dưới dạng chất rắn màu trắng (153mg, 0,196mmol, 74%). ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8,63 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,80 (m, 2H),

7,72 – 7,64 (m, 2H), 7,63 – 7,52 (m, 5H), 5,52 (dd, 1H), 5,44 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,21 – 5,10 (m, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,12 (dd, 1H), 2,72 – 2,13 (m, 7H), 2,00 (m, 3H), 1,56 (d, 3H), 1,30 (d, 1H), 0,98 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

Ví dụ NS





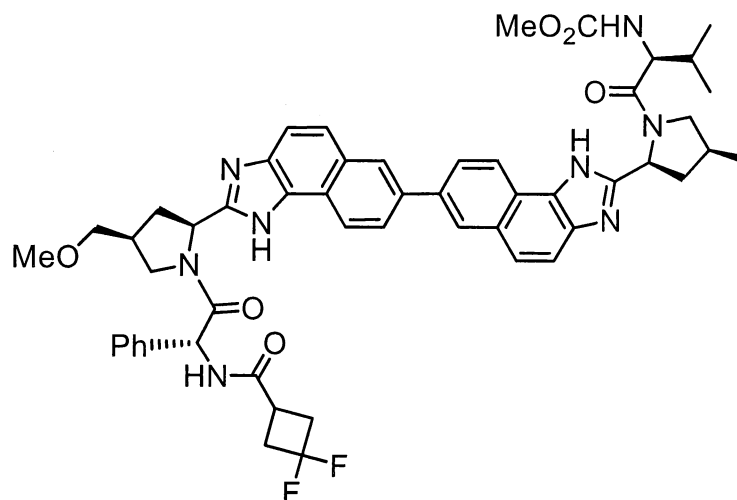
(2S,4S)-tert-Butyl 2-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-4-metylpyrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat được tổng hợp từ (2S,4S)-tert-butyl 2-(7-bromo-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat và metyl (S)-3-metyl-1-((2S,4S)-4-metyl-2-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbammat bằng cách sử dụng các điều kiện ứng dụng tương tự như trong quy trình tổng hợp metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-{2'-[(2S)-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}]pyrolidin-2-yl]-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbammat.

Metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-metylpyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat được tổng hợp từ (2S,4S)-tert-butyl 2-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-4-metylpyrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat bằng cách sử dụng các phương pháp ứng dụng tương tự như trong quy trình tổng hợp metyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-[7-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}]pyrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl})phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbammat từ (2S,4S)-tert-butyl 2-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat, thay thế

axit (R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic cho axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic.

Metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-(xyclobutancarboxamido)-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát: Metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát (98mg, 0,106mmol) được hòa tan trong DCM (2,5ml) và được xử lý bằng HCl (4,0 M trong dioxan, 0,5ml). Sau khi khuấy trong 1 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Xử lý cạn thô bằng axit xyclobutancarboxylic (0,051ml, 0,53mmol), HATU (48mg, 0,13mmol), DMF (2ml) và DIPEA (0,185ml, 1,06mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, phản ứng được dập tắt bằng nước và hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC pha đảo, thu được metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-(xyclobutancarboxamido)-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát (87mg). MS (ESI) m/z 904 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 12,4$ Hz, 3H), 8,10 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 8,01 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,53 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 2H), 7,50 – 7,40 (m, 3H), 5,68 (s, 1H), 5,61 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,43 (dd, $J = 10,9, 7,0$ Hz, 1H), 4,41 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,92 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,81 (dd, $J = 21,9, 12,1$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,44 (qd, $J = 9,6, 5,4$ Hz, 2H), 3,27 – 3,11 (m, 4H), 2,78 (dt, $J = 12,5, 7,8$ Hz, 2H), 2,64 (td, $J = 12,6, 6,5$ Hz, 2H), 2,45 – 2,27 (m, 1H), 2,26 – 1,85 (m, 8H), 1,86 – 1,71 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,3$ Hz, 4H), 1,07 – 0,80 (m, 7H).

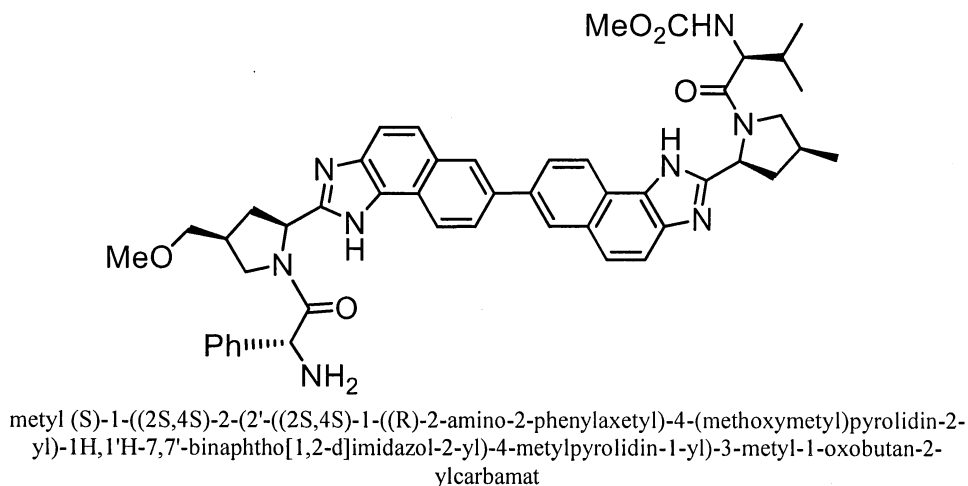
Ví dụ NT



metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-(3,3-difloxyxyclobutancarboxamido)-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-metylpyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát

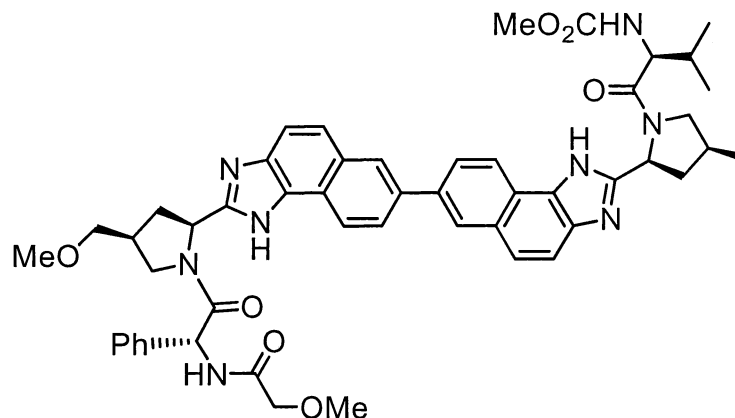
Metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-(3,3-difluoroxyclobutancarboxamido)-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-metylpyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát được tổng hợp từ metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-metylpyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát bằng cách sử dụng các phương pháp ứng dụng tương tự như trong quy trình tổng hợp metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-(xyclobutancarboxamido)-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-metylpyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát, thay thế 3,3-difloaxit xyclobutancarboxylic trong axit xyclobutancarboxylic. MS (ESI) m/z 940 $[M + H]^+$.

Ví dụ NU



Metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-amino-2-phenylacetate)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate được tổng hợp từ metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenylacetate)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate bằng cách sử dụng các phương pháp ứng dụng tương tự như trong quy trình tổng hợp metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-(xyclobutancarboxamido)-2-phenylacetate)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate, bỏ qua bước bắt cặp HATU cuối. MS (ESI) m/z 821 $[M + H]^+$.

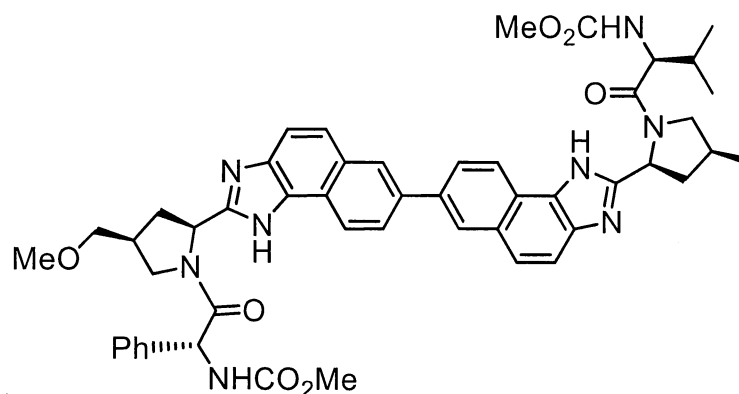
Ví dụ NV



metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-(2-methoxyacetamido)-2-phenylacetate)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-(2-methoxyacetamido)-2-phenylacetate)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate được tổng hợp từ metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenylacetate)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate bằng cách sử dụng các phương pháp ứng dụng tương tự như trong quy trình tổng hợp metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-(xyclobutancarboxamido)-2-phenylacetate)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate, thay thế axit 2-methoxy axetic cho axit xyclobutancarboxylic. MS (ESI) m/z 894 $[M + H]^+$.

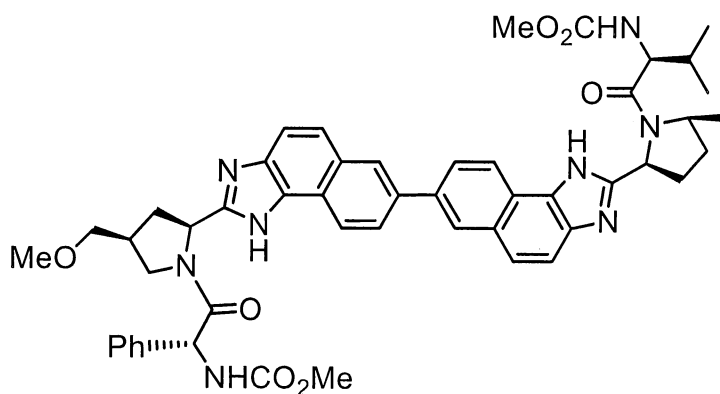
Ví dụ NW



metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylacetate)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát được tổng hợp từ (2S,4S)-tert-butyl 2-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-4-metylpyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat bằng cách sử dụng các phương pháp ứng dụng tương tự như trong quy trình tổng hợp metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát, thay thế axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic cho axit (R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic. MS (ESI) m/z 880 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,31 (dd, $J = 21,3, 7,6$ Hz, 4H), 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,88 (dd, $J = 8,7, 3,3$ Hz, 2H), 7,66 – 7,54 (m, 2H), 7,46 (ddd, $J = 21,7, 14,4, 6,9$ Hz, 4H), 5,62 – 5,49 (m, 2H), 5,43 (dd, $J = 10,8, 7,1$ Hz, 1H), 4,54 – 4,18 (m, 2H), 3,88 (t, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,77 (dd, $J = 22,6, 13,3$ Hz, 1H), 3,73 – 3,54 (m, 6H), 3,46 (ddd, $J = 15,6, 9,6, 5,5$ Hz, 2H), 3,36 – 3,29 (m, 1H), 2,73 (dd, $J = 12,5, 6,7$ Hz, 2H), 2,67 – 2,49 (m, 2H), 2,30 – 2,11 (m, 2H), 2,09 – 1,94 (m, 1H), 1,36 – 1,17 (m, 4H), 1,10 – 0,83 (m, 6H).

Ví dụ NX

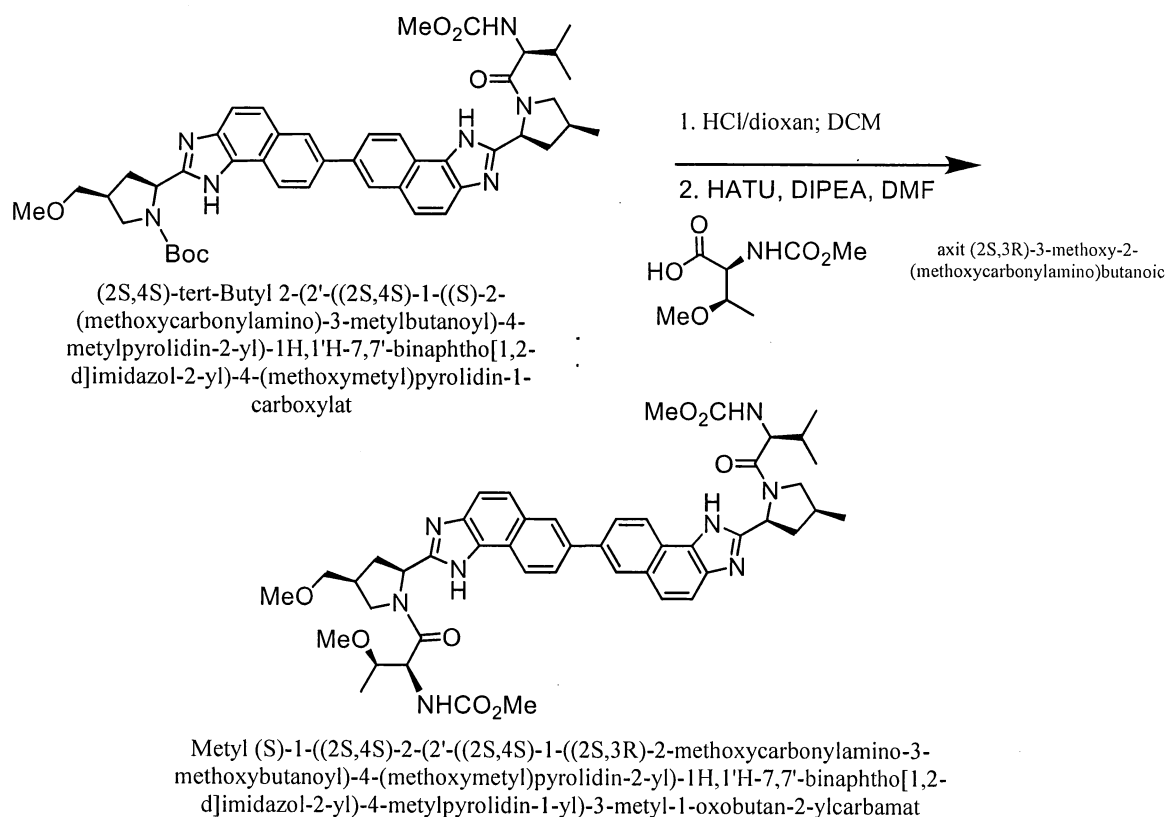


Metyl (S)-1-((2S,5S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-metylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát

Metyl (S)-1-((2S,5S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-metylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát được tổng hợp theo phương pháp đã mô tả cho quy trình tổng hợp metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-

methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamam, thay thế methyl (S)-3-metyl-1-((2S,5S)-2-metyl-5-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamam cho methyl (S)-3-metyl-1-((2S,4S)-4-metyl-2-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamam. MS (ESI) m/z 880 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,58 – 8,52 (m, 1H), 8,47 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 8,27 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 19,0, 10,0$ Hz, 2H), 8,09 (t, $J = 9,9$ Hz, 1H), 7,82 (ddd, $J = 26,2, 18,1, 8,9$ Hz, 2H), 7,45 (tt, $J = 13,5, 6,9$ Hz, 5H), 5,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,37 (dd, $J = 10,7, 7,0$ Hz, 1H), 4,23 (dd, $J = 23,8, 8,5$ Hz, 1H), 3,88 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,82 – 3,65 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,54 – 3,38 (m, 2H), 3,35 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,80 (ddd, $J = 25,6, 20,1, 6,8$ Hz, 1H), 2,68 – 2,27 (m, 4H), 2,24 – 1,89 (m, 3H), 1,67 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,32 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 1,20 – 1,02 (m, 1H), 0,94 (dd, $J = 26,4, 6,7$ Hz, 5H).

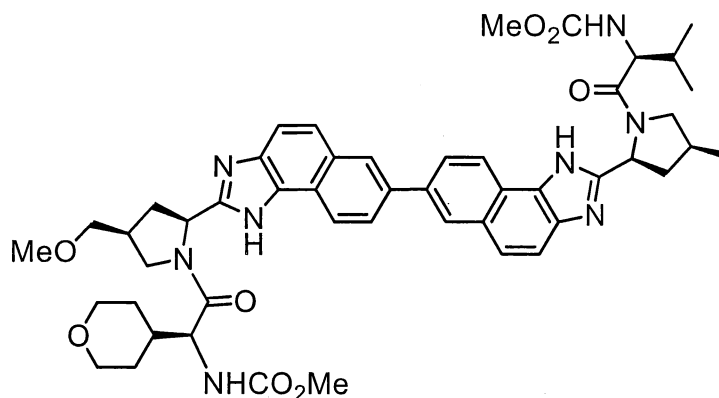
Ví dụ NY



Metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methoxybutanoyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-

d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate: (2S,4S)-tert-Butyl 2-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (120mg, 0,152mmol) được hòa tan trong DCM (5ml) và được xử lý bằng HCl (4,0ml trong dioxan, 1ml). Sau khi khuấy trong 1 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (35mg, 0,18mmol), HATU (69mg, 0,18mmol), DMF (1ml) và DIPEA (0,26ml, 1,5mmol). Sau 20 phút, phản ứng được dập tắt bằng nước. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC pha đảo, thu được methyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methoxybutanoyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (120mg). MS (ESI) m/z 862 $[M + H]^+$.

Ví dụ NZ

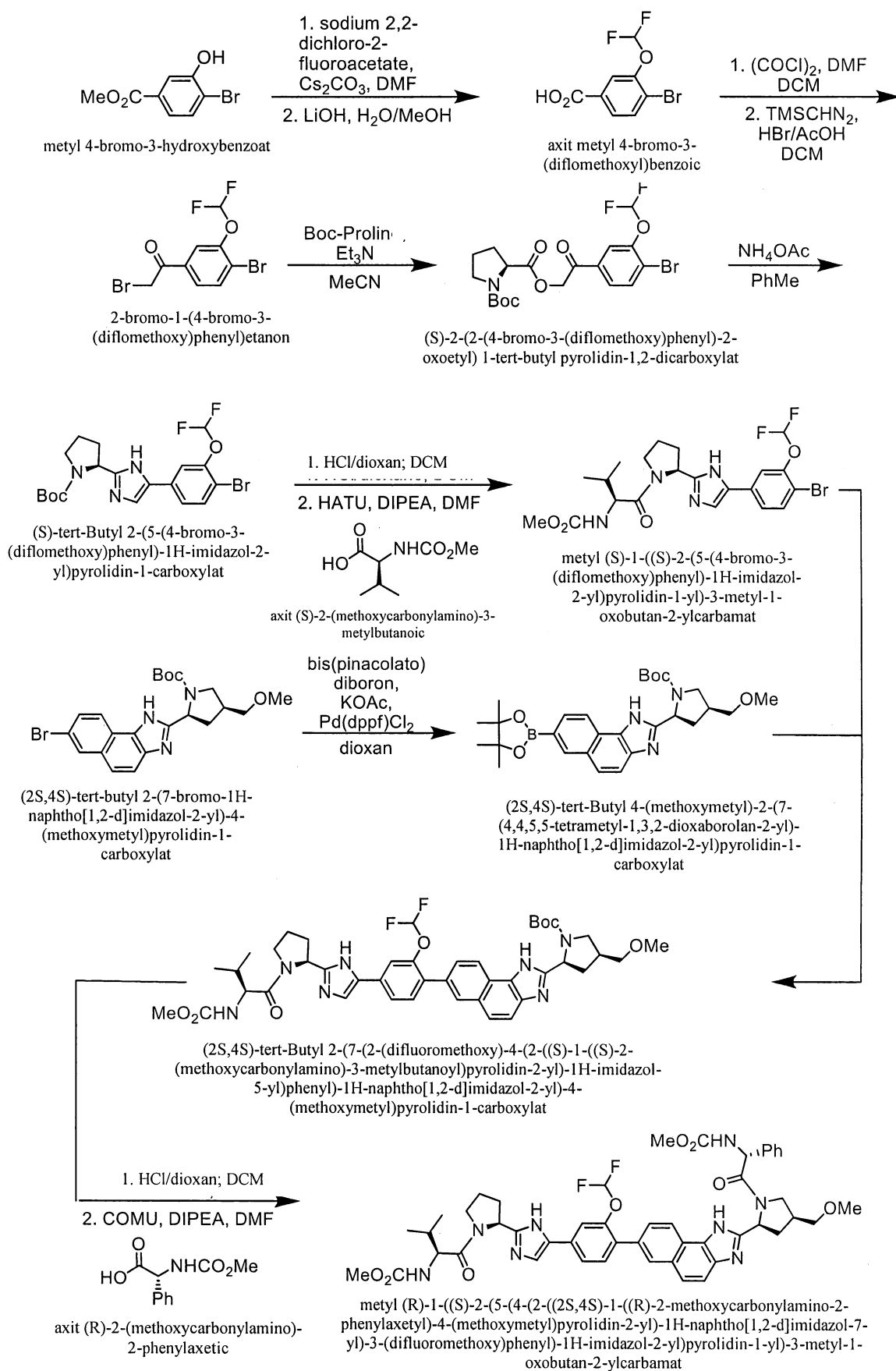


methyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Methyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp đã ứng dụng trong quy trình tổng hợp methyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methoxybutanoyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate, thay thế axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-

2H-pyran-4-yl) axetic cho axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic. MS (ESI) m/z 888 $[M + H]^+$.

Ví dụ OA



Axit 4-bromo-3-(diflormethoxy)benzoic: Metyl 4-bromo-3-hydroxybenzoat (2,31g, 10mmol), natri 2,2-diclo-2-floaxetat (4,57g, 30mmol) và Cs_2CO_3 (4,89g, 15mmol) được kết hợp trong DMF (50ml). Hỗn hợp phản ứng đã khuấy được đun nóng lên 80°C trong 22 giờ sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc rồi rửa bằng nước, dung dịch NaHCO_3 lỏng bão hòa và dung dịch NaCl, sau đó làm khô bằng MgSO_4 , lọc rồi cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 20% EtOAc/Hex), thu được diflormetyl ete (1,87g, 67%). Nguyên liệu thô được hòa tan trong MeOH (40ml) và được xử lý bằng LiOH (1,0 M trong nước, 10ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày, sau đó cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ hầu hết MeOH. Sau đó dung dịch lỏng được đổ vào phễu lỏng riêng biệt. Điều chỉnh dung dịch đến pH 1-2 bằng HCl 10%, sau đó chiết 3 lần bằng DCM. Các phần hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO_4 , lọc rồi cô đặc, thu được axit 4-bromo-3-(diflormethoxy)benzoic (sản lượng không được xác định).

2-bromo-1-(4-bromo-3-(diflormethoxy)phenyl)etanon: tạo huyền phù axit 4-bromo-3-(diflormethoxy)benzoic (6,65mmol) trong DCM (33ml) và bổ sung thionyl clorua (2,9ml, 33mmol), sau đó bổ sung DMF (5 giọt). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp. Cặn thô được hòa tan trong DCM (17ml) và được xử lý với TMS-diazometan (2,0 M trong hexan, 8,3ml, 16,6mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, bổ sung nhỏ giọt HBr (33% trọng lượng/trọng lượng trong AcOH) (5,8ml, 33mmol). Sau khi khuấy thêm 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp. Cặn thô được pha loãng với EtOAc. Dung dịch hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 lỏng bão hòa và dung dịch NaCl, sau đó làm khô bằng MgSO_4 , lọc rồi cô đặc, thu được 2-bromo-1-(4-bromo-3-(diflormethoxy)phenyl)etanon (sản lượng không được xác định).

(S)-2-(2-(4-bromo-3-(diflormethoxy)phenyl)-2-oxoetyl) 1-tert-butyl pyrrolidin-1,2-dicarboxylat: tạo huyền phù 2-bromo-1-(4-bromo-3-(diflormethoxy)phenyl)etanon (6,65mmol) và boc-prolin (1,72g, 7,98mmol) trong MeCN (13ml) và bổ sung triethylamin (1,00ml, 7,32mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ, sau đó pha loãng với EtOAc. Dung dịch hữu cơ được rửa bằng nước dung dịch NaHCO_3 lỏng bão hòa và dung dịch NaCl, sau đó làm khô bằng MgSO_4 , lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (19% đến 40%

EtOAc/Hex), thu được (S)-2-(2-(4-bromo-3-(diflomethoxy)phenyl)-2-oxoethyl) 1-tert-butyl pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (2,48g, hiệu suất 78% qua 4 bước).

(S)-tert-Butyl 2-(5-(4-bromo-3-(diflomethoxy)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat: (S)-2-(2-(4-bromo-3-(diflomethoxy)phenyl)-2-oxoethyl) 1-tert-butyl pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (2,48g, 5,19mmol) và NH₄OAc (8,00g, 104mmol) được kết hợp trong PhMe. Hỗn hợp phản ứng đã khuấy được đun nóng lên 100°C trong 3 giờ 20 phút, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với EtOAc. Dung dịch hữu cơ được rửa bằng nước dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa 3 lần sau đó làm khô bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (45% đến 75% EtOAc/Hex), thu được (S)-tert-butyl 2-(5-(4-bromo-3-(diflomethoxy)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,51g, 63%).

Metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4-bromo-3-(diflomethoxy)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate: (S)-tert-butyl 2-(5-(4-bromo-3-(diflomethoxy)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (400mg, 0,873mmol) được hòa tan trong DCM (10ml) và được xử lý bằng HCl (4,0 M trong dioxan, 2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 50 phút, sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (168mg, 0,960mmol), HATU (365mg, 0,960mmol) và DMF (4ml) sau đó làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,760ml, 4,37mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Sau khi làm ấm lên nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp với EtOAc và dung dịch hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa, và dung dịch NaCl sau đó làm khô bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 33% MeOH/EtOAc), thu được metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4-bromo-3-(diflomethoxy)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (333mg, 74%).

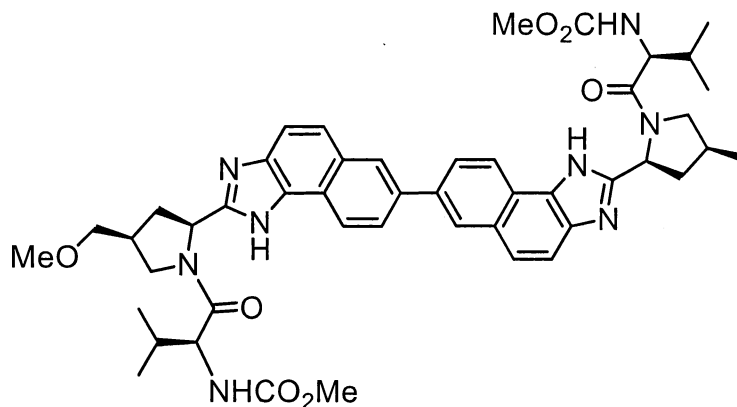
(2S,4S)-tert-Butyl 4-(methoxymetyl)-2-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat được điều chế theo phương pháp đã ứng dụng trong quy trình tổng hợp metyl (S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-2-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate, thay thế (2S,4S)-tert-butyl 2-(7-bromo-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat cho metyl (S)-

1-((S)-2-(7-bromo-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate.

(2S,4S)-tert-Butyl 2-(7-(2-(difluoromethoxy)-4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat được điều chế từ metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4-bromo-3-(difluoromethoxy)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate và (2S,4S)-tert-butyl 4-(methoxymetyl)-2-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat bằng cách sử dụng các điều kiện ứng dụng tương tự như trong quy trình tổng hợp metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-{2'-[(2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate.

Metyl (R)-1-((S)-2-(5-(4-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)-3-(difluoromethoxy)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate được điều chế theo phương pháp đã ứng dụng trong quy trình tổng hợp metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate, thay thế (2S,4S)-tert-butyl 2-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-4-metylpyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat bằng (2S,4S)-tert-butyl 2-(7-(2-(difluoromethoxy)-4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat và thay thế axit (R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic bằng axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic. MS (ESI) m/z 907 $[M + H]^+$.

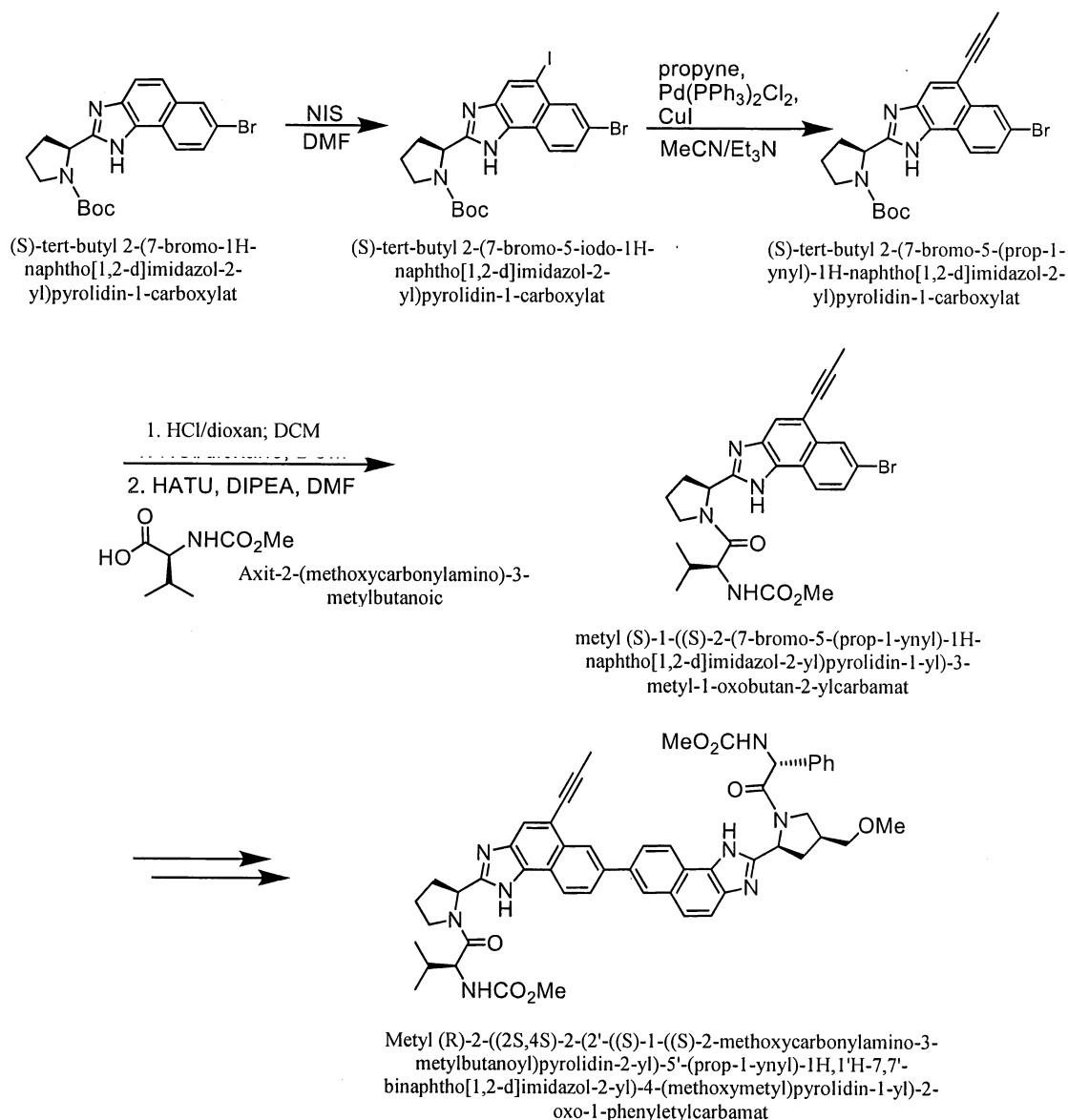
Ví dụ OB



Metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-methylbutanoyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate

Metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-methylbutanoyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp đã ứng dụng trong quy trình tổng hợp metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methoxybutanoyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate, thay thế axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic cho axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic. MS (ESI) m/z 846 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,51 (s, 2H), 8,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,43 (td, $J = 11,4, 7,2$ Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,29 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,91 – 3,72 (m, 1H), 3,73 – 3,47 (m, 8H), 3,41 (d, $J = 9,4$ Hz, 3H), 3,35 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,76 (tt, $J = 13,0, 6,6$ Hz, 2H), 2,63 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,30 – 2,13 (m, 1H), 2,13 – 1,92 (m, 3H), 1,41 – 1,20 (m, 3H), 1,08 – 0,90 (m, 6H), 0,87 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Ví dụ OC



(S)-tert-butyl 2-(7-bromo-5-iodo-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat: (S)-tert-butyl 2-(7-bromo-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,990g, 2,38mmol) được huyền phù trong DMF (8ml) và được xử lý bằng NIS (1,03g, 4,59mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong 2 ngày, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Sau đó pha loãng hỗn hợp với EtOAc và rửa dung dịch hữu cơ 3 lần bằng dung dịch NaCl sau đó làm khô bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (30% đến 55% EtOAc/Hex), thu được (S)-tert-butyl 2-(7-bromo-5-iodo-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (753mg, 58%).

(S)-tert-butyl 2-(7-bromo-5-(prop-1-ynyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat: hòa tan (S)-tert-butyl 2-(7-bromo-5-iodo-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-

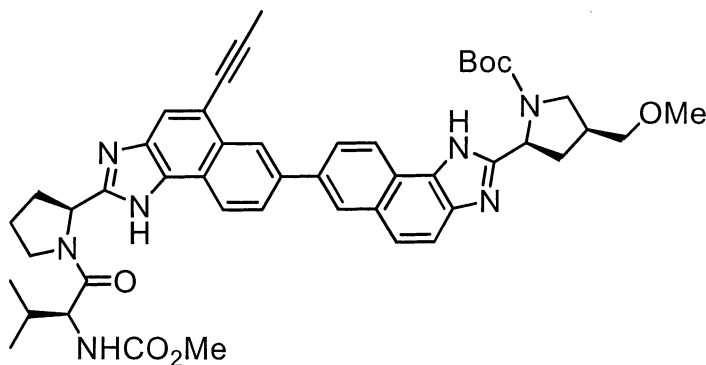
yl)pyrrolidin-1-carboxylat (524mg, 1,00mmol) trong dung dịch chứa MeCN (4ml) và triethylamin (1ml) trong ống có phần trên bằng kính có đỉnh vít được bịt bằng một vách ngăn cao su, rồi làm lạnh xuống 0°C. Khí propin được sục qua dung dịch trong 10 phút và nạp vào bình Pd(PPh₃)Cl₂ (70mg, 0,10mmol) và CuI (57mg, 0,30mmol). Khí propin được sục qua dung dịch huyền phù trong 7 phút nữa rồi đậy kín ống bằng nắp vận Teflon. Nâng nhiệt độ phản ứng lên nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ sau đó mở ống cẩn thận, cho khí propin thoát ra khỏi dung dịch. Các thành phần trong ống được lọc qua phễu lọc celit và được rửa bằng EtOAc sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (40% đến 65% EtOAc/Hex), thu được (S)-tert-butyl 2-(7-bromo-5-(prop-1-ynyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (415mg, 91%).

Metyl (S)-1-((S)-2-(7-bromo-5-(prop-1-ynyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat được điều chế theo phương pháp đã mô tả cho quy trình tổng hợp metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4-bromo-3-(diflomethoxy)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat, thay thế (S)-tert-butyl 2-(7-bromo-5-(prop-1-ynyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat cho (S)-tert-Butyl 2-(5-(4-bromo-3-(diflomethoxy)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat.

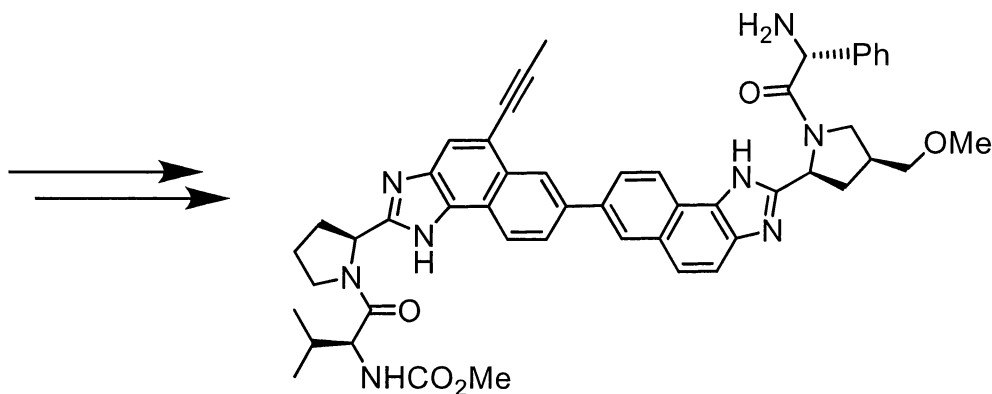
Metyl (R)-2-((2S,4S)-2-(2'-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-5'-(prop-1-ynyl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbammat được điều chế theo phương pháp đã ứng dụng trong quy trình tổng hợp metyl (R)-1-((S)-2-(5-(4-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-7-yl)-3-(diflomethoxy)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat, thay thế metyl (S)-1-((S)-2-(7-bromo-5-(prop-1-ynyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat cho metyl (S)-1-((S)-2-(5-(4-bromo-3-(diflomethoxy)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat. MS (ESI) *m/z* 904 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8,56 (s, 1H), 8,38 – 8,28 (m, 1H), 8,22 (dd, *J* = 22,7, 16,8 Hz, 2H), 8,02 –

7,84 (m, 3H), 7,64 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 7,56 – 7,36 (m, 5H), 5,62 – 5,50 (m, 2H), 5,45 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,37 (t, $J = 11,2$ hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,06 (dd, $J = 30,6, 23,2$ hz, 1H), 3,88 (t, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,79 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,65 – 3,56 (m, 3H), 3,54 – 3,38 (m, 2H), 3,30 – 3,26 (m, 3H), 2,85 – 2,70 (m, 1H), 2,62 (dd, $J = 27,6, 22,5$ hz, 2H), 2,48 – 1,99 (m, 8H), 1,17 – 0,82 (m, 6H).

Ví dụ OD



(2S,4S)-tert-Butyl 2-(2'-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-5'-(prop-1-ynyl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat



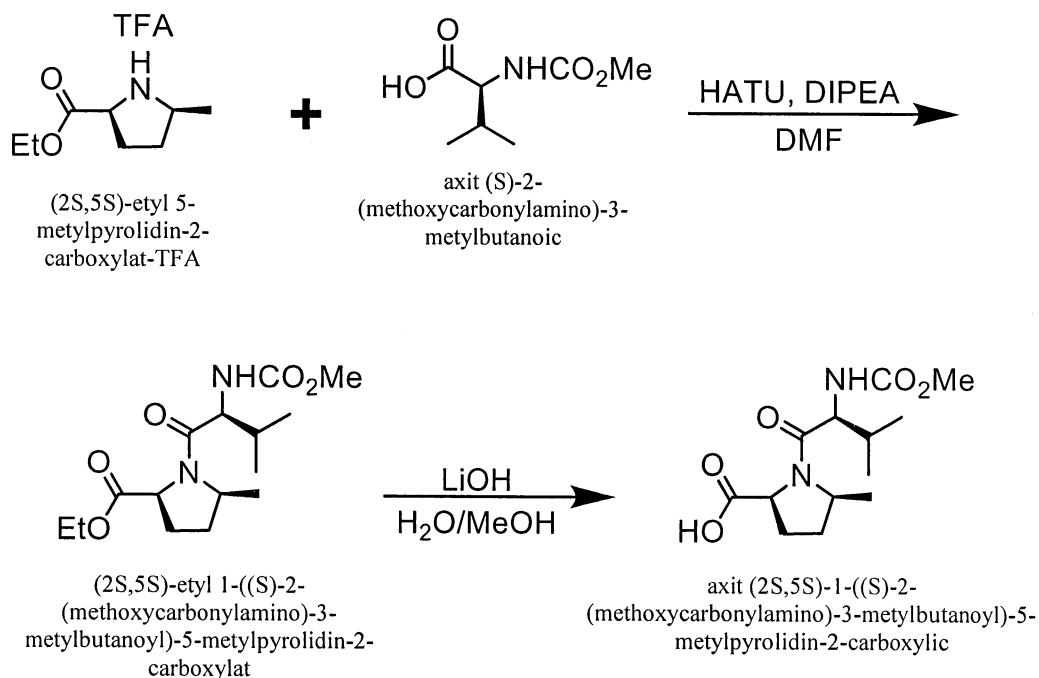
Metyl (S)-1-((S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-amino-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-5-(prop-1-ynyl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamat

(2S,4S)-tert-Butyl 2-(2'-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-5'-(prop-1-ynyl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat được điều chế theo phương pháp đã mô tả cho quy trình tổng hợp (2S,4S)-tert-butyl 2-(7-(2-(diflomoxy)-4-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat, thay thế methyl (S)-1-((S)-2-(5-(4-bromo-3-(diflomoxy)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-

1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát bằng metyl (S)-1-((S)-2-(7-bromo-5-(prop-1-ynyl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát.

Metyl (S)-1-((S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-amino-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-5-(prop-1-ynyl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát được điều chế theo phương pháp đã mô tả cho quy trình tổng hợp metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-amino-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát, thay thế (2S,4S)-tert-butyl 2-(2'-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-5'-(prop-1-ynyl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat cho (2S,4S)-tert-butyl 2-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-4-metylpyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat. MS (ESI) m/z 844 $[M + H]^+$.

Ví dụ OE

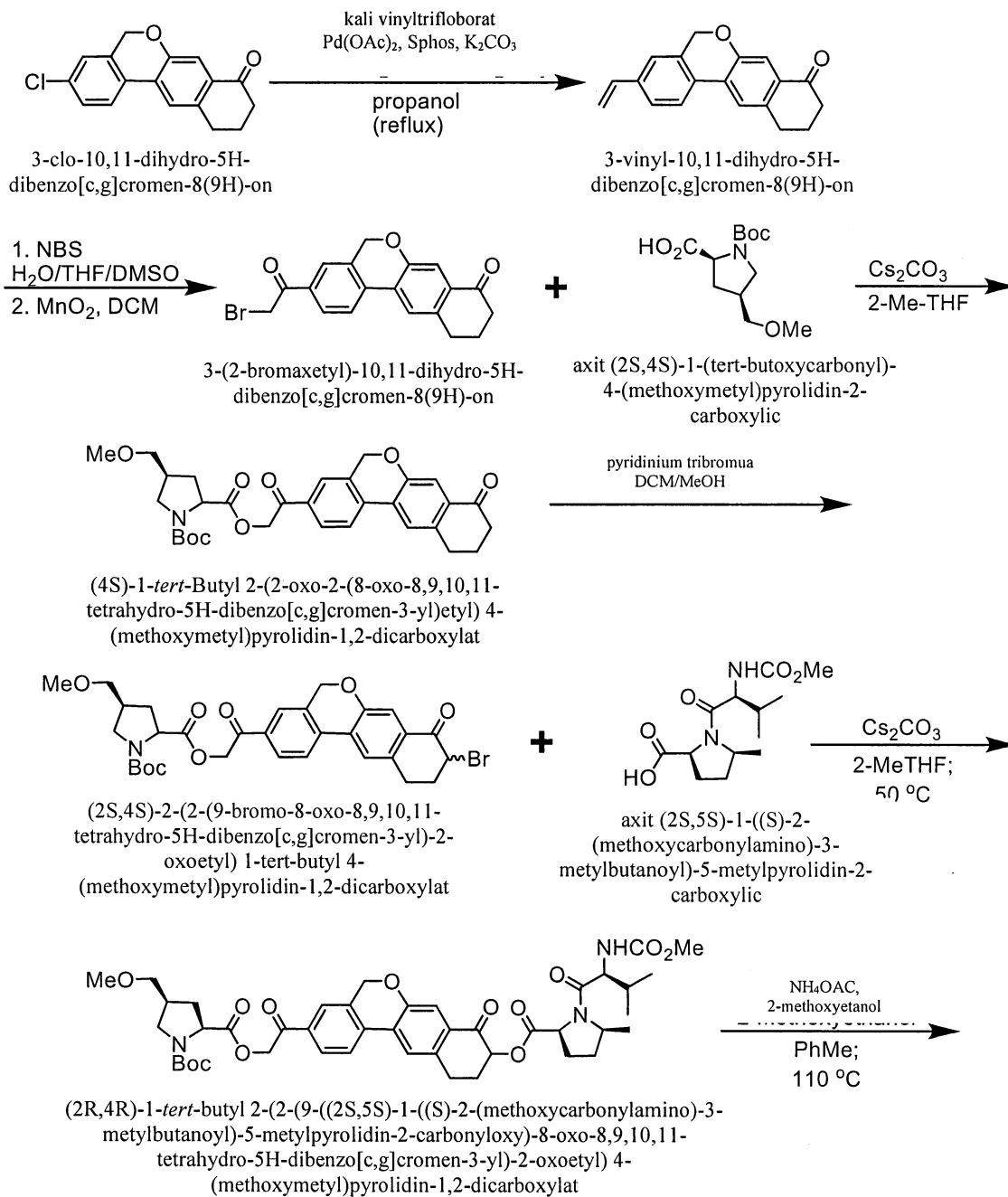


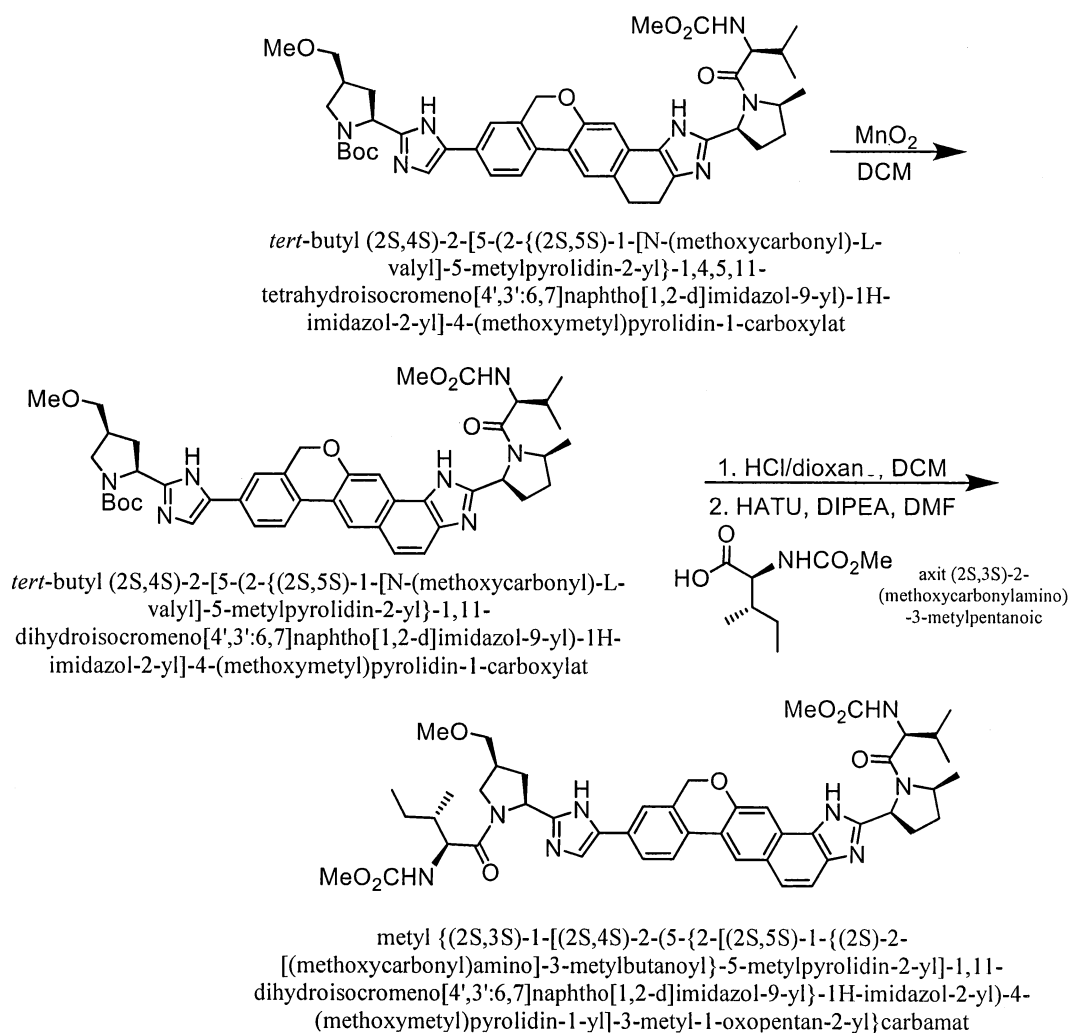
(2S,5S)-etyl 1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-5-metylpyrrolidin-2-carboxylat: (2S,5S)-etyl 5-metylpyrrolidin-2-carboxylat-TFA (10,0g, 39,3mmol), axit

(S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic (6,88g, 39,3mmol) và HATU (14,9g, 39,3mmol) được kết hợp trong DMF (100ml) và DIPEA (15,0ml, 86,5mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc. Pha hữu cơ được rửa liên tục bằng HCl 10%, dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl, sau đó làm khô bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp, thu được (2S,5S)-ethyl 1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylat. Nguyên liệu thô được sử dụng mà không tinh chế thêm.

Axit (2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylic: tạo huyền phù (2S,5S)-ethyl 1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylat (39,3mmol, giả sử chuyển đổi hoàn toàn từ chuyển đổi trước đó) trong MeOH (200ml) và bổ sung LiOH lỏng (1,0 M, 100ml, 100mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm, sau đó cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ hầu hết MeOH. Dung dịch lỏng được rửa 2 lần bằng DCM trước khi được axit hóa tới pH~1-2 bằng HCl 10%. Pha lỏng sau đó được chiết 5 lần bằng EtOAc. Dịch chiết EtOAc kết hợp được làm khô bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp, thu được axit (2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylic (6,89g, hiệu suất 56% qua 2 bước).

Ví dụ OF





3-vinyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-on: Làm lạnh bình đáy tròn ba cổ 500ml được sấy qua lò trong điều kiện có khí Ar, sau đó nạp vào bình 3-clo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-on (12,0g, 42,1mmol), kali vinyltrifloborat (8,47g, 6,32mmol), Pd(OAc)₂ (473mg, 2,11mmol), SPhos (1,74g, 4,25mmol), K₂CO₃ (17,5g, 126mmol) và propanol khan (120ml). Hỗn hợp phản ứng được phun khí Ar trong 16 phút, sau đó đun nóng hồi lưu trong 5,5 giờ. Sau khi hoàn thành, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn thô được huyền phù trong DCM, sau đó được rửa bằng nước và dung dịch NaCl. Làm khô dung dịch hữu cơ được bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn thu được được tinh chế tiếp qua cột silica, rửa giải bằng DCM, thu được 3-vinyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-on (10,2g, 87%).

3-(2-bromaxetyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-on: hòa tan 3-vinyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-on (9,98g, 36,1mmol) trong dung dịch đã được khuấy chứa THF (70ml), DMSO (70ml) và nước (35ml). Bổ sung NBS

(6,75g, 37,9mmol) theo một phần đơn và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 33 phút. Sau khi hoàn thành, dung dịch phản ứng được pha loãng với EtOAc và rửa 2 lần bằng nước và rửa một lần bằng dung dịch NaCl. Làm khô pha hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Bromhydrin thô thu được được huyền phù trong DCM (200ml) và được xử lý bằng MnO_2 hoạt hóa (62,7g, 722mmol). Sau khi khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua phễu lọc celit và phần lọc được rửa vài lần bằng DCM. Phần lọc (~400ml) được xử lý bằng MeOH (~100ml) và hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất thấp, làm kết tủa nguyên liệu rắn trong dung dịch. Khi lượng chất lỏng đạt ~200ml, lọc chất rắn và rửa với MeOH. Bước cô đặc/bước kết tủa/bước lọc/bước rửa được thực hiện thêm 2 lần nữa, kết quả thu được 3-(2-bromaxetyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-on (7,49g, hiệu suất 56% qua 2 bước).

(4S)-1-*tert*-Butyl 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)etyl) 4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat: 3-(2-bromaxetyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-on (7,47g, 20,1mmol) và axit (2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-carboxylic (5,22g, 20,1mmol) được tạo huyền phù trong 2-Me-THF (75ml) và được xử lý bằng Cs_2CO_3 (3,27g, 10,1mmol). Sau khi khuấy 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước. Lớp lỏng sau đó được chiết lại 2 lần bằng DCM. Làm khô các chất hữu cơ kết hợp được bằng MgSO_4 , lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (10% đến 50% EtOAc/DCM), thu được (4S)-1-*tert*-butyl 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)etyl) 4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (7,73g, 70%).

(2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoetyl) 1-*tert*-butyl 4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat: (4S)-1-*tert*-butyl 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)etyl) 4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (7,66g, 13,9mmol) được hòa tan trong dung dịch chứa DCM (100ml) và MeOH (40ml), sau đó được xử lý bằng pyridinium tribromua (4,90g, 15,3mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,75 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với DCM và rửa liên tục bằng HCl 10%, dung dịch NaHCO_3 lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô pha hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc rồi

cô đặc dưới áp suất thấp và nguyên liệu thô được sử dụng mà không tinh chế thêm.

(2R,4R)-1-*tert*-butyl 2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-carbonyloxy)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoethyl) 4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat: (2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoethyl) 1-*tert*-butyl 4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (8,76g, 13,94mmol) được xử lý bằng dung dịch chứa axit (2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylic (6,85g, 23,92mmol) trong 2-Me-THF (70ml) và Cs₂CO₃ (3,63g, 11,15mmol). Hỗn hợp phản ứng đã khuấy được đun nóng lên 50°C trong 20 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với EtOAc. Rửa pha hữu cơ được bằng nước và dung dịch NaCl, sau đó làm khô bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được (2R,4R)-1-*tert*-butyl 2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-carbonyloxy)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoethyl) 4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (10,47g, 90%).

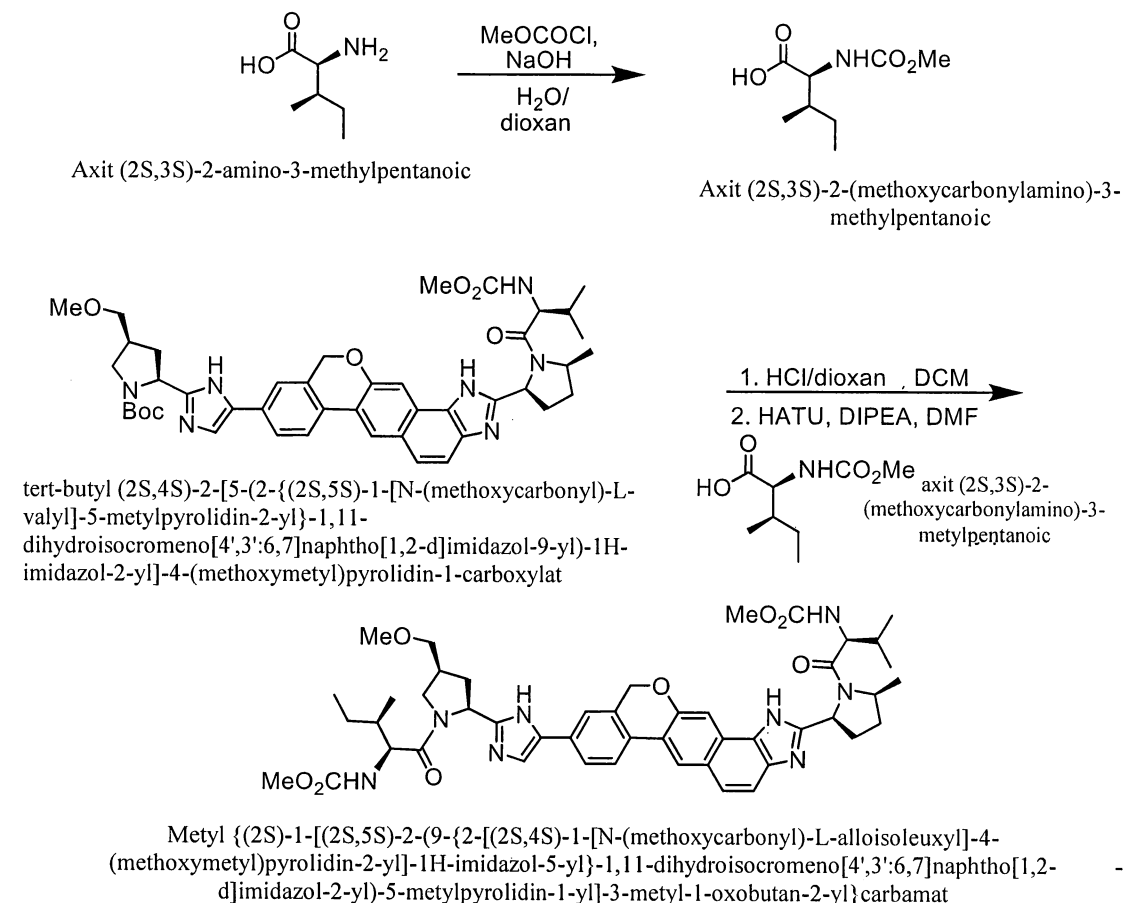
Tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl))-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat: (2R,4R)-1-*tert*-butyl 2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-carbonyloxy)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoethyl) 4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (10,47g, 12,56mmol) và NH₄OAc (50,9g, 660mmol) được tạo huyền phù trong dung dịch chứa 10:1 PhMe/2-methoxyetanol (132ml). Hỗn hợp phản ứng đã khuấy được đun nóng lên 110°C trong 4,5 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với EtOAc. Pha hữu cơ được rửa 3 lần bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa, sau đó làm khô bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 30% MeOH/EtOAc), thu được *tert*-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl))-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (8,33g, 84%).

Tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat: tạo huyền phù *tert*-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl))-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (8,33g, 1,049mmol) trong DCM và bổ sung MnO₂ đã hoạt hóa (55,0g, 630mmol) theo một phần đơn. Sau 13 giờ, bổ sung MeOH (200ml) và lọc phần huyền phù qua phễu lọc celit. Phần lọc được rửa bằng MeOH (600ml) rồi cô đặc phần lọc dưới áp suất thấp. Tinh chế chất thô bằng sắc ký cột silica (0% đến 45% MeOH/EtOAc), thu được *tert*-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (4,85g, 58%).

Metyl {(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-((2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl])-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxopentan-2-yl} carbamat: hòa tan *tert*-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (179mg, 0,226mmol) trong DCM (4ml) và bổ sung HCl (4,0 M trong dioxan, 1ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn thu được được xử lý bằng axit (2S,3S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylpentanoic (51mg, 0,27mmol), HATU (95mg, 0,25mmol), DMF (2ml) và DIPEA (0,39ml, 2,3mmol). Sau khi khuấy trong 6 phút, phản ứng được dập tắt bằng nước, được lọc và tinh chế bằng HPLC pha đảo, thu được metyl {(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-((2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl])-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxopentan-2-yl} carbamat (116mg, 59%). MS (ESI) *m/z* 864 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8,57 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 8,15 – 7,98 (m, 2H), 7,91 (dd, *J* = 21,8, 14,1 Hz, 2H), 7,85 – 7,69 (m, 2H), 7,69 – 7,48 (m, 2H), 5,42 – 5,12 (m, 5H), 4,34 (dd, *J* =

22,3, 13,7 Hz, 1H), 4,30 – 4,10 (m, 2H), 3,87 – 3,73 (m, 1H), 3,73 – 3,63 (m, 7H), 3,62 – 3,48 (m, 2H), 3,48 – 3,38 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,95 – 2,70 (m, 1H), 2,70 – 2,55 (m, 2H), 2,55 – 2,20 (m, 2H), 2,20 – 1,91 (m, 3H), 1,77 (d, $J = 42,0$ Hz, 1H), 1,65 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 24,6$ Hz, 1H), 1,28 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 1,23 – 1,01 (m, 3H), 0,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,90 (dd, $J = 13,1, 5,9$ Hz, 10H).

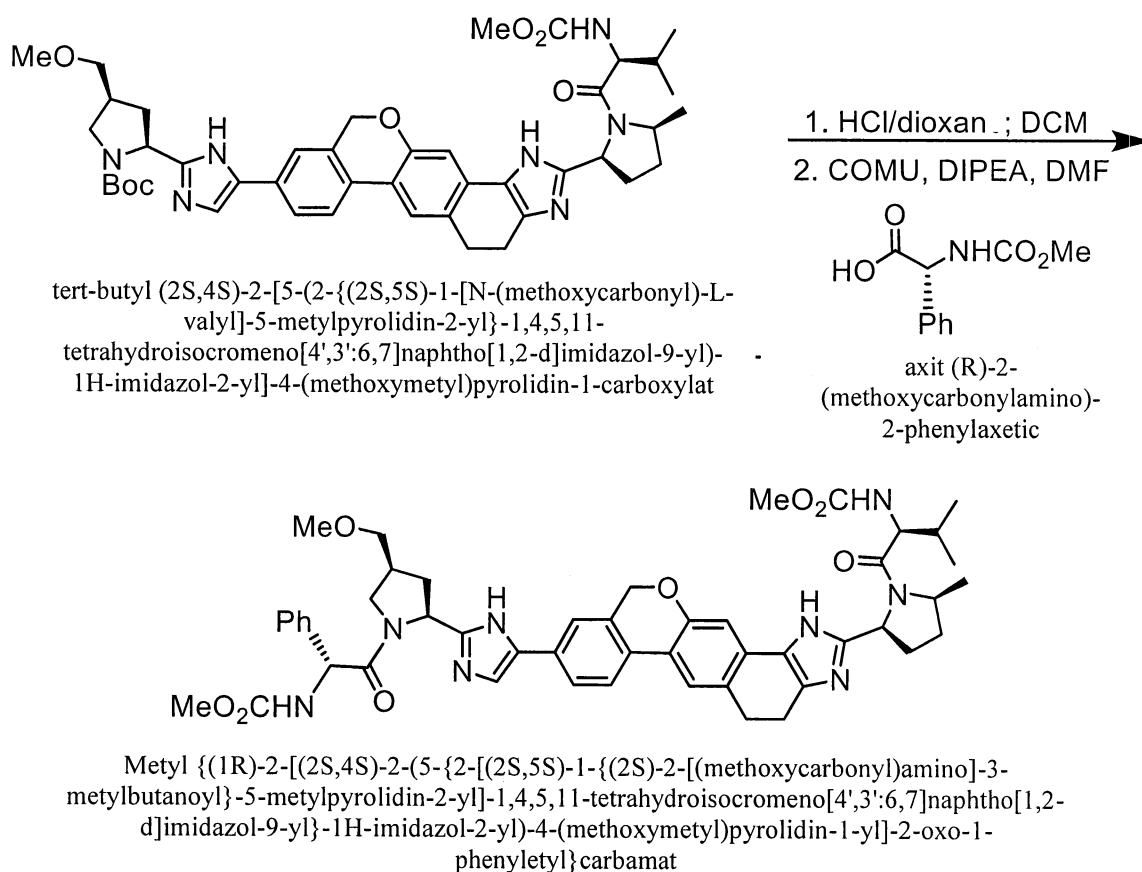
Ví dụ OG



Metyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-alloisoleuxyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat được điều chế từ tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat bằng phương pháp tương tự đã dùng để tổng hợp {(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-

d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxopentan-2-yl}carbamate, thay thế axit (2S,3S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylpentanoic bằng axit (2S,3R)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylpentanoic. MS (ESI) m/z 864 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,62 – 8,41 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (dt, $J = 20,1, 10,0$ Hz, 1H), 7,89 (dt, $J = 35,6, 15,6$ Hz, 2H), 7,77 (dd, $J = 20,3, 7,0$ Hz, 2H), 7,68 – 7,48 (m, 2H), 5,95 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,42 – 5,13 (m, 4H), 4,47 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,40 – 4,09 (m, 2H), 3,80 – 3,73 (m, 1H), 3,73 – 3,62 (m, 6H), 3,57 (dt, $J = 16,1, 9,7$ Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,34 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,81 (dd, $J = 18,4, 12,5$ Hz, 1H), 2,63 (td, $J = 13,3, 6,8$ Hz, 2H), 2,55 – 2,18 (m, 2H), 2,16 – 1,77 (m, 4H), 1,65 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,50 – 1,31 (m, 1H), 1,26 (dd, $J = 15,6, 6,7$ Hz, 2H), 1,17 – 1,03 (m, 2H), 0,98 (dd, $J = 6,7, 4,5$ Hz, 5H), 0,89 (dd, $J = 15,5, 7,8$ Hz, 3H), 0,86 – 0,74 (m, 3H).

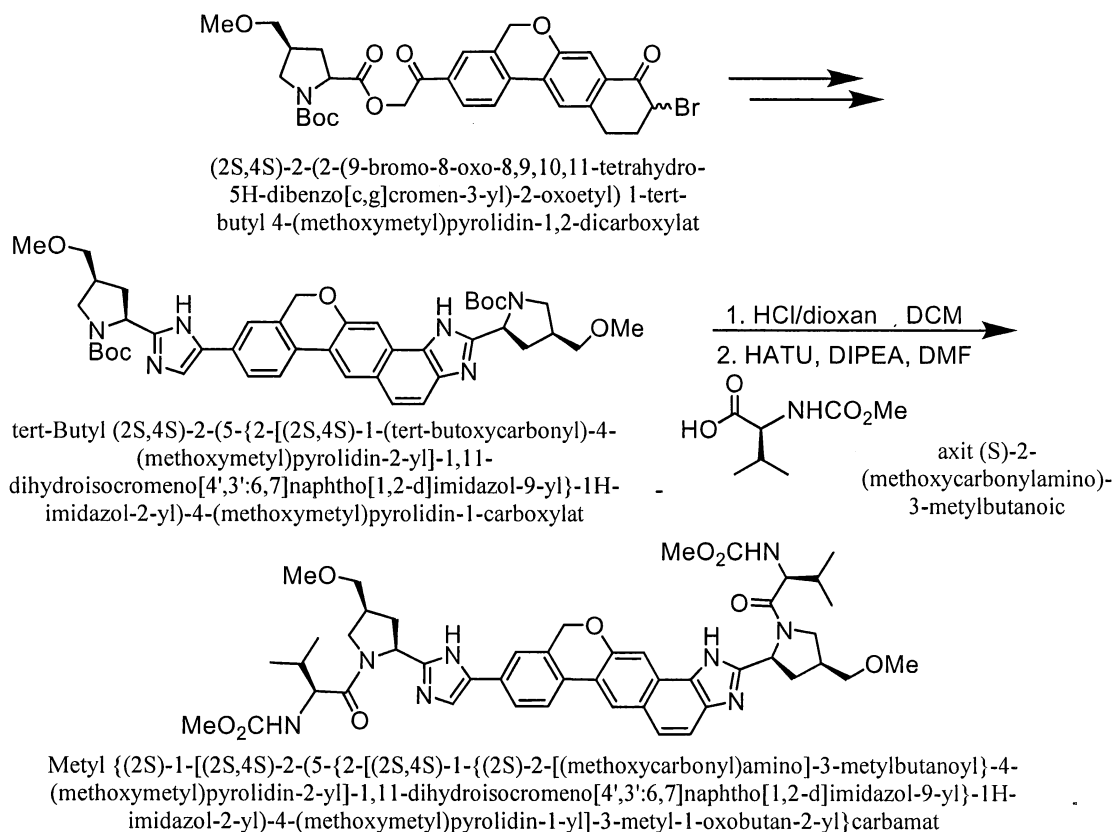
Ví dụ OH



Metyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-

(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate: hòa tan tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl}-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylate (102mg, 0,128mmol) trong DCM (4ml) và bổ sung HCl (4,0 M trong dioxan, 2,0ml, 8,0mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, cô đặc dung dịch dưới áp suất thấp. Phần cặn được xử lý bằng axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylacetic (29mg, 0,141mmol), COMU (60mg, 0,141mmol), DMF (3,0ml) và DIPEA (0,223ml, 1,28mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc. Rửa dung dịch hữu cơ bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl, sau đó làm khô bằng MgSO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế chất thô bằng HPLC pha đảo, thu được methyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate dưới dạng muối bis-TFA (82,4mg, 60%). MS (ESI) *m/z* 866 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 7,94 – 7,67 (m, 4H), 7,59 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 – 7,33 (m, 4H), 7,11 (d, *J* = 18,7 Hz, 1H), 5,68 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,48 – 5,33 (m, 1H), 5,23 (dd, *J* = 24,1, 15,7 Hz, 1H), 5,17 – 5,03 (m, 3H), 4,22 (dd, *J* = 17,0, 9,6 Hz, 1H), 4,16 – 4,01 (m, 1H), 3,91 (d, *J* = 24,1 Hz, 1H), 3,83 – 3,68 (m, 1H), 3,68 – 3,59 (m, 3H), 3,59 – 3,49 (m, 3H), 3,38 (ddd, *J* = 15,9, 9,6, 5,7 Hz, 2H), 3,28 – 3,14 (m, 5H), 3,10 (dd, *J* = 14,0, 8,2 Hz, 1H), 3,00 (dd, *J* = 17,8, 9,6 Hz, 1H), 2,92 (dd, *J* = 14,5, 6,7 Hz, 1H), 2,73 – 2,41 (m, 2H), 2,40 – 2,11 (m, 2H), 2,11 – 1,83 (m, 2H), 1,54 (t, *J* = 9,7 Hz, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 1,06 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 0,85 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H).

Ví dụ OI

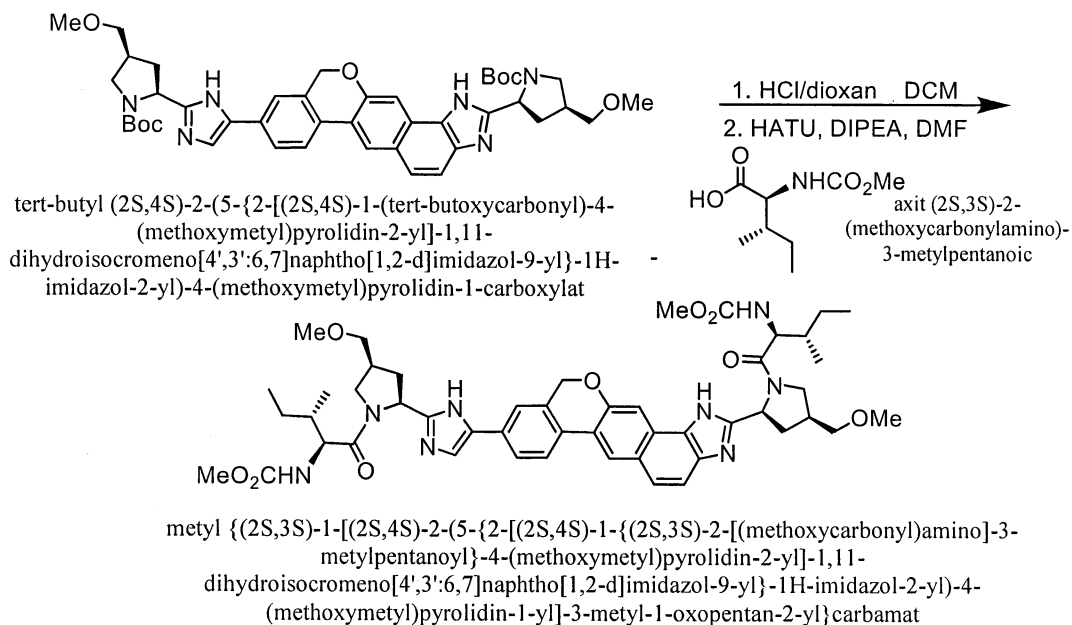


Tert-butyl (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat được điều chế từ (2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoethyl) 1-tert-butyl 4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat theo phương pháp tương tự như phương pháp đã tổng hợp tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat, thay thế axit (2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylic bằng axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-carboxylic.

Methyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat: hòa tan tert-butyl (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-

1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (137mg, 0,179mmol) trong DCM (5ml) và bổ sung HCl (4,0 M trong dioxan, 1ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (69mg, 0,39mmol), HATU (149mg, 0,393mmol), DMF (2,0ml) và DIPEA (0,31ml, 1,8mmol). Sau khi khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước và tinh chế bằng HPLC, thu được methyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat (123mg). MS (ESI) m/z 880 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,48 (s, 1H), 8,05 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 19,7, 10,1$ Hz, 2H), 7,74 (s, 2H), 7,59 – 7,44 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 5,40 (dt, $J = 16,3, 8,1$ Hz, 1H), 5,31 – 5,15 (m, 3H), 4,47 – 4,10 (m, 4H), 3,86 – 3,44 (m, 12H), 3,39 (dd, $J = 13,2, 7,1$ Hz, 6H), 2,94 – 2,57 (m, 4H), 2,25 – 1,94 (m, 4H), 1,02 – 0,82 (m, 12H).

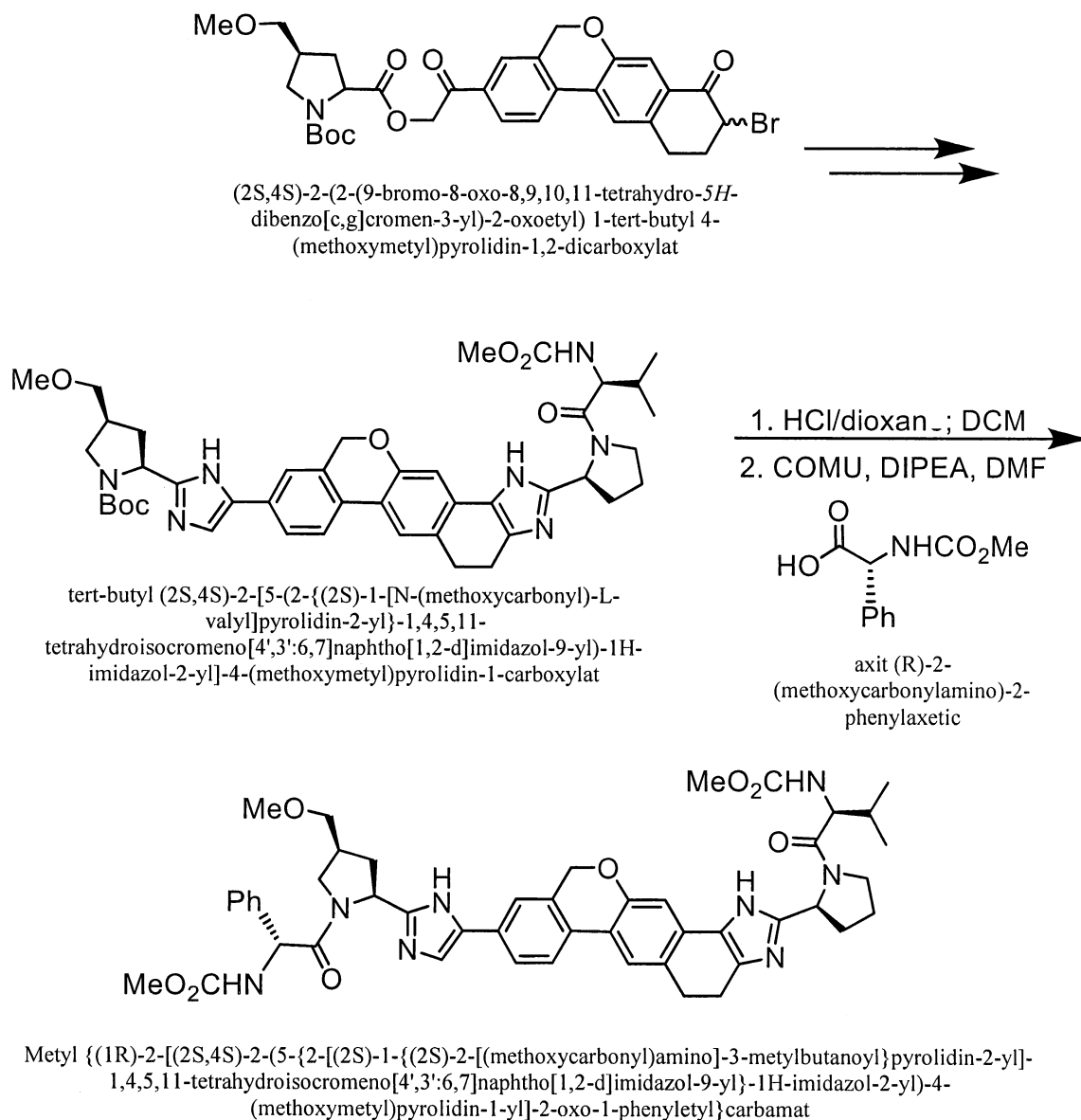
Ví dụ OJ



Metyl {(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S,3S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylpentanoyl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxopentan-2-yl} carbamat được điều chế từ

tert-butyl (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat bằng cách sử dụng các phương pháp ứng dụng tương tự như trong quy trình tổng hợp methyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat, thay thế axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic bằng axit (2S,3S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylpentanoic. MS (ESI) m/z 908 $[M + H]^+$.

Ví dụ OK

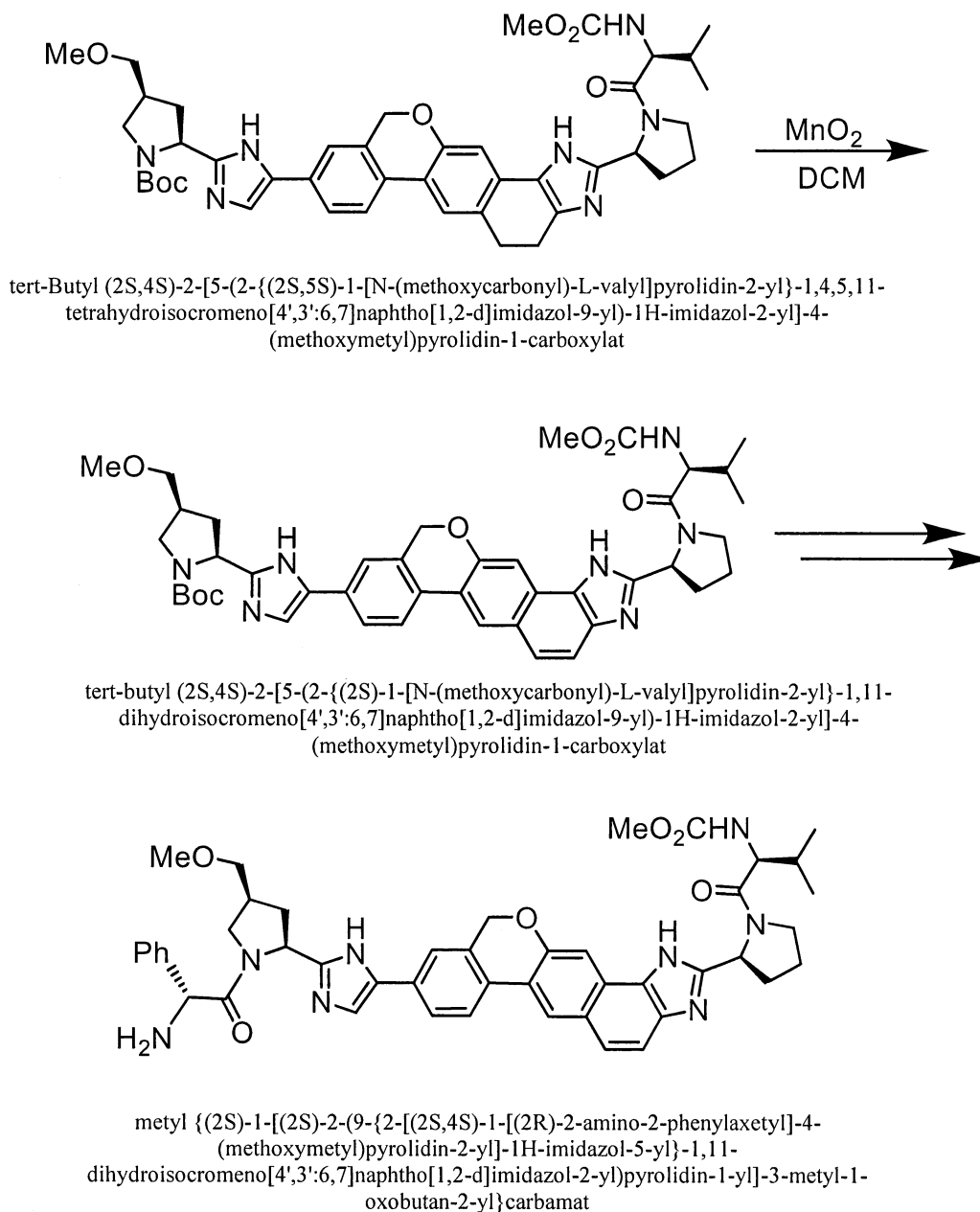


Tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat được tổng hợp từ (2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-yl)-2-oxoethyl) 1-tert-butyl 4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat theo phương pháp tương tự như phương pháp đã tổng hợp tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat, thay thế

axit (S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrolidin-2-carboxylic
cho axit (2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-5-
metylpyrolidin-2-carboxylic.

Metyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-
metylbutanoyl}pyrolidin-2-yl]-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-
d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-
phenyletyl}carbamate được tổng hợp từ tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S)-1-[N-
(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrolidin-2-yl}-1,4,5,11-
tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-
(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat dùng phương pháp tương tự như phương pháp
đã tổng hợp metyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-
[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}-5-metylpyrolidin-2-yl]-1,4,5,11-
tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-
(methoxymetyl)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbamate thay thế tert-butyl
(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrolidin-2-yl}-1,4,5,11-
tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-
(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat cho tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-
(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-metylpyrolidin-2-yl}-1,4,5,11-
tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-
(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat. MS (ESI) m/z 871 $[M + H]^+$. 1H NMR (400
MHz, cd_3od) δ 7,87 (ddd, $J = 20,5, 15,3, 6,8$ Hz, 4H), 7,65 (s, 1H), 7,50 – 7,38 (m,
5H), 7,17 (s, 1H), 5,41 (d, $J = 24,5$ Hz, 1H), 5,28 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 7,3$
Hz, 3H), 4,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 1H), 3,89
(dd, $J = 15,4, 8,6$ Hz, 1H), 3,77 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,72 – 3,64 (m, 4H), 3,63 – 3,52
(m, 4H), 3,43 (qd, $J = 9,5, 5,6$ Hz, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,24 – 3,08 (m, 2H), 2,97 (dd, $J =$
11,6, 5,4 Hz, 2H), 2,59 (dt, $J = 21,1, 7,8$ Hz, 3H), 2,29 (s, 1H), 2,24 – 2,14 (m, 2H),
2,11 – 1,85 (m, 2H), 0,92 (dd, $J = 15,8, 6,7$ Hz, 6H).

Ví dụ OL

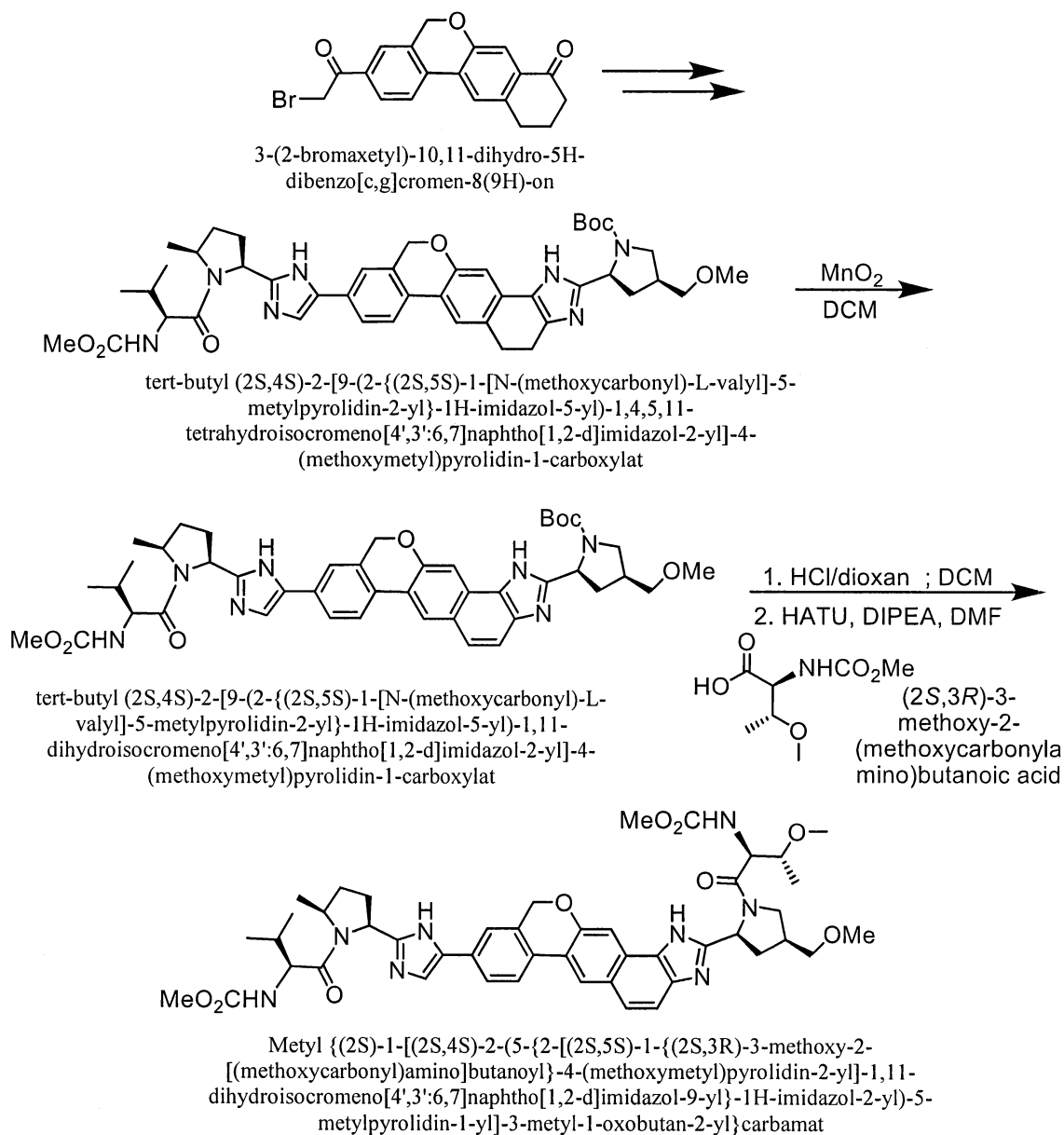


Tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat được điều chế theo phương pháp đã mô tả cho quy trình tổng hợp tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-metylpyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat, thay thế tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat bằng tert-Butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-metylpyrrolidin-2-yl)-1,4,5,11-

tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat.

Metyl { (2S)-1-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-amino-2-phenylaxetyl]-4-(methoxymetyl)pyrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat được điều chế theo phương pháp đã mô tả cho quy trình tổng hợp metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-amino-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-metylpyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-yl)carbam, thay thế metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-metylpyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-yl)carbam bằng tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat. MS (ESI) m/z 811 $[M + H]^+$.

Ví dụ OM



Tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat được tổng hợp từ 3-(2-bromaxetyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-on, bằng phương pháp tương tự như phương pháp đã tổng hợp tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat, thay thế axit (2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylic cho axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-carboxylic và axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-

carboxylic cho axit (2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-5-methylpyrolidin-2-carboxylic.

Tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrolidin-2-yl))-1H-imidazol-5-yl]-1,11-

dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-

(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat được điều chế theo phương pháp đã mô tả cho quy trình tổng hợp tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-

d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat, thay thế tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrolidin-2-yl))-1H-imidazol-5-yl]-1,4,5,11-

tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-

(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat cho tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrolidin-2-yl))-1,4,5,11-

tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-

(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat.

Metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-((2S,3R)-3-methoxy-2-[(methoxycarbonyl)amino]butanoyl))-4-(methoxymetyl)pyrolidin-2-yl])-1,11-

dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl))-1H-imidazol-2-yl)-5-

methylpyrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbammat được điều chế từ tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrolidin-2-yl))-

1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-

(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat theo phương pháp tương tự như phương pháp đã tổng hợp metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-

3-methoxybutanoyl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-

d]imidazol-2-yl)-4-methylpyrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbammat, thay thế (2S,4S)-tert-Butyl 2-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-

4-methylpyrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-

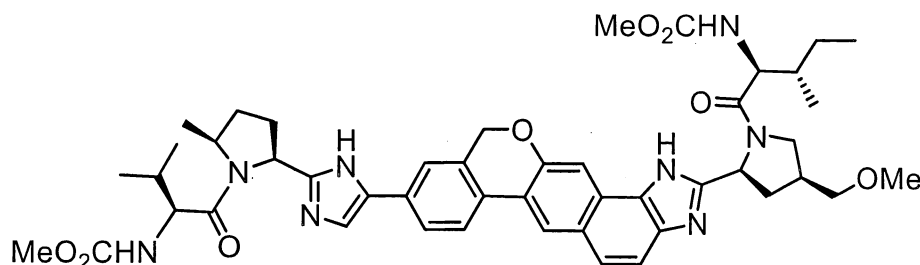
(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat bằng tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrolidin-2-yl))-1H-imidazol-5-yl)-1,11-

dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-

(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat. MS (ESI) m/z 866 $[M + H]^+$. 1H NMR (400

MHz, cd_3od) δ 8,44 (d, $J = 19,8$ Hz, 1H), 8,02 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,98 – 7,81 (m, 3H), 7,74 (dd, $J = 22,2, 13,6$ Hz, 2H), 7,63 – 7,41 (m, 2H), 5,79 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,42 (dt, $J = 43,3, 21,5$ Hz, 2H), 5,31 – 5,10 (m, 5H), 4,85 – 4,70 (m, 1H), 4,52 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,31 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 20,8, 8,8$ Hz, 1H), 3,80 (dt, $J = 19,0, 7,3$ Hz, 2H), 3,73 – 3,63 (m, 7H), 3,63 – 3,49 (m, 3H), 3,39 (d, $J = 9,7$ Hz, 4H), 3,35 (s, 5H), 3,28 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H), 2,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,72 (dd, $J = 12,5, 6,6$ Hz, 1H), 2,59 – 2,45 (m, 1H), 2,45 – 2,11 (m, 4H), 2,11 – 1,82 (m, 2H), 1,56 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,35 – 1,21 (m, 1H), 1,22 – 1,12 (m, 4H), 1,10 – 1,01 (m, 2H), 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ví dụ ON

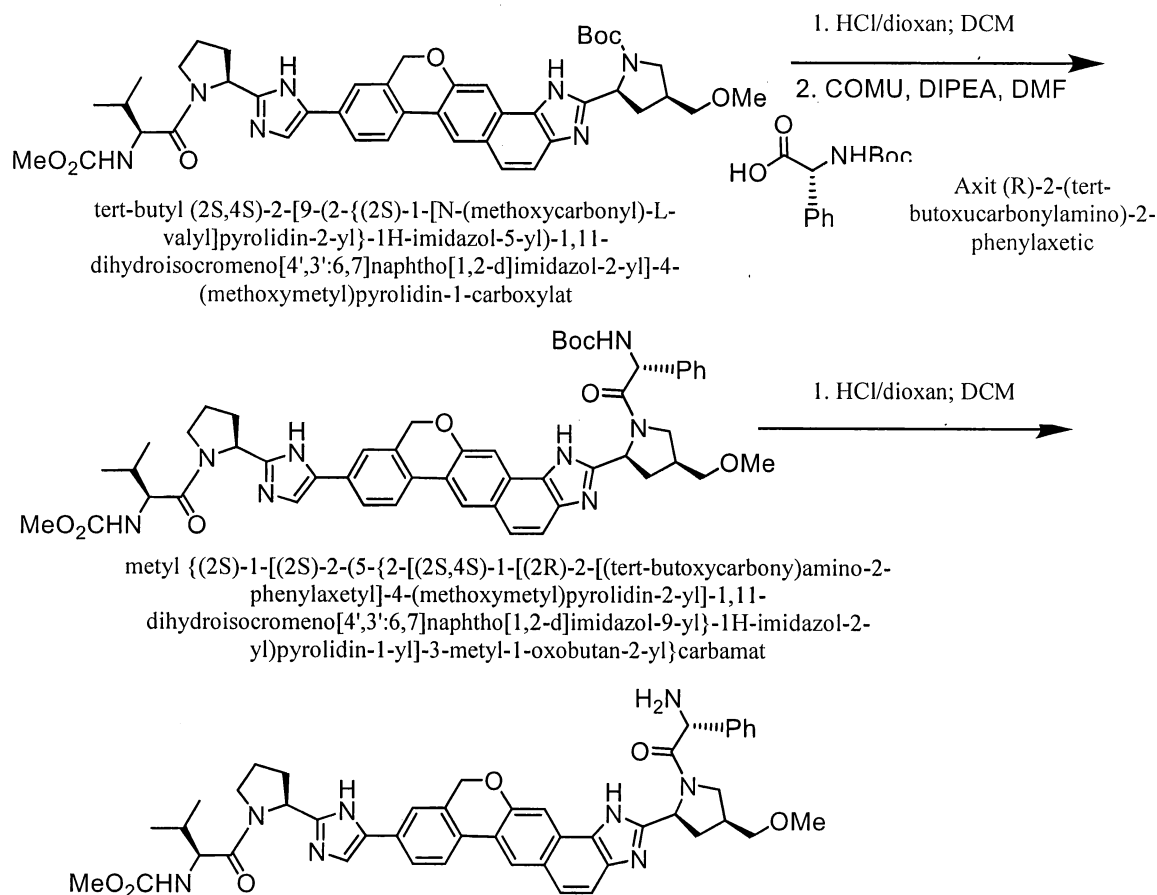


Metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S,3S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylpentanoyl}-4-(methoxymethyl)-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamát

Metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S,3S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylpentanoyl}-4-(methoxymethyl)-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamát được điều chế theo phương pháp đã mô tả cho quy trình tổng hợp metyl {(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S,3S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylpentanoyl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxopentan-2-yl}carbamát thay thế tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat cho tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-

(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat. MS (ESI) m/z 863 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,43 (d, $J = 24,6$ Hz, 1H), 8,01 (dt, $J = 16,1, 8,0$ Hz, 1H), 7,95 – 7,78 (m, 2H), 7,77 – 7,64 (m, 2H), 7,59 – 7,41 (m, 2H), 5,79 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,39 (dt, $J = 46,2, 23,1$ Hz, 1H), 5,27 – 5,07 (m, 3H), 4,85 – 4,72 (m, 1H), 4,42 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 19,7, 8,7$ Hz, 1H), 3,81 (dd, $J = 23,6, 13,3$ hz, 1H), 3,69 (d, $J = 10,0$ Hz, 5H), 3,60 (dd, $J = 14,7, 7,8$ Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,17 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,99 – 2,91 (m, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,73 (dd, $J = 12,5, 6,4$ hz, 1H), 2,62 – 2,48 (m, 1H), 2,45 – 2,14 (m, 3H), 2,10 – 1,91 (m, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,57 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,44 (d, $J = 7,4$ hz, 1H), 1,34 – 1,23 (m, 1H), 1,20 – 0,96 (m, 5H), 0,90 (dt, $J = 14,8, 6,7$ Hz, 9H).

Ví dụ OO

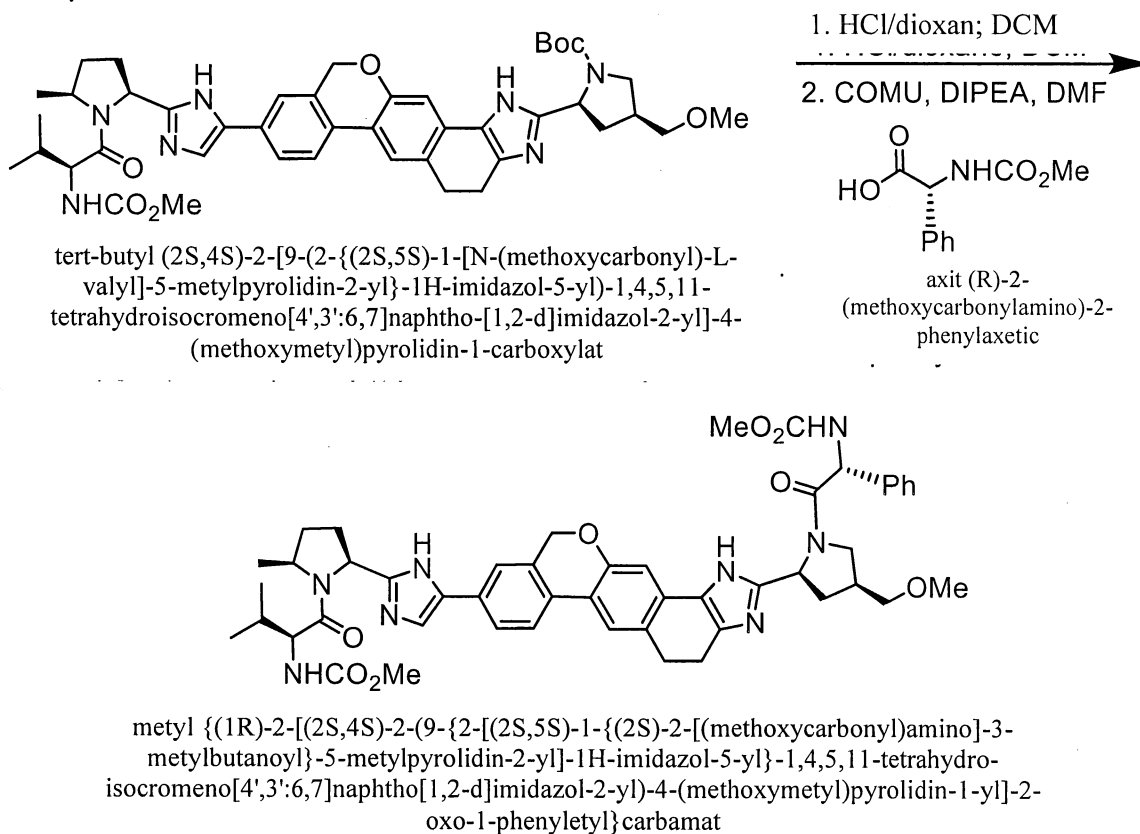


Metyl {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-amino-2-phenylaxetyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat

Metyl {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-amino-2-phenylaxetyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat

được điều chế theo phương pháp đã mô tả cho quy trình tổng hợp methyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-amino-2-phenylaxetyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat, thay thế tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat cho (2S,4S)-tert-butyl 2-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-4-metylpyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat. MS (ESI) m/z 811 $[M + H]^+$.

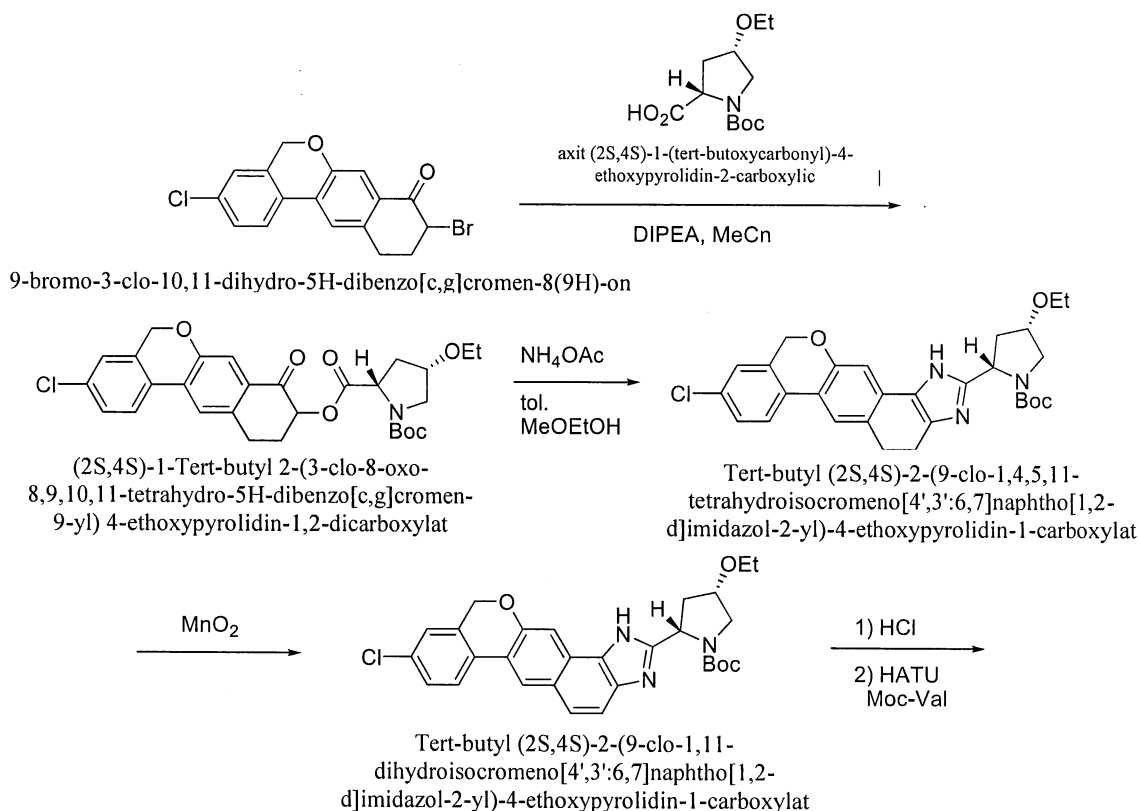
Ví dụ OP

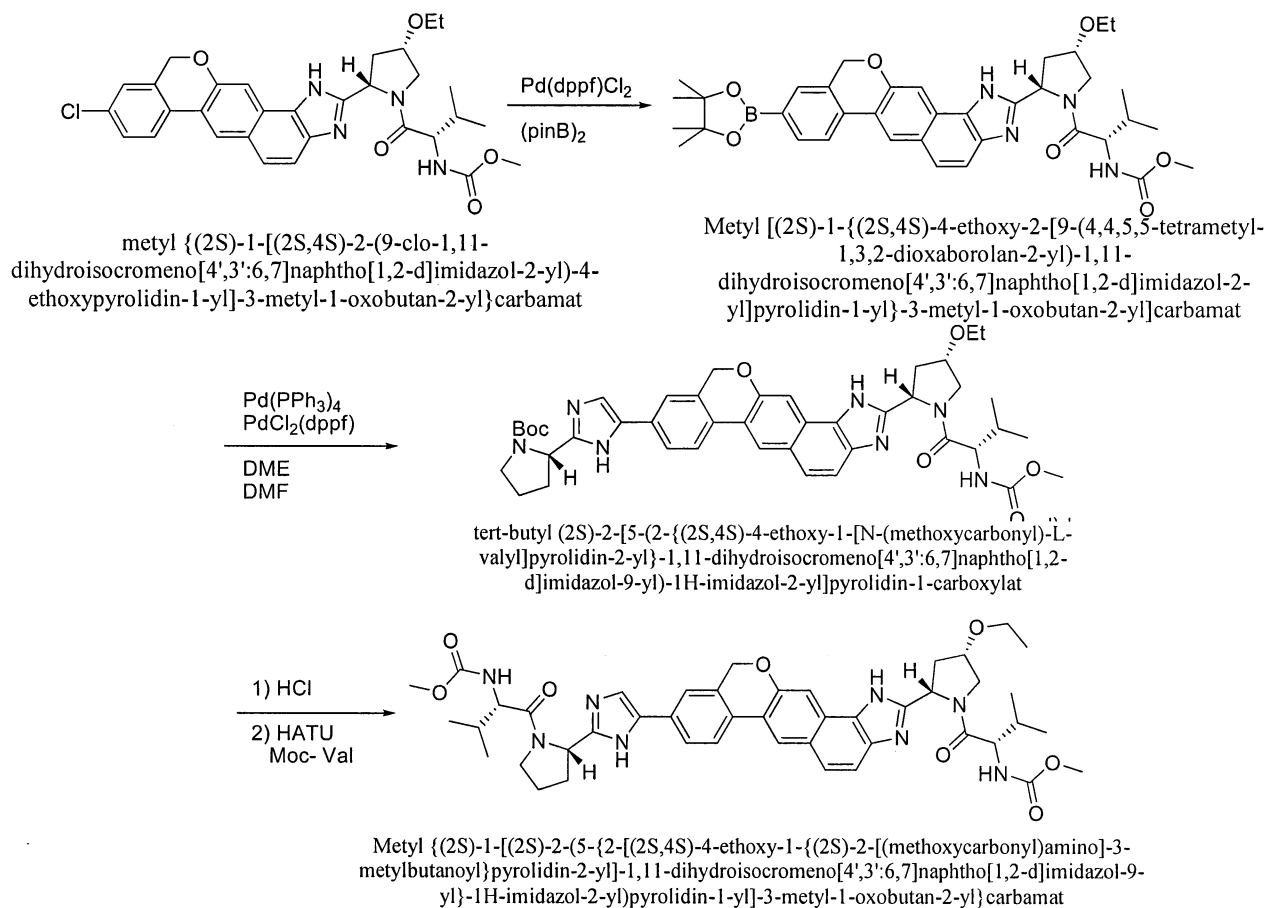


Metyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}-5-metylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl} carbamat được tổng hợp theo phương pháp tương tự như phương pháp đã tổng hợp methyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1,4,5,11-

tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}-carbamát, thay thế tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-metylpyrrolidin-2-yl})-1H-imidazol-5-yl)-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho-[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat cho tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl})-1,4,5,11 tetrahydroisocromeno-[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat. MS (ESI) m/z 886 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,02 – 7,85 (m, 2H), 7,85 – 7,68 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 21,5$ hz, 1H), 7,55 – 7,35 (m, 4H), 7,31 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J = 19,1$ Hz, 1H), 5,28 (t, $J = 8,3$ hz, 1H), 5,25 – 5,10 (m, 3H), 4,13 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,93 – 3,54 (m, 7H), 3,42 (qd, $J = 9,5, 5,5$ hz, 2H), 3,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,00 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,74 – 2,46 (m, 3H), 2,44 – 2,15 (m, 2H), 2,12 – 1,86 (m, 2H), 1,56 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,29 (d, $J = 6,3$ hz, 1H), 1,15 – 1,01 (m, 1H), 0,98 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 0,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H).

Ví dụ OQ





(2S,4S)-1-Tert-butyl 2-(3-clo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-yl) 4-ethoxypyrolidin-1,2-dicarboxylat: Dịch huyền phù chứa 9-bromo-3-clo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-on (2,50g, 6,8mmol) trong MeCN (20ml) được bổ sung axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-ethoxypyrolidin-2-carboxylic (2,68g, 10,3mmol) và DIPEA (1,3ml, 7,5mmol). Làm nóng phản ứng lên 50°C và khuấy trong 18 giờ. Sau đó làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với EtOAc. Rửa dung dịch bằng HCl (1N) và dung dịch NaCl. Chiết lại lớp lỏng bằng EtOAc và lớp hữu cơ thu được được kết hợp, làm khô (Na₂SO₄) rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (15% đến 50% EtOAc/Hexan), thu được (2S,4S)-1-tert-butyl 2-(3-clo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-yl) 4-ethoxypyrolidin-1,2-dicarboxylat (2,08g, 56%).

Tert-butyl (2S,4S)-2-(9-clo-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-ethoxypyrolidin-1-carboxylat: Dung dịch chứa (2S,4S)-1-tert-butyl 2-(3-clo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-yl) 4-ethoxypyrolidin-1,2-dicarboxylat (2,08g, 3,8mmol) trong hỗn hợp gồm toluen (30ml) và methoxyetanol

(4ml) được bổ sung amoni axetat (2,90g, 37,7mmol). Làm nóng phản ứng lên 80°C và khuấy trong 18 giờ. Sau đó làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với EtOAc. Rửa dung dịch bằng dung dịch NaCl, và chiết lại lớp lỏng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ thu được được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (10% đến 75% EtOAc(w/5% MeOH)/hexan), thu được tert-butyl (2S,4S)-2-(9-clo-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-ethoxypyrolidin-1-carboxylat (0,99g, 50%).

Tert-butyl (2S,4S)-2-(9-clo-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-ethoxypyrolidin-1-carboxylat: dung dịch chứa (2S,4S)-2-(9-clo-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-ethoxypyrolidin-1-carboxylat (0,99g, 1,9mmol) trong CH_2Cl_2 (18ml) được bổ sung MnO_2 (4,52g, 52,0mmol). Khuấy dịch huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Lọc phản ứng qua phễu lọc celit, rửa bằng CH_2Cl_2 , rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (10% đến 75% EtOAc(w/5% MeOH)/Hexan), thu được tert-butyl (2S,4S)-2-(9-clo-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-ethoxypyrolidin-1-carboxylat (0,71g, 72%).

Metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-clo-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-ethoxypyrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat: bổ sung HCl (trong dioxan, 4M, 6,5ml, 26,0mmol) vào dung dịch chứa (2S,4S)-2-(9-clo-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-ethoxypyrolidin-1-carboxylat (0,46g, 0,9mmol) trong hỗn hợp gồm CH_2Cl_2 (9,0ml) và MeOH (1,5ml). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô đặc dung dịch đến khô dưới áp suất thấp. Chất trung gian thô trong CH_2Cl_2 (10,0ml) được bổ sung axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (0,17g, 0,9mmol), HATU (0,41g, 1,1mmol), và DIPEA (0,5ml, 2,9mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ và pha loãng với CH_2Cl_2 . Rửa dung dịch bằng HCl lỏng (1N) và dung dịch NaCl. Chiết lại lớp lỏng bằng CH_2Cl_2 (2 lần). Lớp hữu cơ thu được được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (20% đến 100% EtOAc(w/5% MeOH)/Hexan đến 80% MeOH/EtOAc), thu

được methyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-clo-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-ethoxypyrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate (0,46g, 90%).

Methyl [(2S)-1-{(2S,4S)-4-ethoxy-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrolidin-1-yl}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]carbamate: bổ sung 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0,32g, 1,3mmol), kali axetat (0,25g, 2,5mmol), bis(dibenzylidenaxeton)paladi (0,032g, 0,035mmol), và 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (Xphos, 0,032g, 0,067mmol) vào dung dịch chứa methyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-clo-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-ethoxypyrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate (0,46g, 0,84mmol) trong dioxan (8,5ml). Khử khí dung dịch thu được bằng agon trong 5 phút và làm nóng bằng cách khuấy lên 90°C trong 6 giờ. Làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc, rồi lọc qua phễu lọc celit. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (20% đến 100% EtOAc(w/5% MeOH)/hexan đến 90% MeOH/EtOAc), thu được methyl [(2S)-1-{(2S,4S)-4-ethoxy-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrolidin-1-yl}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]carbamate (0,41g, 73%).

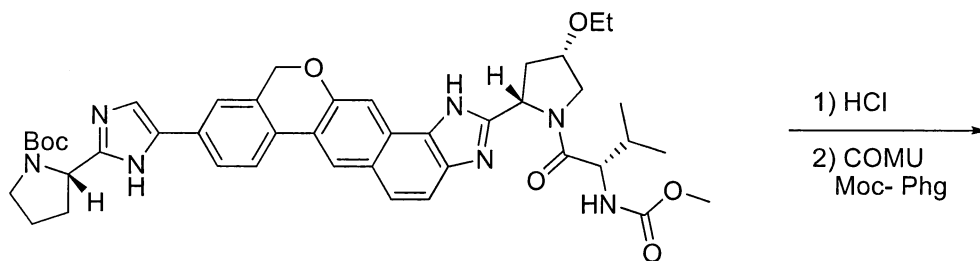
Tert-butyl (2S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-4-ethoxy-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrolidin-1-carboxylate: bổ sung (S)-tert-butyl 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylate (0,39g, 1,2mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,021g, 0,018mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopaladi (0,030g, 0,041mmol), và kali carbonat lỏng (2M, 1,0ml, 2,0mmol) vào dung dịch chứa methyl [(2S)-1-{(2S,4S)-4-ethoxy-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrolidin-1-yl}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]carbamate (0,41g, 0,61mmol) trong hỗn hợp gồm DME (6,1ml) và DMF (1,0ml). Khử khí dung dịch bằng agon trong 5 phút và làm nóng bằng cách khuấy lên 85°C trong 6 giờ. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch NaCl. Chiết lại lớp lỏng bằng

EtOAc (3 lần). Làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (20% đến 100% EtOAc(w/5% MeOH)/hexan đến 80% MeOH/EtOAc), thu được tert-butyl (2S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-4-ethoxy-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat (0,16g, 33%).

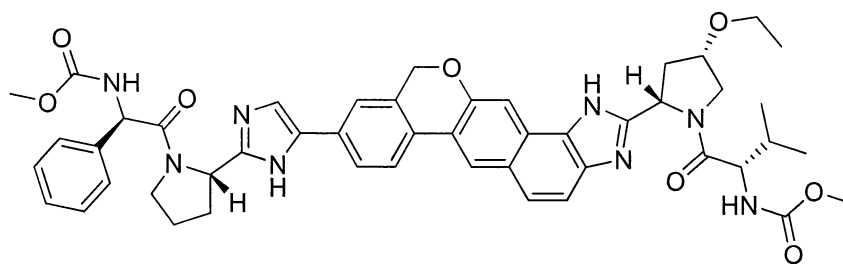
Metyl {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-ethoxy-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamat: bổ sung HCl (trong dioxan, 4M, 0,47ml, 1,9mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (2S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-4-ethoxy-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat (0,048g, 0,062mmol) trong hỗn hợp gồm CH_2Cl_2 (1,0ml) và MeOH (0,25ml). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, và sau đó cô đặc đến khô dưới áp suất thấp. Chất trung gian thô được huyền phù trong CH_2Cl_2 (1,5ml) và được bổ sung axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (0,012g, 0,069mmol), HATU (0,029g, 0,076mmol), và DIPEA (0,050ml, 0,28mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Pha loãng phản ứng với DMF và bổ sung LiOH lỏng (2,5 M, 4 giọt). Cô đặc dung dịch để loại bỏ CH_2Cl_2 và tinh chế cạn thô bằng HPLC pha đảo điều chế (10% đến 52% MeCN/nước bằng 0,1% TFA). Các phần mong muốn được kết hợp rồi cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ các chất hữu cơ dễ bay hơi. Bổ sung natri bicarbonat lỏng và khuấy, thu được lớp chất rắn màu trắng kết tủa. Lọc kết tủa qua màng lọc rồi rửa bằng nước. Làm khô dưới áp suất thấp thu được metyl {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-ethoxy-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamat (0,008g, 17%). $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (MeOD) δ : (Hỗn hợp của rotomer) 8,37 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,37-7,76 (m, 5H), 5,38-5,54 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,14-5,16 (m, 1H), 4,21-4,31 (m, 4H), 3,87-4,09 (m, 1H), 3,79-3,85 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,46-3,55 (m, 2H), 2,30-2,35 (m,

3H), 2,04-2,06 (m, 3H), 1,11 (m, 2H), 0,95 (d, 3H), 0,88 (d, 3H). MS (ESI) m/z 836,02 $[M + H]^+$.

Ví dụ OR



tert-butyl (2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-4-ethoxy-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat

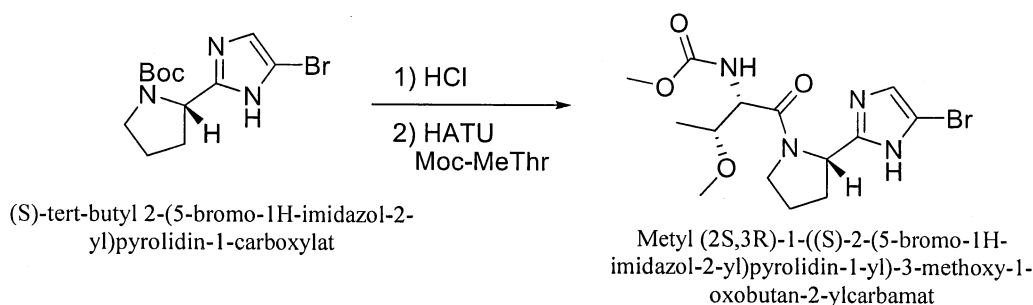


metyl {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-ethoxy-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate

Metyl {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-ethoxy-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate: bổ sung HCl (trong dioxan, 4M, 1,0ml, 4,0mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-4-ethoxy-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat (0,11g, 0,14mmol) trong hỗn hợp gồm CH₂Cl₂ (2,0ml) và MeOH (0,5ml). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, và sau đó cô đặc đến khô dưới áp suất thấp. Chất trung gian thô được huyền phù trong CH₂Cl₂ (1,5ml) và được bổ sung axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylacetic (0,044g, 0,21mmol) và DIPEA (0,075ml, 0,43mmol). Dung dịch thu được được làm lạnh xuống -40°C và bổ sung COMU (0,096g, 0,22mmol). Nâng nhiệt độ phản ứng từ từ lên 0 °C

trong 1 giờ. Pha loãng phản ứng với DMF. Cô đặc dung dịch để loại bỏ CH_2Cl_2 và tinh chế cạn thô bằng HPLC pha đảo điều chế (10% đến 55% MeCN/nước bằng 0,1% TFA). Các phần mong muốn được kết hợp rồi cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ các chất hữu cơ dễ bay hơi. Bổ sung natri bicarbonat lỏng rồi lọc thu được lớp chất rắn màu trắng kết tủa. Lọc phần lọc qua màng lọc rồi rửa bằng nước. Làm khô dưới áp suất thấp thu được metyl {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-ethoxy-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl} carbamat (0,022g, 18%). $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (MeOD) δ : (Hỗn hợp của rotomer) 8,28 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,52-7,70 (m, 3H), 7,28-7,38 (m, 5H), 6,90-6,96 (m, 2H), 5,44-5,47 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,16-4,48 (m, 3H), 3,81-3,19 (m, 1H), 3,62-3,76 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,42-2,57 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,81-2,41 (m, 5H), 1,04 (t, 3H), 0,87 (d, 3H), 0,81 (d, 3H). MS (ESI) m/z 869,55 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

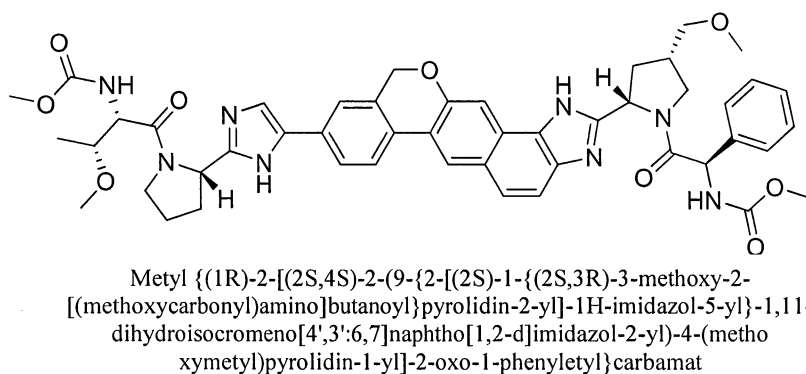
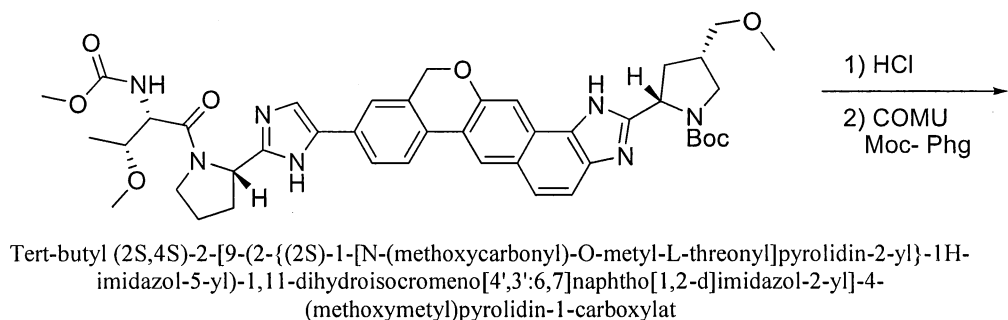
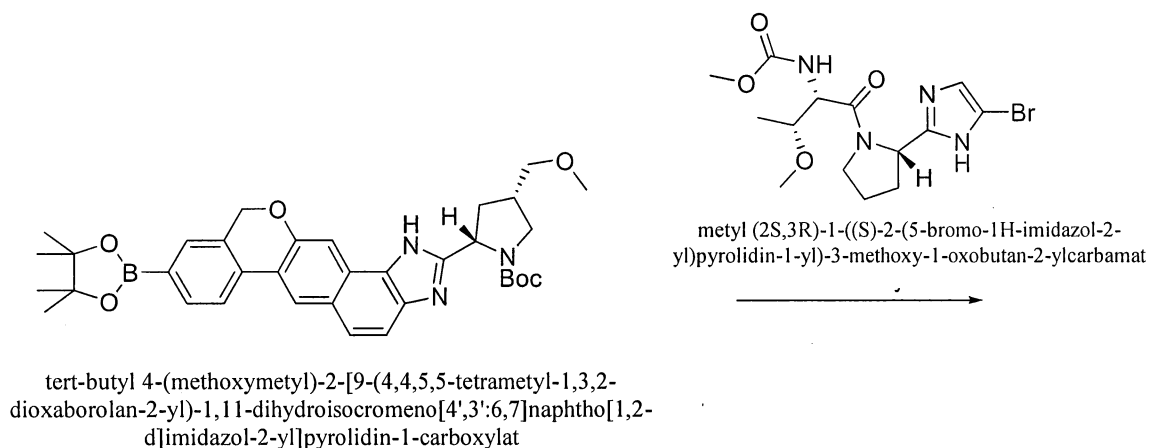
Ví dụ OS



Metyl (2S,3R)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methoxy-1-oxobutan-2-ylcarbamate: bổ sung HCl (trong dioxan, 4 M, 11,5ml, 46,0mmol) vào dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,00g, 3,2mmol) trong hỗn hợp gồm CH_2Cl_2 (30ml) và MeOH (5ml). Khuấy dung dịch này ở 40°C trong 1 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, rồi cô đặc đến khô dưới áp suất thấp. Chất trung gian thô được huyền phù trong CH_2Cl_2 (30ml) được bổ sung axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (0,67g, 3,5mmol), HATU (1,47g, 3,8mmol), và DIPEA (1,00ml, 6,0mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Bổ sung DMF (2ml) và LiOH lỏng (2,5 M, 1ml) và cô đặc phản ứng đến khô dưới áp suất thấp. Nguyên liệu thô được pha loãng với EtOAc rồi rửa bằng nước và dung dịch NaCl. Chiết lại lớp lỏng bằng EtOAc. Làm khô phân

hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (20% đến 100% EtOAc(w/5% MeOH)/ CH_2Cl_2), thu được metyl (2S,3R)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methoxy-1-oxobutan-2-ylcarbamát (1,2g, 100%).

Ví dụ OT



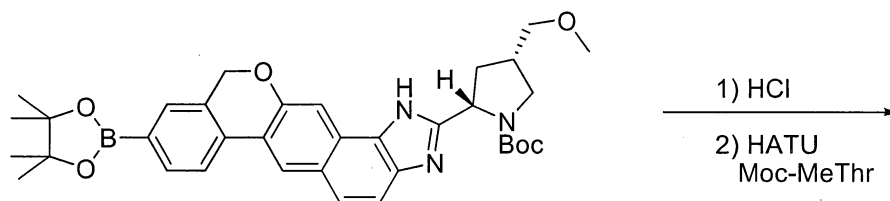
Tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat: bổ sung metyl (2S,3R)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-

imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methoxy-1-oxobutan-2-ylcarbamate (0,24g, 0,62mmol), tetrakis(triphenylphosphine)paladi (0,050g, 0,043mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopaladi (0,030g, 0,041mmol), và kali carbonat lỏng (2M, 0,65ml, 1,3mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(methoxymethyl)-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat (1,0g, 3,2mmol) trong hỗn hợp gồm DMSO (2,0ml) và dioxan (2,0ml). Khử khí dung dịch bằng agon trong 5 phút và đun nóng bằng cách khuấy lên 85°C trong 6 giờ. Dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với EtOAc. Lọc hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch NaCl. Chiết lại lớp lỏng bằng EtOAc (3 lần). Làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (20% đến 100% EtOAc(w/5% MeOH)/Hexan to 60% MeOH/EtOAc), thu được tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,20g, 63%).

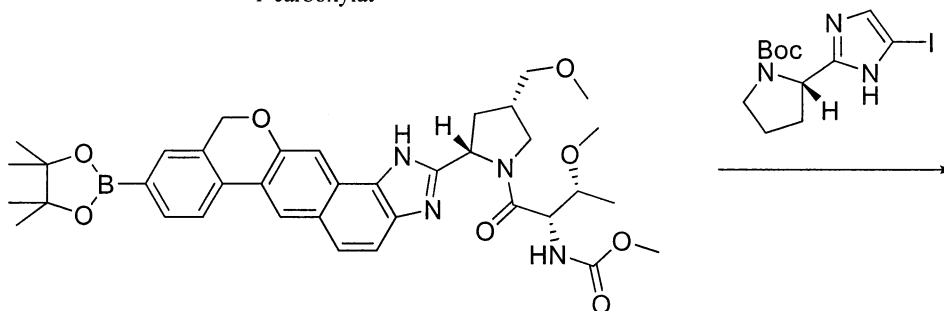
Metyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S)-1-((2S,3R)-3-methoxy-2-[(methoxycarbonyl)amino]butanoyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate: bổ sung HCl (trong dioxan, 4M, 2,0ml, 8,0mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,20g, 0,26mmol) trong hỗn hợp gồm CH₂Cl₂ (3,0ml) và MeOH (0,5ml). Khuấy dung dịch này ở 40 °C trong 1 giờ, và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng rồi cô đặc đến khô dưới áp suất thấp. Chất trung gian thô được huyền phù trong CH₂Cl₂ (3,0ml) được bổ sung axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylacetic (0,081g, 0,39mmol) và DIPEA (0,150ml, 0,86mmol). Làm lạnh dung dịch thu được xuống -40 °C và bổ sung COMU (0,180g, 0,42mmol). Nâng nhiệt độ từ từ lên nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và duy trì trong 1,5 giờ. Pha loãng dung dịch với CH₂Cl₂ rồi rửa bằng natri bicarbonat lỏng. Chiết lại

lớp lỏng bằng CH_2Cl_2 . Làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng HPLC pha đảo điều chế (10% đến 50% MeCN/nước bằng 0,1% TFA). Các phần mong muốn được kết hợp rồi cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ các chất hữu cơ dễ bay hơi. Bổ sung natri bicarbonat lỏng rồi lọc thu được lớp chất rắn màu trắng. Lọc phần lọc qua một màng lọc rồi rửa bằng nước. Làm khô dưới áp suất thấp thu được methyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S)-1-{(2S,3R)-3-methoxy-2-[(methoxycarbonyl)amino]butanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate (0,10g, 46%). $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (MeOD) δ : (hỗn hợp của rotomer) 8,34 (s, 1H), 7,92-7,97 (m, 2H), 7,33-7,69 (m, 10H), 5,53 (s, 1H), 5,36-5,39 (m, 1H), 5,15-5,21 (m, 3H), 4,44 (d, 1H), 3,86-3,93 (m, 2H), 3,68-3,75 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,46-3,57 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,47-2,60 (m, 3H), 2,22-2,36 (m, 4H), 1,99-2,08 (m, 3H), 1,15 (d, 3H). MS (ESI) m/z 886,19 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

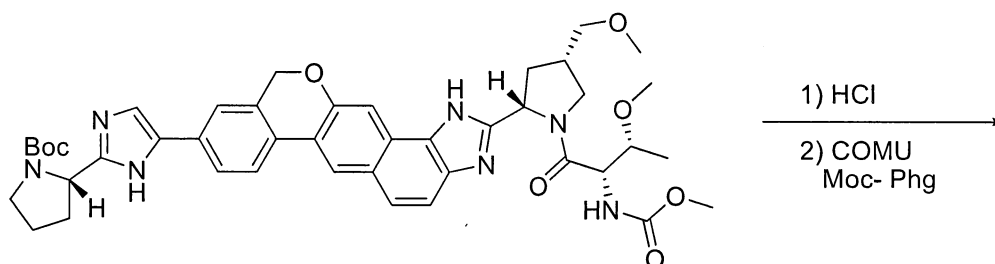
Ví dụ OU



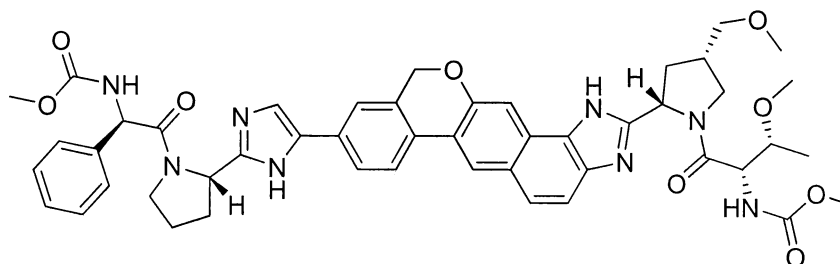
tert-butyl 4-(methoxymethyl)-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat



Metyl (1-{4-(methoxymethyl)-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-methoxy-1-oxobutan-2-yl)carbamát



Tert-butyl (2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-O-metyl-L-threonyl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat



Metyl {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methoxybutanoyl}-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbamát

Metyl (1-{4-(methoxymethyl)-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-methoxy-1-oxobutan-2-yl)carbamát: bổ sung HCl (trong dioxan, 4M, 3,0ml, 12,0mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(methoxymethyl)-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-

dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrolidin-1-carboxylat (0,25g, 0,41mmol) trong hỗn hợp gồm CH₂Cl₂ (4,0ml) và MeOH (1,0ml). Khuấy dung dịch thu được ở 40°C trong 45 phút. Dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng rồi cô đặc đến khô dưới áp suất thấp. Chất trung gian thô trong CH₂Cl₂ (4,0ml) được bổ sung axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (0,08g, 0,42mmol), HATU (0,17g, 0,45mmol), và DIPEA (0,4ml, 2,3mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ và pha loãng với CH₂Cl₂. Rửa dung dịch bằng dung dịch NaCl. Chiết lại lớp lỏng bằng CH₂Cl₂ (2 lần). Các lớp hữu cơ thu được được kết hợp, làm khô (Na₂SO₄), rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (30% đến 100% EtOAc(w/5% MeOH)/hexan đến 80% MeOH/EtOAc), thu được methyl (1-{4-(methoxymethyl)-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrolidin-1-yl}-3-methoxy-1-oxobutan-2-yl)carbammat (0,24g, 92%).

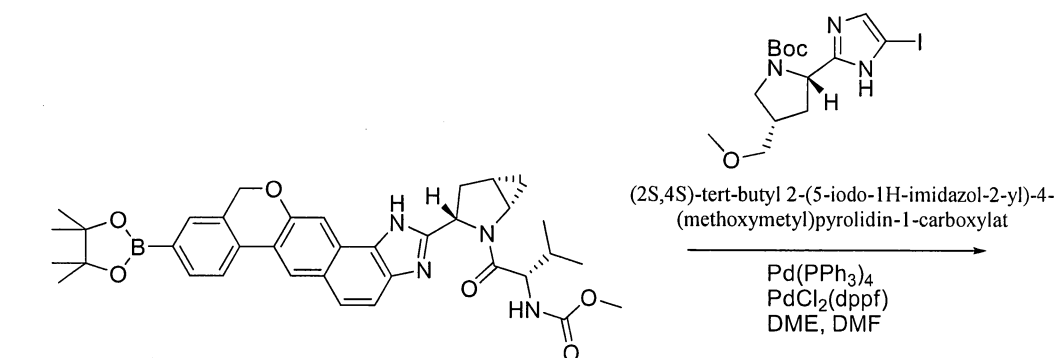
Tert-butyl (2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl]-4-(methoxymethyl)pyrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat: bổ sung (S)-tert-butyl 2-(5-iodo-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (0,15g, 0,40mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,028g, 0,024mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen]diclopaladi (0,018g, 0,025mmol), và kali carbonat lỏng (2M, 0,35ml, 0,70mmol) vào dung dịch chứa methyl (1-{4-(methoxymethyl)-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrolidin-1-yl}-3-methoxy-1-oxobutan-2-yl)carbammat (0,15g, 0,22mmol) trong hỗn hợp gồm DMSO (2,0ml) và dioxan (2,0ml). Khử khí dung dịch bằng agon trong 5 phút và làm nóng bằng cách nâng nhiệt độ lên 90°C trong 6 giờ. Dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl. Chiết lại lớp lỏng bằng EtOAc (3 lần). Làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng HPLC pha đảo điều chế (10% đến 55% MeCN/nước bằng 0,1% TFA). Các phần mong muốn được kết hợp rồi cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ các chất hữu cơ dễ bay hơi. Dung dịch duy trì được bazơ hóa bằng

bicarbonat lỏng và chiết bằng CH_2Cl_2 (3 lần). Làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 rồi cô đặc dưới áp suất thấp, thu được tert-butyl (2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-O-metyl-L-threonyl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,013g, 7%).

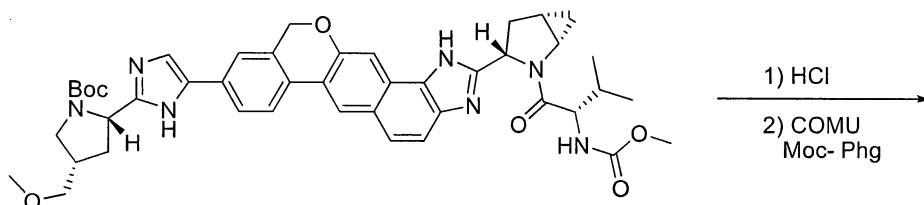
Metyl {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methoxybutanoyl}-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbamate: bổ sung HCl (trong dioxan, 4M, 0,20ml, 0,80mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,013g, 0,016mmol) trong hỗn hợp gồm CH_2Cl_2 (0,5ml) và MeOH (0,02ml). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó cô đặc đến khô dưới áp suất thấp. Chất trung gian thu được được huyền phù trong CH_2Cl_2 (0,5ml) được bổ sung axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (0,006g, 0,029mmol) và DIPEA (0,05ml, 0,28mmol). Làm lạnh dung dịch thu được xuống 0°C và bổ sung COMU (0,012g, 0,028mmol). Khuấy phản ứng ở 0°C trong 30 phút. Pha loãng dung dịch với DMF và LiOH lỏng (2,5 M, 2 giọt) rồi cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ CH_2Cl_2 . Tinh chế cặn thô bằng HPLC pha đảo điều chế (10% đến 55% MeCN/nước bằng 0,1% TFA). Các phần mong muốn được kết hợp rồi cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ các chất hữu cơ dễ bay hơi. Bổ sung natri bicarbonat lỏng rồi lọc thu được lớp chất rắn màu trắng kết tủa. Lọc phần lọc qua màng lọc rồi rửa bằng nước. Làm khô dưới áp suất thấp thu được metyl {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methoxybutanoyl}-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbamate (0,008g, 61%). $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (MeOD) δ : (hỗn hợp của rotomer) 8,37 (m, 1H), 7,96-7,98 (m, 2H), 7,60-7,79 (m, 3H), 7,35-7,52 (m, 6H), 6,98-7,03 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,26-5,39 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,64 (s, 6H), 3,50-3,57 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,29-3,44

(m, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,68-2,72 (m, 2H), 2,57-2,62 (m, 2H), 1,89-2,15 (m, 6H), 1,18 (d, 3H). MS (ESI) m/z 885,73 $[M + H]^+$.

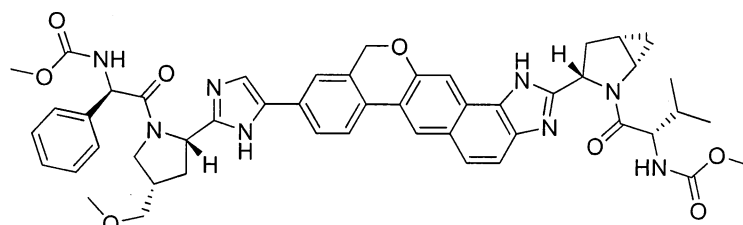
Ví dụ OV



metyl [(2S)-1-{(2S,4S)-3-[9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-2-azabixyclo[3.1,0]hex-2-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl]carbamat



Tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(1S,3S,5S)-2-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-2-azabixyclo[3.1,0]hex-3-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat



Metyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(1S,3S,5S)-2-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]-2-azabixyclo[3.1,0]hex-3-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl]carbamat

Metyl [(2S)-1-{(2S,4S)-3-[9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-2-azabixyclo[3.1,0]hex-2-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl]carbamat: Metyl [(2S)-1-{(2S,4S)-3-[9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-2-azabixyclo[3.1,0]hex-2-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl]carbamat được điều chế theo phương pháp đã điều chế metyl [(2S)-1-{(2S,4S)-4-ethoxy-2-[9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl]carbamat bằng cách thay thế axit (1S,3S,5S)-2-(tert-butoxycarbonyl)-2-

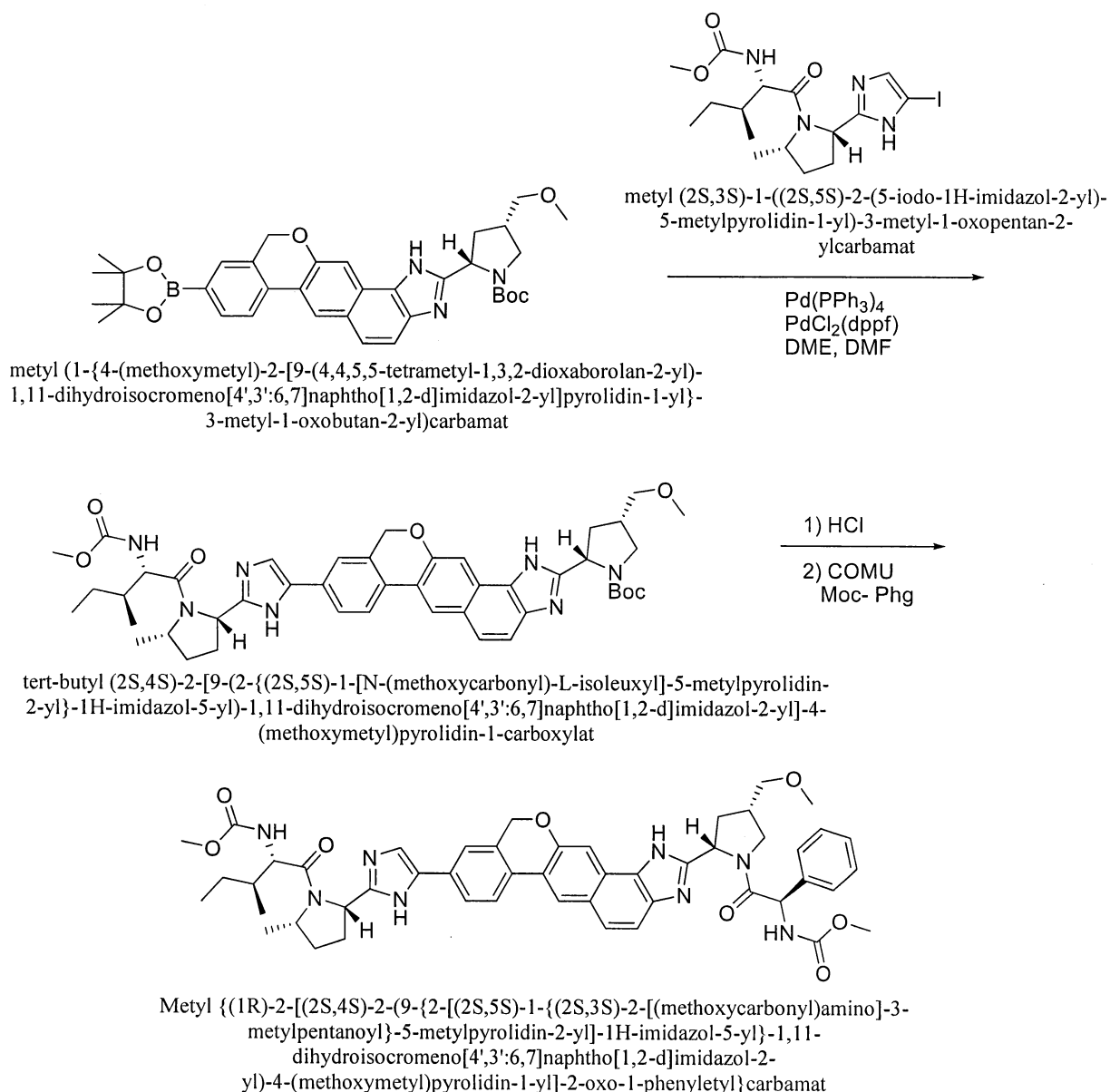
azabixyclo[3.1,0]hexan-3-carboxylic cho axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-ethoxypyrolidin-2-carboxylic.

Tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((1S,3S,5S)-2-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-2-azabixyclo[3.1,0]hex-3-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat: bổ sung (2S,4S)-tert-butyl 2-(5-iodo-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (0,20g, 0,55mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,035g, 0,030mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen]diclopaladi (0,025g, 0,034mmol), và kali carbonat lỏng (2M, 0,5ml, 1,0mmol) vào dung dịch chứa methyl [(2S)-1-((2S,4S)-3-[9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-2-azabixyclo[3.1,0]hex-2-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-yl]carbammat (0,19g, 0,30mmol) trong hỗn hợp gồm DMSO (2,0ml) và dioxan (2,0ml). Khử khí dung dịch bằng agon trong 5 phút và đun nóng bằng cách khuấy lên 90°C trong 6 giờ. Dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc, rồi lọc qua phễu lọc celit. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất thấp và tinh chế bằng sắc ký cột silica (2% đến 25% CH₂Cl₂/MeOH) và phương pháp HPLC điều chế pha đảo (10% đến 55% MeCN/nước with 0,1% TFA). Các phần mong muốn được kết hợp rồi cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ các chất hữu cơ dễ bay hơi. Lốp lỏng được bazơ hóa bằng natri bicarbonat lỏng và chiết bằng CH₂Cl₂ (3 lần). Các lốp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na₂SO₄, rồi cô đặc dưới áp suất thấp, thu được tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((1S,3S,5S)-2-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-2-azabixyclo[3.1,0]hex-3-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (0,025g, 11%).

Metyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(1S,3S,5S)-2-((2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]-2-azabixyclo[3.1,0]hex-3-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbammat: bổ sung HCl (trong dioxan, 4M, 0,50ml, 2,0mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((1S,3S,5S)-2-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-2-azabixyclo[3.1,0]hex-3-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-

(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,025g, 0,032mmol) trong hỗn hợp gồm CH_2Cl_2 (1,0ml) và MeOH (0,25ml). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, và sau đó cô đặc đến khô dưới áp suất thấp. Chất trung gian thu được được huyền phù trong CH_2Cl_2 (0,5ml) được bổ sung axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylactic (0,012g, 0,057mmol) và DIPEA (0,05ml, 0,28mmol). Làm lạnh dung dịch thu được xuống 0°C và bổ sung COMU (0,023g, 0,054mmol). Khuấy phản ứng ở 0°C trong 30 phút. Pha loãng dung dịch với DMF và LiOH lỏng (2,5 M, 2 giọt) rồi cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ CH_2Cl_2 . Tinh chế cặn thô bằng HPLC pha đảo điều chế (10% đến 55% MeCN/nước bằng 0,1% TFA). Các phần mong muốn được kết hợp rồi cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ các chất hữu cơ dễ bay hơi. Bổ sung natri bicarbonat lỏng rồi lọc thu được lớp chất rắn màu trắng kết tủa. Lọc phần lọc qua một màng lọc rồi rửa bằng nước. Làm khô dưới áp suất thấp thu được methyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(1S,3S,5S)-2-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate (0,015g, 55%). $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (MeOD) δ : (Hỗn hợp của rotomer) 8,35 (m, 1H), 7,94-7,96 (m, 2H), 7,54-7,78 (m, 6H), 6,93-7,00 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,14-5,16 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,42-3,49 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,67-2,78 (m, 2H), 2,41-2,62 (m, 3H), 2,01-2,13 (m, 2H), 1,86-1,99 (m, 3H), 0,99-1,03 (m, 2H), 0,90 (d, 3H). MS (ESI) m/z 882,23 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ OW



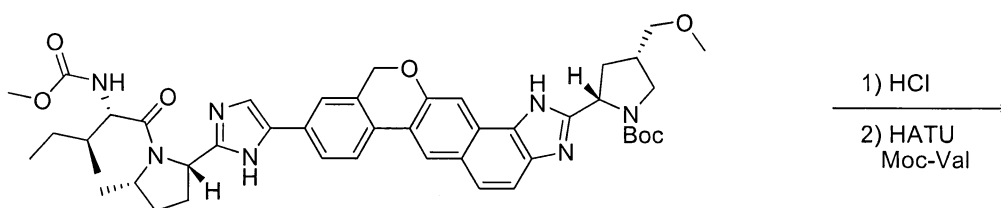
Tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-isoleuxyl]-5-metylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylát: bổ sung metyl (2S,3S)-1-((2S,5S)-2-(5-iodo-1H-imidazol-2-yl)-5-metylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxopentan-2-ylcarbamát (0,26g, 0,72mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,090g, 0,078mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen]diclopaladi (0,061g, 0,083mmol), và kali carbonat lỏng (2M, 1,2ml, 2,4mmol) vào dung dịch chứa metyl (1-{4-(methoxymetyl)-2-[9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-

dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oxobutan-2-yl)carbamát (0,47g, 0,78mmol) trong hỗn hợp gồm DMSO (4,0ml) và dioxan (4,0ml). Khử khí dung dịch bằng agon trong 5 phút và đun nóng bằng cách khuấy lên 90°C trong 6 giờ. Dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc, rồi lọc thông qua phễu lọc celit. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất thấp và pha loãng với EtOAc. Dung dịch hữu cơ được rửa nước và dung dịch NaCl và Chiết lại lớp lỏng bằng EtOAc. Làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (10% đến 100% EtOAc (5% MeOH)/CH₂Cl₂), thu được tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-isoleuxyl]-5-metylpyrolidin-2-yl}-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (0,25g, 40%).

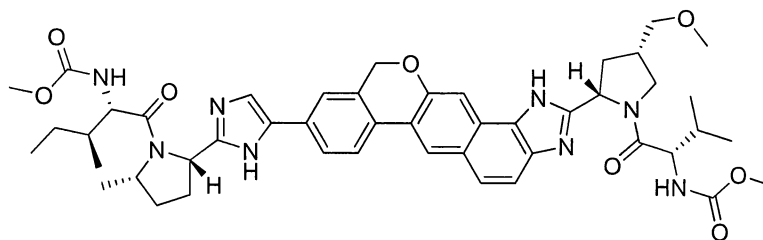
Metyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S,3S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylpentanoyl}-5-metylpyrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbamát: bổ sung HCl (trong dioxan, 4M, 1,6ml, 6,4mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-isoleuxyl]-5-metylpyrolidin-2-yl}-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (0,175g, 0,21mmol) trong hỗn hợp gồm CH₂Cl₂ (2,0ml) và MeOH (0,5ml). Khuấy dung dịch này ở 40°C trong 1 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó cô đặc đến khô dưới áp suất thấp. Chất trung gian thu được được huyền phù trong CH₂Cl₂ (3,0ml) và được bổ sung axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (0,070g, 0,34mmol) và DIPEA (0,15ml, 0,86mmol). Làm lạnh dung dịch thu được xuống -40°C và COMU (0,15g, 0,35mmol) được bổ sung. Làm nóng hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và pha loãng với CH₂Cl₂. Rửa dung dịch bằng natri bicarbonat lỏng bão hòa. Chiết lại lớp lỏng bằng CH₂Cl₂, và làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng HPLC pha đảo điều chế (10% đến 58% MeCN/nước bằng 0,1% TFA). Các phần mong muốn được kết hợp rồi cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ các chất hữu cơ dễ bay hơi. Bổ sung natri bicarbonat lỏng rồi lọc thu được lớp

chất rắn màu trắng. Lọc phân lọc qua một màng lọc rồi rửa bằng nước. Làm khô dưới áp suất thấp thu được methyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S,3S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylpentanoyl}-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate (0,079g, 41%). ¹H-NMR: 400 MHz, (MeOD) δ: (Hỗn hợp của rotomer) 8,36 (m, 1H), 7,93-7,98 (m, 2H), 7,66-7,84 (m, 3H), 7,35-7,48 (m, 7H), 5,53 (s, 1H), 5,36-5,39 (m, 1H), 5,17 (d, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,14-4,35 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,46-2,60 (m, 3H), 2,24-2,35 (m, 1H), 2,08-2,18 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,61-1,87 (m, 2H), 1,48 (d, 3H), 1,13-1,21 (m, 3H), 0,80-0,97 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* 898,24 [M + H]⁺.

Ví dụ OX



tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-isoleuxyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat

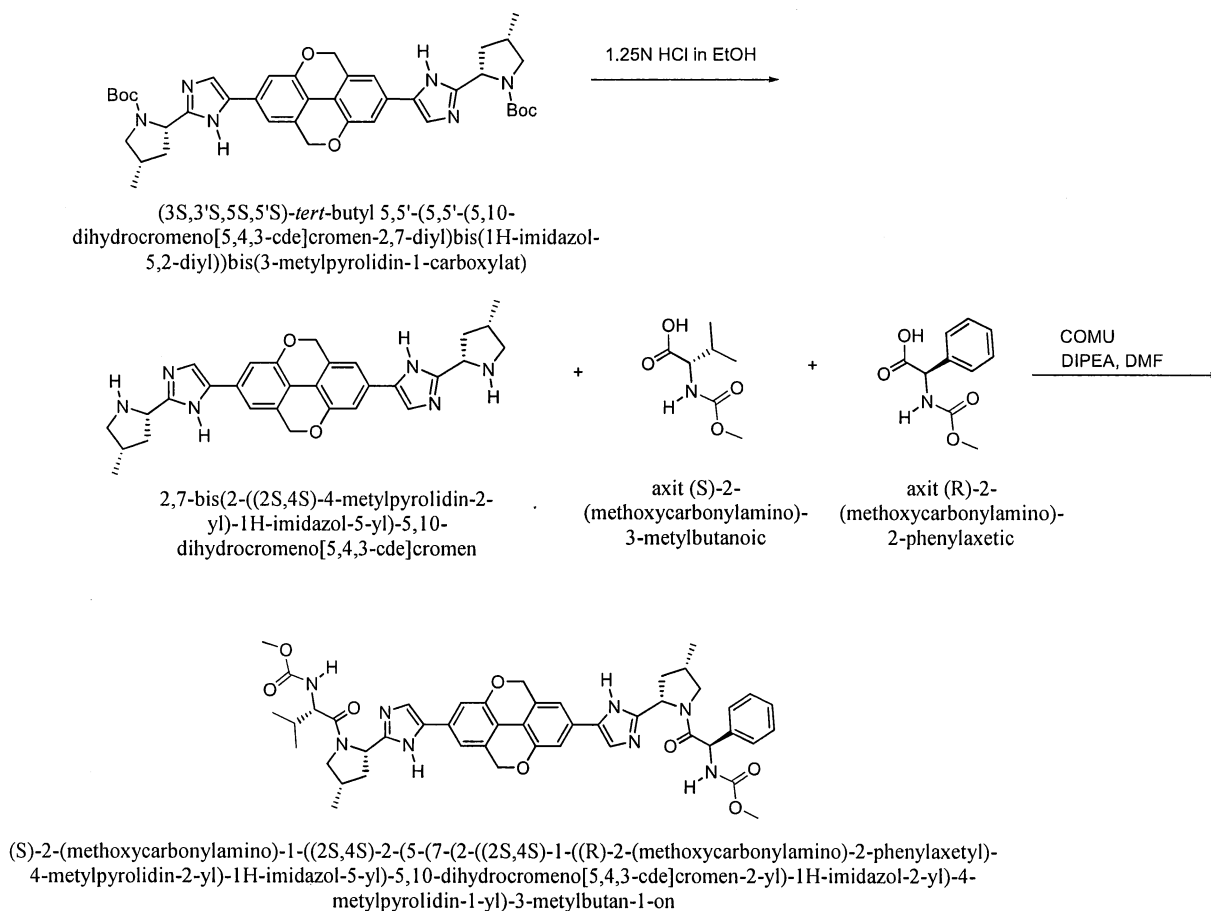


methyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S,3S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylpentanoyl}-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

Methyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S,3S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylpentanoyl}-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate: bổ sung HCl (trong dioxan, 4M, 0,7ml, 2,8mmol) trong dung dịch chứa tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-isoleuxyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-

5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,075g, 0,09mmol) trong hỗn hợp gồm CH_2Cl_2 (1,0ml) và MeOH (0,25ml). Khuấy dung dịch này ở 40°C trong 1 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó cô đặc đến khô dưới áp suất thấp. Chất trung gian thu được được huyền phù trong CH_2Cl_2 (3,0ml) và được bổ sung axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (0,020g, 0,14mmol), HATU (0,043g, 0,11mmol) và DIPEA (0,10ml, 0,57mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng phản ứng với DMF và LiOH lỏng (2,5 M, 3 giọt) và CH_2Cl_2 được loại bỏ dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng HPLC pha đảo điều chế (10% đến 58% MeCN/nước bằng 0,1% TFA). Các phần mong muốn được kết hợp rồi cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ các chất hữu cơ dễ bay hơi. Bổ sung natri bicarbonat lỏng rồi lọc thu được lớp chất rắn màu trắng kết tủa. Lọc phần lọc qua màng lọc rồi rửa bằng nước. Làm khô dưới áp suất thấp thu được methyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S,3S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylpentanoyl}-5-metylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat (0,031g, 38%). $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (MeOD) δ : (hỗn hợp của rotomer) 8,34 (m, 1H), 7,91-9,97 (m, 2H), 7,50-7,81 (m, 3H), 7,35-7,38 (m, 2H), 5,17-5,26 (m, 3H), 5,08 (m, 1H), 4,14-4,33 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,51- 3,59 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,55-2,59 (m, 1H), 2,23-2,33 (m, 1H), 1,92-2,10 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,48 (d, 1H), 1,11-1,22 (m, 2H), 0,81-0,98 (m, 12H). MS (ESI) m/z 864,27 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ OY



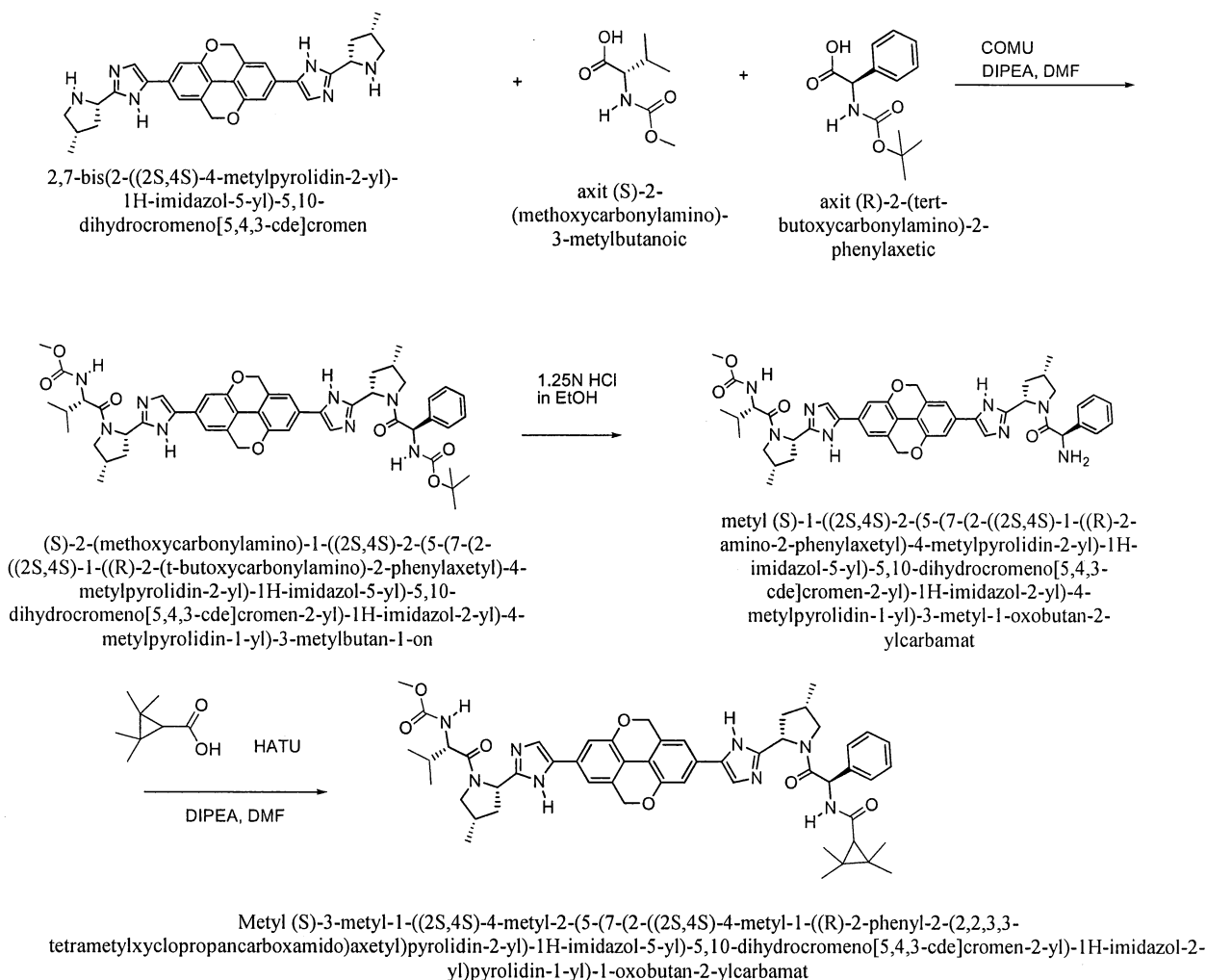
(S)-2-(methoxycarbonylamino)-1-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methylbutan-1-on: (3S,3'S,5S,5'S)-*tert*-butyl 5,5'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(3-methylpyrrolidin-1-carboxylat) được tổng hợp như trong Ví dụ LL nhưng sử dụng axit (2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methylpyrrolidin-2-carboxylic thay cho axit (S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carboxylic. (3S,3'S,5S,5'S)-*tert*-butyl 5,5'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(3-methylpyrrolidin-1-carboxylat) (500mg, 0,706mmol) được xử lý bằng 5,7ml HCl 1,25N trong etanol và làm nóng ở 50°C trong 4 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, thu được 2,7-bis(2-((2S,4S)-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen. Hỗn hợp gồm axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic (124mg, 0,706mmol), axit (R)-2-

(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (148mg, 0,706mmol), COMU (665mg, 1,55mmol) trong DMF được hoạt hóa sơ bộ trong 15 phút trước khi bổ sung vào amin thô 3,5ml DMF và 0,74mL DIPEA. Khi nguyên liệu ban đầu đã được dùng hết, kiểm tra bằng LCMS, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng axit formic, pha loãng với metanol và tinh chế bằng HPLC pha đảo trong 6 lần bơm, thu được 3 sản phẩm, hai sản phẩm đồng dime và một sản phẩm dị dime (S)-2-(methoxycarbonylamino)-1-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methylbutan-1-on (220,3mg) dưới dạng muối của axit triflo axetic.

MS (ESI) m/z 857,1 $[M + H]^+$;

^1H NMR (CD_3CN) 7,46-7,31 (m, 7H), 6,901-6,746 (m, 4H), 6,045 (m, 1H), 5,222 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 5,169 (m, 1H), 5,095 (d, 4H, $J = 7,2$ Hz), 4,370 (m, 1H), 4,158 (m, 1H), 3,775 (m, 1H), 3,630 (s, 6H), 3,533 (m, 2H), 2,487 (m, 6H), 2,229 (m, 2H), 1,777 (m, 1H), 1,162 (d, 3H, $J = 6,0$ Hz), 1,073 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz), 1,024 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,929 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz).

Ví dụ OZ



(S)-2-(methoxycarbonylamino)-1-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-(t-butoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-metylbutan-1-on: 2,7-bis(2-((2S,4S)-4-metylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen thu được như trong Ví dụ OY. Hỗn hợp gồm axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (124mg, 0,706mmol), axit (R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (177mg, 0,706mmol), COMU (665mg, 1,55mmol) trong 3,7mL DMF được hoạt hóa sơ bộ trong 20 phút trước khi bổ sung 449mg vào amin thô trong 3,7ml DMF với 0,74ml DIPEA. Khi nguyên liệu ban đầu đã được dùng hết, kiểm tra bằng LCMS, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng axit formic, pha loãng với metanol và tinh chế bằng HPLC pha đảo thu được 3 sản phẩm, hai sản phẩm đồng dime và một sản phẩm dị dime (S)-2-(methoxycarbonylamino)-1-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-(t-butoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)-4-

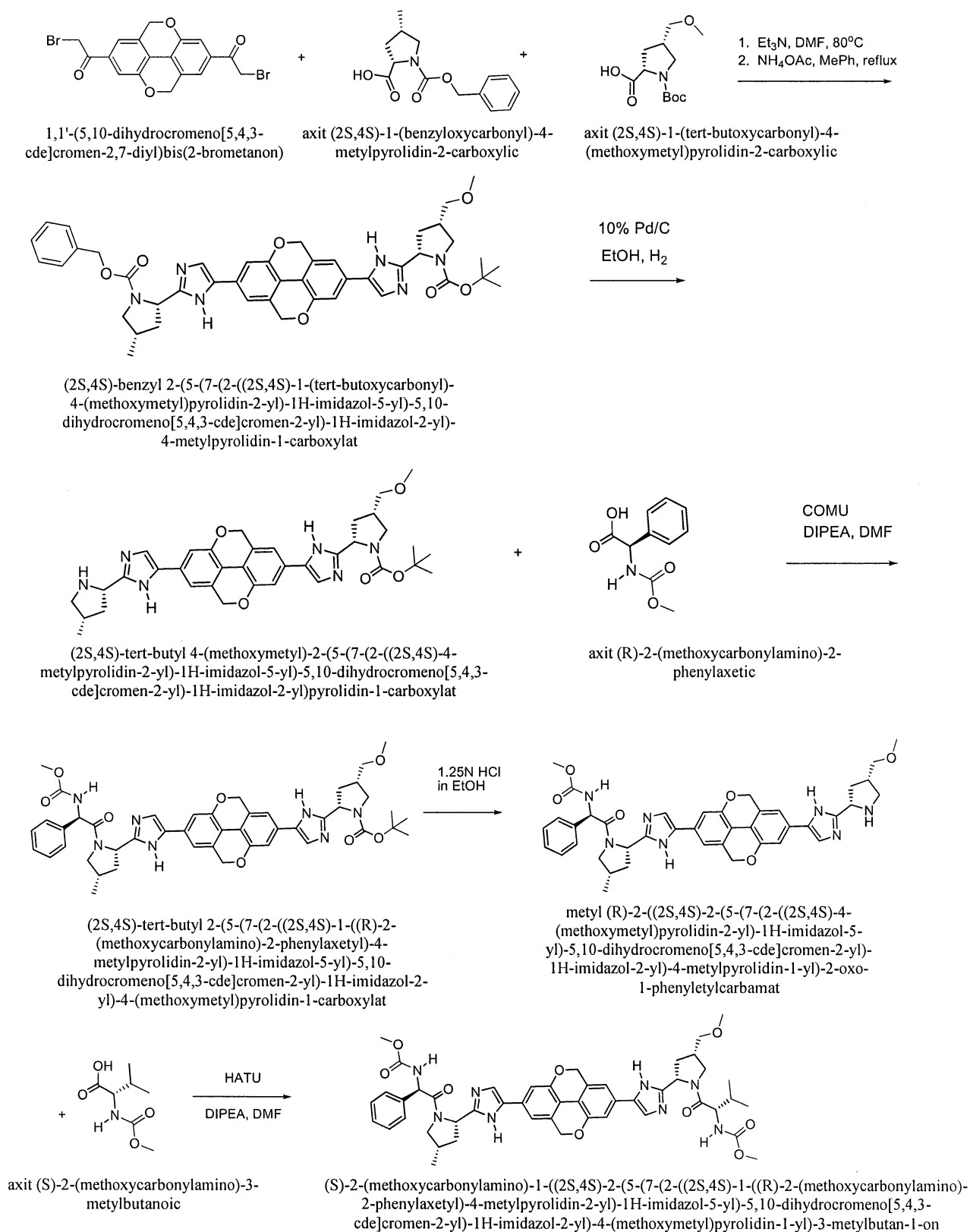
methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methylbutan-1-on dưới dạng muối của trifloaxetat. Các phần tách rửa được cô đặc dưới áp suất thấp, bazơ hóa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa và chiết trong diclometan. Cô đặc dưới áp suất thấp thu được sản phẩm (86mg).

Metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-amino-2-phenylaxetyl)-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamat: (S)-2-(methoxycarbonylamino)-1-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-(t-butoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methylbutan-1-on, 86mg, được xử lý bằng 0,76ml HCl 1,25N trong etanol ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó ở 50°C trong 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất thấp và làm khô dưới áp suất cao, thu được sản phẩm (90mg).

Metyl (S)-3-methyl-1-((2S,4S)-4-methyl-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-4-methyl-1-((R)-2-phenyl-2-(2,2,3,3-tetramethylxyclopropanecarboxamido)axetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-oxobutan-2-yl)carbamat: bổ sung hỗn hợp gồm axit 2,2,3,3-tetramethylxyclopropanecarboxylic (8,4mg, 0,059mmol) và HATU (22mg, 0,059mmol) trong 0,2ml DIPEA 10% trong DMF vào dung dịch methyl (S)-1-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-amino-2-phenylaxetyl)-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamat (45mg, 0,049mmol) trong 0,5ml DIPEA 10% trong DMF. Sau 20 phút khuấy ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với 0,2ml nước, 5 giọt axit formic, và metanol đến lượng 2,4ml và tinh chế bằng HPLC pha đảo, thu được 22,6mg sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

MS (ESI) m/z 923,9 $[M + H]^+$.

Ví dụ PA



(2S,4S)-benzyl
 2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-tert-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat:

Hỗn hợp gồm 1,1'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(2-brometanon) (1,27g, 2,8mmol), axit (2S,4S)-1-(benzyloxycarbonyl)-4-methylpyrrolidin-2-carboxylic (810mg, 3,08mmol), và axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-carboxylic (800mg, 3,08mmol) trong 28ml THF với 0,98ml triethylamin được làm nóng ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp này được cho vào hỗn hợp thô gồm ba sản phẩm dieste. Phản ứng được chia thành hai pha etyl axetat và nước, và lớp lỏng được chiết tiếp bằng etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sunphat, lọc, cô đặc và sau đó xử lý trực tiếp bằng amoni axetat (2,17g, 28mmol), toluen (28ml) và 2-methoxypropanol (2,8ml) và làm nóng dòng hồi lưu trong 26 giờ. Hỗn hợp sản phẩm thô gồm 3 sản phẩm bis-imidazol được cô đặc và 3 sản phẩm này được tách bằng HPLC pha đảo. Sản phẩm (2S,4S)-benzyl 2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat, 490mg, được tách bằng cách cô đặc phần thích hợp, bazơ hóa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa, chiết vào trong diclometan, và cô đặc dưới áp suất thấp.

(2S,4S)-tert-butyl 4-(methoxymetyl)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat: Hỗn hợp gồm (2S,4S)-benzyl 2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (475mg, 0,591mmol) 60ml etanol, và 92mg Pd/C 10% được khuấy dưới áp suất chứa hydro (bình cầu) qua đêm. Lọc qua phễu lọc celit, cô đặc và tinh chế bằng HPLC pha đảo thu được (2S,4S)-tert-butyl 4-(methoxymetyl)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat dưới dạng muối trifloaxetat. Bổ sung dung dịch natri bicarbonat bão hòa, chiết vào trong etyl axetat và cô đặc phần chiết thu được 102mg dưới dạng bazơ tự do.

(2S,4S)-tert-butyl 2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat: Hỗn hợp gồm (2S,4S)-tert-butyl 4-(methoxymetyl)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-4-methylpyrrolidin-2-

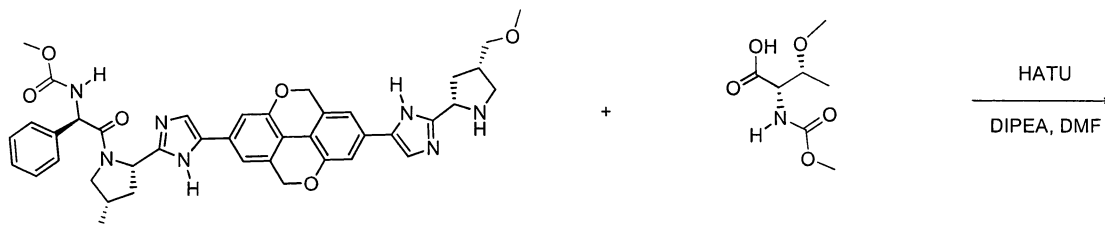
yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (102mg, 0,159mmol), axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (33mg, 0,159mmol), COMU (75mg, 0,175mmol) trong 1,59mL DIPEA 10% trong DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa được bổ sung và sản phẩm thô được chiết vào trong etyl axetat. Cô đặc và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel thu được sản phẩm (245mg).

Metyl (R)-2-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamat: Hỗn hợp gồm (2S,4S)-tert-butyl 2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)-4-metylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (245mg) và 5ml HCl 1,25N trong etanol được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó là ở 60°C trong 1 giờ, sau đó cô đặc thành chất rắn màu cam dưới dạng muối của HCl (180mg) được sử dụng mà không tinh chế thêm.

(S)-2-(methoxycarbonylamino)-1-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)-4-metylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metylbutan-1-on: Hỗn hợp gồm metyl (R)-2-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamat (90mg, >0,123mmol), axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (24mg, 0,135mmol), HATU (51mg, 0,135mmol) trong 1,5ml DIPEA 10% trong DMF được khuấy trong 1 giờ. Bổ sung 0,135mmol gồm axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic và bổ sung HATU và tiếp tục khuấy và trong 4 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC pha đảo thu được sản phẩm (28mg) dưới dạng muối trifloaxetat. MS (ESI) m/z 887,1 $[M + H]^+$; 1H NMR (CD_3CN) 7,460-7,314 (m, 6H), 6,907-6,807 (m, 3H), 6,746 (m, 1H), 6,042 (m, 1H), 5,518 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 5,166 (m, 1H), 5,095 (d, 4H, $J = 7,2$ Hz), 4,348 (m, 1H), 4,181 (m, 1H), 3,718 (m, 1H), 3,634 (s, 6H), 3,495 (m, 2H), 3,334 (m, 3H), 2,641

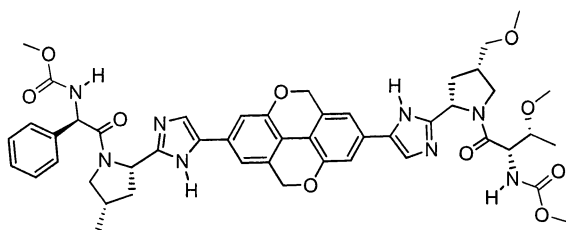
(m, 2H), 2,488 (m, 4H), 2,205 (m, 2H), 2,070 (m, 4H), 1,073 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz), 1,020 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,934 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz).

Ví dụ PB



metyl (R)-2-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamát

axít (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic

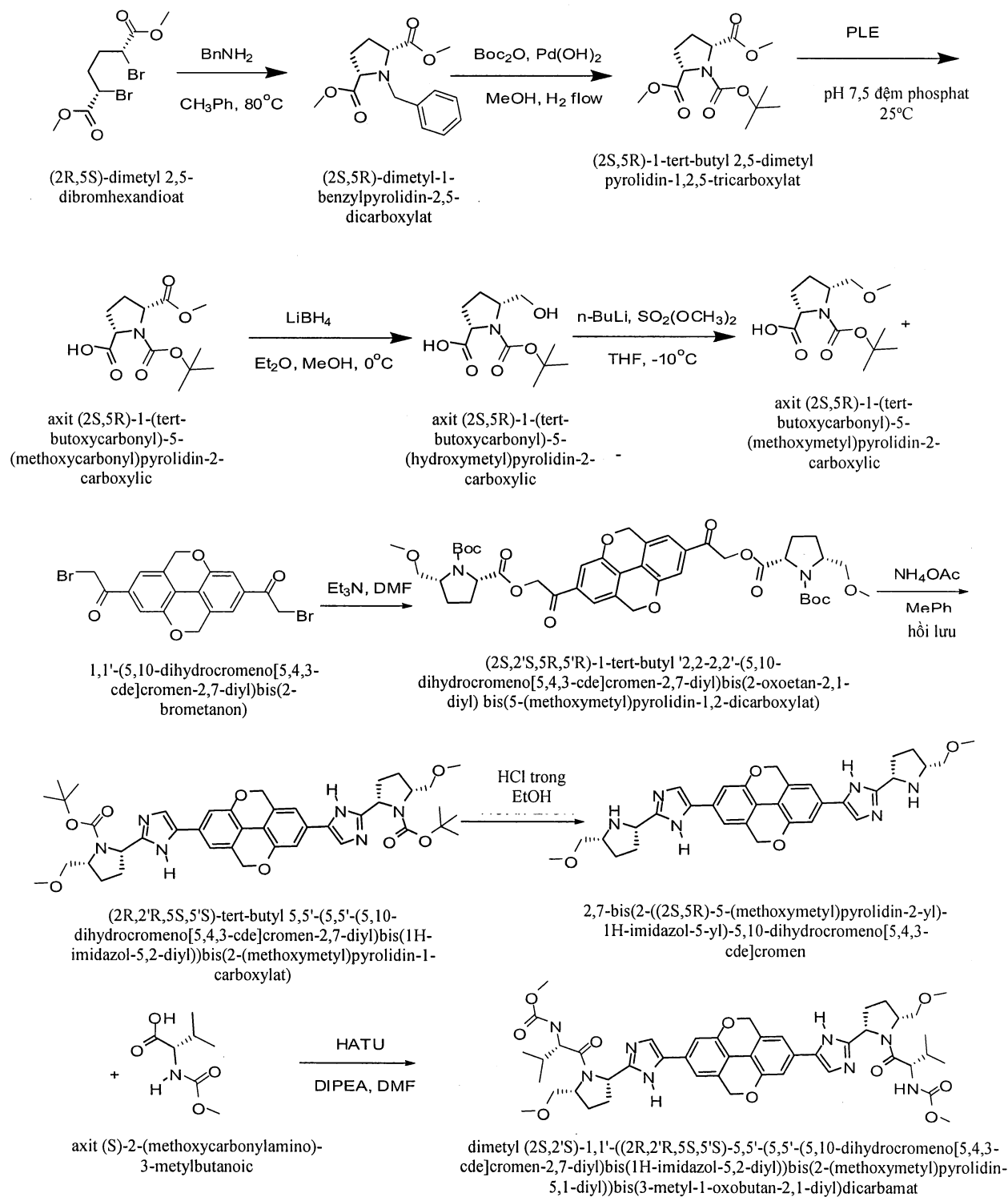


Metyl (R)-2-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-((2S,3R)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methoxybutanoyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamát

Metyl (R)-2-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-((2S,3R)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methoxybutanoyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamát: Hỗn hợp gồm metyl (R)-2-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletylcarbamát (90mg, >0,123mmol), axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (26mg, 0,135mmol), HATU (51mg, 0,135mmol) trong 1,5ml DIPEA 10% trong DMF được khuấy trong 1 giờ. Bổ sung 0,135mmol hỗn hợp gồm axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic và HATU và tiếp tục khuấy trong 3 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC pha đảo thu được sản phẩm (22mg) dưới dạng muối trifloaxetat. MS (ESI) m/z 903,2 $[M + H]^+$; 1H NMR (CD_3OD) 7,850 (m, 2H), 7,449 (m, 5H), 7,359 (s, 1H), 7,263 (s, 2H), 7,220 (s, 1H), 5,420 (s, 1H), 5,360 (d, 4H, $J = 2,2$ Hz), 5,261 (m, 1H), 5,197 (m, 1H), 4,478 (m, 1H),

4,266 (m, 1H), 4,118 (m, 1H), 3,684 (m, 1H), 3,684 (s, 6H), 3,623 (s, 3H), 3,550 (m, 2H), 3,408 (s, 3H), 2,771 (m, 1H), 2,628 (m, 2H), 2,278 (m, 1H), 2,055 (m, 1H), 1,780 (m, 1H), 1,345 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 1,128 (d, 6H, $J = 6,0$ Hz).

Ví dụ PC



(2S,5R)-dimethyl-1-benzylpyrrolidin-2,5-dicarboxylat: bổ sung nhỏ giọt benzylamin (25,2ml, 230mmol) vào dung dịch chứa (2R,5S)-dimethyl 2,5-dibromhexandioat (25,0g, 69,0mmol) ở 80°C trong 100ml toluen trong 30 phút. Sau 16 giờ ở 80°C, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và lọc. Phần lọc được rửa 3 lần với các phần toluen 60ml và phần lọc kết hợp được rửa bằng nước và amoni clorua bão hòa, sau đó cô đặc dưới áp suất thấp, thu được sản phẩm 21,63g trong đó NMR của nó phù hợp với hợp chất mong muốn.

(2S,5R)-1-tert-butyl 2,5-dimethyl pyrrolidin-1,2,5-tricarboxylat: dung dịch (2S,5R)-dimethyl 1-benzylpyrrolidin-2,5-dicarboxylat 0,05M (1,53g, 5,0mmol) trong metanol chứa di-tert-butyl dicarbonat (1,18g, 5,5mmol) được hydro hóa chảy qua ống phân tích 55mm Pd(OH)₂ 20% với tốc độ 1ml/phút ở áp suất khí quyển chứa H₂ bão hòa. Phản dịch được cô đặc dưới áp suất thấp và tiếp tục làm khô dưới áp suất cao qua đêm, thu được 2,21g sản phẩm dưới dạng lớp dầu không màu.

Axit (2S,5R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-(methoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carboxylic: (2S,5R)-1-tert-butyl 2,5-dimethyl pyrrolidin-1,2,5-tricarboxylat (2,21g, 7,01mmol) được huyền phù trong 100ml đệm phosphat pH 7,5 và được xử lý bằng Pig Liver Esterase (500mg) ở 25°C trong 10 ngày, duy trì pH ở 7,5. Axit hóa xuống pH 4 bằng HCl 2N và chiết vào trong diclometan. Phần chiết được làm khô bằng natri sunphat, lọc, rồi cô đặc dưới áp suất thấp, thu được 1,17g sản phẩm thô.

Axit (2S,5R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-(hydroxymetyl)pyrrolidin-2-carboxylic: dung dịch bằng chứa axit (2S,5R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-(methoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carboxylic (1,17g, 4,07mmol) trong 70ml diethyl ete và 0,330ml metanol được bổ sung liti borohydrit (2M trong THF, 4,0ml, 8,14mmol). Sau 10 phút, bể bằng được loại bỏ và phản ứng được đun hồi lưu qua đêm. Khi chưa tiến hành phản ứng, thực hiện hoán đổi dung môi với THF, và làm nóng hỗn hợp qua đêm ở 70°C. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và dập tắt phản ứng bằng HCl 1N và sau đó chiết vào trong etyl axetat, làm khô bằng natri sunphat, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp, thu được sản phẩm thô dưới dạng chất bán rắn màu trắng (886mg).

Axit (2S,5R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-carboxylic: Dung dịch chứa axit (2S,5R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-(hydroxymethyl)pyrrolidin-2-carboxylic (820mg, 3,34mmol) trong 11ml THF được làm lạnh trong bể -10°C và được xử lý bằng N-butyl liti (1,6M trong hexan, 6,5ml, 10,36mmol) và giữ lạnh trong 1 giờ, sau đó bổ sung dimethyl sunphat (0,380mL, 4,01mmol). Thiết lập nhiệt ở -5°C to 5°C và sau đó thiết lập hỗn hợp phản ứng ở -20°C qua đêm. Phản ứng được dập tắt lạnh, bằng nước. Tiếp theo, cô đặc hỗn hợp dưới áp suất thấp để loại bỏ THF. Hỗn hợp lỏng được axit hóa bằng HCl 2N và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sunphat, lọc, rồi cô đặc dưới áp suất thấp, thu được 788mg sản phẩm thô, sau đó tinh chế bằng sắc ký trên silicagel, thu được 199mg sản phẩm sạch, 140mg nguyên liệu khởi đầu được phục hồi, và 317mg hỗn hợp gồm nguyên liệu khởi đầu và sản phẩm.

(2S,2'S,5R,5'R)-1-tert-butyl '2,2-2,2'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(2-oxoetan-2,1-diyl) bis(5-(methoxymethyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat): Hỗn hợp gồm 1,1'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(2-brometanon) (139mg, 0,31mmol), và axit (2S,5R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-carboxylic (199mg, 0,77mmol) trong 3ml DMF với 0,107mL triethylamin được làm nóng ở 80°C trong 4 giờ. Bổ sung nước (10ml) và thu lấy kết tủa tạo thành bằng cách lọc chân không, rửa bằng nước, và làm khô bằng không khí trong 1 giờ trước khi làm khô chân không qua đêm, thu được sản phẩm thô (229mg) dưới dạng chất rắn màu vàng tối.

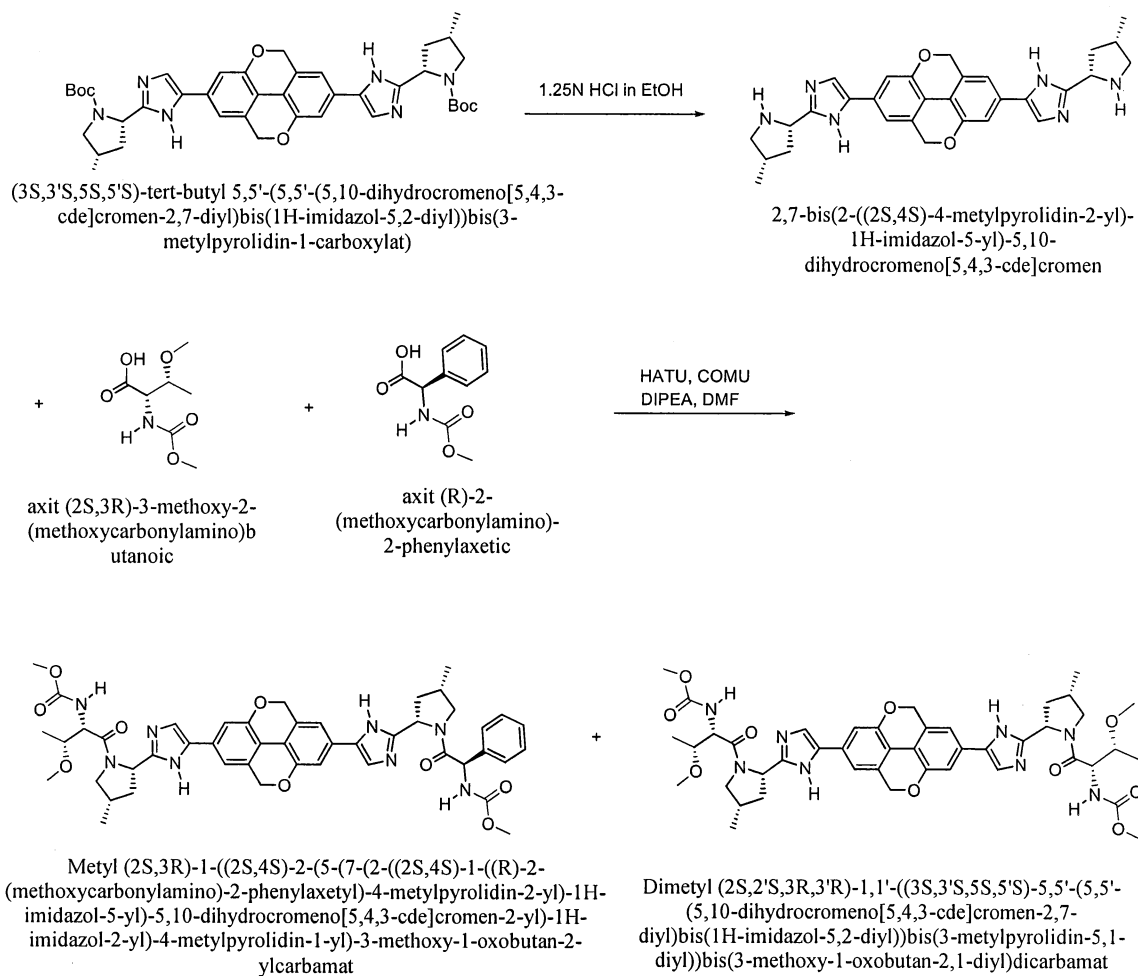
(2R,2'R,5S,5'S)-tert-butyl 5,5'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat): Hỗn hợp gồm (2S,2'S,5R,5'R)-1-tert-butyl '2,2-2,2'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(2-oxoetan-2,1-diyl) bis(5-(methoxymethyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat) (204mg, 0,252mmol), amoni axetat (195mg, 2,52mmol), toluen (2,5ml) và 2-methoxypropanol (0,25ml) được làm nóng ở 110°C qua đêm. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất thấp và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel. (254mg)

2,7-bis(2-((2S,5R)-5-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen: Dung dịch chứa (2R,2'R,5S,5'S)-tert-butyl 5,5'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-

diyl))bis(2-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat) (254mg, 0,33mmol) và HCl 1,25N trong etanol (6ml) được làm nóng ở 50°C trong 3 giờ, sau đó cô đặc dưới áp suất thấp và tiếp tục làm khô chân không và được sử dụng trong bước tiếp theo.

Dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2R,2'R,5S,5'S)-5,5'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(2-(methoxymetyl)pyrrolidin-5,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat: Dung dịch chứa 2,7-bis(2-((2S,5R)-5-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen thu được từ bước trước đó, axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (127mg, 0,726mmol), HATU (276mg, 0,0726mmol) và DIPEA (0,576ml, 3,3mmol) trong DMF (1,8ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC pha đảo, thu được sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat (75,7mg). MS (ESI) m/z 883,8 $[M + H]^+$; 1H NMR (CD_3CN) 7,62 (m, 1H), 7,526 (m, 1H), 7,281 (m, 1H), 7,208 (m, 1H), 7,128 (m, 1H), 7,052 (m, 1H), 6,073 (m, 1H), 5,724 (m, 1H), 5,389-5,201 (m, 4H), 4,240 (m, 1H), 4,070 (m, 1H), 4,070 (m, 1H), 3,962 (s, 1H), 3,615 (m, 2H), 3,507 (m, 8H), 3,332 (m, 6H), 2,375 (m, 2H), 2,303 (m, 4H), 2,128 (m, 2H), 2,108 (m, 4H), 0,966 (m, 12H).

Ví dụ PE



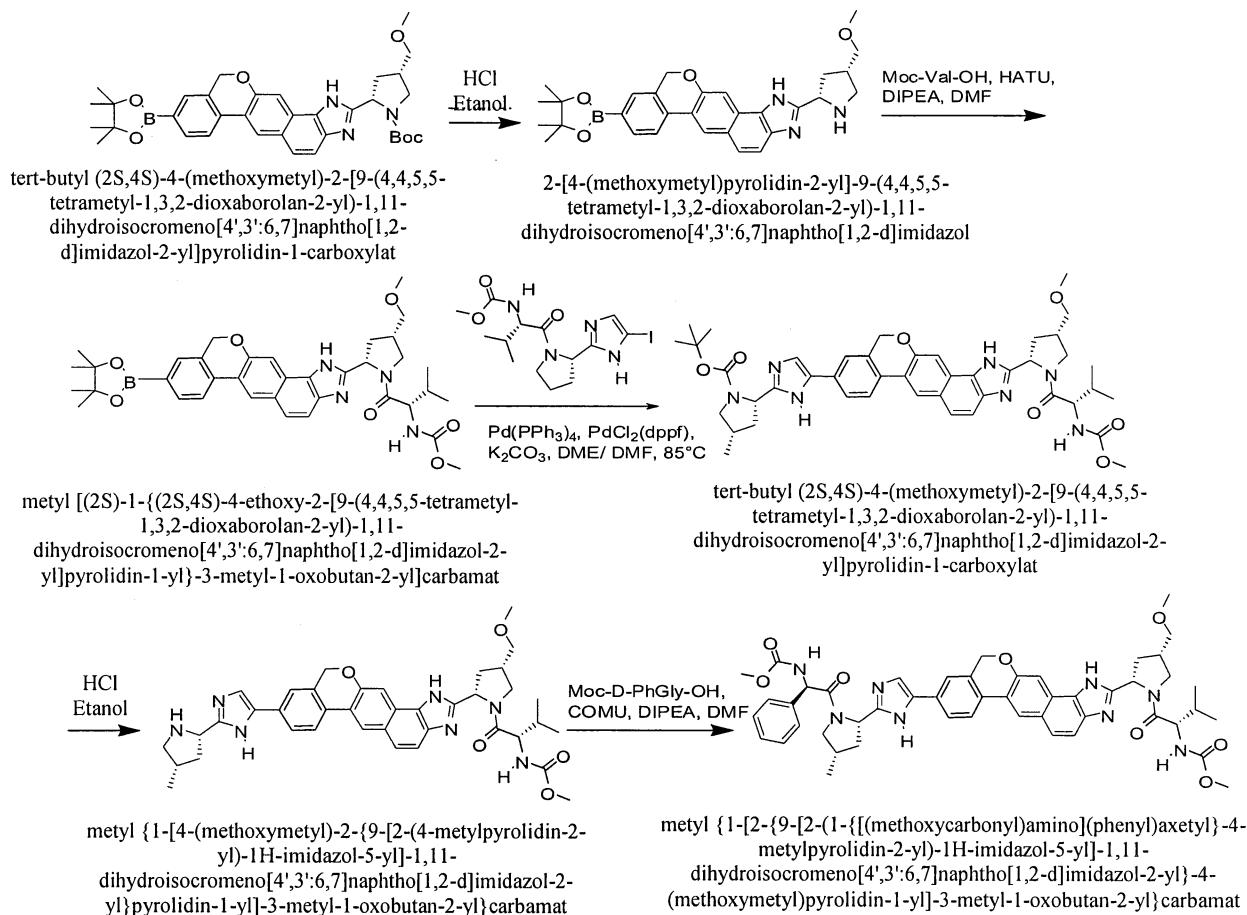
Metyl (2S,3R)-1-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methoxy-1-oxobutan-2-ylcarbamate và dimetyl (2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((3S,3'S,5S,5'S)-5,5'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(3-methylpyrrolidin-5,1-diyl))bis(3-methoxy-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamate:

(3S,3'S,5S,5'S)-tert-butyl 5,5'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(3-methylpyrrolidin-1-carboxylat) (321mg, 0,63mmol) được khử bảo vệ bằng 4ml HCl 1,25N trong etanol ở 50°C trong 2 giờ, sau đó cô đặc. Hỗn hợp gồm axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (131mg, 0,67mmol) và HATU (251mg, 0,67mmol), trong 3ml DIPEA 10% trong DMF được trộn lẫn và sau đó được bổ sung vào amin thô. Bổ sung phần chứa axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (48mg) và HATU (80mg). Sau 2 giờ ở

nhệt độ trong phòng, bổ sung axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (100mg) và COMU (400mg) và khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Chất trung gian và hợp chất mong muốn được tinh chế khỏi hỗn hợp sản phẩm bằng HPLC pha đảo dưới dạng các muối của trifloaxit axetic. Dimetyl (2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((3S,3'S,5S,5'S)-5,5'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(3-methylpyrrolidin-5,1-diyl))bis(3-methoxy-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat (59,5mg). MS (ESI) m/z 855,2 $[M + H]^+$; 1H NMR (CD_3CN) 7,296 (m, 2H), 7,214 (m, 4H), 5,861 (m, 2H), 5,240 (s, 4H), 5,085 (m, 2H), 4,710 (m, 2H), 4,061 (m, 2H), 3,637 (s, 6H), 3,630 (m, 2H), 3,292 (m, 2H), 3,212 (s, 6H), 2,469 (m, 2H), 2,320 (m, 2H), 1,147 (d, 6H, $J = 6,4$ Hz), 1,087 (m, 6H).

Metyl (2S,3R)-3-methoxy-1-((2S,4S)-4-metyl-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-1-oxobutan-2-ylcarbamat (chất trung gian, 46mg, 0,0675mmol) sau đó được xử lý thêm bằng axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (14mg, 0,0675mmol) và COMU (29mg, 0,0675mmol) trong 1ml DIPEA 10% trong DMF ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia thành dung dịch natri bicarbonat bão hòa và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sunphat, lọc, cô đặc, rồi tinh chế bằng HPLC pha đảo, thu được sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat. (18,6mg). MS (ESI) m/z 873,7 $[M + H]^+$; 1H NMR ($CDCl_3$) 7,389 (m, 5H), 7,177 (m, 6H), 5,720 (m, 1H), 5,401 (m, 1H), 5,219 (m, 6H), 4,559 (m, 1H), 3,969 (m, 1H), 3,691 (s, 3H), 3,645 (s, 3H), 3,589 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,173 (s, 3H), 2,507 (m, 2H), 2,427 (m, 2H), 2,348 (m, 1H), 1,826 (m, 2H), 1,167 (m, 6H), 1,036 (m, 3H).

Ví dụ PF



Tert-butyl (2S,4S)-4-(methoxymethyl)-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat:

Hợp chất mong muốn thu được trong Ví dụ LQ nhưng sử dụng axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-carboxylic thay cho axit (S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carboxylic.

2-[4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol:

Tert-butyl (2S,4S)-4-(methoxymethyl)-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat (310mg, 0,507mmol) được xử lý bằng 2ml HCl 1,25N trong ethanol và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ sau đó ở 50°C trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, thu được chất rắn màu vàng tối được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Metyl [(2S)-1-{(2S,4S)-4-ethoxy-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]carbamate:

Hỗn hợp gồm axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic (107mg, 0,608mmol), HATU (231mg, 0,608mmol) và 6ml DIPEA 10% trong DMF được hoạt hóa sơ bộ trong 5 phút, sau đó nó được bổ sung vào muối amin từ bước trên và được khuấy qua đêm. Phản ứng được chia thành hai pha etyl axetat và dung dịch natri bicarbonat bão hòa. Pha hữu cơ được cô đặc và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (103mg).

Tert-butyl 2-[5-(2-{1-[N-(methoxycarbonyl)valyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-carboxylate:

Hợp chất mong muốn thu được trong Ví dụ LQ nhưng sử dụng methyl [(2S)-1-{(2S,4S)-4-ethoxy-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]carbamate (103mg, 0,154mmol) trong thay cho tert-butyl 2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylate và methyl (S)-1-((S)-2-(5-iodo-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (58mg, 0,154mmol) thay cho methyl (S)-1-((S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (50,0mg).

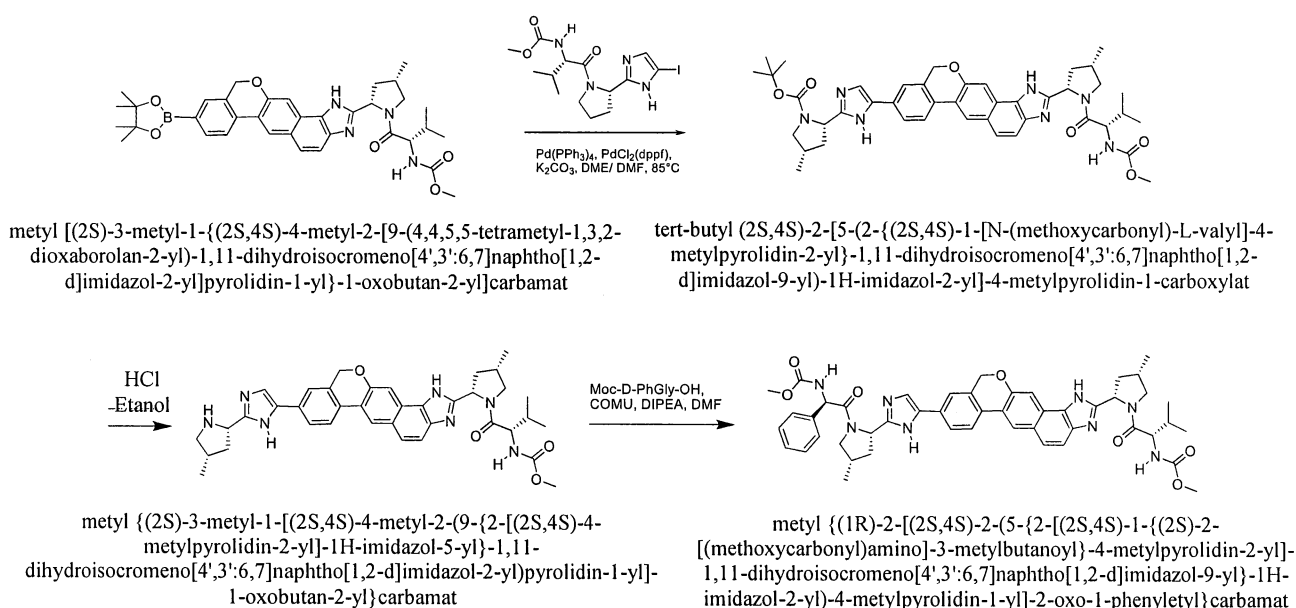
Metyl {1-[4-(methoxymethyl)-2-{9-[2-(4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate:

Tert-butyl 2-[5-(2-{1-[N-(methoxycarbonyl)valyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-carboxylate (50mg, 0,063mmol) được xử lý bằng 2ml HCl 1,25N trong etanol và làm nóng ở 60°C trong 2 giờ, sau đó cô đặc dưới áp suất thấp và làm khô dưới điều kiện chân không cao và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Metyl {1-[2-{9-[2-(1-{[(methoxycarbonyl)amino](phenyl)axetyl}-4-methylpyrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamam:

Hỗn hợp gồm axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (13mg, 0,063mmol), COMU (30mg, 0,069mmol) trong 0,500ml DMF và DIPEA (0,033ml, 0,189mmol) được hoạt hóa sơ bộ trong 15 phút trước khi nó được bổ sung vào muối của amin thô rắn thu được từ bước trước đó và được khuấy qua đêm. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC pha đảo. Sản phẩm được chuyển thành bazơ tự do bằng cách hòa tan trong 2ml axetonitril:metanol với tỷ lệ 1:1 và đi qua ống chứa polyme được hỗ trợ carbonat. Cô đặc và làm khô thu được lớp bột màu trắng nhò (23,3mg). MS (ESI) m/z 883,8 $[M + H]^+$; 1H NMR (CD_3CN) 8,176 (s, 1H), 7,778 (m, 1H), 7,596-7,521 (m, 4H), 7,455-7,347 (m, 6H), 7,218 (s, 1H), 5,482 (s, 1H), 5,310 (m, 1H), 5,192 (m, 1H), 4,999 (q, 2H, $J = 14$ hz), 4,372 (d, 1H, $J = 6,4$ hz), 4,279 (m, 1H), 3,800-3,697 (m, 2H), 3,632 (s, 3H) 3,597-3,445 (m, 7H), 3,355 (s, 3H), 2,876 (m, 2H), 2,761 (m, 1H), 2,583 (m, 2H), 2,220 (m, 2H), 1,764 (m, 1H), 1,070 (d, 3H, $J = 6,4$ hz), 1,020 (d, 3H, $J = 6,4$ hz), 0,898 (d, 3H, $J = 6,4$ hz).

Ví dụ PG



Tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat:

Hợp chất mong muốn thu được trong Ví dụ LQ nhưng sử dụng methyl [(2S)-3-methyl-1-((2S,4S)-4-methyl-2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl))-1-oxobutan-2-yl]carbammat (307mg, 0,481mmol) thay cho tert-butyl 2-[9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat và methyl (S)-1-((S)-2-(5-iodo-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (181mg, 0,481mmol) thay cho methyl (S)-1-((S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat. (200,8mg)

Methyl {(2S)-3-methyl-1-[(2S,4S)-4-methyl-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-1-oxobutan-2-yl}carbammat:

Tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (200mg, 0,262mmol) được xử lý bằng 2ml HCl 1,25N trong ethanol và được làm nóng đến 60°C trong 2 giờ, sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp và làm khô dưới điều kiện chân không cao và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

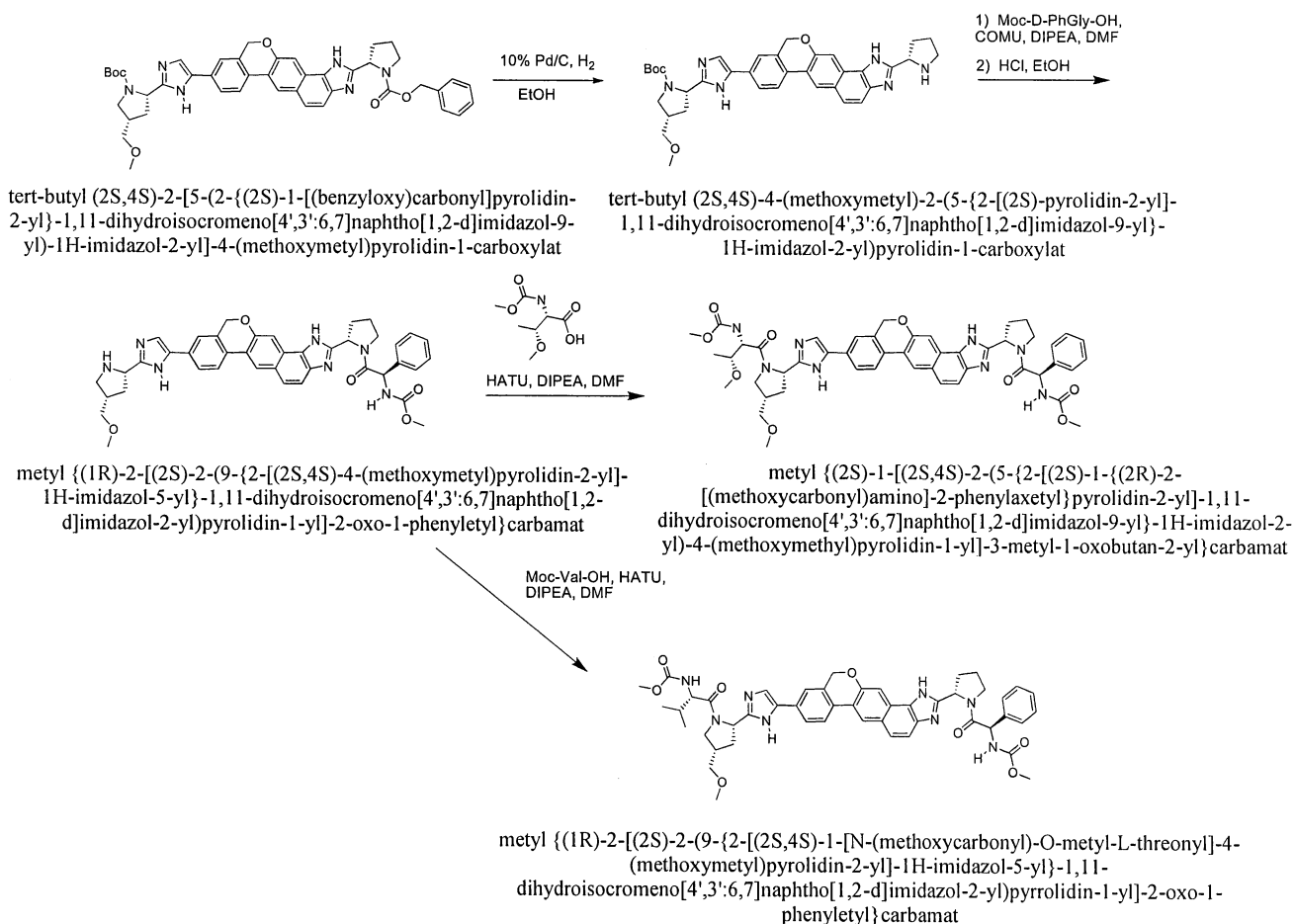
Methyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-((2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl))-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbammat:

Hỗn hợp gồm axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylacetic (13mg, 0,063mmol), COMU (30mg, 0,069mmol) trong 1,5ml DMF được hoạt hóa sơ bộ trong 5 phút trước khi nó được bổ sung vào dung dịch chứa amin thu được từ muối trước đó trong 1,5ml DMF và DIPEA (0,137ml, 0,786mmol) và khuấy qua đêm. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC pha đảo. Sản phẩm được chuyển thành dạng bazơ tự do

bằng cách hòa tan trong 2ml axetonitril:metanol với tỷ lệ 1:1 và đi qua ống chứa polyme được hỗ trợ carbonat. Cô đặc và làm khô thu được lớp bột màu trắng nhờ (25,8mg).

MS (ESI) m/z 853,8 $[M + H]^+$; 1H NMR (CD_3CN) 8,164 (s, 1H), 7,781 (m, 1H), 7,609 (m, 2H), 7,535 (m, 2H), 7,433-7,305 (m, 6H), 7,229 (s, 1H), 5,482 (s, 1H), 5,290 (m, 1H), 5,191 (m, 1H), 4,997 (m, 2H), 4,372 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 4,267 (m, 1H), 3,735-3,445 (m, 10H), 2,573 (m, 4H), 2,197 (m, 2H), 2,017 (m, 1H), 1,760 (m, 1H), 1,204 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz), 1,068 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz), 1,010 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,887 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

Ví dụ PH



Tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[(benzyloxy)carbonyl]pyrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrolidin-1-carboxylat:

Hợp chất mong muốn thu được trong Ví dụ OF hợp chất tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl))-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat) nhưng sử dụng axit (S)-1-(benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carboxylic thay cho axit (2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylic trong bước 6.

Tert-butyl (2S,4S)-4-(methoxymethyl)-2-(5-{2-[(2S)-pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S)-1-[(benzyloxy)carbonyl]pyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (724mg, 0,96mmol) và 70mg Pd/C 10% trong 20ml etanol được hydro hóa ở áp suất 1atm qua đêm. Bổ sung Pd/C 10% (300mg) và một phần chứa NaHCO₃ rắn được bổ sung và tiếp tục hydro hóa trong 4 giờ. Lọc qua phễu lọc celit và cô đặc phần lọc dưới áp suất thấp, thu được sản phẩm dưới dạng lớp chất rắn màu nâu tối, 454mg. Tinh chế bằng HPLC pha đảo thu được 65mg sản phẩm sạch.

Metyl {(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate:

Hỗn hợp gồm axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylacetic (22mg, 0,105mmol), COMU (45mg, 0,069mmol), và tert-butyl (2S,4S)-4-(methoxymethyl)-2-(5-{2-[(2S)-pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (65mg, 0,105mmol) trong 1,5ml DIPEA 10% trong DMF được khuấy trong 1,5 giờ. Phản ứng được chia thành hai phần: ethyl axetat và dung dịch natri bicarbonat bão hòa. Làm khô phần hữu cơ bằng natri sunfat, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Chất trung gian thô được xử lý bằng 8ml HCl 1,25N trong etanol ở 50°C trong 4 giờ. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa đã bổ sung và chiết bazơ tự do vào trong diclometan. (106mg)

Metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylaxetyl}pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl})-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate:

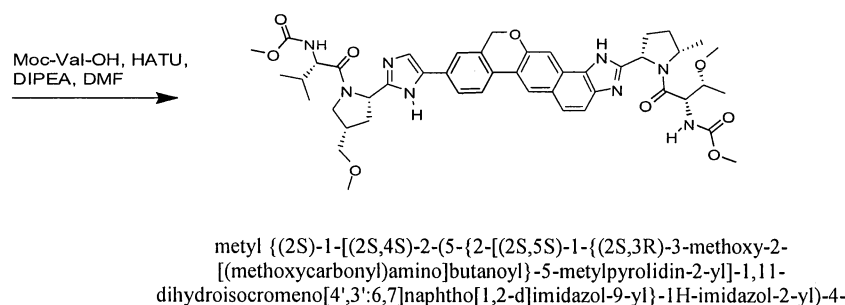
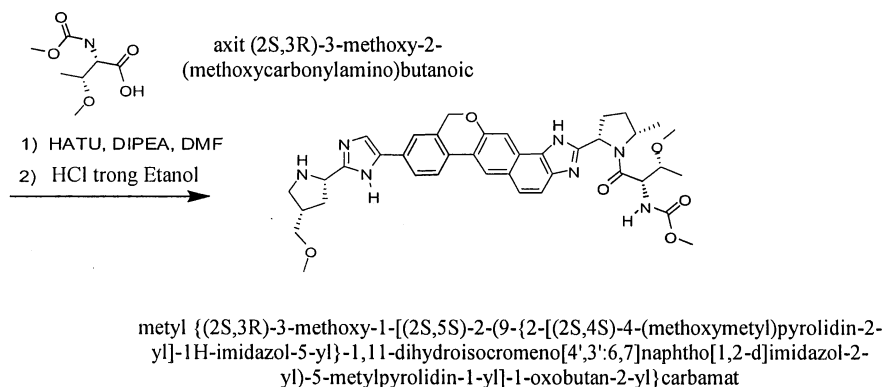
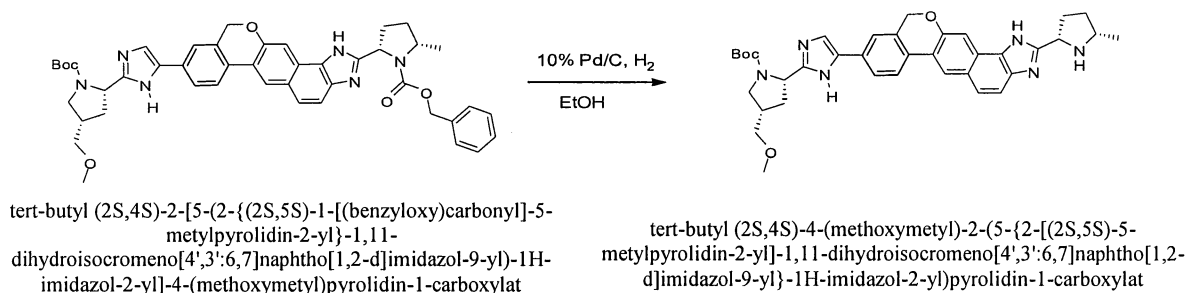
Hỗn hợp gồm metyl {(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl})-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbamate (55mg, 0,077mmol), axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (14mg, 0,077mmol), HATU (32mg, 0,085mmol) và 0,4ml DIPEA 10% trong DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC pha đảo. Sản phẩm được chuyển thành bazơ tự do bằng cách hòa tan trong 2ml axetonitril:metanol có tỷ lệ 1:1 và đi qua ống đã chứa sẵn polyme được hỗ trợ carbonat. Chất rửa giải cô đặc, đưa vào trong TFA 1% trong axetonitril:nước có tỷ lệ 1:1, làm lạnh rồi đông khô, thu được sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat. (30,7mg): MS (ESI) m/z 869,9 $[M + H]^+$.

Metyl {(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-O-metyl-L-threonyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl})-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbamate:

Hỗn hợp gồm metyl {(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl})-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbamate (51mg, 0,072mmol), axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (14mg, 0,072mmol), HATU (30mg, 0,079mmol) và 0,4ml DIPEA 10% trong DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC pha đảo. Sản phẩm được chuyển thành bazơ tự do bằng cách hòa tan trong 2ml axetonitril:metanol có tỷ lệ 1:1 và đi qua ống chứa sẵn polyme được hỗ trợ carbonat. Chất rửa giải được cô đặc, đưa vào trong TFA 1% trong axetonitril:nước có tỷ lệ, làm lạnh và đông khô, thu được sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat (24mg). MS (ESI) m/z 885,8 $[M + H]^+$; 1H NMR (CD_3CN) 7,635 (s, 1H), 7,434 (m, 3H), 7,330 (m, 4H), 7,233 (m, 1H), 7,164 (m, 1H), 6,983 (m, 1H), 6,747 (m,

2H), 6,127 (m, 1H), 5,584 (d, 1H, $J = 6,4$ hz), 5,431 (m, 1H), 5,145 (m, 1H), 4,729 (s, 2H), 4,442 (m, 1H), 4,029 (m, 2H), 3,838 (m, 1H), 3,662-3,534 (m, 2H), 3,572 (s, 3H) 3,552 (s, 3H), 3,444-3,310 (m, 3H), 3,240 (s, 3H), 3,225 (s, 3H), 2,618 (m, 1H), 2,464 (m, 1H), 2,304 (m, 1H), 2,129 (m, 1H), 2,041 (m, 1H), 1,899 (m, 2H), 1,107 (d, 3H, $J = 6,4$ hz).

Ví dụ PI



Tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[(benzyloxy)carbonyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Hợp chất mong muốn thu được trong Ví dụ OF (hợp chất tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1,4,5,11-tetrahydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat) nhưng sử dụng axit (2S,5S)-1-(benzyloxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylic thay cho axit (2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylic.

Tert-butyl (2S,4S)-4-(methoxymethyl)-2-(5-{2-[(2S,5S)-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Hỗn hợp gồm prolin (830mg, 1,08mmol) và 100mg Pd/C 10% trong 20ml etanol được hydro hóa ở 1atm qua đêm. Bổ sung Pd/C 10% (300mg) và bổ sung phần chất rắn NaHCO₃ và tiếp tục hydro hóa trong 4 giờ. Lọc qua phễu lọc celit và cô đặc phần lọc dưới áp suất thấp thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu nâu tối, 722mg. Tinh chế bằng HPLC pha đảo thu được 100mg sản phẩm sạch.

Metyl {(2S,3R)-3-methoxy-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-1-oxobutan-2-yl}carbammat:

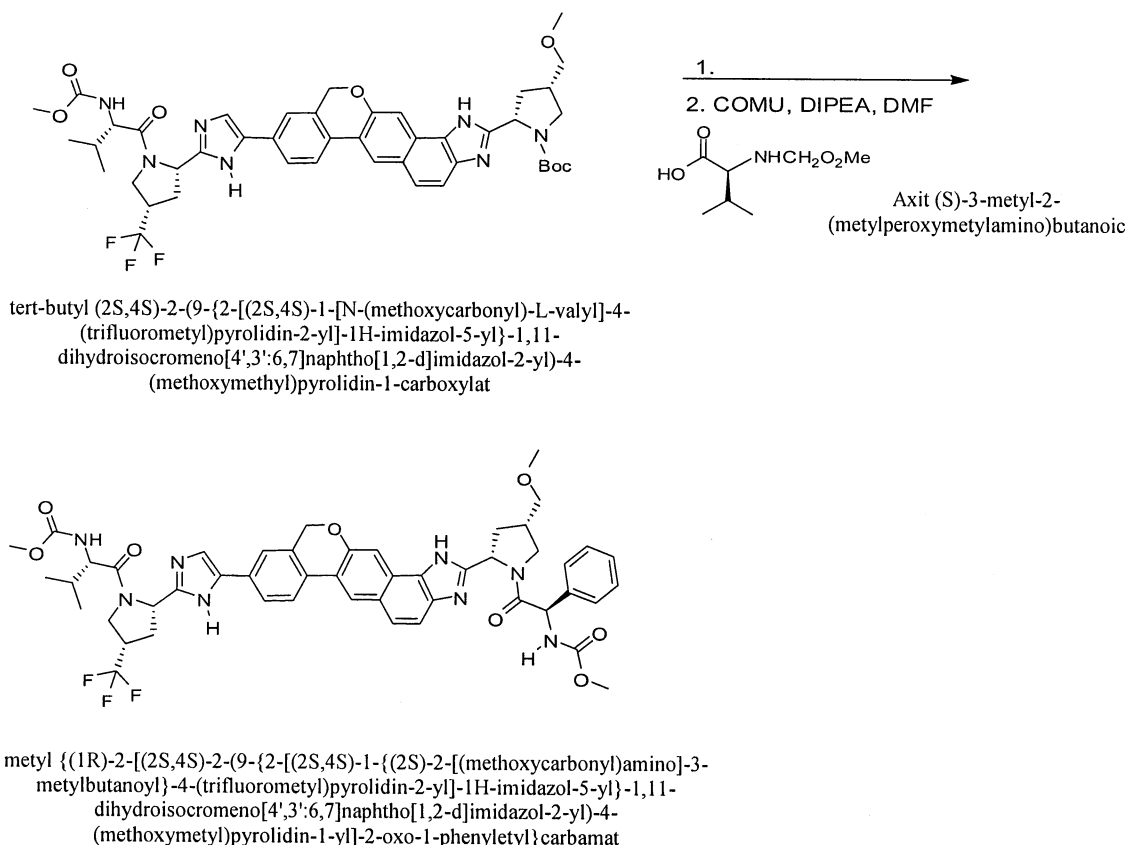
Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,4S)-4-(methoxymethyl)-2-(5-{2-[(2S,5S)-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (101mg, 0,159mmol), axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (30mg, 0,159mmol), HATU (61mg, 0,159mmol) và 2ml DIPEA 10% trong DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa được bổ sung và sản phẩm được chiết vào trong diclometan, làm khô bằng natri sunphat, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm thô được xử lý bằng 5ml HCl 1,25N trong etanol ở 50°C trong 4 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa được bổ sung và sản phẩm được chiết vào trong diclometan, làm khô bằng natri sunphat, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp (74,6mg)

Metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S,3R)-3-methoxy-2-[(methoxycarbonyl)amino]butanoyl}-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbammat:

Hỗn hợp gồm metyl {(2S,3R)-3-methoxy-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-1-oxobutan-2-yl}carbammat (74,6mg, 0,105mmol), axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-

methylbutanoic (18,5mg, 0,105mmol), HATU (44mg, 0,116mmol) và 0,6ml DIPEA 10% trong DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC pha đảo (48,1mg). MS (ESI) m/z 866,1 $[M + H]^+$.

Ví dụ PJ



Tert-butyl (2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-(trifluorometyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat:

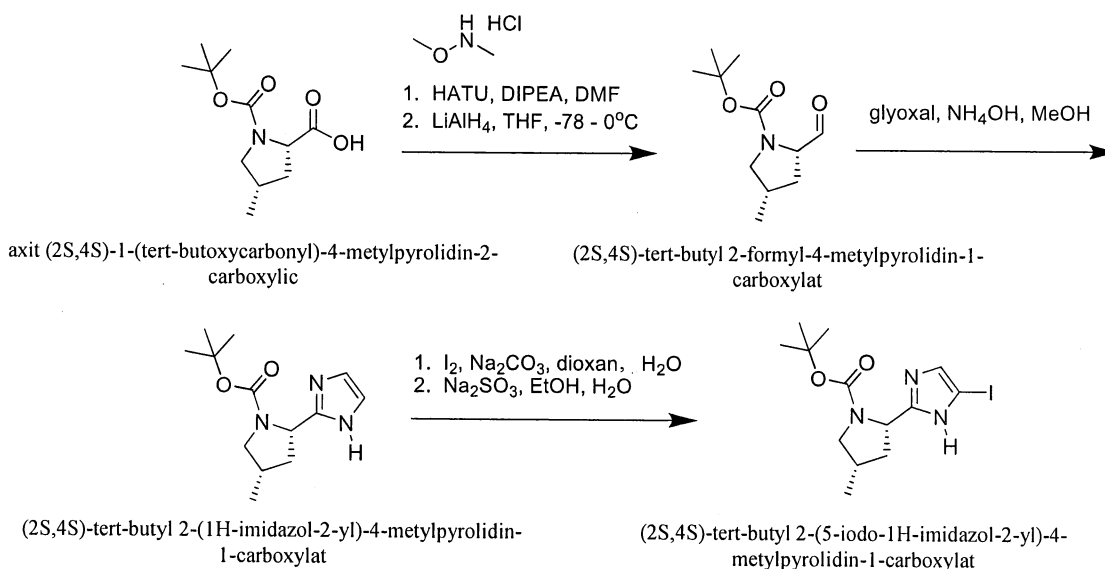
Hợp chất mong muốn được điều chế như trong Ví dụ OF đối với hợp chất tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-metylpyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat, bằng cách sử dụng axit (2S,4S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-4-(trifluorometyl)pyrrolidin-2-carboxylic thay cho axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-carboxylic và axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-carboxylic thay cho

axit (2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-5-metylpyrolidin-2-carboxylic.

Metyl {((1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}-4-(trifluorometyl)pyrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbamate:

Tert-butyl (2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-4-(triflometyl)pyrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrolidin-1-carboxylat (<0,412mmol, sản phẩm thô thu được từ bước trước đó) được xử lý bằng 6ml HCl 4N trong dioxan ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó ở 50°C trong 1 giờ. Dietyl ete (20ml) được bổ sung và phần kết tủa chứa muối hydroclorua được thu lại bằng cách lọc chân không (126mg, 0,16mmol). Nguyên liệu này được kết hợp với axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (34mg, 0,16mmol), COMU (70mg, 0,16mmol), và 1,6ml DIPEA 10% trong DMF. Sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được bổ sung nhỏ giọt vào trong 25ml dung dịch natri bicarbonat bão hòa, bằng cách khuấy và phần kết tủa thu được được thu lại bằng cách lọc chân không rồi rửa bằng 2ml nước. Sản phẩm được tinh chế, sau đó tinh chế lại bằng HPLC pha đảo (3,5mg). MS (ESI) m/z 938,1 $[M + H]^+$.

Ví dụ PK



(2S,4S)-tert-butyl 2-formyl-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat:

Hỗn hợp gồm axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-methylpyrrolidin-2-carboxylic (5,2g, 22,7mmol), O,N-dimethylhydroxylamin hydroclorua (2,4g, 24,9mmol), HATU (10,4g, 27,2mmol) và DIPEA (9,5ml, 54,5mmol) trong 114mL DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chiết hỗn hợp vào trong etyl axetat rồi rửa bằng bicarbonat bão hòa và nước, làm khô bằng natri sunphat, lọc, và cô đặc. Sau đó hòa tan trong diethyl ete (100ml) rồi rửa bằng nước để loại bỏ cặn DMF, làm khô, lọc, rồi cô đặc thu được lớp dầu màu vàng nhạt (5,30g, 19,5mmol) (2S,4S)-tert-butyl 2-(methoxy(metyl)carbamoyl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat.

(2S,4S)-tert-butyl 2-(methoxy(metyl)carbamoyl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (5,30g, 19,5mmol) được hòa tan trong 120ml THF, làm lạnh xuống -78°C và được xử lý bằng liti aluminium hydrit (1M trong THF, 19,5ml, 19,5mmol) nhỏ giọt qua phễu. Sau 1 giờ, hỗn hợp được thiết lập ở nhiệt độ 0°C và giữ ở nhiệt độ đó trong 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung 50ml dung dịch chứa 3,0g KHSO_4 trong nước, loại bỏ khỏi bể đá, và khuấy 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm được chiết 3 lần bằng 75ml etyl axetat rồi rửa bằng dung dịch NaCl. Làm khô pha hữu cơ bằng natri sunphat, lọc, rồi cô đặc, thu được sản phẩm thô (2S,4S)-tert-butyl 2-formyl-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (4,89g).

(2S,4S)-tert-butyl 2-(1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat:

Dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl 2-formyl-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (4,89g, 22,9mmol), amoni hydroxit (17ml) và nước (17ml) được bổ sung nhỏ giọt, glyoxal (40% trong nước, 14,6ml, 128mmol) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung dung dịch natri bicarbonat bão hòa (100ml) và chiết hỗn hợp 4 lần bằng 75ml diclometan. Rửa pha hữu cơ bằng nước, làm khô bằng natri sunphat, lọc rồi cô đặc, và sau đó tinh chế bằng sắc ký trên silicagel, thu được tổng cộng 3,76g sản phẩm.

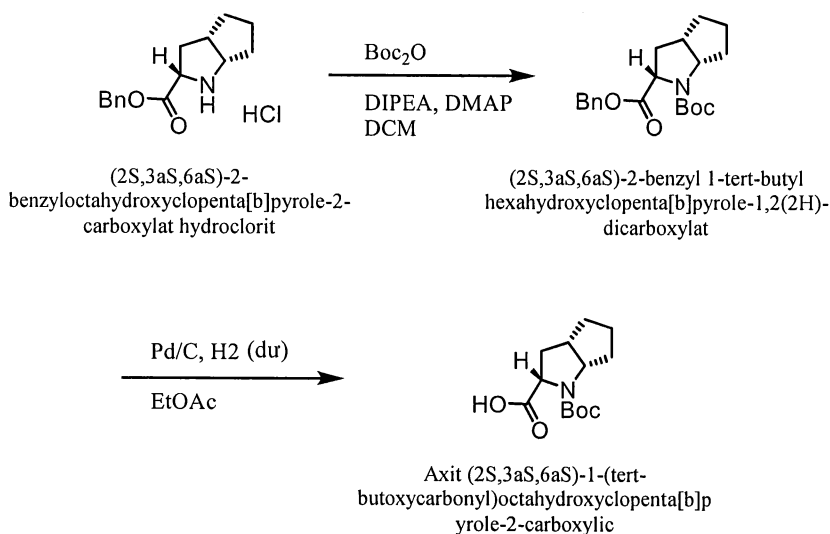
(2S,4S)-tert-butyl 2-(5-iodo-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat:

Hỗn hợp gồm (2S,4S)-tert-butyl 2-(1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (1,0g, 3,97mmol), iodin (2,22g, 8,75mmol) và natri carbonat (1,3g,

12,31mmol) trong 20ml dioxan và 13,25ml nước được bao phủ trong lá kim loại và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp với etyl axetat và được xử lý bằng natri thiosunphat 10% (5ml) và khuấy trong 10 phút. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch NaCl, và sau đó chiết lại pha lỏng bằng etyl axetat. Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng natri sunphat, lọc rồi cô đặc, thu được sản phẩm thô (2S,4S)-tert-butyl 2-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-carboxylat (2,25g) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl 2-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-carboxylat (2,25g, 4,4mmol) trong 18ml etanol và 18ml nước được xử lý bằng natri sunfit (5,59g, 44,4mmol) và làm nóng đến 90 °C qua đêm. Hỗn hợp được phân thành hai pha gồm etyl axetat và nước. Chiết pha lỏng bằng lượng lớn etyl axetat và rửa pha hữu cơ kết hợp bằng dung dịch NaCl, làm khô bằng natri sunphat, lọc, cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel, thu được 766mg (2S,4S)-tert-butyl 2-(5-iodo-1H-imidazol-2-yl)-4-metylpyrrolidin-1-carboxylat.

Ví dụ PL



(2S,3aS,6aS)-2-benzyl 1-tert-butyl hexahydrocyclopenta[b]pyrrole-1,2(2H)-dicarboxylat:

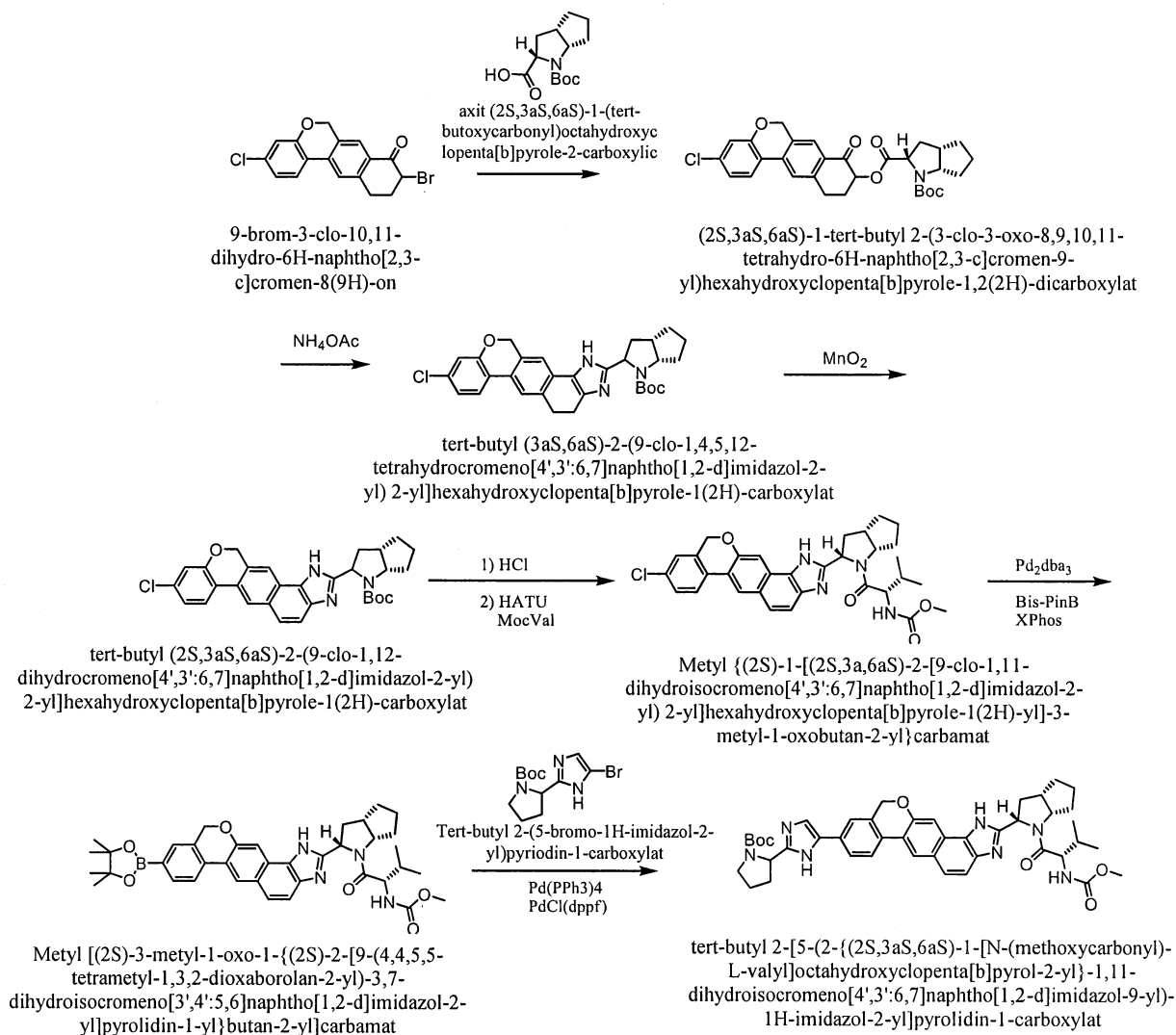
Dung dịch chứa (2S,3aS,6aS)-2-benzyl 1-tert-butyl hexahydrocyclopenta[b]pyrrole-1,2(2H)-dicarboxylat (4,70g, 16,68mmol) trong metylen clorua (42ml) được bổ sung di-tert-butyl dicarbonat (7,28g, 33,36mmol) N,N-diisopropyletylamin (5,82ml, 33,36mmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (0,20g,

1,67mmol). Khuấy dung dịch trong không khí trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành, cô đặc phản ứng trong chân không, pha loãng trong ethyl axetat, rồi rửa bằng HCl 1N. Lớp lỏng được chiết lại 2 lần bằng ethyl axetat và làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng natri sunphat, lọc rồi cô đặc. Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký silicagel (5-40% ethyl axetat trong hexan), thu được (2S,3aS,6aS)-2-benzyl 1-tert-butyl hexahydroxyclopenta[b]pyrole-1,2(2H)-dicarboxylat được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) m/z 368,47 $[M + Na]^+$.

Axit (2S,3aS,6aS)-1-(tert-butoxycarbonyl)octahydroxyclopenta[b]pyrole-2-carboxylic:

Bổ sung paladi 10% trên carbon (1,77g) vào vào bình đáy tròn 250ml có thanh khuấy chứa (2S,3aS,6aS)-2-benzyl 1-tert-butyl hexahydroxyclopenta[b]pyrole-1,2(2H)-dicarboxylat (5,76g, 16,68mmol). Đổ ethanol vào hỗn hợp và làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và nạp đầy bằng 3 lần khí hydro. Khuấy huyền phù ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện có khí hydro trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành, lọc hỗn hợp phản ứng qua phễu lọc celit rồi cô đặc, thu được axit (2S,3aS,6aS)-1-(tert-butoxycarbonyl)octahydroxyclopenta[b]pyrole-2-carboxylic (4,45g, >99%). MS (ESI) m/z 256,21 $[M + H]^+$.

Ví dụ PM

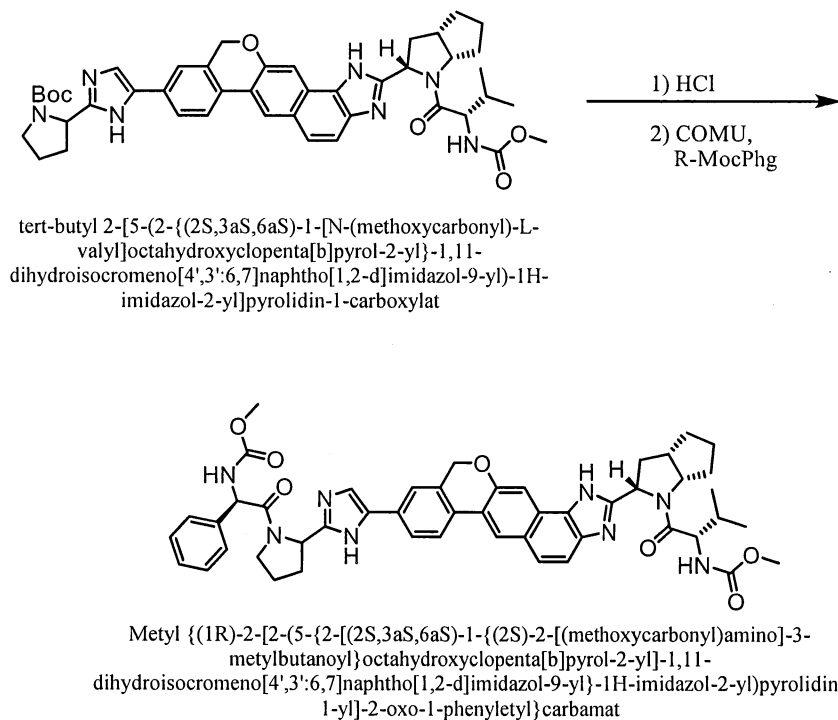


Tert-butyl 2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]octahydroxyclopenta[b]pyrol-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat:

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như tert-butyl (2R)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-3,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat thay thế axit (2S,3aS,6aS)-1-(tert-butoxycarbonyl)octahydroxyclopenta[b]pyrole-2-carboxylic cho phản ứng alkyl hóa ban đầu của 9-brom-3-clo-10,11-dihydro-6H-naphtho[2,3-c]cromen-8(9H)-on. Các phản ứng trong quy trình tổng hợp tert-butyl 2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]octahydroxyclopenta[b]pyrol-2-yl)-1,11-

dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrolidin-1-carboxylat cho sản lượng sản phẩm tương tự như trong quy trình tổng hợp tert-butyl (2R)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrolidin-2-yl))-3,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrolidin-1-carboxylat. MS (ESI) m/z 774,1 $[M + H]^+$.

Ví dụ PN

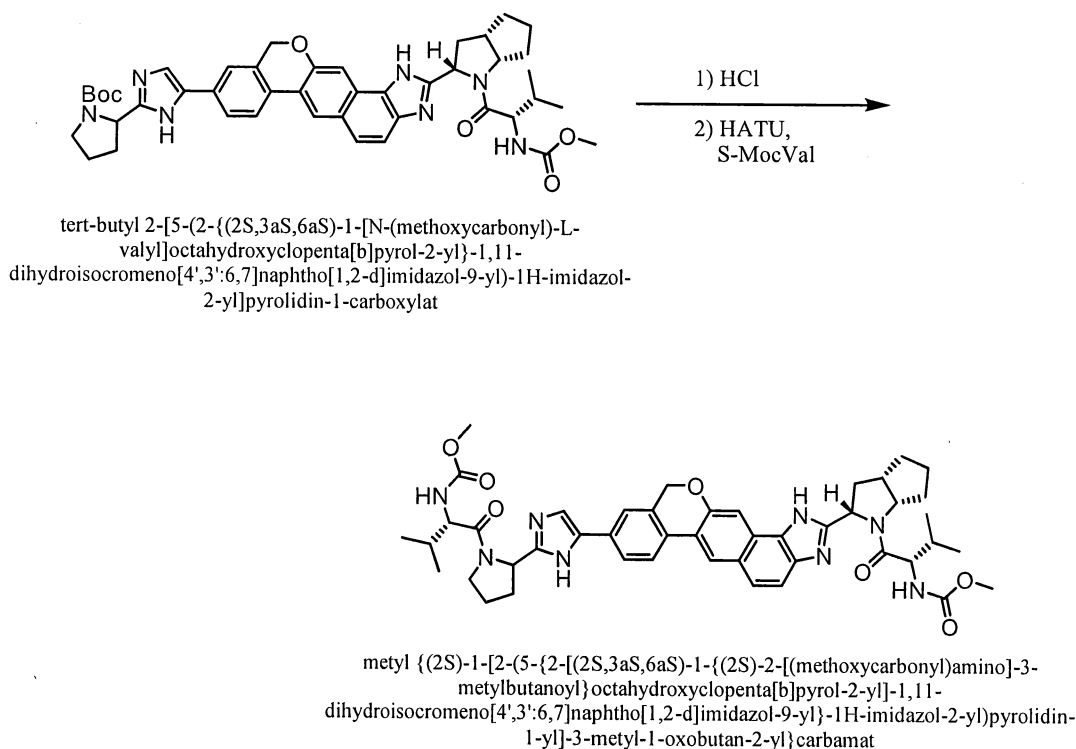


Methyl (5-((1R)-2-[2-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)octahydrocyclopenta[b]pyrol-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethyl} carbamat:

Bổ sung HCl (4M trong 1,4-dioxan, 1,24ml, 4,9mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]octahydrocyclopenta[b]pyrol-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrolidin-1-carboxylat (0,128g, 0,165mmol) trong hỗn hợp gồm CH₂Cl₂ (1,6ml) và MeOH (0,33ml). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ rồi cô đặc đến khô. Hòa tan chất trung gian trong CH₂Cl₂ (1,6ml). Sau đó bổ sung axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylacetic (0,052g, 0,25mmol) và DIPEA (0,087ml, 0,496mmol) vào dung dịch. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống -40°C (nhiệt độ bên

ngoài, bể chứa MeCN/CO₂(rắn)). Sau đó bổ sung COMU (0,113g, 0,265mmol) và nâng nhiệt độ dung dịch lên 0°C trong 1,5 giờ. Sau khi hoàn thành bằng LCMS, pha loãng dung dịch với DMF rồi cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (cột Gemini, 10-47% MeCN/H₂O với 0,1% TFA) và các phần mong muốn được kết hợp. Cô đặc dung dịch cho đến khi chỉ còn lại lớp lỏng và bổ sung từ từ bicarbonat lỏng (bão hòa) cho đến khi dung dịch thành bazơ. Hệ huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và lọc. Làm khô lớp chất rắn thu được trong chân không, thu được methyl {(1R)-2-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate (0,068g, 48%). MS (ESI) *m/z* 865,7 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8,44 – 8,30 (m, 1H), 8,02 – 7,82 (m, 2H), 7,81 – 7,58 (m, 4H), 7,50 – 7,11 (m, 6H), 7,09 – 6,83 (m, 2H), 5,72 – 5,45 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 5,34 – 5,28 (m, 1H), 5,22 (s, 3H), 4,69 – 4,64 (m, 1H), 4,26 – 4,19 (m, 1H), 4,03 – 3,98 (m, 1H), 3,96 – 3,91 (m, 1H), 3,66 (d, 4H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,88 – 2,83 (m, 1H), 2,58 – 2,48 (m, 1H), 2,27 – 2,12 (m, 4H), 2,11 – 2,00 (m, 3H), 2,00 – 1,89 (m, 2H), 1,77 – 1,72 (m, 1H), 1,31 – 1,04 (m, 3H), 0,93 (d, 6H).

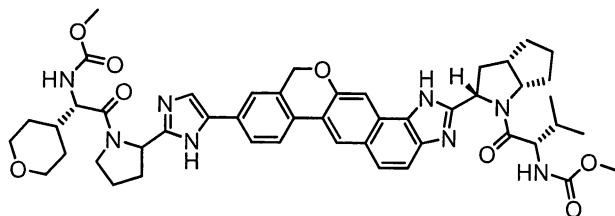
Ví dụ PO



Metyl {(2S)-1-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamát:

Bổ sung HCl (4M trong 1,4-dioxan, 0,29ml, 1,16mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 2-[5-(2-{(2S,3aS,6aS)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-yl})-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat (0,030g, 0,039mmol) trong hỗn hợp gồm CH₂Cl₂ (0,39ml) và MeOH (0,078ml). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ rồi cô đặc đến khô. Hòa tan chất trung gian trong CH₂Cl₂ (0,39ml). Bổ sung axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (0,007g, 0,043mmol) và DIPEA (0,020ml, 0,116mmol) vào dung dịch. Bổ sung HATU (0,018g, 0,047mmol) rồi khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành, pha loãng dung dịch với DMF rồi cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (cột Gemini, 10-47% MeCN/H₂O với 0,1% TFA) và các phần mong muốn được kết hợp và đông khô, thu được metyl {(2S)-1-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamát (0,010g, 31%). MS (ESI) *m/z* 832,2 [M + H]⁺.

Ví dụ PP



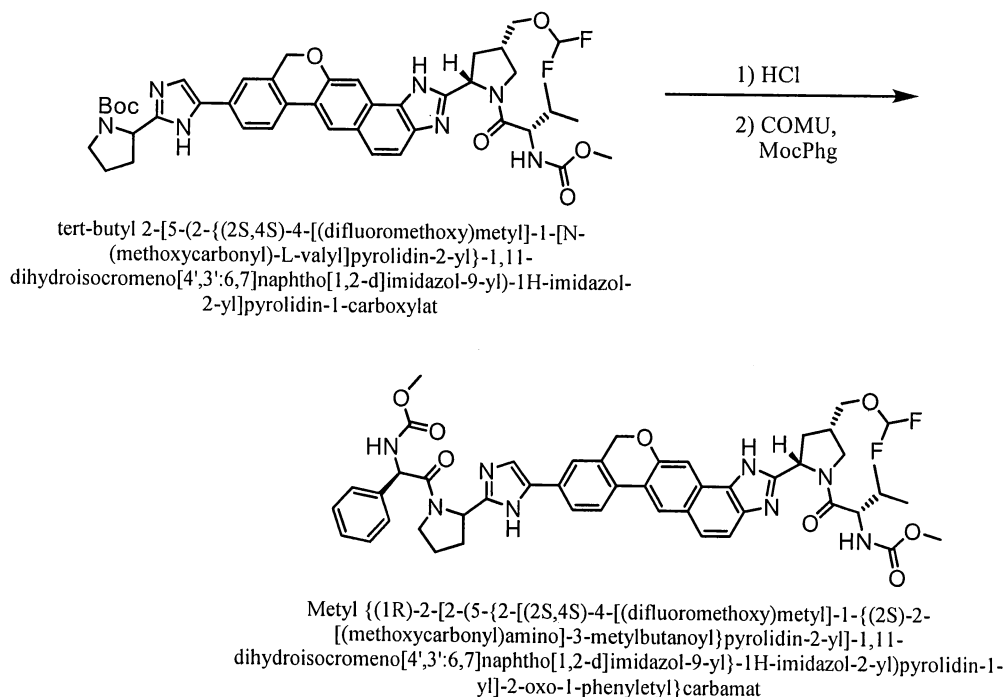
metyl [(1S)-2-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl]carbamát

Metyl [(1S)-2-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-yl]-1,11-

dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl]carbamát:

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như methyl {(2S)-1-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}octahydroxyclopenta[b]pyrol-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamát, thay thế axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl) axetic cho axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic, thu được methyl [(1S)-2-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}octahydroxyclopenta[b]pyrol-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl]carbamát (0,039, 56%). MS (ESI) m/z 874,34 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,58 (s, 2H), 8,26 – 8,08 (m, 2H), 7,96 – 7,75 (m, 4H), 7,65 – 7,54 (m, 5H), 5,36 – 5,11 (m, 4H), 4,34 – 4,04 (m, 4H), 3,97 – 3,79 (m, 4H), 3,65 (s, 4H), 3,53 – 3,44 (m, 2H), 2,68 – 2,47 (m, 4H), 2,32 – 2,02 (m, 7H), 1,95 – 1,82 (m, 3H), 1,77 – 1,54 (m, 4H), 1,49 – 1,24 (m, 5H), 1,10 – 0,99 (m, 3H), 0,92 – 0,85 (m, 4H).

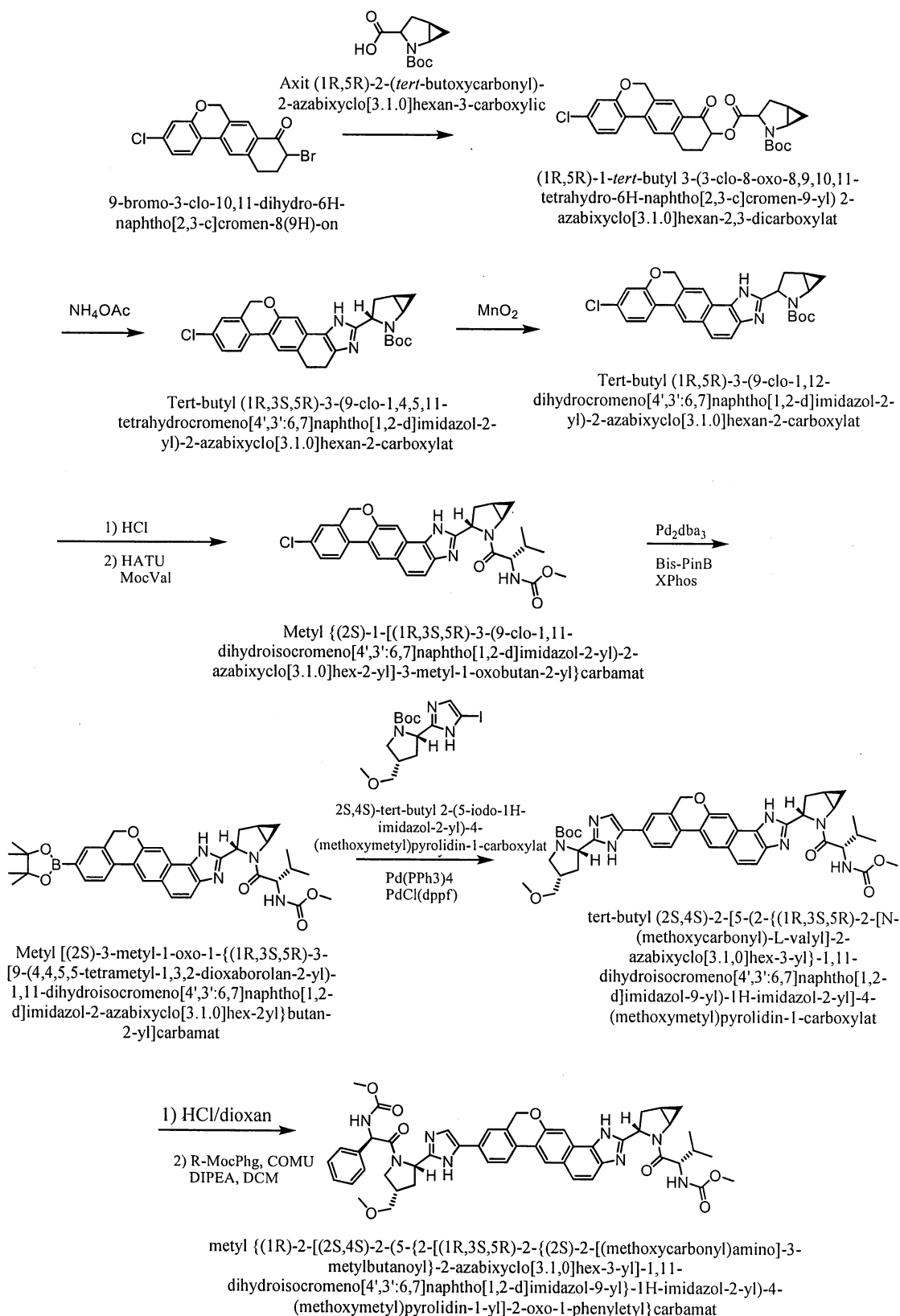
Ví dụ PQ



Tert-butyl 2-[5-(2-((2S,4S)-4-[(difluoromethoxy)methyl]-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat:

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như tert-butyl 2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]octahydroxyclopenta[b]pyrrol-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat thay thế axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-((difluoromethoxy)methyl)pyrrolidin-2-carboxylic cho phản ứng alkyl hóa lúc đầu của 9-brom-3-clo-10,11-dihydro-6H-naphtho[2,3-c]cromen-8(9H)-on. Các phản ứng trong quy trình tổng hợp tert-butyl 2-[5-(2-((2S,4S)-4-[(difluoromethoxy)methyl]-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat cho sản lượng sản phẩm tương tự như trong quy trình tổng hợp tert-butyl 2-[5-(2-((2S,3aS,6aS)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]octahydroxyclopenta[b]pyrrol-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat. MS (ESI) m/z 815,04 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,58 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,96 – 7,85 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 – 7,38 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 6,46 (t, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,39 – 5,36 (m, 1H), 5,31 – 5,28 (m, 2H), 4,43 – 4,36 (m, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 3H), 3,75 – 3,62 (m, 7H), 3,51 – 3,47 (m, 1H), 3,18 – 3,11 (m, 2H), 2,93 – 2,83 (m, 2H), 2,75 – 2,69 (m, 1H), 2,47 – 2,36 (m, 2H), 2,23 – 2,09 (m, 3H), 2,01 – 1,94 (m, 2H), 0,87 (dd, 6H).

Ví dụ PR



Tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-[(1R,3S,5R)-2-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat:

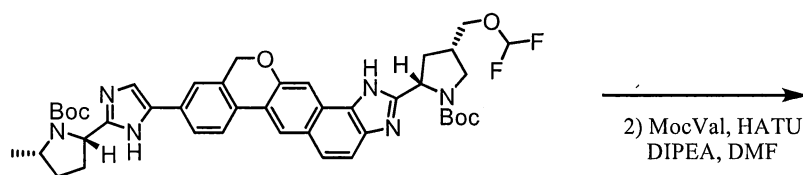
Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như tert-butyl (2R)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl))-3,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat thay thế axit (1R,5R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-2-azabixyclo[3.1,0]hexan-3-carboxylic cho phản ứng alkyl hóa lúc đầu của 9-brom-3-clo-10,11-dihydro-6H-naphtho[2,3-c]cromen-8(9H)-on, và thay thế (2S,4S)-tert-butyl 2-(5-iodo-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat cho phản ứng bắt cặp Suzuki-Miyara. Các phản ứng trong quy trình tổng hợp tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((1R,3S,5R)-2-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-2-azabixyclo[3.1,0]hex-3-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat cho sản lượng sản phẩm tương tự như trong quy trình tổng hợp tert-butyl (2R)-2-[5-(2-((2S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl))-3,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat. MS (ESI) m/z 791,0 $[M + H]^+$.

metyl ((1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(1R,3S,5R)-2-((2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl})-2-azabixyclo[3.1,0]hex-3-yl])-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbamate: Dung dịch chứa tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((1R,3S,5R)-2-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-2-azabixyclo[3.1,0]hex-3-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,060g, 0,076mmol) trong hỗn hợp gồm CH_2Cl_2 (0,76ml) và MeOH (0,15ml) được bổ sung HCl (4M trong 1,4-dioxan, 0,570ml, 2,28mmol). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ rồi cô đặc đến khô.

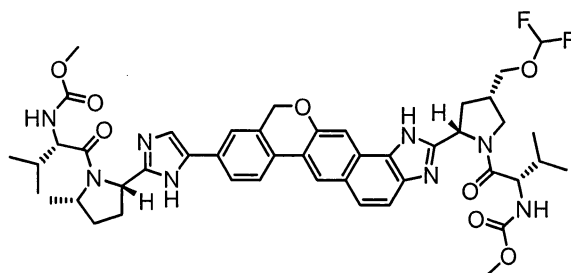
Hòa tan chất trung gian tan trong CH_2Cl_2 (0,76ml). Axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (0,024g, 0,114mmol) và DIPEA (0,040ml, 0,228mmol) được bổ sung vào dung dịch. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống -40°C (nhiệt độ bên ngoài, bể chứa $\text{MeCN}/\text{CO}_2(\text{s})$). COMU (0,052g, 0,122mmol) sau đó được bổ sung rồi nâng nhiệt độ dung dịch lên 0°C trong 1,5 giờ. Sau khi hoàn thành bằng LCMS, pha loãng dung dịch với DMF rồi cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC điều chế (Cột Gemini, 10-45% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ với 0,1% TFA) và

đông khô, thu được methyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(1R,3S,5R)-2-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate (0,028g, 42%). MS (ESI) m/z 881,8 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,45 – 8,33 (m, 1H), 8,02 – 7,94 (m, 1H), 7,91 – 7,75 (m, 2H), 7,72 – 7,67 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59 – 7,34 (m, 6H), 7,09 – 6,91 (m, 2H), 5,62 – 5,38 (m, 2H), 5,29 (t, 1H), 5,24 – 5,09 (m, 3H), 4,61 (d, 1H), 4,37 – 4,26 (m, 1H), 3,83 – 3,73 (m, 1H), 3,69 – 3,56 (m, 6H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 3,20 – 3,11 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,63 – 2,50 (m, 2H), 2,47 – 2,34 (m, 2H), 2,29 – 2,13 (m, 2H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,37 – 1,23 (m, 3H), 1,19 – 1,10 (m, 1H), 1,03 – 0,78 (m, 7H).

Ví dụ PS



tert-butyl (2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-[(difluoromethoxy)methyl]pyrrolidin-1-carboxylat



methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(difluoromethoxy)methyl]-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

Tert-butyl (2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-[(difluoromethoxy)methyl]pyrrolidin-1-carboxylat:

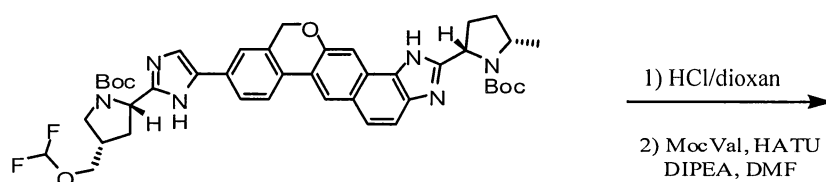
Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat thay thế axit (2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylic cho phản ứng alkyl hóa lúc đầu của 3-(2-bromaxetyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-on, và thay thế axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-((difluoromethoxy)methyl)pyrrolidin-2-carboxylic cho phản ứng alkyl hóa khác trong quy trình. Các phản ứng trong quy trình tổng hợp tert-butyl (2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-((difluoromethoxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat cho sản lượng sản phẩm tương tự như trong quy trình tổng hợp tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat. MS (ESI) m/z 772,03 $[M + H]^+$.

Metyl { (2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(difluoromethoxy)methyl]-1-((2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat:

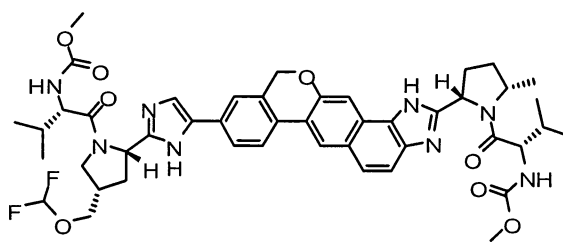
Bổ sung HCl (4M trong 1,4-dioxan, 0,788ml, 3,15mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-[(difluoromethoxy)methyl]pyrrolidin-1-carboxylat (0,081g, 0,105mmol) trong hỗn hợp gồm CH_2Cl_2 (1,05ml) và MeOH (0,210ml). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ rồi cô đặc đến khô. Hòa tan chất trung gian trong CH_2Cl_2 (1,05ml). Bổ sung axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic (0,040g, 0,231mmol) và DIPEA (0,055ml, 0,315mmol) vào dung dịch. Bổ sung HATU (0,176g, 0,462mmol) và khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành, pha loãng dung dịch với DMF rồi cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (cột Gemini, 10-45% MeCN/H₂O với 0,1% TFA) và các phần mong muốn được kết hợp. Cô đặc dung dịch đến khi chỉ còn lớp lỏng và bổ sung từ từ bicarbonat lỏng (bão hòa) đến khi dung dịch

chuyển sang bazơ. Hệ huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và lọc. Làm khô lớp chất rắn thu được trong chân không, thu được methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(difluoromethoxy)methyl]-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat (0,025g, 27%). MS (ESI) m/z 886,1 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,49 – 8,25 (m, 2H), 8,08 – 7,82 (m, 2H), 7,79 – 7,27 (m, 5H), 6,45 (t, 1H), 5,36 – 5,26 (m, 1H), 5,22 – 5,07 (m, 3H), 4,78 – 4,49 (m, 2H), 4,45 – 4,19 (m, 3H), 4,16 – 4,05 (m, 2H), 3,99 – 3,92 (m, 1H), 3,85 – 3,71 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,88 – 2,70 (m, 2H), 2,69 – 2,49 (m, 2H), 2,42 – 2,26 (m, 2H), 2,23 – 2,10 (m, 2H), 2,07 – 1,87 (m, 3H), 1,51 (d, 2H), 1,34 – 1,20 (m, 2H), 1,17 – 0,76 (m, 12H).

Ví dụ PT



tert-butyl (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-[(difluoromethoxy)methyl]pyrrolidin-1-carboxylat



methyl {(2S)-1-[(2S,4S)-4-[(difluoromethoxy)methyl]-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat

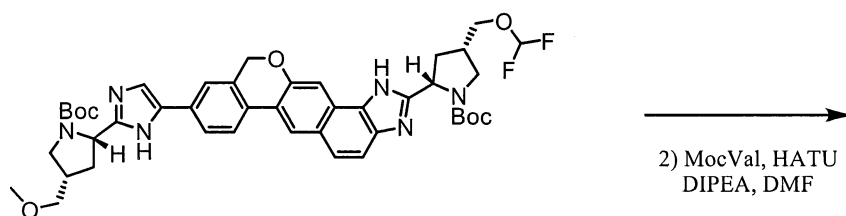
Tert-butyl (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-[(difluoromethoxy)methyl]pyrrolidin-1-carboxylat:

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat thay thế axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-((difluoromethoxy)methyl)pyrrolidin-2-carboxylic cho phản ứng alkyl hóa lúc đầu của 3-(2-bromaxetyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-on, và thay thế axit (2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylic cho phản ứng alkyl hóa khác trong quy trình. Các phản ứng trong quy trình tổng hợp tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-((difluoromethoxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat cho sản lượng sản phẩm tương tự như trong quy trình tổng hợp tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat. MS (ESI) m/z 772,31 $[M + H]^+$.

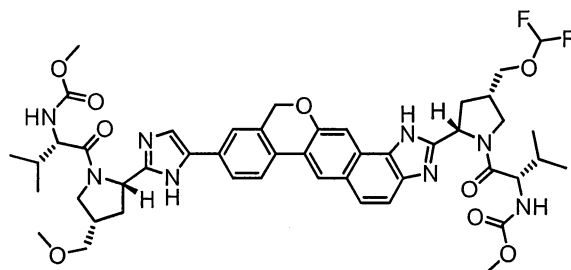
Methyl {(2S)-1-[(2S,4S)-4-[(difluoromethoxy)methyl]-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-((2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl])-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat: tert-butyl (2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl])-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-((difluoromethoxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,057g, 0,074mmol) trong hỗn hợp gồm CH_2Cl_2 (0,739ml) và MeOH (0,148ml) được bổ sung HCl (4M trong 1,4-dioxan, 0,555ml, 2,218mmol). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ rồi cô đặc đến khô. Hòa tan chất trung gian trong CH_2Cl_2 (0,739ml). Bổ sung axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic (0,028g, 0,163mmol) và DIPEA (0,039ml, 0,222mmol) được bổ sung vào dung dịch. HATU (0,124g, 0,325mmol) và khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành, pha loãng dung dịch với DMF rồi cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC điều chế (cột Gemini, 10-46% MeCN/ H_2O với 0,1% TFA) và các phần mong muốn được kết hợp và đông khô, thu được methyl {(2S)-1-[(2S,4S)-4-[(difluoromethoxy)methyl]-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-((2S)-2-

[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate (0,011g, 17%). MS (ESI) m/z 886,1 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,67 – 8,51 (m, 1H), 8,26 – 8,11 (m, 1H), 8,04 – 7,75 (m, 3H), 7,69 – 7,58 (m, 2H), 6,43 (t, 1H), 5,41 – 5,15 (m, 4H), 4,48 – 3,90 (m, 6H), 3,82 (s, 1H), 3,71 – 3,57 (m, 5H), 3,53 – 3,43 (m, 1H), 3,20 – 3,01 (m, 2H), 2,92 – 2,63 (m, 3H), 2,60 – 2,25 (m, 4H), 2,15 – 1,86 (m, 4H), 1,57 (d, 3H), 1,24 (d, 2H), 1,07 (dd, 2H), 0,98 – 0,77 (m, 9H).

Ví dụ PU



tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[(difluoromethoxy)methyl]pyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylate



methyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-4-[(difluoromethoxy)methyl]-1-((2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

Tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[(difluoromethoxy)methyl]pyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylate:

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự như tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-

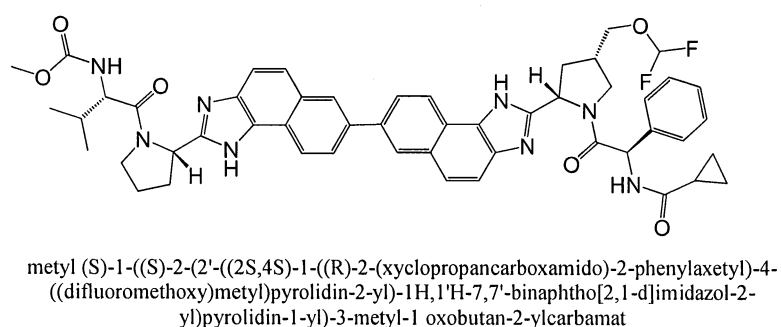
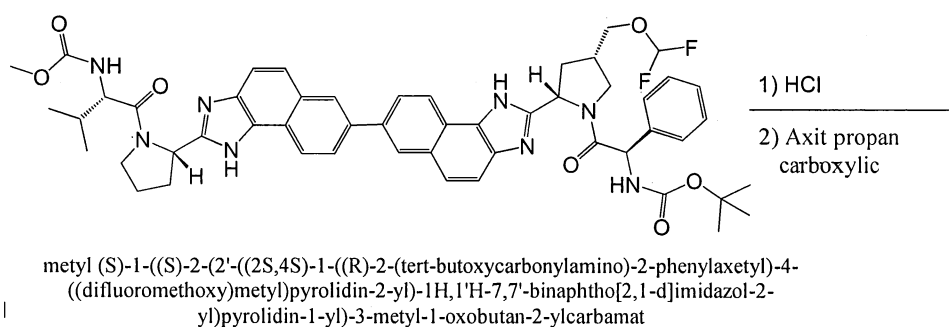
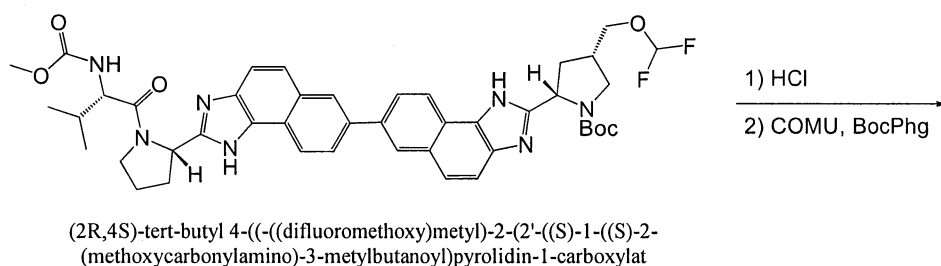
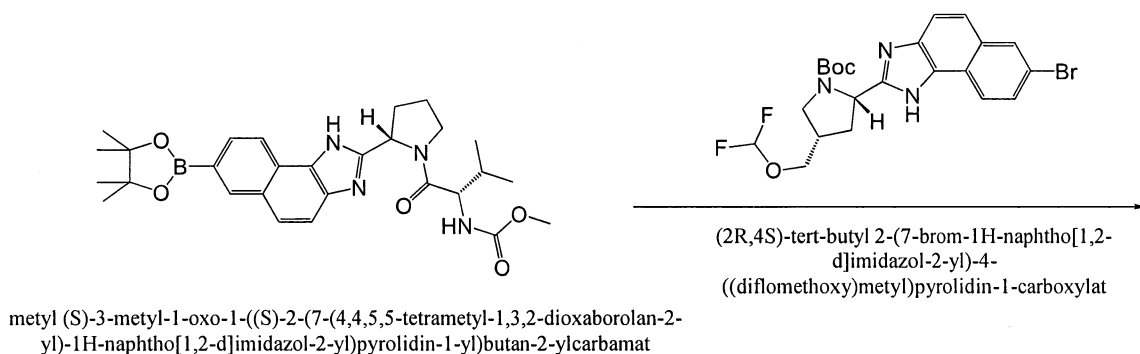
(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat thay thế axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-carboxylic cho phản ứng alkyl hóa lúc đầu của 3-(2-bromaxetyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-on, và thay thế axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-((diflomethoxy)metyl)pyrrolidin-2-carboxylic cho phản ứng alkyl hóa khác trong quy trình. Các phản ứng trong quy trình tổng hợp tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-((diflomethoxy)metyl)pyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat cho sản phẩm tương tự như trong quy trình tổng hợp tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-metylpyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat. MS (ESI) m/z 801,1 $[M + H]^+$.

Metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(difluoromethoxy)metyl]-1-((2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamit:

Bổ sung HCl (4M trong 1,4-dioxan, 0,862ml, 3,446mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-((diflomethoxy)metyl)pyrrolidin-2-yl)-1,11 dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,092g, 0,115mmol) trong hỗn hợp gồm CH_2Cl_2 (1,15ml) và MeOH (0,230ml). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ rồi cô đặc đến khô. Hòa tan chất trung gian trong CH_2Cl_2 (1,149ml). Bổ sung axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (0,044g, 0,253mmol) và DIPEA (0,060ml, 0,345mmol) vào dung dịch. Bổ sung HATU (0,192g, 0,505mmol) và khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành, pha loãng dung dịch với DMF rồi cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC điều chế (cột Gemini, 10-45% MeCN/ H_2O với 0,1% TFA) và các phần mong muốn được kết hợp. Cô đặc dung dịch đến khi chỉ còn lớp lỏng và bổ sung bicarbonat lỏng (bão hòa) từ từ đến khi dung dịch chuyển sang bazơ. Hệ huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và lọc. Làm khô lớp chất rắn thu được trong chân không, thu được metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-

[(difluoromethoxy)methyl]-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl]-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate (0,042g, 40%). MS (ESI) m/z 916,30 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,55 – 8,25 (m, 1H), 8,15 – 7,85 (m, 2H), 7,83 – 7,26 (m, 5H), 6,44 (t, 1H), 5,37 – 5,02 (m, 4H), 4,47 – 4,35 (m, 1H), 4,33 – 4,18 (m, 3H), 4,15 – 3,90 (m, 3H), 3,81 – 3,45 (m, 11H), 3,39 (s, 3H), 2,90 – 2,27 (m, 5H), 2,22 – 1,92 (m, 4H), 1,12 – 0,73 (m, 13H).

Ví dụ PV



Metyl (S)-1-((S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)-4-((difluoromethoxy)metyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[2,1-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát:

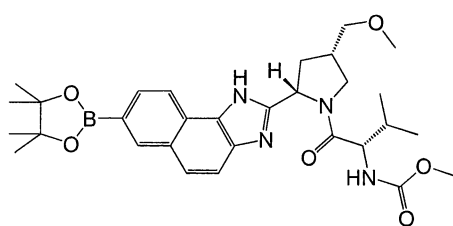
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như đã sử dụng để điều chế methyl (R)-2-((2S,4S)-4-(methoxymethyl)-2-(2'-((1R,3S,5R)-2-((S)-3-methyl-2-methoxycarbonylamino)butanoyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate, sử dụng methyl (S)-3-methyl-1-oxo-1-((S)-2-(7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate và (2R,4S)-tert-butyl 2-(7-brom-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-((difluoromethoxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylate trong phản ứng liên kết ngang Suzuki-Miyaura, thu được methyl (S)-1-((S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-phenylacetyl)-4-((difluoromethoxy)methyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[2,1-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (0,203g, 56%). MS (ESI) m/z 944,10 $[M + H]^+$.

Methyl (S)-1-((S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-(cyclopropanecarboxamido)-2-phenylacetyl)-4-((difluoromethoxy)methyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[2,1-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate:

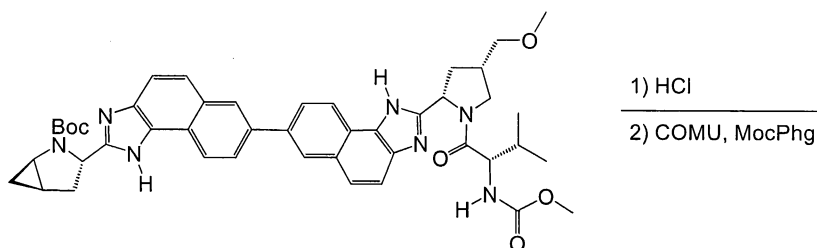
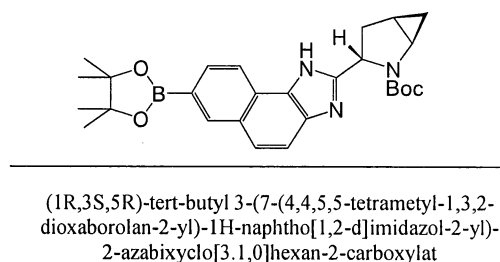
Bổ sung HCl (2,15ml, 4N trong 1,4-dioxane, 8,6mmol) vào dung dịch chứa methyl (S)-1-((S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-phenylacetyl)-4-((difluoromethoxy)methyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[2,1-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (0,203g, 0,215mmol) trong hỗn hợp gồm DCM (2,15ml) và MeOH (0,43mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng thô được cô đặc trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong DMF (2,15ml), DIPEA (0,15m, 0,861mmol), axit propan carboxylic (0,020ml, 0,258mmol), và HATU (0,123g, 0,323mmol). Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua phin lọc, tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC điều chế (cột Gemini, 10-52% MeCN/H₂O với 0,1% TFA) và các phần mong muốn được kết hợp. Cô đặc dung dịch đến khi chỉ còn lớp lỏng và bổ sung bicarbonat lỏng (bão hòa) từ từ đến khi dung dịch chuyển sang bazơ. Hệ huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và lọc. Làm khô lớp chất rắn thu được trong chân không, thu được methyl (S)-1-((S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-(cyclopropanecarboxamido)-2-phenylacetyl)-4-((difluoromethoxy)methyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[2,1-d]imidazol-2-

yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1 oxobutan-2-ylcarbamát (0,098g, 50%). MS (ESI) m/z 911,7 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,68 – 8,50 (m, 2H), 8,42 – 8,23 (m, 2H), 8,14 – 7,90 (m, 2H), 7,86 – 7,67 (m, 3H), 7,62 – 7,51 (m, $J = 6,2$ Hz, 2H), 7,49 – 7,39 (m, $J = 15,3, 7,6$ Hz, 2H), 6,86 – 6,01 (m, 5H), 5,83 – 5,67 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,49 – 5,33 (m, 2H), 4,64 – 4,18 (m, 3H), 4,13 – 3,92 (m, 2H), 3,87 – 3,76 (m, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,89 – 2,22 (m, 7H), 2,19 – 2,00 (m, 3H), 1,77 – 1,48 (m, 2H), 1,11 – 0,85 (m, 7H), 0,80 – 0,68 (m, $J = 4,5$ Hz, 2H).

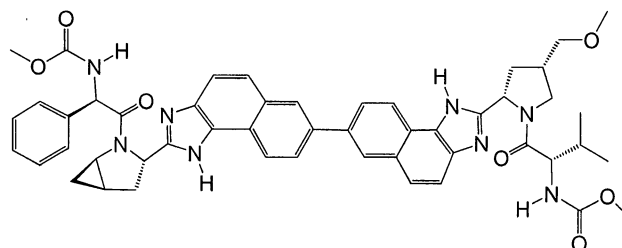
Ví dụ PW



metyl (S)-1-((2S,4S)-4-(methoxymetyl)-2-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát



(1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[2,1-d]imidazol-2-yl)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylát

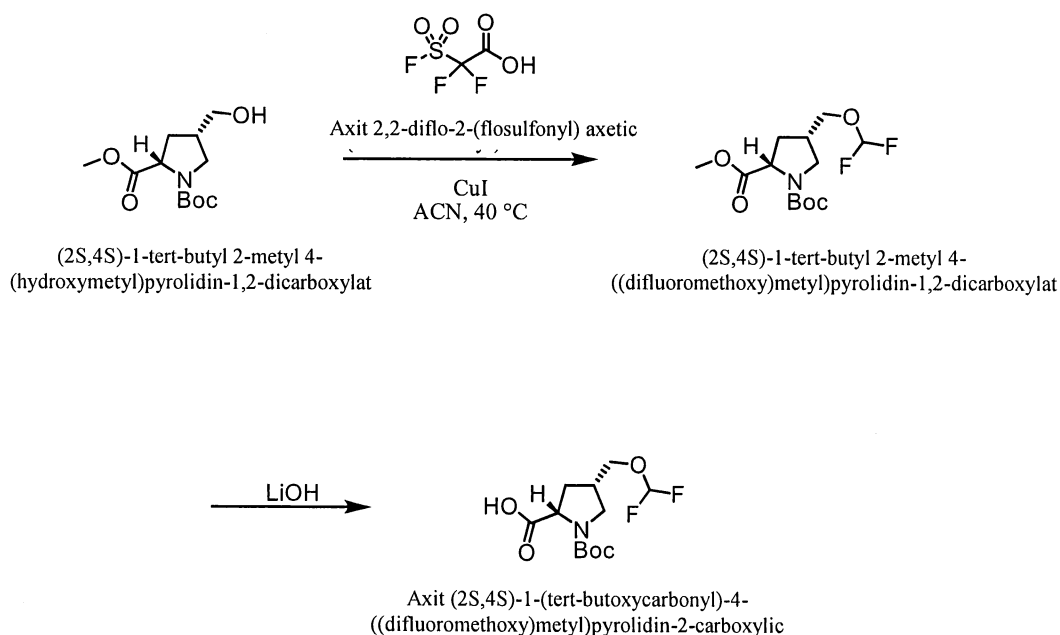


metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((1R,3S,5R)-2-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[2,1-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát

Metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((1R,3S,5R)-2-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetyl)-2-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[2,1-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbamát:

Hợp chất này được điều chế bằng quy trình tương tự như đã sử dụng để điều chế methyl (R)-2-((2S,4S)-4-(methoxymethyl)-2-(2'-((1R,3S,5R)-2-((S)-3-methyl-2-methoxycarbonylamino)butanoyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenylethylcarbamate, sử dụng methyl (S)-1-((2S,4S)-4-(methoxymethyl)-2-(7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate và (1R,3S,5R)-tert-butyl 3-(7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylate trong phản ứng liên kết ngang Suzuki-Miyaura, thu được methyl (S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((1R,3S,5R)-2-((R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylethyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaphtho[2,1-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (0,048g, 27%). MS (ESI) m/z 877,71 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,68 – 8,50 (m, 2H), 8,42 – 8,23 (m, 2H), 8,14 – 7,90 (m, 2H), 7,86 – 7,67 (m, 3H), 7,62 – 7,51 (m, $J = 6,2$ Hz, 2H), 7,49 – 7,39 (m, $J = 15,3, 7,6$ Hz, 2H), 6,86 – 6,01 (m, 5H), 5,83 – 5,67 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,49 – 5,33 (m, 2H), 4,64 – 4,18 (m, 3H), 4,13 – 3,92 (m, 2H), 3,87 – 3,76 (m, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,89 – 2,22 (m, 7H), 2,19 – 2,00 (m, 3H), 1,77 – 1,48 (m, 2H), 1,11 – 0,85 (m, 7H), 0,80 – 0,68 (m, $J = 4,5$ Hz, 2H).

Ví dụ PX



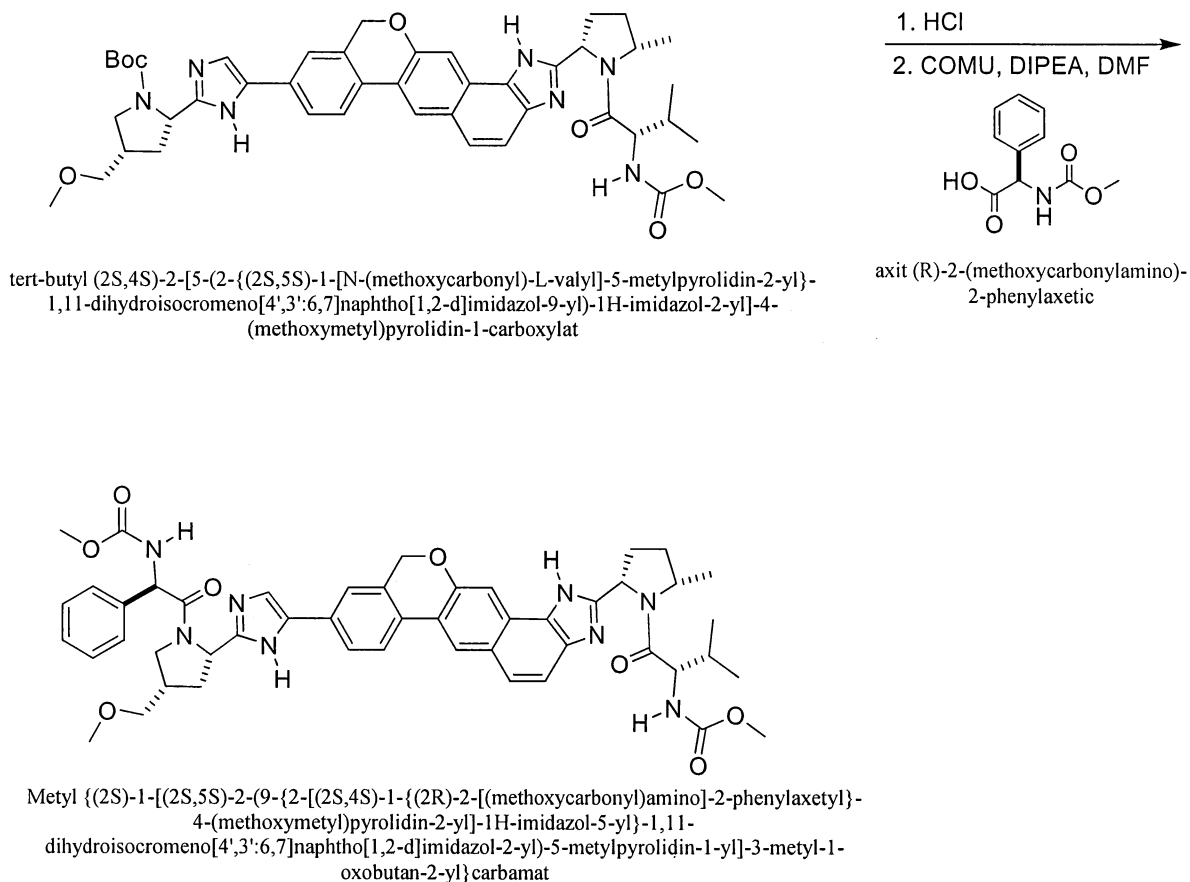
(2S,4S)-1-tert-butyl 2-metyl 4-((difluoromethoxy)metyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat:

Nạp (2S,4S)-1-tert-butyl 2-metyl 4-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (3,33g, 12,84mmol), CuI (0,489g, 2,56mmol), và axetonitril khan (57,1ml) vào bình đáy tròn. Đun nóng phản ứng lên 45°C (bên ngoài, bể dầu). Bổ sung axit 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetic (2,655ml, 25,68mmol) ở 45°C trong 30 phút qua bơm ống. Đun nóng phản ứng trong 30 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng được theo dõi bởi TLC, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng trong EtOAc rồi rửa bằng natri bicarbonat (lỏng). Lớp bicarbonat được chiết lại bằng etyl axetat 2 lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl, làm khô bằng natri sunphat, lọc rồi cô đặc. Cặn thu được còn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (10 đến 40% EtOAc/Hexan), thu được (2S,4S)-1-tert-butyl 2-metyl 4-((diflomethoxy)metyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (2,41g, 61%). MS (ESI) m/z 210,21 $[M + H - Boc]^+$.

Axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-((difluoromethoxy)metyl)pyrrolidin-2-carboxylic:

Bổ sung LiOH (2,5M lỏng, 15,6ml, 38,9mmol) vào dung dịch chứa (2S,4S)-1-tert-butyl 2-metyl 4-((diflomethoxy)metyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (2,41g, 7,79mmol) trong hỗn hợp gồm THF (39ml) và MeOH (15,6ml). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành bằng TLC, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl lỏng (1N). Chiết sản phẩm mong muốn bằng CH₂Cl₂ (3 lần). Làm khô phần hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc, thu được axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-((diflomethoxy)metyl)pyrrolidin-2-carboxylic (2,4g, 99%). MS (ESI) m/z 294,96 $[M - H]^-$. ¹H-NMR: 400 MHz, (axeton-d₆) δ (hỗn hợp của rotomer): 6,50 (t, 1H), 4,36-4,17 (m, 1H), 3,93 (d, 2H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,26-3,12 (m, 1H), 2,72-2,41 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Ví dụ PY

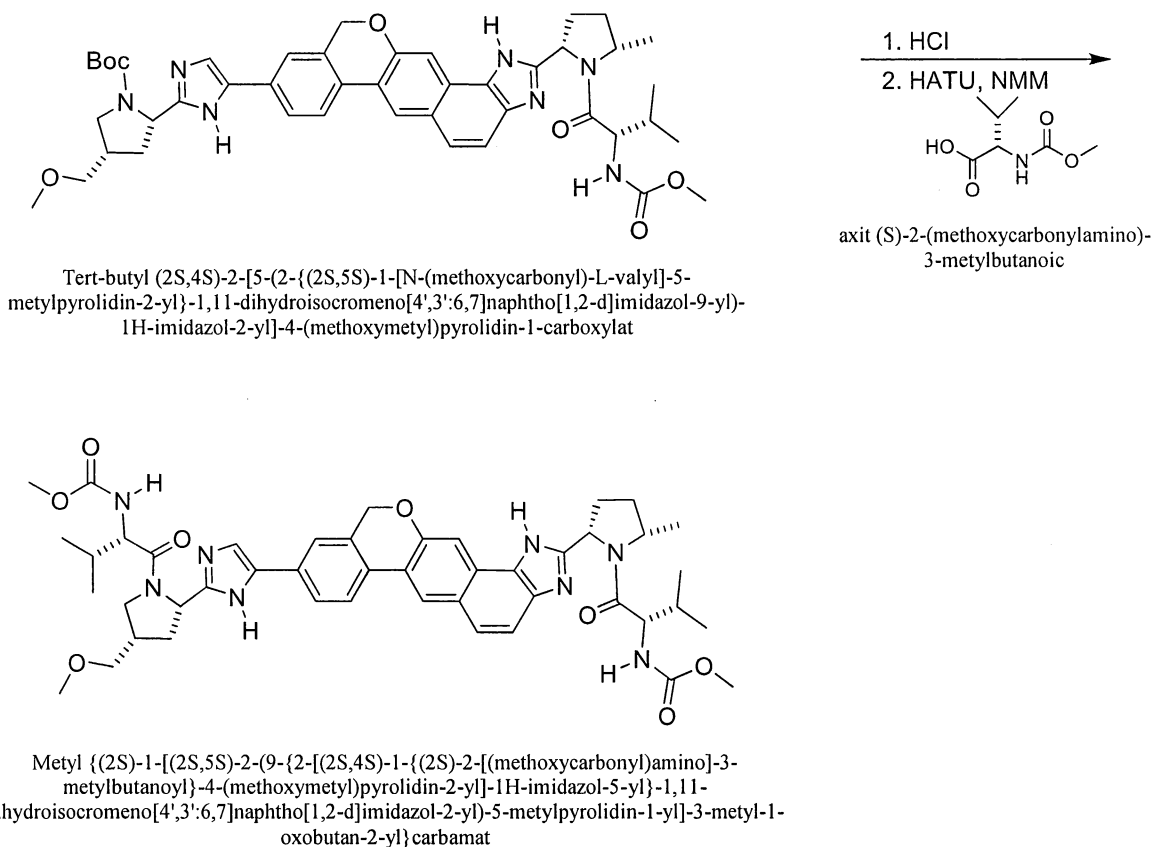


Metyl ((2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-((2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylacetate)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat:

Dung dịch chứa tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (150mg, 0,19mmol) trong HCl 1,25N trong EtOH (3ml) được khuấy qua đêm sau đó đun nóng lên 50°C trong 3 giờ. Cô đặc phản ứng rồi hòa tan phần chất thô trong DMF (2ml). Dung dịch này được bổ sung dung dịch chứa axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (52mg, 0,25mmol) và COMU (90mg, 0,21mmol). Bổ sung vào dung dịch thu được diisopropyletylamin (0,099ml, 0,57mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được dập tắt bằng HCl 1N (0,200ml) và tinh chế bằng HPLC. Sau khi đông khô, muối TFA được hòa tan trong EtOAc rồi rửa bằng NaHCO₃

bão hòa. Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 rồi cô đặc. Hỗn hợp bazơ tự do được hòa tan trong $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ và đông khô, thu được metyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylaxetyl}-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-metylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat (65mg, 39%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{49}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_8$: 882,4; phát hiện $[\text{M}+1]^+$: 884,1. Định chuẩn đoán ở NMR ^1H NMR (CD_3OD): 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91-7,01 (m, 10H), 3,62 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,56 (d, 3H), 1,03 (d, 3H), 0,94 (d, 3H).

Ví dụ PZ

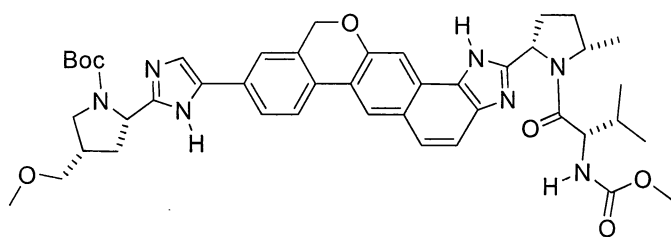


Metyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-metylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat:

Dung dịch tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-metylpyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (100mg,

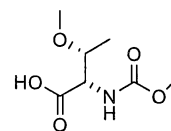
0,13mmol) trong HCl 1,25N trong EtOH (3ml) được đun nóng lên 50°C trong 3 giờ và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (34mg, 0,20mmol), HATU (54mg, 0,14mmol) và DMF (1,3ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt N-metylmorpholin (0,043ml, 0,39mmol). Sau 3 giờ, dập tắt phản ứng bằng HCl 1N (0,100ml) và sau đó tinh chế bằng HPLC, thu được methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-metylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat (91mg, 82%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₆H₅₆N₈O₈: 848,4; phát hiện [M+1]⁺: 850,2.

Ví dụ QA

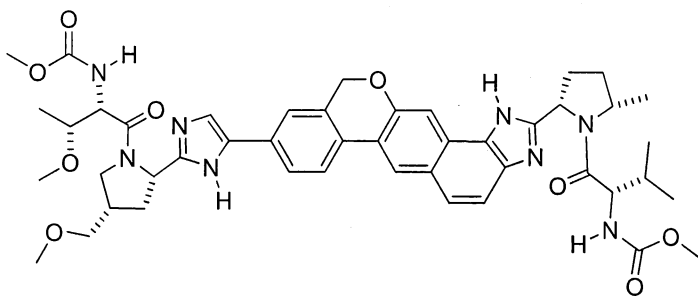


Tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-metylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat

1. HCl
2. HATU, NMM, DMF



axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic



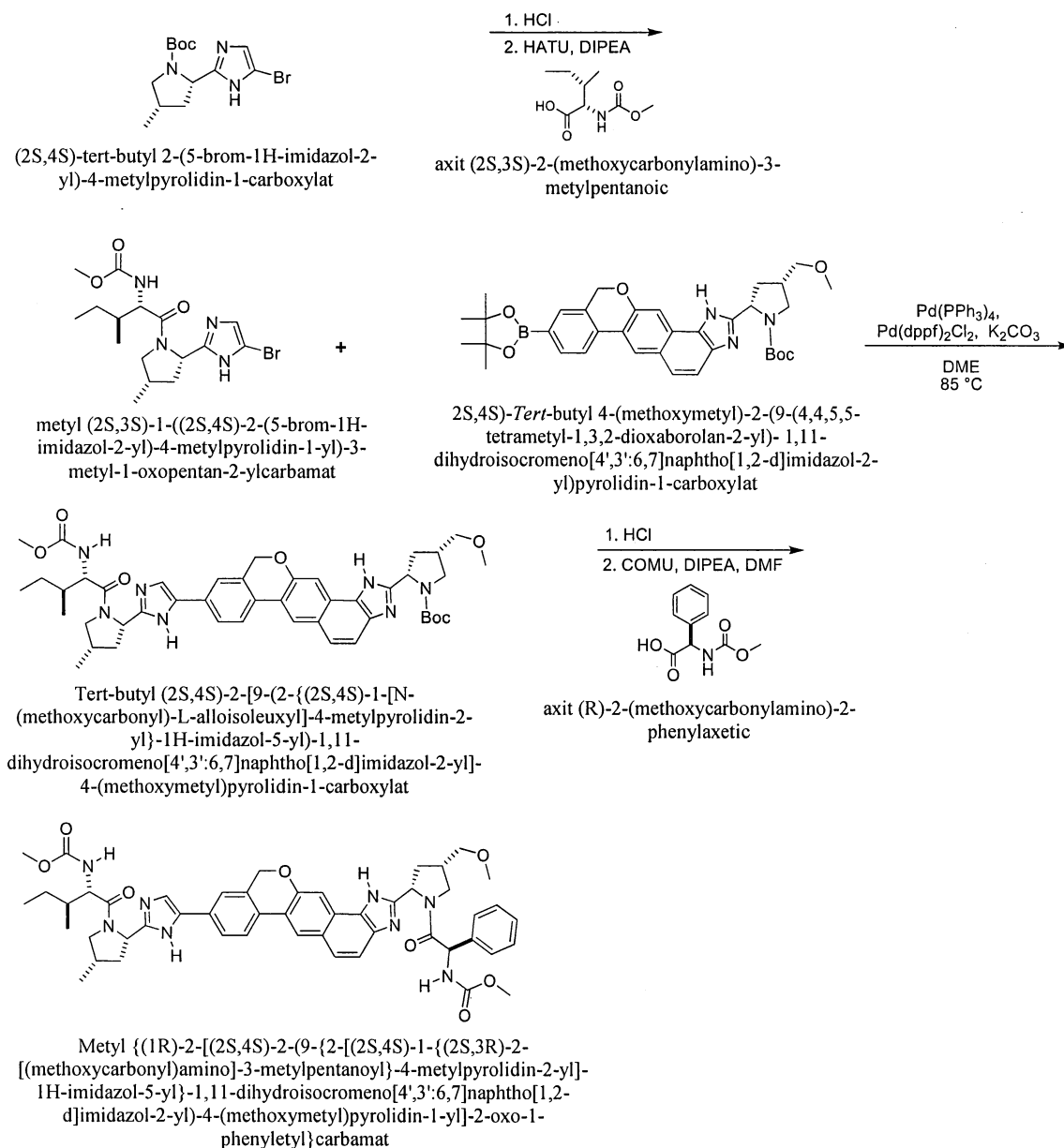
Metyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S,3S)-3-methoxy-2-[(methoxycarbonyl)amino]butanoyl}-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-metylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat

Metyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S,3S)-3-methoxy-2-[(methoxycarbonyl)amino]butanoyl}-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-metylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat:

Dung dịch tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (119mg, 0,15mmol) trong HCl 1,25N trong EtOH (3ml) được đun nóng lên 50°C trong 3 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (43mg, 0,23mmol), HATU (63mg, 0,17mmol) và DMF (2ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt N-metylmorpholin (0,050ml, 0,45mmol). Sau 3 giờ, dập tắt phản ứng bằng HCl 1N (0,100ml) và sau đó tinh chế bằng HPLC, thu được methyl

{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3S)-3-methoxy-2-[(methoxycarbonyl)amino]butanoyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl})-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate (76mg, 59%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₆H₅₆N₈O₉: 864,4; phát hiện [M+1]⁺: 866,1.

Ví dụ QB



Dung dịch (2S,4S)-tert-butyl 2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (100mg, 0,13mmol) trong HCl 1,25N trong EtOH (15ml) được đun nóng lên 50°C trong 3 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (2S,3S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylpentanoic (625mg, 3,30mmol), HATU (1,05g, 2,77mmol) và DMF (10ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt DIPEA (1,33ml, 7,62mmol). Sau 2 giờ, đổ hỗn hợp vào trong dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và sau đó chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng tiếp bằng LiCl 5% lỏng và dung dịch NaCl. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế

cặn thô bằng sắc ký cột silica (30 đến 90% 10%MeOH/EtoAc với Hexan) thu được methyl (2S,3S)-1-((2S,4S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxopentan-2-ylcarbamate (932mg, 81%).

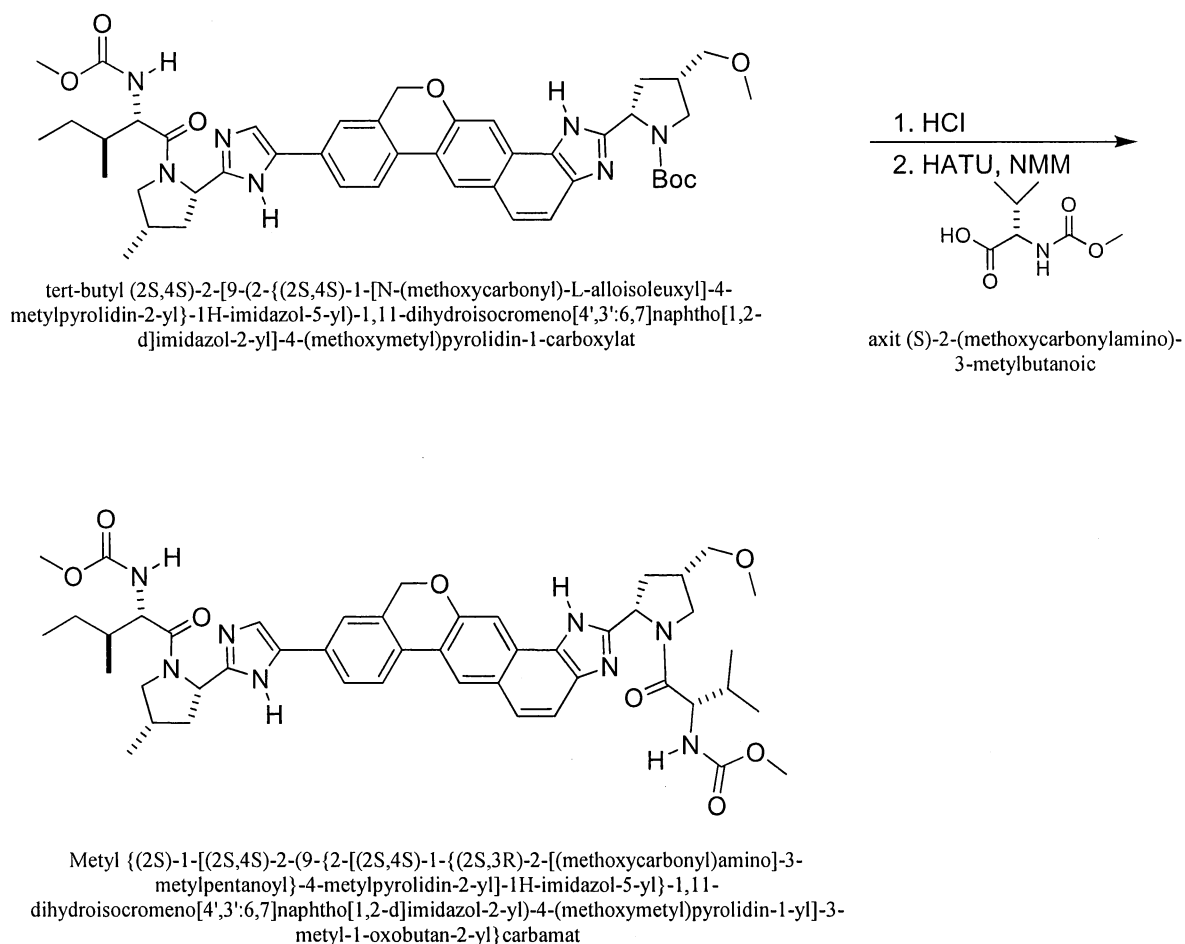
Tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-alloisoleuxyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylate: (2S,4S)-Tert-butyl 4-(methoxymethyl)-2-(9-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylate (856mg, 1,4mmol), methyl (2S,3S)-1-((2S,4S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxopentan-2-ylcarbamate (932mg, 2,1mmol), Pd(PPh₃)₄ (162mg, 0,14mmol), PdCl₂(dppf)₂ (102mg, 0,14mmol), và K₂CO₃ (2M trong nước, 2,31ml, 4,62mmol) được kết hợp trong DMSO (8ml) và dioxan (8ml). Hỗn hợp bằng cách sục khí argon trong 10 phút rồi đun nóng lên 95°C trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh, pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột silica (1% đến 20% MeOH/EtOAc), thu được tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-alloisoleuxyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylate (701mg, 62%).

Methyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S,3R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylpentanoyl}-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate:

Dung dịch chứa tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-alloisoleuxyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylate (218mg, 0,27mmol) trong HCl 1,25N trong EtOH (3ml) được đun nóng lên 50°C trong 3 giờ. Cô đặc phản ứng rồi hòa tan phần

chất thô trong DMF (3ml). Bổ sung vào dung dịch này dung dịch chứa axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (73mg, 0,35mmol) và COMU (127mg, 0,30mmol). Bổ sung diisopropyletylamin (0,141ml, 0,81mmol) vào dung dịch thu được. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được dập tắt bằng HCl 1N (0,200ml) và tinh chế bằng HPLC. Sau khi đông khô, muối TFA được hòa tan trong EtOAc rồi rửa bằng NaHCO₃ bão hòa. Làm khô pha hữu cơ bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Sau đó lớp bazơ tự do được hòa tan trong MeCN/H₂O và đông khô, thu được methyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S,3R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylpentanoyl}-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl}carbamate: (121mg, 50%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₅₀H₅₆N₈O₈: 896,4; phát hiện [M+1]⁺: 897,5.

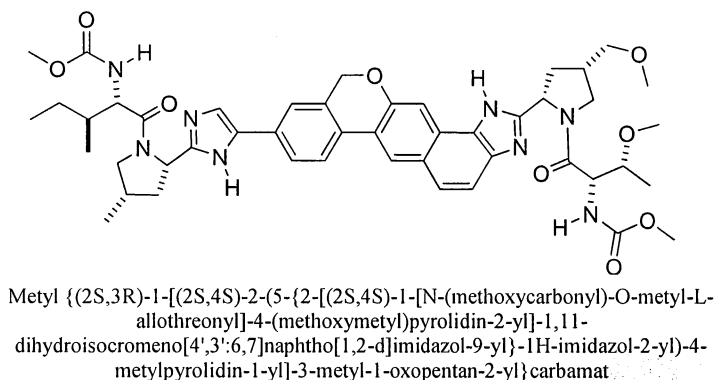
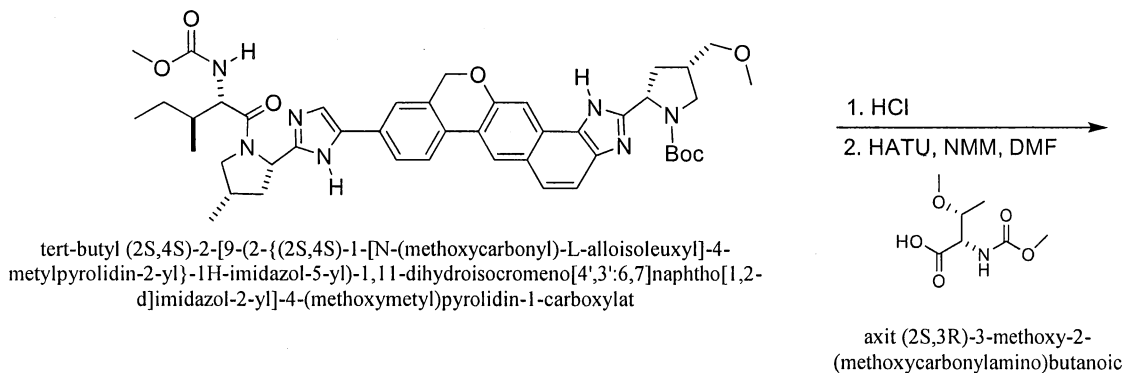
Ví dụ QC



Metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S,3R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylpentanoyl}-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat:

Tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-{(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-alloisoleuxyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl}-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (105mg, 0,13mmol) trong HCl 1,25N trong EtOH (3ml) được đun nóng lên 50°C trong 3 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic (32mg, 0,18mmol), HATU (59mg, 0,16mmol) và DMF (1,3ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt N-metylmorpholin (0,043ml, 0,39mmol). Sau 3 giờ, dập tắt phản ứng bằng HCl 1N (0,100ml) và sau đó tinh chế bằng HPLC, thu được metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S,3R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylpentanoyl}-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat (80mg, 71%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₅₈N₈O₈: 862,4; phát hiện [M+1]⁺: 864,2.

Ví dụ QD

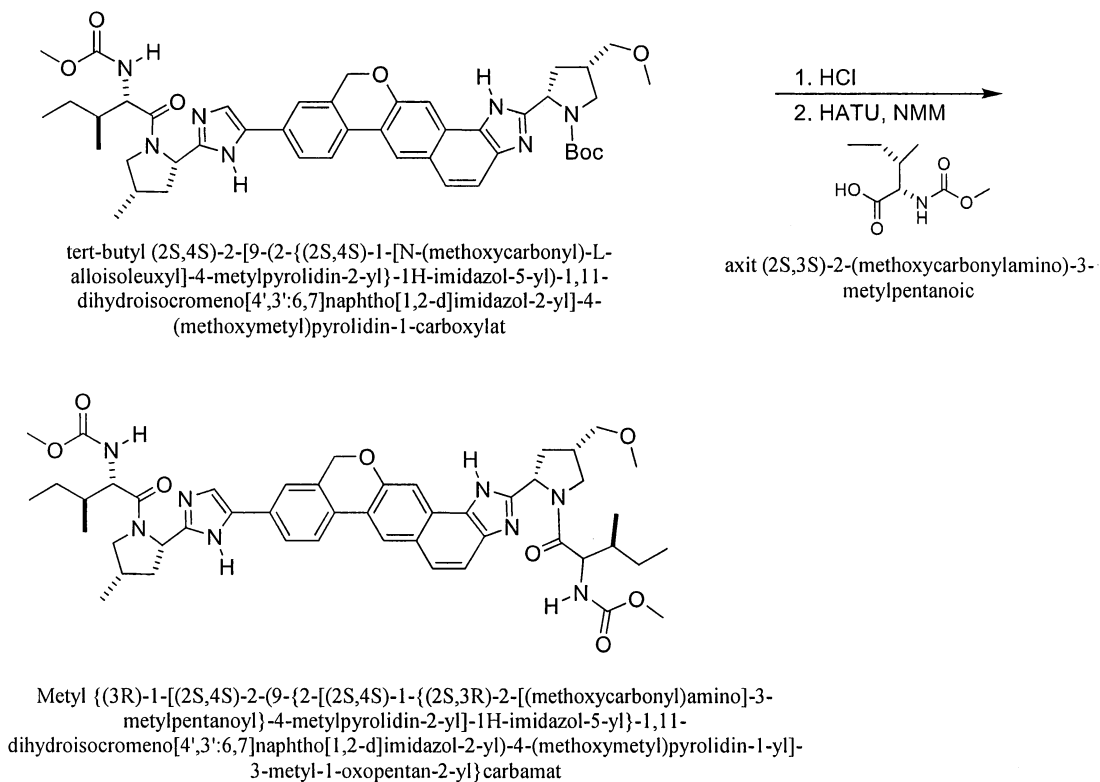


Metyl {(2S,3R)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-O-metyl-L-allothreonyl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxopentan-2-yl} carbamat:

Tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-alloisoleuxyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (105mg, 0,13mmol) trong HCl 1,25N trong EtOH (3ml) được đun nóng lên 50°C trong 3 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (35mg, 0,18mmol), HATU (59mg, 0,16mmol) và DMF (1,3ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt N-metylmorpholin (0,043ml, 0,39mmol). Sau 3 giờ, dập tắt phản ứng bằng HCl 1N (0,100ml) và sau đó tinh chế bằng HPLC, thu được metyl {(2S,3R)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-O-metyl-L-allothreonyl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxopentan-2-yl} carbamat (92mg, 81%).

LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₅₈N₈O₉: 878,4; phát hiện [M+1]⁺: 879,3.

Ví dụ QE

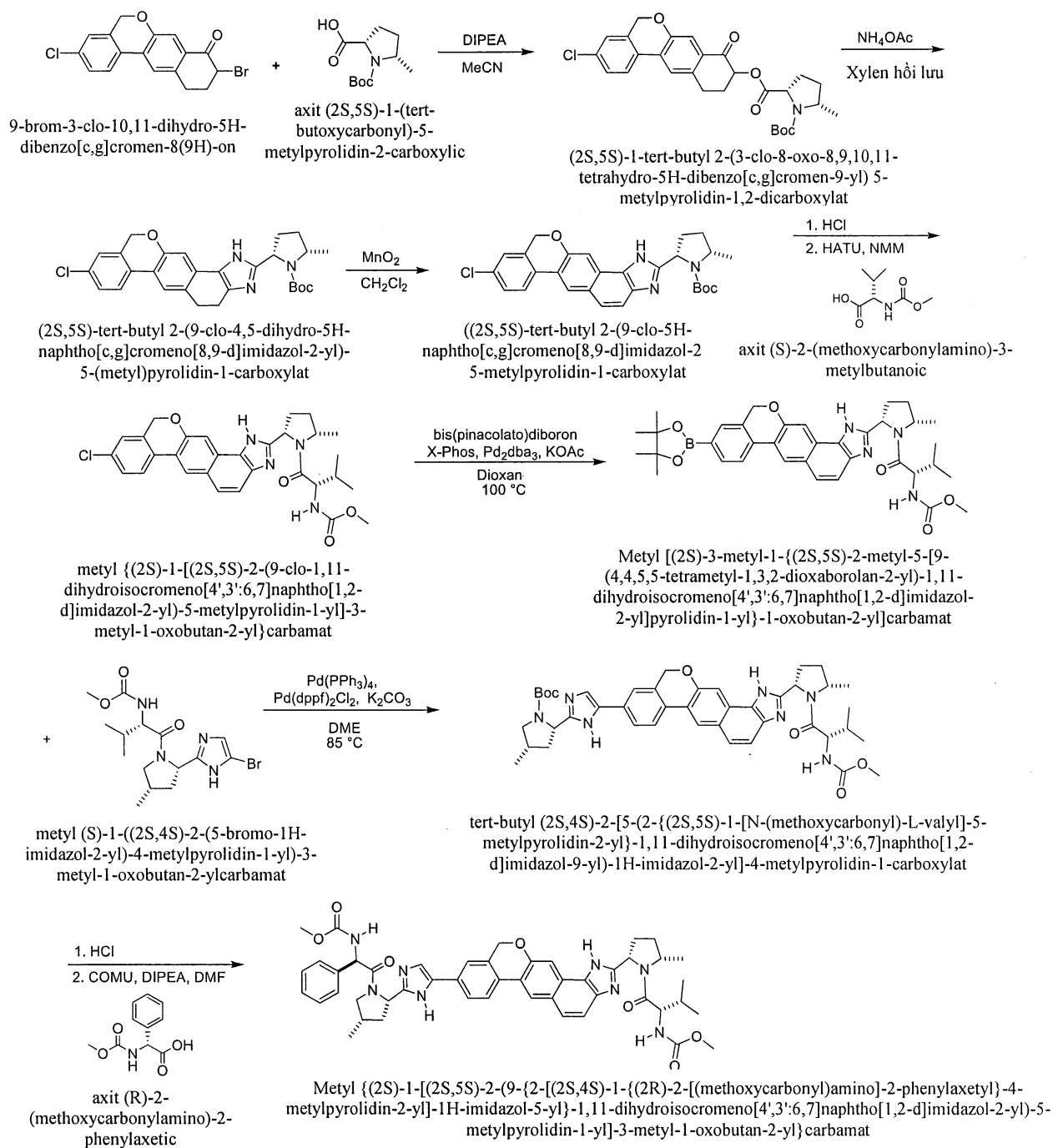


Metyl {(3R)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylpentanoyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxopentan-2-yl} carbamat:

Tert-butyl (2S,4S)-2-[9-(2-((2S,4S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-alloisoleuxyl]-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (105mg, 0,13mmol) trong HCl 1,25N trong EtOH (3ml) được đun nóng lên 50°C trong 3 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (2S,3S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylpentanoic (34mg, 0,18mmol), HATU (59mg, 0,16mmol) và DMF (1,3ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt N-metylmorpholin (0,043ml, 0,39mmol). Sau 3 giờ, dập tắt phản ứng bằng HCl 1N (0,100ml) và sau đó tinh chế bằng HPLC, thu được metyl {(3R)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylpentanoyl]-4-

methylpyrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxopentan-2-yl}carbamate (98mg, 86%).
LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₈H₆₀N₈O₈: 876,5; phát hiện [M+1]⁺: 878,2.

Ví dụ QF



(2S,5S)-1-tert-butyl 2-(3-clo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-yl)-5-metylpyrrolidin-1,2-dicarboxylat:

Bổ sung axit (2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrolidin-2-carboxylic (980mg, 4,27mmol) và DIPEA (1,49ml, 8,54mmol) vào dung dịch chứa 9-brom-3-clo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-on (1,41g, 3,88mmol) trong MeCN (17ml). Sau khi khuấy trong 18 giờ ở 50°C, pha loãng dung dịch với EtOAc và rửa liên tục bằng HCl 1N, dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (10% đến 30% EtOAc/Hexan), thu được (2S,5S)-1-tert-butyl 2-(3-clo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-yl) 5-methylpyrolidin-1,2-dicarboxylat (1,63g, 81%).

(2S,5S)-tert-butyl 2-(9-clo-4,5-dihydro-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-5-(methyl)pyrolidin-1-carboxylat:

Bổ sung toluen (30ml), 2-methoxyetanol (3ml), và amoni axetat (3,68g, 77,1mmol) vào dung dịch (2S,5S)-1-tert-butyl 2-(3-clo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-dibenzo[c,g]cromen-9-yl) 5-methylpyrolidin-1,2-dicarboxylat (1,63g, 3,18mmol) và đun nóng hồi lưu dung dịch qua đêm. Sáng hôm sau, làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng rồi pha loãng với EtOAc và rửa liên tục bằng nước, dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (40% đến 80% EtOAc/Hexan), thu được (2S,5S)-tert-butyl 2-(9-clo-4,5-dihydro-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrolidin-1-carboxylat (1,13g, 72%).

((2S,5S)-tert-butyl 2-(9-clo-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrolidin-1-carboxylat:

Bổ sung MnO₂ (9,98g, 115mmol) vào dung dịch chứa (2S,5S)-tert-butyl 2-(9-clo-4,5-dihydro-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-5-(methyl)pyrolidin-1-carboxylat (1,13g, 2,3mmol) trong CH₂Cl₂ (25ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm sau đó lọc qua phễu lọc celit. Phần lọc được rửa bằng lượng dư CH₂Cl₂ và MeOH, rồi cô đặc phần lọc dưới áp suất thấp, thu được sản phẩm thô (2S,5S)-tert-butyl 2-(9-clo-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrolidin-1-carboxylat (931mg, 83%).

Metyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-clo-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat:

(2S,5S)-*tert*-butyl 2-(9-clo-5H-naphtho[c,g]cromeno[8,9-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat (931mg, 1,9mmol) trong HCl 1,25N in EtOH (8ml) được đun nóng lên 50°C trong 3 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (499mg, 2,9mmol), HATU (795mg, 2,1mmol) và DMF (10ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt N-metylmorpholin (0,627ml, 5,7mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ, pha loãng phản ứng với EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa, LiCl 5%, và dung dịch NaCl. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc rồi cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế cạn thô bằng sắc ký cột silica (50% đến 100% EtOAc/Hexan), thu được metyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-clo-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat (950mg, 91%).

Metyl [(2S)-3-metyl-1-{(2S,5S)-2-metyl-5-[9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-1-oxobutan-2-yl] carbamat:

Bổ sung bis(pinacolato)diboron (662mg, 2,61mmol), KOAc (512mg, 5,22mmol), X-Phos (25mg, 0,05mmol), và Pd₂dba₃ (80mg, 0,08mmol) vào dung dịch metyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-clo-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat (950mg, 1,74mmol) trong dioxan (17ml). Khử khí dung dịch bằng nitơ trong 10 phút, sau đó đun nóng lên 90°C trong 16 giờ. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa, dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄, và cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (30% đến 75% gradient sử dụng 5% MeOH/EtOAc với Hexan), thu được metyl [(2S)-3-metyl-1-{(2S,5S)-2-metyl-5-[9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-1-oxobutan-2-yl] carbamat (800mg, 72%).

Tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat:

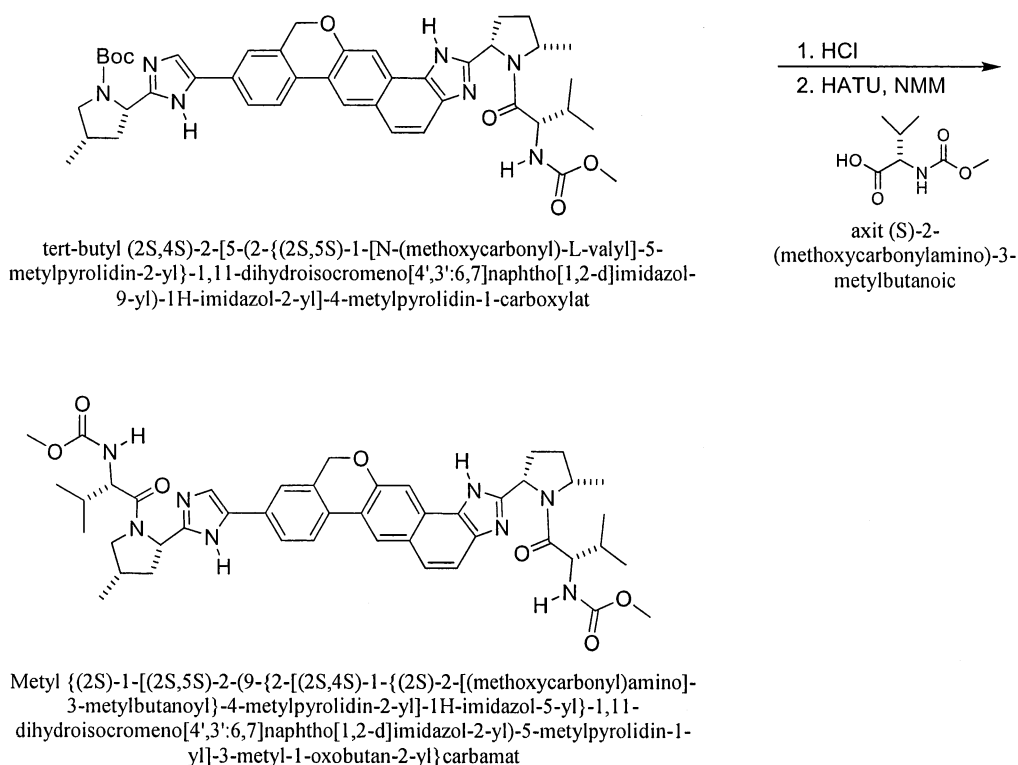
Bổ sung dung dịch chứa kali carbonat (2M trong nước, 0,69ml, 1,39mmol) vào dung dịch chứa [(2S)-3-metyl-1-((2S,5S)-2-metyl-5-[9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl)-1-oxobutan-2-yl]carbammat (269mg, 0,42mmol), metyl (S)-1-((2S,4S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (206mg, 0,54mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (49mg, 0,042mmol) và diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen]paladi(II) (31mg, 0,042mmol) trong DMSO (3ml) và dioxan (3ml). Khử khí hỗn hợp thu được rồi sau đó đun nóng lên 95°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng phản ứng với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa và dung dịch NaCl, làm khô bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký nhanh (1 đến 20% MeOH/EtOAc), thu được tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (202mg, 63%).

Metyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-((2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylaxetyl}-4-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbammat:

Dung dịch chứa tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl))-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (80mg, 0,11mmol) trong HCl 1,25N trong EtOH (2ml) được đun nóng lên 50°C trong 3 giờ. Cô đặc phản ứng rồi hòa tan phần chất thô trong DMF (1,5ml). Bổ sung dung dịch chứa axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (29mg, 0,14mmol) và COMU (52mg, 0,12mmol) vào dung dịch này. Bổ sung diisopropyletylamin (0,057ml, 0,33mmol) vào dung dịch thu được. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được dập tắt bằng HCl 1N (0,200ml) và tinh chế bằng HPLC. Sau khi đông khô, muối TFA

được hòa tan trong EtOAc rồi rửa bằng NaHCO_3 bão hòa. Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 rồi cô đặc. Sau đó hòa tan lớp bazơ tự do trong MeCN/ H_2O và đông khô, thu được methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylaxetyl}-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat: (42mg, 45%). LCMS-ESI⁺: được tính cho $\text{C}_{48}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_7$: 852,4; phát hiện $[\text{M}+1]^+$: 854,2.

Ví dụ QG

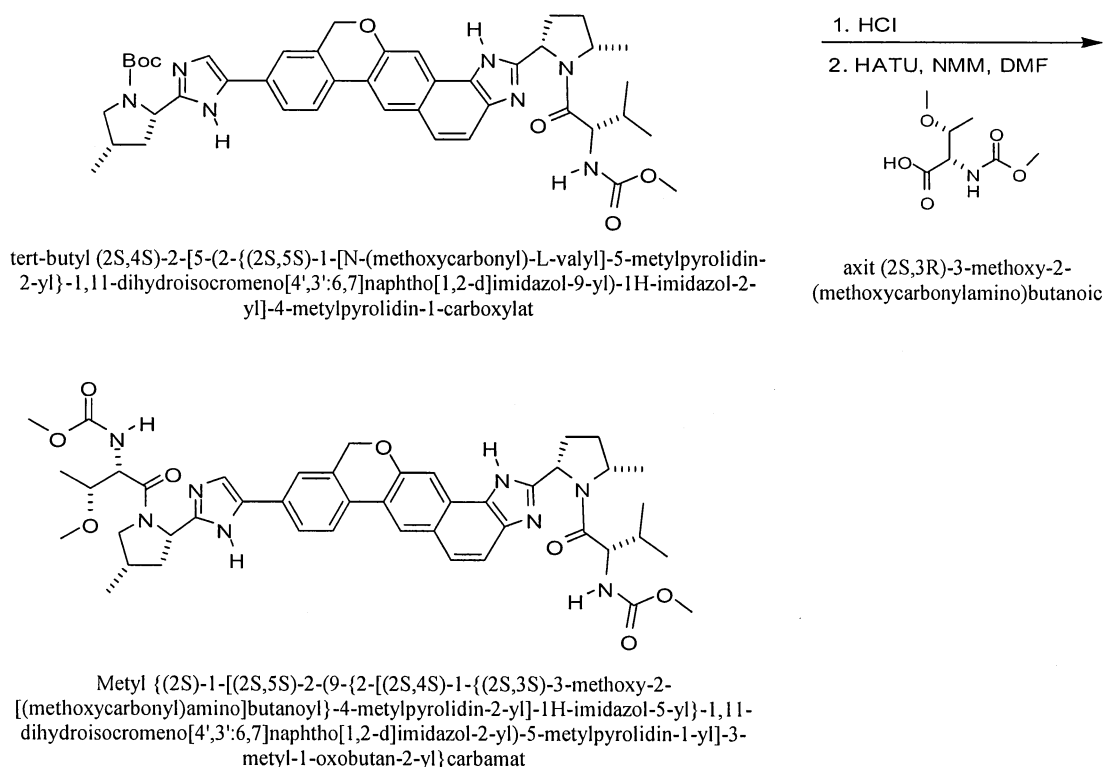


Methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat:

Tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (60mg, 0,079mmol) trong HCl 1,25N trong EtOH (2ml) được đun nóng lên 50°C trong 3 giờ và sau đó cô đặc dưới

áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (21mg, 0,12mmol), HATU (36mg, 0,095mmol) và DMF (1,5ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt N-metylmorpholin (0,027ml, 0,24mmol). Sau 3 giờ, dập tắt phản ứng bằng HCl 1N (0,100ml) và sau đó tinh chế bằng HPLC, thu được methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate (33mg, 51%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₅H₅₄N₈O₇: 818,4; phát hiện [M+1]⁺: 820,2.

Ví dụ QH

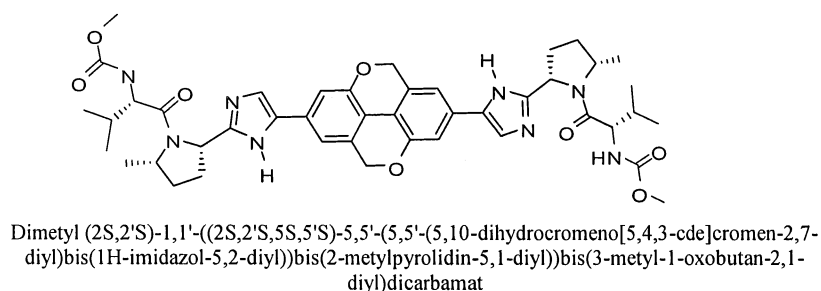
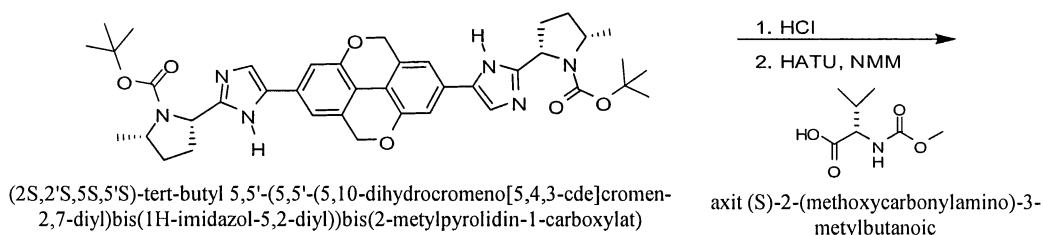
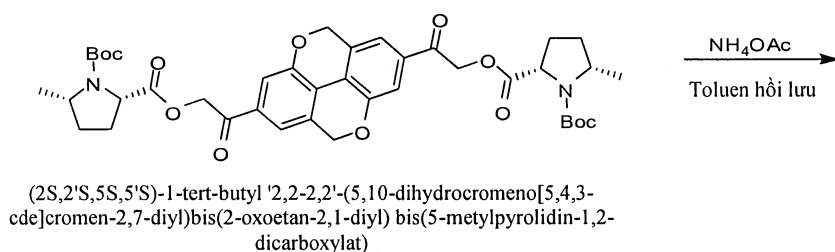
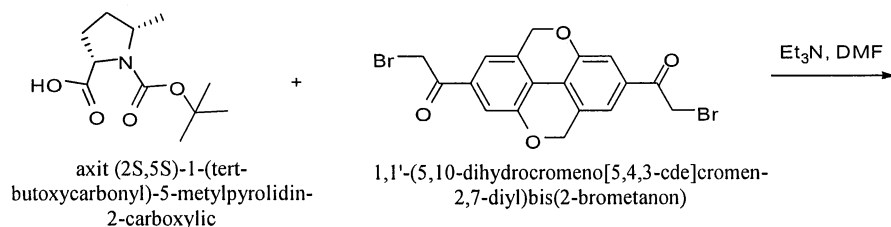


Metyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S,3S)-3-methoxy-2-[(methoxycarbonyl)amino]butanoyl}-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate:

Tert-butyl (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-L-valyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (20mg, 0,079mmol) trong HCl 1,25N trong EtOH (2ml) được đun nóng lên 50°C trong 3 giờ và sau đó cô đặc dưới áp

suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic (8mg, 0,04mmol), HATU (12mg, 0,03mmol) và DMF (0,5ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt N-metylmorpholin (0,009ml, 0,078mmol). Sau 3 giờ, dập tắt phản ứng bằng HCl 1N (0,100ml) và sau đó tinh chế bằng HPLC, thu được methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S,3S)-3-methoxy-2-[(methoxycarbonyl)amino]butanoyl}-4-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1,11-dihydroisocromeno[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate (7,5mg, 35%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₅H₅₄N₈O₈: 834,4; phát hiện [M+1]⁺: 835,7.

Ví dụ QI



(2S,2'S,5S,5'S)-1-tert-butyl '2,2-2,2'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(2-oxoetan-2,1-diyl) bis(5-metylpyrolidin-1,2-dicarboxylat):

Hỗn hợp gồm 1,1'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(2-brometanon) (400mg, 0,88mmol), và axit (2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-metylpyrolidin-2-carboxylic (507mg, 2,21mmol) trong 10ml DMF với trietylamin (0,385ml, 2,21mmol) được đun nóng ở 80°C trong 4 giờ. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng sau đó pha loãng với EtOAc và rửa liên tục bằng HCl 1N, dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa, và dung dịch NaCl. Làm khô pha hữu cơ bằng Na₂SO₄, cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (20% đến 50% EtOAc/Hexan), thu được (2S,2'S,5S,5'S)-1-tert-butyl '2,2-2,2'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(2-oxoetan-2,1-diyl) bis(5-metylpyrolidin-1,2-dicarboxylat): (208mg, 32%).

(2S,2'S,5S,5'S)-tert-butyl 5,5'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(2-metylpyrolidin-1-carboxylat):

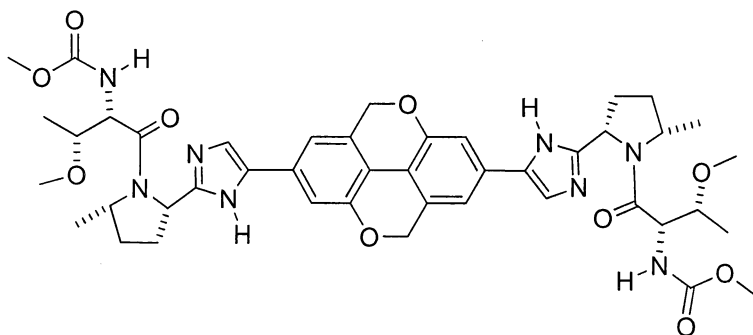
Hỗn hợp gồm (2S,2'S,5R,5'R)-1-tert-butyl (2S,2'S,5S,5'S)-1-tert-butyl '2,2-2,2'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(2-oxoetan-2,1-diyl) bis(5-metylpyrolidin-1,2-dicarboxylat) (208mg, 0,28mmol), amoni axetat (323mg, 4,2mmol), toluen (2,5ml) và 2-methoxypropanol (0,25ml) được đun hồi lưu trong 4 giờ. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng sau đó pha loãng với EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô pha hữu cơ bằng Na₂SO₄, cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (20% đến 50% EtOAc/Hexan), thu được (2S,2'S,5S,5'S)-tert-butyl 5,5'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(2-metylpyrolidin-1-carboxylat) (163mg, 82%).

Dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S,5S,5'S)-5,5'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(2-metylpyrolidin-5,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat:

(2S,2'S,5S,5'S)-tert-butyl 5,5'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(2-metylpyrolidin-1-carboxylat) (81mg, 0,11mmol) trong HCl 1,25N trong EtOH (2ml) được đun nóng lên 50°C trong 3 giờ

và sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Xử lý cạn thô bằng axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic (50mg, 0,12mmol), HATU (88mg, 0,23mmol) và DMF (1ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt N-metylmorpholin (0,060ml, 0,55mmol). Sau 3 giờ, dập tắt phản ứng bằng HCl 1N (0,100ml) và sau đó tinh chế bằng HPLC, thu được dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S,5S,5'S)-5,5'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(2-methylpyrrolidin-5,1-diyl))bis(3-metyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat (62mg, 68%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₅H₅₄N₈O₈: 822,4; phát hiện [M+1]⁺: 823,2.

Ví dụ QJ

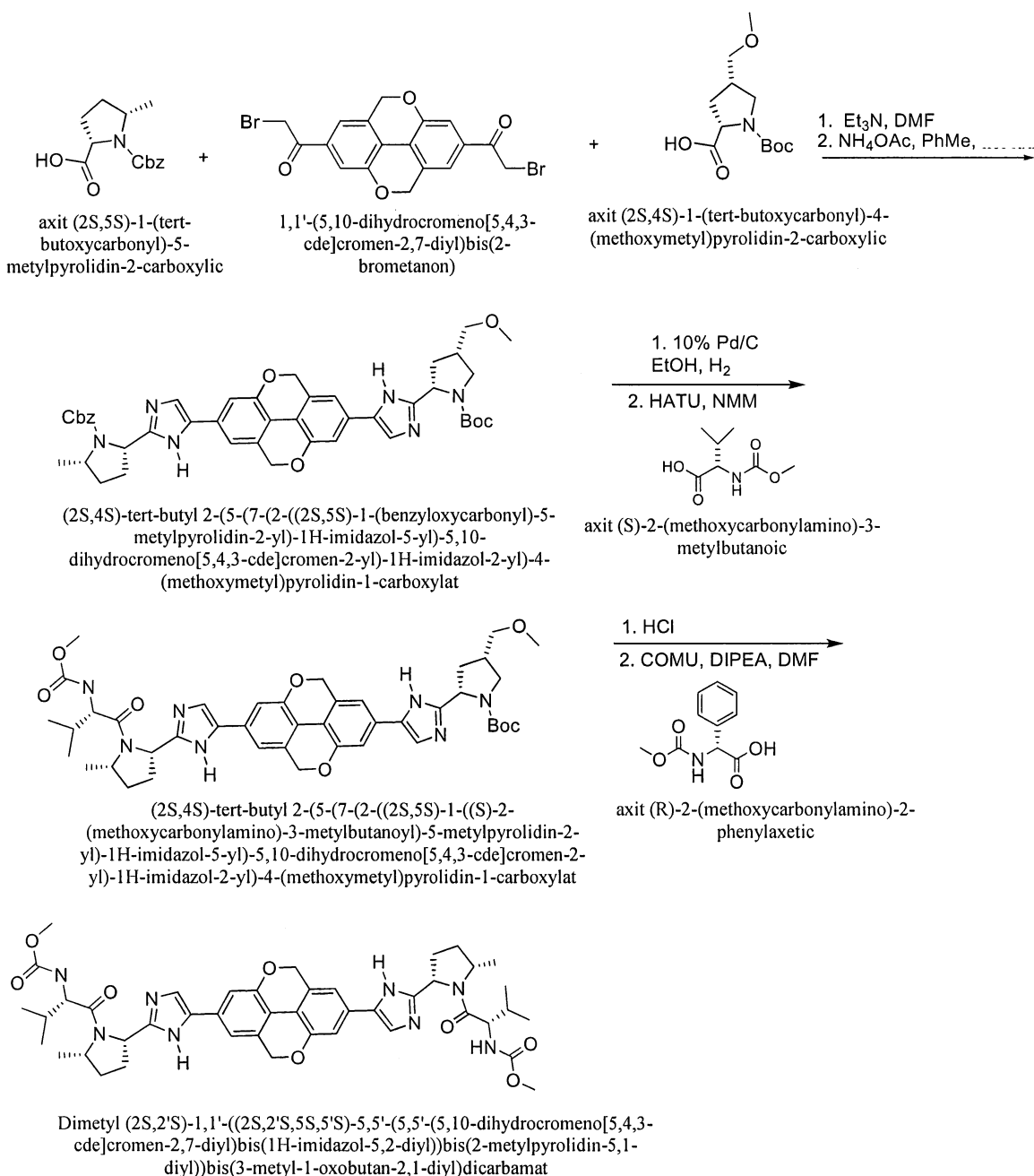


Dimetyl (2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S,5S,5'S)-5,5'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(2-methylpyrrolidin-5,1-diyl))bis(3-methoxy-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat

Dimetyl (2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S,5S,5'S)-5,5'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(2-methylpyrrolidin-5,1-diyl))bis(3-methoxy-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat:

Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình đã mô tả trong Ví dụ QI, thay thế axit (2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic cho axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₅₄N₈O₁₀: 854,4; phát hiện [M+1]⁺: 856,0. ¹H NMR (CD₃CN with D₂O) 7,600 (s, 2H), 7,303 (s, 1H), 7,189 (s, 1H), 7,093 (m, 4H), 5,237 (s, 4H), 4,581 (m, 2H), 4,344 (m, 2H), 3,608 (s, 6H), 3,580 (m, 2H), 3,294 (s, 2H), 3,243 (s, 6H), 2,460 (m, 2H), 2,3-2,1 (m, 4H), 1,9-1,82 (m, 2H), 1,425 (d, 6H, J = 6,4 hz), 1,067 (d, 6H, J = 6,0 Hz).

Ví dụ QK



(2S,4S)-tert-butyl 2-(5-(7-(2-((2S,5S)-1-(benzyloxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat:

Hỗn hợp gồm 1,1'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(2-brometanon) (1,08g, 2,39mmol), axit (2S,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-carboxylic (819mg, 3,11mmol), và axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-carboxylic (806mg, 3,11mmol) trong 24ml DMF với triethylamin (1,25ml, 7,18mmol) được đun nóng ở 80°C qua đêm. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng sau đó pha loãng với EtOAc và rửa liên tục bằng HCl 1N, dung dịch NaHCO₃ lỏng bão hòa, và dung dịch NaCl. Làm khô pha hữu

cơ bằng Na_2SO_4 sau đó cô đặc, thu được hỗn hợp thô (1,86g). Dung hồi lưu qua đêm hỗn hợp thô (1,86g), amoni axetat (2,65g, 34,3mmol), toluen (20ml) và 2-methoxypropanol (2,5ml). Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó pha loãng với EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO_3 lỏng bão hòa và dung dịch NaCl. Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 , cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (50% đến 100% EtOAc/Hexan), thu được (2S,4S)-tert-butyl 2-(5-(7-(2-((2S,5S)-1-(benzyloxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (610mg, 33%).

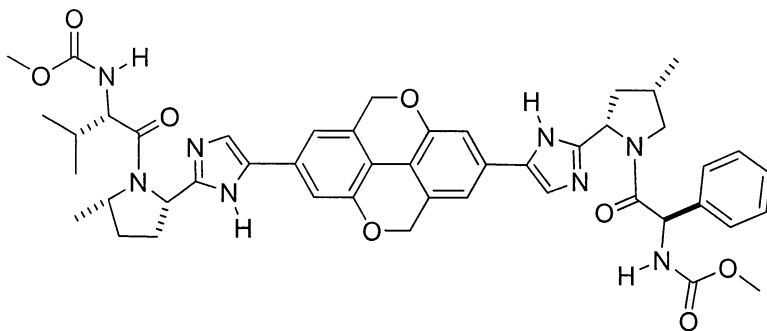
(2S,4S)-tert-butyl 2-(5-(7-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat:

(2S,4S)-tert-butyl 2-(5-(7-(2-((2S,5S)-1-(benzyloxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (300mg, 0,38mmol) 10ml etanol, và 19mg Pd/C 10% được khuấy trong điều kiện có khí hydro (trong quả cầu) qua đêm. Lọc qua phễu lọc celit và cô đặc thu được amin thô. Amin thô được hòa tan trong DMF (4ml) và sau đó bổ sung axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic (66mg, 0,38mmol), HATU (160mg, 0,42mmol) và N-metylmorpholin (0,084ml, 0,76mmol). Sau 2 giờ, pha loãng phản ứng với EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO_3 lỏng bão hòa, LiCl 5%, và dung dịch NaCl. Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 , cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (1% đến 20% MeOH/EtOAc), thu được (2S,4S)-tert-butyl 2-(5-(7-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (177mg, 58%).

Dimetyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S,5S,5'S)-5,5'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(2-methylpyrrolidin-5,1-diyl))bis(3-methyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat:

Dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl 2-(5-(7-(2-((2S,5S)-1-((S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (177mg, 0,11mmol) trong HCl 1,25N trong EtOH (3ml) được đun nóng lên 50°C trong 3 giờ. Cô đặc phản ứng, thu được muối HCl thô của methyl (S)-1-((2S,5S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (164mg). Một phần muối HCl thô của methyl (S)-1-((2S,5S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbammat (124mg) được hòa tan trong DMF (2ml) và sau đó bổ sung axit (R)-2-(methoxycarbonylamino)-2-phenylaxetic (38mg, 0,18mmol), COMU (64mg, 0,15mmol), diisopropyletylamin (0,078ml, 0,45mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được dập tắt bằng HCl 1N (0,200ml) và tinh chế bằng HPLC. Sau khi đông khô, muối TFA được hòa tan trong EtOAc rồi rửa bằng NaHCO₃ bão hòa. Làm khô pha hữu cơ bằng Na₂SO₄ rồi cô đặc. Sau đó hòa tan lớp bazơ tự do trong MeCN/nước và đông khô, thu được dimethyl (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S,5S,5'S)-5,5'-(5,5'-(5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diyl)bis(1H-imidazol-5,2-diyl))bis(2-methylpyrrolidin-5,1-diyl))bis(3-methyl-1-oxobutan-2,1-diyl)dicarbamat (42mg, 45%). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₄H₅₄N₈O₈: 886,4; phát hiện [M+1]⁺: 888,1.

Ví dụ QL

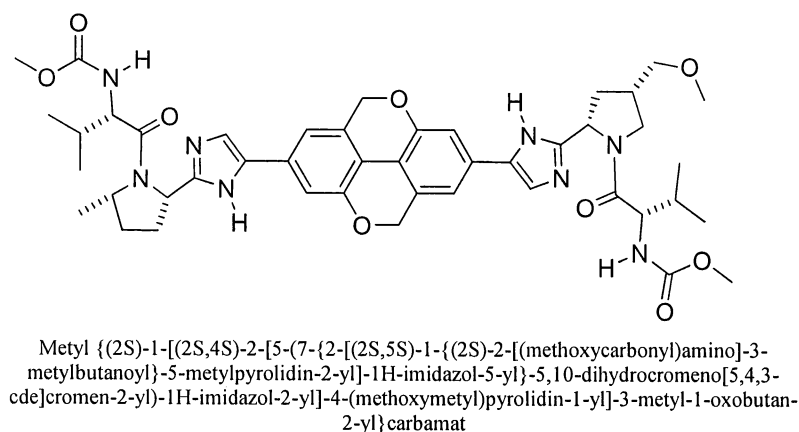
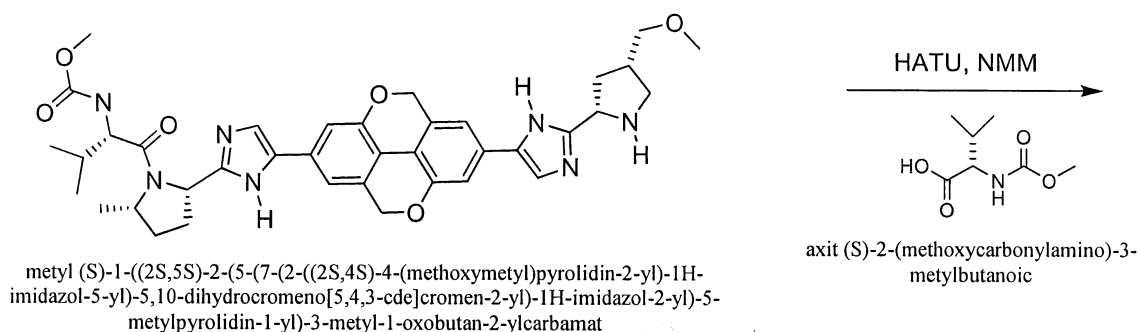


Metyl [(1R)-2-((2S,4S)-2-[5-(7-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]carbammat

Metyl [(1R)-2-[(2S,4S)-2-[5-(7-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-methylpyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenyletyl]carbamát:

Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình đã mô tả trong Ví dụ QK, thay thế axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-methylpyrrolidin-2-carboxylic cho axit (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-methoxymetylpyrrolidin-2-carboxylic. LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₇H₅₂N₈O₈: 856,4; phát hiện [M+1]⁺: 858,3.

Ví dụ QM



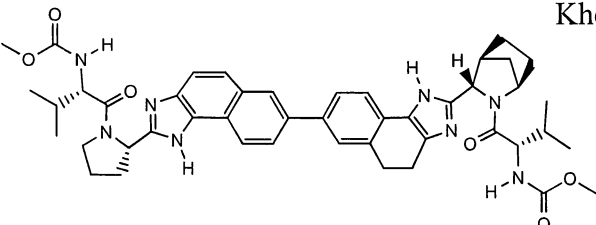
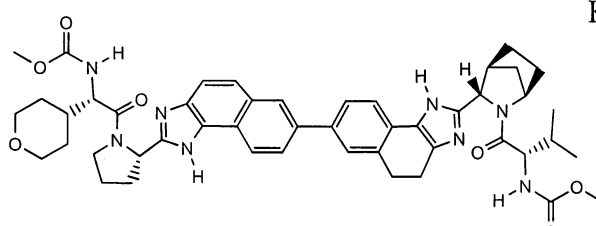
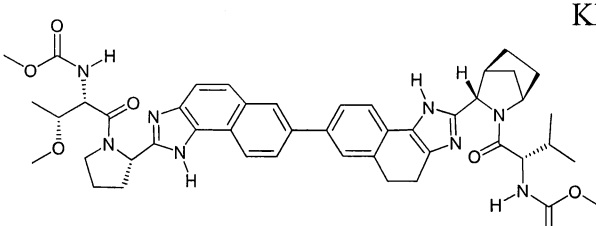
Metyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-[5-(7-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]-5-metylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymetyl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oxobutan-2-yl}carbamát:

Bổ sung axit (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-metylbutanoic (13mg, 0,075mmol), HATU (21mg, 0,055mmol) và N-metylmorpholin (0,016ml, 0,15mmol)

vào dung dịch muối HCl của methyl (S)-1-((2S,5S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (40mg) trong DMF (1ml). Sau 3 giờ, dập tắt phản ứng bằng HCl 1N (0,100ml) và sau đó tinh chế bằng HPLC, thu được methyl {(2S)-1-[(2S,4S)-2-[5-(7-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-5,10-dihydrocromeno[5,4,3-cde]cromen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamate (43mg). LCMS-ESI⁺: được tính cho C₄₅H₅₆N₈O₉: 852,4; phát hiện [M+1]⁺: 853,1.

Các hợp chất 290-539

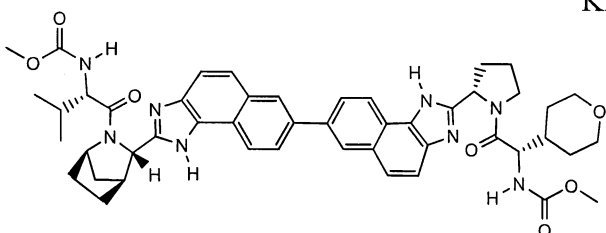
Các hợp chất theo sáng chế sau đây được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như đã được mô tả ở đây.

#	Hợp chất	LCMS (phát hiện (M+H) ⁺)
290	 Không đối xứng	816,41
291	 Không đối xứng	858,39
292	 Không đối xứng	832,68

298

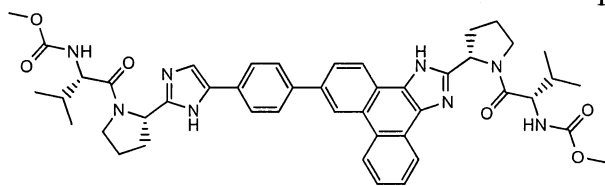
Không đối xứng

855,39



299

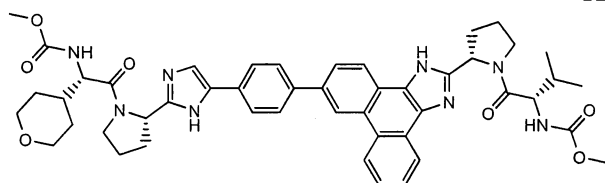
Không đối xứng



813,74

300

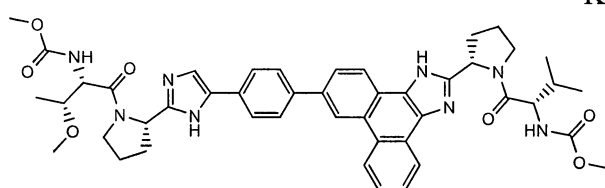
Không đối xứng



855,76

301

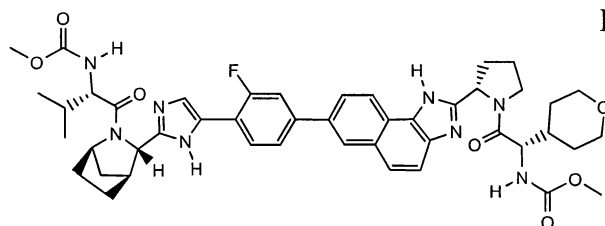
Không đối xứng



829,68

302

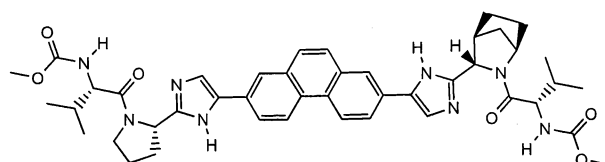
Không đối xứng



849,29

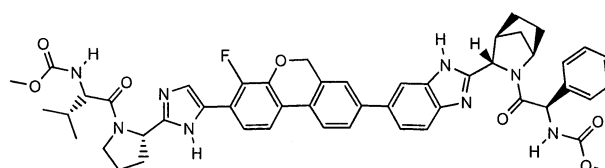
303

Không đối xứng



789,67

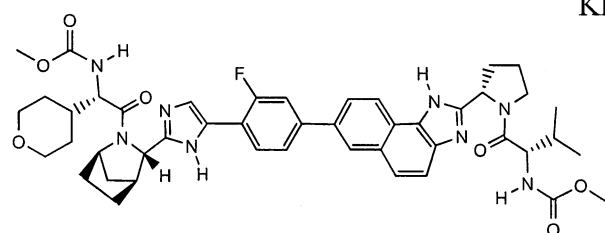
304



895,76

305

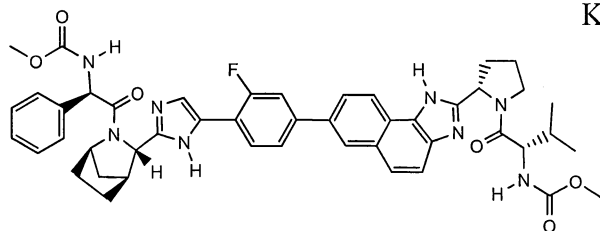
Không đối xứng



849,65

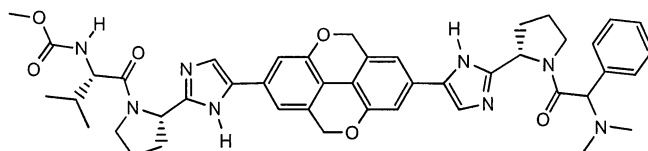
306

Không đối xứng



841,99

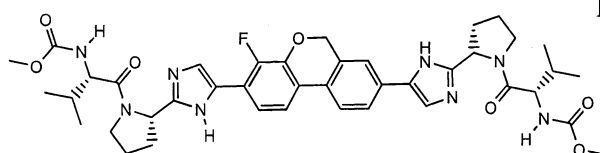
307



799,2

308

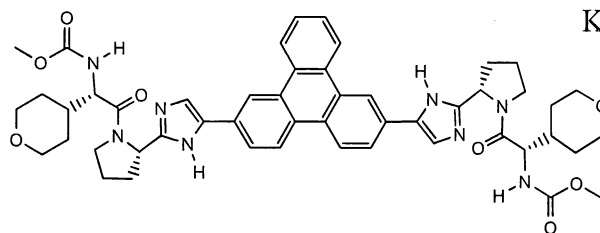
Không đối xứng



785,61

309

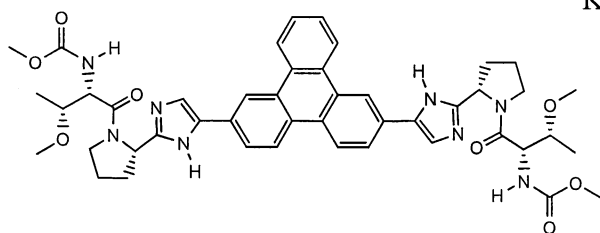
Không đối xứng



897,6

310

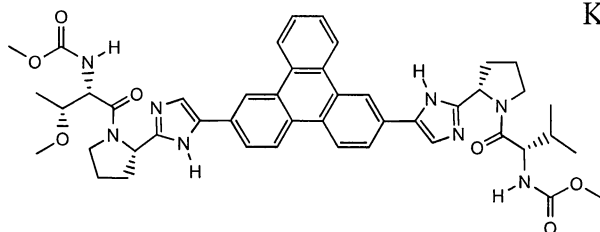
Không đối xứng



846,18

311

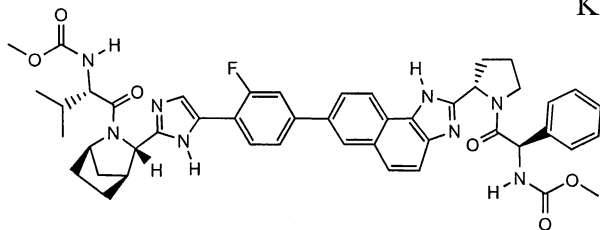
Không đối xứng



830,27

312

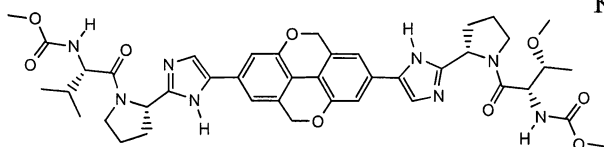
Không đối xứng



842,39

313

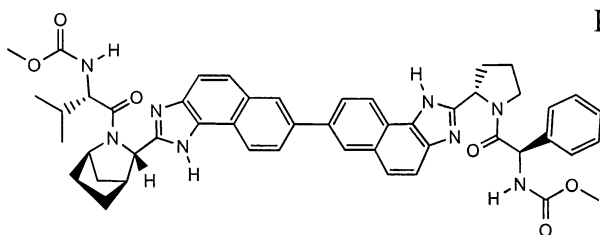
Không đối xứng



811,4

314

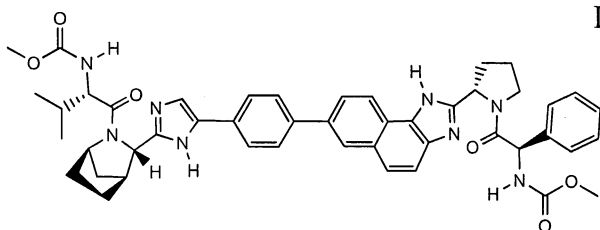
Không đối xứng



847,27

315

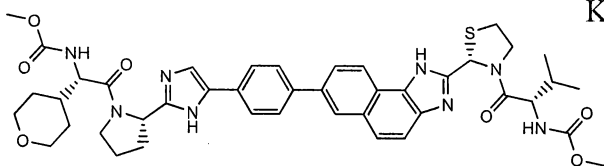
Không đối xứng



823,33

316

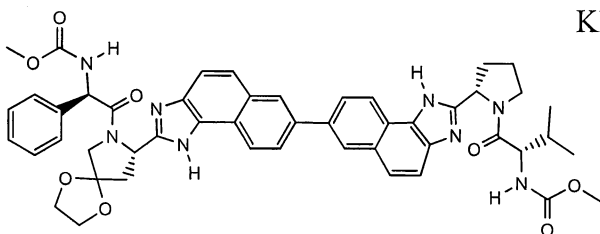
Không đối xứng



823,58

317

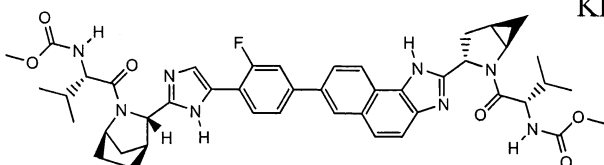
Không đối xứng



879,39

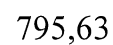
318

Không đối xứng

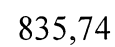


819,76

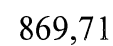
Không đối xứng



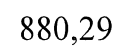
861,72



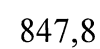
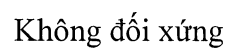
Không đối xứng



Không đối xứng



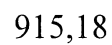
853,27



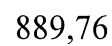
Không đối xứng



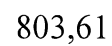
Không đối xứng



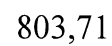
Không đối xứng



Không đối xứng



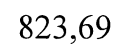
Không đối xứng



Không đối xứng

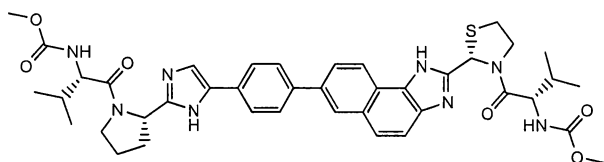


Không đối xứng



333

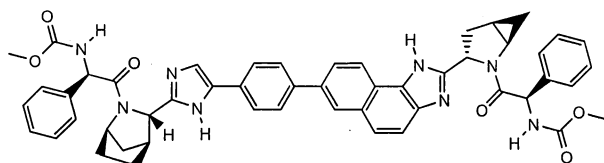
Không đối xứng



781,73

334

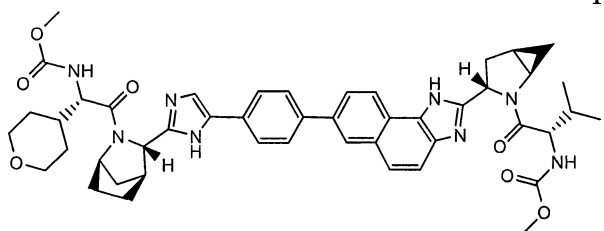
Không đối xứng



869,76

335

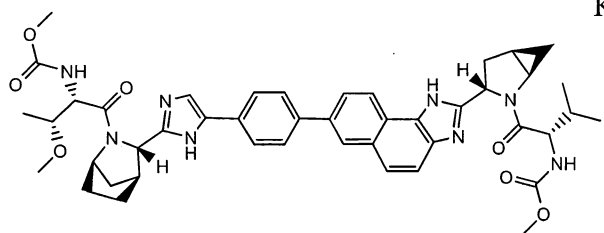
Không đối xứng



843,79

336

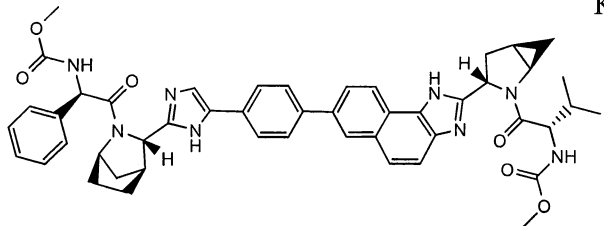
Không đối xứng



817,78

337

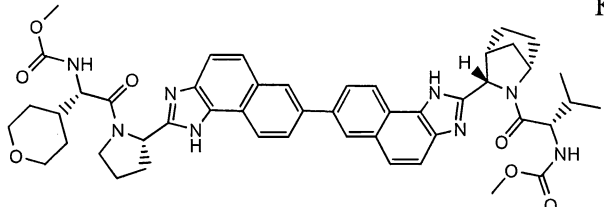
Không đối xứng



835,72

338

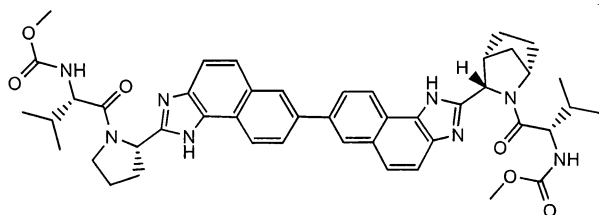
Không đối xứng



855,75

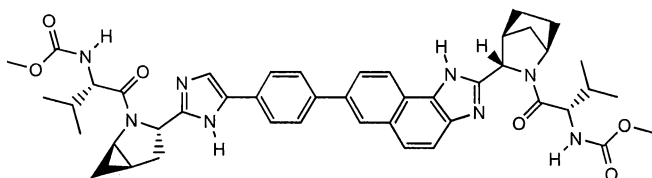
339

Không đối xứng



813,78

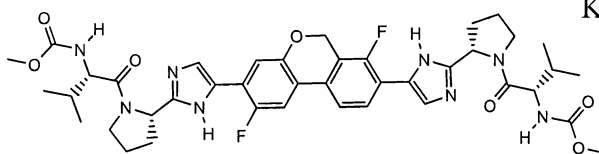
340



801,75

341

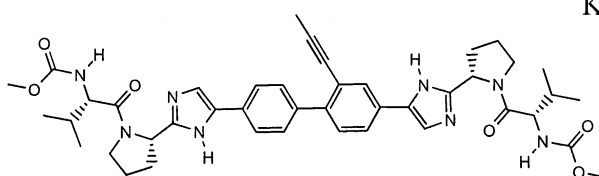
Không đối xứng



803,66

342

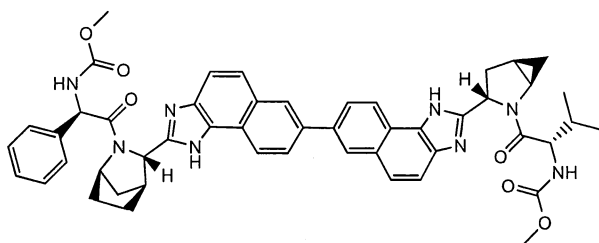
Không đối xứng



777,68

343

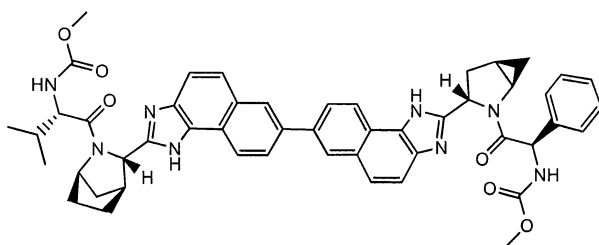
Không đối xứng



859,8

344

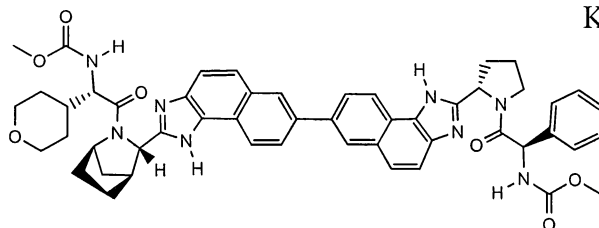
Không đối xứng



859,8

345

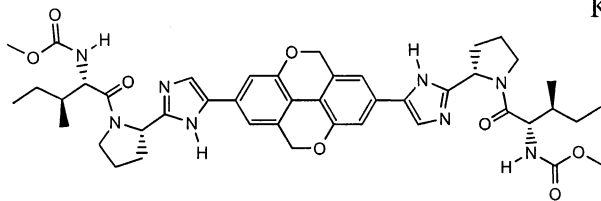
Không đối xứng



889,78

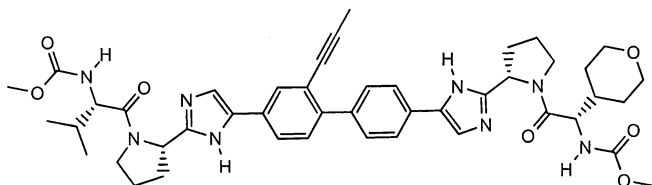
346

Không đối xứng



823,9

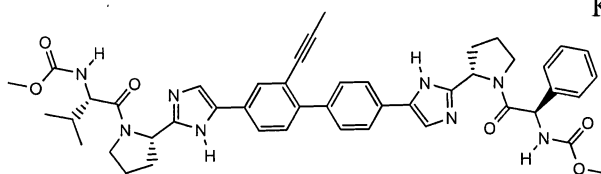
347



819,71

348

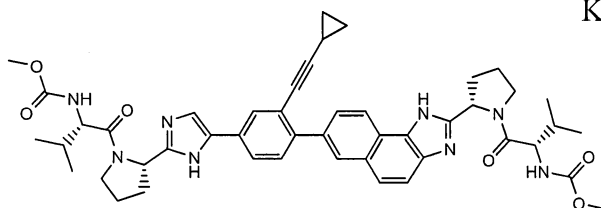
Không đối xứng



811,67

349

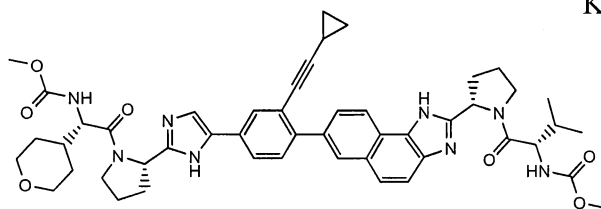
Không đối xứng



827,76

350

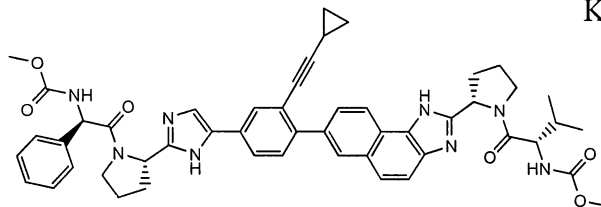
Không đối xứng



869,82

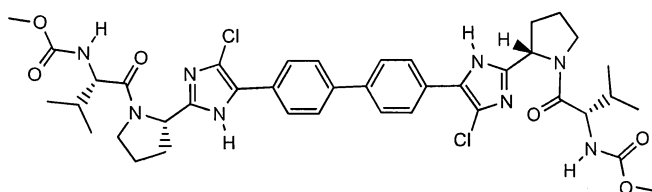
351

Không đối xứng



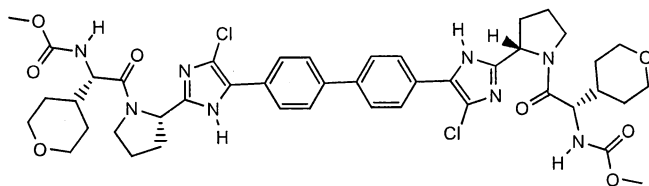
861,75

352



808,8

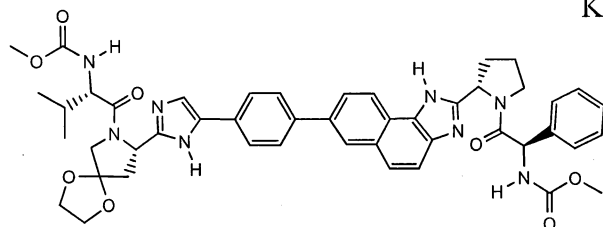
353



891,91

354

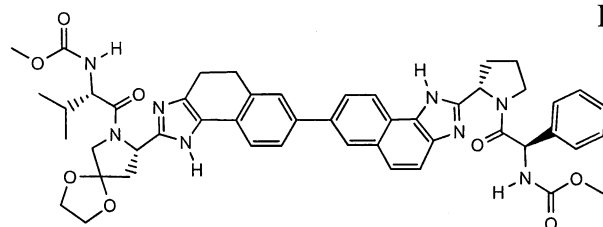
Không đối xứng



856,3

355

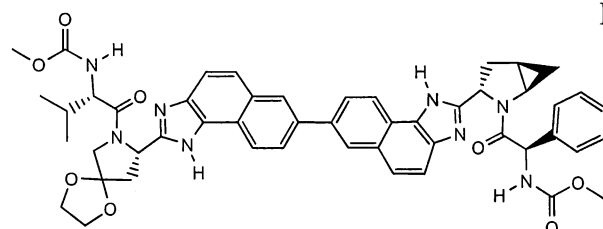
Không đối xứng



881,96

356

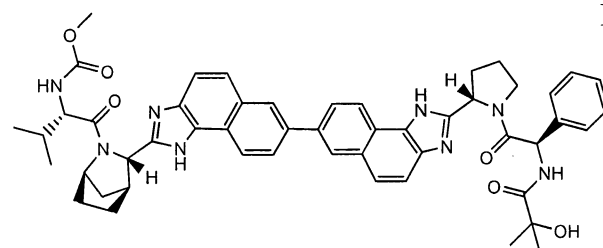
Không đối xứng



891,68

357

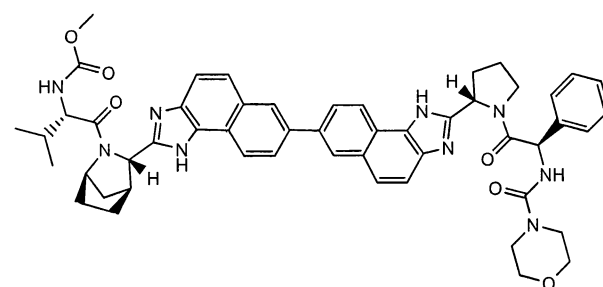
Không đối xứng



875,8

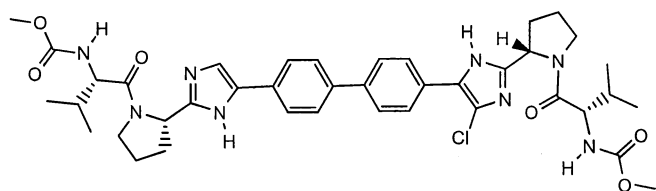
358

Không đối xứng



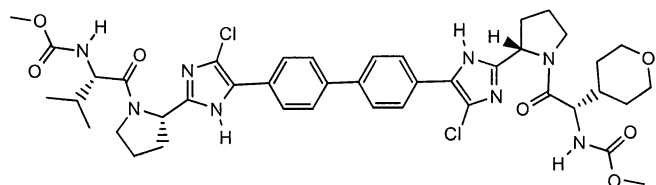
902,8

359



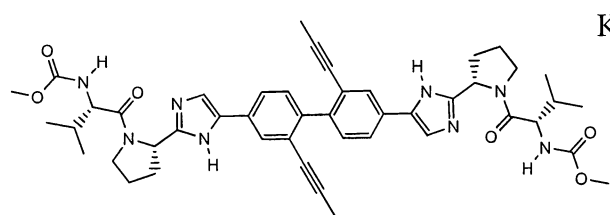
775,29

360



850,56

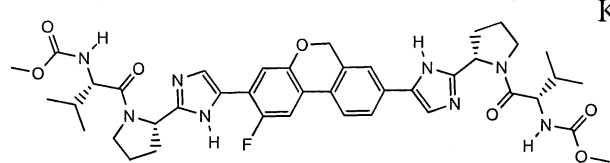
361



Không đối xứng

785,64

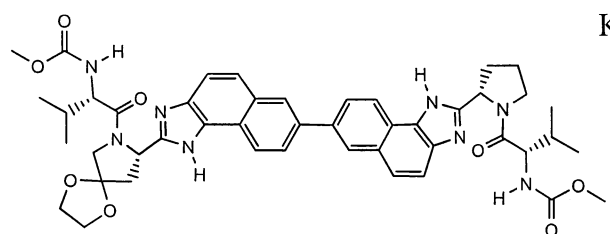
362



Không đối xứng

815,68

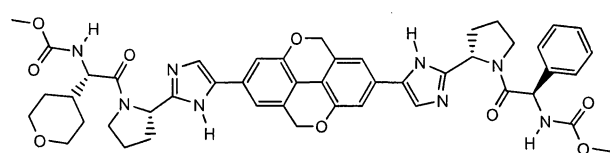
363



Không đối xứng

845,74

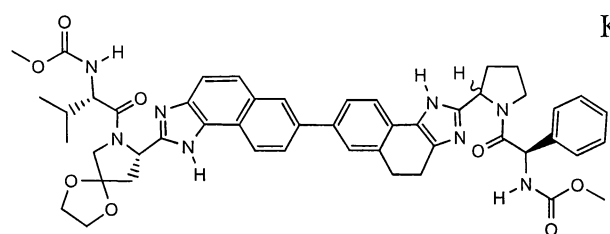
364



Không đối xứng

872,1

365

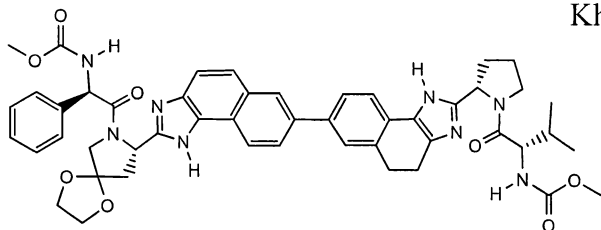


Không đối xứng

882,02

366

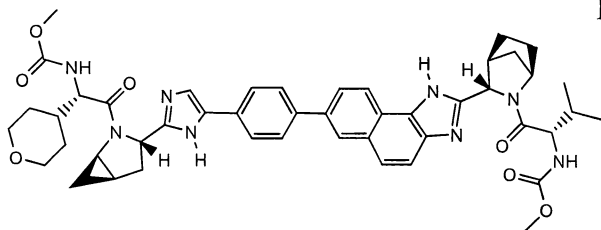
Không đối xứng



881,85

367

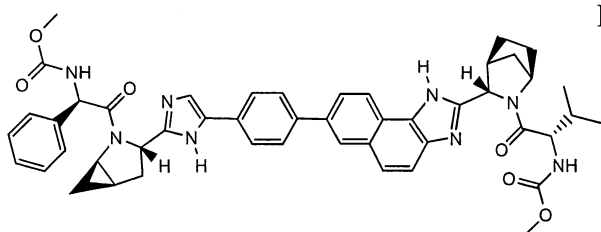
Không đối xứng



843,8

368

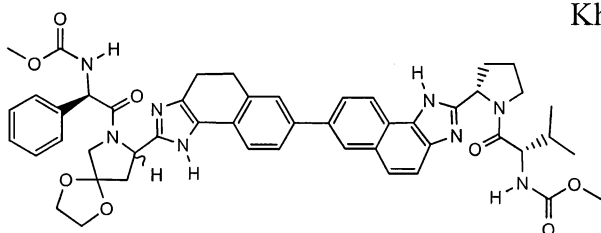
Không đối xứng



835,8

369

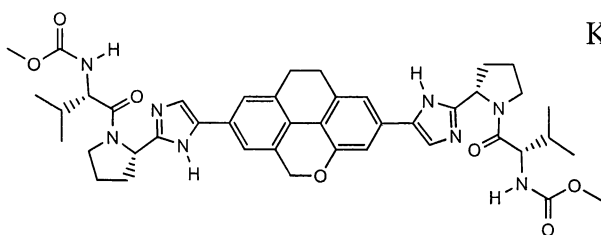
Không đối xứng



881,03

370

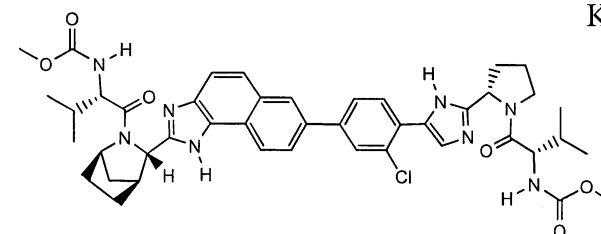
Không đối xứng



794,21

371

Không đối xứng

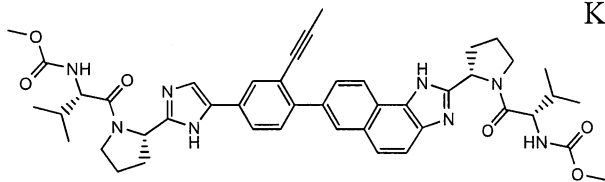


823,25

372

Không đối xứng

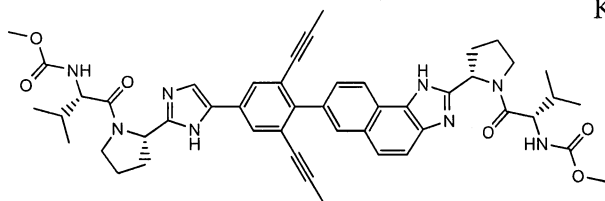
801,63



373

Không đối xứng

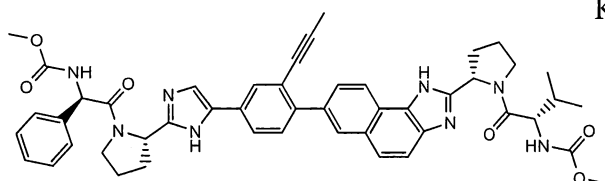
873,22



374

Không đối xứng

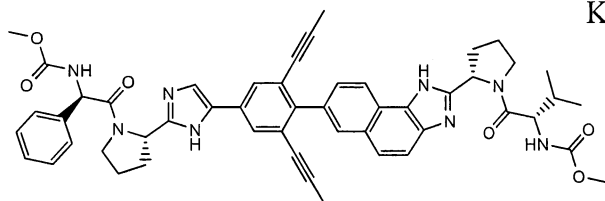
835,67



375

Không đối xứng

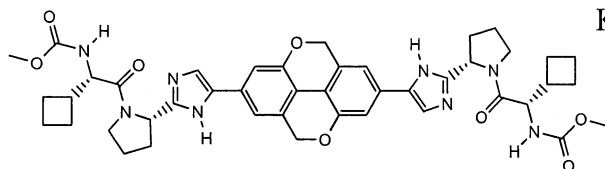
839,73



376

Không đối xứng

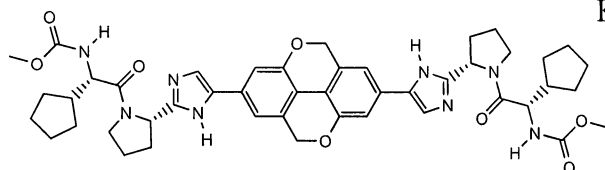
819,2



377

Không đối xứng

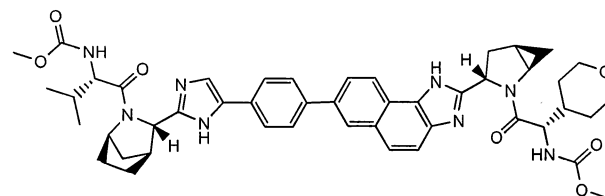
847,2



378

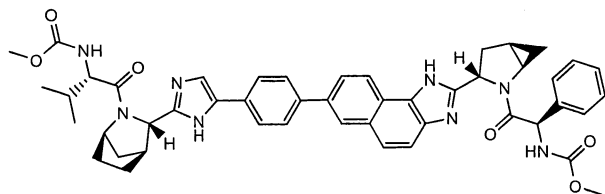
Không đối xứng

844,1



379

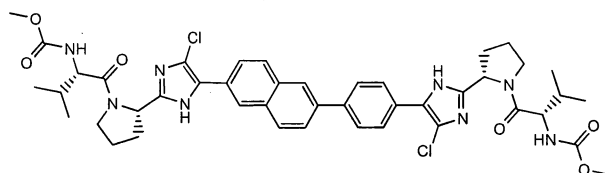
Không đối xứng



835,8

380

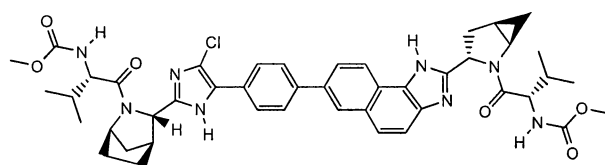
Không đối xứng



857,99

381

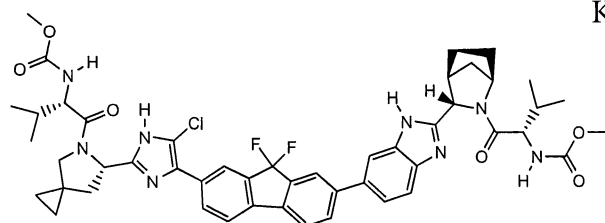
Không đối xứng



837,2

382

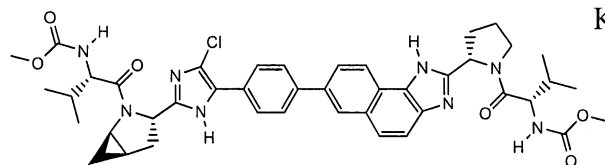
Không đối xứng



925,0

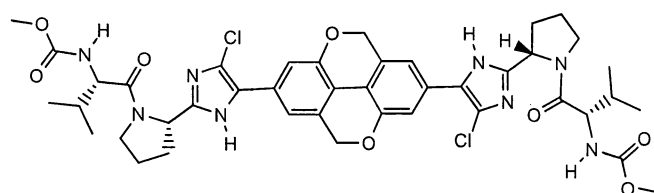
383

Không đối xứng



811,0

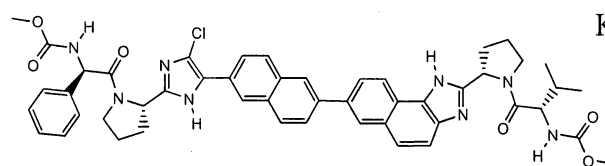
384



864,76

385

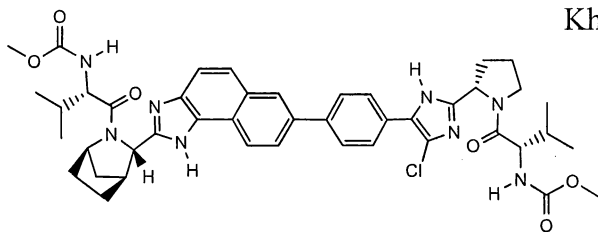
Không đối xứng



882,2

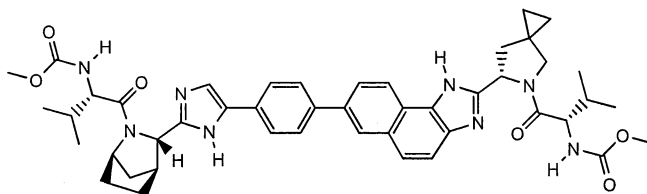
386

Không đối xứng



824,18

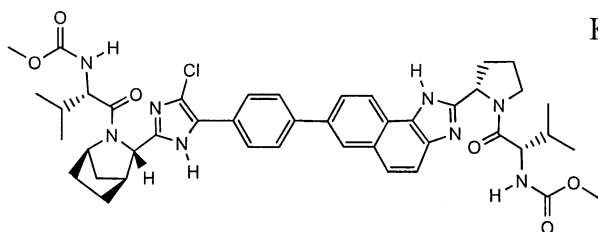
387



815,88

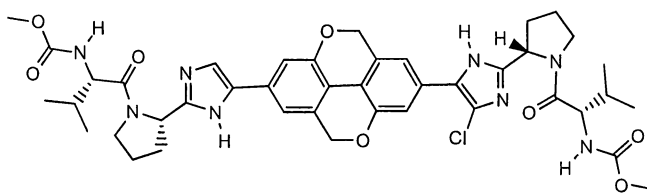
388

Không đối xứng



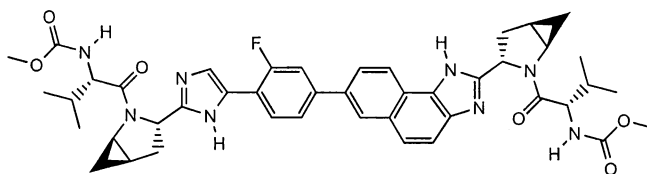
824,18

389



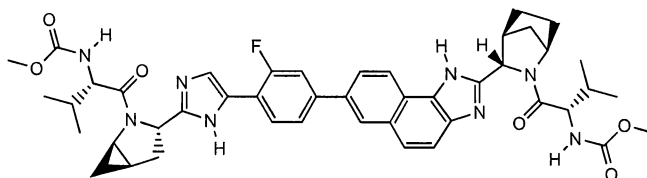
830,18

390



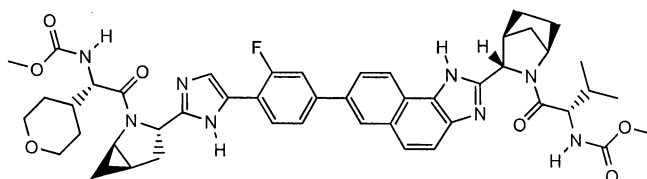
805,76

391



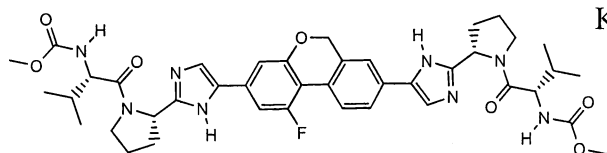
819,85

392



861,79

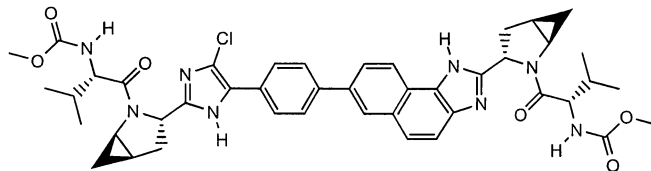
393



Không đối xứng

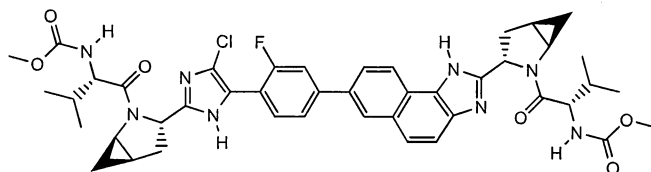
/85,68

394



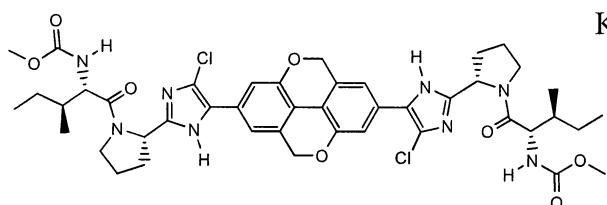
822,28

395



840,26

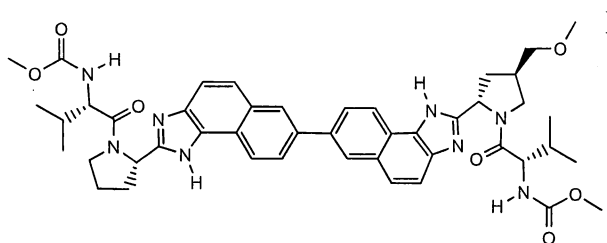
396



Không đối xứng

914,1(+Na)

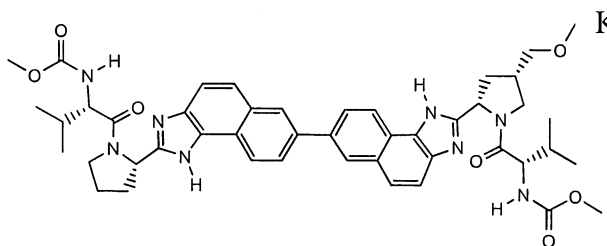
397



Không đối xứng

831,76

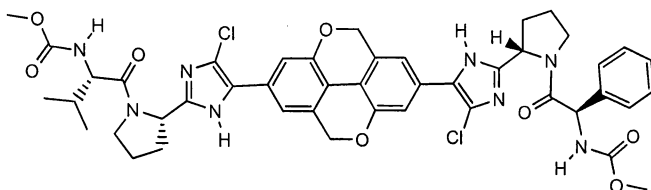
398



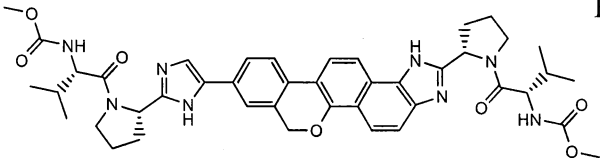
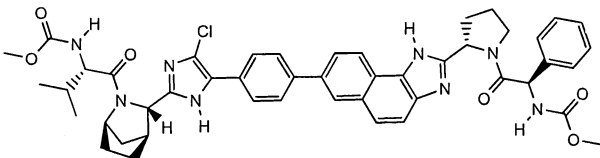
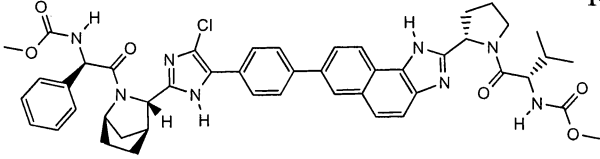
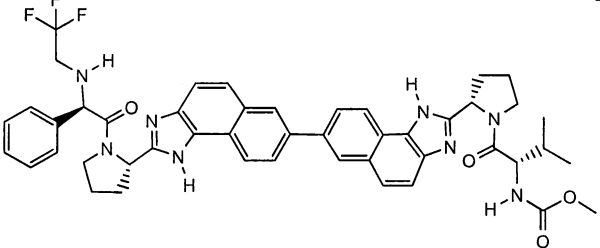
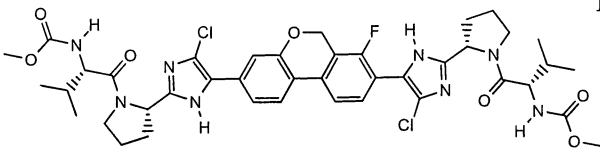
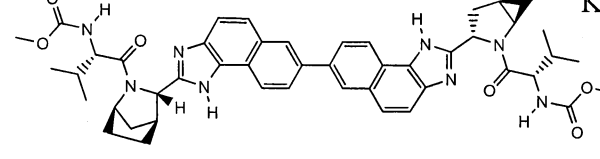
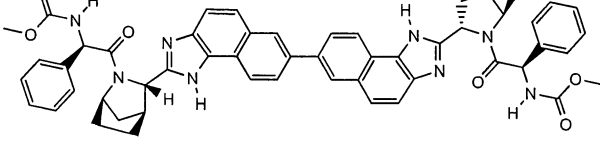
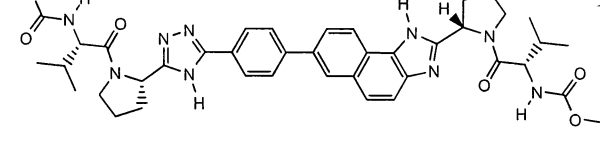
Không đối xứng

831,81

399

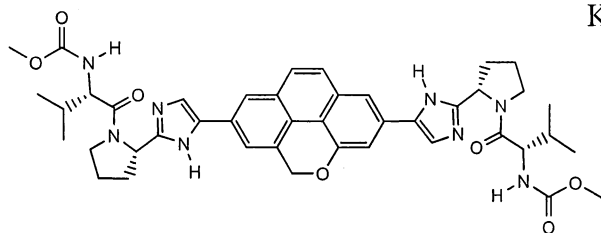


897,45

400		Không đối xứng	791,7
401		Không đối xứng	858,18
402		Không đối xứng	858,12
403		Không đối xứng	845,63
404		Không đối xứng	854,48
405		Không đối xứng	825,78
406		Không đối xứng	893,76
407		Không đối xứng	764,8

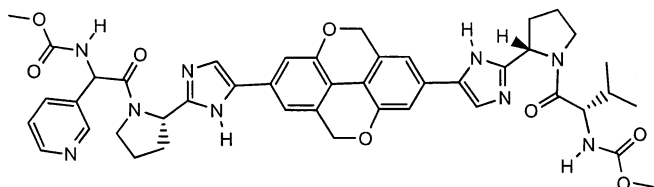
408

Không đối xứng



792,41

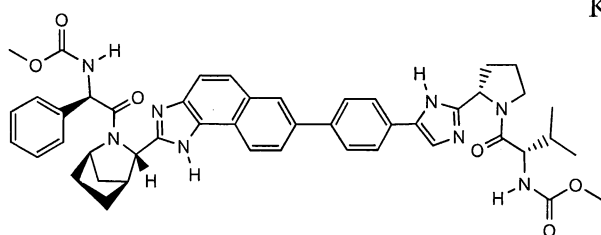
409



830,93

410

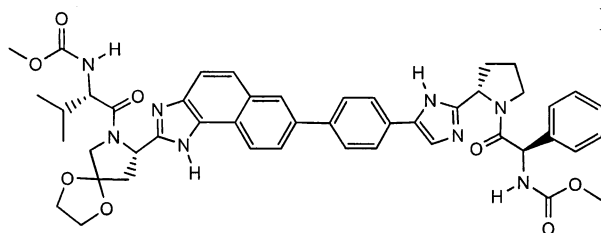
Không đối xứng



823,75

411

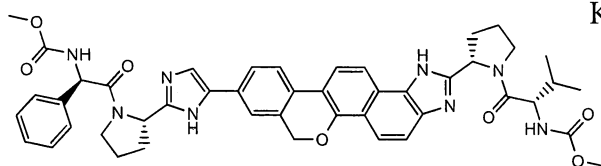
Không đối xứng



855,68

412

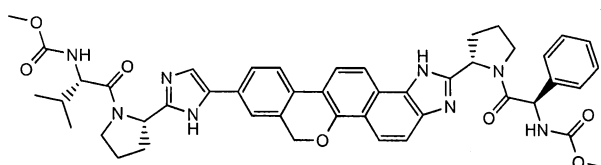
Không đối xứng



825,72

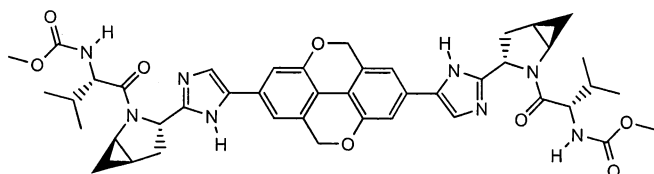
413

Không đối xứng



825,67

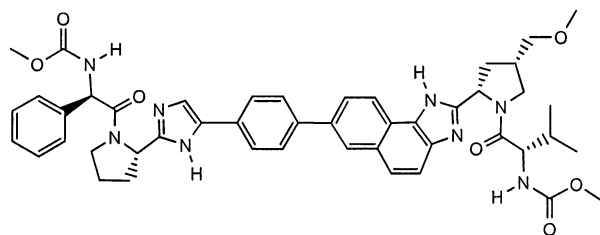
414



819,79

415

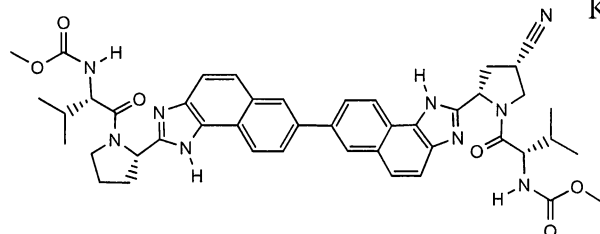
Không đối xứng



841,65

416

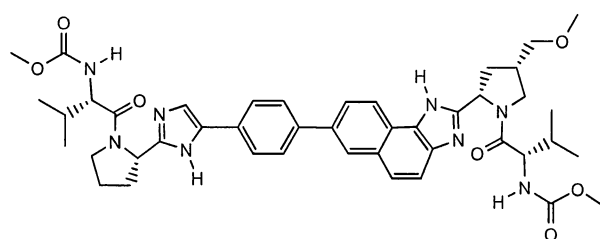
Không đối xứng



812,66

417

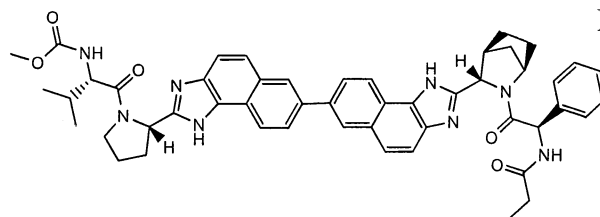
Không đối xứng



807,59

418

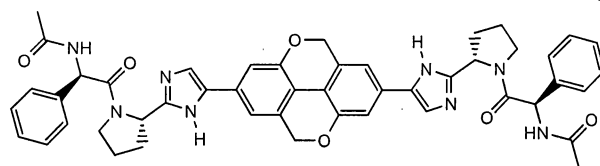
Không đối xứng



845,8

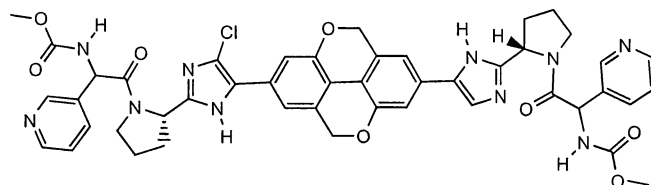
419

Không đối xứng



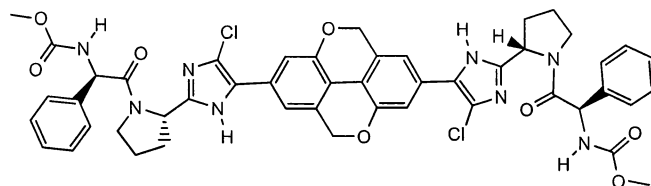
831,8

420



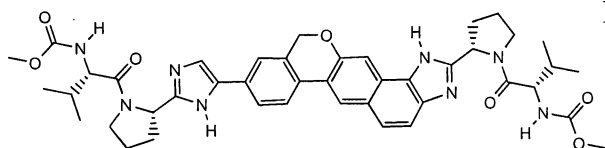
899,99

421



931,17

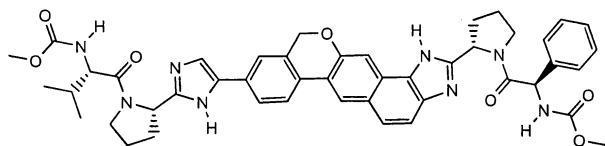
422



Không đối xứng

791,6

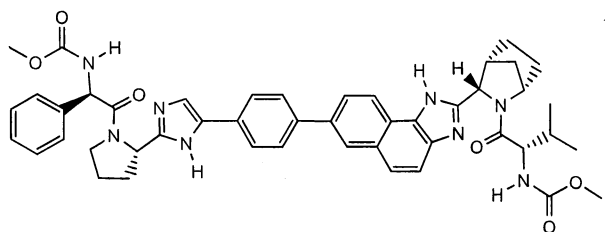
423



Không đối xứng

825,61

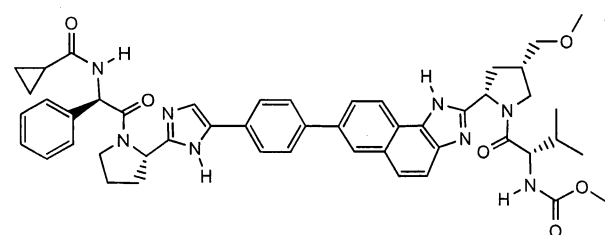
424



Không đối xứng

823,68

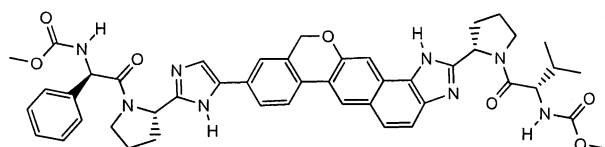
425



Không đối xứng

851,14

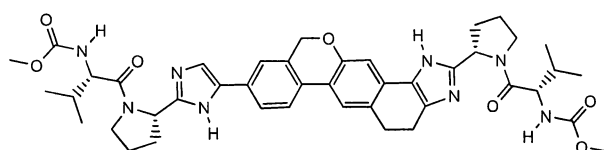
426



Không đối xứng

825,67

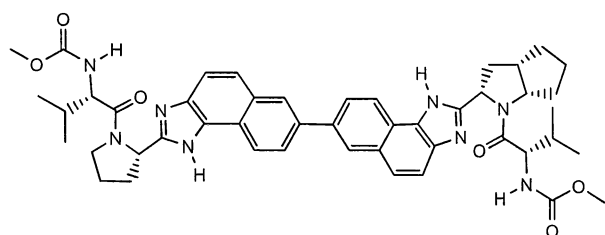
427



Không đối xứng

793,69

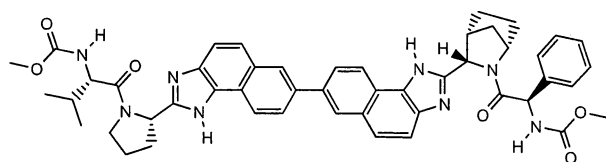
428



Không đối xứng

827,2

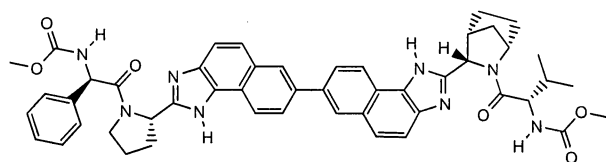
429



Không đối xứng

847,8

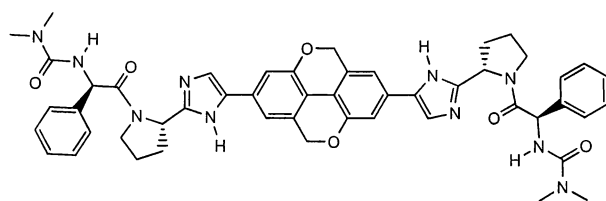
430



Không đối xứng

847,8

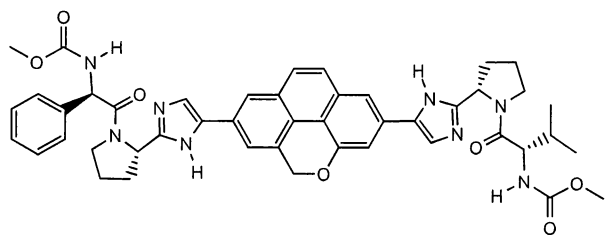
431



Không đối xứng

890,1

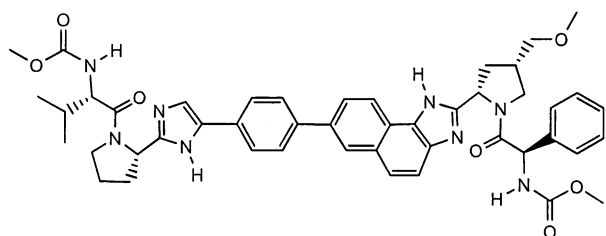
432



Không đối xứng

825,28

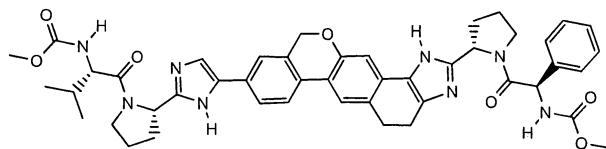
433



Không đối xứng

841,66

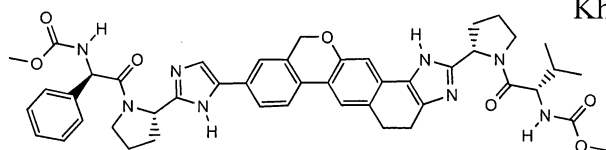
434



Không đối xứng

827,64

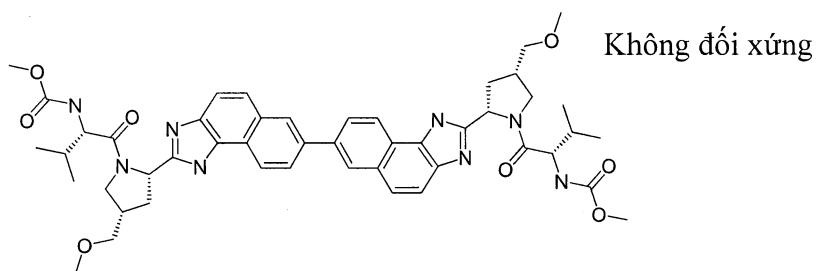
435



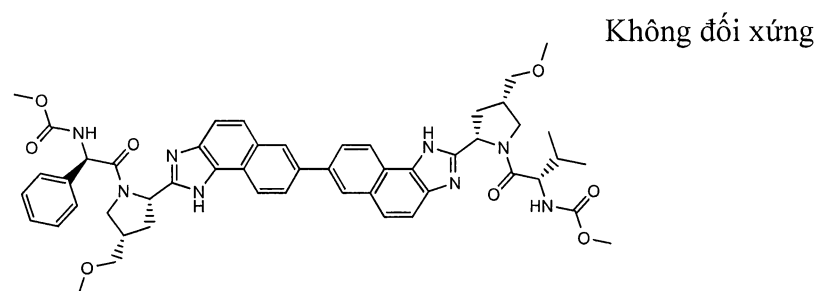
Không đối xứng

827,71

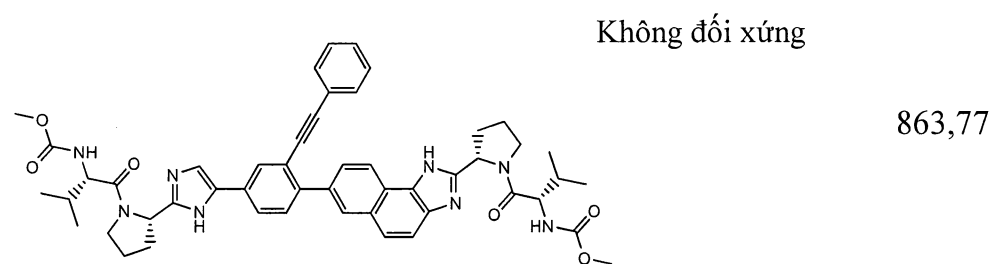
436



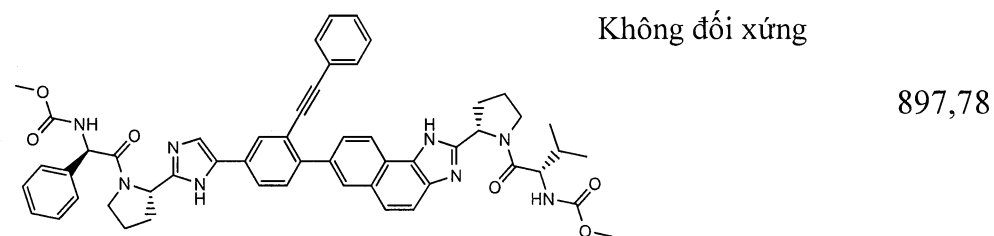
437



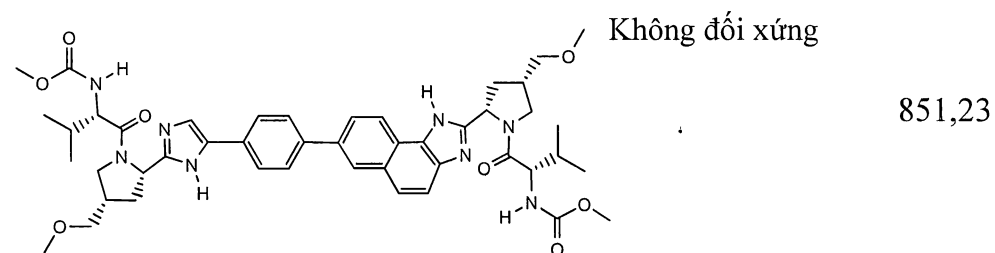
438



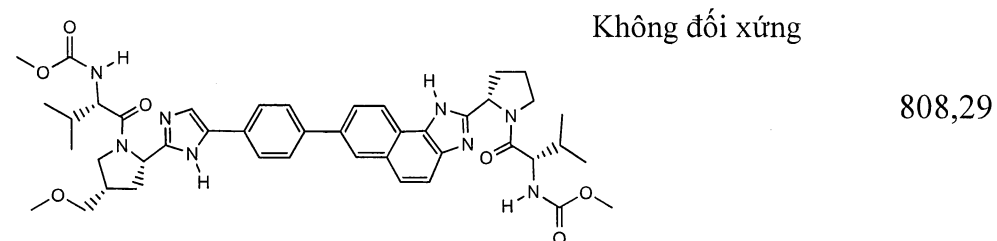
439



440

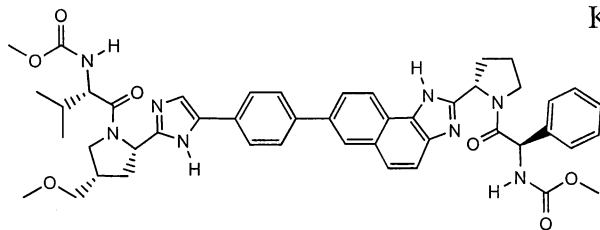


441



442

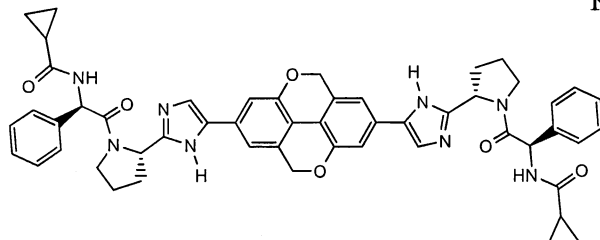
Không đối xứng



841,76

443

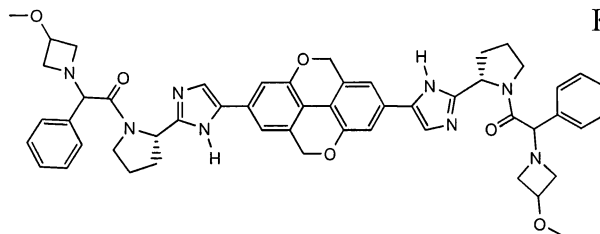
Không đối xứng



883,8

444

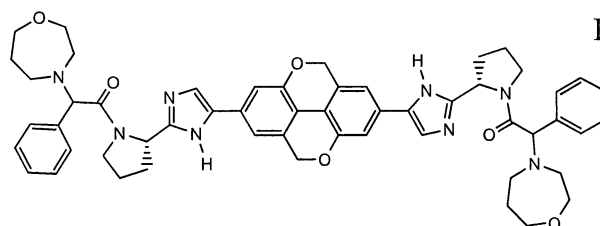
Không đối xứng



887,1

445

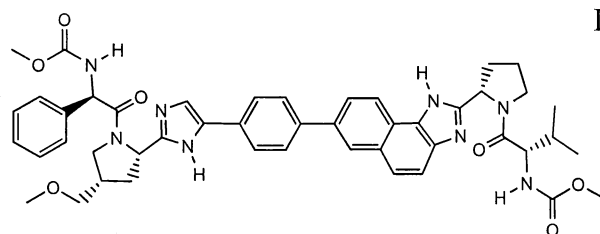
Không đối xứng



916,1

446

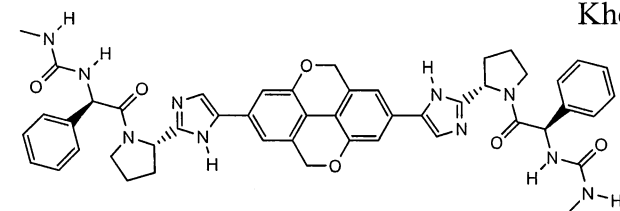
Không đối xứng



842,16

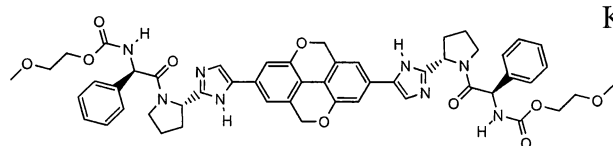
447

Không đối xứng



861,1

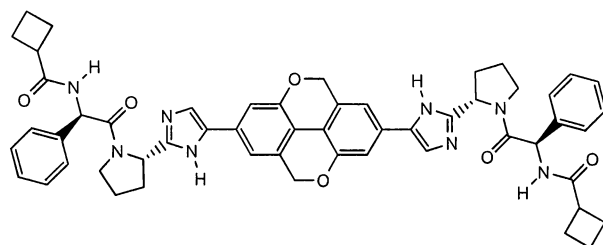
448



Không đối xứng

973,0(+Na)

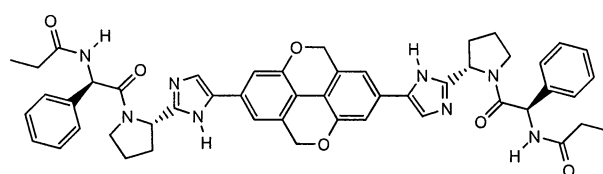
449



Không đối xứng

911,9

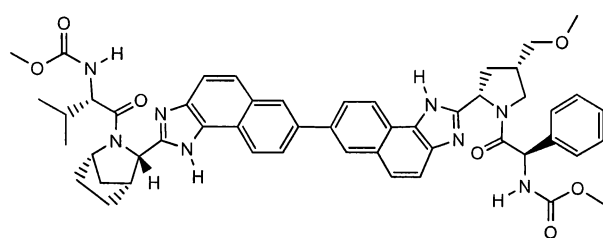
450



Không đối xứng

859,1

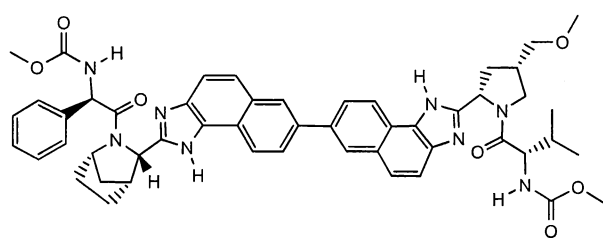
451



Không đối xứng

891,8

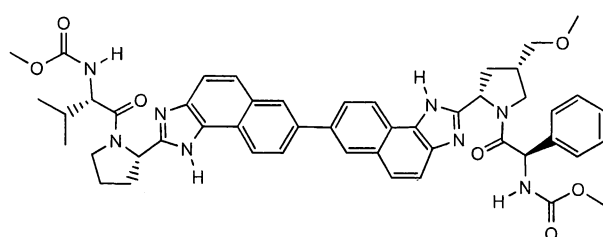
452



Không đối xứng

891,7

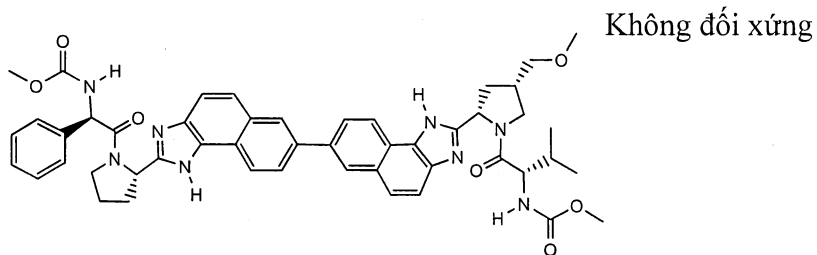
453



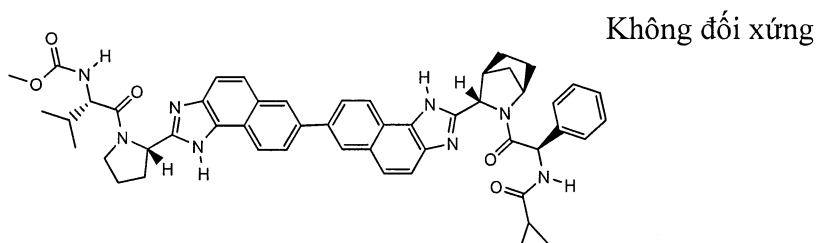
Không đối xứng

865,2

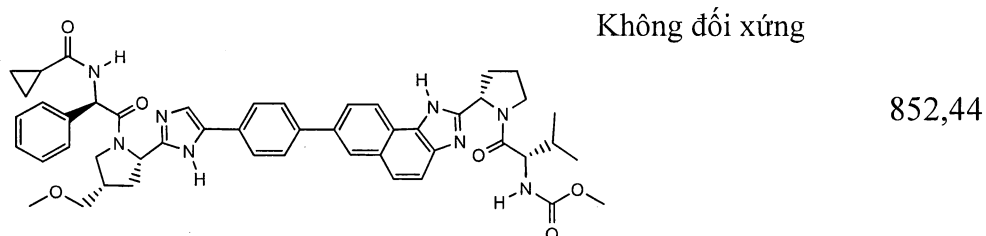
454



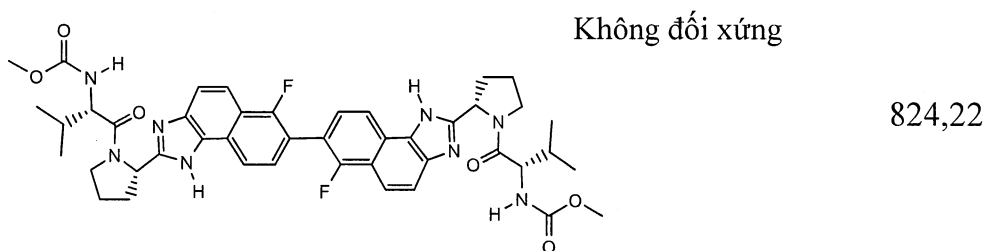
455



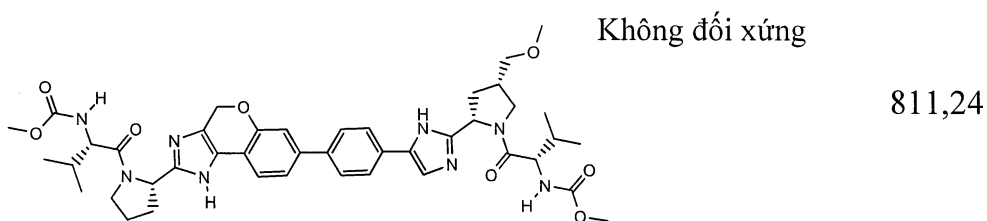
456



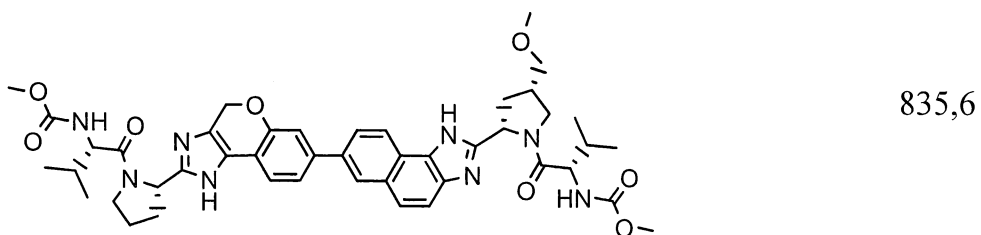
457



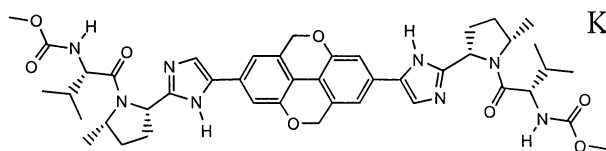
458



459



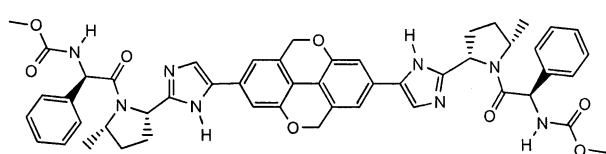
460



Không đối xứng

824,2

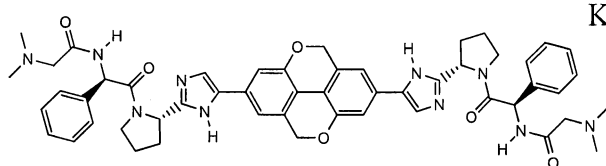
461



Không đối xứng

891,8

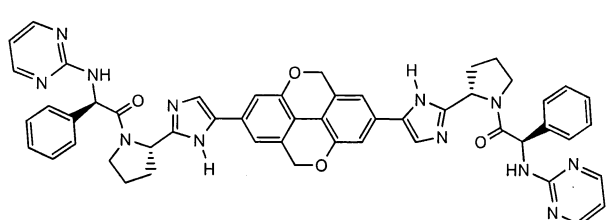
462



Không đối xứng

917,2

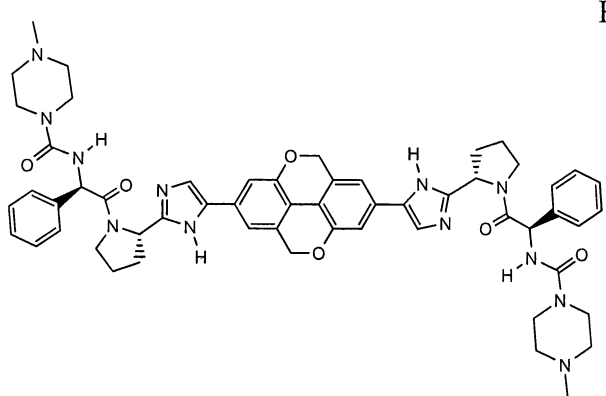
463



Không đối xứng

903,1

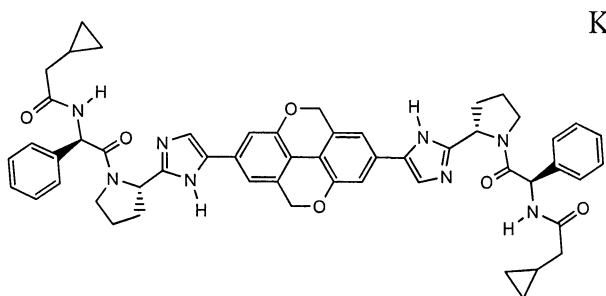
464



Không đối xứng

1000,1

465

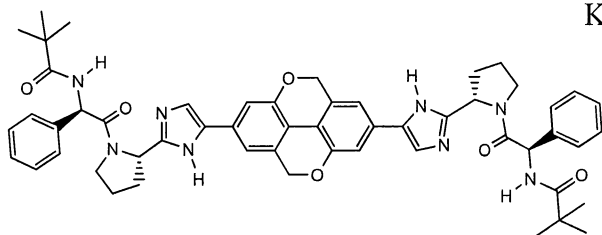


Không đối xứng

911,8

466

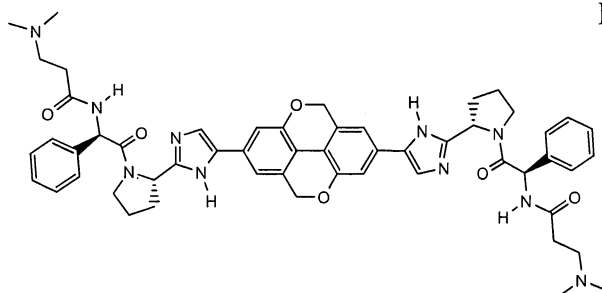
Không đối xứng



915,2

467

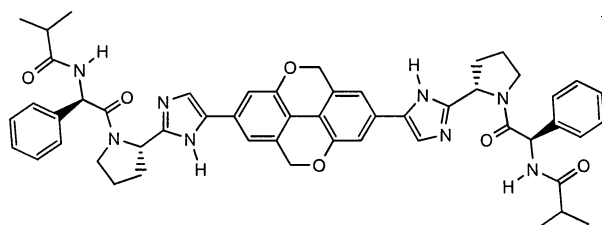
Không đối xứng



946,2

468

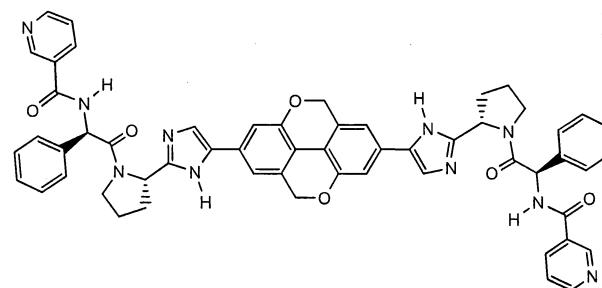
Không đối xứng



887,8

469

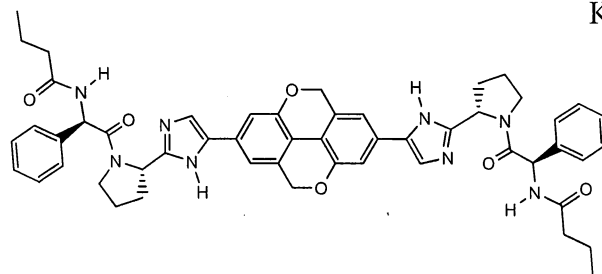
Không đối xứng



958,1

470

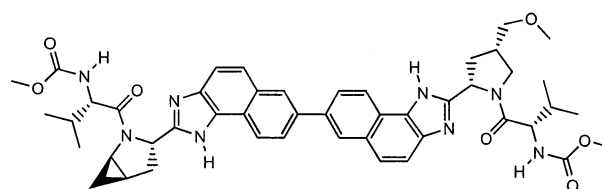
Không đối xứng



887,2

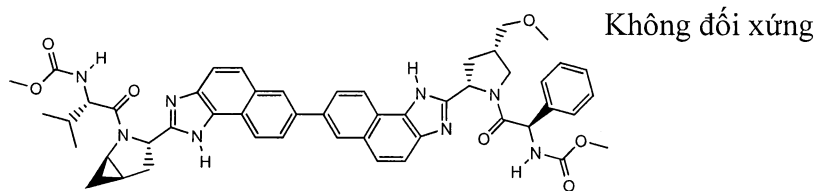
471

Không đối xứng



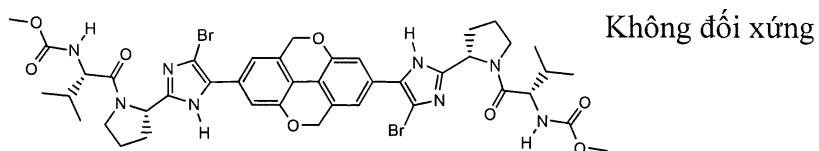
843,8

472



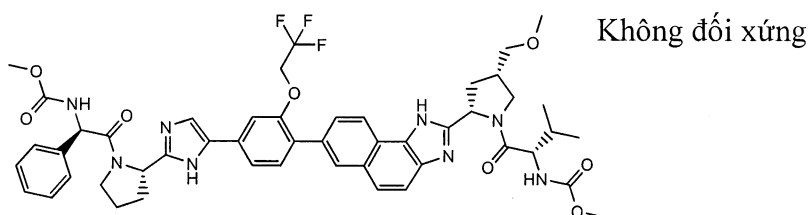
877,82

473



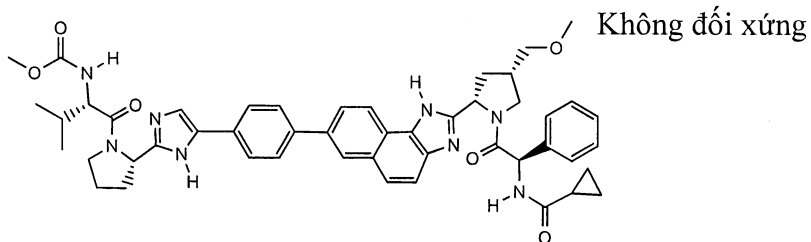
950,8

474



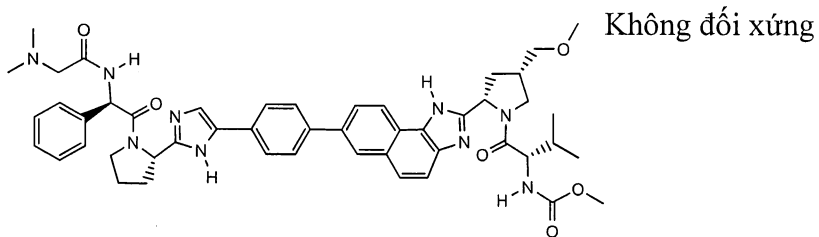
939,23

475



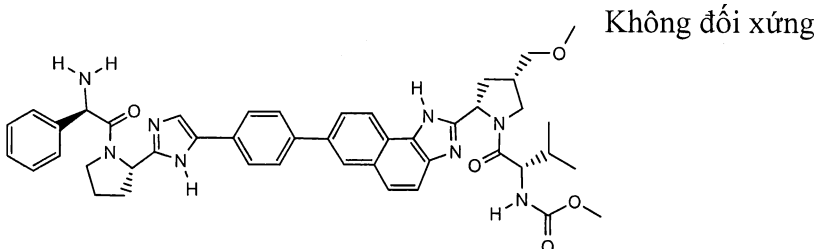
851,33

476



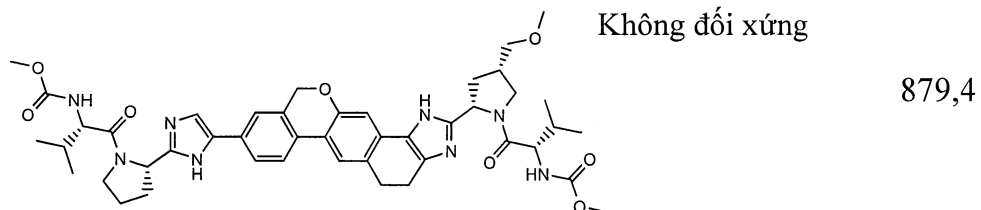
868,34

477

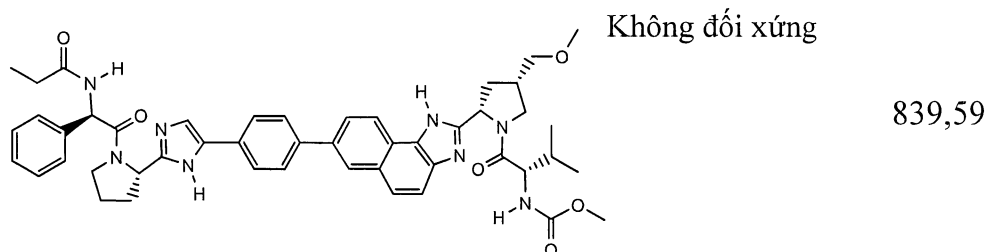


783,43

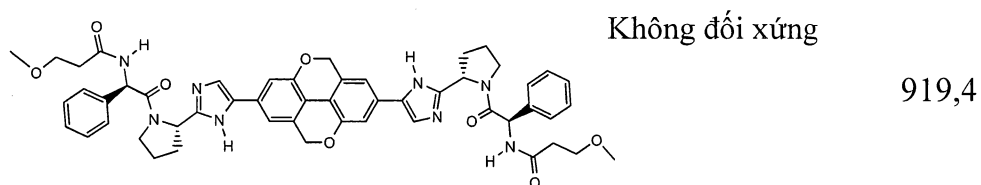
478



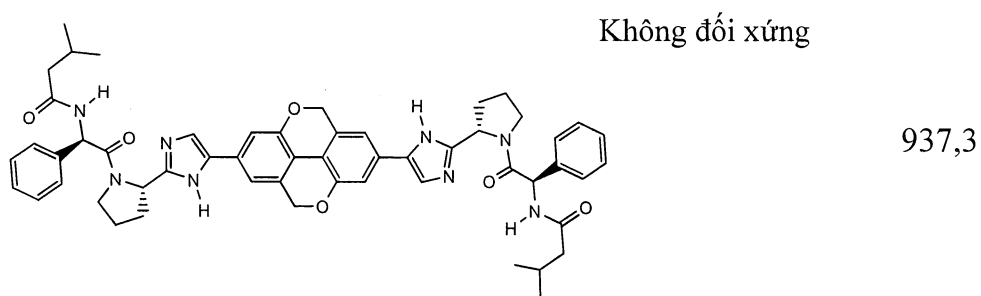
479



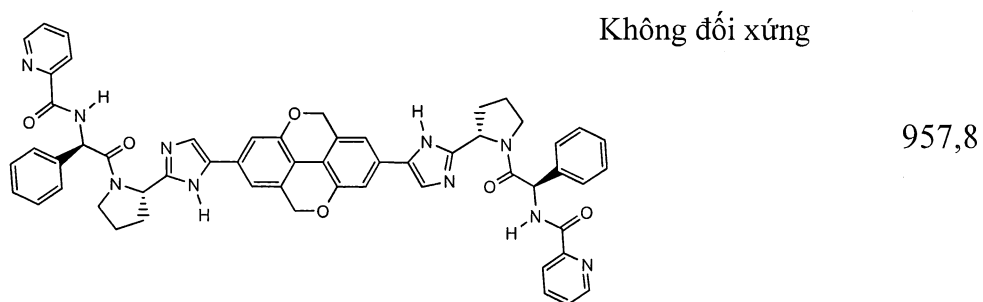
480



481

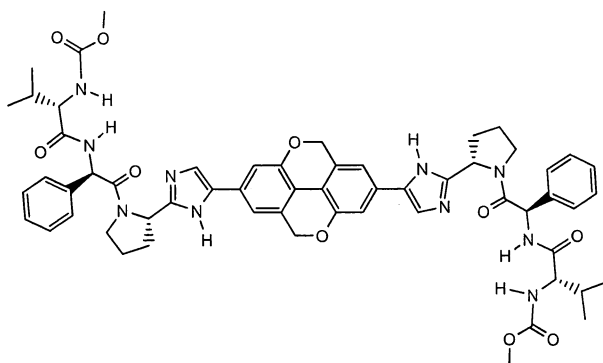


482



483

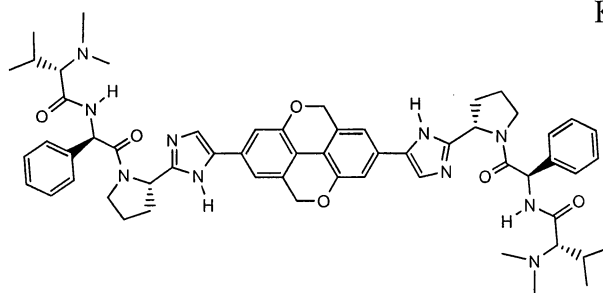
Không đối xứng



1061,9

484

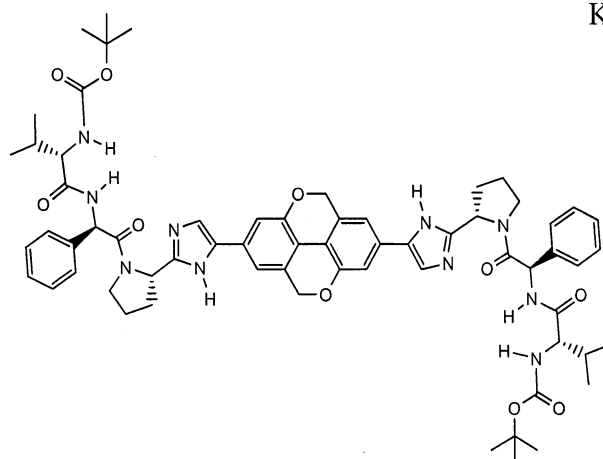
Không đối xứng



1002,0

485

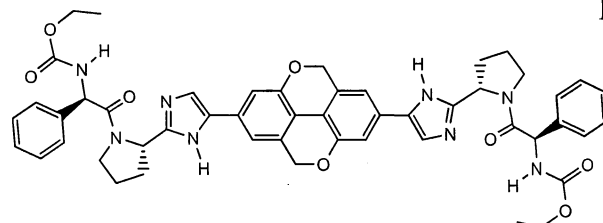
Không đối xứng



1145,8

486

Không đối xứng

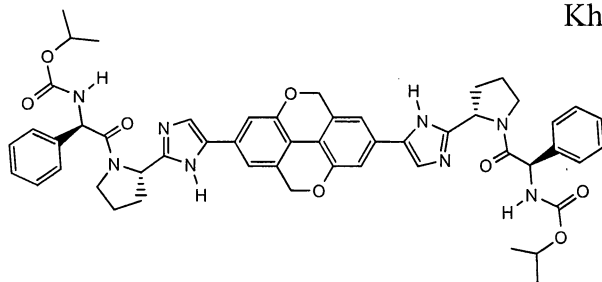
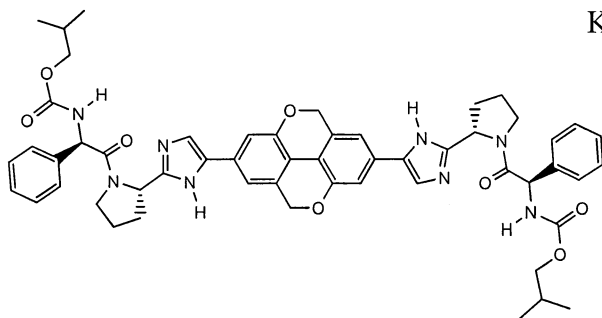


891,8

488

Không đối xứng

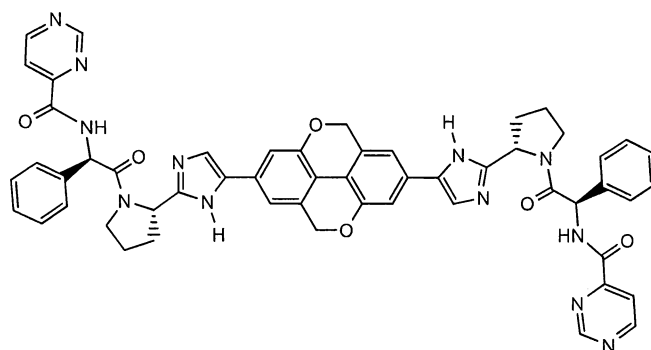
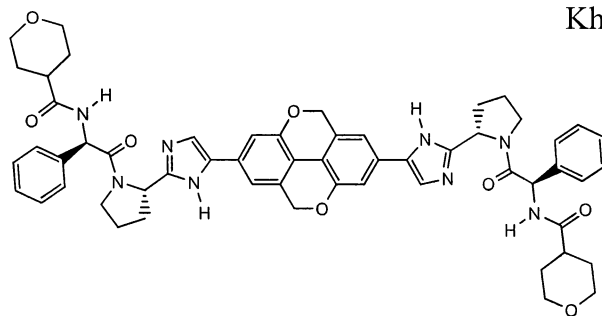
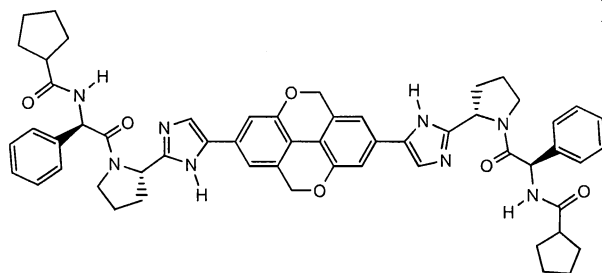
919,8



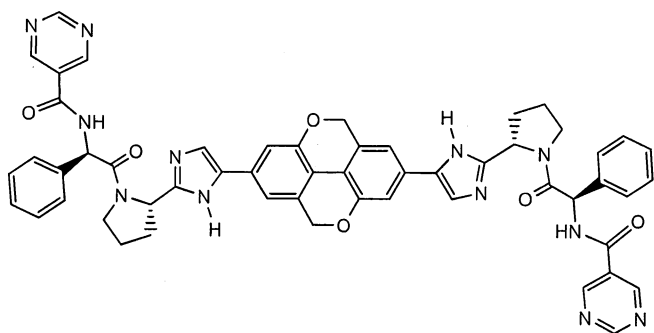
491

Không đối xứng

972,1

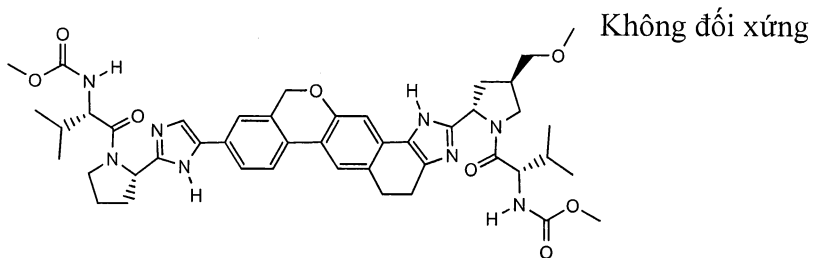


492



959,1

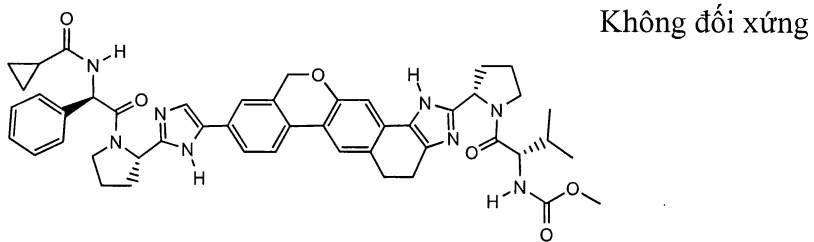
493



Không đối xứng

838,2

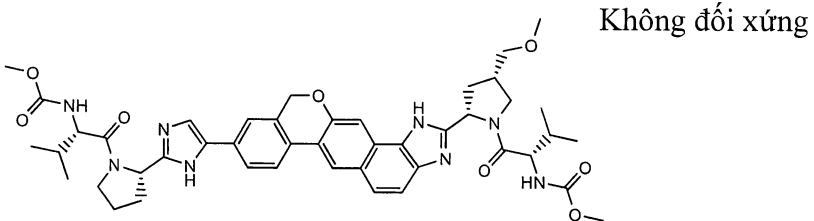
494



Không đối xứng

837,3

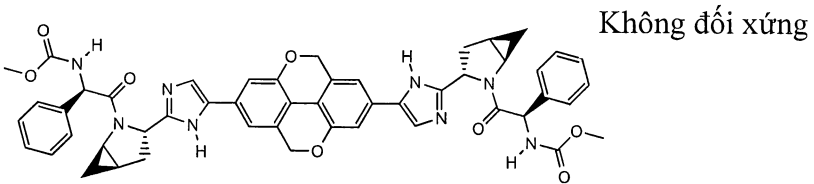
495



Không đối xứng

835,7

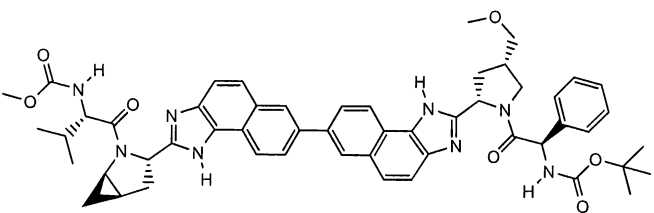
496



Không đối xứng

887,69

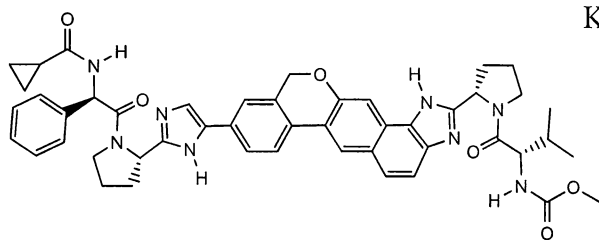
497



920

498

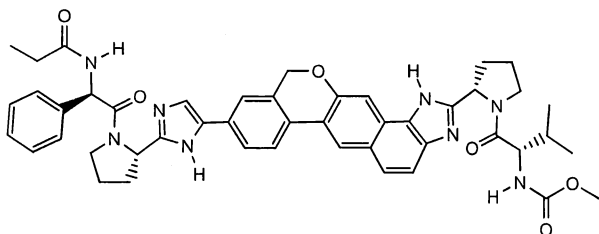
Không đối xứng



835,34

499

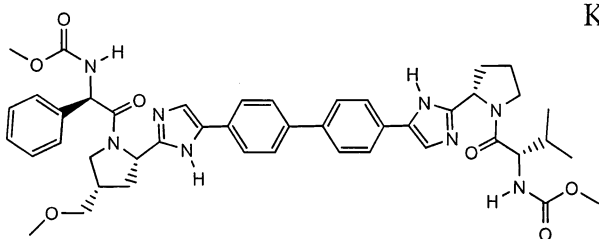
Không đối xứng



823,35

500

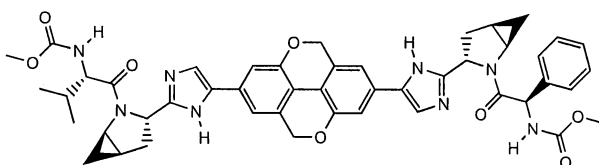
Không đối xứng



817,34

501

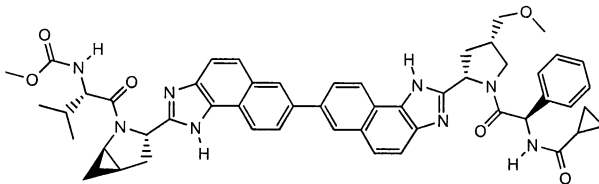
Không đối xứng



853,1

502

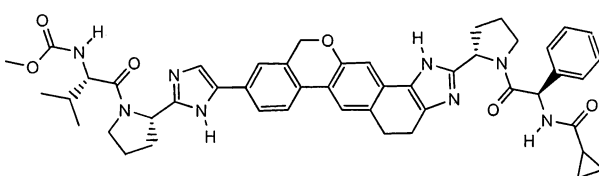
Không đối xứng



887,8

503

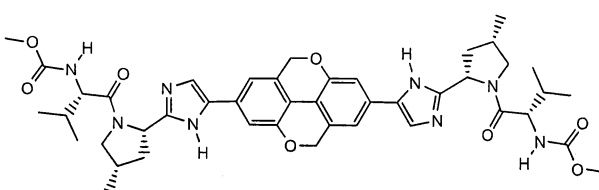
Không đối xứng



837,35

504

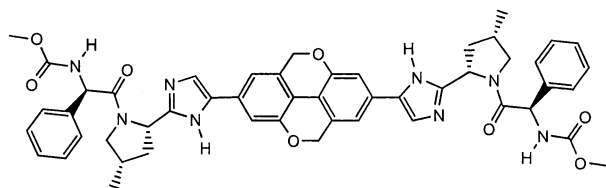
Không đối xứng



823,2

505

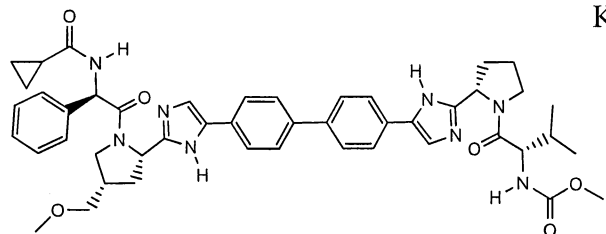
Không đối xứng



891,3

506

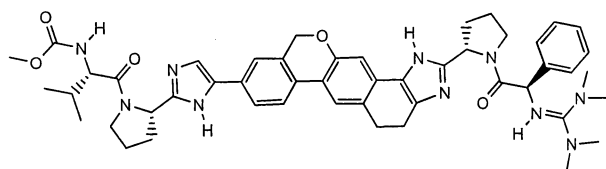
Không đối xứng



827,37

507

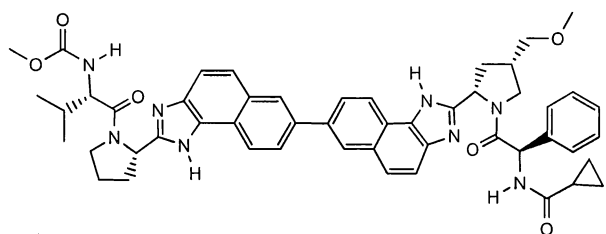
Không đối xứng



865,32

508

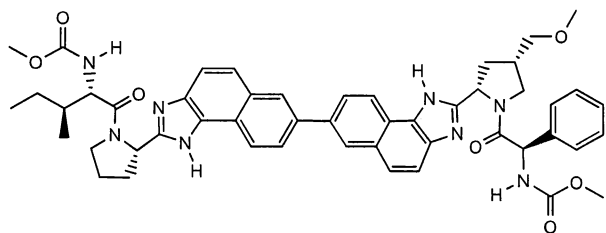
Không đối xứng



875,71

509

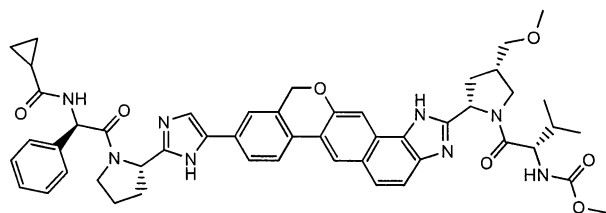
Không đối xứng



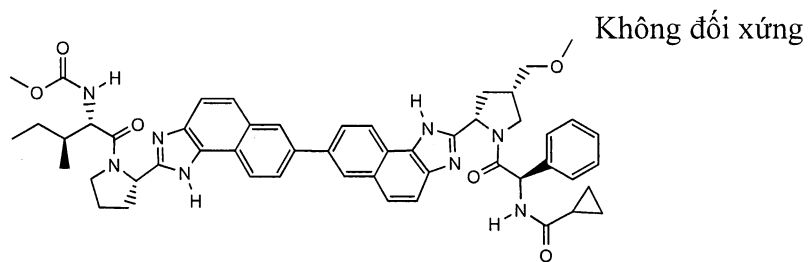
880,03

510

Không đối xứng

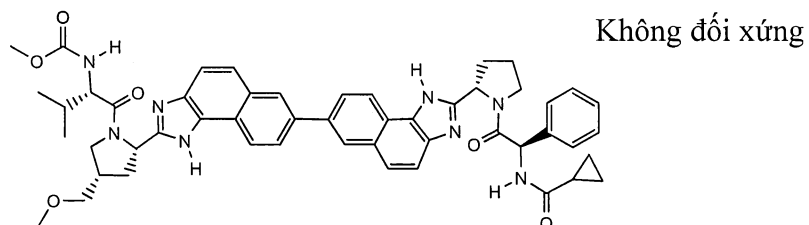


511



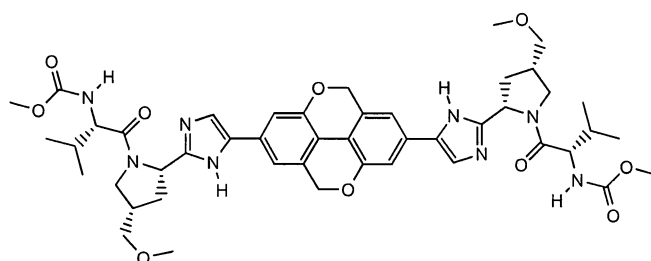
889,68

512



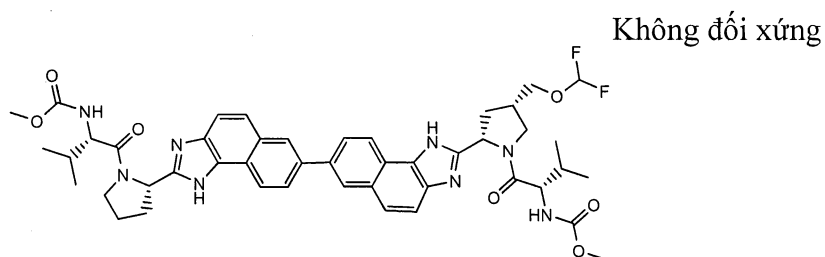
876

513



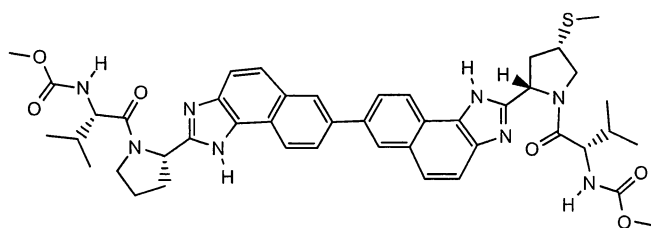
884,13

514



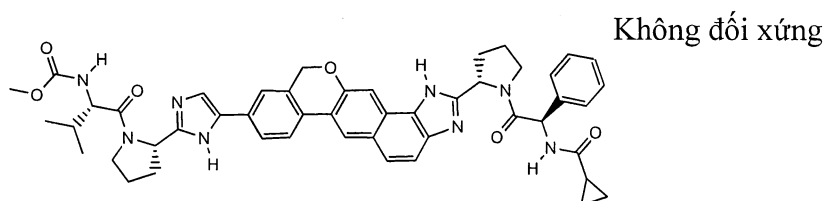
867,8

515



833,35

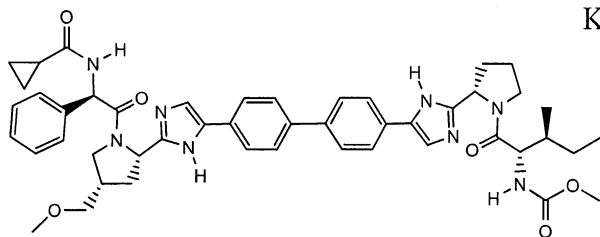
516



836,04

517

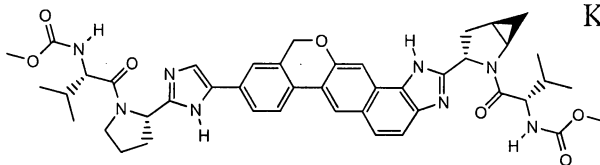
Không đối xứng



841,47

518

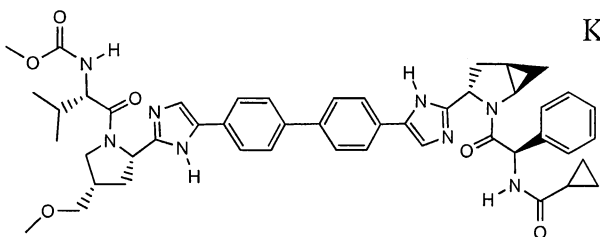
Không đối xứng



803,2

519

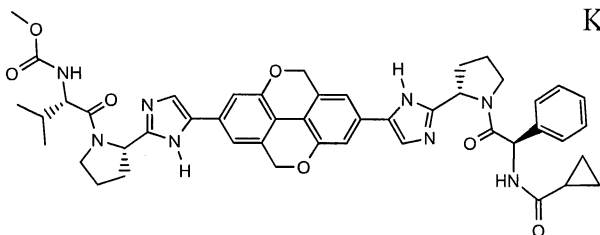
Không đối xứng



839,48

520

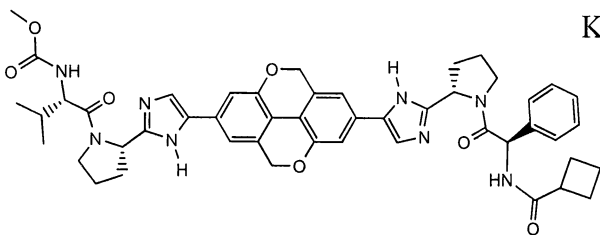
Không đối xứng



839,9

521

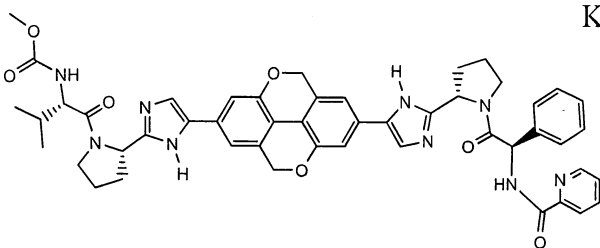
Không đối xứng



853,1

522

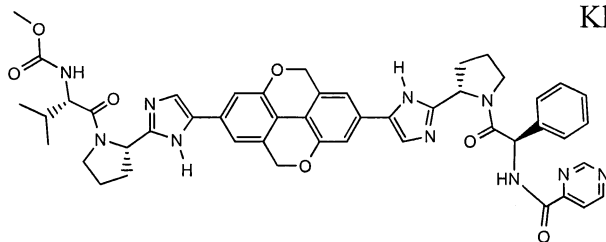
Không đối xứng



876,1

523

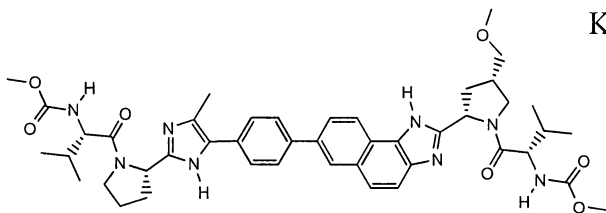
Không đối xứng



878,0

524

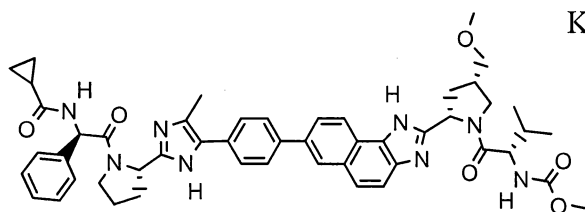
Không đối xứng



822,2

525

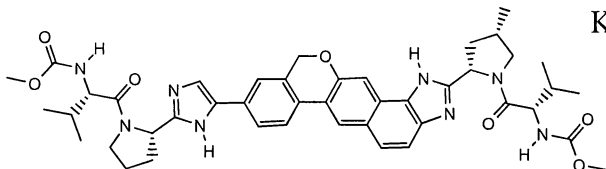
Không đối xứng



866

526

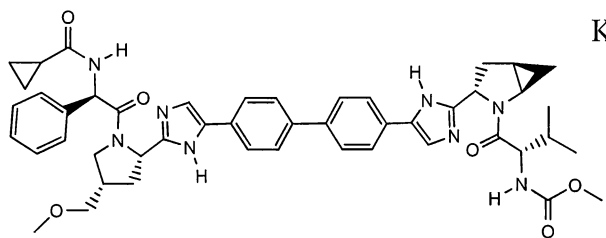
Không đối xứng



806,11

527

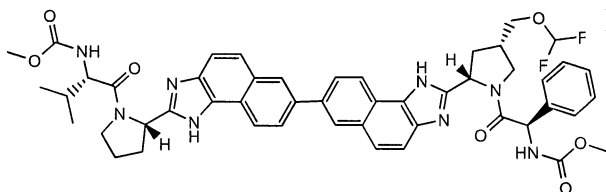
Không đối xứng



839,91

528

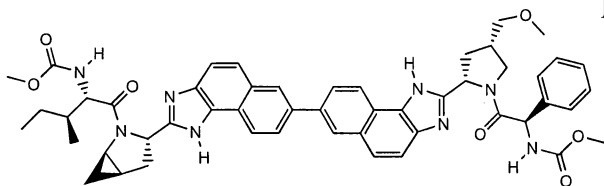
Không đối xứng



902,05

529

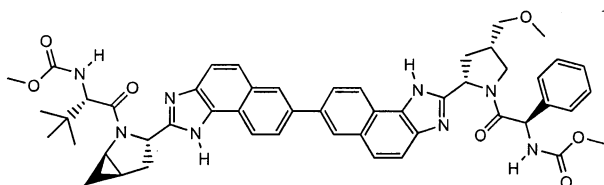
Không đối xứng



892,07

530

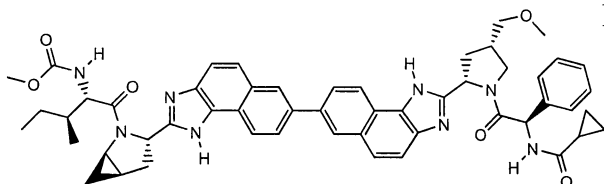
Không đối xứng



892,15

531

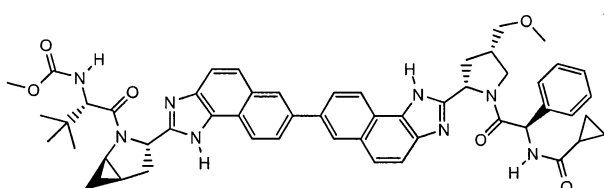
Không đối xứng



902,21

532

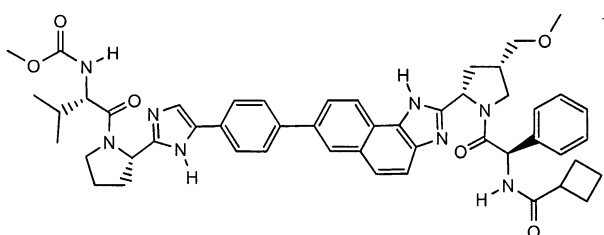
Không đối xứng



902,13

533

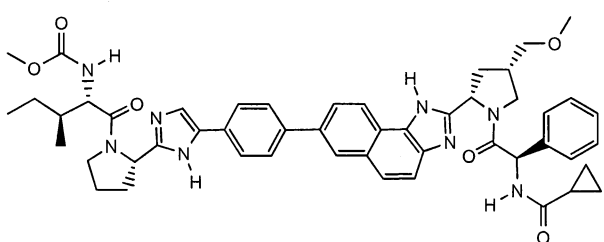
Không đối xứng



866,3

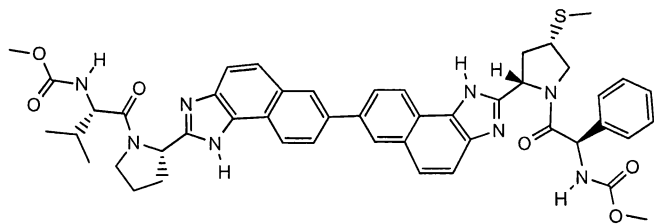
534

Không đối xứng



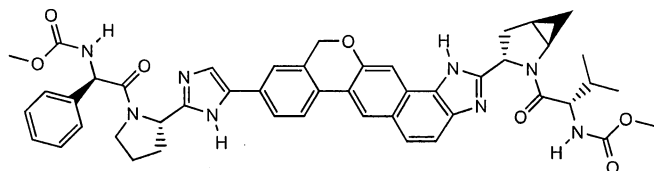
866,11

535



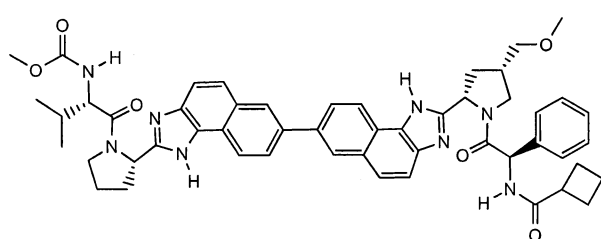
867,58

536



838,29

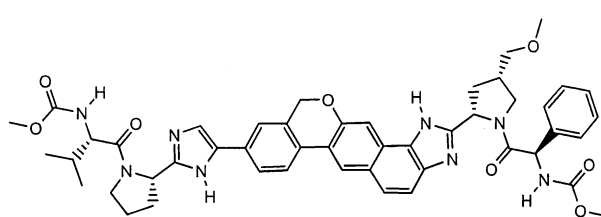
537



Không đối xứng

890,14

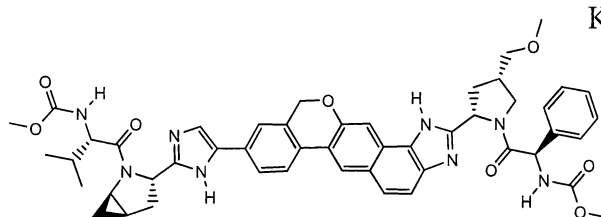
538



Không đối xứng

870,11

539



Không đối xứng

882,09

Các thử nghiệm sinh học

Ảnh hưởng của protein huyết thanh lên hiệu lực của replicon: Các thử nghiệm về replicon được tiến hành trong môi trường nuôi cấy tế bào bình thường (DMEM + 10%FBS) được bổ sung albumin huyết thanh của người (40mg/ml) hoặc α -axitglycoprotein (1mg/ml). Các EC_{50} có trong protein huyết thanh của người được so sánh với EC_{50} có trong môi trường bình thường để xác định sự thay đổi về hiệu lực.

Tế bào gây độc MT-4: tế bào MT4 được xử lý bằng cách pha loãng các hợp chất liên tiếp trong chu kỳ 5 ngày. Khả năng phát triển của tế bào được xác định ở cuối chu kỳ xử lý bằng cách sử dụng phân tích Promega CellTiter-Glo và hồi quy tuyến tính để đo CC₅₀.

Nồng độ hợp chất liên quan đến các tế bào tại EC₅₀: Môi trường nuôi cấy Huh-luc được ủ với hợp chất ở nồng độ tương đương với EC₅₀. Tại nhiều thời điểm (0 – 72 giờ), các tế bào được rửa 2 lần bằng môi trường lạnh và chiết bằng axetonitril 85%; mẫu ở ở từng thời điểm cũng được chiết. Dịch chiết môi trường và dịch chiết tế bào được phân tích bằng LC/MS/MS để xác định nồng độ phân tử của hợp chất trong từng phần. Các hợp chất đại diện theo sáng chế đã bộc lộ hoạt tính.

Độ hòa tan và tính ổn định: Độ hòa tan được xác định bằng cách đưa một phần chứa dung dịch DMSO 10 mM và điều chế hợp chất ở nồng độ cuối là 100 μ M trong dung dịch môi trường thử nghiệm (PBS, pH 7,4 và 0,1 N HCl, pH 1,5) với nồng độ DMSO tổng cộng là 1%. Dung dịch môi trường thử nghiệm được ủ ở nhiệt độ trong phòng và lắc trong 1 giờ. Sau đó dung dịch được ly tâm và phần dịch nổi thu được được khảo nghiệm trên HPLC/UV. Xác định độ hòa tan được bằng cách so sánh lượng hợp chất có trong dung dịch thử nghiệm với lượng hợp chất có trong DMSO ở cùng nồng độ. Tính ổn định của hợp chất sau khi 1 giờ ủ với PBS ở 37°C cũng được xác định.

Tính ổn định trong tế bào gan của người, chó và chuột trữ lạnh: Từng hợp chất được ủ trong 1 giờ trong hệ huyền phù tế bào gan (100 μ l, 80.000° tế bào trên mỗi giếng) ở 37°C. Các tế bào gan trữ lạnh được tái tạo trong môi trường ủ không chứa huyết thanh. Chuyển hệ huyền phù sang đĩa 96 giếng (50 μ l/giếng). Hợp chất được pha loãng tới 2 μ M trong môi trường ủ và sau đó được bổ sung vào hệ huyền phù tế bào gan để bắt đầu ủ. Các mẫu được lấy ở các thời điểm 0, 10, 30 và 60 phút sau khi bắt đầu ủ và phản ứng được dập tắt bằng hỗn hợp gồm 0,3% axit formic trong 90% axetonitril/10% nước. Nồng độ hợp chất trong từng mẫu được phân tích bằng cách sử dụng LC/MS/MS. Chu kỳ bán rã của hợp chất trong huyền phù tế bào gan được xác định bằng cách khớp dữ liệu nồng độ-thời gian vào một phương trình hàm số mũ một pha. Dữ liệu này cũng được mở rộng để mô tả sự phân bố bên trong của gan và/hoặc sự thanh thải của gan.

Tính ổn định trong phần S9 của gan người, chó và chuột: Từng hợp chất được ủ trong 1 giờ trong hệ huyền phù có chứa S9 (500µl, 3mg protein/ml) ở 37°C (n = 3). Các hợp chất được bổ sung vào hệ huyền phù có chứa S9 để bắt đầu ủ. Mẫu được lấy ở các thời điểm 0, 10, 30, và 60 phút sau khi bắt đầu ủ. Nồng độ hợp chất trong từng mẫu được phân tích bằng cách sử dụng LC/MS/MS. Chu kỳ bán rã của hợp chất trong hệ huyền phù chứa S9 được phân tích bằng cách khớp dữ liệu nồng độ-thời gian vào một phương trình hàm số mũ một pha.

Tính thấm qua Caco-2: Các hợp chất được khảo nghiệm thông qua dịch vụ (Absorption Systems, Exton, PA). Các hợp chất được cung cấp cho nhà thầu một ngẫu nhiên. Tính thấm từ cả hai phía (từ A đến B) và ngược lại (từ B đến A) đều được đo. Các lớp đơn chứa Caco-2 được phát triển để hợp lưu lên các lớp màng microporous, polycarbonat được phủ collagen trong các đĩa Costar TRANSWELL® 12 giếng. Hợp chất được định lượng ở phía đỉnh cho việc xác định tính thấm xuôi (từ A đến B), và được định lượng ở phía đáy bên cho việc xác định tính thấm ngược (từ B đến A). Tế bào được ủ ở 37°C với 5% CO₂ trong một lồng ấp ẩm. Ở thời điểm bắt đầu ủ và ở 1 giờ và 2 giờ sau khi ủ, một phần chứa 200-µl được lấy từ buồng ủ và được thay thế bằng bộ đệm thử nghiệm mới. Nồng độ hợp chất trong từng mẫu được xác định bằng LC/MS/MS. Tính thấm biểu kiến, Papp, được đo.

Khả năng liên kết với protein huyết tương: khả năng liên kết với protein huyết tương được xác định bằng phương pháp cân bằng lọc máu. Mỗi hợp chất được đưa vào trong huyết tương trống ở nồng độ cuối là 2µM. Huyết tương và đệm phosphat được đặt vào bên đối diện của tế bào thận lắp ráp, sau đó được quay chậm trong bể nước ở 37°C. Ở giai đoạn cuối của chu kỳ ủ, nồng độ hợp chất trong huyết tương và trong đệm phosphat được xác định. Tỷ lệ không liên kết được tính theo phương trình sau:

$$\% \text{ Không liên kết} = 100 \cdot \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

trong đó C_f và C_b là nồng độ tự do và nồng độ liên kết được xác định tương ứng là nồng độ của huyết tương và nồng độ của đệm sau lọc máu.

Phân tích CYP450: Từng hợp chất được ủ với 5 loại enzym tái tổ hợp của người CYP450, bao gồm CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6 và CYP2C19 với sự có

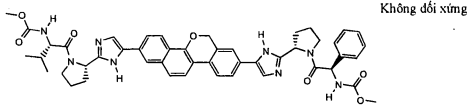
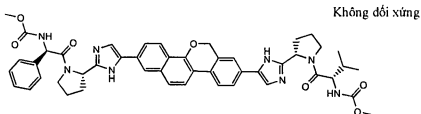
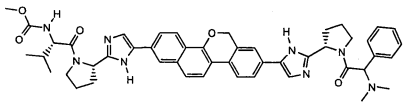
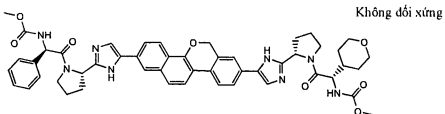
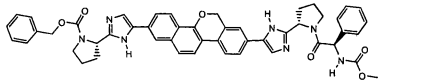
mặt và vắng mặt của NADPH. Các mẫu thứ tự sẽ được lấy từ hỗn hợp ủ ở thời điểm bắt đầu ủ và ở các thời điểm 5, 15, 30, 45 và 60 phút sau khi ủ. Nồng độ hợp chất trong hỗn hợp ủ được xác định bằng LC/MS/MS. Tỷ lệ phần trăm của hợp chất còn lại sau khi ủ ở từng thời điểm được xác định bằng cách so với mẫu ở thời điểm bắt đầu ủ.

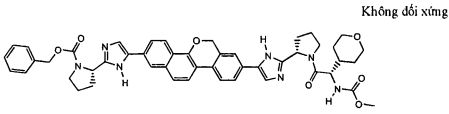
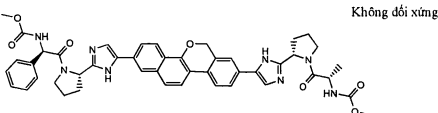
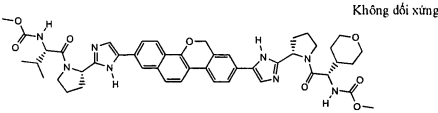
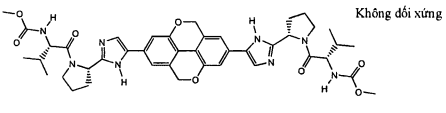
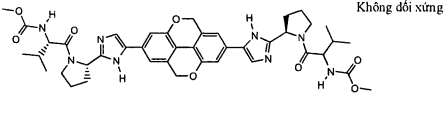
Tính ổn định trong huyết tương của chuột, chó, khỉ và người: Hợp chất được ủ trong 2 giờ trong huyết tương (của chuột, chó, khỉ, hoặc người) ở 37°C. Hợp chất được bổ sung vào huyết tương ở nồng độ cuối là 1 và 10 µg/ml. Mẫu được lấy ở thời điểm 0, 5, 15, 30, 60, và 120 phút sau khi bổ sung hợp chất. Nồng độ hợp chất và các chất chuyển hóa chính ở từng thời điểm được đo bằng LC/MS/MS.

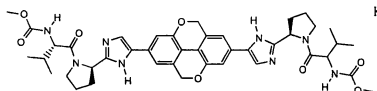
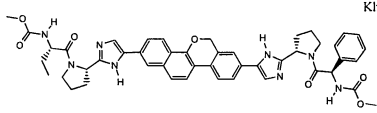
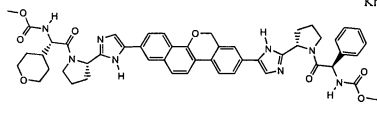
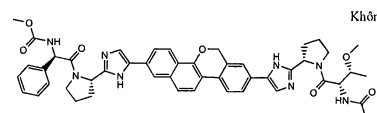
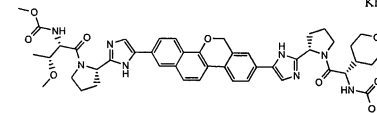
Đánh giá hoạt tính kháng HCV dựa trên tế bào: Khả năng kháng virus (EC_{50}) được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm thụ thể replicon của HCV dựa trên enzym *Renilla luciferaza* (RLuc). Để thực hiện thử nghiệm cho các tế bào có kiểu gen 1 và 2a JFH-1, tế bào 1b RLuc của HCV (chứa replicon có kiểu gen dixitron 1b Con1 mã hóa cho thụ thể RLuc), hoặc các tế bào 1a RLuc của HCV (chứa replicon có kiểu gen dixitron 1a H77 mã hóa cho thụ thể RLuc), hoặc các tế bào 2a JFH-1 RLuc của HCV (chứa replicon có kiểu gen dixitron 2a JFH-1 mã hóa cho thụ thể RLuc) được phân phối vào trong đĩa 384 giếng. Để thực hiện thử nghiệm với kiểu gen 2a (có mặt của M31) hoặc 2b, các tế bào 2a RLuc hoặc 2b RLuc của HCV (có mặt M31) chứa replicon có kiểu gen 2a JFH-1 NS5A thể khảm dixitron mã hóa cho thụ thể RLuc và kiểu gen 2a J6 NS5A hoặc kiểu gen 2b MD2b-1 NS5A (dựa vào phân lập cơ sở dữ liệu Los Alamos HCV, có mặt M31) tương ứng, được phân phối vào đĩa 384 giếng. Để thực hiện thử nghiệm với các kiểu gen 3 và 4, tế bào HCV 3a RLuc hoặc 4a RLuc chứa replicon 1b Con1 có kiểu gen thể khảm NS5A dixitron mã hóa cho thụ thể RLuc và kiểu gen liên ứng 3a NS5A hoặc kiểu gen 4a NS5A (dựa vào phân lập cơ sở dữ liệu Los Alamos HCV) tương ứng, được phân phối vào đĩa 384 giếng. Hợp chất được tái huyền phù trong DMSO ở nồng độ 10 mM và được hòa tan trong DMSO theo thứ tự bằng tay hoặc sử dụng một dụng cụ trộn mẫu tự động. Các hợp chất hòa tan theo thứ tự được trộn lẫn với môi trường tế bào và được bổ sung vào các tế bào hạt. DMSO được sử dụng làm đối chứng âm (dung môi), và chất ức chế proteaza ITMN-191 được ủ ở nồng độ $> 100 \times EC_{50}$ làm đối chứng dương. Sau 72 giờ, ly giải tế bào và xác định hoạt tính của *Renilla luciferaza* như theo khuyến cáo của nhà sản xuất (Promega-Madison, WI). Thực hiện hồi quy không tuyến tính để đo giá trị của EC_{50} .

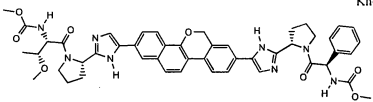
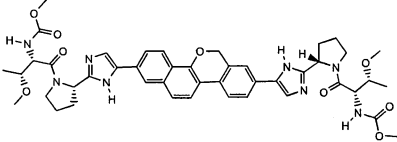
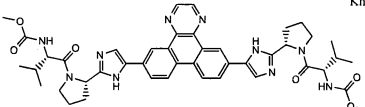
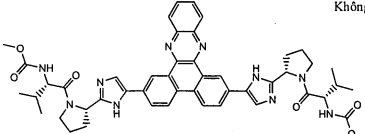
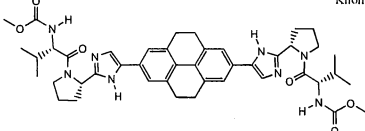
Để xác định khả năng kháng virus (EC_{50}) chống lại các đột biến kháng, bao gồm M28T, Q30R, Q30H, L31M, và Y93C trong kiểu gen 1a NS5A và Y93H trong kiểu gen 1b NS5A, được đưa vào riêng một trong hai replicon 1a Rluc hoặc 1b Rluc đã mô tả ở trên bằng phương pháp gây đột biến định hướng. Replicon RNA của từng đột biến kháng được chuyển vào trong các tế bào thuốc-51 Huh-7 và khả năng kháng virus được xác định trên các tế bào chuyển này như đã mô tả trên đây.

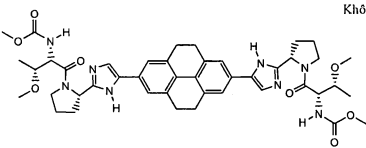
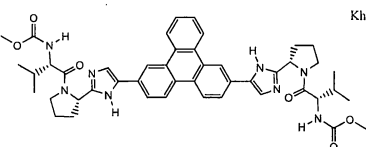
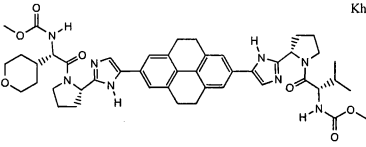
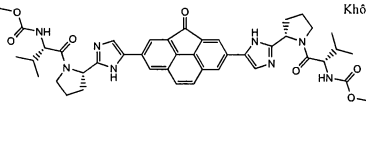
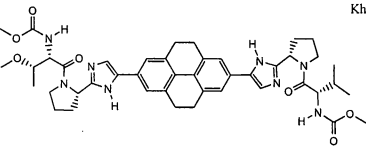
Bảng 1

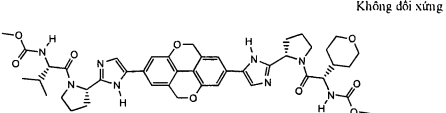
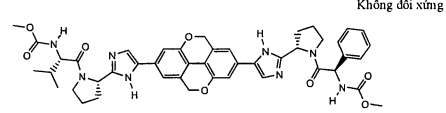
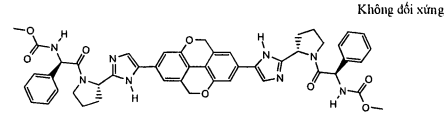
#		1b (nM)	1a	1a Q30R	2a JFH	2a J6	2b	3a	4a
1	 Không đối xứng	0,008	C		C	A	A	C	C
2	 Không đối xứng	0,005	C		C	A	A	C	C
3	 Không đối xứng	0,011	C		C			C	
4	 Không đối xứng	0,011	C		C			C	C
5	 Không đối xứng	0,037	A		B			C	C

6	 Không đối xứng	0,051	B		B			A	C
7	 Không đối xứng	0,008	C		C			C	C
8	 Không đối xứng	0,006	C		C	A	A	B	C
9	 Không đối xứng	0,022	C		C	A	B	C	C
10	 Không đối xứng	0,406	B		C			C	C

11	 Không đối xứng	0,258	B		C				
12	 Không đối xứng	0,008	C		C	A	A	C	C
13	 Không đối xứng	0,015	C		C	B	C	C	C
14	 Không đối xứng	0,010	C		C			C	C
15	 Không đối xứng	0,026	C		C			C	C

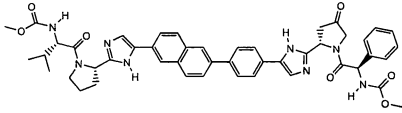
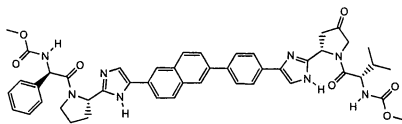
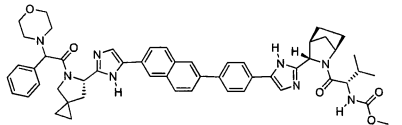
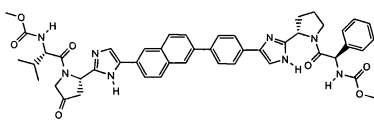
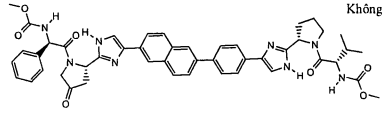
16	 Không đối xứng	0,011	C		C	B	B	C	C
17	 Không đối xứng	0,014	C		C			A	C
18	 Không đối xứng	0,018	C		C			B	C
19	 Không đối xứng	0,010	B		B			A	C
20	 Không đối xứng	0,021	C		C			C	C

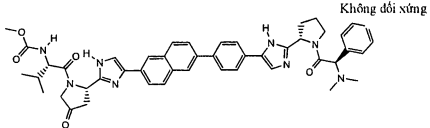
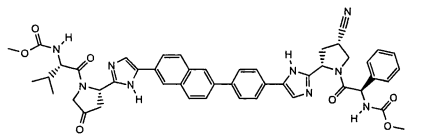
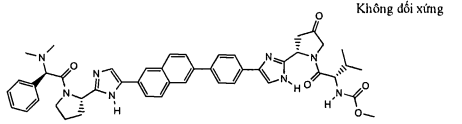
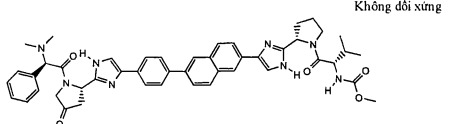
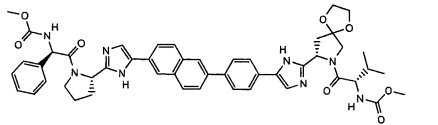
21	 Không đối xứng	0,060	C		C			C	C
22	 Không đối xứng	0,005	C		C	A	A	C	C
23	 Không đối xứng	0,067	C		C			C	C
24	 Không đối xứng	0,013	C		C	A	A	C	C
25	 Không đối xứng	0,021	C		C			C	C

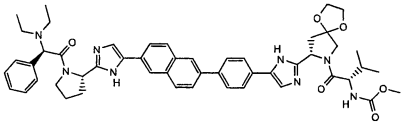
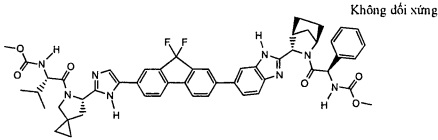
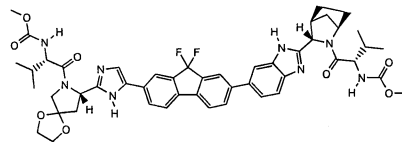
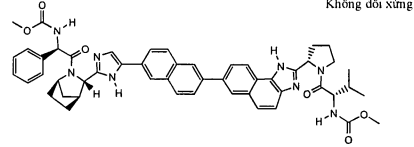
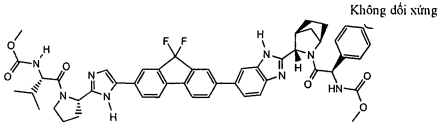
25b	 Không đối xứng	0,176	C		C	B		C	C
25c	 Không đối xứng	0,031	C	C	C	B	C	C	C
25d	 Không đối xứng	0,048	C	C	C	C	C	C	C

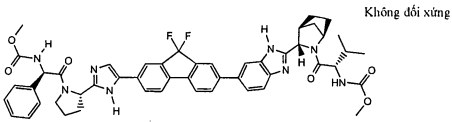
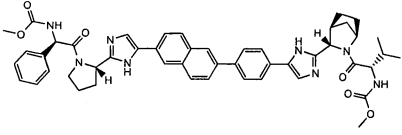
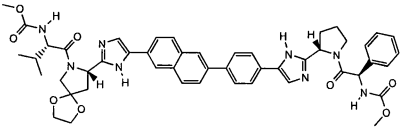
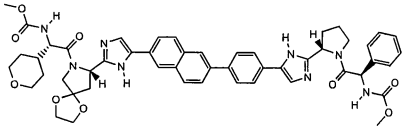
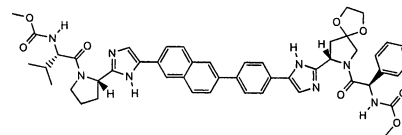
1b (nM); 1a, 1a Q30R, 2a JFH, 2a J6, 2b – A $\geq$ 44 nM, B = 1-43,99 nM, C = 0,001-0,999 nM; 3a, 4a – A $\geq$ 5 nM, B = 1-4,99 nM, C = 0,001-0,99 nM

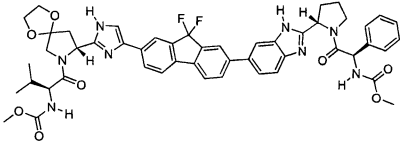
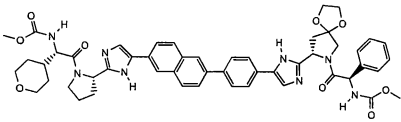
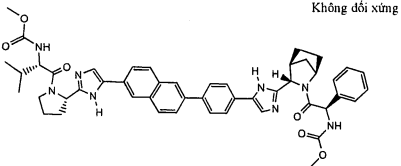
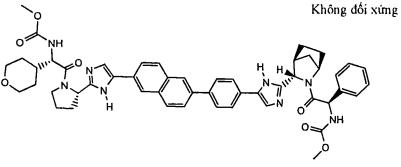
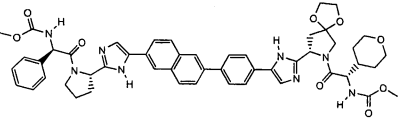
Bảng 2

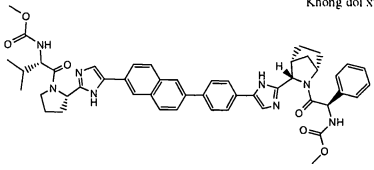
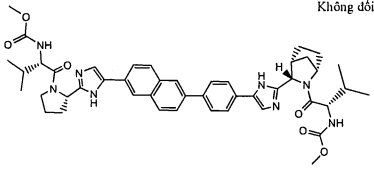
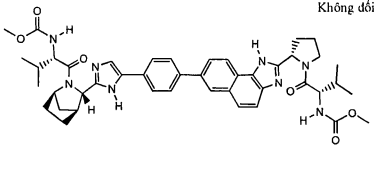
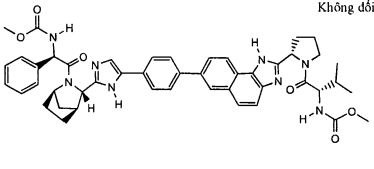
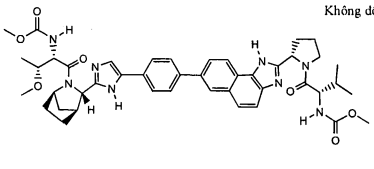
#		1b (nM)	1a	1a Q30R	2a JFH	2a J6	2b	3a	4a
26		0,012	C		C	B	B	C	C
27		0,011	C		C			C	
28		0,023	B		B			C	
29	 Không đối xứng	0,014	C		C			C	
30	 Không đối xứng	0,008	C		C			C	

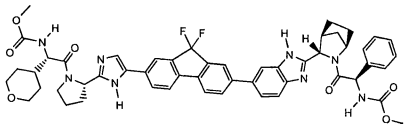
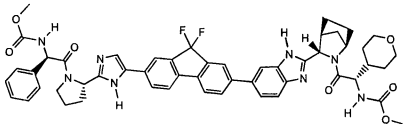
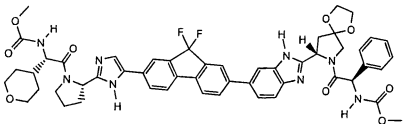
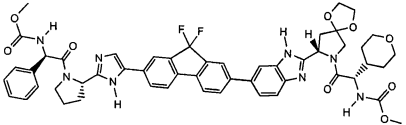
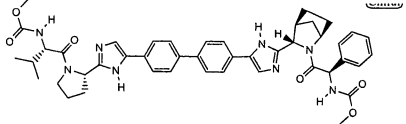
31	 Không đối xứng	0,014	C		C			C	
32		0,020	C		C			A	
33	 Không đối xứng	0,009	C		C			C	
34	 Không đối xứng	0,018	C		C			C	
35		0,008	C		C			C	

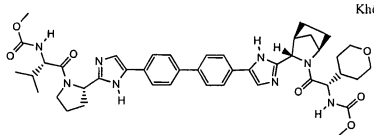
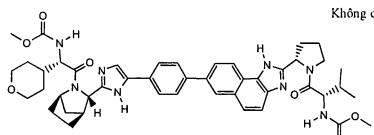
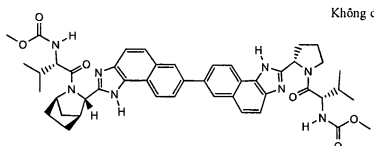
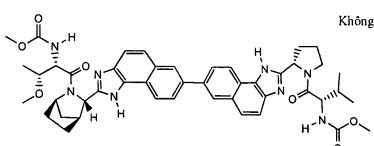
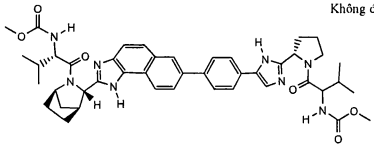
36		0,010	C		C			C	
37		0,004	C		B			C	
38		0,003	C		B			A	
39		0,009	C		B			B	C
40		0,005	C		C			B	C

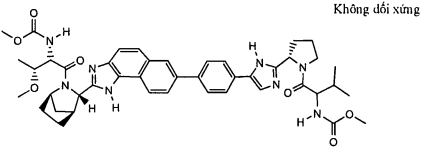
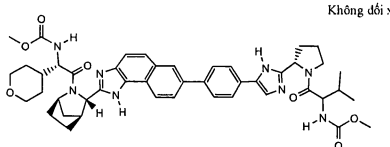
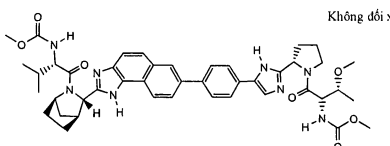
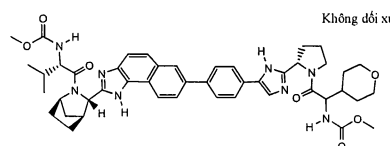
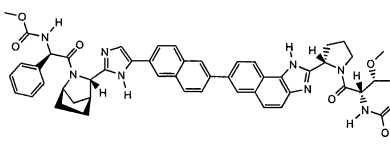
41		0,005	C		C			C	C
42		0,008	C		C			B	C
43		0,009	C		C			B	C
44		0,032	C		C			B	C
45		0,014	C		C			B	C

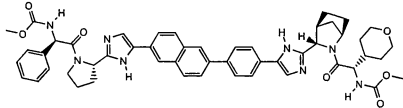
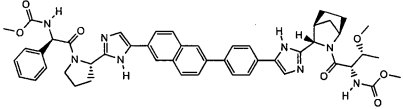
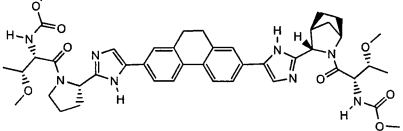
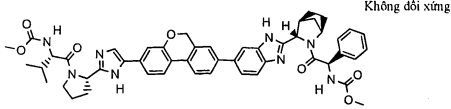
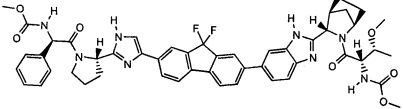
46		0,007	C		C			B	C
47		0,037	C		C			B	C
48		0,007	C		B			B	C
49		0,014	C		C			C	C
50		0,031	C		C			C	C

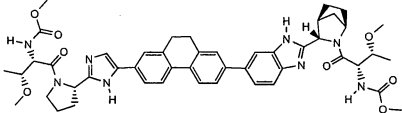
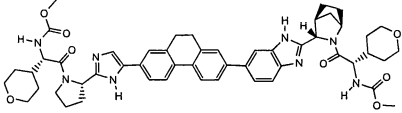
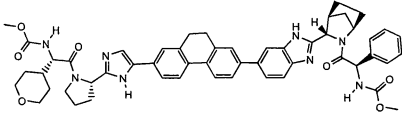
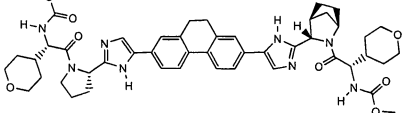
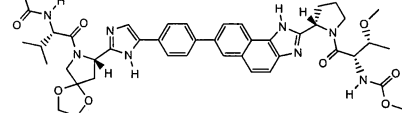
51	Không đối xứng 	0,012	B		B			B	C
52	Không đối xứng 	0,009	C		B			B	C
53	Không đối xứng 	0,010	C		C	A		C	C
54	Không đối xứng 	0,014	C		C	A		C	C
55	Không đối xứng 	0,015	C		C	A		C	C

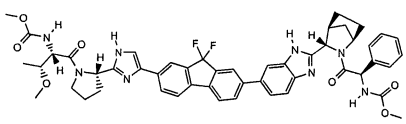
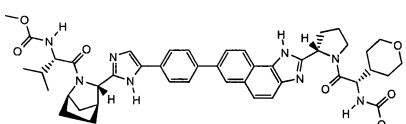
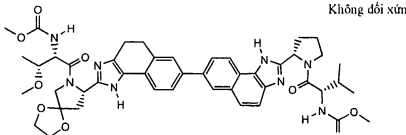
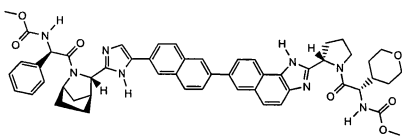
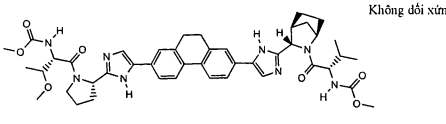
56		0,010	C		C			C	C
57		0,009	C		C			C	C
58		0,017	C		C			B	C
59		0,016	C		C			C	C
60		0,020	B		C			C	C

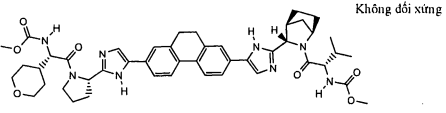
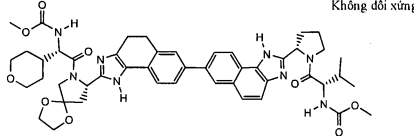
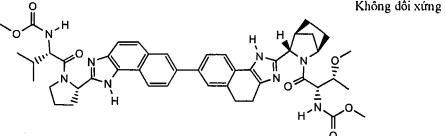
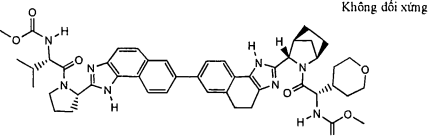
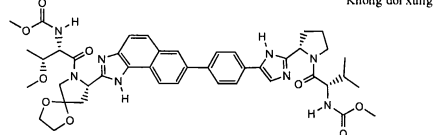
61	 Không đối xứng	0,087	C		C			B	C
62	 Không đối xứng	0,034	C		C			C	C
63	 Không đối xứng	0,019	C	B	C	B	A	C	C
64	 Không đối xứng	0,018	C		C			C	C
65	 Không đối xứng	0,015	C		C	A		C	C

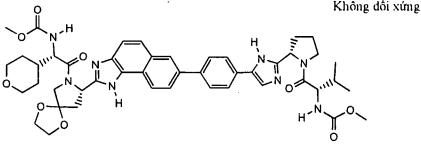
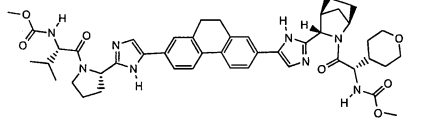
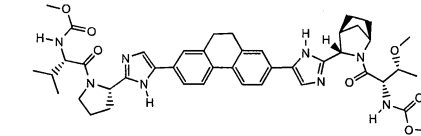
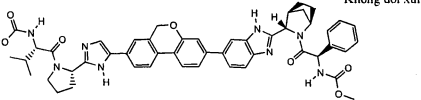
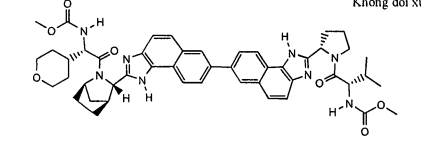
66	 Không đối xứng	0,022	C		C	A		C	C
67	 Không đối xứng	0,044	C		C			B	C
68	 Không đối xứng	0,025	C		C	B		C	C
69	 Không đối xứng	0,035	C		C			C	C
70	 Không đối xứng	0,008	C		B			B	C

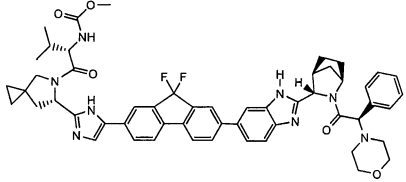
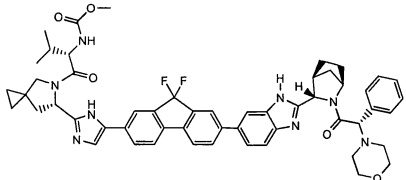
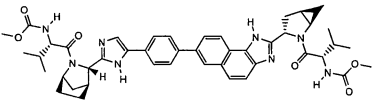
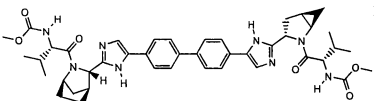
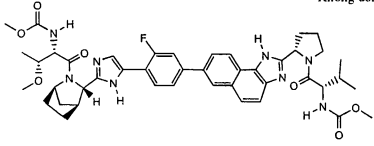
71		0,013	C		C			C	C
72		0,006	C		C			C	C
73		0,038	C		C			B	C
74		0,006	C		C			C	C
75		0,005	C		C			C	C

76		0,010	C		B			B	C
77		0,029	C		C			C	C
78		0,013	C		C			C	C
79		0,231	C		C			C	C
80		0,072	C		C	A		C	C

81		0,006	C		C			C	C
82		0,042	C		C			C	
83		0,094	C		C	A		B	C
84		0,007	C		C			C	C
85		0,016	C		C			B	C

86	 Không đối xứng	0,034	C		C			B	C
87	 Không đối xứng	0,163	C		C			C	
88	 Không đối xứng	0,019	C		C			C	C
89	 Không đối xứng	0,064	C		C			C	C
90	 Không đối xứng	0,044	C		C			B	C

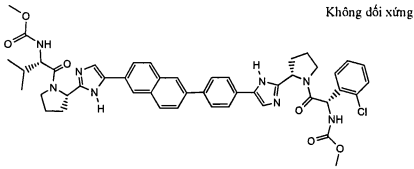
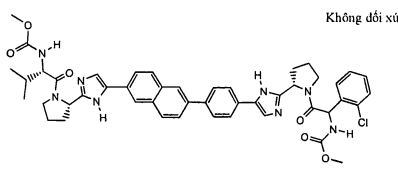
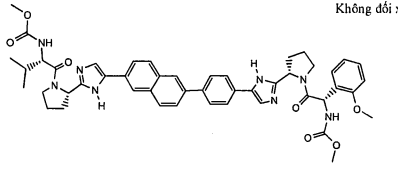
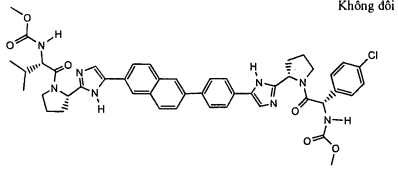
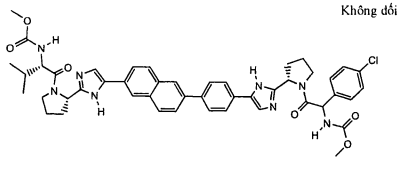
91	 Không đối xứng	0,100	C		C			B	C
92		0,047	C		C			C	C
93		0,023	C		C			C	C
94	 Không đối xứng	0,007	C		C			C	C
95	 Không đối xứng	0,028	C		C	C	B	C	C

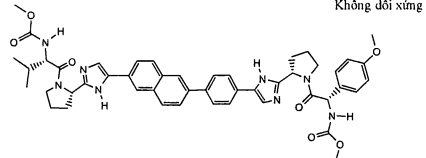
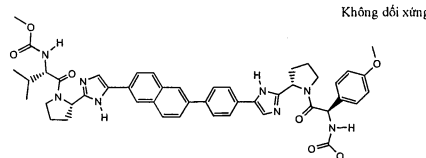
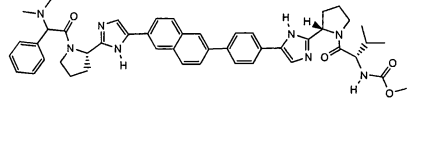
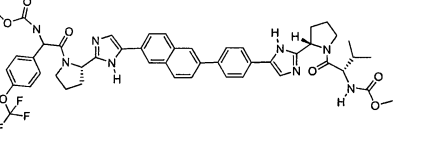
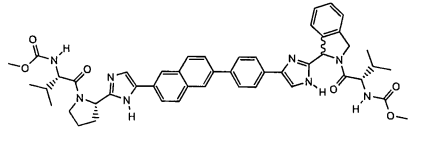
96		0,006	C		B			B	C
97		0,009	B		B			A	C
98	 Không đối xứng	0,010	C		C	A		B	C
99	 Không đối xứng	0,021	C		C			B	C
100	 Không đối xứng	0,004	C		C			C	C

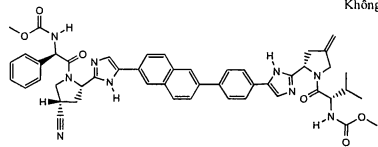
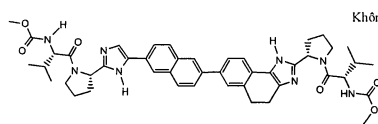
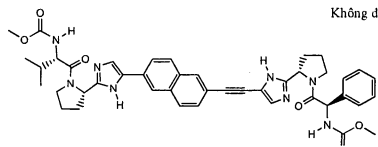
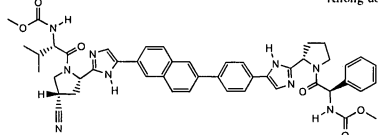
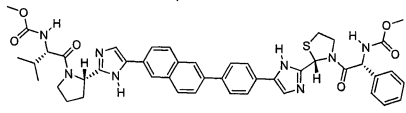
101		0,011	C		C			C	C
102		0,009	C		C			C	C

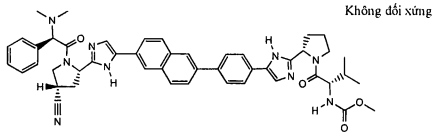
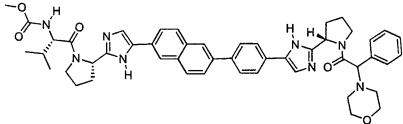
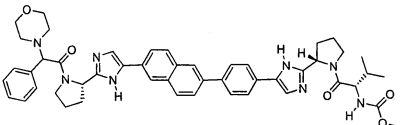
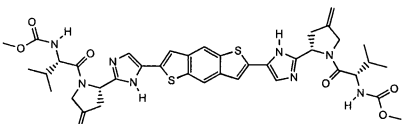
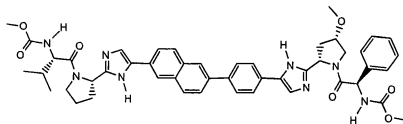
1b (nM); 1a, 1a Q30R, 2a JFH, 2a J6, 2b – A $\geq$ 44 nM, B = 1-43,99 nM, C = 0,001-0,999 nM; 3a, 4a – A $\geq$ 5 nM, B = 1-4,99 nM, C = 0,001-0,99 nM

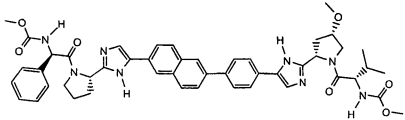
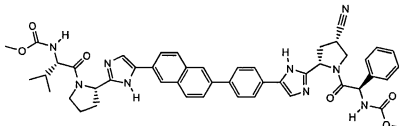
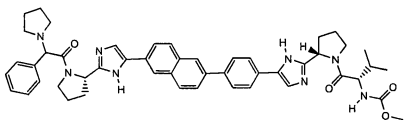
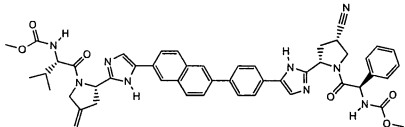
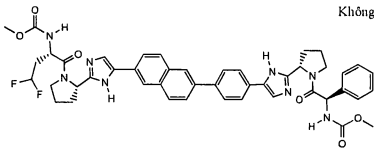
Bảng 3

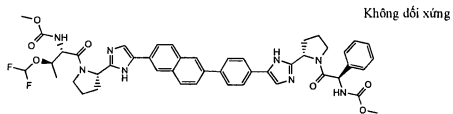
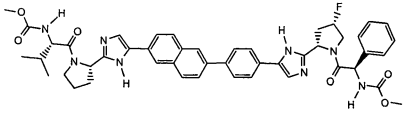
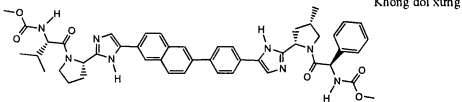
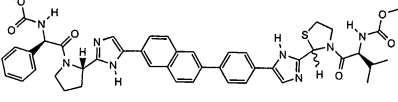
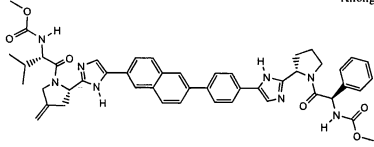
#		1b (nM)	1a	1a Q30R	2a JFH	2a J6	2b	3a	4a
103	 Không đối xứng	0,007	C		C			C	
104	 Không đối xứng	0,007	C		C			C	
105	 Không đối xứng	0,042	B		B			B	
106	 Không đối xứng	0,024	B		B			B	
107	 Không đối xứng	0,024	B		B			B	

108	 Không đối xứng	0,028	C		B			A	
109	 Không đối xứng	1.597	B		A			A	
110		0,009	C		C			C	
111		0,160	B		A			A	
112		0,018	C		B			A	

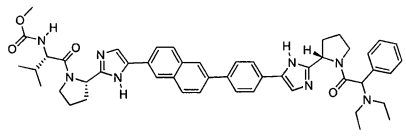
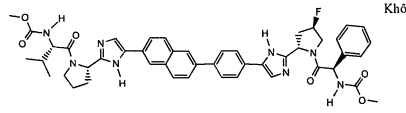
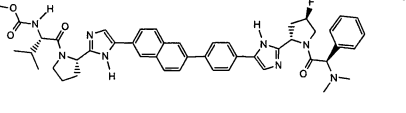
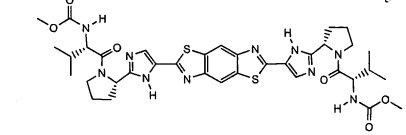
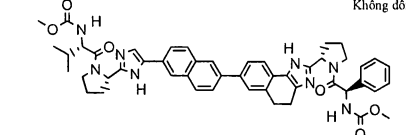
113	 Không đối xứng	0,014	C		C			C	
114	 Không đối xứng	0,011	C		B	A	A	B	C
115	 Không đối xứng	0,019	C		C			C	
116	 Không đối xứng	0,008	C		C			C	C
117		0,007	C		C			C	

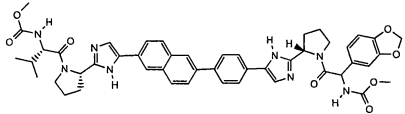
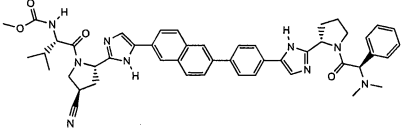
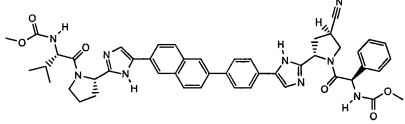
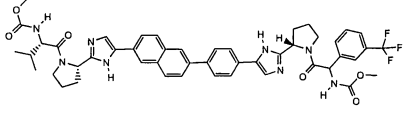
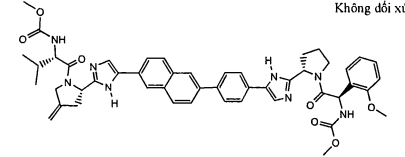
118	 Không đối xứng	0,027	C		C			C	
119		0,020	C		C			C	
120		0,014	C		C			C	
121		0,011	C		C			B	
122		0,009	C		C	A	A	C	C

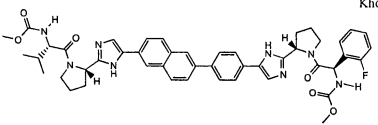
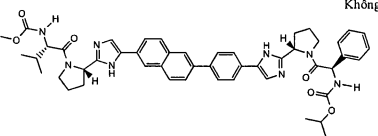
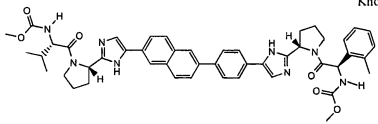
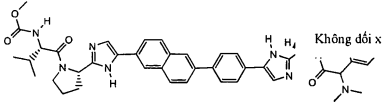
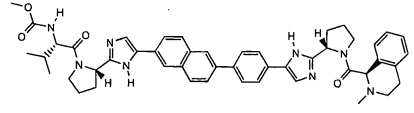
123		0,014	C		C	A	A	C	C
124		0,011	C		C			C	
125		0,032	C		C			C	
126									
127	 Không đối xứng	0,006	C		C			C	

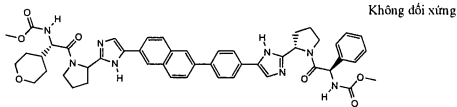
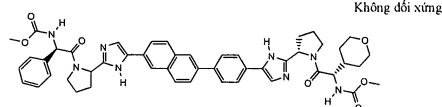
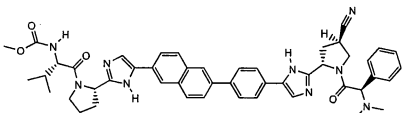
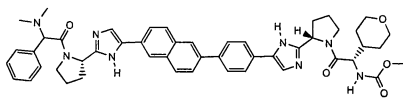
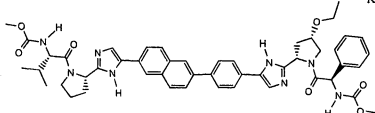
128	 Không đối xứng	0,005	C		C			C	
129		0,007	C		C	A	A	C	C
130	 Không đối xứng	0,006	C		C	A	A	C	C
131		0,009	C		C			C	
132	 Không đối xứng	0,003	C		C			C	

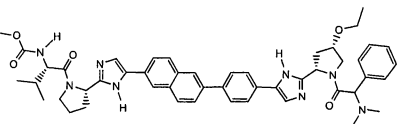
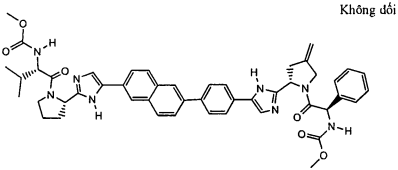
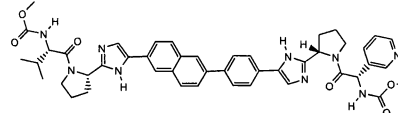
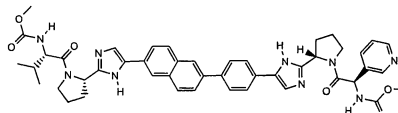
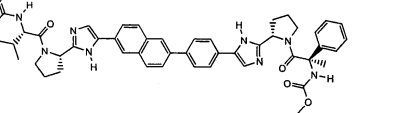
133									
134		0,007	C		C			C	
135		0,006	C		C			A	
136		0,005	C		C			C	C
137		0,012	C		C			C	

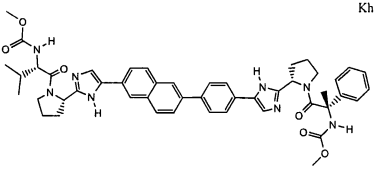
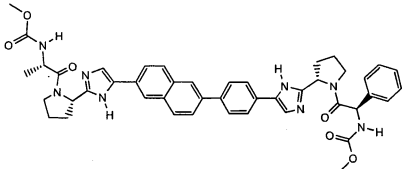
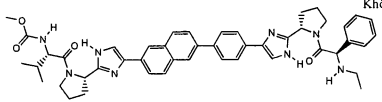
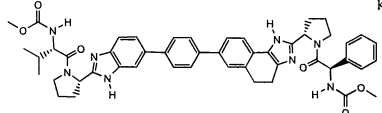
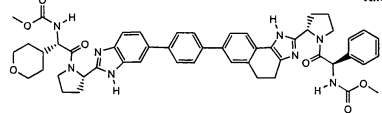
138		0,006	C		C			C	
139	 Không đối xứng	0,004	C		B			C	
140	 Không đối xứng	0,004	C		B			C	
141	 Không đối xứng	0,181	B		B			A	
142	 Không đối xứng	0,013	C		C			C	

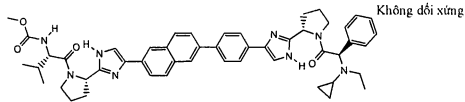
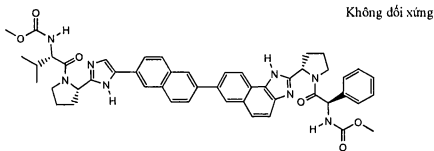
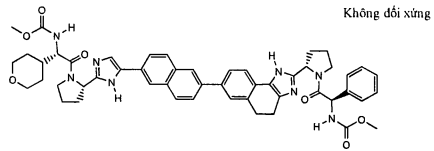
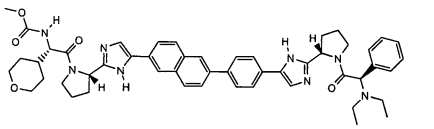
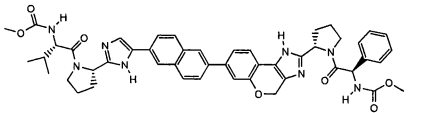
143		0,025	C		B			A	
144		0,013	C		C			C	
145		0,010	C		C			B	
146		0,048	B		B			A	
147	 Không đối xứng	0,012	C		C			C	

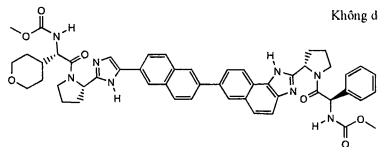
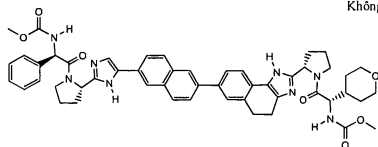
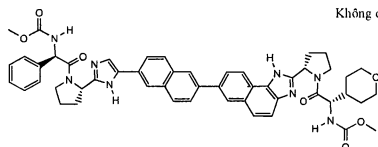
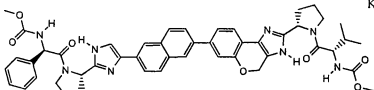
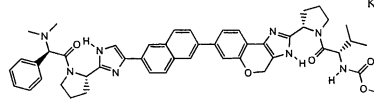
148	 Không đối xứng	0,020	C		C			B	
149	 Không đối xứng	0,005	C		C			C	
150	 Không đối xứng	0,006	C		C			C	
151	 Không đối xứng	0,038	B		B			B	
152		0,751	A		A			B	

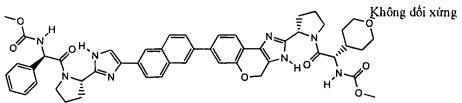
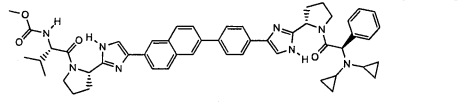
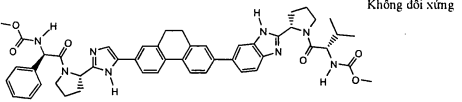
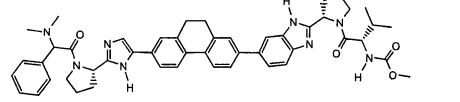
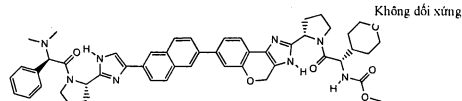
153	 Không đối xứng	0,012	C		C			C	
154	 Không đối xứng	0,014	C		C			C	
155		0,013	C		B			C	
156		0,028	C		C			C	
157	 Không đối xứng	0,008	C		C	A	B	B	C

158		0,010	C		C			C	
159		0,006	C		C	A	B	C	C
160		0,017	C		C			C	
161		0,019	C		C			C	
162		0,010	B		B			B	

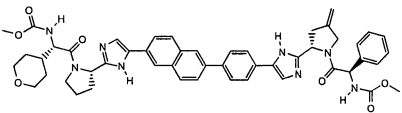
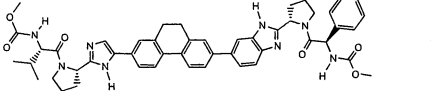
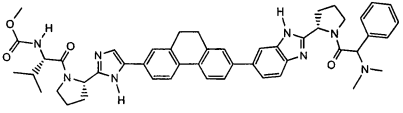
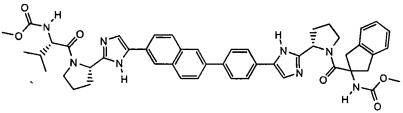
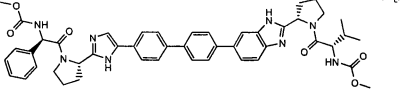
163	 Không đối xứng	0,031	B		B			A	
164	 Không đối xứng	0,010	C		C			C	
165	 Không đối xứng	0,009	C		C			C	
166	 Không đối xứng	0,018	B		C			C	
167	 Không đối xứng	0,048	C		C			C	

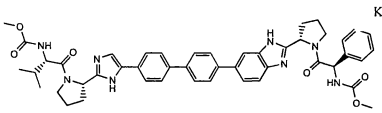
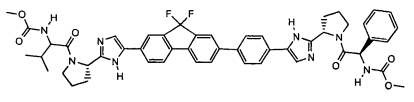
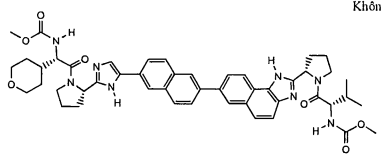
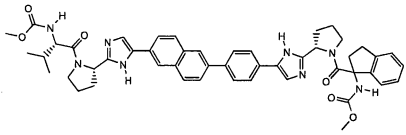
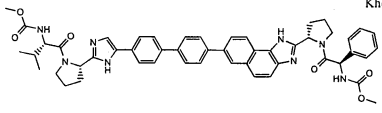
168		0,010	B		B			C	
169		0,006	C		C	A	A	C	C
170		0,032	C		C			C	
171		0,026	C		C			C	
172		0,011	C		C			C	

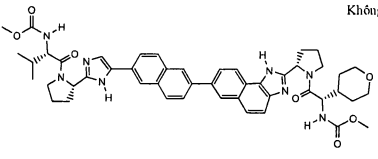
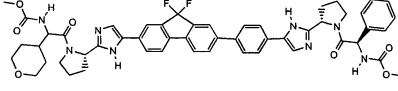
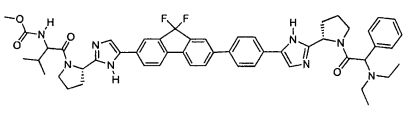
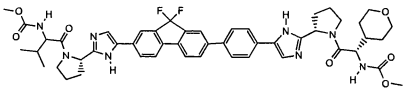
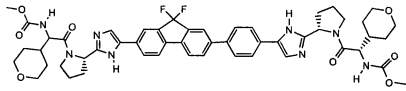
173	 Không đối xứng	0,024	C		C			C	
174	 Không đối xứng	0,015	C		C			C	
175	 Không đối xứng	0,011	C		C			C	
176	 Không đối xứng	0,006	C		C			C	
177	 Không đối xứng	0,010	C		C			C	C

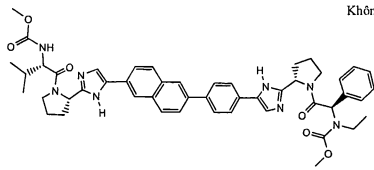
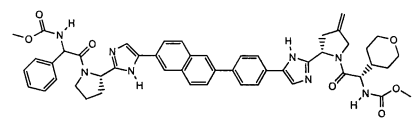
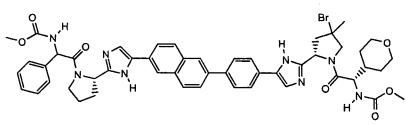
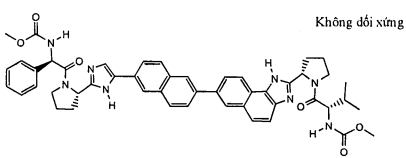
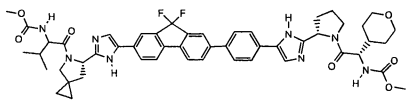
178	 Không đối xứng	0,024	C		C			C	
179	 Không đối xứng	0,041	B		B			A	
180	 Không đối xứng	0,007	C		C			C	
181	 Không đối xứng	0,010	C		C			C	C
182	 Không đối xứng	0,050	C		C			C	

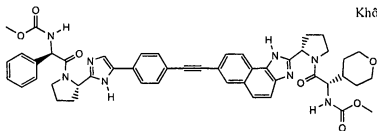
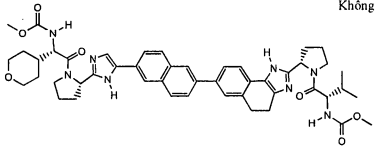
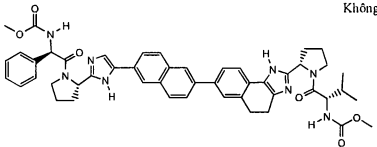
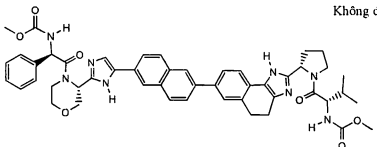
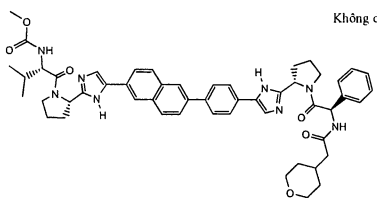
183	 Không đối xứng	0,013	C		C			B	
184	 Không đối xứng	0,009	C		C			C	
185	 Không đối xứng	0,008	B		C			C	
186	 Không đối xứng	0,004	C		C				
187	 Không đối xứng	0,007	C		C			C	

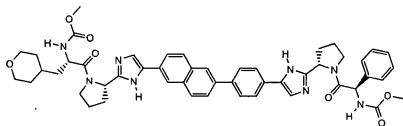
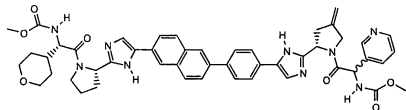
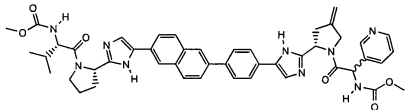
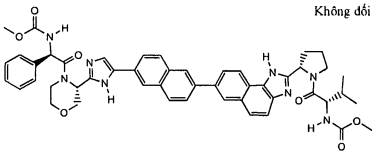
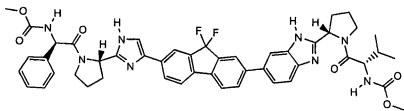
188		0,012	C		C			C	
189		0,006	C		C			C	
190								C	
191		0,253	B		A			A	
192		0,004	C		C			C	

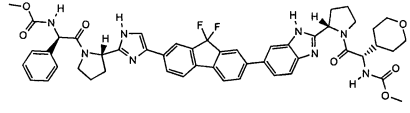
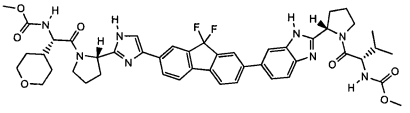
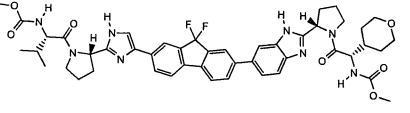
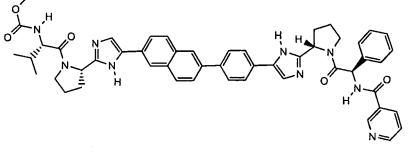
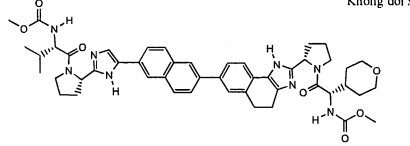
193	 Không đối xứng	0,005	C		C			C	
194		0,010	B		B			B	
195	 Không đối xứng	0,023	C		C			B	C
196		0,036	B		B			A	C
197	 Không đối xứng	0,010	B		B			C	C

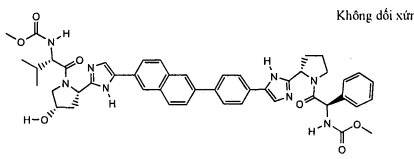
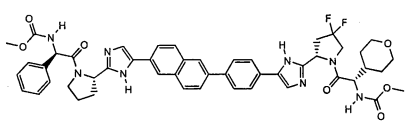
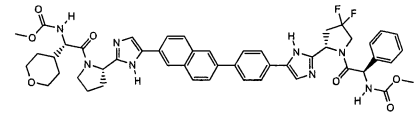
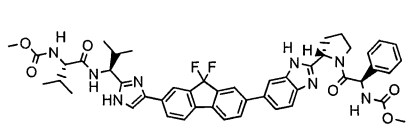
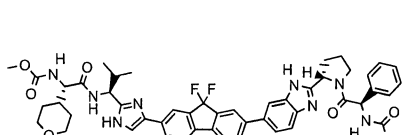
198	 Không đối xứng	0,018	C		C	A	A	B	C
199		0,010	B		B			B	C
200		0,009	B		B			B	C
201		0,018	C		B			A	C
202		0,017	C		B			A	C

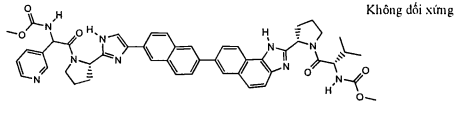
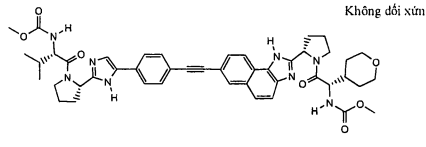
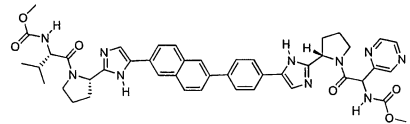
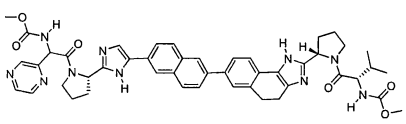
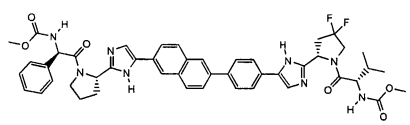
203	 Không đối xứng	0,124	A		B			A	C
204		0,030	C		C			C	C
205		0,016	C		C			B	C
206	 Không đối xứng	0,005	C		C	B	A	C	C
207		0,017	C		B			A	C

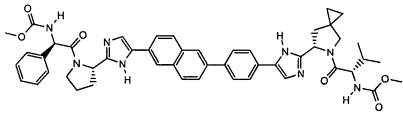
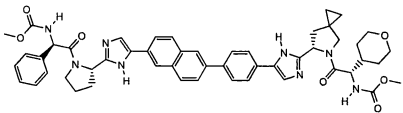
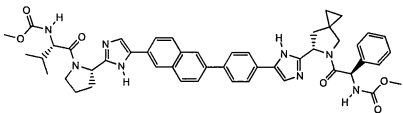
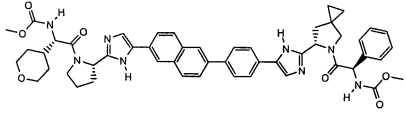
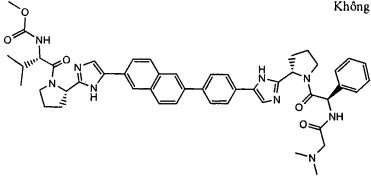
208	 Không đối xứng	0,009	C		C			C	C
209	 Không đối xứng	0,014	C		C			C	
210	 Không đối xứng	0,008	C		C			C	
211	 Không đối xứng	0,009	C		B			B	
212	 Không đối xứng	0,018	C		C			C	

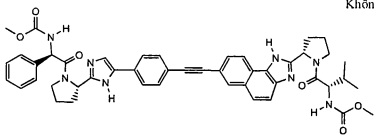
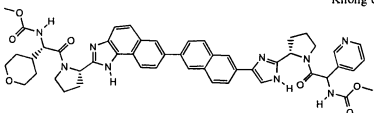
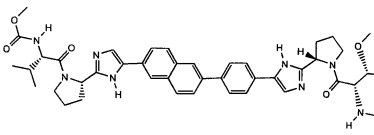
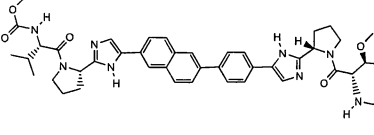
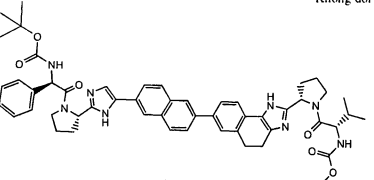
213		0,030	C		C				C	
214		0,060	C		C				C	
215		0,023	C		C				C	C
216	 Không đối xứng	0,006	C		C				C	C
217		0,009	C		C				C	C

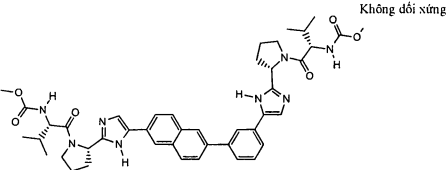
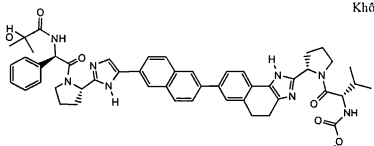
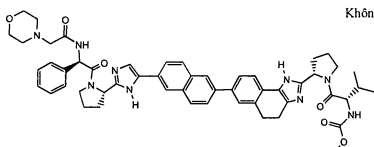
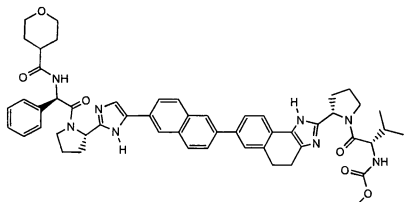
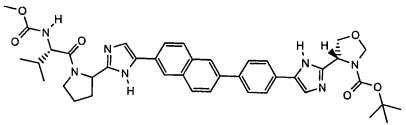
218		0,010	C		C			C	C
219		0,008	C		C			B	C
220		0,011	C		C			B	C
221		0,017	C		C			C	C
222	 Không đối xứng	0,023	C		C			C	C

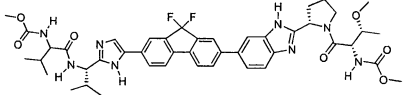
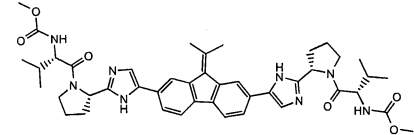
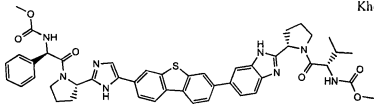
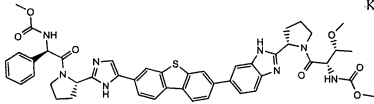
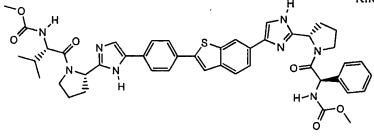
223	 Không đối xứng	0,022	B		C			B	C
224		0,008	C		C			C	C
225		0,009	C		C			C	C
226		0,009	B		B			B	C
227		0,025	B		C			C	C

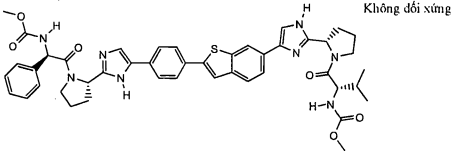
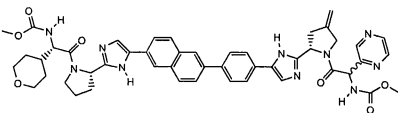
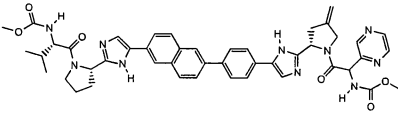
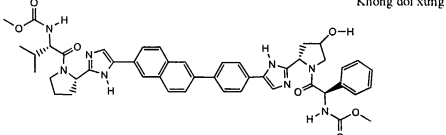
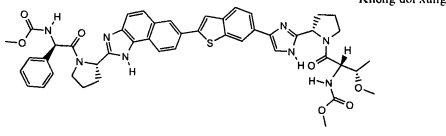
228	 Không đối xứng	0,015	C		C			C	C
229	 Không đối xứng	0,018	C		C			B	C
230		0,012	C		B			C	C
231		0,019	C		B			B	C
232		0,004	C		C			C	C

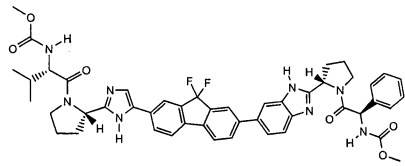
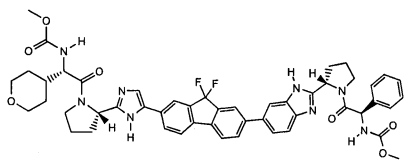
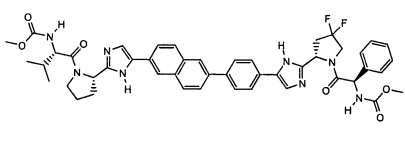
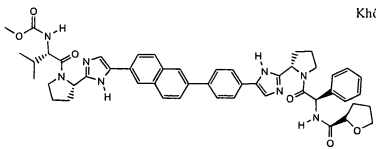
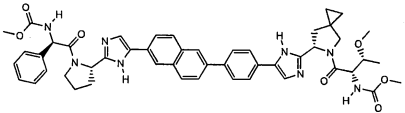
233		0,005	C		C			C	C
234		0,011	C		C			C	C
235		0,004	C		C			B	C
236		0,011	C		C			C	C
237	 Không đối xứng	0,023	C		C			C	C

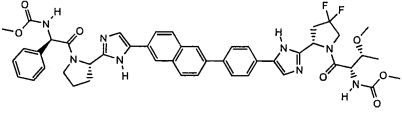
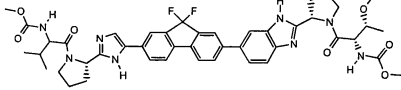
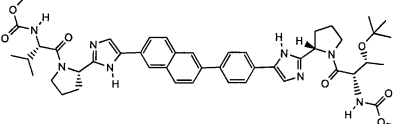
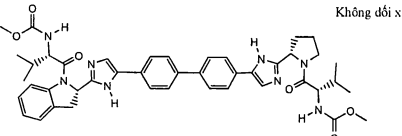
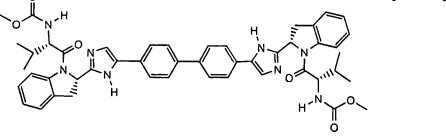
238	 Không đối xứng	0,005	C		C			C	C
239	 Không đối xứng	0,078	C		C			C	C
240		0,010	C		C			B	C
241		0,011	C		B			B	C
242	 Không đối xứng	0,008	C		C			C	C

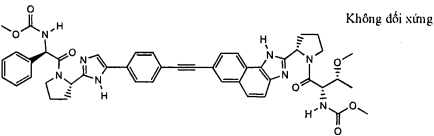
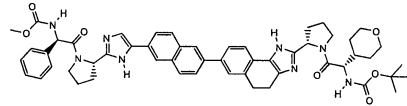
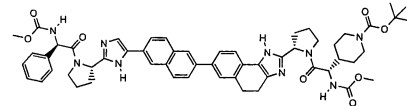
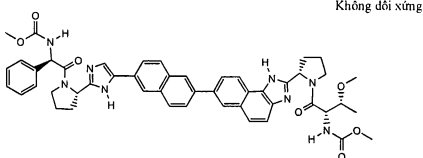
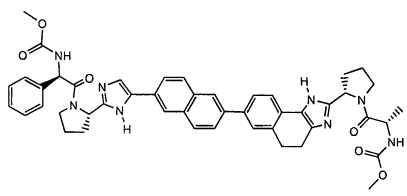
243		4,587	A		A			A	C
244		0,014	C		C			C	C
245		0,017	C		C			C	C
246		0,045	C		C			C	C
247		0,758	B		A			A	C

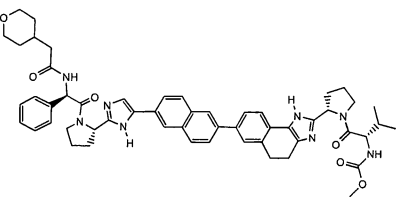
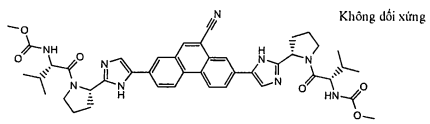
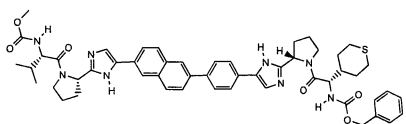
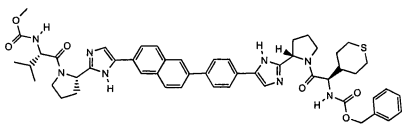
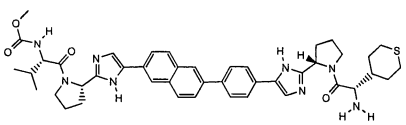
248		0,024	B		B			A	C
249		0,014	B		B			A	C
250	 Không đối xứng	0,004	C		C			C	C
251	 Không đối xứng	0,010	C		C			C	C
252	 Không đối xứng	0,004	C		C			C	C

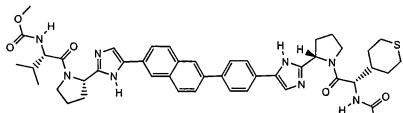
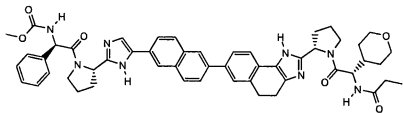
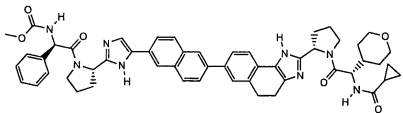
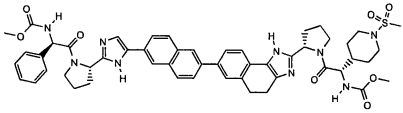
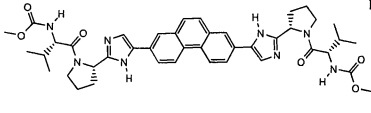
253	 Không đối xứng	0,005	C		C			C	C
254		0,077	C		C				
255		0,015	C		B				
256	 Không đối xứng	0,015	C		C			C	C
257	 Không đối xứng	0,013	C		C			C	C

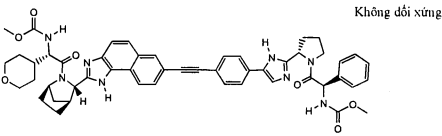
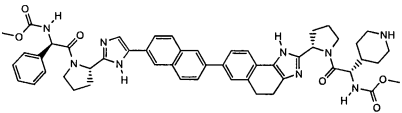
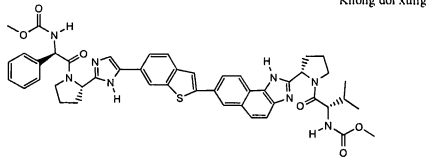
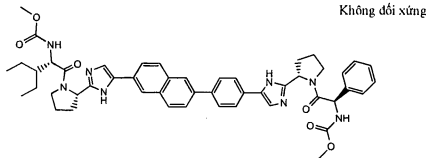
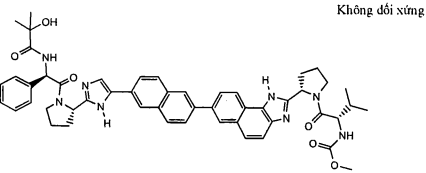
258		0,005	C		C			C	C
259		0,014	C		C			C	C
260		0,004	C		C	A	A	C	C
261	 Không đối xứng	0,011	C		C			C	C
262		0,008	C		C			C	C

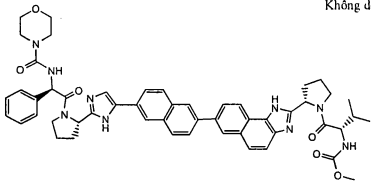
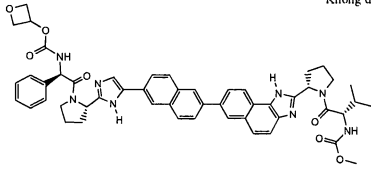
263		0,006	C		C			C	C
264		0,006	C		B			B	C
265		0,042	B		B			B	C
266	 Không đối xứng	0,009	C		B			B	C
267	 Không đối xứng	0,045	B		A			A	C

268	 Không đối xứng	0,007	C		C			C	C
269		0,076	A		B			A	C
270		0,032	C		C			C	C
271	 Không đối xứng	0,008	C		C			C	C
272		####	A		A			A	B

273		0,042	C		C			C	C
274	 Không đối xứng	0,011	B		B			B	C
275		2,145	B		A			A	A
276		####	A		A				
277		1,058	B		A			A	B

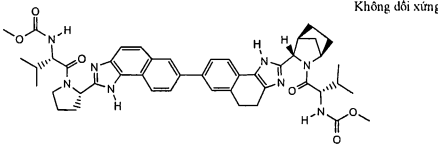
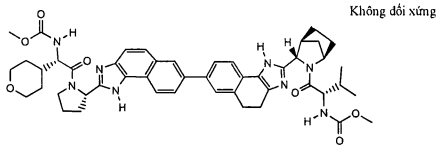
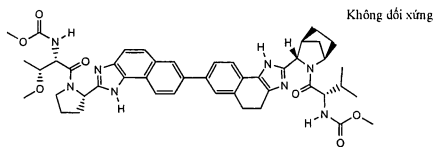
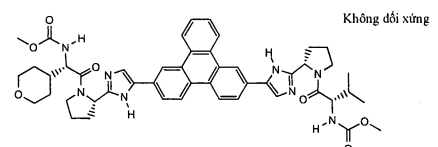
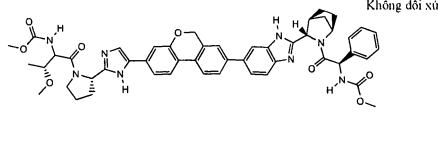
278		0,013	C		C			B	C
279		0,031	B		B			C	C
280		0,047	B		B			C	C
281		0,063	C		C			C	C
282	 Không đối xứng	0,007	C		C	A	A	C	C

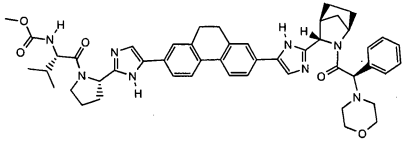
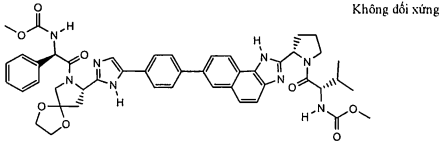
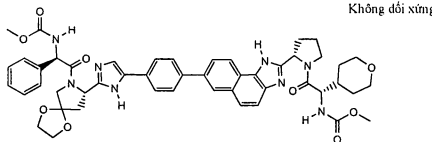
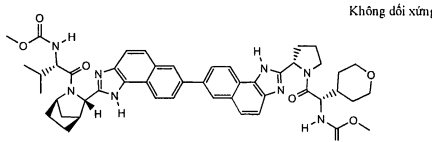
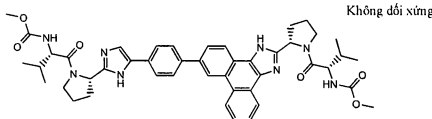
283	 Không đối xứng	0,007	C		C			C	C
284		4,620	B		B			A	C
285	 Không đối xứng	0,006	C		C			C	C
286	 Không đối xứng	0,003	C		C			C	C
287	 Không đối xứng	0,006	C		C			C	C

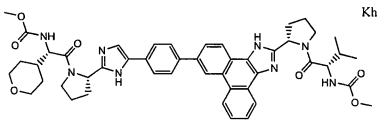
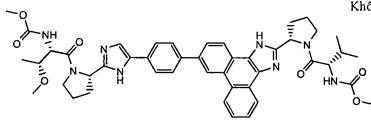
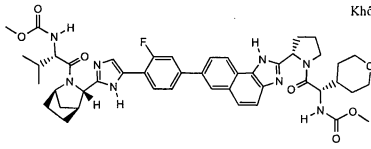
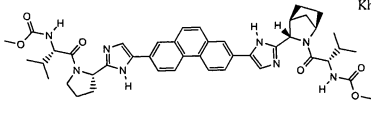
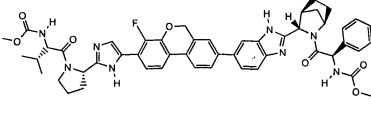
288	 Không đối xứng	0,009	C		C			C	C
289	 Không đối xứng	0,010	C		C			C	C

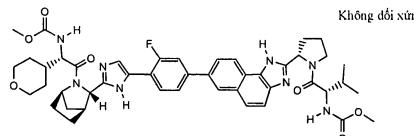
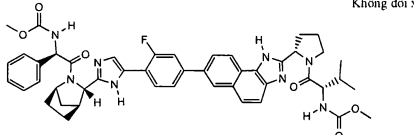
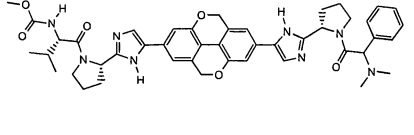
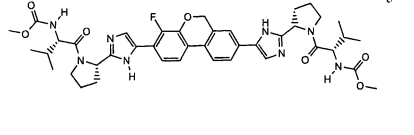
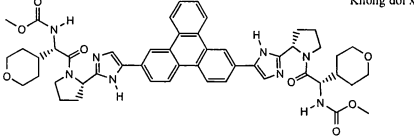
1b (nM); 1a, 1a Q30R, 2a JFH, 2a J6, 2b – $A \geq 44$ nM, B = 1-43,99 nM, C = 0,001-0,999 nM; 3a, 4a – $A \geq 5$ nM, B = 1-4,99 nM, C = 0,001-0,99 nM

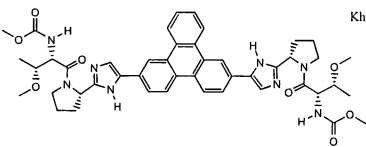
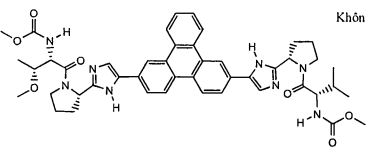
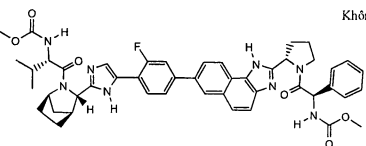
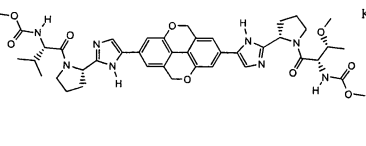
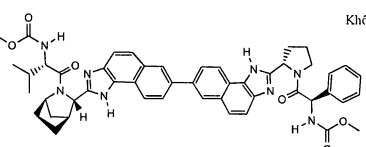
Bảng 4

#		1b (nM)	1a	1a Q30R	2a JFH	2a J6	2b	3a	4a
290	 Không đối xứng	0,017	C		C			C	C
291	 Không đối xứng	0,103	C		C			C	C
292	 Không đối xứng	0,059	C		C			C	C
293	 Không đối xứng	0,042	C		C			C	C
294	 Không đối xứng	0,010	C		C			C	C

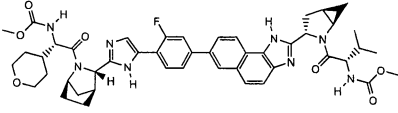
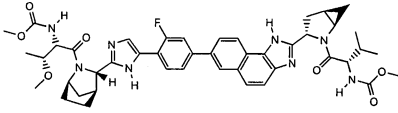
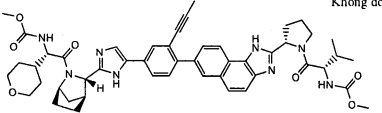
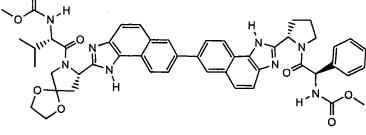
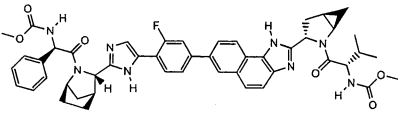
295		0,050	B		C			C	C
296		0,063	C		C			C	C
297		0,357	C		C			C	C
298		0,077	C		C	C	B	C	C
299		0,017	B		B			A	C

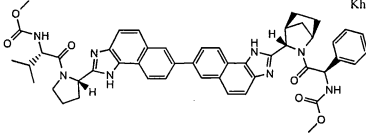
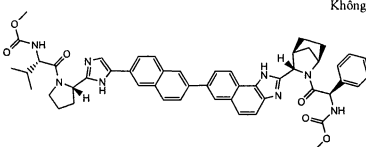
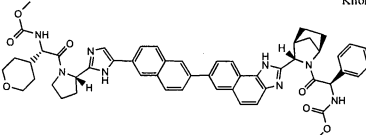
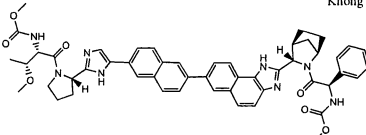
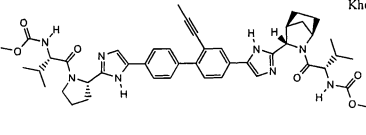
300	 Không đối xứng	0,023	B		C			B	C
301	 Không đối xứng	0,019	B		B			B	C
302	 Không đối xứng	0,021	C		C			C	C
303	 Không đối xứng	0,008	C		C			C	C
304	 Không đối xứng	0,004	B		C			B	C

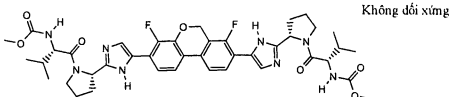
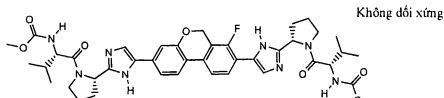
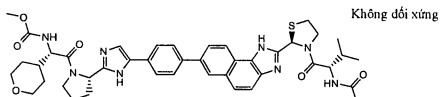
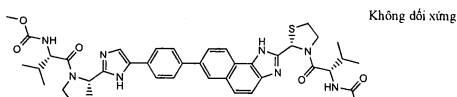
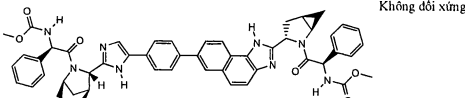
305	 Không đối xứng	0,017	C		C			C	C
306	 Không đối xứng	0,011	C		C	A		C	C
307	 Không đối xứng	0,091	C		C			C	C
308	 Không đối xứng	0,008	C		C			C	C
309	 Không đối xứng	0,219	C		C			C	C

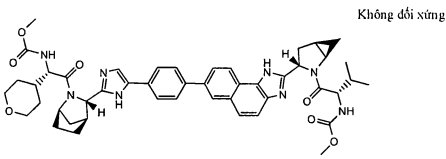
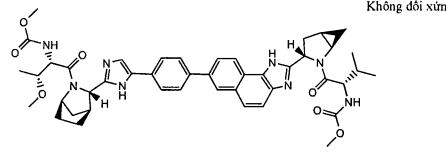
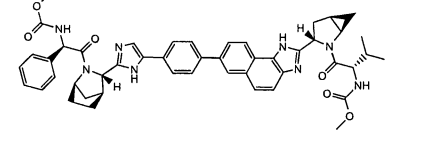
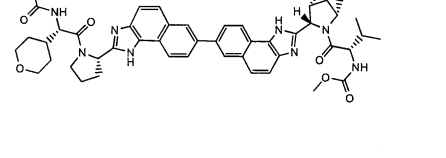
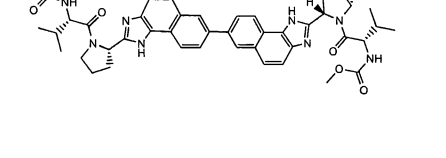
310	 Không đối xứng	0,041	C		C			C	C
311	 Không đối xứng	0,025	C		C			C	C
312	 Không đối xứng	0,011	B		C			C	C
313	 Không đối xứng	0,079	C		C			C	C
314	 Không đối xứng	0,026	C		C	C	C	C	C

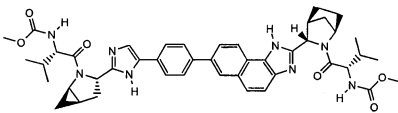
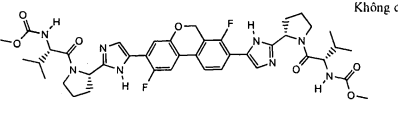
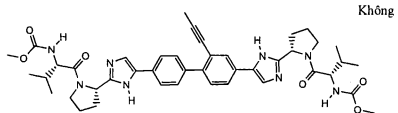
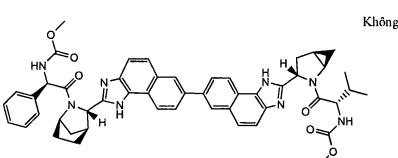
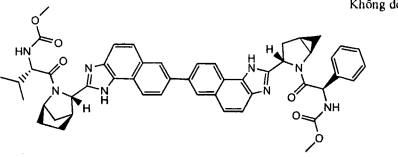
315	 Không đối xứng	0,023	C		C	B		C	C
316	 Không đối xứng	0,242	C		C			C	C
317	 Không đối xứng	0,023	C	C	C	C	C	C	C
318	 Không đối xứng	0,005	C		C			B	C
319	 Không đối xứng	0,021	C		C			C	C

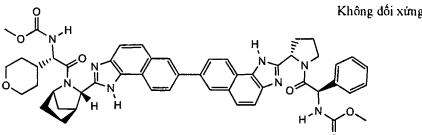
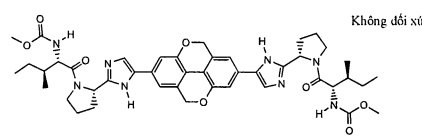
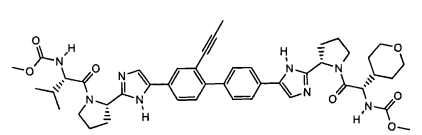
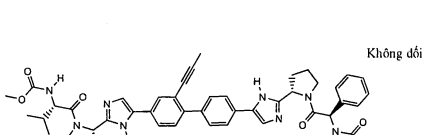
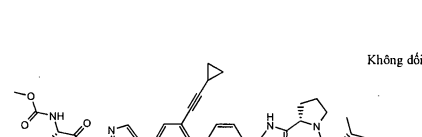
320		0,010	C		C			C	C
321		0,006	C		C			C	C
322		0,021	C		C			C	C
323		0,043	C		C	C	C	C	C
324		0,006	C		C			C	C

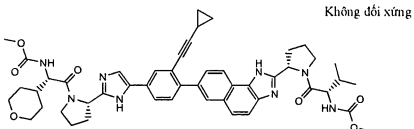
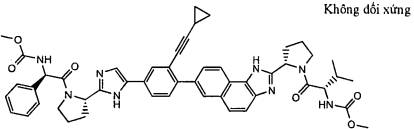
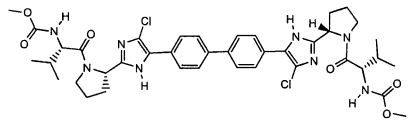
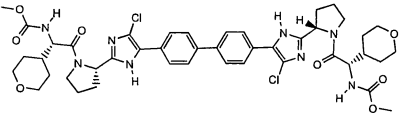
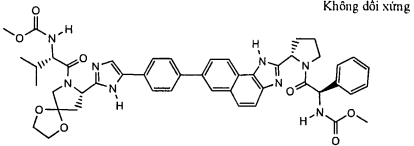
325	 Không đối xứng	0,018	C	B	C	C	B	C	C
326	 Không đối xứng	0,005	C		C			B	C
327	 Không đối xứng	0,011	C		C			C	C
328	 Không đối xứng	0,008	C		C			B	C
329	 Không đối xứng	0,008	C		C			B	C

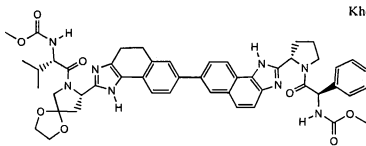
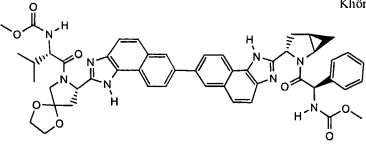
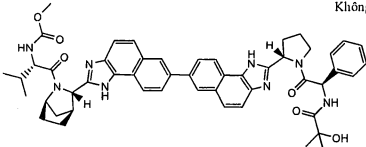
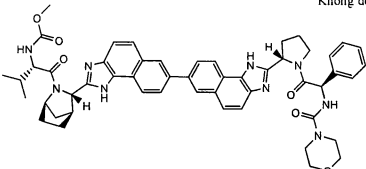
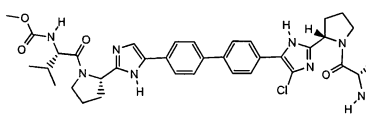
330	 Không đối xứng	0,006	C		C			C	C
331	 Không đối xứng	0,006	C		C			C	C
332	 Không đối xứng	1,255	B		C			B	C
333	 Không đối xứng	0,646	B		C			B	C
334	 Không đối xứng	0,009	C		C			C	C

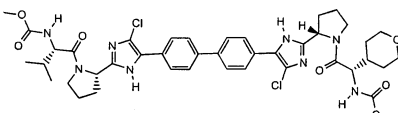
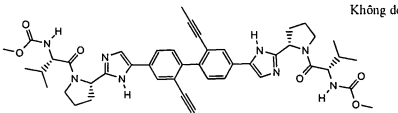
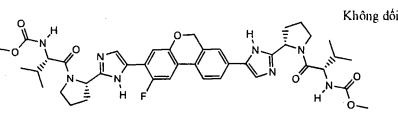
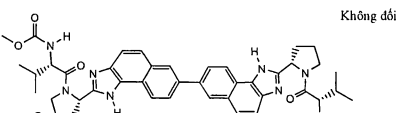
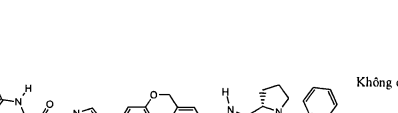
335	 Không đối xứng	0,027	C		C			C	C
336	 Không đối xứng	0,013	C		C			B	C
337	 Không đối xứng	0,010	C		C			C	C
338	 Không đối xứng	0,127	C		C			C	C
339	 Không đối xứng	0,026	C	B	C	C	B	C	C

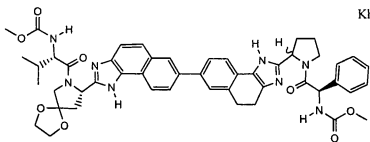
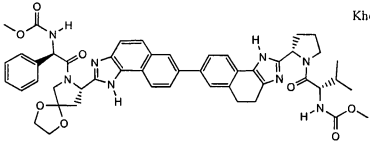
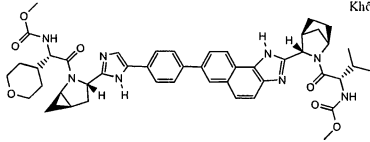
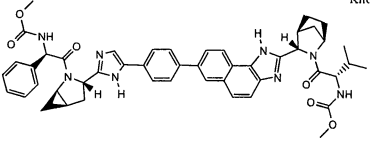
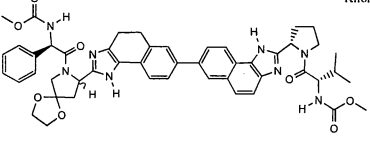
340		0,013	C		C			C	C
341	 Không đối xứng	0,006	C		C			C	C
342	 Không đối xứng	0,010	C		C			C	C
343	 Không đối xứng	0,012	C		C			C	C
344	 Không đối xứng	0,010	C		C			C	C

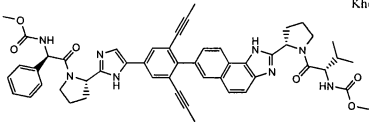
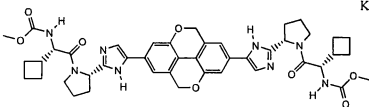
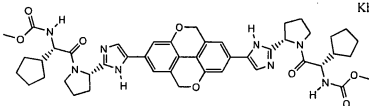
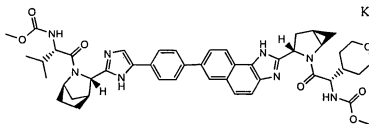
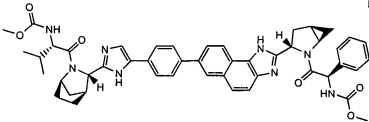
345	 Không đối xứng	0,066	C		C	C		C	C
346	 Không đối xứng	0,019	C		C		B	C	C
347	 Không đối xứng	0,055	C		C			C	C
348	 Không đối xứng	0,011	C		C			C	C
349	 Không đối xứng	0,005	C		C			C	C

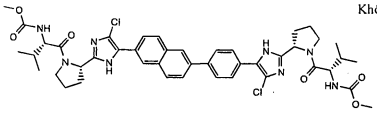
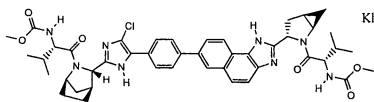
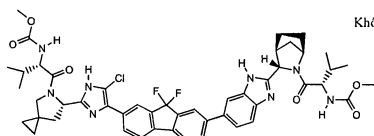
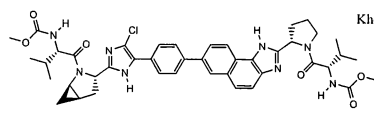
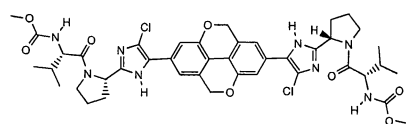
350	 Không đối xứng	0,020	C		C			C	C
351	 Không đối xứng	0,008	C		C			C	C
352		0,011	C		C	B	B	C	C
353		0,493	C		C			C	C
354	 Không đối xứng	0,031	C		C			C	C

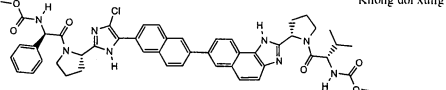
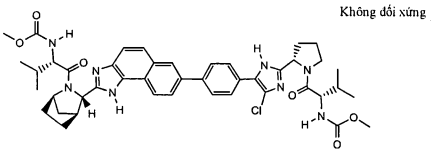
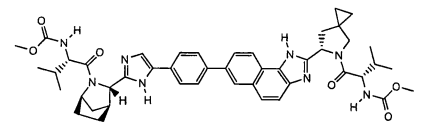
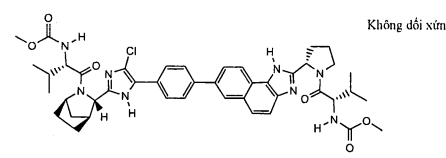
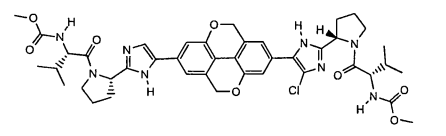
355	 Không đối xứng	0,095	C		C	B	B	C	C
356	 Không đối xứng	0,022	C		C	C	C	C	C
357	 Không đối xứng	0,044	C		C	C	C	C	C
358	 Không đối xứng	0,057	C		C	C	C	C	C
359		0,011	C		C			C	C

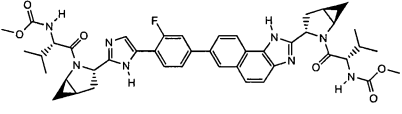
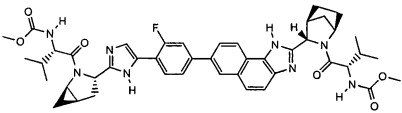
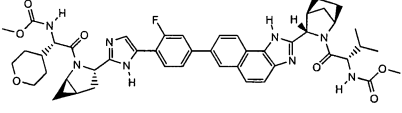
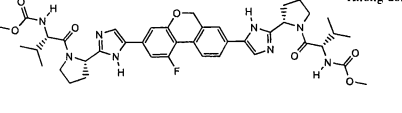
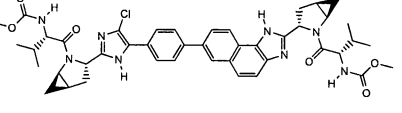
360		0,053	C		C			C	C
361		0,013	C		C			C	C
362		0,011	C		C			C	C
363		0,025	C		C	B	A	B	C
364		0,335	C		C	C	C	C	C

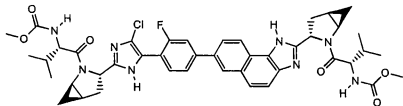
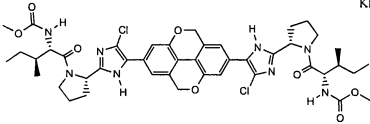
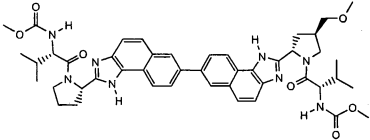
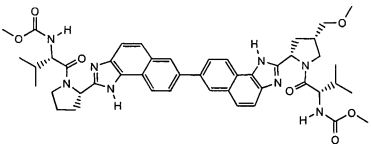
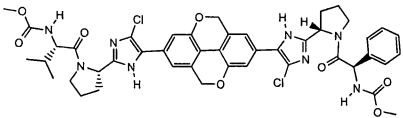
365	 Không đối xứng	0,110	C		C	C	C	C	C
366	 Không đối xứng	0,075	C		C			C	C
367	 Không đối xứng	0,049	C		C			C	C
368	 Không đối xứng	0,012	C		C			C	C
369	 Không đối xứng	0,047	C		C			C	C

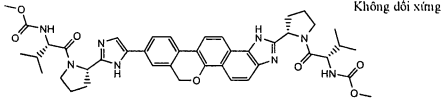
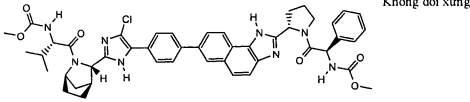
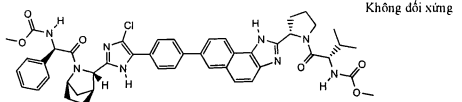
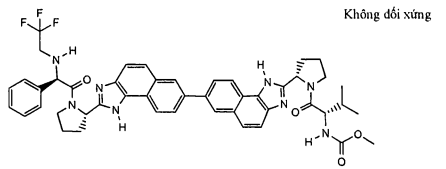
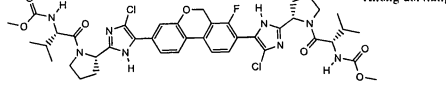
375	 Không đối xứng	0,015	B		C	C	C	C	C
376	 Không đối xứng	0,020	C		C			C	C
377	 Không đối xứng	0,022	C		C			C	C
378	 Không đối xứng	0,036	C		C			C	C
379	 Không đối xứng	0,009	C		C	C	A	C	C

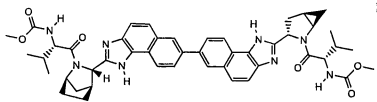
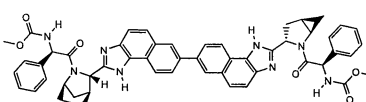
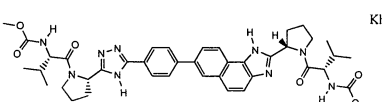
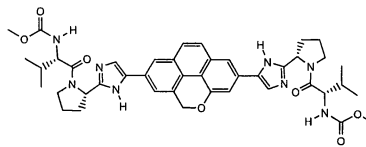
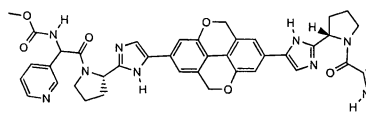
380	 Không đối xứng	0,006	C		C			A	C
381	 Không đối xứng	0,008	C		C	A		C	C
382	 Không đối xứng	0,006	C		A			A	C
383	 Không đối xứng	0,008	C		C			C	C
384		0,013	C	B	C	B		C	C

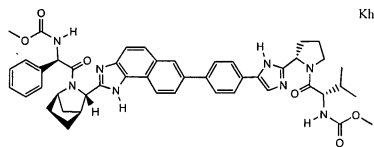
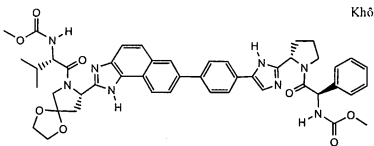
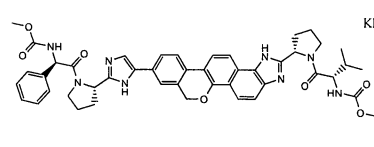
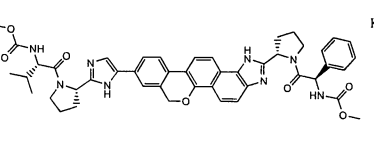
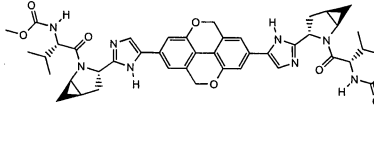
385	 Không đối xứng	0,007	C		C	B	B	C	C
386	 Không đối xứng	0,015	C		C	A	A	C	C
387		0,009	C		C	A	A	C	C
388	 Không đối xứng	0,008	C		C	A	A	C	C
389		0,015	C		C	B		C	C

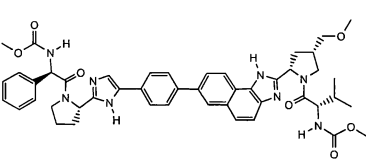
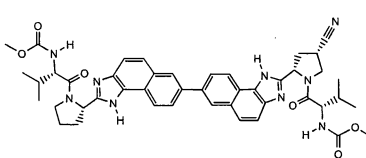
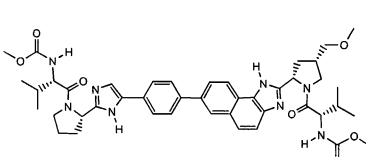
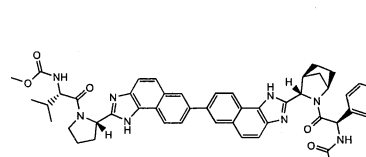
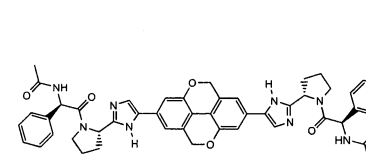
390		0,003	C		C	A		B	C
391		0,009	C		C	A		A	C
392		0,022	C		C	A		B	C
393	 Không đối xứng	0,012	C		C	A		C	C
394		0,008	C		C	B	A	C	C

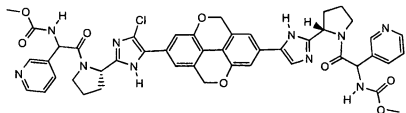
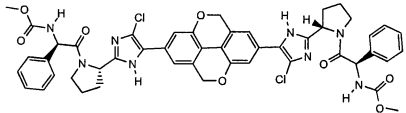
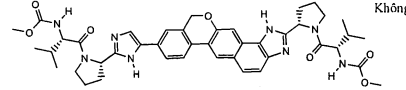
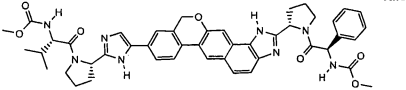
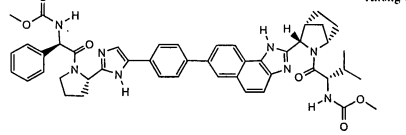
395		0,004	C		C	A	A	C	C
396	 Không đối xứng	0,019	C		C	A		C	C
397	 Không đối xứng	0,017	C	C	C	C	C	C	C
398	 Không đối xứng	0,023	C	C	C	C	C	C	C
399		0,017	C		C	C		C	C

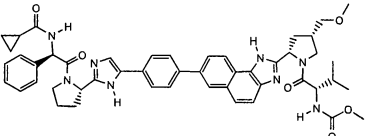
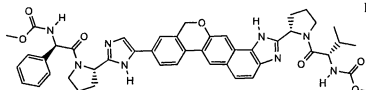
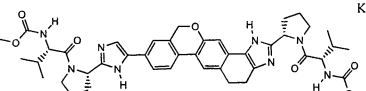
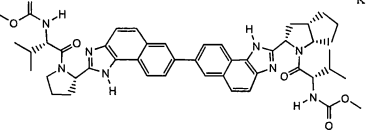
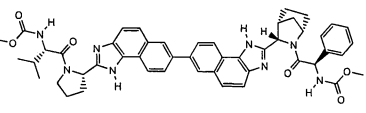
400	 Không đối xứng	0,017	C		C	A	A	C	C
401	 Không đối xứng	0,015	C		C	B		C	C
402	 Không đối xứng	0,015	C		C	A		C	C
403	 Không đối xứng	0,014	C		C	C	C	C	C
404	 Không đối xứng	0,008	C		C	A		C	C

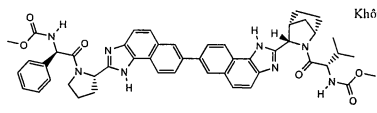
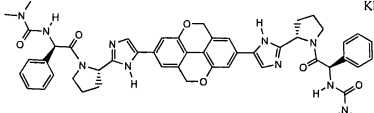
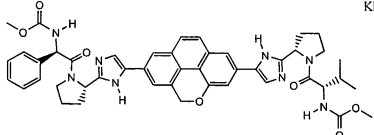
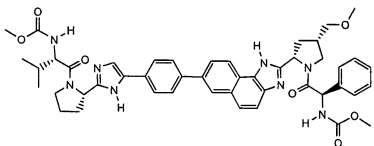
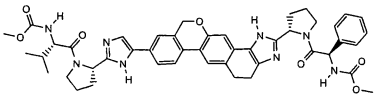
405	 Không đối xứng	0,009	C		C	B		C	C
406	 Không đối xứng	0,017	C		C	C		C	C
407	 Không đối xứng	0,048	C		C	A		B	C
408	 Không đối xứng	0,022	C		C	A	A	C	C
409	 Không đối xứng	0,584	C		C	B	B	C	C

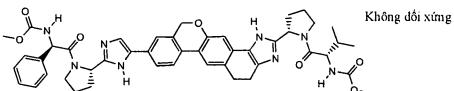
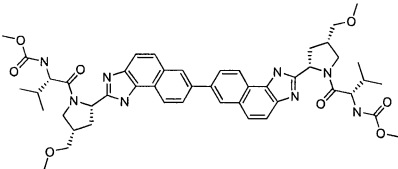
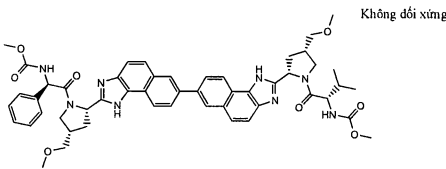
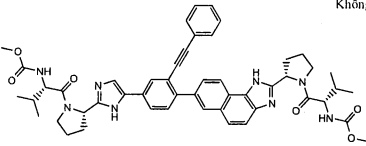
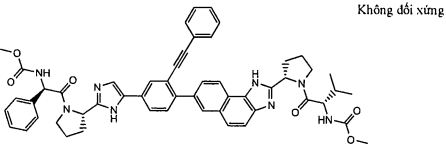
410	 Không đối xứng	0,018	C		C	B	A	C	C
411	 Không đối xứng	0,034	C		C	B	B	C	C
412	 Không đối xứng	0,018	C		C	B	C	C	C
413	 Không đối xứng	0,017	C		C	B	B	C	C
414	 Không đối xứng	0,022	C	B	C	B	B	C	C

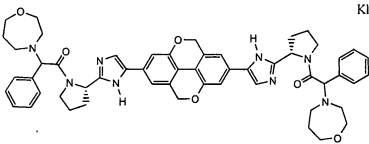
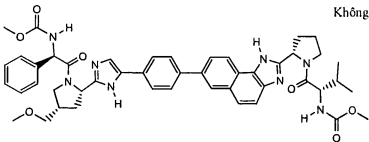
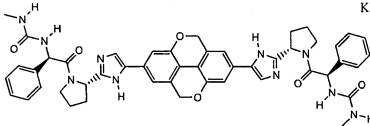
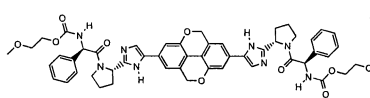
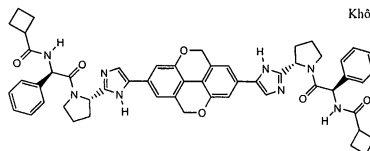
415	 Không đối xứng	0,034	C		C	C	C	C	C
416	 Không đối xứng	0,043	C		C	C	B	C	C
417	 Không đối xứng	0,024	C		C	B	B	C	C
418	 Không đối xứng	0,035	C	B	C	C	C	C	C
419	 Không đối xứng	0,786	B		C	C	C	C	C

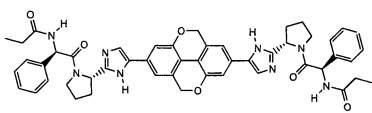
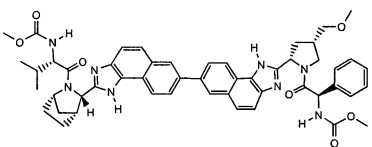
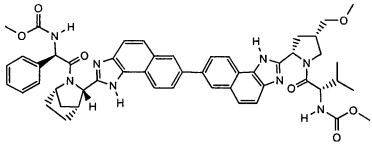
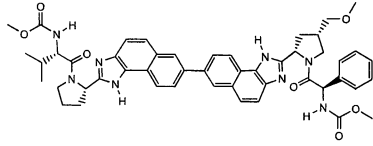
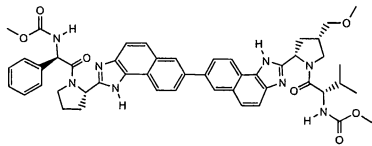
420		4,662	B		C	B	B	C	B
421		0,041	C		C	C	C	C	C
422	 Không đối xứng	0,017	C	C	C	B	C	C	C
423	 Không đối xứng	0,020	C	C	C	C	C	C	C
424	 Không đối xứng	0,028	C	B	C	C	C	C	C

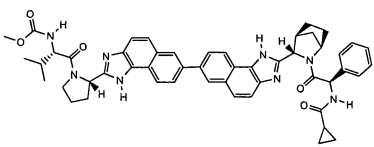
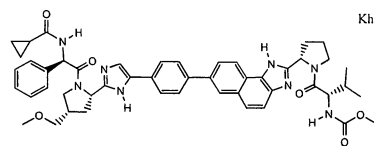
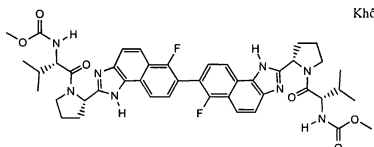
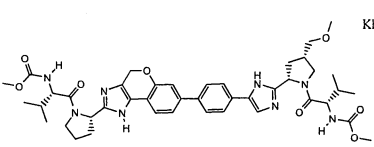
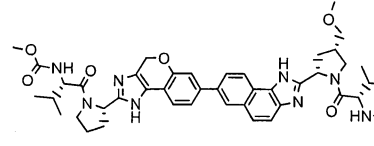
425	 Không đối xứng	0,034	C	C	C	C	C	C	C
426	 Không đối xứng	0,033	C	C	C	C	C	C	C
427	 Không đối xứng	0,049	C	B	C	B	C	C	C
428	 Không đối xứng	0,011	C		C	C	B	C	C
429	 Không đối xứng	0,033	C		C	B	B	C	C

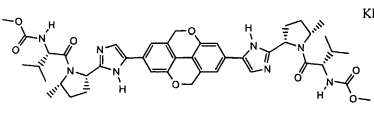
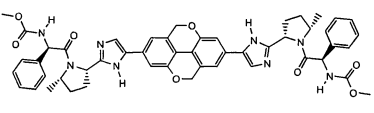
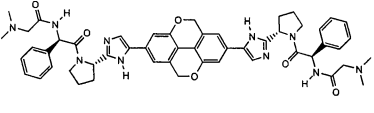
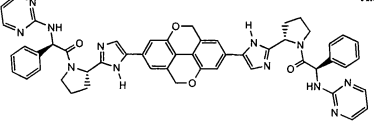
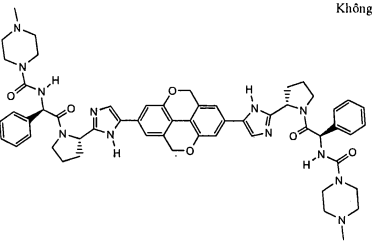
430	 Không đối xứng	0,036	C	B	C	C	C	C	C
431	 Không đối xứng	0,436	C		C	C	C	C	C
432	 Không đối xứng	0,022	C		C	B	B	C	C
433	 Không đối xứng	0,020	C	C	C	C	C	C	C
434	 Không đối xứng	0,055	C	C	C	C	C	C	C

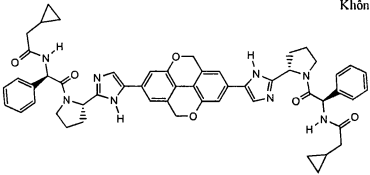
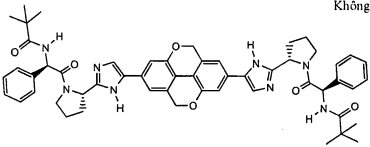
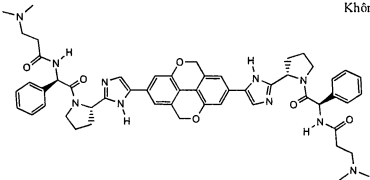
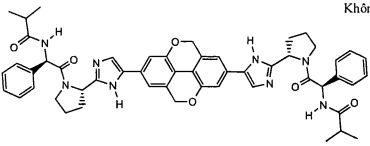
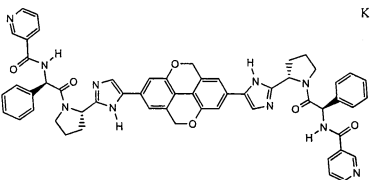
435	 Không đối xứng	0,058	C	C	C	C	C	C	C
436		0,051	C	C	C	C	C	C	C
437	 Không đối xứng	0,048	C	C	C	C	C	C	C
438	 Không đối xứng	0,003	C	B	C	A	A	C	C
439	 Không đối xứng	0,004	C		C	B	A	C	C

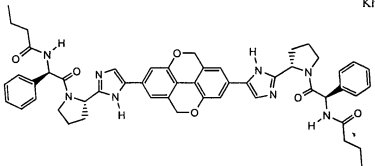
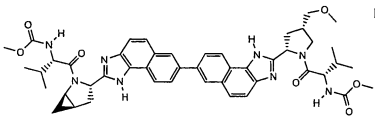
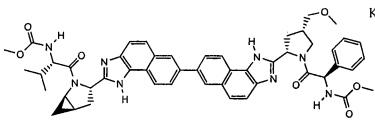
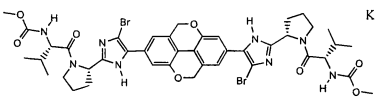
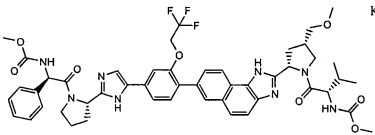
445	 Không đối xứng	0,336	B		C	B	B	C	C
446	 Không đối xứng	0,030	C	C	C	C	C	C	C
447	 Không đối xứng	2,046	B		C	C	C	C	C
448	 Không đối xứng	0,459	C		C	B	C	C	C
449	 Không đối xứng	0,139	C		C	C	C	C	C

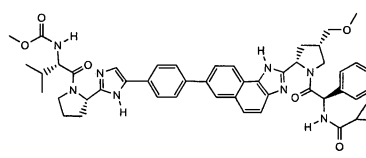
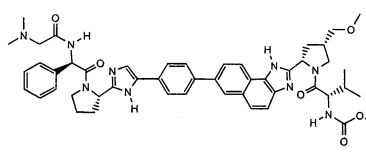
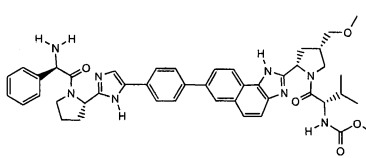
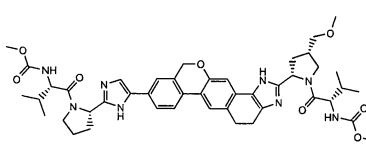
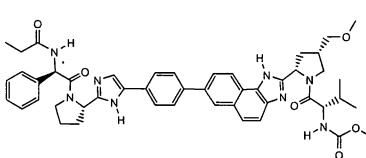
450	 Không đối xứng	0,427	C		C	C	C	C	C
451	 Không đối xứng	0,070	C		C	C	C	C	C
452	 Không đối xứng	0,047	C		C	C	B	C	C
453	 Không đối xứng	0,018	C	C	C	C	C	C	C
454	 Không đối xứng	0,028	C	C	C	C	C	C	C

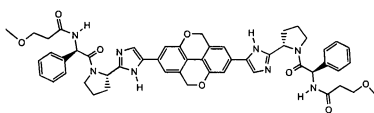
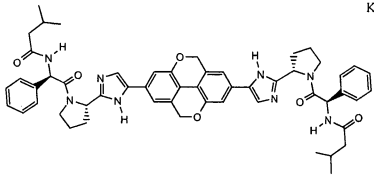
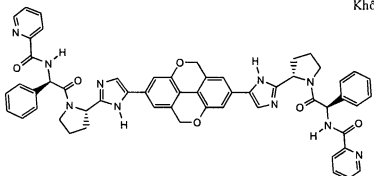
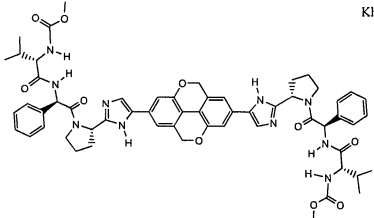
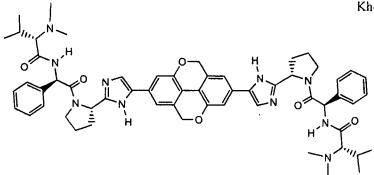
455	 Không đối xứng	0,029	C		C	C	C	C	C
456	 Không đối xứng	0,040	C		C	C	C	C	C
457	 Không đối xứng	0,009	C		C	A	A	C	C
458	 Không đối xứng	0,085	C		C	A	A	B	C
459	 Không đối xứng	0,033	C		C	C	A	C	C

460	 Không đối xứng	0,018	C		C	B	C	C	C
461	 Không đối xứng	0,020	C		C	B	C	C	C
462	 Không đối xứng	8,764	B		C	B	B	C	B
463	 Không đối xứng	####	B		B	A	A	B	A
464	 Không đối xứng	####	A		B	B	A	B	A

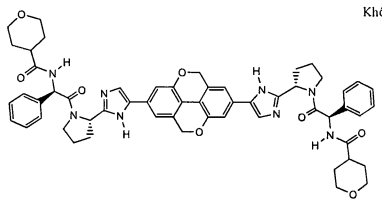
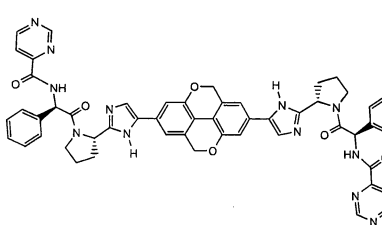
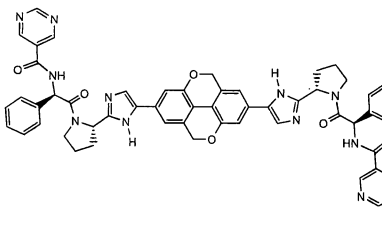
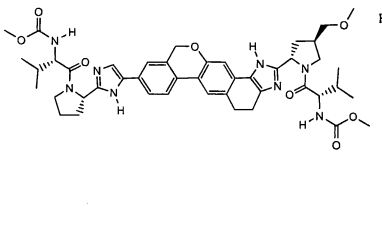
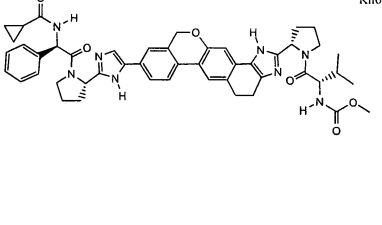
465	 Không đối xứng	0,176	C		C	C	C	C	C
466	 Không đối xứng	0,042	C		C	B	B	C	C
467	 Không đối xứng	####	A		A	A	A	A	A
468	 Không đối xứng	0,113	C		C	C	C	C	C
469	 Không đối xứng	0,752	C		C	C	C	C	C

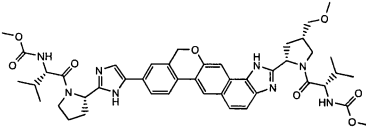
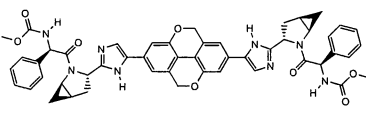
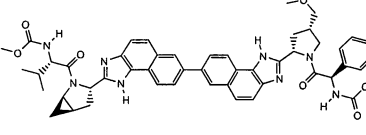
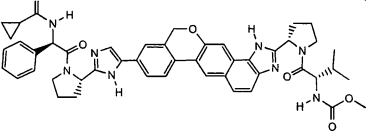
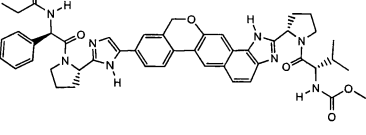
470	 Không đối xứng	0,148	C		C	C	C	C	C
471	 Không đối xứng	0,015	C		C	C	B	C	C
472	 Không đối xứng	0,010	C	C	C	C	C	C	C
473	 Không đối xứng	0,015	C		C	B	B	C	C
474	 Không đối xứng	0,025	C		C	B	B	C	C

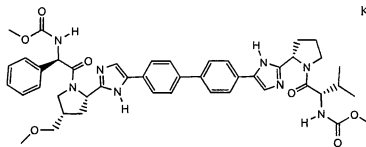
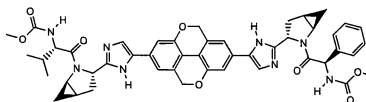
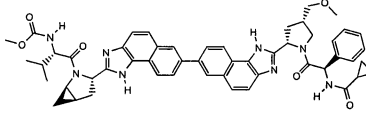
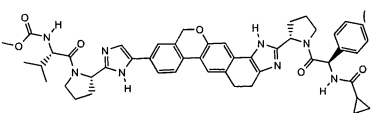
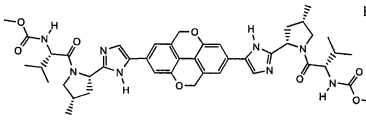
475	 Không đối xứng	0,019	C	C	C	C	C	C	C
476	 Không đối xứng	0,099	C		C	C	C	C	C
477	 Không đối xứng	0,089	C		C	C	C	C	C
478	 Không đối xứng	0,048	C		C	B	C	C	C
479	 Không đối xứng	0,034	C		C	C	C	C	C

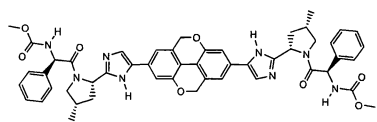
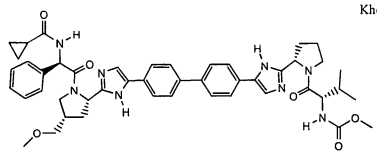
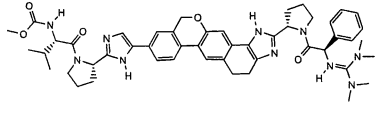
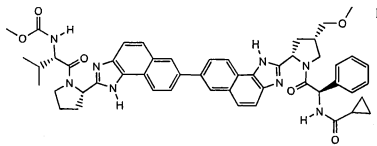
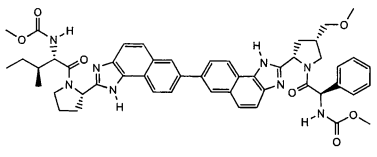
480	 Không đối xứng	0,684	C		C	B	C	C	C
481	 Không đối xứng	0,058	C		C	C	C	C	C
482	 Không đối xứng	0,034	C		C	C	C	C	C
483	 Không đối xứng	0,814	B		C	A	C	C	C
484	 Không đối xứng	0,953	A		C	A	A	C	C

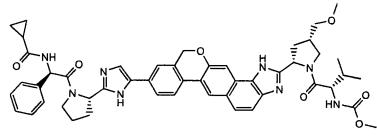
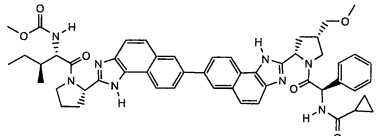
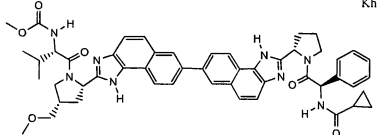
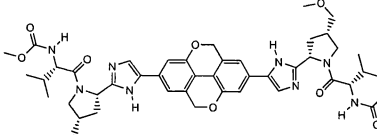
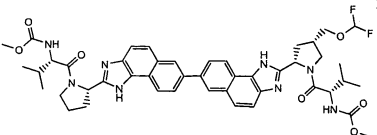
485	Không đối xứng	0,170	B		C	A	A	C	C
486	Không đối xứng	0,030	C		C	B	C	C	C
487	Không đối xứng	0,027	C		C	A	B	C	C
488	Không đối xứng	0,030	C		C	B	C	C	C
489	Không đối xứng	0,048	C		C	C	C	C	C

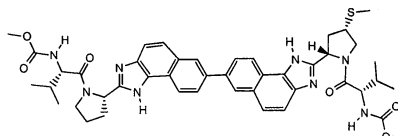
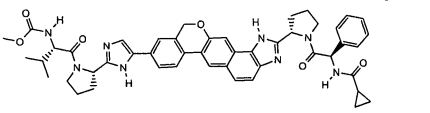
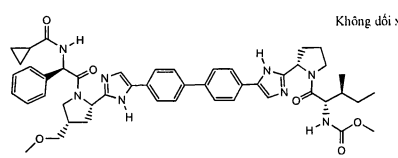
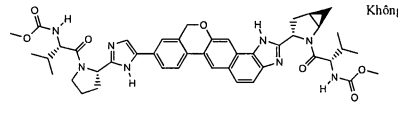
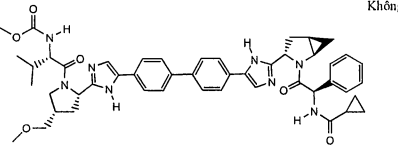
490	 Không đối xứng	0,989	B		C	C	C	C	C
491	 Không đối xứng	0,066	C		C	C	C	C	C
492	 Không đối xứng	0,898	B		C	A	B	C	C
493	 Không đối xứng	0,030	C		C	A	C	C	C
494	 Không đối xứng	0,021	C	C	C	C	C	C	C

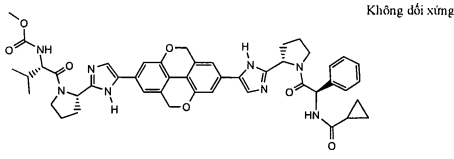
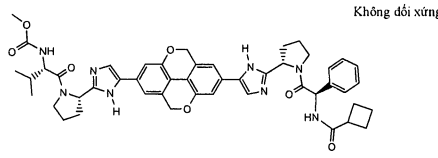
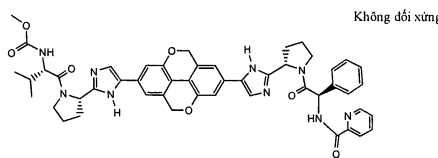
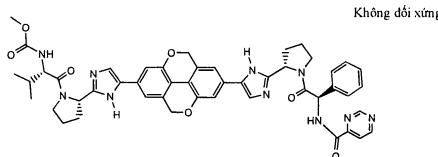
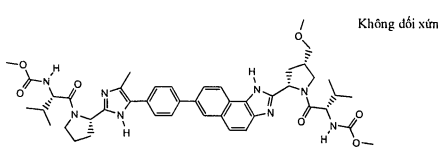
495	 Không đối xứng	0,026	C	C	C	C	C	C	C
496	 Không đối xứng	0,011	C		C	C	C	C	C
497		0,008	C		C	C	C	C	C
498	 Không đối xứng	0,016	C	C	C	C	C	C	C
499	 Không đối xứng	0,032	C		C	C	C	C	C

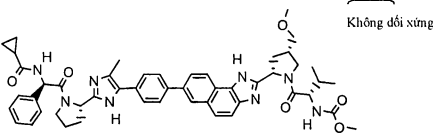
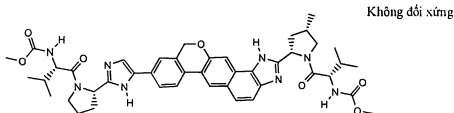
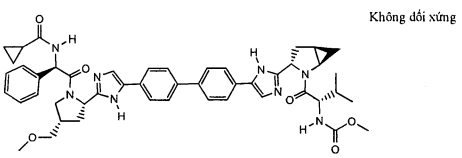
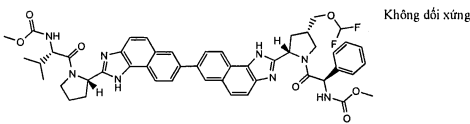
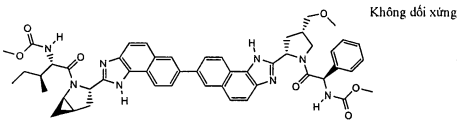
500	 Không đối xứng	0,028	C	C	C	B	C	C	C
501	 Không đối xứng	0,021	C		C	A	B	C	C
502	 Không đối xứng	0,016	C	C	C	C	C	C	C
503	 Không đối xứng	0,041	C		C	C	C	C	C
504	 Không đối xứng	0,020	C		C	B	B	C	C

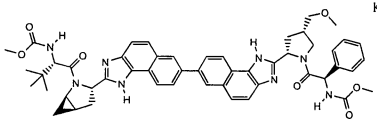
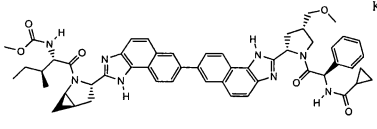
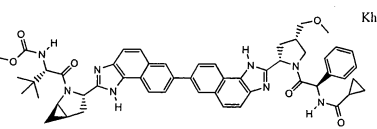
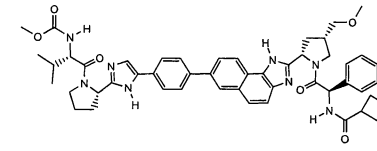
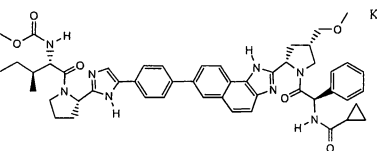
505	 Không đối xứng	0,019	C		C	C	C	C	C
506	 Không đối xứng	0,036	C	C	C	C	C	C	C
507	 Không đối xứng	1,503	B		C	A	B	C	C
508	 Không đối xứng	0,026	C		C	C	C	C	C
509	 Không đối xứng	0,028	C		C	C	C	C	C

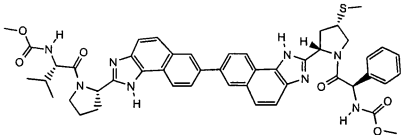
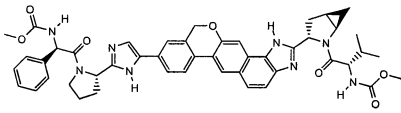
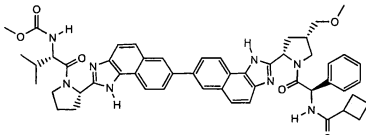
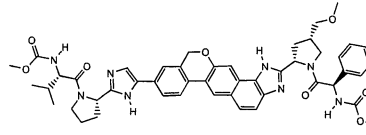
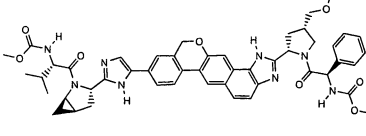
510	 Không đối xứng	0,050	C		C	C	C	C	C
511	 Không đối xứng	0,019	C		C	C	C	C	C
512	 Không đối xứng	0,035	C		C	C	C	C	C
513	 Không đối xứng	0,068	C		C	B	B	C	C
514	 Không đối xứng	0,010	C		C	C	C	C	C

515		0,047	C		C	C	B	C	C
516	 Không đối xứng	0,024	C		C	C	C	C	C
517	 Không đối xứng	0,025	C		C	C	C	C	C
518	 Không đối xứng	0,010	C		C	B	C	C	C
519	 Không đối xứng	0,010	C		C	C	C		C

520	 Không đối xứng	0,033	C		C	C	C		C
521	 Không đối xứng	0,028	C		C	C	C		C
522	 Không đối xứng	0,023	C		C	A	C		C
523	 Không đối xứng	0,037	C		C	B	C		C
524	 Không đối xứng	0,020	C		C	A	B		C

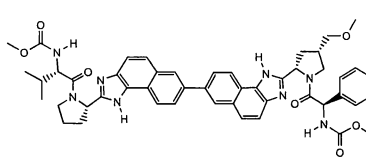
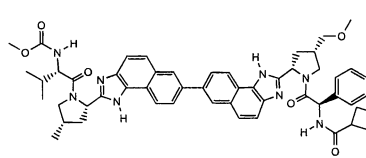
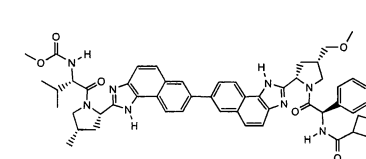
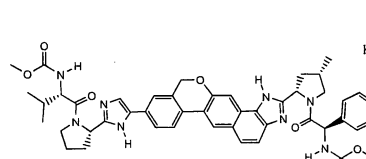
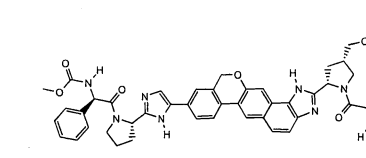
525		0,038	C	C	C	C	C	C	C
526		0,018	C	C	C	C	C	C	C
527		0,022	C	C	C	C	C	C	C
528		0,010	C	C	C	C	C	C	C
529		0,013	C	C	C	C	C	C	C

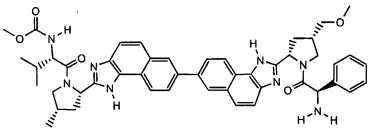
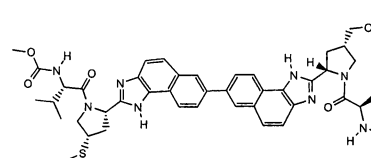
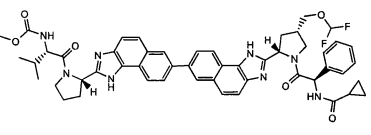
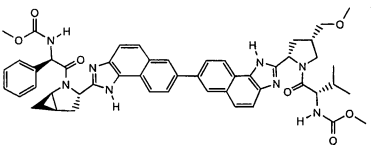
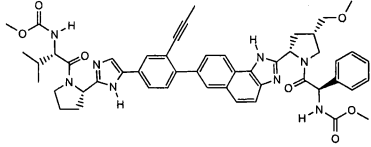
530	 Không đối xứng	0,011	C		C	C	C		C
531	 Không đối xứng	0,018	C		C	C	C		C
532	 Không đối xứng	0,009	C		C	C	C		C
533	 Không đối xứng	0,012	C		C	C	C		C
534	 Không đối xứng	0,011	C		C	C	C		C

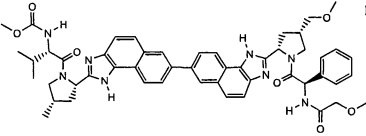
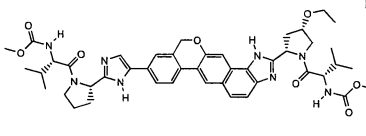
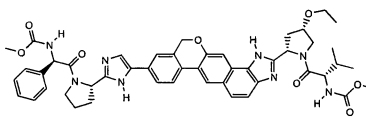
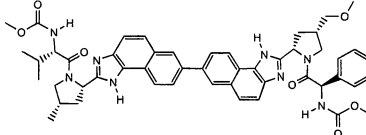
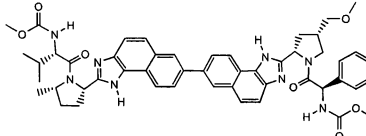
535		0,022	C		C	C	C		C
536		0,013	C	C	C	C	C	C	C
537	 Không đối xứng	0,014	C		C	C	C		C
538	 Không đối xứng	0,016	C	C	C	C	C	C	C
539	 Không đối xứng	0,016	C	C	C	C	C	C	C

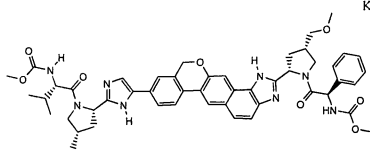
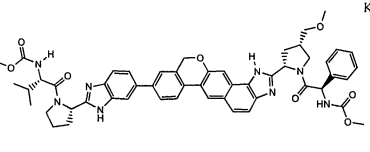
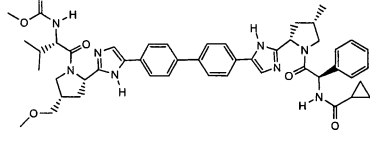
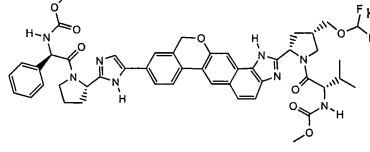
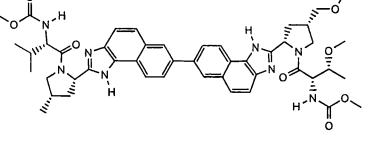
1b (nM); 1a, 1a Q30R, 2a JFH, 2a J6, 2b – A $\geq$ 44 nM, B = 1-43,99 nM, C = 0,001-0,999 nM; 3a, 4a – A $\geq$ 5 nM, B = 1-4,99 nM, C = 0,001-0,99 nM

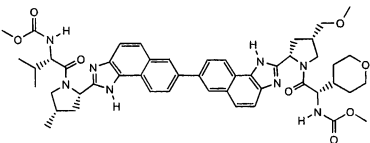
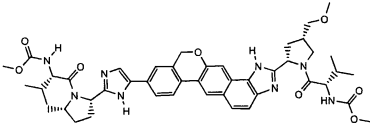
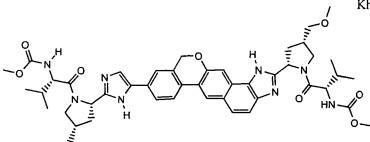
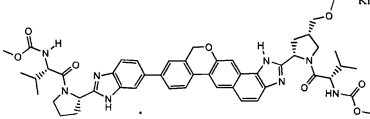
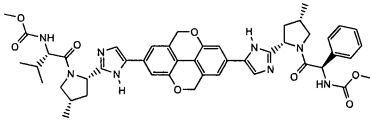
Bảng 5

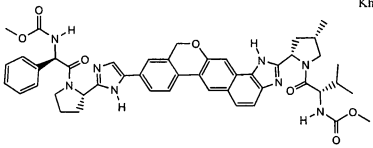
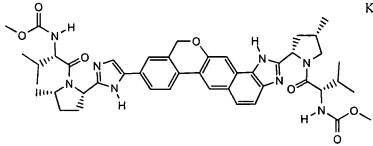
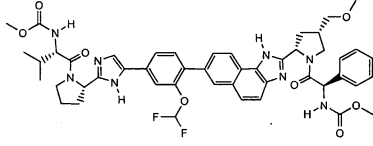
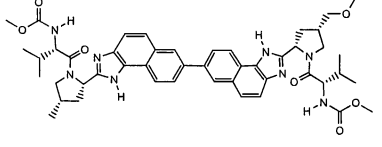
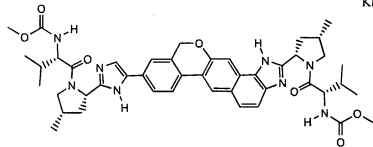
#		1b (nM)	1a	1a Q30R	2a JFH	2a J6	2b	3a	4a
540	 Không đối xứng	0,018	C	C	C	C	C	C	C
541	 Không đối xứng	0,034	C		C	C	C		C
542	 Không đối xứng	0,050	C		C	C	C		C
543	 Không đối xứng	0,015	C	C	C	C	C	C	C
544	 Không đối xứng	0,026	C	C	C	C	C	C	C

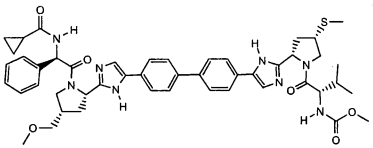
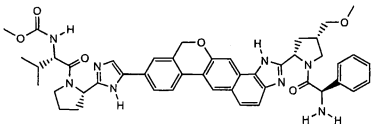
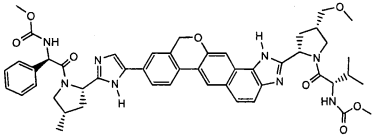
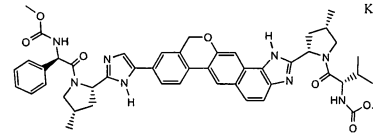
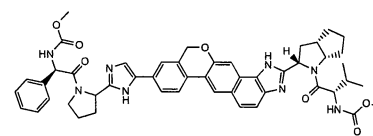
545	 Không đối xứng	0,075	C	C	C	C	C	C	C
546		0,048	C	C	C	C	C	C	C
547	 Không đối xứng	0,005	C	C	C	C	C	C	C
548	 Không đối xứng	0,006	C	C	C	C	C	C	C
549	 Không đối xứng	0,007	C	C	C	C	C	C	C

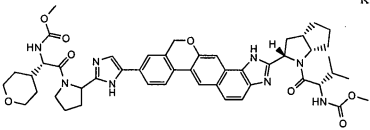
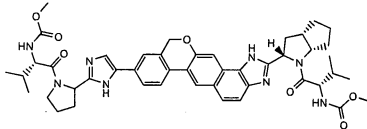
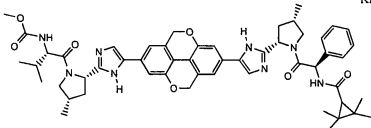
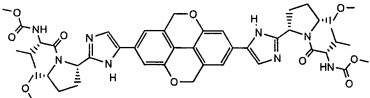
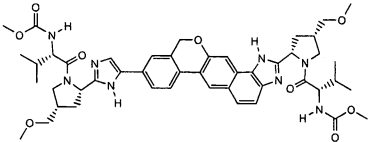
550	 Không đối xứng	0,013	C	C	C	C	C	C	C
551	 Không đối xứng	0,018	C	C	C	C	C	C	C
552	 Không đối xứng	0,033	C	C	C	C	C	C	C
553	 Không đối xứng	0,014	C	C	C	C	C	C	C
554	 Không đối xứng	0,012	C	C	C	C	C	C	C

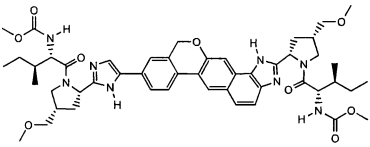
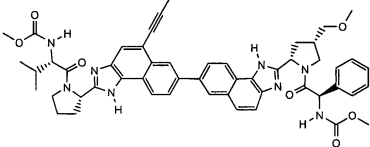
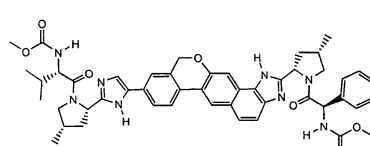
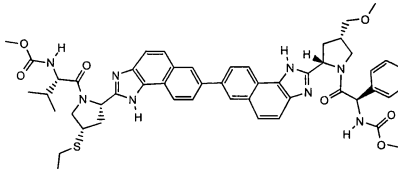
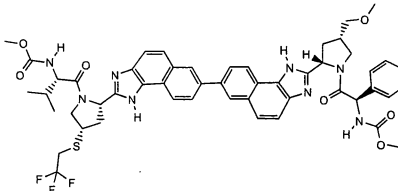
555	 Không đối xứng	0,021	C	C	C	C	C	C	C
556	 Không đối xứng	0,008	C		C	A	A		C
557	 Không đối xứng	0,028	C		C	C	C		C
558	 Không đối xứng	0,014	C	C	C	C	C		C
559	 Không đối xứng	0,080	C	C	C	C	C	C	C

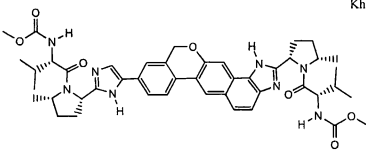
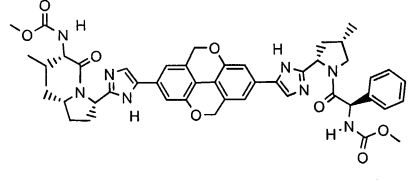
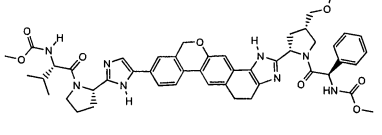
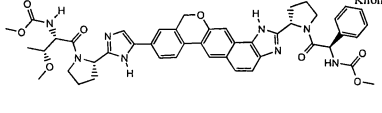
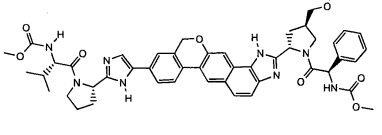
560	 Không đối xứng	0,092	C	C	C	C	C	C	C
561	 Không đối xứng	0,010	C	C	C	C	C	C	C
562	 Không đối xứng	0,019	C	C	C	C	C	C	C
563	 Không đối xứng	0,007	C		C	A	A	B	C
564	 Không đối xứng	0,012	C		C	B	C	C	C

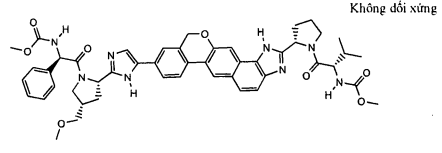
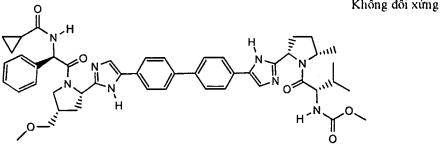
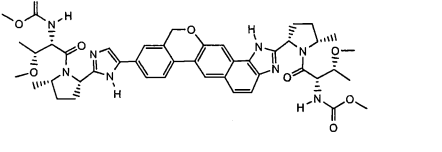
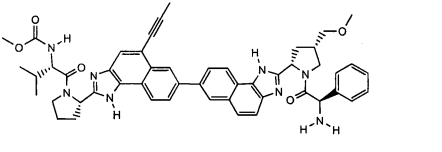
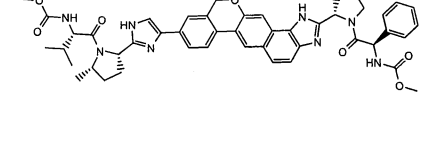
565	 Không đối xứng	0,017	C	C	C	C	C	C	C
566	 Không đối xứng	0,009	C	C	C	C	C	C	C
567	 Không đối xứng	0,007	C	C	C	C	C	C	C
568	 Không đối xứng	0,021	C	C	C	C	C	C	C
569	 Không đối xứng	0,024	C	C	C	C	C	C	C

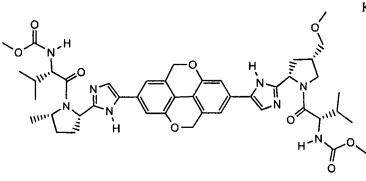
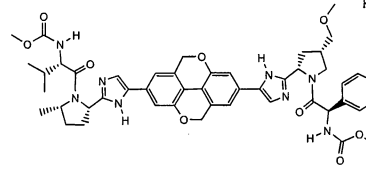
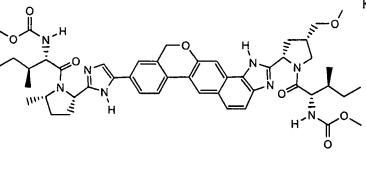
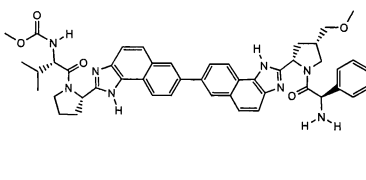
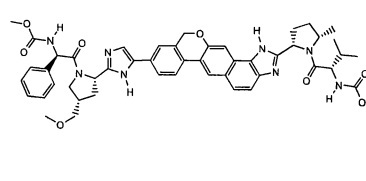
570	 Không đối xứng	0,033	C		C	C	C	C	C
571	 Không đối xứng	0,114	C	C	C	C	C	C	C
572	 Không đối xứng	0,044	C	C	C	C	C	C	C
573	 Không đối xứng	0,030	C	C	C	C	C	C	C
574	 Không đối xứng	0,016	C	C	C	C	C	C	C

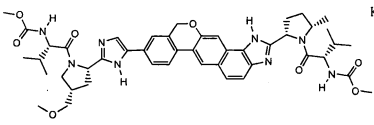
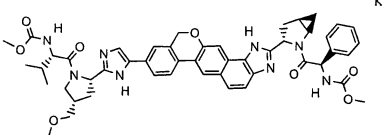
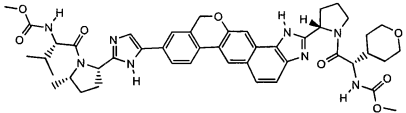
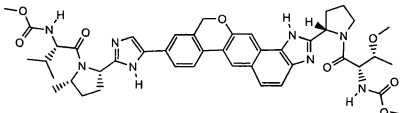
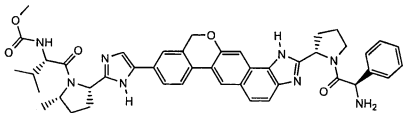
575	 Không đối xứng	0,029	C	C	C	C	C	C	C
576	 Không đối xứng	0,014	C		C	B	C	C	C
577	 Không đối xứng	0,017	C		C	A	B	C	C
578	 Không đối xứng	0,022	C		C	A	A	C	C
579	 Không đối xứng	0,034	C	C	C	C	C	C	C

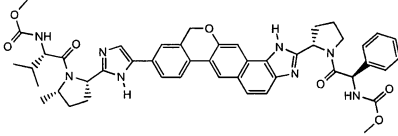
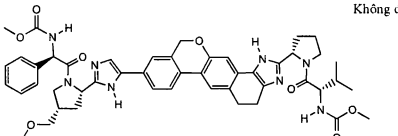
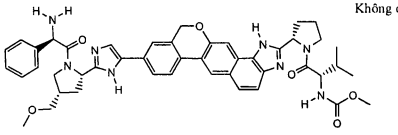
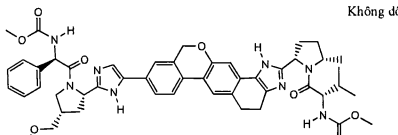
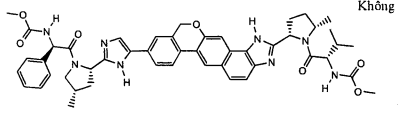
580	 Không đối xứng	0,017	C		C	C	C	C	C
581	 Không đối xứng	0,007	C	C	C	C	C	C	C
582	 Không đối xứng	0,010	C	C	C	C	C	C	C
583		0,018	C		C	C	C	C	C
584		0,015	C	C	C	C	C	C	C

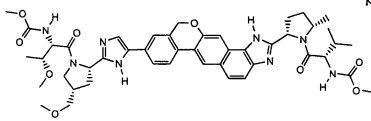
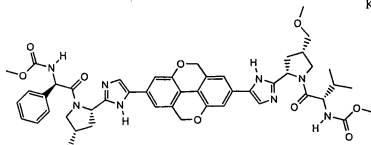
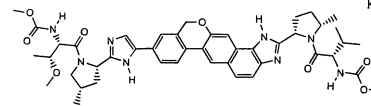
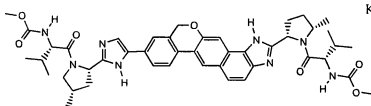
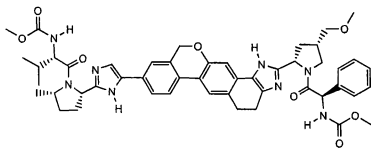
585	 Không đối xứng	0,009	C	C	C	C	C	C	C
586	 Không đối xứng	0,011	C	C	C	C	C	C	C
587	 Không đối xứng	0,041	C	C	C	C	C	C	C
588	 Không đối xứng	0,017	C	C	C	C	C	C	C
589	 Không đối xứng	0,011	C	C	C	C	C	C	C

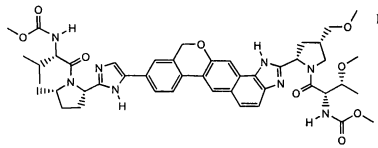
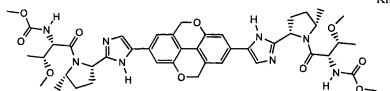
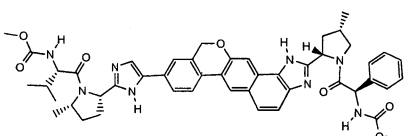
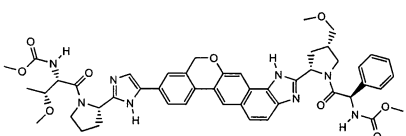
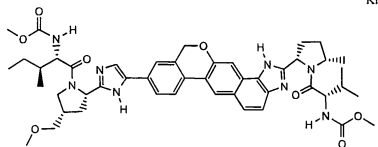
590	 Không đối xứng	0,014	C	C	C	C	C	C	C
591	 Không đối xứng	0,016	C		C	C	C	C	C
592	 Không đối xứng	0,015	C	C	C	C	C	C	C
593	 Không đối xứng	0,014	C	B	C	C	B	C	
594	 Không đối xứng	0,013	C	C	C	C	C	C	

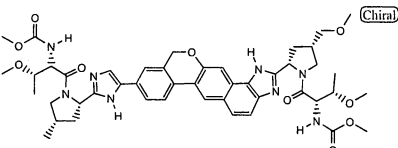
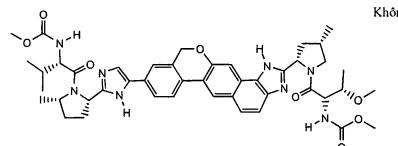
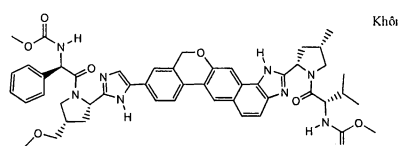
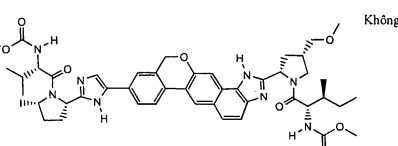
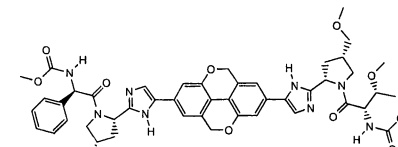
595	 Không đối xứng	0,020	C		C	A	B	C	C
596	 Không đối xứng	0,013	C	C	C	C	C	C	C
597	 Không đối xứng	0,005	C	C	C	C	C	C	
598	 Không đối xứng	0,022	C	C	C	C	C		
599	 Không đối xứng	0,009	C	C	C	C	C	C	

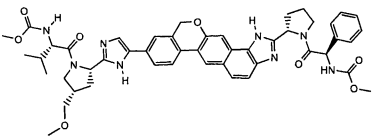
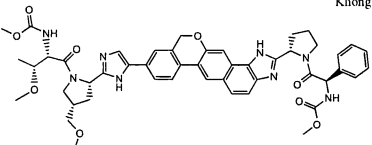
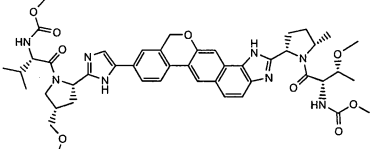
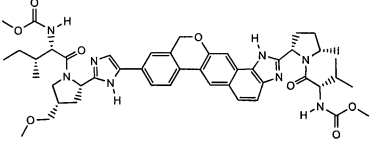
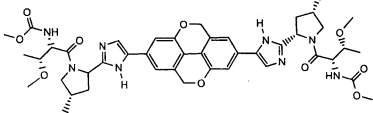
600	 Không đối xứng	0,007	C	C	C	C	C		
601	 Không đối xứng	0,014	C	C	C	C	C	C	
602		0,025	C		C	C	C		
603		0,015	C	C	C	C	C	C	
604		0,020	C		C	C	C		

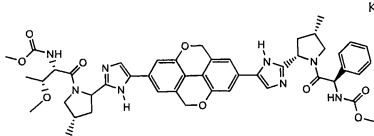
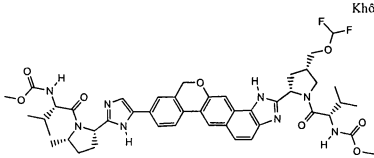
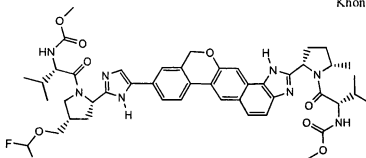
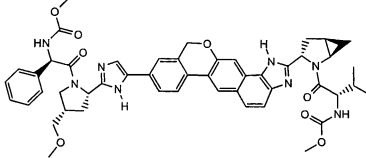
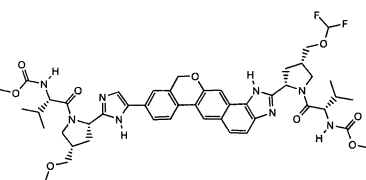
605		0,015	C	C	C	C	C	C	
606		0,034	C	C	C	C	C	C	
607		0,067	C		C	C	C		
608		0,017	C	C	C	C	C	C	
609		0,005	C	C	C	C	C	C	

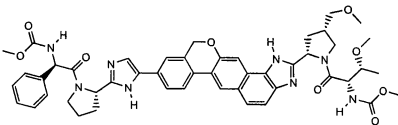
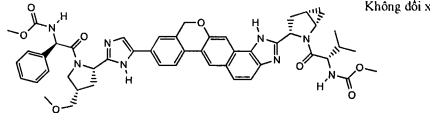
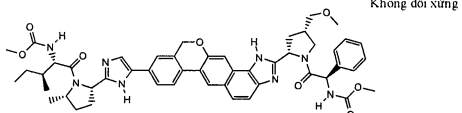
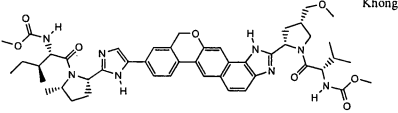
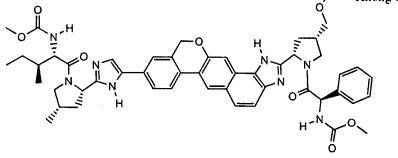
610	 Không đối xứng	0,013	C	C	C	C	C	C	
611	 Không đối xứng	0,013	C	C	C	C	C	C	
612	 Không đối xứng	0,005	C	C	C	C	C	C	
613	 Không đối xứng	0,005	C	C	C	C	C	C	
614	 Không đối xứng	0,013	C	C	C	C	C	C	

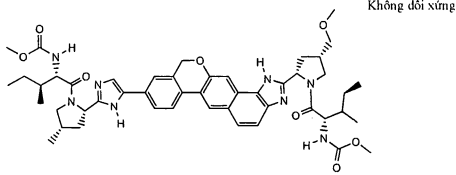
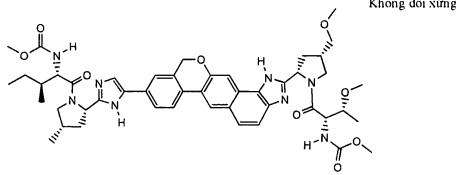
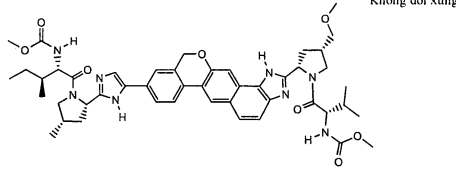
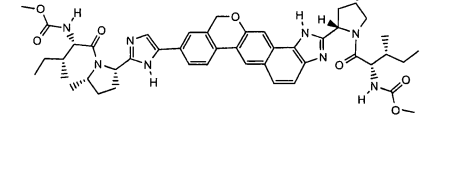
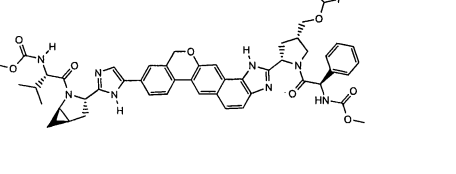
615	 Không đối xứng	0,019	C	C	C	C	C	C	
616	 Không đối xứng	0,018	C	C	C	C	C	C	
617		0,005	C	C	C	C	C	C	
618		0,020	C	C	C	C	C	C	
619	 Không đối xứng	0,007	C		C	C	C		

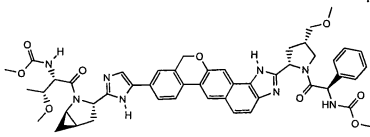
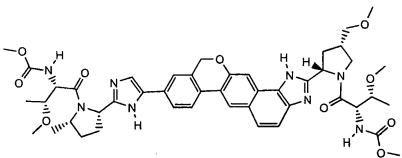
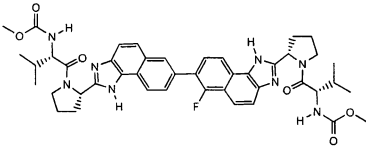
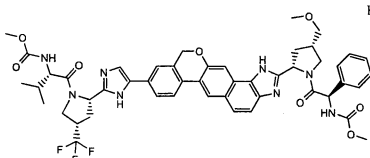
620		0,081	C		C	C	C		
621		0,013	C		C	C	C		
622		0,016	C	C	C	C	C	C	
623		0,006	C		C	C	C		
624									

625	Không đối xứng 	0,031	C	C	C	C	C	C	
626	Không đối xứng 	0,030	C	C	C	C	C	C	
627	Không đối xứng 	0,039	C	C	C	C	C	C	
628	Không đối xứng 	0,009	C		C	C	C		
629	Không đối xứng 								

630	 Không đối xứng								
631	 Không đối xứng	0,006	C		C	C	C	A	
632	 Không đối xứng	0,008	C		C	C	C		
633	 Không đối xứng	0,020	C	C	C	C	C	C	
634	 Không đối xứng	0,015	C		C	C	C		

635		0,041	C		C	C	C		
636	 Không đối xứng	0,011	C	C	C	C	C	C	
637	 Không đối xứng	0,009	C	C	C	C	C	C	
638	 Không đối xứng	0,009	C		C	C	C		
639	 Không đối xứng	0,011	C	C	C	C	C	C	

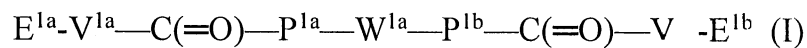
640	 Không đối xứng	0,015	C		C	C	C		
641	 Không đối xứng	0,030	C		C	C	C		
642	 Không đối xứng	0,014	C		C	C	C		
643	 Không đối xứng	0,015	C		C	C	C		
644	 Không đối xứng								

645	 Không đối xứng								
646									
647	 Không đối xứng								
648	 Không đối xứng								

1b (nM); 1a, 1a Q30R, 2a JFH, 2a J6, 2b – A $\geq$ 44 nM, B = 1-43,99 nM, C = 0,001-0,999 nM; 3a, 4a – A $\geq$ 5 nM, B = 1-4,99 nM, C = 0,001-0,99 nM

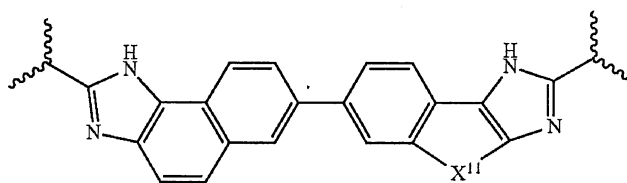
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

W^{1a} là:



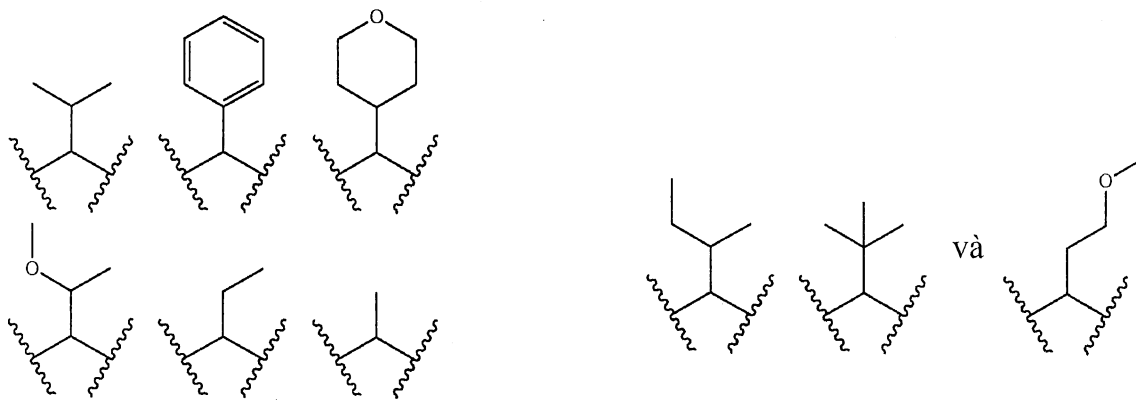
được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl, haloalkyl, và xyano;

X^{11} là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-$;

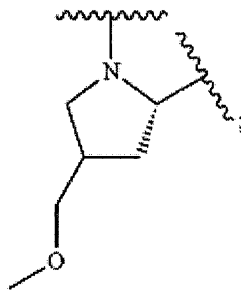
E^{1a} là $-\text{N}(\text{H})(\text{alkoxycarbonyl})$, $-\text{N}(\text{H})(\text{xcycloalkylcarbonyl})$ hoặc $-\text{N}(\text{H})(\text{xcycloalkyloxycarbonyl})$; hoặc nhóm $E^{1a}-V^{1a}$ gắn vào là R^{9a} ;

E^{1b} là $-\text{N}(\text{H})(\text{alkoxycarbonyl})$, $-\text{N}(\text{H})(\text{xcycloalkylcarbonyl})$ hoặc $-\text{N}(\text{H})(\text{xcycloalkyloxycarbonyl})$; hoặc nhóm $E^{1b}-V^{1b}$ gắn vào là R^{9b} ;

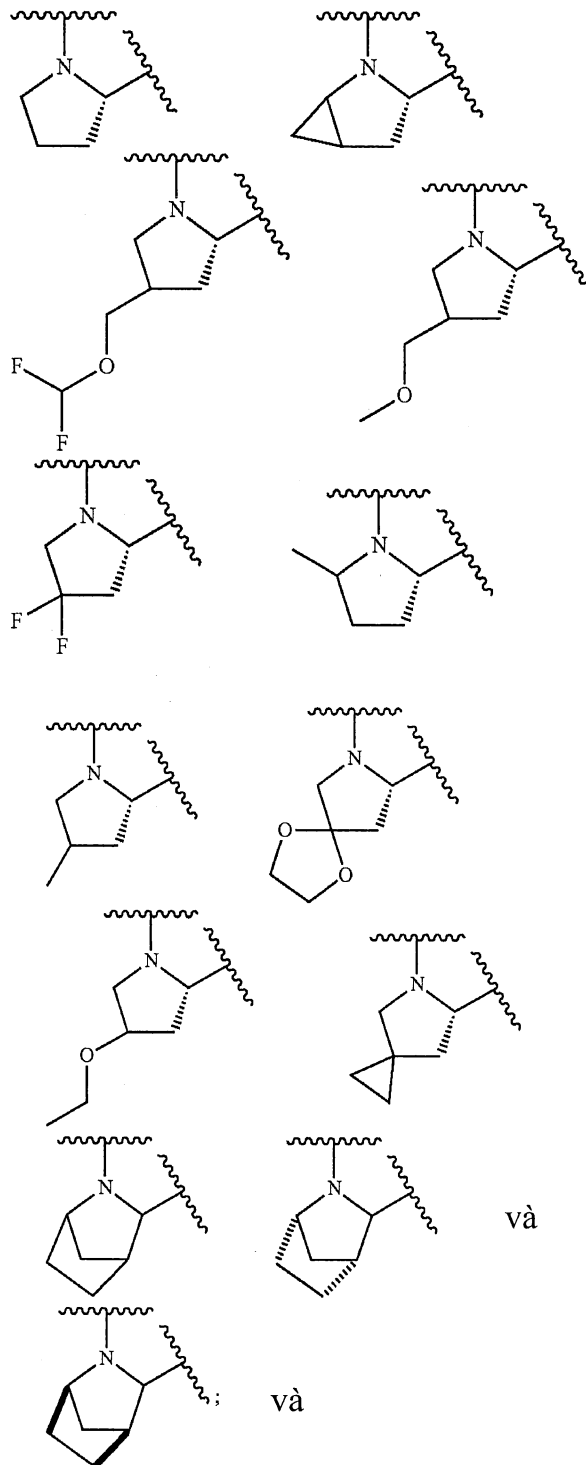
mỗi nhóm V^{1a} và V^{1b} độc lập được chọn từ nhóm gồm:



một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} là:



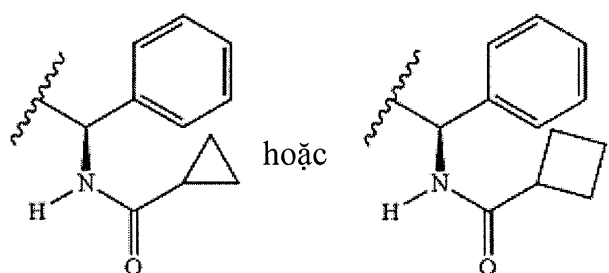
và nhóm còn lại trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ nhóm bao gồm:



và

và

mỗi nhóm R^{9a} và R^{9b} độc lập là:

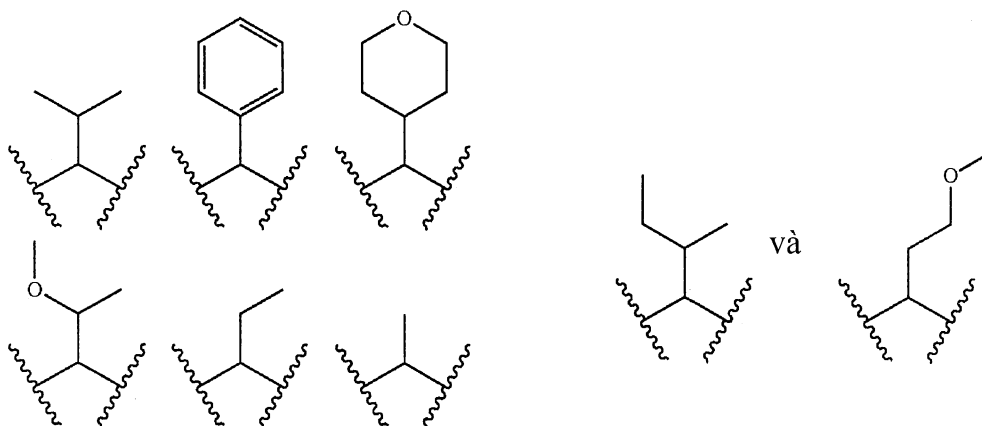


hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

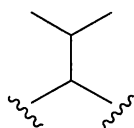
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó ít nhất một trong hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là -N(H)C(=O)OCH₃.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó cả hai nhóm E^{1a} và E^{1b} là -N(H)C(=O)OCH₃.

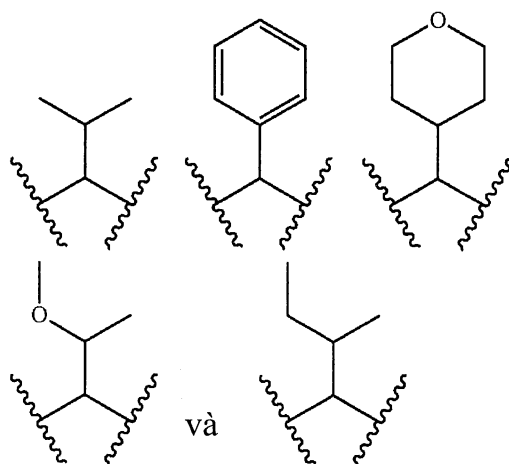
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ nhóm bao gồm:



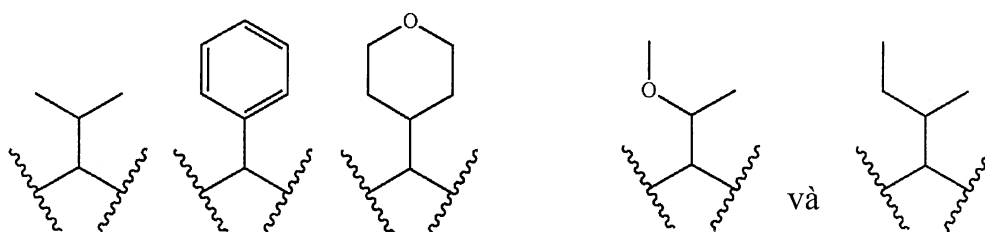
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} là:



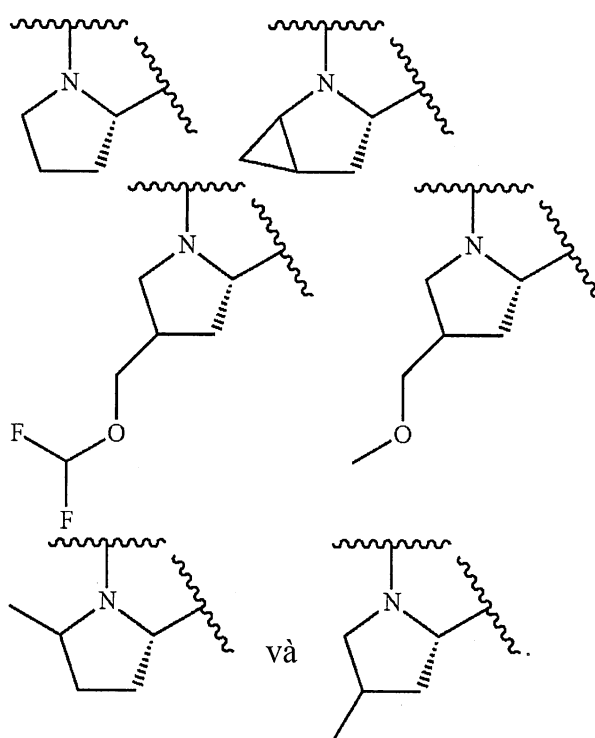
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó ít nhất một trong hai nhóm V^{1a} và V^{1b} được chọn từ nhóm bao gồm:



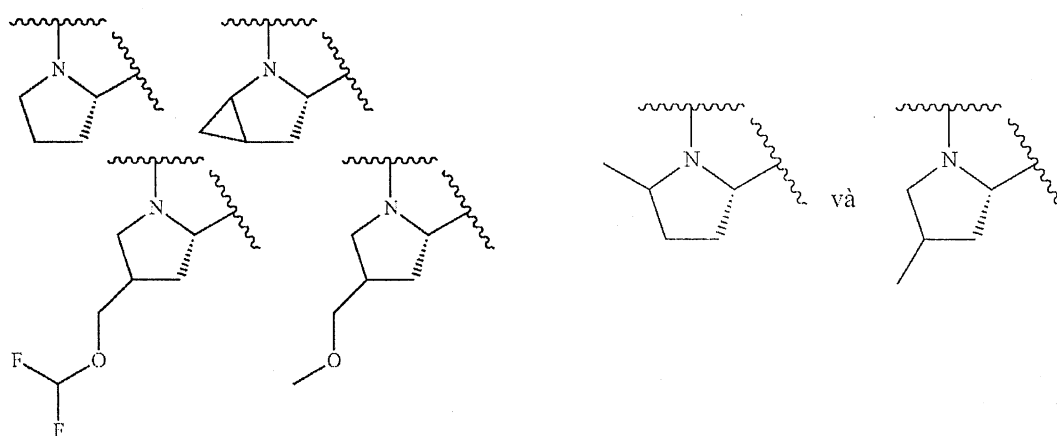
7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm V^{1a} và V^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:



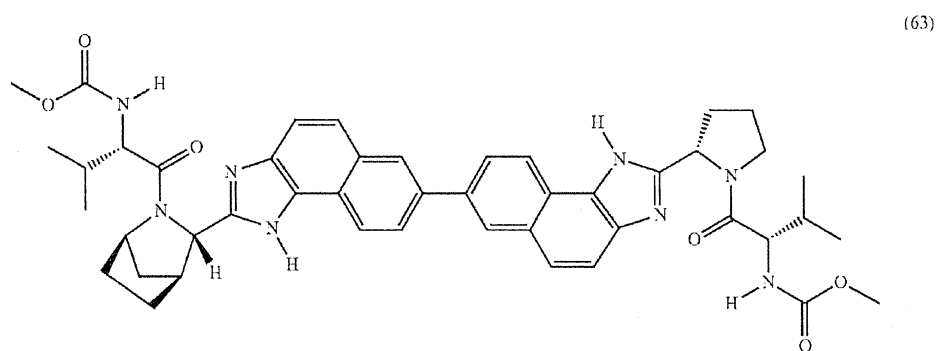
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó ít nhất một trong hai nhóm P^{1a} và P^{1b} được chọn từ nhóm bao gồm:



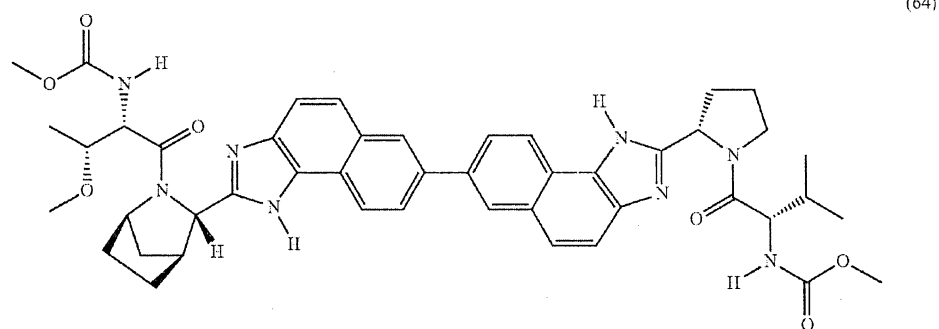
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm P^{1a} và P^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:



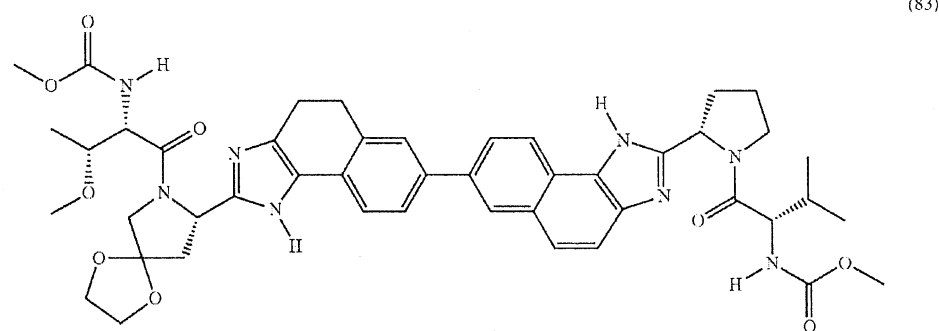
10. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



(63)

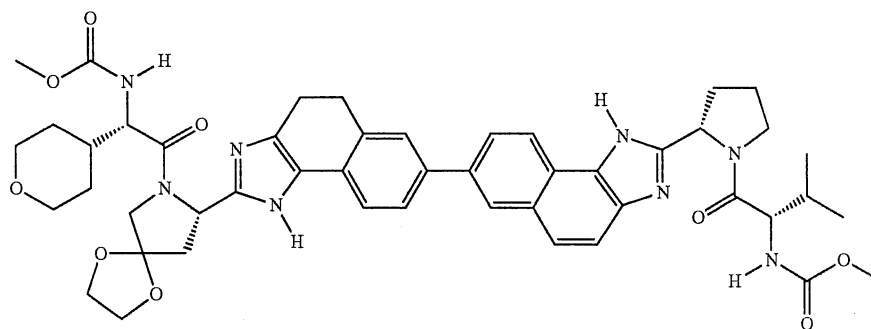


(64)

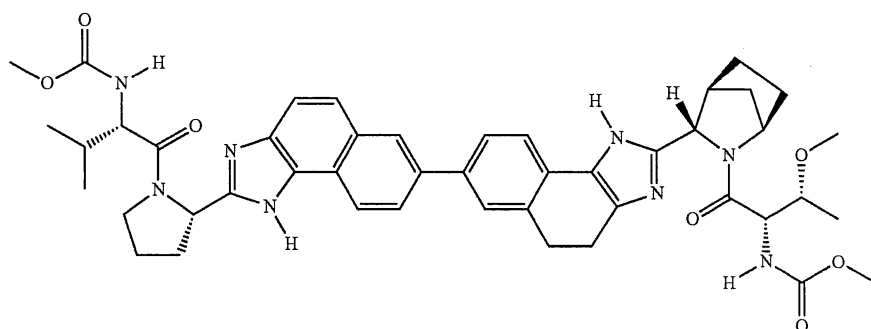


(83)

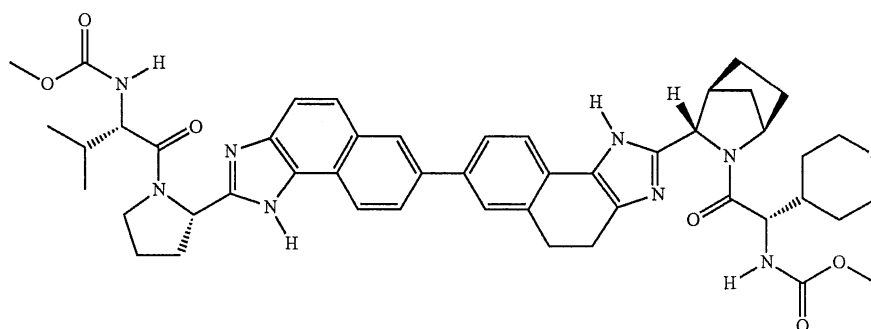
(87)



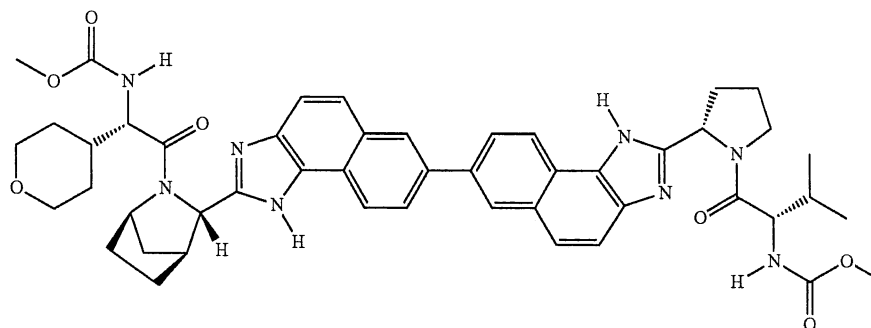
(88)



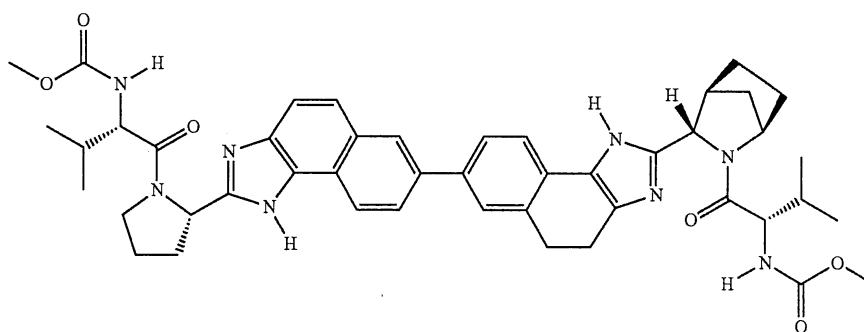
(89)



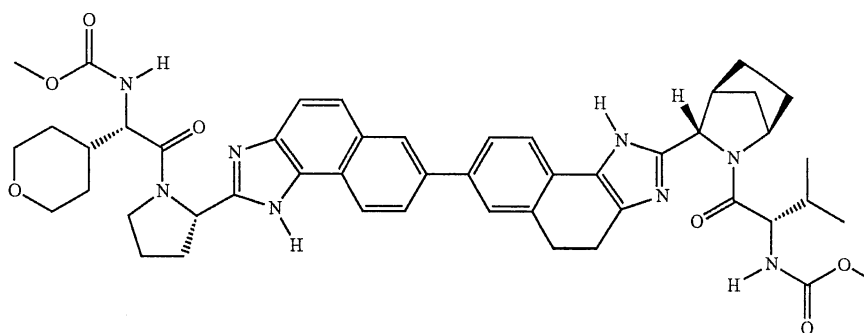
(95)



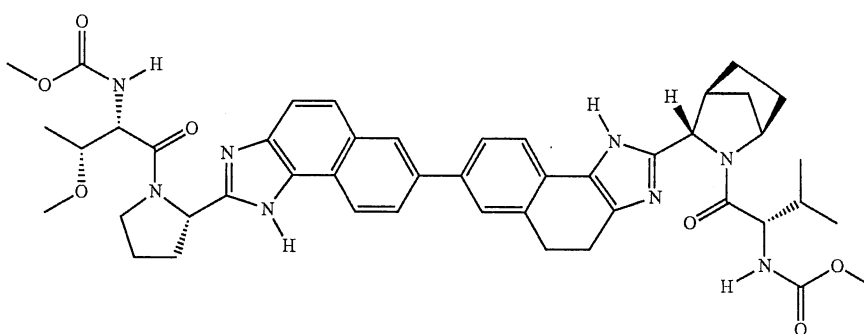
(290)



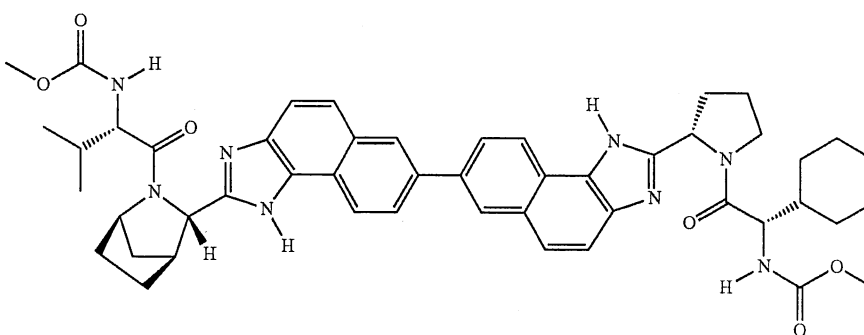
(291)



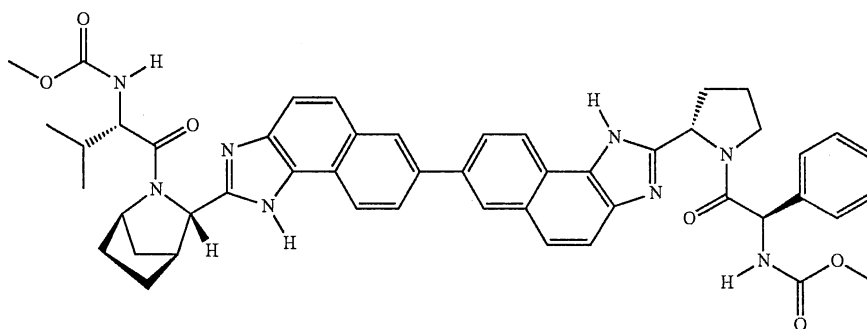
(292)



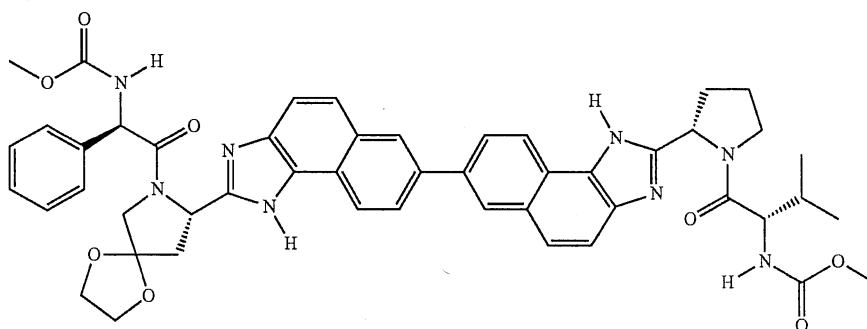
(298)



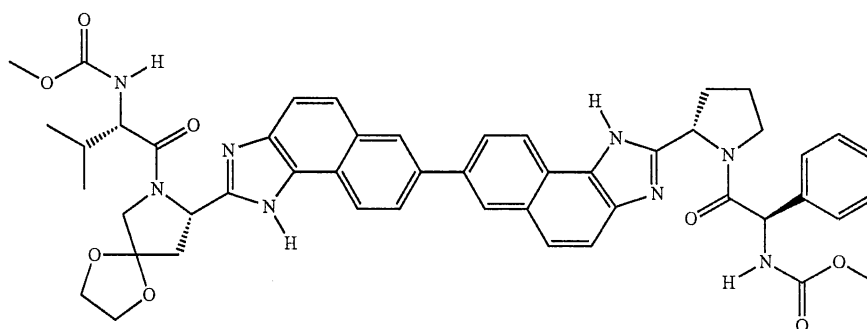
(314)



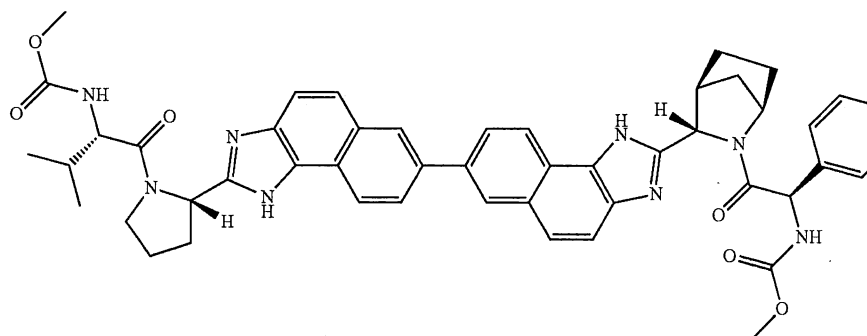
(317)



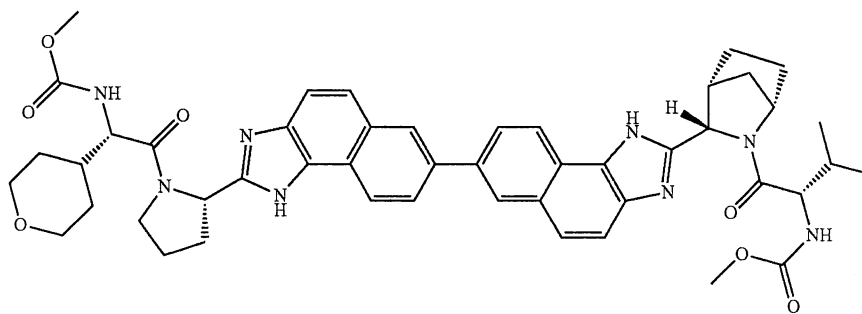
(323)



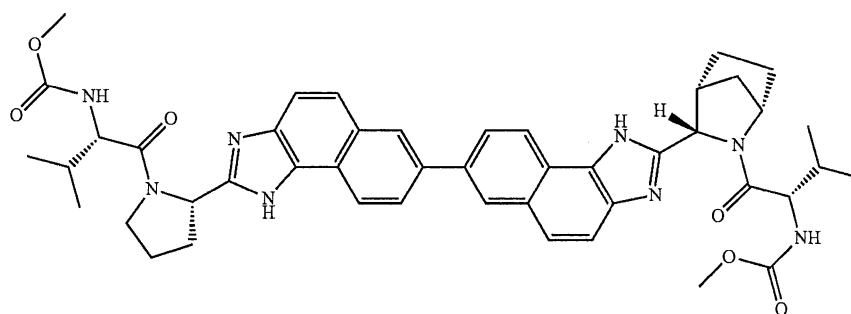
(325)



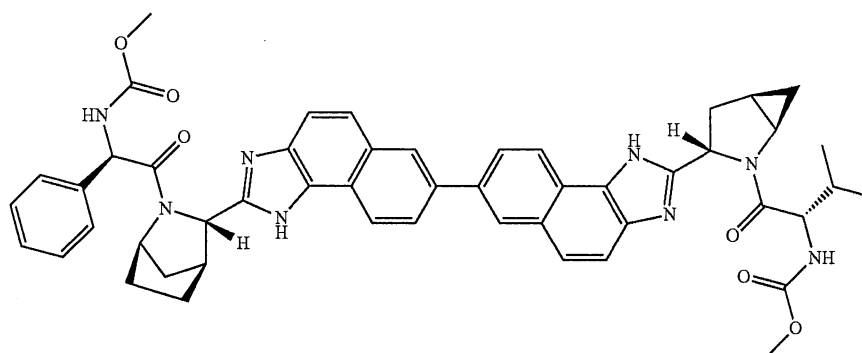
(338)



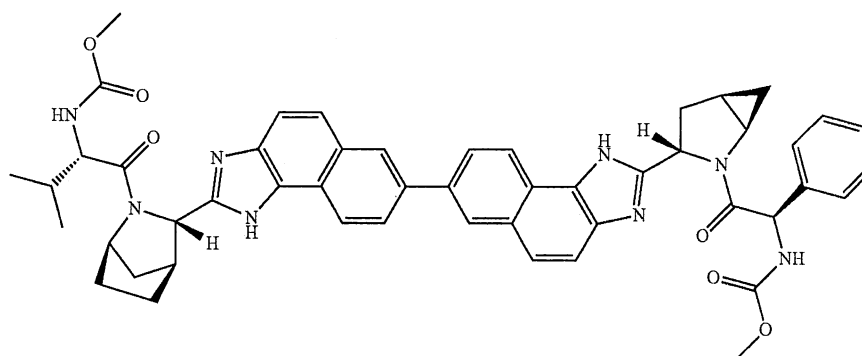
(339)



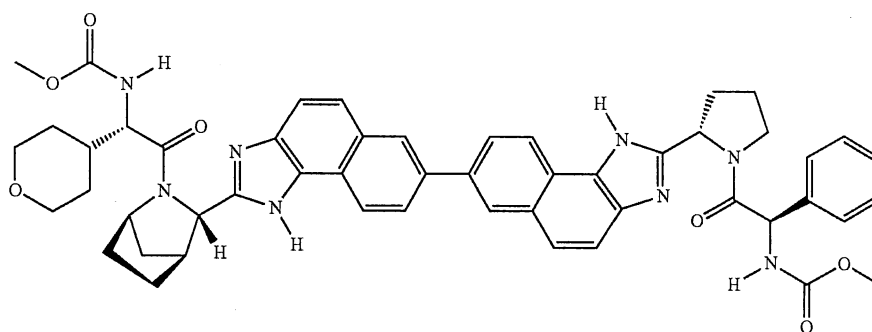
(343)



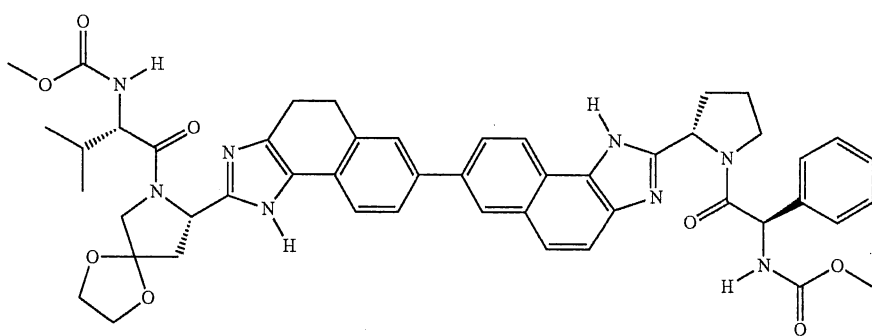
(344)



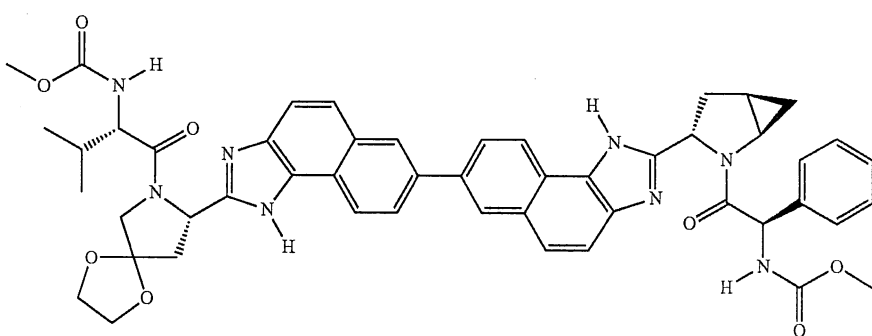
(345)



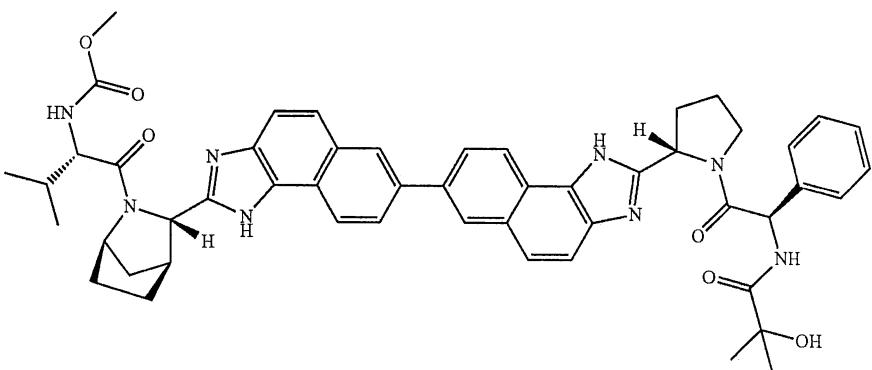
(355)



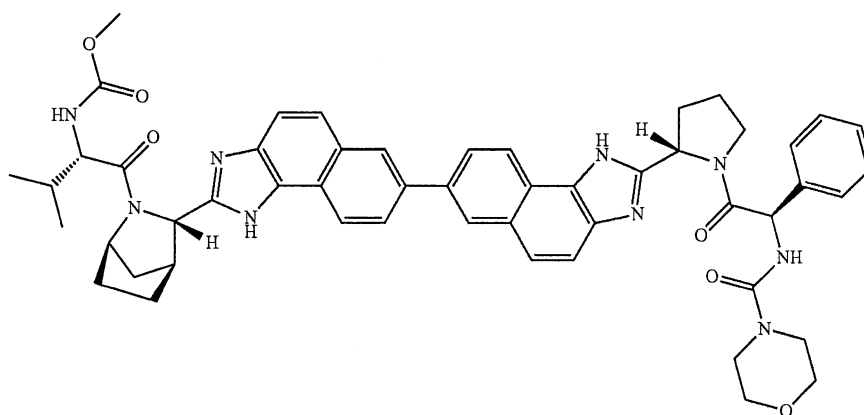
(356)



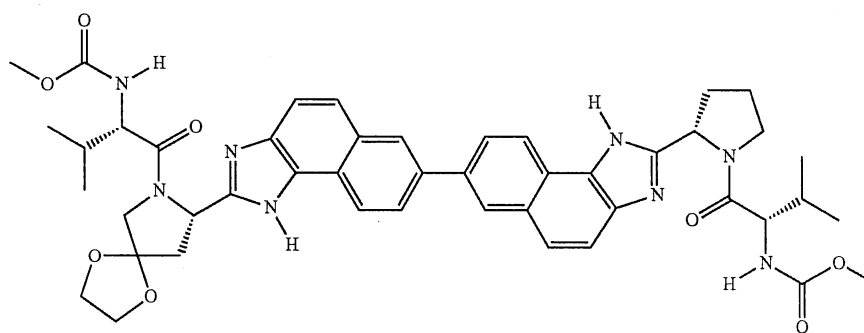
(357)



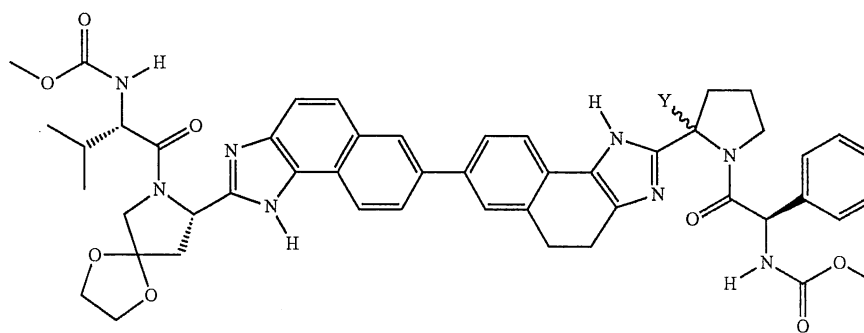
(358)



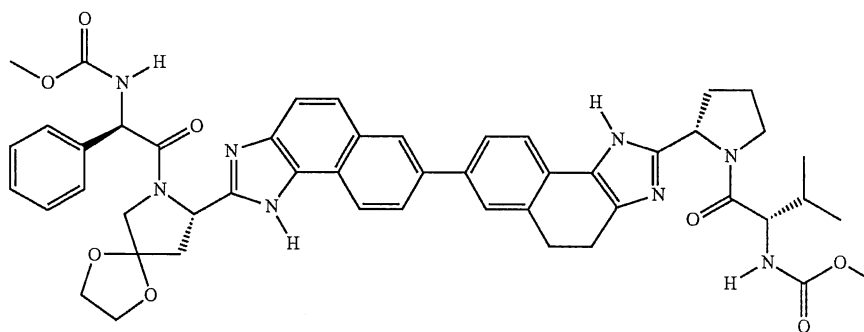
(363)



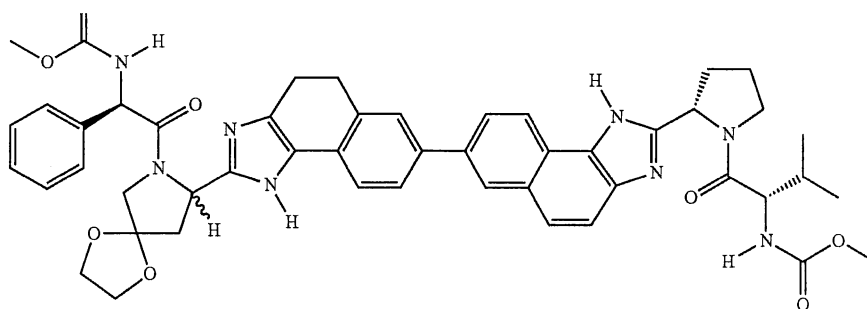
(365)



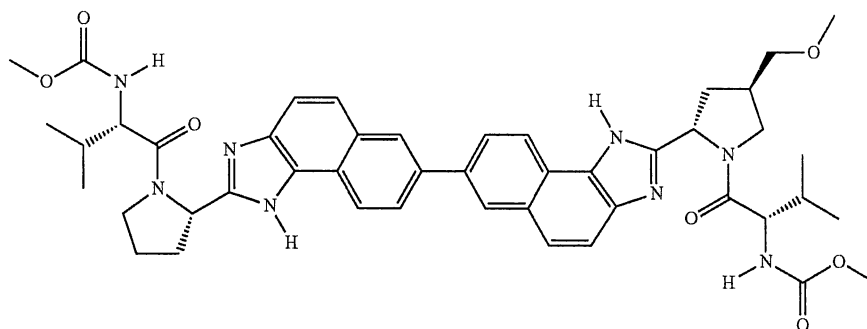
(366)



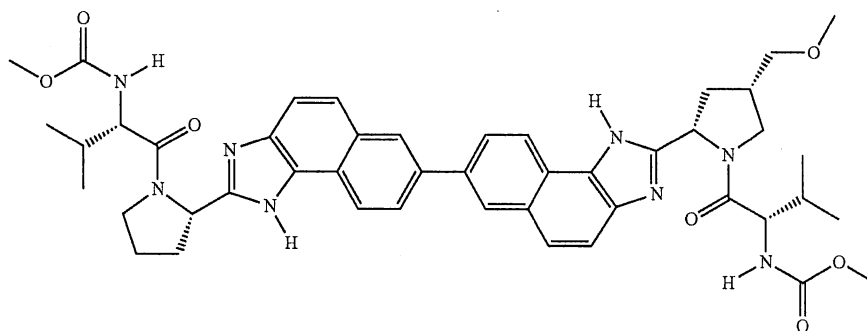
(369)



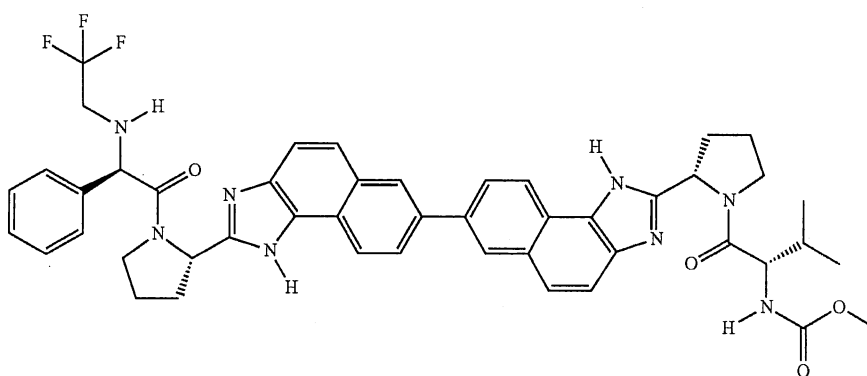
(397)



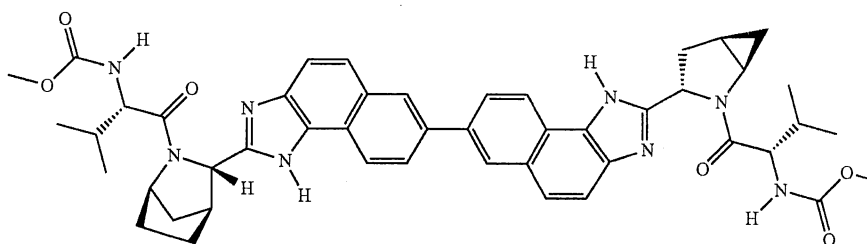
(398)

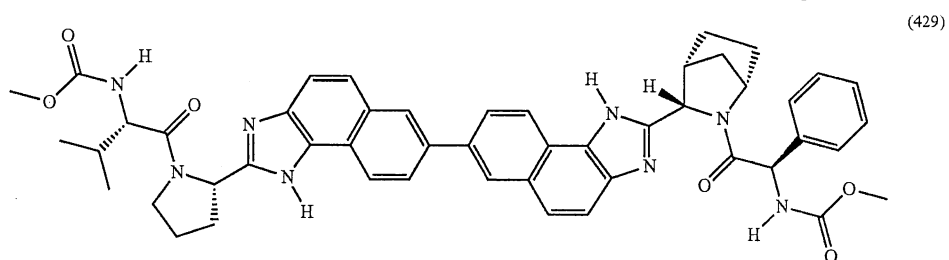
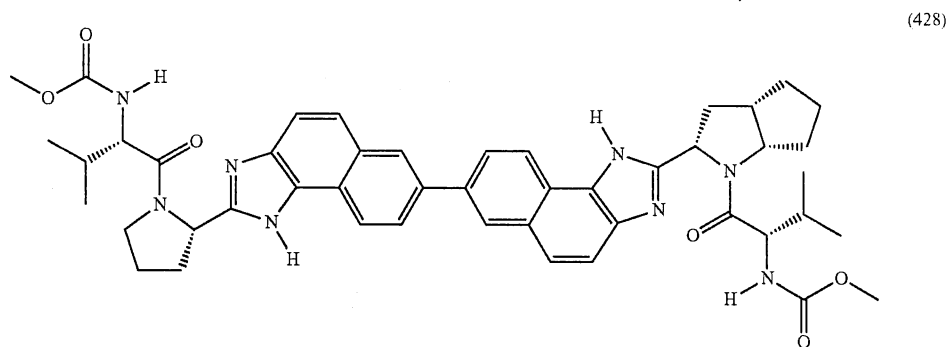
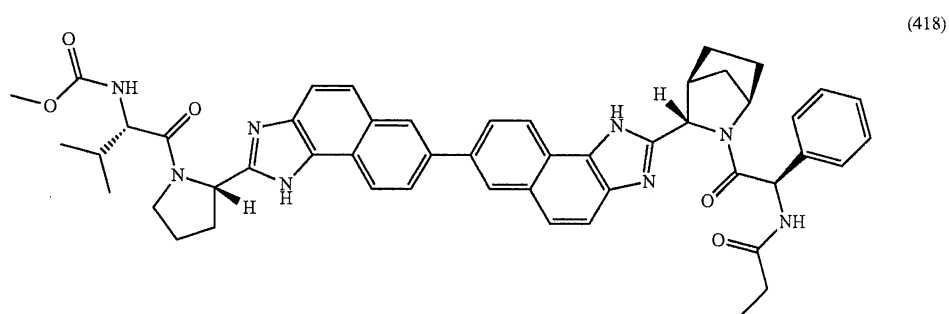
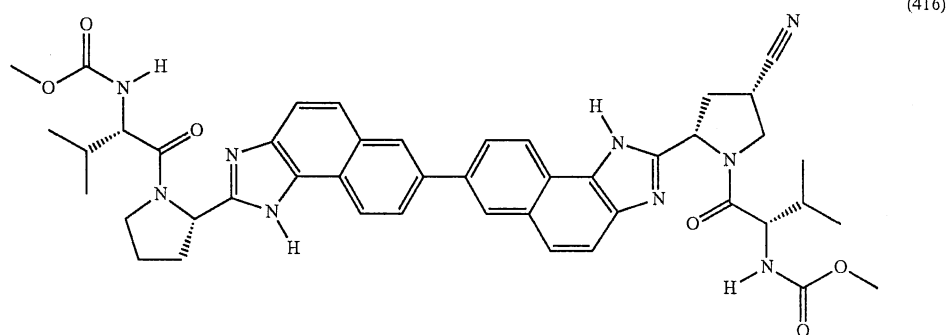
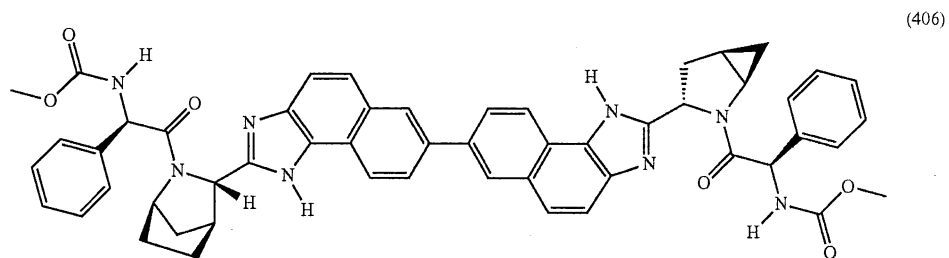


(403)

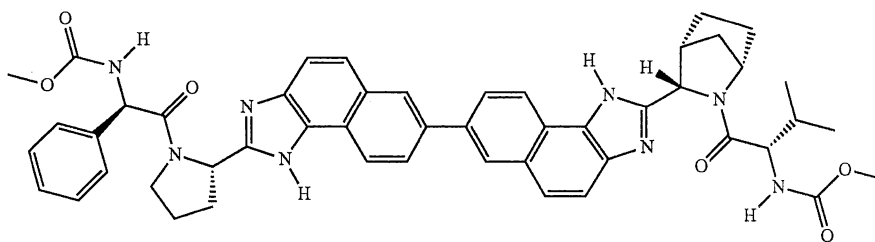


(405)

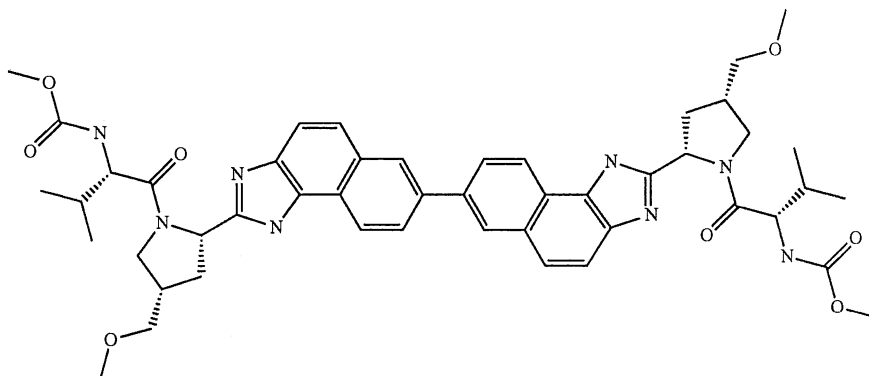




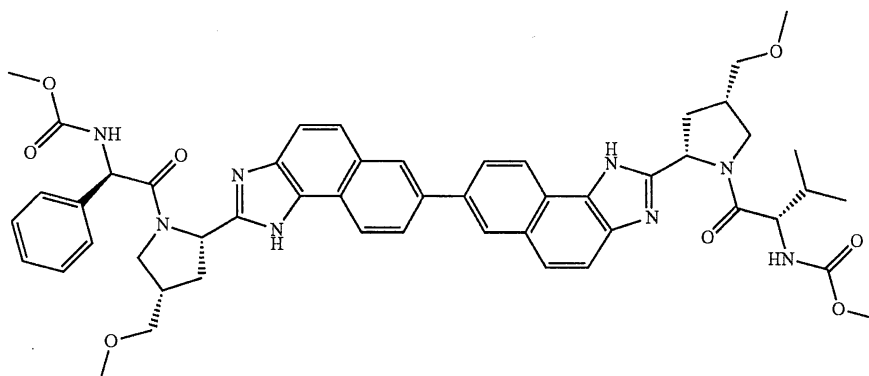
(430)



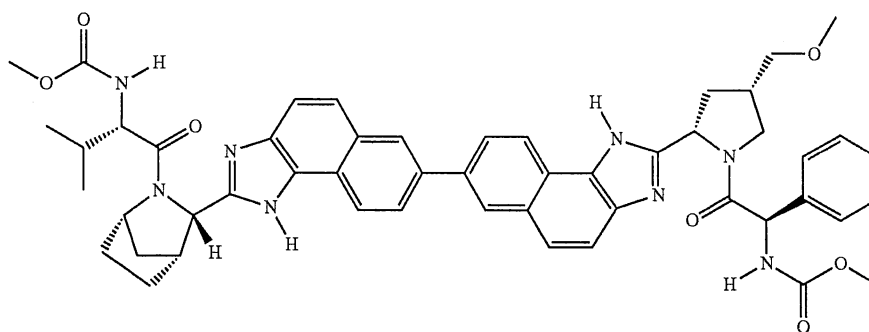
(436)

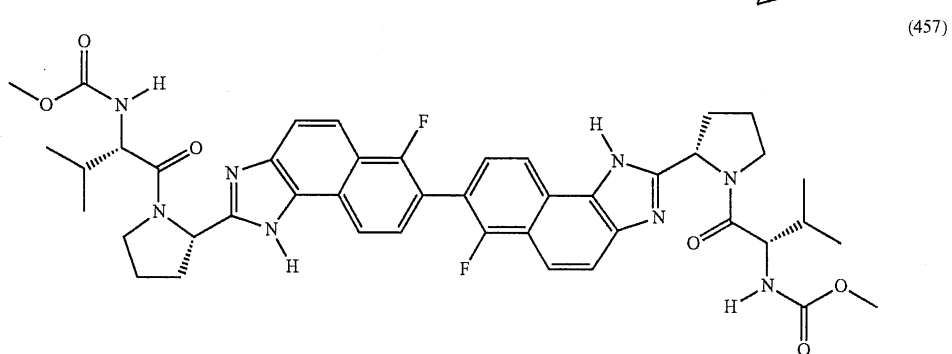
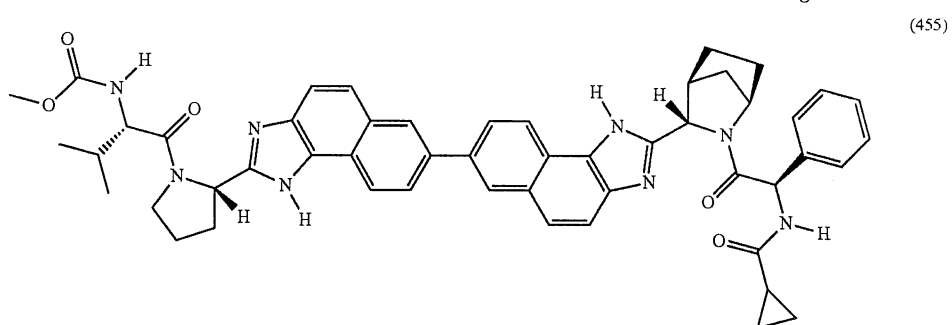
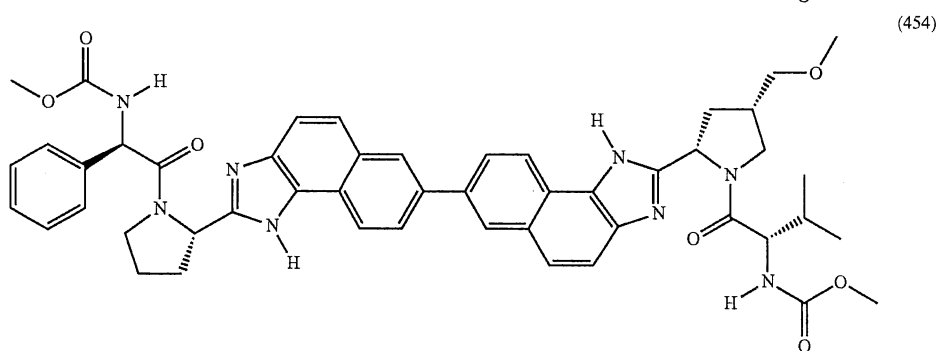
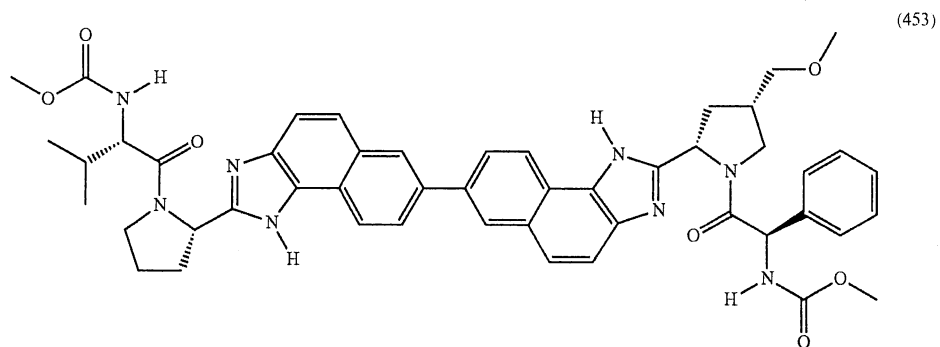
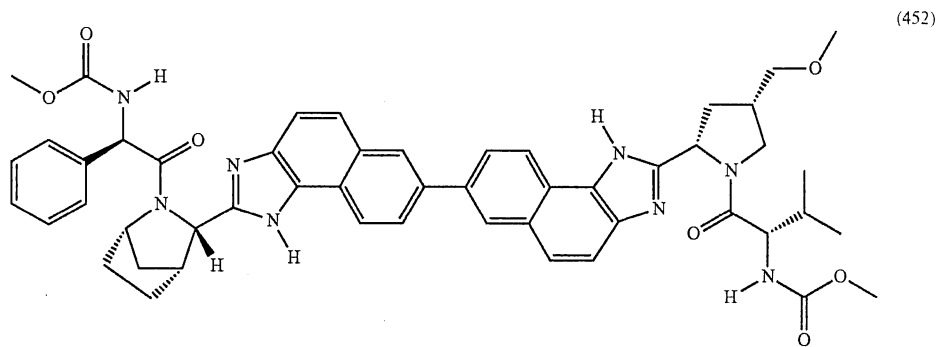


(437)

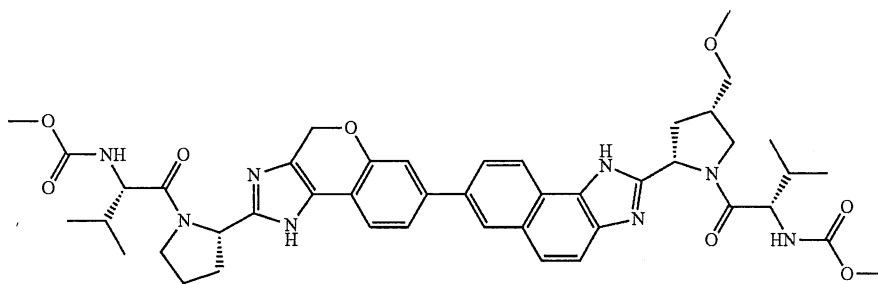


(451)

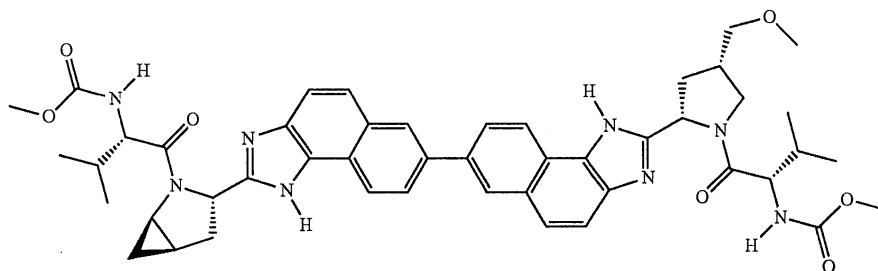




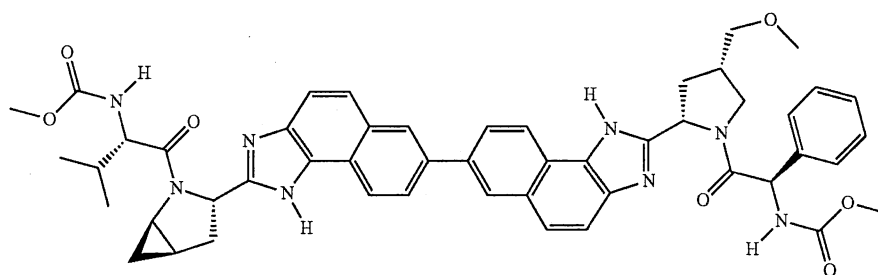
(459)



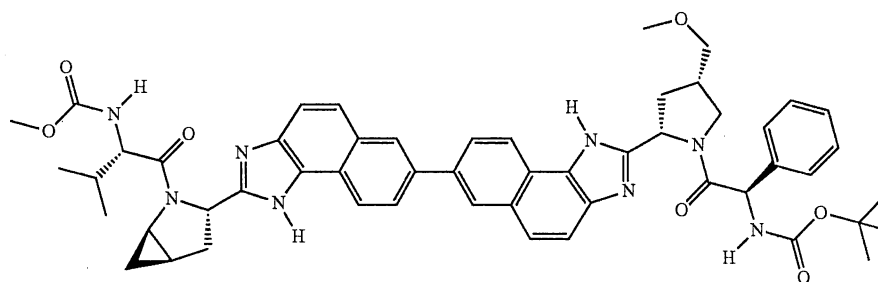
(471)



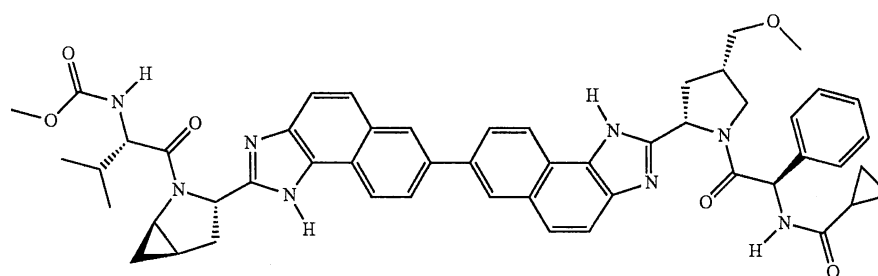
(472)

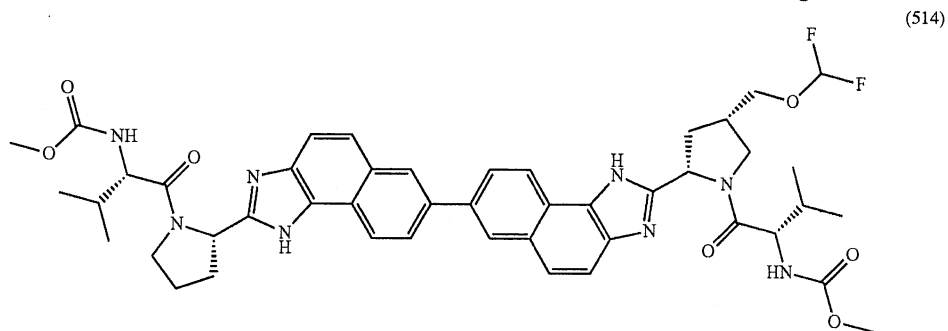
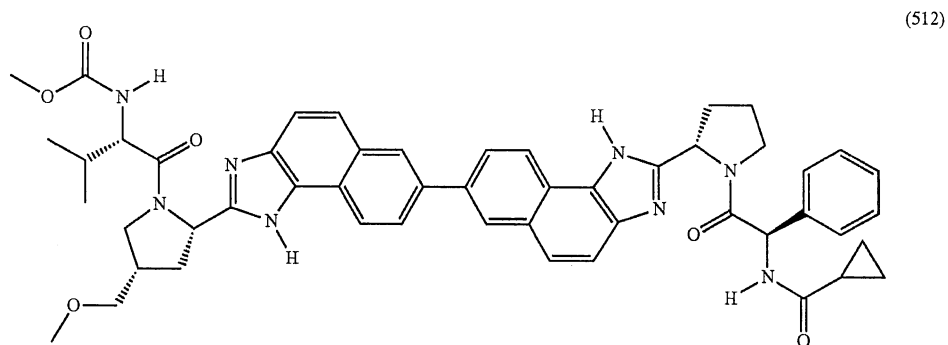
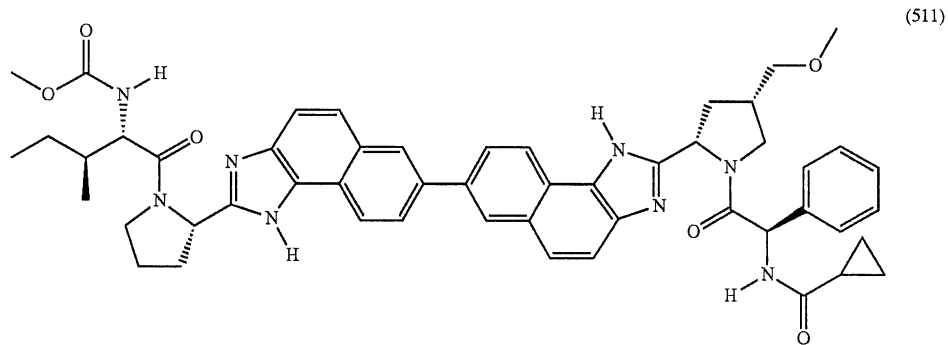
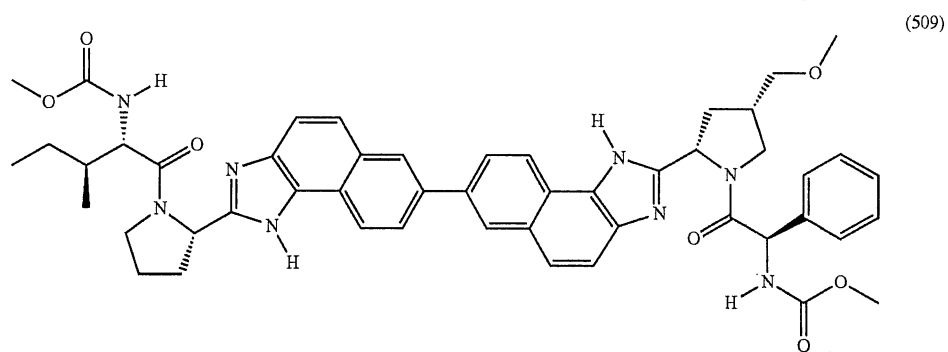
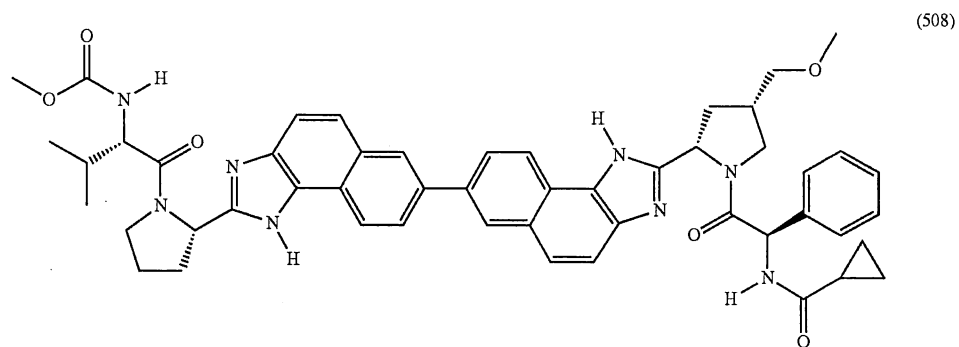


(497)

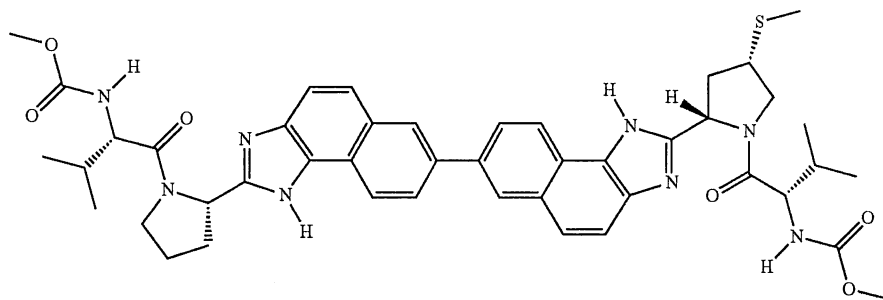


(502)

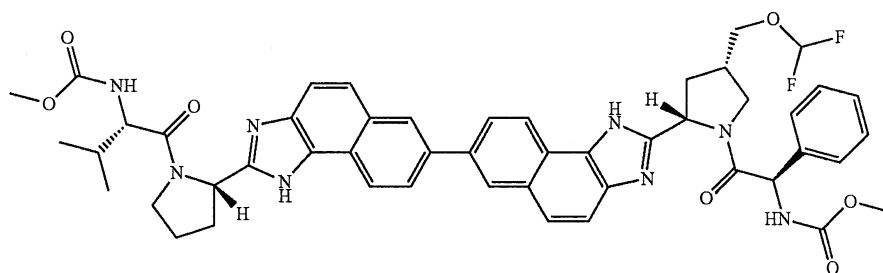




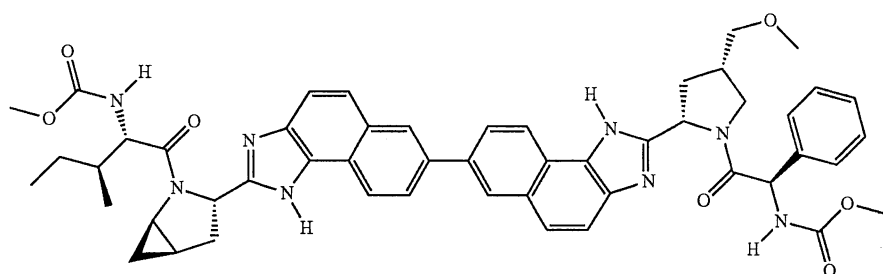
(515)



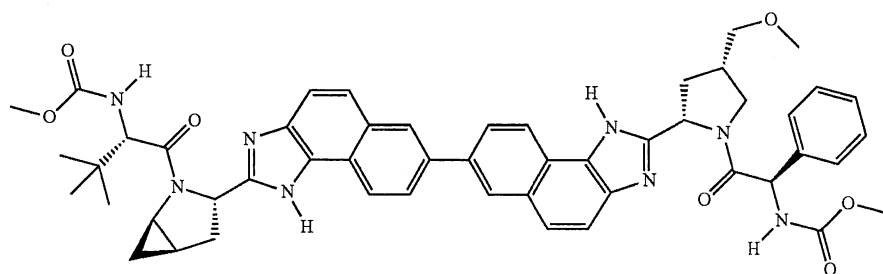
(528)



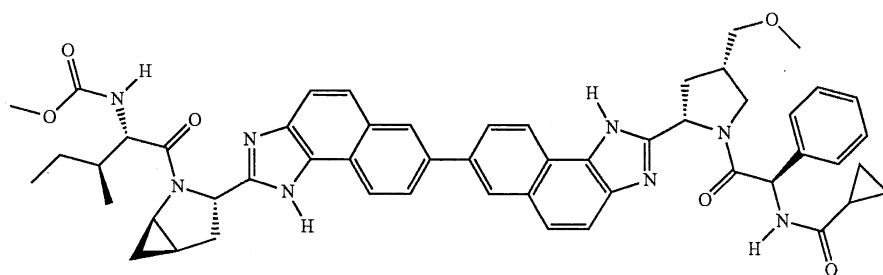
(529)



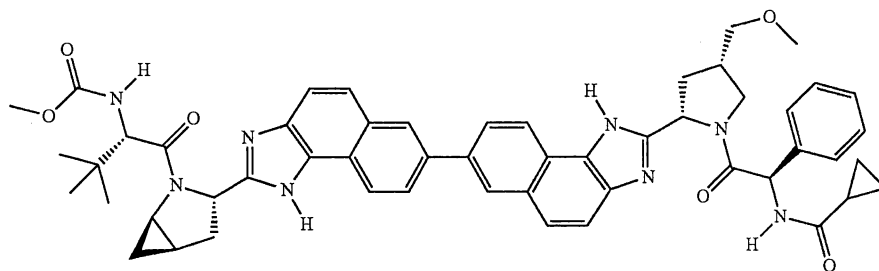
(530)



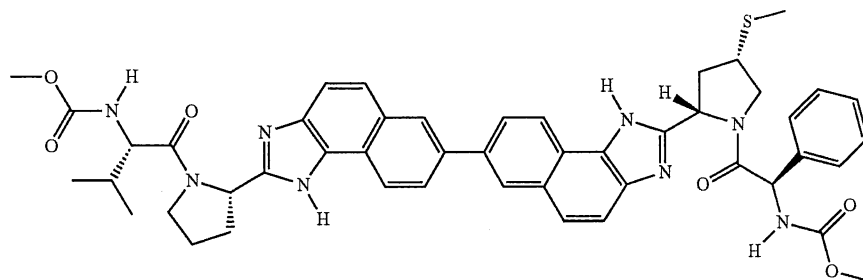
(531)



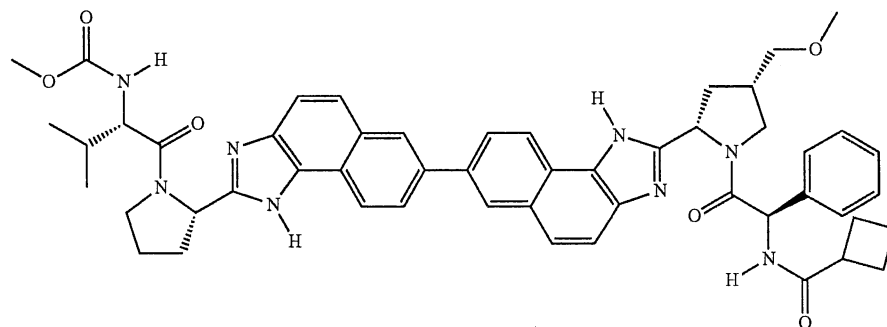
(532)



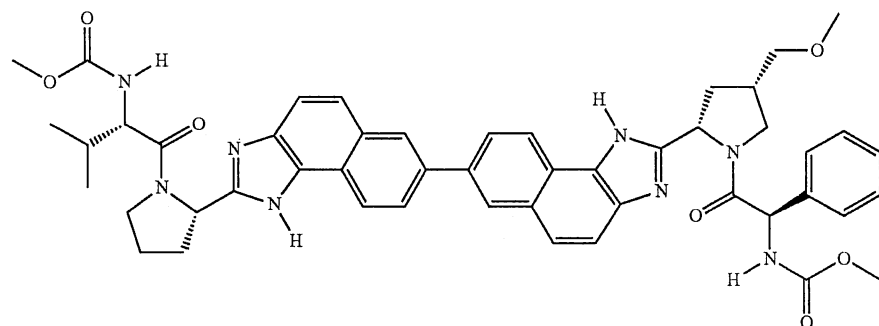
(535)



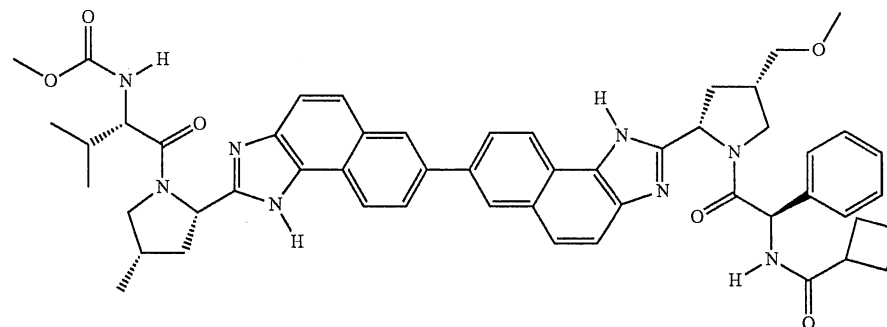
(537)

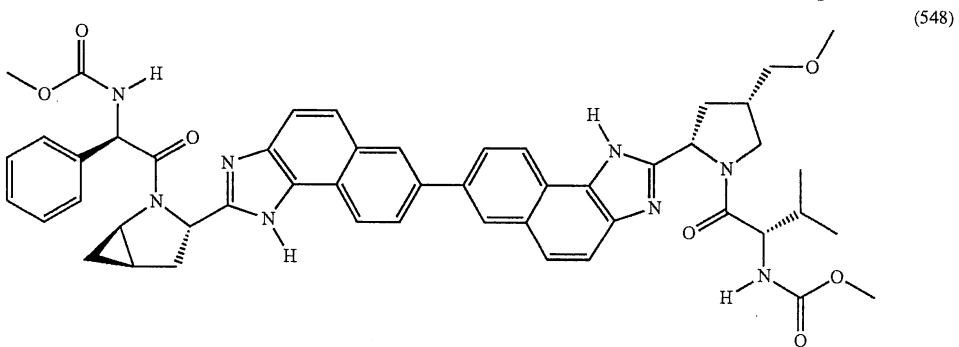
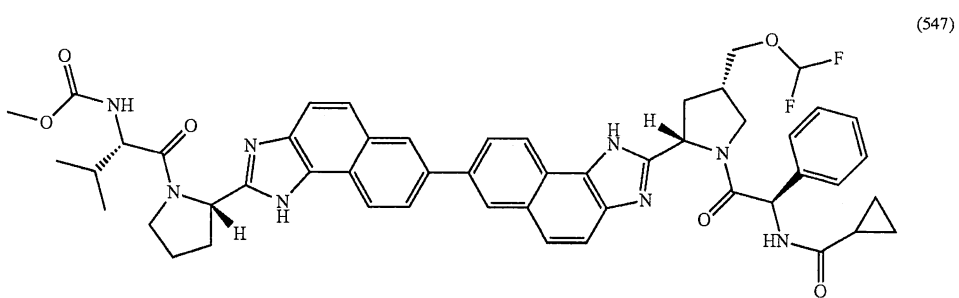
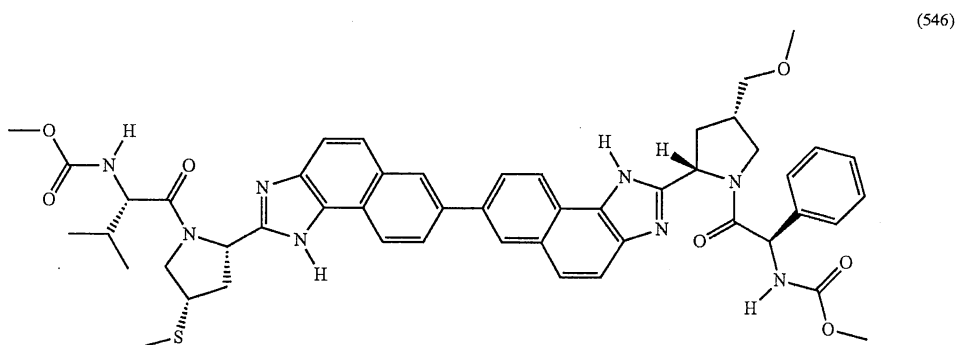
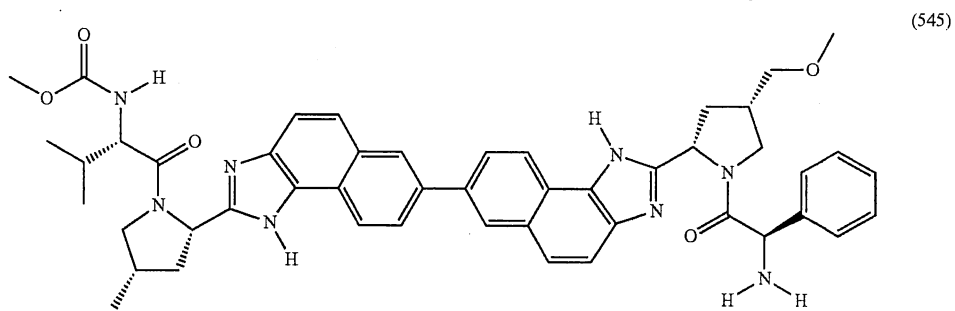
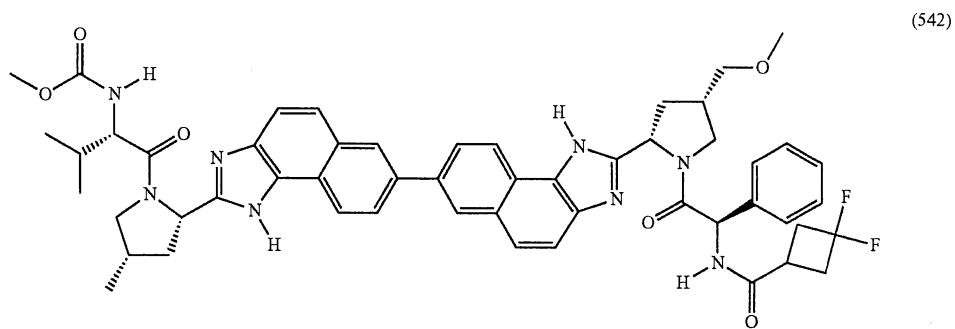


(540)

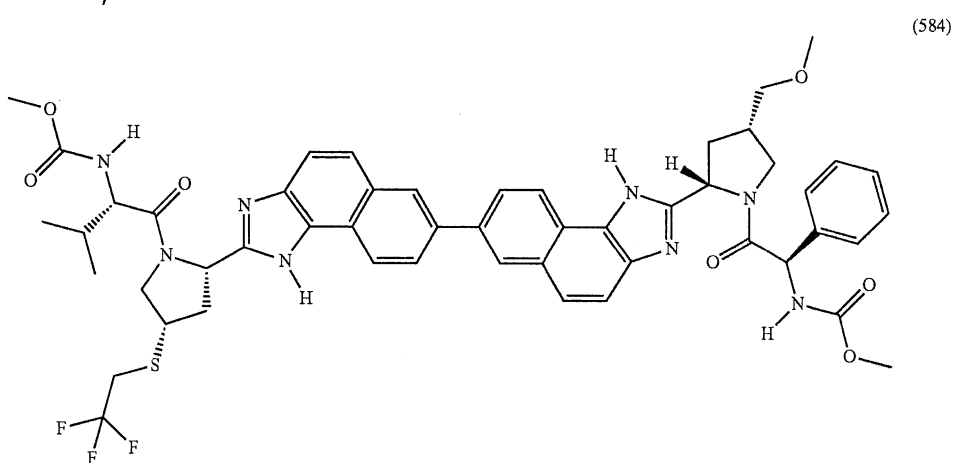
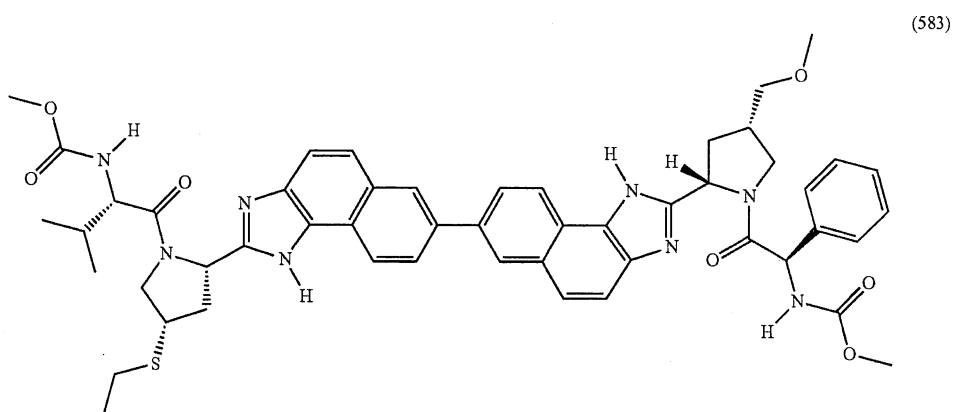
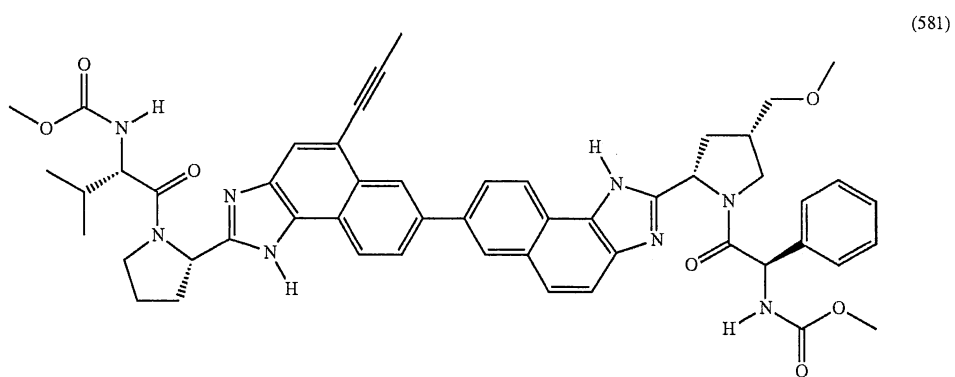
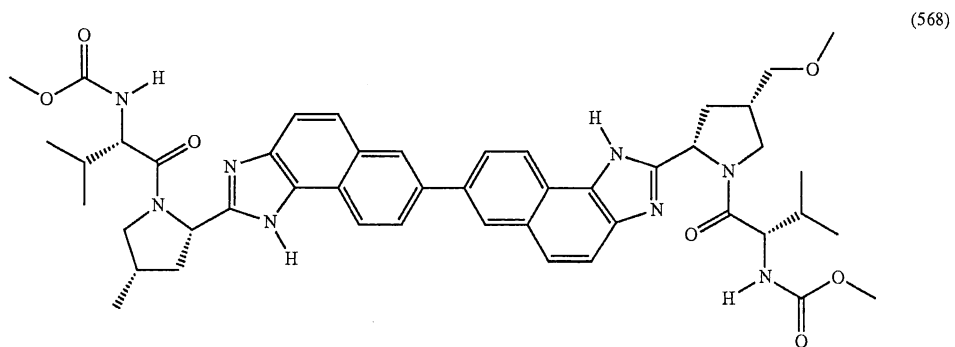


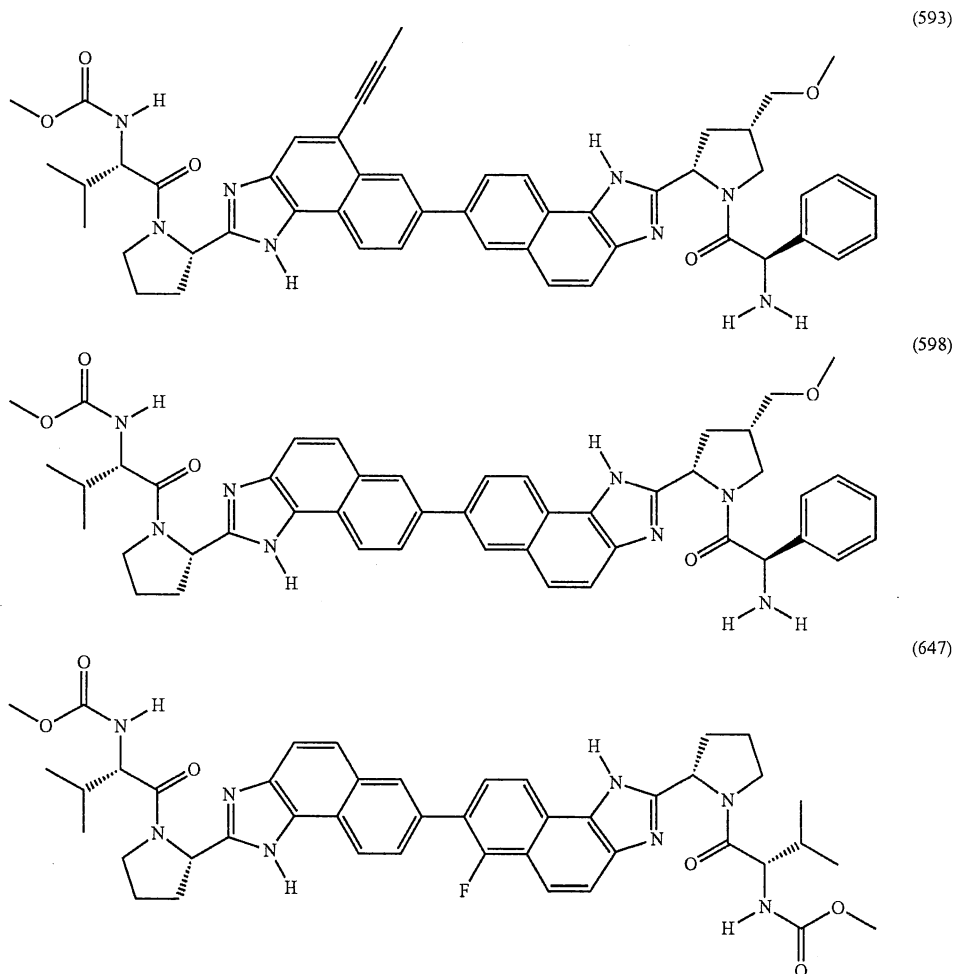
(541)





CC(C)[C@H](NC(=O)OC)C(=O)N1C[C@H](C2=NC(=N3C4=CC=CC=C4C(=N3)C(=N2)C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6N7C[C@@H](COC)C(=O)N7[C@H](C8=CC=CC=C8)C(=O)N(C)CCOC)C[C@H](C1)CCC(C)[C@H](NC(=O)OC)C(=O)N1[C@H](C=C[C@H]1C2=NC(=N3C4=CC=CC=C4C(=C5C3=NC(=N5)C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8N2)C(=N3)C4=CC=CC=C4)C[C@H](C=C[C@H]1C[C@@H](C1)C(=O)N(C)C)C(=O)N1COC(=O)N[C@@H](C)[C@H]1CC[C@H]1C(=O)N=C2c3ccc(cc3-c4ccccc4n2)c5ccc6c(c5)n[nH]6COC(=O)N[C@@H](C)C(=O)N1[C@H](C)CC[C@H]1C2=NC(=N3C=CC=C4C(=C3)C(=C5C=C(C=C4)C=C5C6=CC=CC=C6)N7C(=N8C=CC=C9C(=C8)C(=C(C=C9)C=C9)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)OC)C=C2COC(=O)N[C@@H](C)C(=O)N1[C@H](C)CC[C@H]1C(=O)N2C(=O)N3C(=O)N4C(=O)N5C(=O)N6C(=O)N7C(=O)N8C(=O)N9C(=O)N10C(=O)N11C(=O)N12C(=O)N13C(=O)N14C(=O)N15C(=O)N16C(=O)N17C(=O)N18C(=O)N19C(=O)N20C(=O)N21C(=O)N22C(=O)N23C(=O)N24C(=O)N25C(=O)N26C(=O)N27C(=O)N28C(=O)N29C(=O)N30C(=O)N31C(=O)N32C(=O)N33C(=O)N34C(=O)N35C(=O)N36C(=O)N37C(=O)N38C(=O)N39C(=O)N40C(=O)N41C(=O)N42C(=O)N43C(=O)N44C(=O)N45C(=O)N46C(=O)N47C(=O)N48C(=O)N49C(=O)N50C(=O)N51C(=O)N52C(=O)N53C(=O)N54C(=O)N55C(=O)N56C(=O)N57C(=O)N58C(=O)N59C(=O)N60C(=O)N61C(=O)N62C(=O)N63C(=O)N64C(=O)N65C(=O)N66C(=O)N67C(=O)N68C(=O)N69C(=O)N70C(=O)N71C(=O)N72C(=O)N73C(=O)N74C(=O)N75C(=O)N76C(=O)N77C(=O)N78C(=O)N79C(=O)N80C(=O)N81C(=O)N82C(=O)N83C(=O)N84C(=O)N85C(=O)N86C(=O)N87C(=O)N88C(=O)N89C(=O)N90C(=O)N91C(=O)N92C(=O)N93C(=O)N94C(=O)N95C(=O)N96C(=O)N97C(=O)N98C(=O)N99C(=O)N100C(=O)N101C(=O)N102C(=O)N103C(=O)N104C(=O)N105C(=O)N106C(=O)N107C(=O)N108C(=O)N109C(=O)N110C(=O)N111C(=O)N112C(=O)N113C(=O)N114C(=O)N115C(=O)N116C(=O)N117C(=O)N118C(=O)N119C(=O)N120C(=O)N121C(=O)N122C(=O)N123C(=O)N124C(=O)N125C(=O)N126C(=O)N127C(=O)N128C(=O)N129C(=O)N130C(=O)N131C(=O)N132C(=O)N133C(=O)N134C(=O)N135C(=O)N136C(=O)N137C(=O)N138C(=O)N139C(=O)N140C(=O)N141C(=O)N142C(=O)N143C(=O)N144C(=O)N145C(=O)N146C(=O)N147C(=O)N148C(=O)N149C(=O)N150C(=O)N151C(=O)N152C(=O)N153C(=O)N154C(=O)N155C(=O)N156C(=O)N157C(=O)N158C(=O)N159C(=O)N160C(=O)N161C(=O)N162C(=O)N163C(=O)N164C(=O)N165C(=O)N166C(=O)N167C(=O)N168C(=O)N169C(=O)N170C(=O)N171C(=O)N172C(=O)N173C(=O)N174C(=O)N175C(=O)N176C(=O)N177C(=O)N178C(=O)N179C(=O)N180C(=O)N181C(=O)N182C(=O)N183C(=O)N184C(=O)N185C(=O)N186C(=O)N187C(=O)N188C(=O)N189C(=O)N190C(=O)N191C(=O)N192C(=O)N193C(=O)N194C(=O)N195C(=O)N196C(=O)N197C(=O)N198C(=O)N199C(=O)N200C(=O)N201C(=O)N202C(=O)N203C(=O)N204C(=O)N205C(=O)N206C(=O)N207C(=O)N208C(=O)N209C(=O)N210C(=O)N211C(=O)N212C(=O)N213C(=O)N214C(=O)N215C(=O)N216C(=O)N217C(=O)N218C(=O)N219C(=O)N220C(=O)N221C(=O)N222C(=O)N223C(=O)N224C(=O)N225C(=O)N226C(=O)N227C(=O)N228C(=O)N229C(=O)N230C(=O)N231C(=O)N232C(=O)N233C(=O)N234C(=O)N235C(=O)N236C(=O)N237C(=O)N238C(=O)N239C(=O)N240C(=O)N241C(=O)N242C(=O)N243C(=O)N244C(=O)N245C(=O)N246C(=O)N247C(=O)N248C(=O)N249C(=O)N250C(=O)N251C(=O)N252C(=O)N253C(=O)N254C(=O)N255C(=O)N256C(=O)N257C(=O)N258C(=O)N259C(=O)N260C(=O)N261C(=O)N262C(=O)N263C(=O)N264C(=O)N265C(=O)N266C(=O)N267C(=O)N268C(=O)N269C(=O)N270C(=O)N271C(=O)N272C(=O)N273C(=O)N274C(=O)N275C(=O)N276C(=O)N277C(=O)N278C(=O)N279C(=O)N280C(=O)N281C(=O)N282C(=O)N283C(=O)N284C(=O)N285C(=O)N286C(=O)N287C(=O)N288C(=O)N289C(=O)N290C(=O)N291C(=O)N292C(=O)N293C(=O)N294C(=O)N295C(=O)N296C(=O)N297C(=O)N298C(=O)N299C(=O)N300C(=O)N301C(=O)N302C(=O)N303C(=O)N304C(=O)N305C(=O)N306C(=O)N307C(=O)N308C(=O)N309C(=O)N310C(=O)N311C(=O)N312C(=O)N313C(=O)N314C(=O)N315C(=O)N316C(=O)N317C(=O)N318C(=O)N319C(=O)N320C(=O)N321C(=O)N322C(=O)N323C(=O)N324C(=O)N325C(=O)N326C(=O)N327C(=O)N328C(=O)N329C(=O)N330C(=O)N331C(=O)N332C(=O)N333C(=O)N334C(=O)N335C(=O)N336C(=O)N337C(=O)N338C(=O)N339C(=O)N340C(=O)N341C(=O)N342C(=O)N343C(=O)N344C(=O)N345C(=O)N346C(=O)N347C(=O)N348C(=O)N349C(=O)N350C(=O)N351C(=O)N352C(=O)N353C(=O)N354C(=O)N355C(=O)N356C(=O)N357C(=O)N358C(=O)N359C(=O)N360C(=O)N361C(=O)N362C(=O)N363C(=O)N364C(=O)N365C(=O)N366C(=O)N367C(=O)N368C(=O)N369C(=O)N370C(=O)N371C(=O)N372C(=O)N373C(=O)N374C(=O)N375C(=O)N376C(=O)N377C(=O)N378C(=O)N379C(=O)N380C(=O)N381C(=O)N382C(=O)N383C(=O)N384C(=O)N385C(=O)N386C(=O)N387C(=O)N388C(=O)N389C(=O)N390C(=O)N391C(=O)N392C(=O)N393C(=O)N394C(=O)N395C(=O)N396C(=O)N397C(=O)N398C(=O)N399C(=O)N400C(=O)N401C(=O)N402C(=O)N403C(=O)N404C(=O)N405C(=O)N406C(=O)N407C(=O)N408C(=O)N409C(=O)N410C(=O)N411C(=O)N412C(=O)N413C(=O)N414C(=O)N415C(=O)N416C(=O)N417C(=O)N418C(=O)N419C(=O)N420C(=O)N421C(=O)N422C(=O)N423C(=O)N424C(=O)N425C(=O)N426C(=O)N427C(=O)N428C(=O)N429C(=O)N430C(=O)N431C(=O)N432C(=O)N433C(=O)N434C(=O)N435C(=O)N436C(=O)N437C(=O)N438C(=O)N439C(=O)N440C(=O)N441C(=O)N442C(=O)N443C(=O)N444C(=O)N445C(=O)N446C(=O)N447C(=O)N448C(=O)N449C(=O)N450C(=O)N451C(=O)N452C(=O)N453C(=O)N454C(=O)N455C(=O)N456C(=O)N457C(=O)N458C(=O)N459C(=O)N460C(=O)N461C(=O)N462C(=O)N463C(=O)N464C





11. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó; và ít nhất một chất mang dược dụng.

12 . Dược phẩm theo điểm 11, còn chứa ít nhất một chất có hoạt tính điều trị bao gồm interferon, ribavirin và các chất tương tự, chất ức chế proteaza NS3 của virus viêm gan C (HCV), chất ức chế alpha-glucosidaza 1, chất bảo vệ gan, chất ức chế polymeraza NS5B của HCV nucleosit hoặc nucleotit, chất ức chế enzym polymeraza NS5B của HCV không nucleosit, chất ức chế NS5A, chất có tác dụng ngăn lên gen TLR-7, chất ức chế xyclophillin, chất ức chế trình tự tiếp nhận ribosom ở bên trong của HCV, chất hỗ trợ dược động học hoặc dược chất khác để điều trị HCV như thymosin alpha 1 (Zadaxin), nitazoxanide (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18,

VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide, và VX-497 (merimepodib).

13. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó chất có hoạt tính điều trị là chất tương tự ribavirin, chất ức chế proteaza NS3, chất ức chế polymeraza NS5B, chất ức chế alpha-glucosidaza 1, chất bảo vệ gan, chất ức chế không nucleosit của HCV, hoặc dược chất khác để điều trị HCV như thymosin alpha 1 (Zadaxin), nitazoxanide (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide, và VX-497 (merimepodib).

14. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó dược phẩm này còn chứa chất tương tự nucleosit.

15. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó chất tương tự nucleosit nêu trên được chọn từ nhóm gồm ribavirin, viramidin, levovirin, L-nucleosit, và isatoribin.