



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**

CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 

1-0021530

(51)⁷ **C07D 487/04, A61K 31/4985, C07D**

(13) **B**

498/04, 513/04, A61P 31/12

(21) 1-2016-03328

(22) 04.03.2015

(86) PCT/EP2015/054454 04.03.2015

(87) WO2015/132276 11.09.2015

(30) PCT/CN2014/073068 07.03.2014 CN

PCT/CN2014/083027 25.07.2014 CN

PCT/CN2015/070895 16.01.2015 CN

(45) 26.08.2019 377

(43) 25.01.2017 346

(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

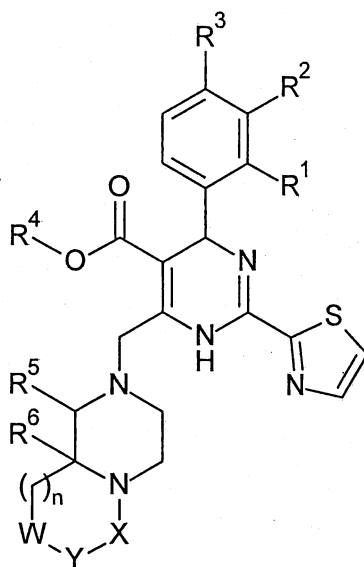
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

(72) GUO, Lei (CN), HU, Taishan (CN), KOU, Buyu (CN), LIN, Xianfeng (CN), SHEN, Hong (US), SHI, Houguang (CN), YAN, Shixiang (CN), ZHANG, Weixing (CN), ZHANG, Zhisen (CN), ZHOU, Mingwei (CN), ZHU, Wei (CN)

(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) **HỢP CHẤT HETEROARYLDIHYDROPYRIMIDIN NGỪNG TỤ Ở VỊ TRÍ 6 ĐỂ ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG NGỪA NHIỄM VIRUT VIÊN GAN B, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung:

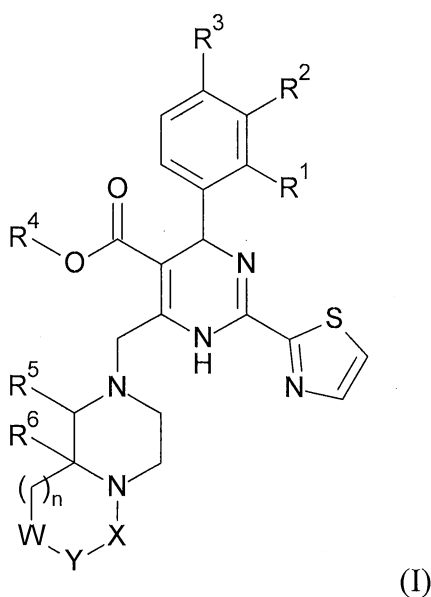


trong đó R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X, Y, W và n là như được mô tả trong bản mô tả, quy trình điều chế hợp chất này và dược phẩm chứa chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất hợp chất hữu cơ hữu ích để điều trị và/hoặc phòng bệnh ở người, và cụ thể là chất ức chế virus viêm gan B (HBV) bằng cách nhắm đích trên capsit HBV để điều trị nhiễm HBV.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



trong đó R^1 đến R^6 , X, Y, W và n là như được mô tả dưới đây hoặc muối được dụng, hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất heteroaryldihydropyrimidin ngưng tụ ở vị trí 6 có hoạt tính dược lý, quy trình điều chế chúng và dược phẩm chứa hợp chất này và sử dụng chúng làm thuốc.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

HBV là một loài trong họ virus hepadnaviridae. HBV là vấn đề sức khỏe cộng đồng nghiêm trọng trên toàn thế giới, với hơn 400 triệu người, đặc biệt là ở vùng Châu Á - Thái Bình Dương bị nhiễm mạn tính virus ADN có vỏ nhỏ này. Mặc dù hầu hết các cá thể dường như không còn bị nhiễm sau các triệu chứng cấp tính, 15 đến 40% bệnh nhân có HBV cuối cùng phát triển bệnh lâm sàng trong thời gian sống của họ, đáng chú ý nhất là bệnh viêm gan, bệnh xơ gan, và bệnh ung thư biểu mô tế bào gan. Hằng năm có khoảng

500.000 đến 1 triệu người chết vì bệnh gan giai đoạn cuối do nhiễm HBV gây ra.

Vòng đời của HBV bắt đầu bằng việc hạt “Dane” liên kết với thụ thể chưa xác định trên bề mặt của tế bào gan. Sau khi đi vào, bộ hệ gen của virus được đưa tới nhân nơi, tại đây ADN vòng đóng đồng hóa trị (covalently closed circular DNA-cccADN) được tạo ra thông qua việc sửa chữa ADN đối với ADN vòng đã tháo của virus. Không giống như cơ chế của hầu hết các virus ADN khác, cccADN của HBV sao chép thông qua quá trình phiên mã ngược của bản sao ARN có độ dài đơn vị của hệ gen là 1,1 (ARN tiền hệ gen). ARN tiền hệ gen của virus tương tác với hai thành phần khác của virus đó là protein capsit và polymeraza, cũng như một số yếu tố của vật chủ, để tạo ra các hạt capsit mà ở đó xuất hiện sự sao chép ADN của virus. Hầu hết các bản sao của hệ gen đã được bao bọc bằng capsit sau đó sẽ kết hợp một cách hiệu quả với protein vỏ để lắp ráp và tiết ra virion; một lượng nhỏ các hệ gen này được chuyển vào nhân, nơi mà chúng được chuyển đổi thành cccADN.

Hiện nay, có hai loại chất kháng HBV có bán trên thị trường, chất tương tự nucleosit (tit) hướng đích polymeraza của virus (lamivudin, adefovir, tenofovir, telbivudin và entecavir) và interferon điều biến chức năng miễn dịch ở vật chủ. Các đột biến trong trình tự sơ cấp của polymeraza tạo ra tính kháng lamivudin và adefovir đã được xác định trong lâm sàng và cho thấy tăng hiệu giá virus trong huyết thanh mà 70% bệnh nhân điều trị đã trải qua trong vòng 3 năm từ khi bắt đầu phương pháp điều trị bệnh bằng lamivudin. Mặc dù tính kháng với telbivudin, adefovir, và entecavir hiếm xảy ra hơn, nhưng nó vẫn được ghi nhận. Interferon alpha là phương pháp điều trị bệnh viêm gan B chính khác có sẵn, nhưng nó bị giới hạn bởi đáp ứng kém trong thời gian dài và làm giảm các tác dụng phụ. Một vài kiểu gen của virus không thể hiện đáp ứng tốt đối với phương pháp điều trị bệnh bằng interferon. Hiện nay, tiêu chuẩn chữa khỏi trong lâm sàng đối với tình trạng nhiễm HBV là việc tiêu và/hoặc chuyển hóa huyết thanh HBsAg. Phần lớn (khoảng hoặc trên 90%) bệnh nhân được điều trị đều không đạt được mục tiêu này. Nhược điểm này chủ yếu là do sự có mặt của cccADN của virus ổn định trong nhân nhưng không tự sao chép, do đó, không có khả năng tiếp cận với chất tương tự nucleosit (tit).

Do đó, trong y tế chắc chắn có nhu cầu về các phương pháp điều trị cải tiến và nhu cầu về nhiều phương pháp khác nhau để phát triển các liệu pháp điều trị nhiễm HBV.

Protein capsit của HBV đóng vai trò chủ yếu trong quá trình sao chép HBV. HBV có lõi hai mươi mặt bao gồm 240 bản sao của protein capsit (hoặc lõi). Chức năng sinh học nổi bật của protein capsit là hoạt động như protein cấu trúc để bao ARN tiền hệ gen bằng capsit và tạo ra các hạt capsit chưa trưởng thành trong tế bào chất. Bước này là điều kiện cần cho quá trình sao chép ADN của virus. Capsit HBV tự động lắp ráp từ nhiều bản sao của dime lõi có mặt trong tế bào chất. Đã được chỉ ra là việc tạo ra nhân trime và các phản ứng kéo dài sau đó diễn ra bằng cách cộng thêm một tiểu đơn dime tại một thời điểm cho đến khi kết thúc. Ngoài chức năng này, protein capsit điều hòa quá trình tổng hợp ADN của virus thông qua các trạng thái phosphoryl hóa khác nhau của vị trí phosphoryl hóa nằm ở đầu tận cùng C của nó. Khi ADN vòng tự do có độ dài gần đầy đủ được tạo ra thông qua quá trình phiên mã ngược của ARN tiền hệ gen của virus, capsit chưa trưởng thành trở thành capsit trưởng thành. Mặt khác, protein capsit có thể hỗ trợ quá trình di chuyển trong nhân của hệ gen vòng của virus bằng các tín hiệu định vị nhân nằm trong vùng giàu arginin thuộc vùng đầu tận cùng C của protein capsit. Trong nhân, dưới dạng một thành phần của vi nhiễm sắc thể cccADN của virus, protein capsit có thể đóng vai trò tạo cấu trúc và điều hòa chức năng của vi nhiễm sắc thể cccADN. Protein capsit còn tương tác với protein vỏ lớn của virus trong lưới nội bào và kích khởi việc giải phóng các hạt virus nguyên vẹn khỏi tế bào gan.

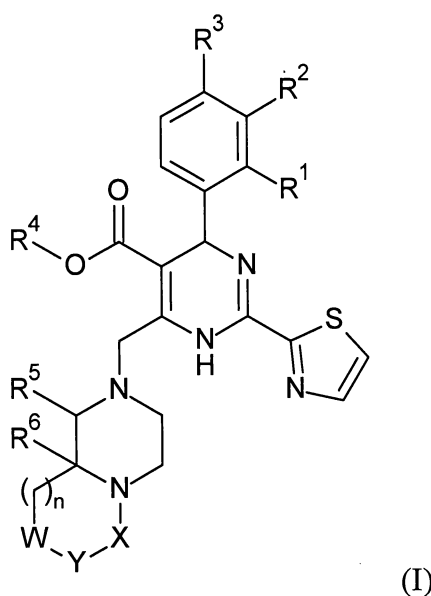
Đã ghi nhận thấy có một cặp chất ức chế kháng HBV liên quan đến capsit. Hợp chất của ví dụ, các dẫn xuất phenylpropenamid, bao gồm các hợp chất có tên là AT-61 và AT-130 (Feld J. et al. *Antiviral Research* 2007, 168-177), và nhóm thiazolidin-4-on của Valeant R&D (WO2006/033995), được chỉ ra là có tác dụng ngăn việc bao gói pgARN. Một nghiên cứu gần đây đã cho thấy phenylpropenamid, trên thực tế, là chất tăng tốc độ lắp ráp capsit HBV, và hoạt động của chúng dẫn đến việc tạo ra capsit rỗng. Các kết quả rất thú vị này cho thấy tầm quan trọng của các con đường động học dẫn tới việc lắp ráp thành công của virus.

Heteroaryldihydropyrimidin hoặc HAP, bao gồm các hợp chất có tên là Bay 41-4109, Bay 38-7690 và Bay 39-5493, được phát hiện trong quá trình sàng lọc dựa trên việc nuôi cấy mô (Deres K. et al. *Science* 2003, 893). Các chất tương tự HAP này tác động như chất hoạt hóa dị lập thể tổng hợp và có thể kích thích sự tạo ra capsit khác thường, dẫn đến phân hủy protein lõi. Chất tương tự HAP còn tổ chức lại protein lõi từ các capsit tiền lắp ráp thành polyme phi capsit, có thể thông qua sự tương tác của HAP

với dime tự do capsit ‘hô hấp’, việc phá vỡ tạm thời của các liên kết đơn lẻ giữa các tiểu đơn vị. Bay 41-4109 được sử dụng cho chuột chuyển gen nhiễm HBV hoặc các mô hình chuột được nhân hóa và đã cho hiệu quả trong *vivo* với tác dụng làm giảm ADN của HBV (Deres K. et al. *Science* 2003, 893; Brezillon N. et al. *PLoS One* 2011, e25096). Cũng đã biết rằng là bis-ANS, một phân tử nhỏ mà hoạt động như một đệm phân tử gây ảnh hưởng đến hình học protein capsit bình thường và việc hình thành capsit (Zlotnick A. et al. *J. Virol.* 2002, 4848-4854).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R¹ là hydro, halogen hoặc C₁₋₆alkyl;

R² là hydro hoặc halogen;

R³ là hydro hoặc halogen;

R⁴ là C₁₋₆alkyl;

R⁵ là hydro, hydroxyC₁₋₆alkyl, aminocarbonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl hoặc carboxy;

R⁶ là hydro, C₁₋₆alkoxycarbonyl hoặc carboxy-C_mH_{2m}-;

X là carbonyl hoặc sulfonyl;

Y là -CH₂-, -O- hoặc -N(R⁷)-,

trong đó R^7 là hydro, C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl- C_mH_{2m-} , C_{1-6} alkoxycacbonyl- C_mH_{2m-} , $-C_tH_{2t}-COOH$, $-haloC_{1-6}alkyl-COOH$, $-(C_{1-6}alkoxy)C_{1-6}alkyl-COOH$, $-C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl-COOH$, $-C_{3-7}xycloalkyl-C_mH_{2m}-COOH$, $-C_mH_{2m}-C_{3-7}xycloalkyl-COOH$, hydroxy- C_tH_{2t-} , carboxyspiro[3.3] heptyl hoặc carboxyphenyl- C_mH_{2m-} , carboxypyridinyl- C_mH_{2m-} ;

W là $-CH_2-$, $-C(C_{1-6}alkyl)_2-$, $-O-$ hoặc cacbonyl;

n bằng 0 hoặc 1;

m bằng từ 0 đến 7;

t bằng từ 1 đến 7;

hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế các hợp chất này, các thuốc dựa trên hợp chất theo sáng chế và quy trình bào chế các thuốc này cũng như việc sử dụng các hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất khác của sáng chế để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HBV.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1. Cấu trúc tinh thể tia X của hợp chất B1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ " C_{1-6} alkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 6, cụ thể là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, ví dụ methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 1-butyl, 2-butyl, *tert*-butyl và nhóm tương tự. Nhóm " C_{1-6} alkyl" cụ thể là methyl, ethyl, isopropyl và *tert*-butyl.

Thuật ngữ " $-C_mH_{2m-}$ " một mình hoặc kết hợp với nhóm khác dùng để chỉ nhóm alkyl no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa m ($m \neq 0$) nguyên tử cacbon hoặc một liên kết ($m=0$). Cụ thể, " $-C_mH_{2m-}$ " một mình hoặc kết hợp với nhóm khác dùng để chỉ nhóm alkyl no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ " $-C_tH_{2t-}$ " một mình hoặc kết hợp với nhóm khác dùng để chỉ liên kết hóa học hoặc nhóm alkyl no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa t ($t \neq 0$) nguyên tử cacbon

hoặc một liên kết ($t=0$). Cụ thể, “ $-C_tH_{2t}-$ ” một mình hoặc kết hợp với nhóm khác dùng để chỉ nhóm alkyl no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “ C_{1-6} alkoxy” một mình hoặc kết hợp với nhóm khác dùng để chỉ nhóm C_{1-6} alkyl-O-, trong đó “ C_{1-6} alkyl” là như được định nghĩa ở trên; ví dụ metoxy, etoxy, propoxy, *iso*-propoxy, *n*-butoxy, *iso*-butoxy, 2-butoxy, *tert*-butoxy và nhóm tương tự. Nhóm “ C_{1-6} alkoxy” cụ thể là metoxy và etoxy và cụ thể hơn là metoxy.

Thuật ngữ “ C_{3-7} xycloalkyl”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ vòng cacbon no chứa từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon, cụ thể là từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và nhóm tương tự. Nhóm “ C_{3-7} xycloalkyl” cụ thể là xyclopropyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Thuật ngữ “carboxy” dùng để chỉ nhóm $-COOH$.

Thuật ngữ “cacbonyl” một mình hoặc kết hợp với nhóm khác dùng để chỉ nhóm $-C(O)-$.

Thuật ngữ “sulfonyl” một mình hoặc kết hợp với nhóm khác dùng để chỉ nhóm $-S(O)_2-$.

Thuật ngữ “halogen” và “halo” được sử dụng thay cho thế lẫn nhau trong bản mô tả và dùng để chỉ flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ “ $haloC_{1-6}$ alkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong các nguyên tử halogen của nhóm alkyl được thay cho thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, cụ thể là nguyên tử flo. Các ví dụ về $haloC_{1-6}$ alkyl bao gồm monoflo-, diflo- hoặc triflo-metyl, -etyl hoặc -propyl, ví dụ 3,3,3-triflopropyl, 2-floetyl, 2,2,2-trifloetyl, flometyl, difloetyl hoặc triflometyl.

Thuật ngữ “ C_{1-6} alkoxycacbonyl” dùng để chỉ nhóm C_{1-6} alkoxy- $C(O)-$, trong đó “ C_{1-6} alkoxy” là như được định nghĩa ở trên.

Thuật ngữ “carboxy- $C_mH_{2m}-$ ” dùng để chỉ nhóm “ $-C_mH_{2m}-COOH$ ”, trong đó “ $-C_mH_{2m}-$ ” là như được định nghĩa ở trên.

Thuật ngữ “ C_{3-7} xycloalkyl- $C_mH_{2m}-$ ” dùng để chỉ nhóm “ C_{3-7} xycloalkyl” là như được xác định ở trên trong đó một trong các nguyên tử hydro của nhóm “ C_{3-7} xycloalkyl” được thay cho thế bằng nhóm “ $-C_mH_{2m}-$ ”.

Thuật ngữ “chất đồng phân đối ảnh” dùng để chỉ hai chất đồng phân lập thể của hợp chất mà hình ảnh qua gương không chồng khít nhau.

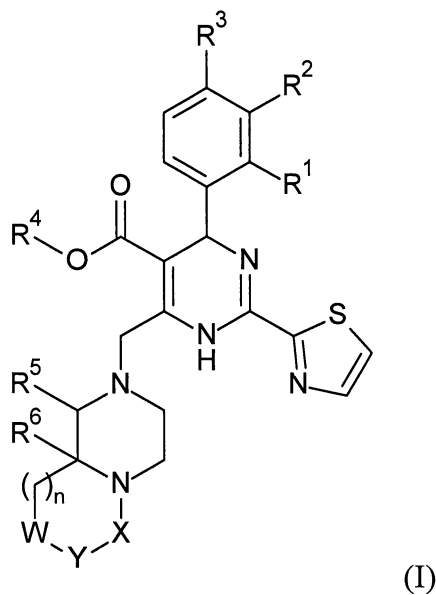
Thuật ngữ “chất đồng phân không đối quang” dùng để chỉ chất đồng phân lập thể có hai hoặc nhiều tâm không đối xứng và các phân tử của nó không phải hình ảnh qua gương của nhau. Các chất đồng phân không đối quang có các tính chất lý học khác nhau, ví dụ điểm nóng chảy, điểm sôi, các đặc tính quang phổ, và các hoạt tính.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng của các muối được dụng của chúng. Thuật ngữ “muối được dụng” dùng để chỉ các muối cộng axit hoặc các muối cộng bazơ thông thường mà giữ được hiệu quả sinh học và các đặc tính của các hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất khác của sáng chế và được tạo thành từ các axit hữu cơ hoặc vô cơ không độc thích hợp hoặc các bazơ vô cơ hoặc hữu cơ. Các muối cộng axit bao gồm ví dụ các muối thu được từ các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit iohydric, axit sulfuric, axit sulfamic, axit phosphoric và axit nitric, và các muối thu được từ các axit hữu cơ như axit *p*-toluensulfonic, axit salixylic, axit metansulfonic, axit oxalic, axit suxinic, axit xitric, axit malic, axit lactic, axit fumaric, và các axit tương tự. Các muối cộng bazơ bao gồm các muối thu được từ các hydroxit amoni, kali, natri và, amoni hydroxit bậc bốn, như ví dụ, tetrametyl amoni hydroxit. Sự biến đổi hóa học của các hợp chất thuốc thành muối là kỹ thuật đã được các nhà hóa học được biết rõ để thu được độ ổn định lý học và hóa học cải thiện, tính hút ẩm, khả năng chảy và độ hòa tan của các hợp chất. Hợp chất của ví dụ được mô tả trong tài liệu: Bastin R.J., *et al.*, Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435; hoặc trong tài liệu: Ansel, H., *et al.*, In: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th ed. (1995), pp. 196 và 1456-1457. Nhóm cụ thể là các muối natri của các hợp chất có công thức (I).

Các hợp chất có công thức chung (I) hoặc các hợp chất khác của sáng chế mà chứa một hoặc vài tâm không đối xứng hoặc có thể có mặt dưới dạng raxemat, hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, hoặc chất đồng phân đơn có hoạt tính quang học. Các raxemat có thể được tách ra theo các phương pháp đã biết thành các chất đồng phân đối ảnh. Cụ thể là, các muối của chất đồng phân không đối quang mà có thể được tách ra bằng cách kết tinh được tạo thành từ các hỗn hợp raxemic bằng phản ứng với axit quang hoạt ví dụ như D- hoặc L-axit tartaric, axit mandelic, axit malic, axit lactic hoặc axit camphorsulfonic.

Chất ức chế capsit HBV

Sáng chế đề xuất (i) các hợp chất có công thức chung (I):



trong đó:

R^1 là hydro, halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là C_{1-6} alkyl;

R^5 là hydro, hydroxy C_{1-6} alkyl, aminocarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl hoặc carboxy;

R^6 là hydro, C_{1-6} alkoxycarbonyl hoặc carboxy- C_mH_{2m} ;

X là carbonyl hoặc sulfonyl;

Y là $-CH_2-$, $-O-$ hoặc $-N(R^7)-$,

trong đó R^7 là hydro, C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl- C_mH_{2m} -, C_{1-6} alkoxycarbonyl- C_mH_{2m} -, $-C_tH_{2t}-COOH$, $-haloC_{1-6}alkyl-COOH$, $-(C_{1-6}alkoxy)C_{1-6}alkyl-COOH$, $-C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl-COOH$, $-C_{3-7}xycloalkyl-C_mH_{2m}-COOH$, $-C_mH_{2m}-C_{3-7}xycloalkyl-COOH$, hydroxy- C_tH_{2t} -, carboxyspiro[3.3] heptyl hoặc carboxyphenyl- C_mH_{2m} -, carboxypyridinyl- C_mH_{2m} -;

W là $-CH_2-$, $-C(C_{1-6}alkyl)_2-$, $-O-$ hoặc carbonyl;

n bằng 0 hoặc 1;

m bằng từ 0 đến 7;

t bằng từ 1 đến 7;

hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (ii) hợp chất có công thức I, trong đó:

R^1 là hydro, clo, brom hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro, clo hoặc flo;

R^4 là metyl, etyl hoặc propyl;

R^5 là hydro, hydroxymetyl, aminocacbonyl, metoxycacbonyl hoặc carboxy;

R^6 là hydro, metyl-O-cacbonyl hoặc carboxymetyl;

X là cacbonyl hoặc sulfonyl;

Y là $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R^7)-$,

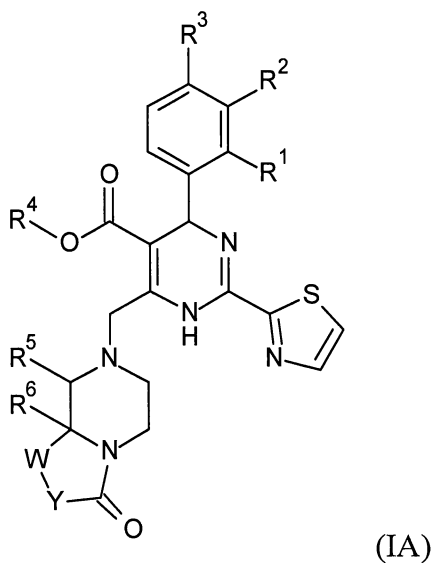
trong đó R^7 là hydro, metyl, difloetyl, isopropyl, isobutyl, t-butyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, metyl-O-cacbonylisopropyl, carboxyetyl, carboxydifloetyl, carboxypropyl, carboxybutyl, carboxy(gemdimetyl)metyl, carboxy(gemdimetyl)etyl, carboxy(gemdimetyl)propyl, carboxy(gemdimetyl)butyl, carboxy(metyl)etyl, carboxy(etyl)etyl, carboxy(metoxi)etyl, carboxyxyclobutyl, carboxyxyclobutylmetyl, carboxyxyclopentyl, carboxyxyclohexyl, carboxymetylxcyclopropyl, carboxyxyclopropylmetyl, carboxyxyclobutylmetyl, carboxyspiro[3.3] heptyl, carboxymetoxietyl, carboxymetoxypentyl, hydroxyetyl, hydroxymetyl(gemdimetyl)butyl, hydroxy(gemdimetyl)etyl, carboxyphenyl, carboxypyridinyl hoặc carboxyphenylmetyl;

W là $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-O-$ hoặc cacbonyl;

n bằng 0 hoặc 1;

hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (iii) hợp chất có công thức (IA),



trong đó:

- R^1 là halogen hoặc C_{1-6} alkyl;
- R^2 là hydro hoặc halogen;
- R^3 là hydro hoặc halogen;
- R^4 là C_{1-6} alkyl;
- R^5 là hydro, hydroxy C_{1-6} alkyl, aminocarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl hoặc carboxy;
- R^6 là hydro, C_{1-6} alkoxycarbonyl hoặc carboxy- C_mH_{2m} ;
- Y là $-N(R^7)-$,

trong đó R^7 là hydro, C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl- C_mH_{2m} -, C_{1-6} alkoxycarbonyl- C_mH_{2m} -, $-C_tH_{2t}-COOH$, $-haloC_{1-6}alkyl-COOH$, $-(C_{1-6}alkoxy)C_{1-6}alkyl-COOH$, $-C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl-COOH$, $-C_{3-7}xycloalkyl-C_mH_{2m}-COOH$, $-C_mH_{2m}-C_{3-7}xycloalkyl-COOH$, hydroxy- C_tH_{2t} -, carboxyspiro[3.3] heptyl hoặc carboxyphenyl- C_mH_{2m} -, carboxypyridinyl- C_mH_{2m} -;

W là $-CH_2-$ hoặc cacbonyl;

m bằng từ 0 đến 7;

t bằng từ 1 đến 7;

hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất (iv) hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R^1 là clo, brom hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro, clo hoặc flo;

R^4 là metyl, etyl hoặc propyl;

R^5 là hydro, hydroxymetyl, aminocacbonyl, metoxycacbonyl hoặc carboxy;

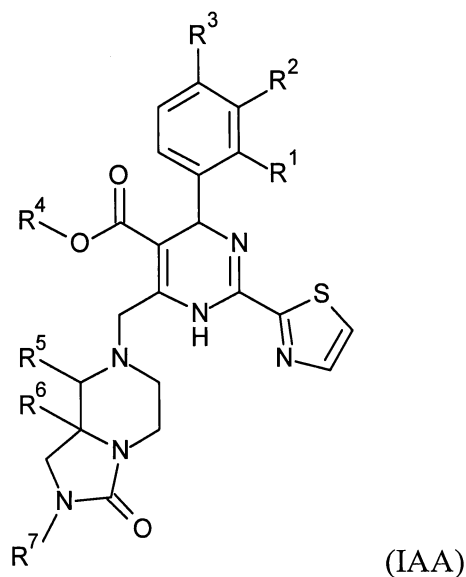
R^6 là hydro, metyl-O-cacbonyl hoặc carboxymetyl;

Y là $-N(R^7)-$,

trong đó R^7 là hydro, metyl, difloetyl, isopropyl, isobutyl, t-butyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, metyl-O-cacbonylisopropyl, carboxyetyl, carboxydifloetyl, carboxypropyl, carboxybutyl, carboxy(gemdimetyl)metyl, carboxy(gemdimetyl)etyl, carboxy(gemdimetyl)propyl, carboxy(gemdimetyl)butyl, carboxy(metyl)etyl, carboxy(etyl)etyl, carboxy(metoxyl)etyl, carboxyxyclobutyl, carboxyxyclobutylmetyl, carboxyxyclopentyl, carboxyxyclohexyl, carboxymetylxyclopropyl, carboxyxyclopropylmetyl, carboxyxyclobutylmetyl, carboxyspiro[3.3] heptyl, carboxymetoxetyl, carboxymetoxypentyl, hydroxyetyl, hydroxymetyl(gemdimetyl)butyl, hydroxy(gemdimetyl)etyl, carboxyphenyl, carboxypyridinyl hoặc carboxyphenylmetyl;

W là $-CH_2-$ hoặc cacbonyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (v) hợp chất có công thức (IAA),



trong đó:

R^1 là halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là C_{1-6} alkyl;

R^5 là hydro, aminocarbonyl hoặc carboxy;

R^6 là hydro;

R^7 là C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl- C_mH_{2m} -, $-C_tH_{2t}-COOH$, -
 $C_mH_{2m}-C_{3-7}$ cycloalkyl- $COOH$ hoặc carboxyphenyl;

m bằng từ 0 đến 7;

t bằng từ 1 đến 7;

hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất (vi) hợp chất có công thức (I), (IA) hoặc (IAA) hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R^1 là clo hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

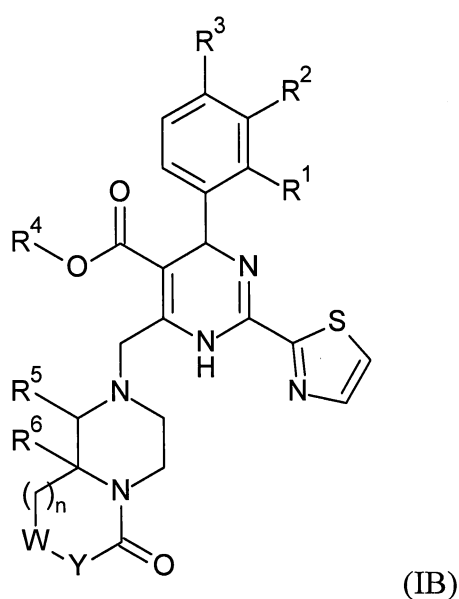
R^4 là metyl hoặc etyl;

R^5 là hydro, aminocacbonyl hoặc carboxy;

R^6 là hydro;

R^7 là metyl, isopropyl, isobutyl, t-butyl, difloetyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, carboxy(gemdimetyl)etyl, carboxy(gemdimetyl)propyl, carboxyxyclopropylmetyl, carboxyxyclobutylmetyl hoặc carboxyphenyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (vii) hợp chất có công thức (IB),



(IB)

trong đó:

R^1 là hydro hoặc halogen;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là C_{1-6} alkyl;

R^5 là hydro;

R^6 là hydro hoặc carboxymetyl;

Y là $-CH_2-$ hoặc $-O-$;

W là $-CH_2-$, $-C(C_{1-6}alkyl)_2-$ hoặc $-O-$;

n bằng 0 hoặc 1;

hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất (viii) hợp chất có công thức (I) hoặc (IB) hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R^1 là hydro, clo hoặc bromo;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là metyl hoặc etyl;

R^5 là hydro;

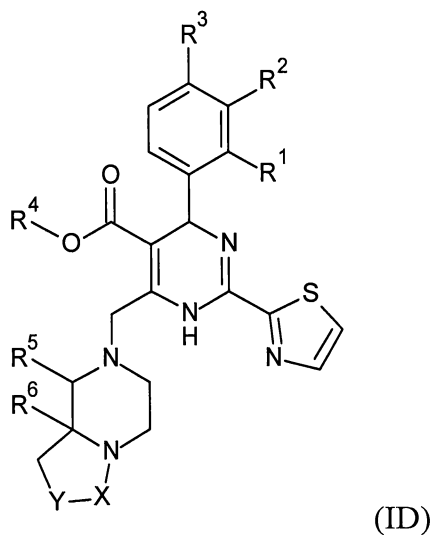
R^6 là hydro hoặc carboxymetyl;

Y là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{O}-$;

W là $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ hoặc $-\text{O}-$;

n bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (ix) hợp chất có công thức (ID)



trong đó:

R^1 là halogen hoặc $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là C_{1-6} alkyl;

R^5 là hydro, aminocacbonyl hoặc carboxy;

R^6 là hydro hoặc C_{1-6} alkoxycacbonyl

X là cacbonyl;

Y là -O- hoặc -N(R^7)- hoặc -CH₂-,

trong đó R^7 là hydro, C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl-
 C_mH_{2m} -, -C_tH_{2t}-COOH -C_mH_{2m}- C_{3-7} xycloalkyl-COOH, hydroxy-C_tH_{2t}-,
 carboxyspiro[3.3] heptyl hoặc carboxyphenyl-C_mH_{2m}-;

m bằng từ 0 đến 7;

t bằng từ 1 đến 7;

hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất (x) hợp chất có công thức (I) hoặc (ID), hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R^1 là clo, brom hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là metyl, etyl hoặc propyl;

R^5 là hydro, aminocacbonyl hoặc carboxy;

R^6 là hydro hoặc metyl-O-cacbonyl;

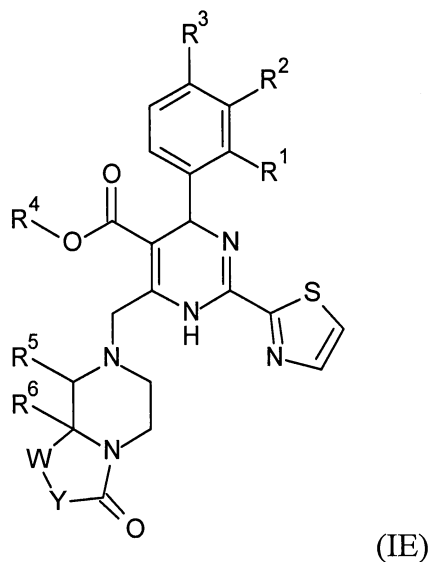
X là cacbonyl;

Y là -O-, -N(R^7)- hoặc -CH₂-,

trong đó R^7 là hydro, metyl, isopropyl, difloetyl, isobutyl, t-butyl, xyclopropyl,
 xyclopropylmetyl, carboxy(gemdimetyl)etyl, carboxy(metyl)etyl,

carboxyxypropylmethyl, carboxyphenyl, carboxyxypropyl, carboxyxyhexyl, carboxy(gemdimethyl)propyl, carboxy(gemdimethyl)butyl, carboxyxybutylmethyl, carboxyspiro[3.3] heptyl, hydroxyethyl, hydroxy(gemdimethyl)ethyl hoặc carboxyphenylmethyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (xi) hợp chất có công thức (IE),



trong đó:

R^1 là halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là C_{1-6} alkyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

R^6 là hydro hoặc carboxy- C_mH_{2m} ;

Y là -O-, -N(R^7)- hoặc -CH₂-,

trong đó R^7 là C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, -C_tH_{2t}-COOH, -C₃₋₇xycloalkyl-C_mH_{2m}-COOH, -C_mH_{2m}-C₃₋₇xycloalkyl-COOH, -(C₁₋₆alkoxy)C₁₋₆alkyl-COOH, -C₁₋₆alkyl-O-C₁₋₆alkyl-COOH, carboxyspiro[3.3] heptyl hoặc carboxyphenyl-C_mH_{2m};

W là -CH₂- hoặc -C(C₁₋₆alkyl)₂;

m bằng từ 0 đến 7;

t bằng từ 1 đến 7;

hoặc các muối dược dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất (xii) hợp chất có công thức (I) hoặc (IE) hoặc các muối dược dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R^1 là clo hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là metyl hoặc etyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

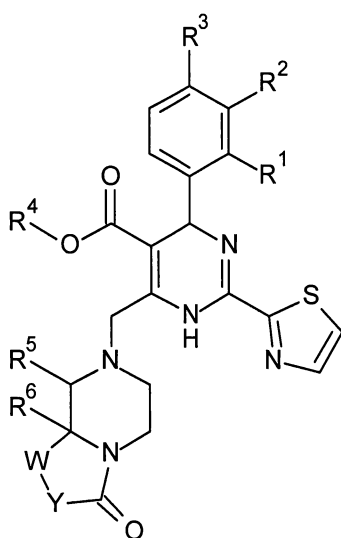
R^6 là hydro hoặc carboxymetyl;

Y là $-O-$, $-N(R^7)-$ hoặc $-CH_2-$,

trong đó R^7 là isopropyl, metyl, isobutyl, t-butyl, xyclopropyl, carboxyetyl, carboxypropyl, carboxybutyl, carboxy(gemdimetyl)metyl, carboxy(gemdimetyl)etyl, carboxy(metyl)etyl, carboxyxyclobutyl, carboxyxyclopropylmetyl, carboxyxyclopentyl, carboxyxyclohexyl, carboxymetylxcyclopropyl, carboxy(gemdimetyl)propyl, carboxy(etyl)etyl, carboxy(metoxy)etyl, carboxyxyclobutylmetyl, carboxyspiro[3.3] heptyl, carboxymetoxyetyl, carboxymetoxypropyl, carboxyphenylmetyl hoặc carboxyphenyl;

W là $-CH_2-$ hoặc $-C(CH_3)_2-$.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (xiii) hợp chất có công thức (IE),



(IE)

trong đó:

R¹ là halogen hoặc C₁₋₆alkyl;

R² là hydro hoặc halogen;

R³ là hydro hoặc halogen;

R⁴ là C₁₋₆alkyl;

R⁵ là hydro hoặc carboxy;

R⁶ là hydro hoặc carboxy-C_mH_{2m}-;

Y là -N(R⁷)-,

trong đó R⁷ là hydro, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, -C_tH_{2t}-COOH, -C_mH_{2m}-C₃₋₇cycloalkyl-COOH hoặc carboxyphenyl;

W là -CH₂-;

m bằng từ 0 đến 7;

t bằng từ 1 đến 7;

hoặc các muối dược dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất (xiv) hợp chất có công thức (I) hoặc (IE), hoặc các muối dược dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R^1 là clo hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là metyl hoặc etyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

R^6 là hydro hoặc carboxymetyl;

Y là $-N(R^7)-$,

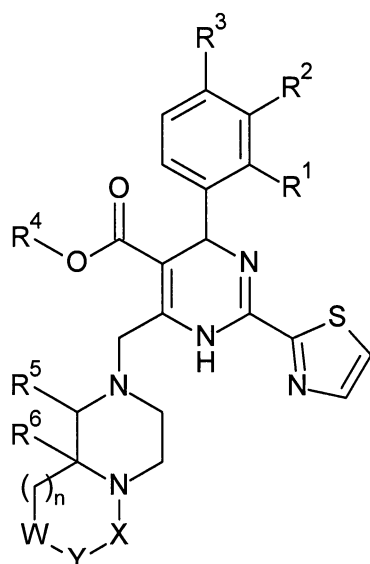
trong đó R^7 là hydro, metyl, t-butyl, xyclopropyl, carboxy(gemdimetyl)etyl, carboxy(gemdimetyl)propyl, carboxy(metyl)etyl, carboxyxyclopropylmetyl, carboxyxyclopentyl, carboxyxyclohexyl, carboxyxyclobutylmetyl hoặc carboxyphenyl;

W là $-CH_2-$.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (xv) hợp chất có công thức (I), (IA), (IAA), (IB), (ID) hoặc (IE) hoặc các muối dược dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang, trong đó nhóm 2-thiazolyl còn được thế bằng $C_{1-6}alkyl$, và tất cả các phần tử thế khác là như được xác định ở trên.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất (xvi) hợp chất có công thức (I), (IA), (IAA), (IB), (ID) hoặc (IE) hoặc các muối dược dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang, trong đó nhóm 2-thiazolyl còn được thế bằng metyl, và tất cả các phần tử thế khác là như được xác định ở trên.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (xvii) các hợp chất có công thức chung (I):



(I)

trong đó:

R^1 là hydro, halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là C_{1-6} alkyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

R^6 là hydro, C_{1-6} alkoxycarbonyl hoặc carboxy- C_mH_{2m} ;

X là carbonyl hoặc sulfonyl;

Y là $-CH_2-$, $-O-$ hoặc $-N(R^7)-$,

trong đó R^7 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl- C_mH_{2m} ,

$-C_mH_{2m}-COOH$, $-(C_{1-6}alkoxy)C_{1-6}alkyl-COOH$, $-C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl-COOH$, $-C_{3-7}$ cycloalkyl- $C_mH_{2m}-COOH$,

$-C_mH_{2m}-C_{3-7}cycloalkyl-COOH$, hydroxy- C_mH_{2m} ,

carboxyspiro[3.3] heptyl hoặc carboxyphenyl- C_mH_{2m} ;

W là $-CH_2-$, $-C(C_{1-6}alkyl)_2-$, $-O-$ hoặc carbonyl;

n bằng 0 hoặc 1;

m bằng từ 0 đến 7;

hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (xviii) hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 là hydro, clo, brom hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro, clo hoặc flo;

R^4 là metyl hoặc etyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

R^6 là hydro, metyl-O-cacbonyl hoặc carboxymetyl;

X là cacbonyl hoặc sulfonyl;

Y là $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R^7)-$,

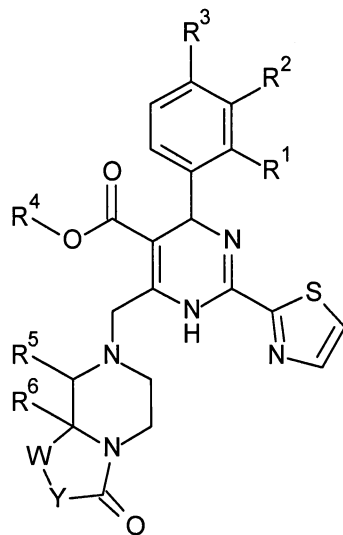
trong đó R^7 là hydro, metyl, isopropyl, t-butyl, xyclopropyl, metyl-O-cacbonylisopropyl, carboxyetyl, carboxypropyl, carboxybutyl, carboxy(gemdimetyl)metyl, carboxy(gemdimetyl)etyl, carboxy(gemdimetyl)propyl, carboxy(gemdimetyl)butyl, carboxy(metyl)etyl, carboxy(etyl)etyl, carboxy(metoxyl)etyl, carboxyxyclobutyl, carboxyxyclobutylmetyl, carboxyxyclopentyl, carboxyxyclohexyl, carboxymetylxcyclopropyl, carboxyxyclopropylmetyl, carboxyxyclobutylmetyl, carboxyspiro[3.3] heptyl, carboxymetoxetyl, carboxymetoxypentyl, hydroxyetyl, hydroxymetyl(gemdimetyl)butyl, carboxyphenyl hoặc carboxyphenylmetyl;

W là $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-O-$ hoặc cacbonyl;

n bằng 0 hoặc 1;

hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (xix) hợp chất có công thức (IA)



(IA)

trong đó:

R¹ là halogen hoặc C₁₋₆alkyl;

R² là hydro hoặc halogen;

R³ là hydro hoặc halogen;

R⁴ là C₁₋₆alkyl;

R⁵ là hydro hoặc carboxy;

R⁶ là hydro, C₁₋₆alkoxycarbonyl hoặc carboxy-C_mH_{2m}-;

Y là -N(R⁷)-,

trong đó R⁷ là hydro, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl-C_mH_{2m}-,

-C_mH_{2m}-COOH, -(C₁₋₆alkoxy)C₁₋₆alkyl-COOH, -C₁₋₆alkyl-O-C₁₋₆alkyl-COOH, -C₃₋

₇cycloalkyl-C_mH_{2m}-COOH, -C_mH_{2m}-C₃₋₇cycloalkyl-COOH, hydroxy-C_mH_{2m}-,

carboxyspiro[3.3] heptyl hoặc carboxyphenyl-C_mH_{2m}-;

W là -CH₂- hoặc carbonyl;

m bằng từ 0 đến 7;

hoặc các muối được dùng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (xx) hợp chất có công thức (IA) hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R^1 là clo, brom hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro, clo hoặc flo;

R^4 là metyl hoặc etyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

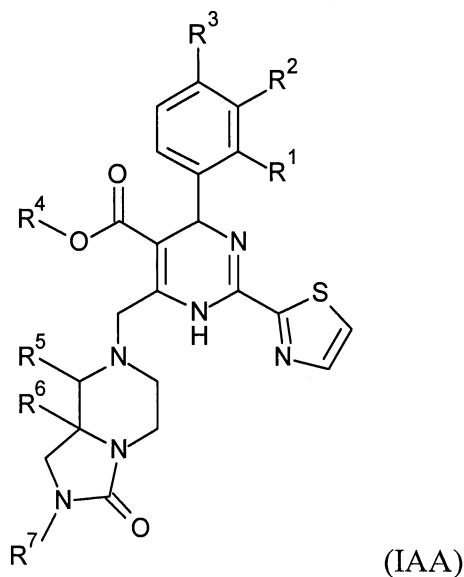
R^6 là hydro, metyl-O-cacbonyl hoặc carboxymetyl;

Y là $-N(R^7)-$,

trong đó R^7 là hydro, metyl, isopropyl, t-butyl, xyclopropyl, metyl-O-cacbonylisopropyl, carboxyetyl, carboxypropyl, carboxybutyl, carboxy(gemdimetyl)metyl, carboxy(gemdimetyl)etyl, carboxy(gemdimetyl)propyl, carboxy(gemdimetyl)butyl, carboxy(metyl)etyl, carboxy(etyl)etyl, carboxy(metoxymetyl)etyl, carboxyxyclobutyl, carboxyxyclobutylmetyl, carboxyxyclopentyl, carboxyxyclohexyl, carboxymetylxyclopropyl, carboxyxyclopropylmetyl, carboxyxyclobutylmetyl, carboxyspiro[3.3] heptyl, carboxymetoxymetyl, carboxymetoxypentyl, hydroxymetyl, hydroxymetyl(gemdimetyl)butyl, carboxyphenyl hoặc carboxyphenylmetyl;

W là $-CH_2-$ hoặc cacbonyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (xxi) hợp chất có công thức (IAA)



trong đó:

R^1 là halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là C_{1-6} alkyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

R^6 là hydro;

R^7 là C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, $-C_mH_{2m}-COOH$, $-C_mH_{2m}-C_{3-7}$ xycloalkyl- $COOH$ hoặc carboxyphenyl;

m bằng từ 1 đến 6;

hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (xxii) hợp chất có công thức (IAA) hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R^1 là clo hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

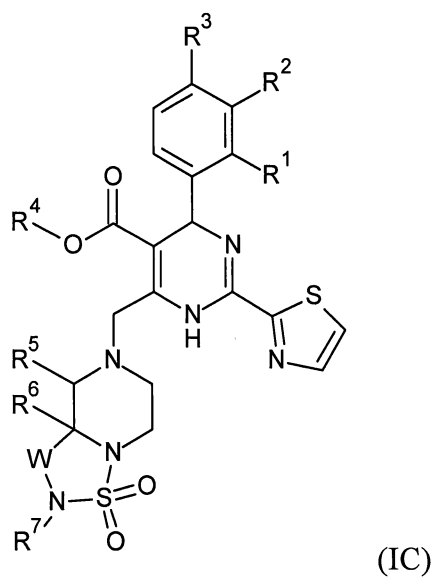
R⁴ là methyl hoặc ethyl;

R⁵ là hydro hoặc carboxy;

R⁶ là hydro;

R⁷ là methyl, isopropyl, t-butyl, xyclopropyl, carboxy(gemdimethyl)ethyl, carboxy(gemdimethyl)propyl, carboxyxyclopropylmethyl, carboxyxyclobutylmethyl hoặc carboxyphenyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (xxiii) hợp chất có công thức (IC)



trong đó:

R¹ là halogen;

R² là hydro;

R³ là halogen;

R⁴ là C₁₋₆alkyl;

R⁵ là hydro;

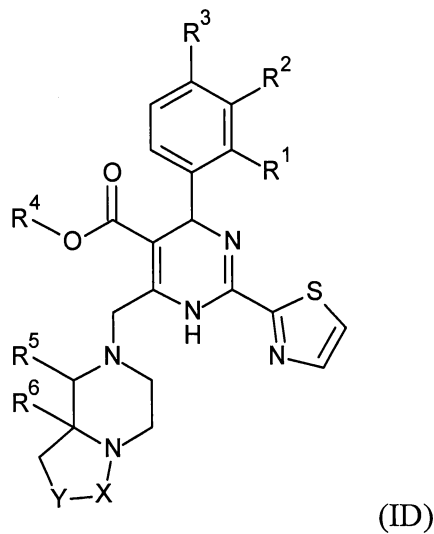
R⁶ là hydro;

R⁷ là hydro;

W là -CH₂-;

hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (xxiv) hợp chất có công thức (ID):



trong đó:

R^1 là halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là C_{1-6} alkyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

R^6 là hydro hoặc C_{1-6} alkoxycarbonyl;

X là carbonyl;

Y là -O- hoặc -N(R^7)-,

trong đó R^7 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, $-C_mH_{2m}-COOH$, $-C_mH_{2m}-C_{3-7}$ cycloalkyl- $COOH$, hydroxy- $C_mH_{2m}-$, carboxyspiro[3.3] heptyl hoặc carboxyphenyl- $C_tH_{2t}-$;

m bằng từ 1 đến 6;

t bằng từ 0 đến 6;

hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (xxv) hợp chất có công thức (ID) hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R^1 là clo, brom hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là metyl hoặc etyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

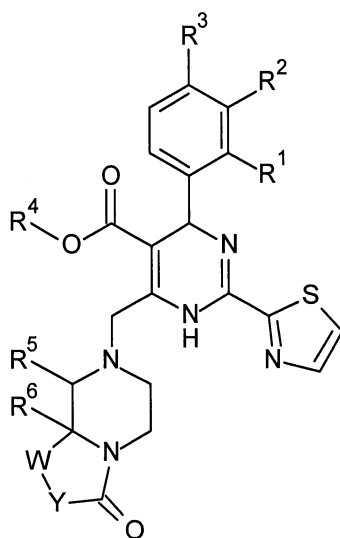
R^6 là hydro hoặc metyl-O-cacbonyl;

X là cacbonyl;

Y là -O-, -N(R^7)-,

trong đó R^7 là hydro, metyl, isopropyl, t-butyl xyclopropyl, carboxy(gemdimetyl)etyl, carboxy(metyl)etyl, carboxyxyclopropylmetyl, carboxyphenyl, carboxyxyclopentyl, carboxyxyclohexyl, carboxy(gemdimetyl)propyl, carboxy(gemdimetyl)butyl, carboxyxyclobutylmetyl, carboxyspiro[3.3] heptyl, hydroxyetyl hoặc carboxyphenylmetyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (xxvi) hợp chất có công thức (IE):



(IE)

trong đó:

R^1 là halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là C_{1-6} alkyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

R^6 là hydro hoặc carboxy- C_mH_{2m} -;

Y là -O- hoặc -N(R^7)-,

trong đó R^7 là C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, $-C_mH_{2m}-COOH$, $-C_{3-7}$ xycloalkyl- $C_mH_{2m}-COOH$, $-C_mH_{2m}-C_{3-7}$ xycloalkyl- $COOH$, $-(C_{1-6}alkoxy)C_{1-6}alkyl-COOH$, $-C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl-COOH$, carboxyspiro[3.3] heptyl hoặc carboxyphenyl- C_mH_{2m} -;

W là $-CH_2-$ hoặc $-C(C_{1-6}alkyl)_2-$;

m bằng từ 0 đến 6;

hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (xxvii) hợp chất có công thức (IE) hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R^1 là clo hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là metyl hoặc etyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

R^6 là hydro hoặc carboxymetyl;

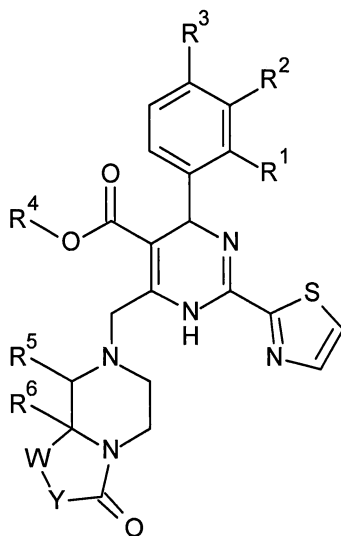
Y là -O- hoặc -N(R^7)-,

trong đó R^7 là isopropyl, metyl, t-butyl, xyclopropyl, carboxyetyl, carboxypropyl, carboxybutyl, carboxy(gemdimetyl)metyl, carboxy(gemdimetyl)etyl,

carboxy(methyl)ethyl, carboxyxcyclobutyl, carboxyxcyclopropylmethyl, carboxyxcyclopentyl, carboxyxcyclohexyl, carboxymethylxyclopropyl, carboxy(gemdimethyl)propyl, carboxy(ethyl)ethyl, carboxy(methoxy)ethyl, carboxyxcyclobutylmethyl, carboxyspiro[3.3] heptyl, carboxymethoxyethyl, carboxymethoxypropyl, carboxyphenylmethyl hoặc carboxyphenyl;

W là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (xxviii) hợp chất có công thức (IE):



(IE)

trong đó:

R^1 là halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là C_{1-6} alkyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

R^6 là hydro hoặc carboxy- C_mH_{2m-} ;

Y là $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-$ hoặc $-\text{CH}_2-$,

trong đó R^7 là C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, $-\text{C}_m\text{H}_{2m}-\text{COOH}$, $-\text{C}_{3-7}$ xycloalkyl- $\text{C}_m\text{H}_{2m}-\text{COOH}$, $-\text{C}_m\text{H}_{2m}-\text{C}_{3-7}$ xycloalkyl- COOH , carboxyspiro[3.3] heptyl, $-(\text{C}_{1-6}\text{alkoxy})\text{C}_{1-6}\text{alkyl}-\text{COOH}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}-\text{COOH}$, carboxypyridinyl- $\text{C}_m\text{H}_{2m}-$ hoặc carboxyphenyl- $\text{C}_m\text{H}_{2m}-$;

W là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{C}(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})_2-$;

m bằng từ 0 đến 6;

hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (xxix) hợp chất có công thức (IE) hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R^1 là clo hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là metyl hoặc etyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

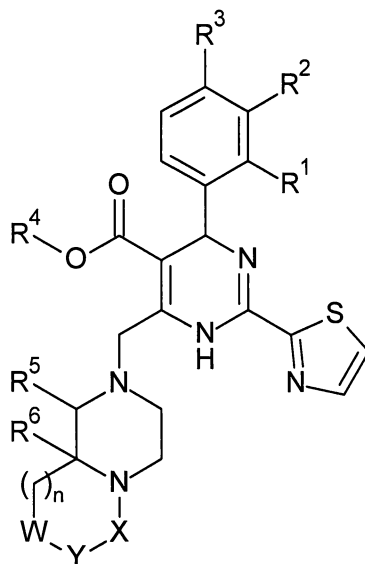
R^6 là hydro hoặc carboxymetyl;

Y là $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-$ hoặc $-\text{CH}_2-$,

trong đó R^7 là metyl, t-butyl, isopropyl, xyclopropyl, carboxyetyl, carboxypropyl, carboxybutyl, carboxy(gemdimetyl)metyl, carboxy(gemdimetyl)etyl, carboxy(metyl)etyl, carboxyxyclobutyl, carboxyxyclopentyl, carboxyxyclohexyl, carboxyxyclopropylmetyl, carboxy(gemdimetyl)propyl, carboxy(gemdimetyl)butyl, carboxy(etyl)etyl, carboxy(metoxetyl), carboxyxyclobutylmetyl, carboxymetylxyclopropyl, carboxyspiro[3.3] heptyl, carboxymetoxetyl, carboxymetoxypentyl, carboxyphenylmetyl, carboxypyridinyl hoặc carboxyphenyl;

W là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

Sáng chế đề xuất (xxx) các hợp chất có công thức chung (I):



(I)

trong đó:

R¹ là hydro, halogen hoặc C₁₋₆alkyl;

R² là hydro hoặc halogen;

R³ là hydro hoặc halogen;

R⁴ là C₁₋₆alkyl;

R⁵ là hydro hoặc carboxy;

R⁶ là hydro, C₁₋₆alkoxycarbonyl hoặc carboxy-C_mH_{2m}-;

X là cacbonyl hoặc sulfonyl;

Y là -CH₂-; -O-; -NR⁷ hoặc -N-R⁸-COOH;

trong đó R⁷ là hydro, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl hoặc C₁₋₆alkoxycarbonyl-C_mH_{2m}-;

R⁸ là -C_mH_{2m}-, -C_tH_{2t}-C₃₋₇xycloalkyl-C_tH_{2t}- hoặc phenyl;

W là -CH₂-, -O- hoặc cacbonyl;

n bằng 0 hoặc 1;

m bằng từ 1 đến 6;

t bằng từ 0 đến 6;

hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ánh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (xxxi) hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 là hydro, clo, brom hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là metyl hoặc etyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

R^6 là hydro, metyl-O-cacbonyl hoặc carboxymetyl;

X là cacbonyl hoặc sulfonyl;

Y là $-CH_2-$; $-O-$; $-NR^7$ hoặc $-N-R^8-COOH$;

trong đó R^7 là hydro, isopropyl, xyclopropyl hoặc metyl-O-cacbonylisopropyl;

R^8 là etyl, propyl, (gemdimetyl)metyl, (gemdimetyl)etyl, (metyl)etyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, metylxyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl hoặc phenyl;

W là $-CH_2-$, $-O-$ hoặc cacbonyl;

n bằng 0 hoặc 1;

hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (xxxii) hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 là hydro, halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là C_{1-6} alkyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

R^6 là hydro, C_{1-6} alkoxycacbonyl hoặc carboxy- C_mH_{2m-} ;

X là cacbonyl hoặc sulfonyl;

Y là $-\text{CH}_2-$; $-\text{O}-$; $-\text{NR}^7$ hoặc $-\text{N}-\text{R}^8-\text{COOH}$;

trong đó R^7 là hydro, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{3-7}\text{xycloalkyl}$ hoặc $\text{C}_{1-6}\text{alkoxycarbonyl}-\text{C}_m\text{H}_{2m-}$;

R^8 is $-\text{C}_m\text{H}_{2m-}$, $\text{C}_{3-7}\text{xycloalkyl}-\text{C}_t\text{H}_{2t-}$ hoặc phenyl;

W là $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ hoặc cacbonyl;

n bằng 0 hoặc 1;

m bằng từ 1 đến 6;

t bằng từ 0 đến 6;

hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (xxxiii) hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 là hydro, clo, brom hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là metyl hoặc etyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

R^6 là hydro, metyl-O-cacbonyl hoặc carboxymetyl;

X là cacbonyl hoặc sulfonyl;

Y là $-\text{CH}_2-$; $-\text{O}-$; $-\text{NR}^7$ hoặc $-\text{N}-\text{R}^8-\text{COOH}$;

trong đó R^7 là hydro, isopropyl, xyclopropyl hoặc metyl-O-carbonylisopropyl;

R^8 là (gemdimetyl)metyl, (gemdimetyl)etyl, (metyl)etyl, xyclobutyl,

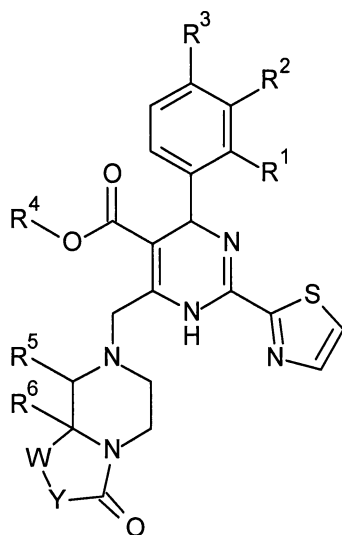
xyclopropylmetyl hoặc phenyl;

W là $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ hoặc cacbonyl;

n bằng 0 hoặc 1;

hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (xxxiv) hợp chất có công thức (IA)



(IA)

trong đó:

R^1 là halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là C_{1-6} alkyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

R^6 là hydro, C_{1-6} alkoxycarbonyl hoặc carboxy- C_mH_{2m} ;

Y là $-NR^7$ hoặc $-N-R^8-COOH$;

trong đó R^7 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl hoặc C_{1-6} alkoxycarbonyl- C_mH_{2m} ;

R^8 is $-C_mH_{2m}$ -, C_{3-7} cycloalkyl- C_tH_{2t} - hoặc phenyl;

W là $-CH_2-$ hoặc carbonyl;

m bằng từ 1 đến 6;

t bằng từ 0 đến 6;

hoặc các muối dược dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (xxxv) hợp chất có công thức (IA) hoặc các muối dược dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R^1 là clo, brom hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là metyl hoặc etyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

R^6 là hydro, metyl-O-cacbonyl hoặc carboxymetyl;

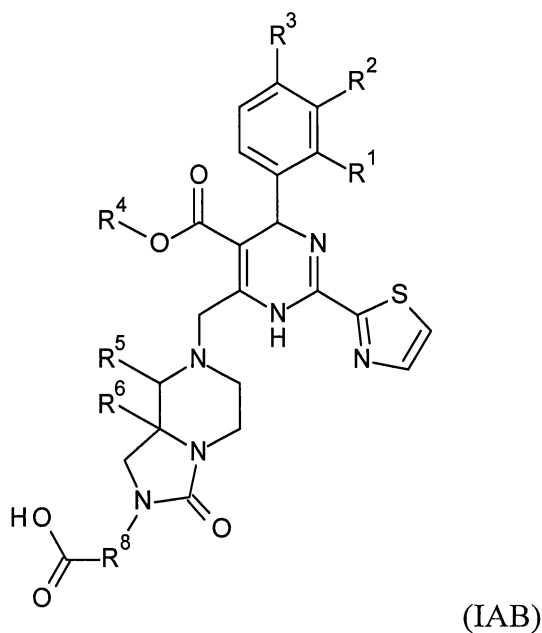
Y là $-NR^7$ hoặc $-N-R^8-COOH$;

trong đó R^7 là hydro, isopropyl, xyclopropyl hoặc metyl-O-cacbonylisopropyl;

R^8 là (gemdimetyl)metyl, (gemdimetyl)etyl, (metyl)etyl, xyclobutyl, xyclopropylmetyl hoặc phenyl;

W là $-CH_2-$ hoặc cacbonyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (xxxvi) hợp chất có công thức (IAB):



trong đó:

R^1 là halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là C_{1-6} alkyl;

R^5 là hydro;

R^6 là hydro;

R^8 là $-C_mH_{2m}-$, C_{3-7} cycloalkyl- $C_mH_{2m}-$ hoặc phenyl;

m bằng từ 1 đến 6;

hoặc các muối dược dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (xxxvii) hợp chất có công thức (IAB) hoặc các muối dược dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R^1 là clo hoặc methyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

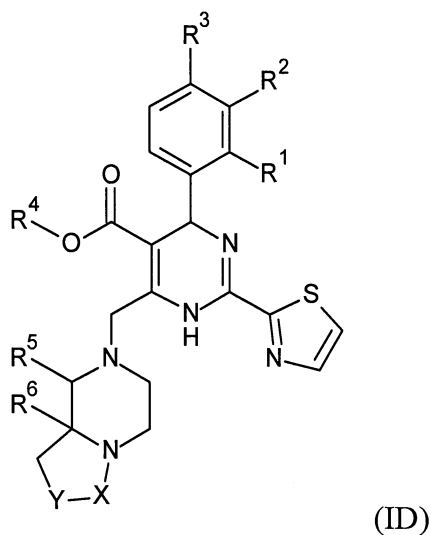
R^4 là methyl hoặc etyl;

R^5 là hydro;

R^6 là hydro;

R^8 là (gemdimethyl)ethyl, cyclopropylmethyl hoặc phenyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (xxxviii) hợp chất có công thức (ID):



trong đó:

R^1 là halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là C_{1-6} alkyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

R^6 là hydro, C_{1-6} alkoxycarbonyl hoặc carboxy- C_mH_{2m} ;

X là carbonyl hoặc sulfonyl;

Y là $-O-$; $-NR^7$ hoặc $-N-R^8-COOH$;

trong đó R^7 là hydro, C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} cycloalkyl;

R^8 là $-C_mH_{2m}$, C_{3-7} cycloalkyl- C_tH_{2t} - hoặc phenyl;

m bằng từ 1 đến 6;

t bằng từ 0 đến 6;

hoặc các muối dược dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (xxxix) hợp chất có công thức (ID) hoặc các muối dược dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R^1 là clo, brom hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là metyl hoặc etyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

R^6 là hydro, metyl-O-cacbonyl hoặc carboxymetyl;

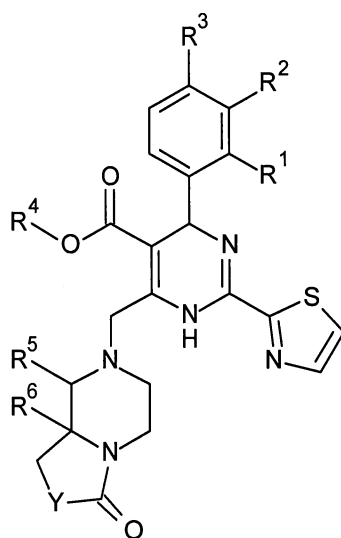
X là cacbonyl hoặc sulfonyl;

Y là -O-; -NR⁷ hoặc -N-R⁸-COOH;

trong đó R⁷ là hydro, isopropyl hoặc xyclopropyl;

R⁸ là (gemdimetyl)etyl, (metyl)etyl, xyclobutyl, xyclopropylmetyl hoặc phenyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (xl) hợp chất có công thức (IF)



(IF)

trong đó:

R^1 là halogen hoặc C₁₋₆alkyl;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là C₁₋₆alkyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

R^6 là hydro hoặc carboxy- C_mH_{2m} ;

Y là $-NR^7$ hoặc $-N-R^8-COOH$;

trong đó R^7 là $C_{1-6}alkyl$ hoặc $C_{3-7}xycloalkyl$;

R^8 là $-C_mH_{2m}$, $C_{3-7}xycloalkyl-C_tH_{2t}$ - hoặc phenyl;

m bằng từ 1 đến 6;

t bằng từ 0 đến 6;

hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (xli) hợp chất có công thức (IF) hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R^1 là clo hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là metyl hoặc etyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

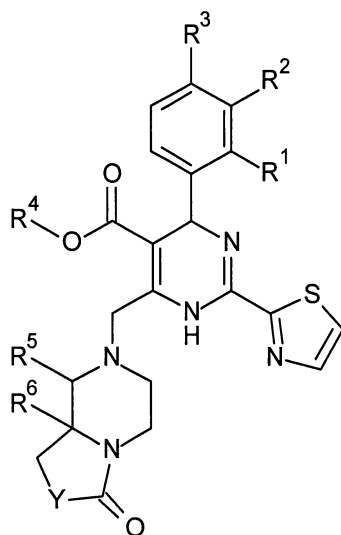
R^6 là hydro hoặc carboxymetyl;

Y là $-NR^7$ hoặc $-N-R^8-COOH$;

trong đó R^7 là isopropyl hoặc xyclopropyl;

R^8 là (gemdimetyl)metyl, (gemdimetyl)etyl, (metyl)etyl, xyclobutyl, xyclopropylmetyl hoặc phenyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (xxxxii) hợp chất có công thức (IF)



(IF)

trong đó:

R¹ là halogen hoặc C₁₋₆alkyl;

R² là hydro hoặc halogen;

R³ là hydro hoặc halogen;

R⁴ là C₁₋₆alkyl;

R⁵ là hydro hoặc carboxy;

R⁶ là hydro hoặc carboxy-C_mH_{2m}-;

Y là -NR⁷ hoặc -N-R⁸-COOH;

trong đó R⁷ là hydro hoặc C₃₋₇xycloalkyl;

R⁸ là -C_mH_{2m}-, C₃₋₇xycloalkyl-C_mH_{2m}- hoặc phenyl;

m bằng từ 1 đến 6;

hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (xliii) hợp chất có công thức (IE) hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R¹ là clo hoặc metyl;

R² là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là metyl hoặc etyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

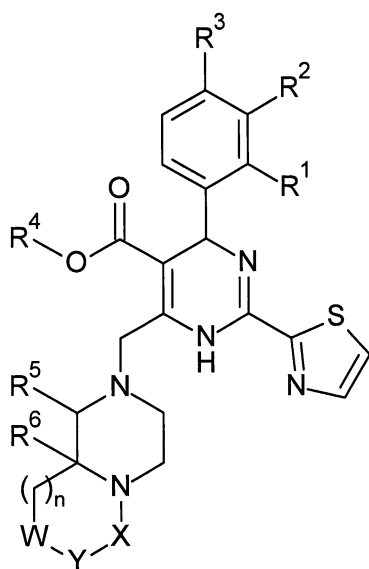
R^6 là hydro hoặc carboxymetyl;

Y là $-NR^7$ hoặc $-N-R^8-COOH$;

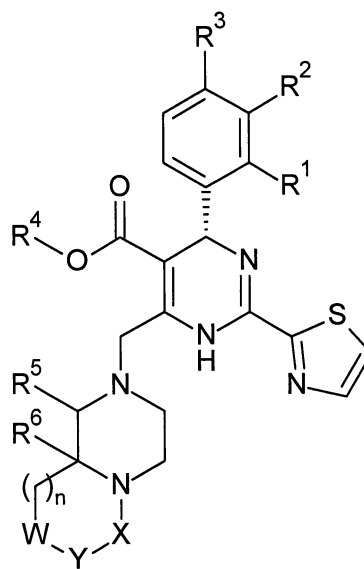
trong đó R^7 là hydro hoặc xyclopropyl;

R^8 là (gemdimetyl)etyl, (metyl)etyl, xyclopropylmetyl hoặc phenyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (xliv) hợp chất có công thức (I), công thức (IA), công thức (IAA), công thức (IB), công thức (IC), công thức (ID), công thức (IE), công thức (IAB), hoặc công thức (IF) hoặc các muối dược dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó tính không đối xứng ở vị trí thứ 4 của nhân dihydropyrimidin là giống như công thức công thức (I-R) dưới đây, và R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y, W và n là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (i) đến (xliii) ở trên.



(I),



(I-R).

Các hợp chất cụ thể của sáng chế là các hợp chất sau:

Metyl (4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-[(6-oxo-1,3,4,8,9,9a-hexahydropyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-2-yl)metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-[(4-oxo-6,7,9,9a-tetrahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8aR)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-7-yl)metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8aS)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-7-yl)metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8aS)-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrol[1,2-a]pyrazin-2-yl)metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8aR)-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrol[1,2-a]pyrazin-2-yl)metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8aR)-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrol[1,2-a]pyrazin-2-yl)metyl]-4-(2-bromo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Etyl (4R)-6-[[[(8aR)-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrol[1,2-a]pyrazin-2-yl)metyl]-4-(2-bromo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Etyl (4S)-6-[[[(8aR)-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrol[1,2-a]pyrazin-2-yl)metyl]-4-(3,4-diflophenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Etyl (4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-6-[(6-oxo-3,4,7,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl)metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8aR)-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl)metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8aS)-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl)metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Etyl (4R)-6-[[[(8aS)-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl)metyl]-4-(2-bromo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Etyl (4R)-6-[[[(8aR)-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl)metyl]-4-(2-bromo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8aR)-1,3-dioxo-5,6,8,8a-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl)metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8aS)-1,3-dioxo-5,6,8,8a-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(3aS)-1,1-dioxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-[1,2,5]thiadiazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(3aR)-1,1-dioxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-[1,2,5]thiadiazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clophenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2-metyl-propanoic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2-metyl-propanoic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Etyl (4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-6-[[[2-(2-metoxi-1,1-dimetyl-2-oxo-etyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl 7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-2,5,6,8-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8a-carboxylat;

Metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(4-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(4-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(3-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(2-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(3-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Axit 2-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8a-yl]axetic;

Axit 2-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isopropyl-3-oxo-1,5,6,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8a-yl]axetic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(1-carboxy-1-metyl-etyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Axit 3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-3-metyl-butanoic;

Axit 3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-3-metyl-butanoic;

Axit 1-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]xyclopropanecarboxylic;

Axit 1-[[[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]xyclopropanecarboxylic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-3-metyl-butanoic;

Axit 1-[[[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]xyclopropanecarboxylic;

Axit 3-[(2S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclobutanecarboxylic;

Axit 3-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclobutanecarboxylic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3-flo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic; và

Axit 7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-xyclopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic.

Axit 2-[1-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopropyl]axetic;

Axit 2-[1-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopropyl]axetic;

Axit 2-[1-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopropyl]axetic;

Axit (1R,2R)-2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic;

Axit (1S,2R)-2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic;

Axit (1R,2S)-2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic;

Axit (1S,2S)-2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic;

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]butanoic;

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-butanoic;

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-3,3-dimetyl-butanoic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(2-carboxy-etyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((R)-2-carboxy-1-metyl-etyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((S)-2-carboxy-1-metyl-etyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(1-carboxy-xyclobutylmetyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit 6-[(S)-2-(1-carboxy-xyclobutylmetyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-((R)-2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((1R,3S)-3-carboxy-xyclopentyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((R)-(S)-3-carboxy-xyclopentyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((1R,3R)-3-carboxy-xyclopentyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((1R,3R)-3-carboxy-xyclopentyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Metyl este của axit (R)-6-[2-(4-carboxy-benzyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit (R)-6-[2-(4-carboxy-benzyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Axit 2-[2-[7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]etoxy]axetic;

Axit 2-[3-[7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]propoxy]axetic;

Metyl (4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-[[2-(5-hydroxy-4,4-dimetyl-pentyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Etyl (4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-6-[[2-(2-hydroxyetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Etyl (4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-6-[[2-(2-hydroxyetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclohexancarboxylic;

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclohexancarboxylic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clophenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit 2-[[[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]butanoic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxyacabonyl-4-(3-flo-2-metyl-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[4-(4-clophenyl)-5-metoxycabonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacabonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2-metoxo-propanoic;

Axit 2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycabonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]spiro[3.3] heptan-6-carboxylic;

Axit 5-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycabonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]pentanoic;

Axit 3-[[[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacabonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]xyclobutancarboxylic;

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacabonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-xyclopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacabonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-xyclopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-2-xyclopropyl-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycabonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-2-xyclopropyl-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycabonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-2-tert-butyl-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-2-tert-butyl-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-2-tert-butyl-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-2-tert-butyl-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-2-tert-butyl-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-2-tert-butyl-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Metyl (8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-2,5,6,8-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8a-carboxylat;

Axit 2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-1,1-dimetyl-3-oxo-6,8-dihydro-5H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-8a-yl]axetic;

Axit 2-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-1,1-dimetyl-3-oxo-6,8-dihydro-5H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-8a-yl]axetic;

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-metyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-metyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Metyl (4R)-6-[[[(8R,8aS)-2-tert-butyl-8-carbamoyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8S,8aR)-2-tert-butyl-8-carbamoyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-propoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-butanoic;

Axit 5-[7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]pyridin-2-carboxylic;

Etyl este của axit (S)-6-[(S)-2-(2-carboxy-2,2-diflo-etyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-(xyclopropylmetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-(xyclopropylmetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-(4-metylthiazol-2-yl)-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit 2-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrol[1,2-a]pyrazin-1-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isobutyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isobutyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8R,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-8-carboxylic;

Etyl (4R)-6-[[[(8R,8aS)-2-tert-butyl-8-(hydroxymetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Etyl (4R)-6-[[[(8S,8aR)-2-tert-butyl-8-(hydroxymetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Etyl (4R)-6-[[[(8aR)-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat; và

Etyl (4R)-6-[[[(8aS)-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-(2,2-difloetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-(2,2-difloetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Etyl (4R)-6-[[[(8aR)-2-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

và Etyl (4R)-6-[[[(8aS)-2-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Các hợp chất cụ thể của sáng chế là các hợp chất sau:

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(4-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(4-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(3-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(3-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Axit 3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-3-metyl-butanoic;

Axit 1-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]xyclopropanecarboxylic;

Axit 1-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]xyclopropanecarboxylic;

Axit 1-[(8aS)-7-[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]xyclopropanecarboxylic;

Axit 3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic; và

Axit 3-[(8aS)-7-[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-butanoic;

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-3,3-dimetyl-butanoic;

Metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(1-carboxy-xyclobutylmetyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit 6-[(S)-2-(1-carboxy-xyclobutylmetyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-((R)-2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxycacbonyl-4-(3-flo-2-metyl-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-xyclopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-2-xyclopropyl-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-2-tert-butyl-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-2-tert-butyl-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-2-tert-butyl-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-metyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Metyl (4R)-6-[[[(8R,8aS)-2-tert-butyl-8-carbamoyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8S,8aR)-2-tert-butyl-8-carbamoyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-butanoic;

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-(xyclopropylmetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-(xyclopropylmetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit 2-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrol[1,2-a]pyrazin-1-carboxylic;

Axit (8R,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-(2,2-difloetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic; và

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-(2,2-difloetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

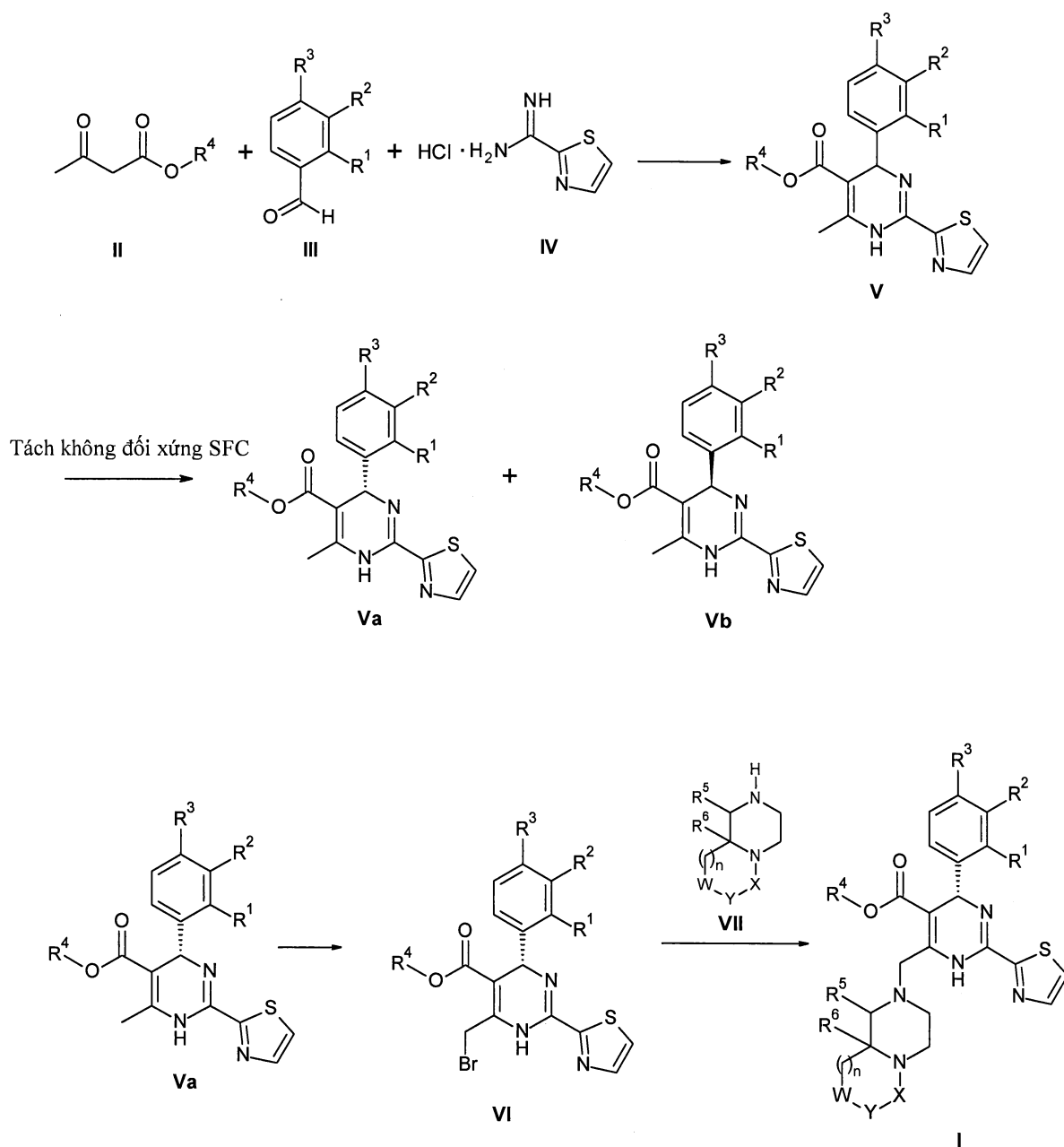
hoặc các muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang.

Quy trình tổng hợp

Các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp thông thường bất kỳ. Các quy trình thích hợp để tổng hợp các hợp chất này cũng như các nguyên liệu ban đầu của chúng được đề xuất trong các sơ đồ dưới đây và trong các ví dụ thực hiện. Tất cả các phần tử thế, cụ thể, R^1 đến R^6 , X, Y, W và n là như được xác định ở trên trừ khi có quy định khác. Ngoài ra, và trừ khi có quy định khác, tất cả các phản ứng, các điều kiện phản ứng, các chữ viết tắt và các ký hiệu có nghĩa đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật biết rõ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất I (Sơ đồ 1)

Sơ đồ 1



Hợp chất mong muốn có công thức I có thể được điều chế theo Sơ đồ 1. Phản ứng hóa học một lần trong bình phản ứng giữa axetyl axetat II, benzaldehyt III và thiazol amidin IV tạo ra dihydropyrimidin V. (-)-Chất đồng phân đối ảnh có công thức Va sau đó thu được bằng cách tách không đối xứng SFC của hợp chất có công thức V và hóa học lập thể của nó được xác định bằng cách so sánh thời gian lưu SFC với thời gian lưu của hợp chất cụ thể của nó có công thức B1 mà hóa học lập thể của nó được xác định bằng cách nghiên cứu nhiễu xạ tia X (Fig. 1). Brom hóa của hợp chất có công thức Va tạo ra hợp chất có công thức VI. Kết hợp hợp chất có công thức VI với amin ngưng tụ thích hợp có công thức VII tạo ra hợp chất mong muốn có công thức I.

Dihydropyrimidin V có thể được điều chế từ trình tự ngưng tụ và đóng vòng của axetyl axetat II, aldehyt III và thiazol amidin IV. Phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi rượu thích hợp như trifloetanol với sự có mặt của bazơ như kali axetat trong các điều kiện gia nhiệt trong vài giờ.

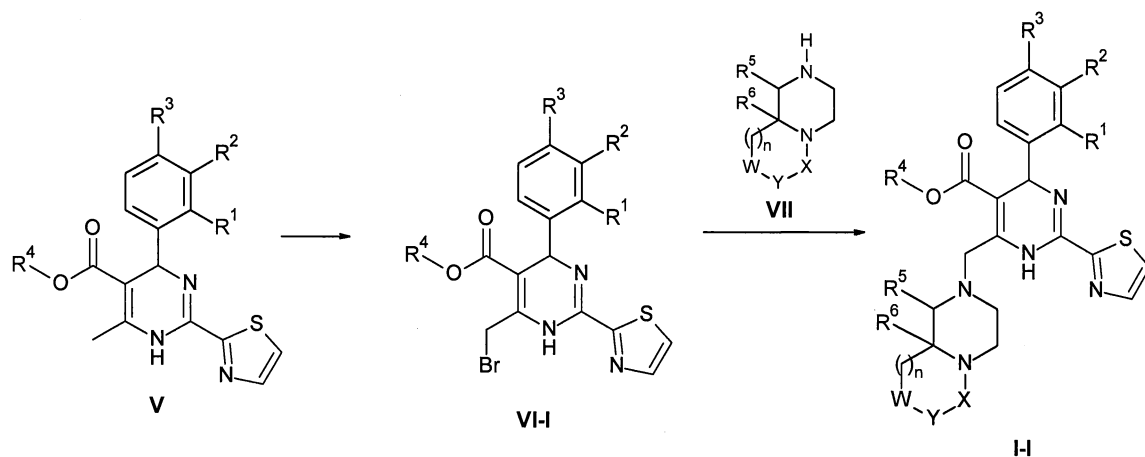
(-)-Chất đồng phân đối ảnh có công thức Va thu được bằng cách tách không đối xứng SFC của hợp chất có công thức V.

Bromua có công thức VI có thể được điều chế bằng giữa hợp chất có công thức Va với chất phản ứng brom hóa như *N*-bromosuxinimit, trong dung môi không phản ứng thích hợp như cacbon tetracolorua ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 100°C.

Hợp chất mong muốn có công thức I có thể thu được bằng cách kết hợp bromua có công thức VI với amin dung hợp VII. Phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi thích hợp như 1,2-dicloetan ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ với sự có mặt của bazơ hữu cơ như *N,N*-diisopropyletylamin.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hỗn hợp chất đồng phân không đối quang của hợp chất I-I (Sơ đồ 1-1)

Sơ đồ 1-1

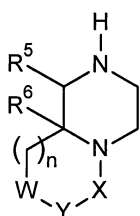
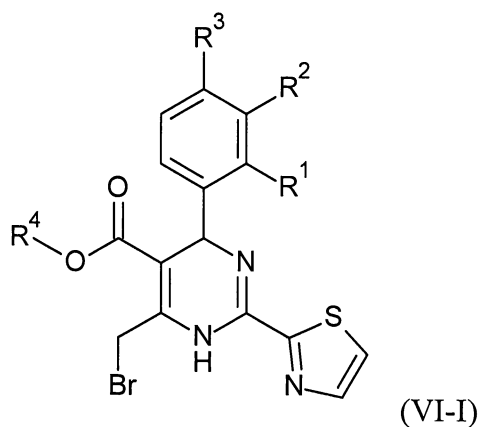


Hợp chất mong muốn có công thức I-I có thể được điều chế tương tự với hợp chất mong muốn có công thức I không cần tách không đối xứng SFC của dihydropyrimidin V.

Đối với sơ đồ 1 hoặc sơ đồ 1-1, nhóm 2-thiazolyl có công thức chung (I), (V), (Va), (Vb), (VI), (VI-I), (I-I) và các hợp chất khác bất kỳ của sáng chế này còn có thể được thay cho thế bằng C₁₋₆alkyl, như metyl.

Sáng chế này còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất khác của sáng chế, quy trình này bao gồm phản ứng của

(a) hợp chất có công thức (A):



với

với sự có mặt của bazơ;

trong đó R^1 đến R^6 , X, Y, W và n được xác định ở trên trừ khi có quy định khác.

Trong bước (a), bazơ có thể là ví dụ *N,N*-diisopropyletylamin.

Hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất khác của sáng chế khi được điều chế theo quy trình nêu trên cũng là mục đích của sáng chế.

Dược phẩm và cách dùng

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất khác của sáng chế để dùng làm hoạt chất có tác dụng điều trị bệnh.

Một phương án khác đề xuất dược phẩm hoặc thuốc chứa các hợp chất của sáng chế và chất mang không có tác dụng trị bệnh, chất pha loãng hoặc tá dược có tác dụng điều trị bệnh, cũng như phương pháp sử dụng các hợp chất của sáng chế để điều chế dược phẩm và thuốc này. Trong một ví dụ, các hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất khác của sáng chế có thể được tạo chế phẩm bằng cách trộn ở nhiệt độ môi trường, ở độ pH thích hợp, và ở độ tinh khiết mong muốn, với các chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý, tức là, các chất mang không độc với thể nhận ở các liều lượng và các nồng độ

được sử dụng ở dạng dùng y lý. Độ pH của chế phẩm này chủ yếu phụ thuộc vào việc sử dụng và nồng độ cụ thể của hợp chất, nhưng tốt hơn là nằm trong khoảng bất kỳ trong số các khoảng từ khoảng 3 đến 8. Trong một ví dụ, hợp chất có công thức (I) hoặc hợp chất theo sáng chế được phối trộn trong dung dịch đệm axetat, ở độ pH=5. Theo một phương án khác, các hợp chất có công thức (I) và các hợp chất khác của sáng chế là vô trùng. Hợp chất này có thể được bảo quản, chẳng hạn, dưới dạng chế phẩm rắn hoặc vô định hình, như chế phẩm được làm đông khô hoặc dưới dạng dung dịch chứa nước.

Chế phẩm được phối trộn, được định liều, và được sử dụng theo cách phù hợp với thực hành thuốc tốt. Các yếu tố cần cân nhắc trong ngữ cảnh này bao gồm rối loạn cụ thể được điều trị, người cụ thể được điều trị, tình trạng lâm sàng của từng bệnh nhân, nguyên nhân gây rối loạn, vị trí phân phối chất, phương pháp sử dụng, quy trình sử dụng, và các yếu tố khác đã biết đối với các bác sĩ. “Lượng hữu hiệu” của hợp chất được sử dụng được quản lý bởi các cân nhắc như vậy, và là lượng tối thiểu cần để ức chế mức ADN của HBV huyết thanh, hoặc sự chuyển hóa huyết thanh HBeAg thành HBeAb, hoặc sự hao hụt HBeAg, hoặc sự chuẩn hóa mức alanin aminotransferaza và sự cải thiện trong mô gan. Hợp chất của ví dụ, lượng này có thể thấp hơn lượng mà độc đối với tế bào bình thường, hoặc toàn bộ cơ thể người.

Trong một ví dụ, lượng hữu hiệu về mặt dược lý của hợp chất theo sáng chế được sử dụng ngoài đường tiêu hóa trong mỗi liều sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến 100 mg/kg, theo một cách khác từ khoảng 0,1 đến 20 mg/kg trọng lượng cơ thể bệnh nhân trong mỗi ngày, với khoảng ban đầu điển hình của hợp chất được sử dụng là từ khoảng 0,3 đến 15 mg/kg/ngày. Theo một phương án khác, dạng đơn vị liều lượng dùng qua đường miệng, như viên nén và viên nang, chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 1000mg.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng bằng cách thích hợp bất kỳ, bao gồm việc sử dụng qua đường miệng, cục bộ (bao gồm trong miệng và dưới lưỡi), trực tràng, âm đạo, qua da, ngoài ruột, dưới da, trong bụng, trong phổi, trong da, trong tủy mạch và ngoài màng cứng và trong mũi, và, nếu muốn để điều trị khu trú, là sử dụng trong thương tổn. Việc truyền ngoài tiêu hóa bao gồm việc sử dụng trong cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong bụng, hoặc dưới da.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng dùng thuận lợi bất kỳ, chẳng

hạn, viên nén, bột, viên nang, dung dịch, thể phân tán, huyền phù, sirô, thuốc phun, thuốc đạn, gel, nhũ tương, cao dán, v.v.. Các chế phẩm này có thể chứa các hợp phần thông thường trong dược phẩm, chẳng hạn, chất pha loãng, chất mang, chất biến đổi độ pH, chất làm ngọt, chất tạo khối, và các hoạt chất khác,

Chế phẩm điển hình được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc tá dược. Các chất mang và tá dược thích hợp là đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết rõ và được mô tả chi tiết trong, chẳng hạn, tài liệu: Ansel, Howard c., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; và Rowe, Raymond c. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Chế phẩm cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều dung dịch đệm, chất làm ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất thấm ướt, chất làm trơn, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất tạo mờ đục, chất gây trượt, chất hỗ trợ xử lý, chất tạo màu, chất làm ngọt, chất tạo hương thơm, chất tạo hương vị, chất pha loãng và các phụ gia đã biết khác để tạo ra vẻ bên ngoài ưa nhìn của thuốc (tức là, hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa nó) hoặc hỗ trợ việc bào chế dược phẩm (tức là, thuốc).

Một ví dụ về dạng liều dùng qua đường miệng thích hợp là viên nén chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 mg đến 1000mg được kết hợp với lactoza khan với lượng nằm trong khoảng từ 30mg đến 90mg, natri croscarmelloza với lượng nằm trong khoảng từ 5mg đến 40mg, polyvinylpyrrolidon (PVP) K30 với lượng nằm trong khoảng từ 5mg đến 30mg, và magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 10mg. Các thành phần đã được tạo thành bột trước tiên được trộn với nhau và sau đó được trộn với dung dịch chứa PVP. Chế phẩm thu được có thể được làm khô, được tạo hạt, được trộn với magie stearat và được nén thành dạng viên nén bằng cách sử dụng thiết bị thông thường. Một ví dụ về chế phẩm sol khí có thể được bào chế bằng cách hòa tan hợp chất, chẳng hạn, từ 5mg đến 400mg, hợp chất theo sáng chế trong dung dịch đệm thích hợp, chẳng hạn, dung dịch đệm phosphat, bổ sung chất đẳng trương, chẳng hạn, muối như natri clorua, nếu muốn. Dung dịch này có thể được lọc, chẳng hạn, bằng cách sử dụng thiết bị lọc kích cỡ 0,2 micron, để loại bỏ các tạp chất và chất bẩn.

Do đó, một phương án của sáng chế bao gồm dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng của nó. Theo một phương án khác, sáng chế bao gồm dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng của nó, cùng với chất mang hoặc tá dược dược dụng.

Ví dụ A và B sau đây minh họa chế phẩm điển hình của sáng chế, nhưng chỉ mang tính minh họa.

Ví dụ A

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo cách đã biết tự nó làm thành phần hoạt tính để bào chế các viên nén có các thành phần sau:

Cho mỗi một viên nén

Thành phần hoạt tính	200 mg
Xenluloza vi tinh thể	155 mg
Tinh bột ngô	25 mg
Bột talc	25 mg
Hydroxypropylmethylxenluloza	20 mg
	425 mg

Ví dụ B

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo cách đã biết tự nó làm thành phần hoạt tính để bào chế các viên nang có các thành phần sau:

Cho mỗi một viên nang

Thành phần hoạt tính	100,0 mg
Tinh bột ngô	20,0 mg
Lactoza	95,0 mg
Bột talc	4,5 mg
Magie stearat	0,5 mg
	220,0 mg

Chỉ định và phương pháp điều trị bệnh

Các hợp chất của sáng chế có thể ức chế quá trình tổng hợp ADN de novo của HBV và làm giảm mức ADN của HBV. Do đó, các hợp chất của sáng chế hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HBV.

Các hợp chất của sáng chế hữu ích dùng làm chất ức chế capsit HBV.

Sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc hợp chất theo sáng chế để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HBV.

Việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc hợp chất theo sáng chế để bào chế thuốc hữu ích để điều trị hoặc phòng các bệnh có liên quan đến nhiễm HBV cũng là một mục đích của sáng chế.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc hợp chất theo sáng chế để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HBV.

Một phương án khác bao gồm phương pháp để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HBV phương pháp này bao gồm phương pháp việc dùng một lượng cho tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I), chất đồng phân lập thể, tautome, tiền dược chất hoặc muối dược dụng của chúng.

Phương pháp điều trị bệnh kết hợp

Các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng cùng với interferon, các interferon được peg hóa, Lamivudine, Adefovir dipivoxil, Entecavir, Telbivudine, và Tenofovir disoproxil để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HBV.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được hiểu một cách đầy đủ hơn bằng cách viện dẫn các ví dụ sau. Tuy nhiên, không nên hiểu các ví dụ này làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Các chữ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả là như sau:

$[\alpha]_D^{20}$:	quay quang ở góc 20°C
BOMCl	este benzylclometyl
Cal'd	thuyết: được tính theo lý thuyết
CC ₅₀ :	nồng độ làm chết 50% tế bào
CCK-8:	bộ kit-8 đếm tế bào

CCl ₄ :	cacbon tetraclorea
Ct:	Ngưỡng chu kỳ
d:	ngày
DIPEA:	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
DCM:	diclometylen
PE:	ete dầu mỏ
DMSO:	dimetylsulfoxit
DEA:	dietyl amin
DNA:	axit deoxyribonucleic
EtOH:	etanol
EtOAc hoặc EA:	etyl axetat
g:	gam
EC ₅₀ :	nồng độ cho hiệu quả bằng 1/2 mức hiệu quả tối đa
h hoặc hr:	giờ
hrs:	giờ
HAP:	heteroaryldihydropyrimidin
HATU:	1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat
HBeAb:	kháng thể e viêm gan B
HBeAg:	kháng nguyên e viêm gan B
HBsAg:	kháng nguyên bề mặt viêm gan B
HCl:	hydro clorua
HPLC:	sắc ký lỏng hiệu năng cao
HPLC-UV:	sắc ký lỏng hiệu năng cao có bộ dò tia cực tím
Hz:	hertz
IPA:	isopropanol

LDA:	lithi diisopropylamit
METANOL-d ₄ :	metanol được đơ-te-ri hoá
MeOH:	metanol
mg:	miligam
MHz:	megahertz
min:	phút
mins:	phút
mL:	mililit
mm:	milimet
mM:	mmol/L
mmol:	milimol
MS:	phổ khối
MW:	phân tử lượng
Na ₂ SO ₄ :	natri sulfat
NaOH:	natri hydroxit
NBS:	<i>N</i> -bromosuxinimit
NMR:	cộng hưởng từ hạt nhân
PBS:	muối đệm phosphat
PD:	dược lực học
PK:	dược động học
HPLC điều chế:	sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế
rt:	nhiệt độ trong phòng
sat.	bão hòa
SFC:	sắc ký lỏng siêu tới hạn
TEA:	trietylamin
Tet:	tetracyclin

TFA:	axit trifloaxetic
THF:	tetrahydrofuran
μg:	microgam
μL:	microlit
μM:	micromol
UV:	bộ dò tia cực tím
OD:	mật độ quang
pgRNA:	ARN tiền hệ gen
qPCR:	phản ứng chuỗi polymeraza định lượng
qRT-PCR:	phản ứng chuỗi polymeraza định lượng theo thời gian thực
CYP:	xytrocrom P450
[Ir(COD) ₂ Cl] ₂ :	bis(1,5-xyclooctadien)diiridi(I) diclorua
Cs ₂ CO ₃ :	xesi cacbonat
Pd(OAc) ₂ :	paladi(II) axetat
NaBH ₄ :	natri bohydrua
RuCl ₃ :	ruteni(III) clorua

Các điều kiện thử nghiệm chung

Các hợp chất trung gian và các hợp chất cuối cùng được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng một trong các công cụ sau: i) Hệ thống Biotage SP1 và mô-đun hộp Quad 12/25. ii) Công cụ sắc ký cột nhanh kết hợp ISCO. Nhãn silicagel và kích cỡ lỗ: i) KP-SIL 60 Å, cỡ hạt: 40-60 μM; ii) CAS đăng ký số: Silica Gel: 63231-67-4, cỡ hạt: 47-60 micron silicagel; iii) ZCX của Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, lỗ: 200-300 hoặc 300-400.

Các hợp chất trung gian và các hợp chất cuối cùng được tinh chế bằng HPLC điều chế trên cột pha đảo bằng cách sử dụng cột XBridgeTM Prep-C18 (5 μm, OBDTM 30 × 100 mm) cột hoặc cột SunFireTM Prep-C18 (5 μm, OBDTM 30 × 100 mm). Hệ thống tinh chế Waters AutoP (Cột: XBridgeTM Prep-C18, 30 × 100 mm, bộ điều khiển mẫu 2767, Bơm 2525, Bộ dò: Micromass ZQ và UV 2487, hệ dung môi: axetonitril và amoni

hydroxit 0,1% trong nước). Đối với việc tách không đối xứng SFC, các hợp chất trung gian được tách bằng cột không đối xứng (Daicel chiralpak IC, 5 μ m, 30 $\times$ 250 mm) sử dụng hệ thống Mettler Toledo SFC-Multigram III, hệ dung môi: 95% CO₂ và 5% IPA (TEA 0,5% trong IPA), áp suất ngược 100bar, UV dò tìm @ 254nm.

Phổ LC/MS của các hợp chất thu được bằng cách sử dụng LC/MS (Waters™ Alliance 2795- Micromass ZQ), các điều kiện LC/MS là như sau (thời gian vận hành 6 phút):

Điều kiện axit: A: 0,1% axit formic trong H₂O; B: 0,1% axit formic trong axetonitril;

Điều kiện bazơ: A: 0,1% NH₃·H₂O trong H₂O; B: axetonitril;

Điều kiện trung tính: A: H₂O; B: axetonitril.

Phổ khối (MS): thường chỉ có ion thể hiện khối lượng chất gốc được ghi nhận, và trừ khi có quy định khác, ion khối được nêu là ion khối dương (MH)⁺.

Phổ NMR thu được bằng cách sử dụng Bruker Avance 400 MHz.

Tinh thể đơn được gắn trong vòng và được làm mát đến 160 K trong dòng nitơ. Dữ liệu được thu trên nhiễu xạ kế Gemini R Ultra (Oxford Diffraction, UK) với bức xạ Cu-K-alpha (1,54178Å) và được xử lý bằng Crysalis-package. Giải pháp cấu trúc và tinh chỉnh được tiến hành bằng cách sử dụng phần mềm ShelXTL (Bruker AXS, Karlsruhe)

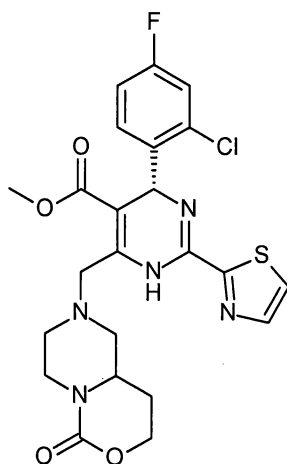
Các phản ứng được hỗ trợ vi sóng được tiến hành trong máy tổng hợp vi sóng Biotage Initiator Sixty.

Tất cả các phản ứng liên quan đến các chất phản ứng nhạy khí được tiến hành trong môi trường khí argon. Các chất phản ứng được sử dụng nguyên dạng từ các nhà cung cấp thương mại mà không cần tinh chế thêm trừ khi có quy định khác.

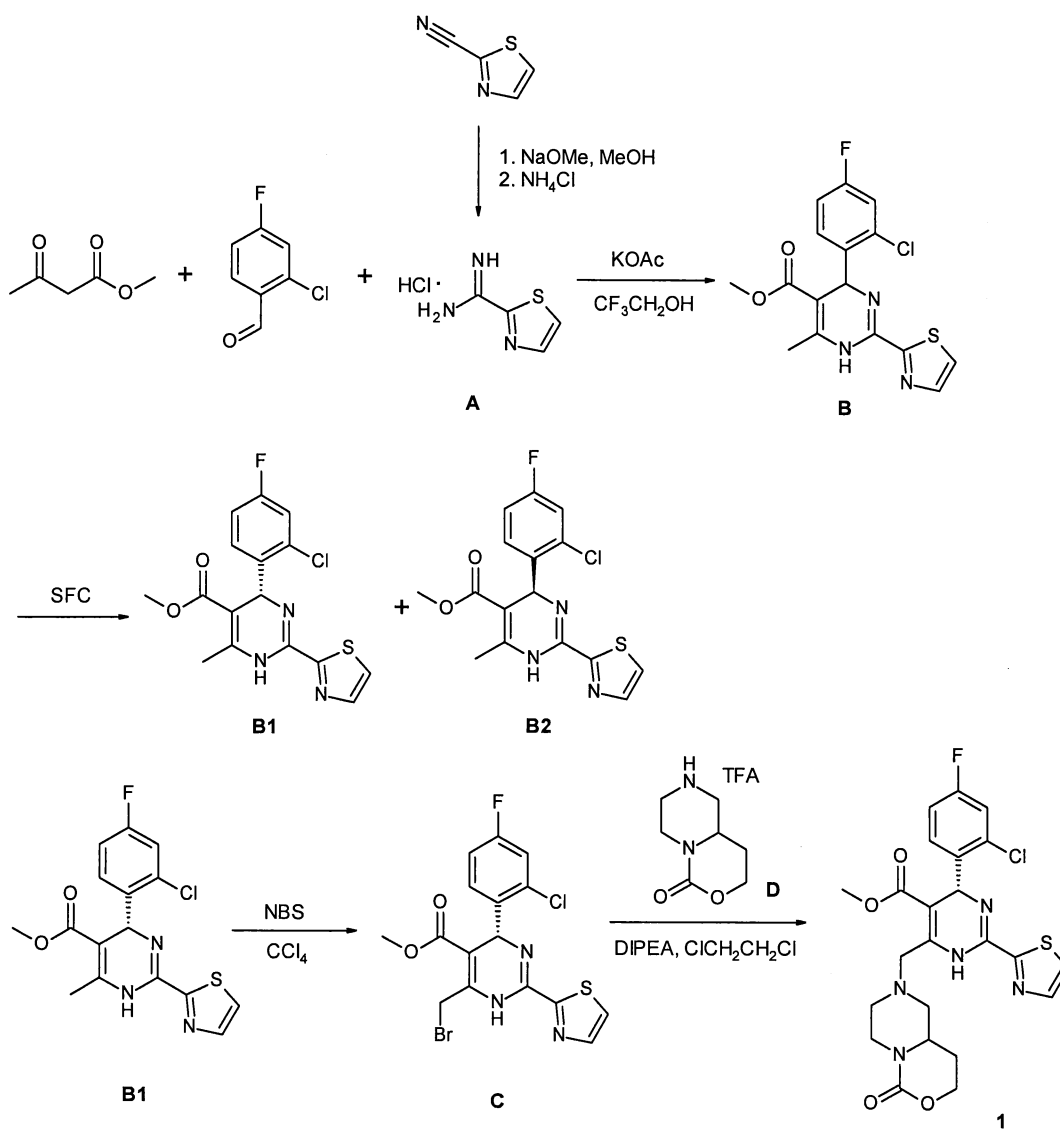
Sáng chế sẽ được hiểu một cách đầy đủ hơn bằng cách viện dẫn các ví dụ sau. Tuy nhiên, không nên hiểu các ví dụ này làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1:

Metyl (4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-[(6-oxo-1,3,4,8,9,9a-hexahydropyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-2-yl)methyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tổng hợp chung được thể hiện trong Sơ đồ 1. Phương pháp tổng hợp chi tiết được đề xuất trong Sơ đồ 2.



Điều chế hợp chất A:

Thêm từng giọt dung dịch của natri metoxit (0,74 g, 14 mmol) trong 10 mL metanol khô vào dung dịch đã khuấy của thiazol-2-cacbonitril (1,5 g, 14 mmol) trong 5 mL MeOH khô. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi nguyên liệu ban đầu biến mất. Sau đó, bổ sung amoni clorua (1,5 g, 28 mmol) thành một phần và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Nguyên liệu không tan được loại bỏ bằng cách lọc và phần dịch lọc được cô tạo ra thiazol-2-cacboxamidin hydroclorua (hợp chất A) dưới dạng chất rắn màu xám, chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: theo lý thuyết 128 (MH^+), theo thử nghiệm 128 (MH^+).

Điều chế hợp chất B:

Thêm kali axetat (0,20 g, 2,0 mmol) vào dung dịch đã khuấy của thiazol-2-cacboxamidin hydroclorua (0,13 g, 1,0 mmol), metyl axetoaxetat (0,12 g, 1,0 mmol) và 2-clo-4-flobenzaldehyt (0,16 g, 1,0 mmol) trong trifloetanol (8 mL). Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong 16 giờ. Sau đó nó được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn được hòa tan trong etyl axetat và sau đó rửa bằng nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat. Dung môi này được cô, và phần cặn này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột (etyl axetat /ete dầu mỏ theo tỷ lệ từ 1/4 đến 1/2) để tạo ra metyl este của axit 4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-metyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất B) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: theo lý thuyết (MH^+) 366, theo thử nghiệm (MH^+) 366.

Điều chế hợp chất B1:

Metyl este của axit (R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-metyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất B1) của chất đồng phân đối ảnh thu được qua việc tách không đối xứng SFC (SFC-Multigram; IC: 5 × 250 mm, 5 μ) của metyl este của axit 4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-metyl-2-oxazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất B) rửa giải bằng dung môi hỗn hợp của 85% CO₂ siêu tới hạn / 15% EtOH ở tốc độ 100 mL/phút. (-)-chất đồng phân đối ảnh B1 mong muốn được rửa giải trước (+)-chất đồng phân đối ảnh B2. Cấu hình tuyệt đối của (-)-chất đồng phân đối ảnh B1 được xác định bằng cách nghiên cứu nhiễu xạ tia X (Fig. 1).

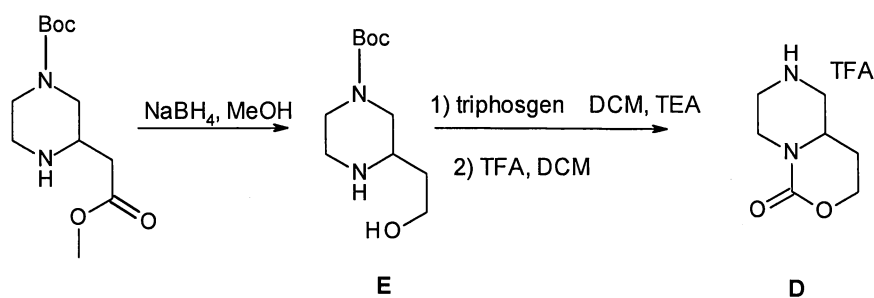
Hợp chất B1: $[\alpha]_D^{20}$ -55,0 (c 0,845, MeOH).

Hợp chất B2: $[\alpha]_D^{20}$ +44,6 (c 0,175, MeOH).

Điều chế hợp chất C:

Thêm NBS (0,20 g, 1,1 mmol) vào dung dịch đã khuấy của metyl este của axit (R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-metyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (0,37 g, 1,0 mmol) trong CCl_4 (5 mL) thành các phần. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dung môi này được loại bỏ trong chân không và phần cặn này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột tạo ra metyl este của axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: theo lý thuyết 445 (MH^+), theo thử nghiệm 445 (MH^+).

Điều chế hợp chất hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D):



Bước 1: Metyl 4-boc-piperazin-2-axetat (CAS số: 183742-33-8, Chemfinder) (1,0 g, 4 mmol) đã được hòa tan trong 10 mL MeOH, sau đó thêm từng phần NaBH_4 (1,5 g, 40 mmol) và khuấy qua đêm. Dung môi này được loại bỏ trong chân không và phần cặn được phân bố giữa hỗn hợp của EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được tách ra, và sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 và cô tạo ra tert-butyl este của axit 3-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-carboxylic dưới dạng dầu thô (hợp chất E), chất này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: tert-butyl este của axit 3-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-carboxylic (58 mg, 0,25 mmol) đã được hòa tan trong 4 mL diclometan và 1 mL DIPEA, và sau đó là thêm triphosgen (27 mg, 0,09 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút, và dung môi này được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong 3 mL diclometan và 1 mL TFA. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ, dung môi này được loại bỏ trong chân không tạo ra muối của axit hexahydro-

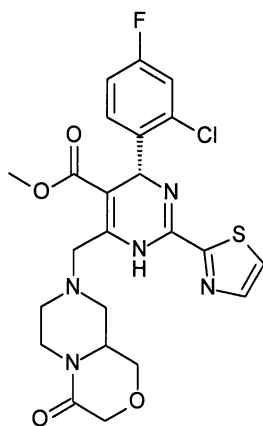
pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on triflo axetitic (hợp chất D) dưới dạng sản phẩm thô, chất này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. LC/MS: theo lý thuyết 157 (MH^+), theo thử nghiệm 157 (MH^+).

Điều chế Ví dụ 1:

Thêm từng giọt DIPEA (0,078 mL, 0,45 mmol) vào dung dịch đã khuấy của methyl este của axit (R)-6-bromomethyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylic (0,072 g, 0,16 mmol) và muối của axit hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on triflo axetitic (hợp chất D, dạng thô, 0,25 mmol) trong 1,2-dicloetan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi nguyên liệu ban đầu biến mất. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (50 mL) và rửa liên tiếp bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được tách ra và sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 . Dung môi này được cô trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra methyl (4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-[(6-oxo-1,3,4,8,9,9a-hexahydropyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-2-yl)methyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (Ví dụ 1) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (11 mg). 1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,97 (dd, $J = 3,01, 1,00$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 3,01$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,66, 6,15$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,78, 2,51$ Hz, 1H), 7,00 - 7,13 (m, 1H), 6,19 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H), 4,19 - 4,48 (m, 4H), 4,11 (d, $J = 16,06$ Hz, 1H), 3,76 - 3,94 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,18 - 3,31 (m, 2H), 2,37 - 2,80 (m, 3H), 2,11 - 2,30 (m, 1H), 1,90 (qdd, $J = 14,37, 14,37, 14,37, 9,22, 5,40$ Hz, 1 H). MS: theo lý thuyết 520 (MH^+), theo thử nghiệm 520 (MH^+).

Ví dụ 2:

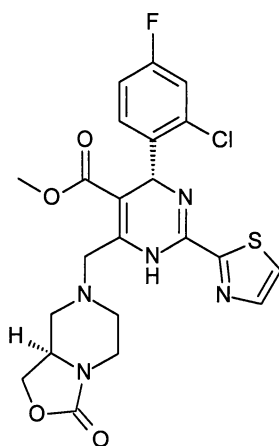
Methyl (4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-[(4-oxo-6,7,9,9a-tetrahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)methyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng 1,6,7,8,9,9a-hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-4-on (WuXi AppTec (Wuhan) Co., Ltd, catalô số: WX111240; để tổng hợp hợp chất này, xem tài liệu: Tang, Pengcho *et al.*, PCT Int. Appl., 2012019426) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 2 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (9 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,96 (d, $J = 3,14$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,14$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,72, 6,09$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,72, 2,57$ Hz, 1H), 6,96 - 7,12 (m, 1H), 6,18 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 4,46 - 4,66 (m, 1H), 4,05 - 4,22 (m, 3H), 3,77 - 4,05 (m, 3H), 3,53 - 3,73 (m, 4H), 2,94 - 3,13 (m, 2H), 2,81 - 2,94 (m, 1H), 2,15 - 2,52 (m, 2 H). MS: theo lý thuyết 520 (MH^+), theo thử nghiệm 520 (MH^+).

Ví dụ 3:

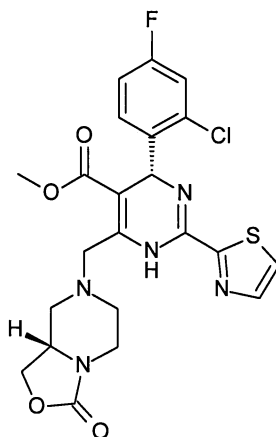
Metyl (4R)-6-[[[(8aR)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*S*)-4-*N*-Boc-2-hydroxymethyl-piperazin (CAS số: 314741-40-7, Bepharma) thay cho tert-butyl este của axit 3-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-carboxylic (hợp chất E). Hợp chất ở Ví dụ 3 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (21 mg). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,93 - 8,00 (m, 1H), 7,73 - 7,84 (m, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,66, 2,64 Hz, 1H), 7,00 - 7,12 (m, 1H), 6,15 - 6,22 (m, 1H), 4,42 - 4,57 (m, 1H), 4,25 (d, *J* = 16,81 Hz, 1H), 4,13 - 4,22 (m, 1H), 3,99 - 4,13 (m, 2H), 3,78 - 3,90 (m, 1H), 3,56 - 3,67 (m, 3H), 3,29 - 3,39 (m, 1H), 3,25 (d, *J* = 9,03 Hz, 1H), 2,96 (d, *J* = 11,04 Hz, 1H), 2,30 - 2,61 (m, 2 H). MS: theo lý thuyết 506 (MH⁺), theo thử nghiệm 506 (MH⁺).

Ví dụ 4:

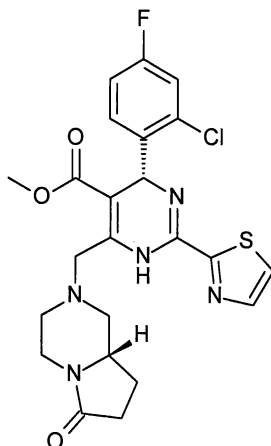
Metyl (4*R*)-6-[[[(8*aS*)-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahydro-1*H*-oxazolo[3,4-*a*]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



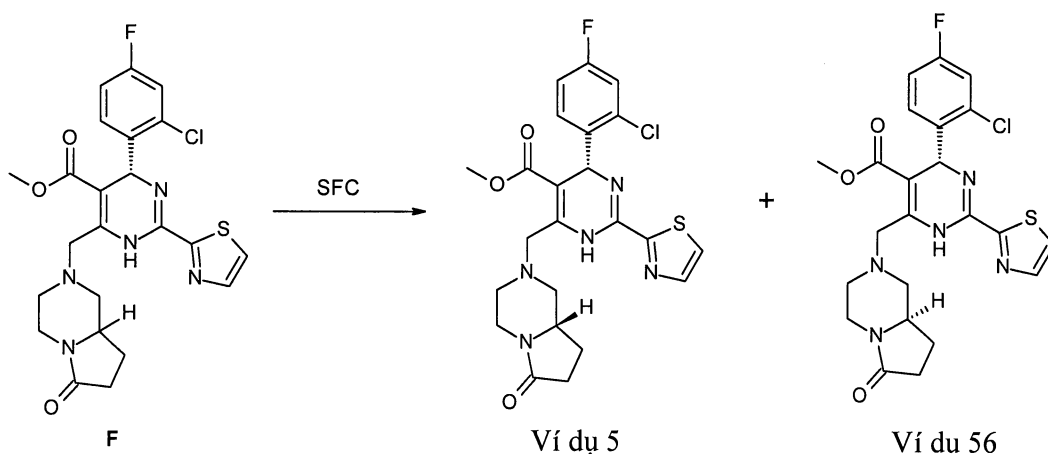
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-4-*N*-boc-2-hydroxymethyl-piperazin (CAS số: 278788-66-2, Bepharma) thay cho tert-butyl este của axit 3-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-carboxylic (hợp chất E). Hợp chất của ví dụ 4 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (20 mg). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,92 - 8,00 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 3,26 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,78, 6,02 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,66, 2,64 Hz, 1H), 7,01 - 7,12 (m, 1H), 6,14 - 6,21 (m, 1H), 4,46 (t, *J* = 8,53 Hz, 1H), 4,18 - 4,26 (m, 1H), 4,08 - 4,18 (m, 1H), 3,97 - 4,08 (m, 2H), 3,82 - 3,93 (m, 1H), 3,53 - 3,67 (m, 3H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,08 (d, *J* = 10,54 Hz, 2H), 2,46 - 2,60 (m, 1H), 2,28 - 2,44 (m, 1 H). MS: theo lý thuyết 506 (MH⁺), theo thử nghiệm 506 (MH⁺).

Ví dụ 5:

Metyl (4R)-6-[[[(8aS)-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



Hợp chất ở đề mục này được điều chế bằng việc tách không đối xứng SFC của metyl (4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-[(6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất F). Hợp chất của ví dụ 5 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (14 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,90 - 7,99 (m, 1H), 7,72 - 7,82 (m, 1H), 7,36 - 7,52 (m, 1H), 7,20 - 7,31 (m, 1H), 7,06 (td, $J = 8,41, 2,76$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,18 (d, $J = 17,07$ Hz, 1H), 3,97 - 4,04 (m, 2H), 3,86 - 3,97 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,21 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 3,03 - 3,16 (m, 1H), 2,83 - 2,95 (m, 1H), 2,36 - 2,56 (m, 2H), 2,19 - 2,35 (m, 3H), 1,66 - 1,82 (m, 1 H). MS: theo lý thuyết 504 (MH^+), theo thử nghiệm 504 (MH^+).

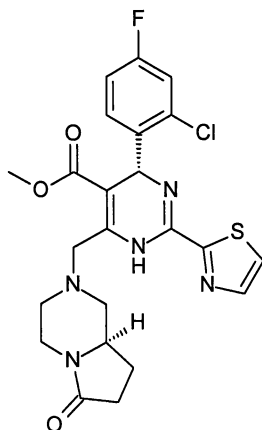


Điều chế metyl (4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-[(6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất F):

Hợp chất F được điều chế tương tự với hợp chất của ví dụ 1 bằng cách sử dụng hexahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6(2H)-on (CAS số: 117810-52-3, Bepfarm; để tổng hợp hợp chất này, xem tài liệu: Alvaro G., Large C. *PCT Int. Appl.*, 2008090115) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D).

Ví dụ 6:

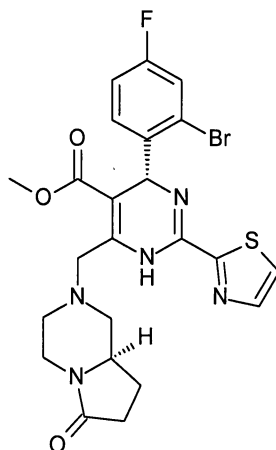
Metyl (4R)-6-[[[(8aR)-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



Hợp chất ở đề mục này được điều chế bằng việc tách không đối xứng SFC của metyl (4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-[(6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl)metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất F) trong Ví dụ 5. Hợp chất của ví dụ 6 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (14 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,87 - 8,01 (m, 1H), 7,71 - 7,81 (m, 1H), 7,36 - 7,49 (m, 1H), 7,19 - 7,29 (m, 1H), 7,06 (td, $J = 8,41, 2,51$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,11 - 4,21 (m, 1H), 4,06 (dd, $J = 12,55, 3,01$ Hz, 1H), 3,95 - 4,02 (m, 1H), 3,89 (dtd, $J = 10,73, 7,25, 7,25, 3,64$ Hz, 1H), 3,53 - 3,65 (m, 3H), 3,01 - 3,19 (m, 3H), 2,33 - 2,54 (m, 3H), 2,22 (dddd, $J = 13,08, 9,38, 7,65, 4,02$ Hz, 1H), 2,12 (t, $J = 10,92$ Hz, 1H), 1,61 - 1,76 (m, 1H). MS: theo lý thuyết 504 (MH^+), theo thử nghiệm 504 (MH^+).

Ví dụ 7:

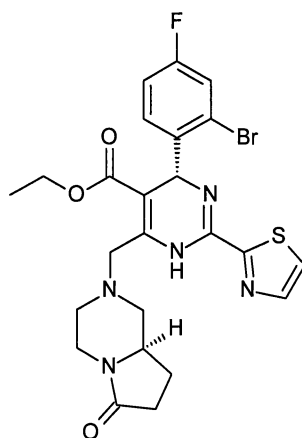
Metyl (4R)-6-[[[(8aR)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2-bromo-4-flobenzaldehyt và (8aR)-2,3,4,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-6-on (để tổng hợp hợp chất, xem tài liệu: Tang P., et al, *PCT Int. Appl.*, 2012019426) thay cho 2-clo-4-flobenzaldehyt và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 7 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (19 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,95 (d, $J = 3,26$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,01$ Hz, 1H), 7,35 - 7,48 (m, 2H), 7,11 (td, $J = 8,41, 2,76$ Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,09 - 4,19 (m, 1H), 4,05 (dd, $J = 12,80, 2,76$ Hz, 1H), 3,93 - 4,01 (m, 1H), 3,89 (dtd, $J = 10,63, 7,23, 7,23, 3,76$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,95 - 3,18 (m, 3H), 2,31 - 2,54 (m, 3H), 2,15 - 2,28 (m, 1H), 2,08 (t, $J = 10,92$ Hz, 1H), 1,61 - 1,75 (m, 1 H). MS: theo lý thuyết 548 (MH^+), theo thử nghiệm 548 (MH^+).

Ví dụ 8:

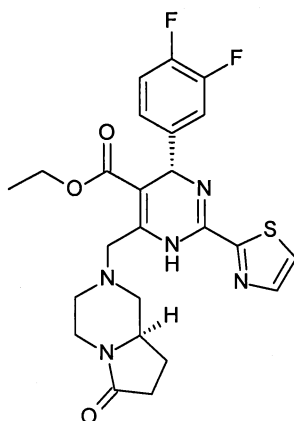
Etyl (4R)-6-[[[(8aR)-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl]metyl]-4-(2-bromo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2-bromo-4-flobenzaldehyt, etyl axetoaxetat và (8aR)-2,3,4,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrololo[1,2-a]pyrazin-6-on (để tổng hợp hợp chất, xem tài liệu: Tang P., et al, *PCT Int. Appl.*, 2012019426) thay cho 2-clo-4-flobenzaldehyt, metyl axetoaxetat và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 8 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (8 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,95 (d, $J = 3,01$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,26$ Hz, 1H), 7,36 - 7,53 (m, 2H), 7,12 (td, $J = 8,34, 2,64$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,11 - 4,17 (m, 1H), 4,05 (q, $J = 6,86$ Hz, 2H), 3,97 (d, $J = 16,81$ Hz, 1H), 3,83 - 3,93 (m, 1H), 2,94 - 3,19 (m, 3H), 2,30 - 2,53 (m, 3H), 2,22 (ddd, $J = 16,75, 12,86, 3,51$ Hz, 1H), 2,07 (t, $J = 10,67$ Hz, 1H), 1,61 - 1,75 (m, 1H), 1,15 (t, $J = 7,15$ Hz, 3 H). MS: theo lý thuyết 562 (MH^+), theo thử nghiệm 562 (MH^+).

Ví dụ 9:

Etyl (4S)-6-[[[(8aR)-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrololo[1,2-a]pyrazin-2-yl]metyl]-4-(3,4-diflophenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat

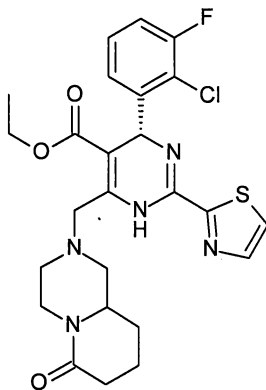


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng 3,4-diflobenzaldehyt, etyl axetoaxetat và (8aR)-2,3,4,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrololo[1,2-a]pyrazin-6-on (để tổng hợp hợp chất, xem tài liệu: Tang P., et al, *PCT Int. Appl.*, 2012019426) thay cho 2-clo-4-flobenzaldehyt, metyl axetoaxetat và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 9 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (11 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,94 - 8,05 (m, 1H), 7,81 (d, $J = 3,01$ Hz, 1H), 7,14 - 7,33 (m, 3H), 5,74 (s, 1H), 4,07 - 4,23 (m, 3H), 4,03 (dd, $J = 13,05, 2,51$ Hz, 1H), 3,83 - 3,94 (m, 2H), 3,09 (t, $J = 12,55$ Hz, 1H), 2,98 (d, $J = 10,54$ Hz, 2H), 2,28 - 2,52 (m, 3H), 2,20 (ddt, $J = 17,00, 9,29, 3,80, 3,80$ Hz, 1H),

2,05 (t, $J = 10,92$ Hz, 1H), 1,59 - 1,73 (m, 1H), 1,24 (t, $J = 7,15$ Hz, 3 H). MS: theo lý thuyết 502 (MH^+), theo thử nghiệm 502 (MH^+).

Ví dụ 10:

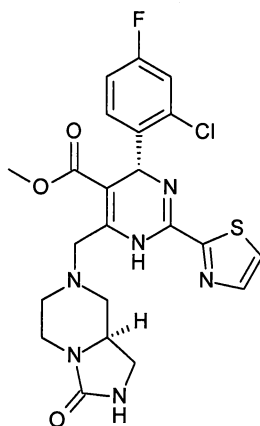
Etyl (4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-6-[(6-oxo-3,4,7,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl)metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



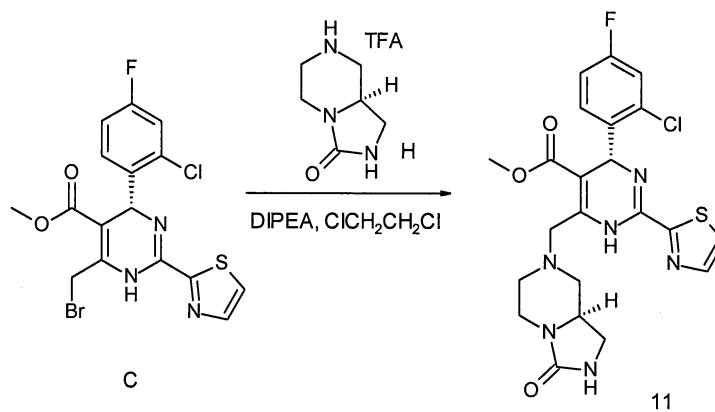
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2-clo,3-flobenzaldehyt, etyl axetoaxetat và 1,2,3,4,7,8,9,9a-octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-on muối hydroclorua (J & W Pharm Lab, CAS số: 151665-85-9; để tổng hợp hợp chất này, xem tài liệu: Ghelardini C. et al. *PCT Int. Appl.*, 2009103176) thay cho 2-clo-4-flobenzaldehyt, metyl axetoaxetat và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 10 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (6 mg). 1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,02 (d, $J = 3,26$ Hz, 1 H), 7,96 (d, $J = 3,26$ Hz, 1H), 7,23 - 7,38 (m, 2H), 7,10 - 7,21 (m, 1H), 6,23 (s, 1 H), 4,56 - 4,78 (m, 2H), 3,82 - 4,21 (m, 5H), 3,05 - 3,28 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 1,5-2,21 (m, 4 H), 1,21 (m, 3 H). MS: theo lý thuyết 532 (MH^+), theo thử nghiệm 532 (MH^+).

Ví dụ 11:

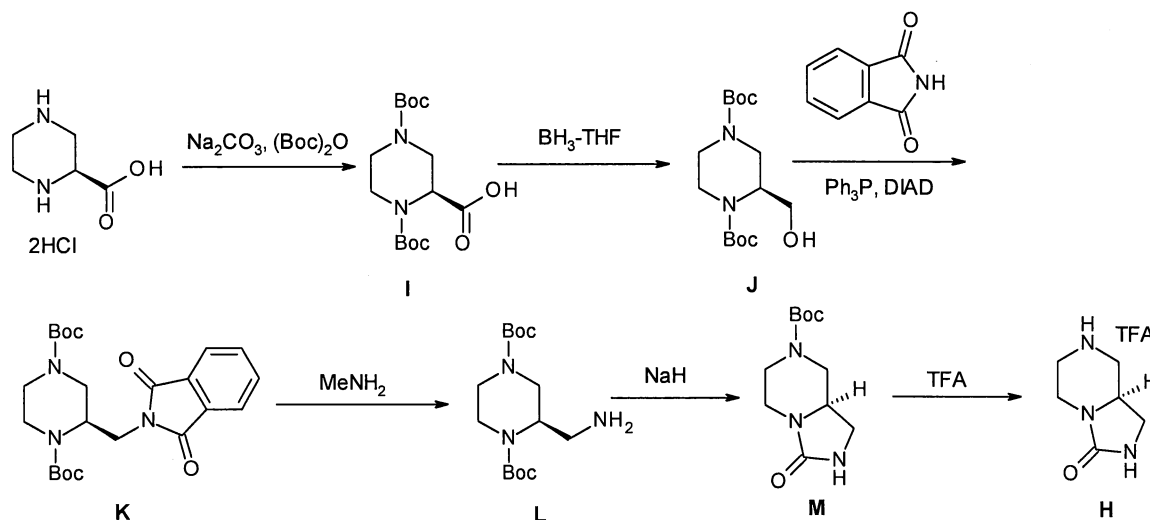
Metyl (4R)-6-[(8aR)-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl)metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (8aS)-2,5,6,7,8,8a-hexahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-3-on (hợp chất H) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 11 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (11 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,93 - 8,01 (m, 1H), 7,72 - 7,81 (m, 1H), 7,38 - 7,49 (m, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,66, 2,64$ Hz, 1H), 7,06 (td, $J = 8,47, 2,64$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,04 - 4,17 (m, 1H), 3,95 - 4,02 (m, 1H), 3,89 - 3,95 (m, 1H), 3,84 (dd, $J = 13,43, 2,38$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,53 (t, $J = 8,91$ Hz, 1H), 3,11 - 3,21 (m, 1H), 3,06 (dd, $J = 9,41, 4,64$ Hz, 1H), 2,92 (dd, $J = 9,79, 1,51$ Hz, 1H), 2,84 (dd, $J = 11,17, 2,64$ Hz, 1H), 2,38 (td, $J = 11,67, 3,51$ Hz, 1H), 2,19 - 2,29 (m, 1 H). MS: theo lý thuyết 505 (MH^+), theo thử nghiệm 505 (MH^+).



Điều chế (8aS)-2,5,6,7,8,8a-hexahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-3-on (hợp chất H):



Bước 1: Thêm muối dihydroclorua của axit (2S)-piperazin-2-carboxylic (30 g, 0,15 mol) vào dung dịch đã khuấy của Na_2CO_3 (118 g, 1,11 mol) trong nước (600 mL) ở 25°C , tiếp theo là di-*tert*-butyl dicacbonat (112 g, 0,56 mol) và tetrahydrofuran (300 mL). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong 20 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và dung dịch tạo ra được chiết bằng metyl *tert*-butyl ete (200 mL) ba lần để loại bỏ các loài không phân cực. Lớp chứa nước được làm lạnh xuống dưới 0°C và sau đó được xử lý bằng HCl 3,0 M cho đến khi đạt đến độ pH từ 2 đến 3. Sau đó, nó được chiết bằng etyl axetat (500 mL) ba lần. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 , và sau đó được lọc và cô trong chân không tạo ra hợp chất I (39 g).

Bước 2: Thêm từng giọt phức chất $\text{BH}_3\text{-THF}$ (240 mL, 0,24 mol) vào dung dịch của Hợp chất I (39 g, 0,12 mol) trong tetrahydrofuran (200 mL) ở 0°C trong môi trường N_2 . Sau đó, hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 2~3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng MeOH (100 mL) ở 0°C và dung dịch thu được được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan lại vào trong MeOH (200 mL) và dung dịch này được hồi lưu trong khoảng thời gian từ 3 đến 4 giờ. Sau đó, dung môi này được loại bỏ tạo ra sản phẩm thô (45 g). Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột trên silic oxit (ete dầu mỏ/EtOAc = 10:1 đến 1:1) tạo ra Hợp chất J (31 g).

Bước 3: Thêm dung dịch của diisopropyl azodicarboxylat (12,46 g, 61,63 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL) vào dung dịch của Hợp chất J (15 g, 47,41 mmol), Ph_3P (16,17 g, 61,63 mmol) và phthalimit (9,07 g, 61,63 mmol) trong tetrahydrofuran khan (230 mL) ở 10°C trong môi trường N_2 . Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ nữa

ở 10°C. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng 1N HCl (100 mL) và sau đó được chiết bằng EtOAc (300 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và sau đó cô trong chân không tạo ra sản phẩm thô (50 g). Sản phẩm thô được nghiền mịn với ete dầu mỏ/EtOAc (200 mL, V/V=5:1) tạo ra sản phẩm thô (25 g) với việc loại bỏ triphenylphosphin oxit và các tạp chất khác. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột trên silic oxit (ete dầu mỏ/EtOAc=20:1) thu được sản phẩm tinh khiết K (12 g) dưới dạng chất rắn màu trắng và một số hợp chất K không tinh khiết (4 g).

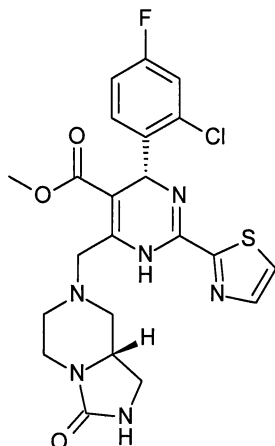
Bước 4: Thêm dung dịch rượu metylamin (85 mL) vào dung dịch đã khuấy của Hợp chất K (12 g, 26,9 mmol) trong etanol (85 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ nữa. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó cô. Phần cặn tạo ra đã được hòa tan trong nước (50 mL), sau đó được axit hóa đến độ pH= 3 bằng dung dịch HCl 1N, và sau đó được chiết bằng methyl-*tert*-butyl ete (50 mL) ba lần. Độ pH được điều chỉnh đến 10 bằng NaOH rắn và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (150 mL) ba lần. Lớp hữu cơ được làm khô và lọc và dung môi này được loại bỏ dưới áp suất giảm tạo ra Hợp chất L (6 g sản phẩm thô).

Bước 5: Thêm hợp chất L (6 g, 19 mmol, dạng thô) vào huyền phù đã khuấy của natri hydrua (1,0 g, 25 mmol) trong tetrahydrofuran (50 mL) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Và sau đó thêm NaH nữa (1,0 g, 25 mmol) vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong 1 giờ, phản ứng này được dừng bằng nước đá (100 mL) và sau đó được chiết bằng EtOAc (300 mL). Lớp hữu cơ được bốc hơi trong chân không tạo ra sản phẩm thô (5 g). Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột trên silicagel (EtOAc/MeOH = 200:1) tạo ra Hợp chất M (2,2 g, 40%).

Bước 6: Thêm từng giọt 10 mL TFA vào dung dịch đã khuấy của hợp chất M (2,2 g, 9,1 mmol) trong 30 mL của diclometan. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ, dung môi này được loại bỏ trong chân không tạo ra muối của axit (8aS)-2,5,6,7,8,8a-hexahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-3-on triflo axetic (hợp chất H) dưới dạng sản phẩm thô, chất này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 12:

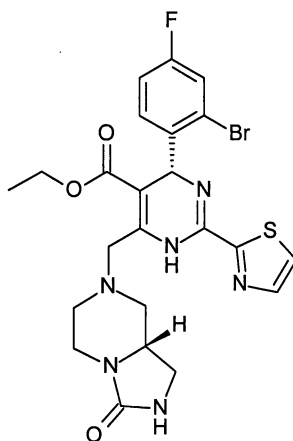
Metyl (4R)-6-[[[(8aS)-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]methyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 11 bằng cách sử dụng axit (2R)-piperazin-2-carboxylic thay cho axit (2S)-piperazin-2-carboxylic. Hợp chất của ví dụ 12 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (13 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,91 - 8,01 (m, 1H), 7,71 - 7,81 (m, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,66, 6,15$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,66, 2,64$ Hz, 1H), 7,05 (td, $J = 8,41, 2,51$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,12 (d, $J = 17,32$ Hz, 1H), 3,95 - 4,05 (m, 1H), 3,91 (d, $J = 17,32$ Hz, 1H), 3,77 (dd, $J = 13,18, 1,88$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,56 - 3,60 (m, 1H), 3,08 - 3,21 (m, 2H), 3,01 (dd, $J = 10,79, 2,76$ Hz, 1H), 2,74 (d, $J = 11,29$ Hz, 1H), 2,39 (t, $J = 10,92$ Hz, 1H), 2,24 (td, $J = 11,67, 3,26$ Hz, 1 H). MS: theo lý thuyết 505 (MH^+), theo thử nghiệm 505 (MH^+).

Ví dụ 13:

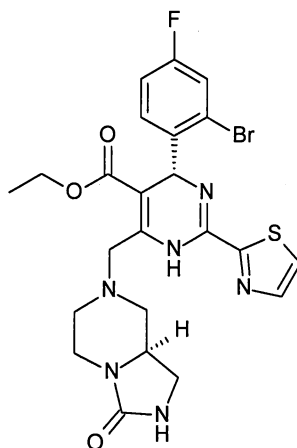
Etyl (4R)-6-[[[(8aS)-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]methyl]-4-(2-bromo-4-fluorophenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 11 bằng cách sử dụng 2-bromo-4-flobenzaldehyt và etyl axetoaxetat thay cho 2-clo-4-flobenzaldehyt và metyl axetoaxetat. Hợp chất của ví dụ 13 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (34 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,91 - 8,02 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 3,01$ Hz, 1H), 7,34 - 7,53 (m, 2H), 7,12 (td, $J = 8,41, 2,76$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,15 - 4,31 (m, 1H), 3,93 - 4,13 (m, 4H), 3,76 - 3,89 (m, 1H), 3,61 (t, $J = 8,91$ Hz, 1H), 3,07 - 3,25 (m, 3H), 2,83 - 3,03 (m, 1H), 2,55 (br. s., 1H), 2,40 (br. s., 1H), 1,14 (t, $J = 7,15$ Hz, 3 H). MS: theo lý thuyết 563 (MH^+), theo thử nghiệm 563 (MH^+).

Ví dụ 14:

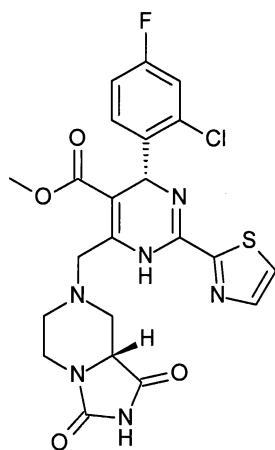
Etyl (4R)-6-[[[(8aR)-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-bromo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



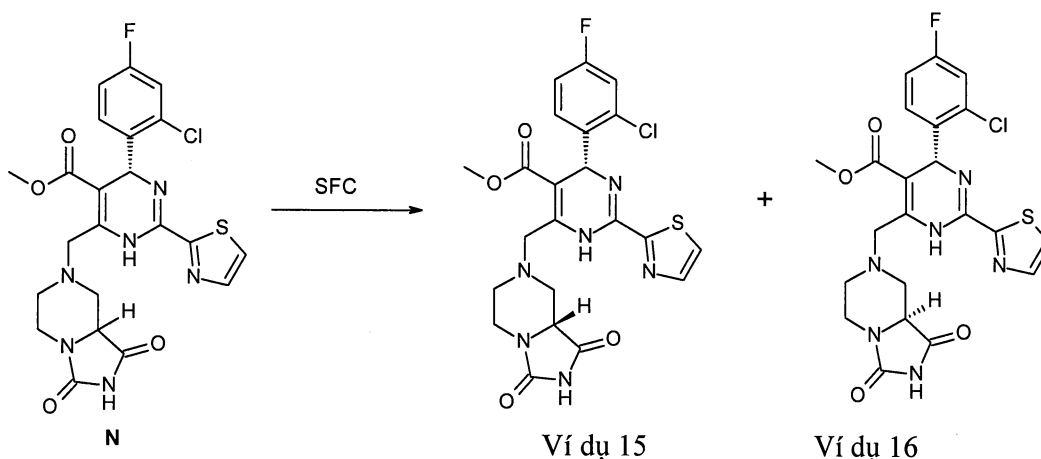
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 12 bằng cách sử dụng 2-bromo-4-flobenzaldehyt và etyl axetoaxetat thay cho 2-clo-4-flobenzaldehyt và metyl axetoaxetat. Hợp chất của ví dụ 14 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (34 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,92 - 8,01 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 3,26$ Hz, 1H), 7,35 - 7,56 (m, 2H), 7,12 (td, $J = 8,41, 2,76$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,17 - 4,32 (m, 1H), 3,96 - 4,16 (m, 4H), 3,89 (dd, $J = 13,55, 2,51$ Hz, 1H), 3,49 - 3,64 (m, 1H), 3,17 - 3,28 (m, 1H), 2,97 - 3,17 (m, 3H), 2,31 - 2,68 (m, 2H), 1,14 (t, $J = 7,15$ Hz, 3 H). MS: theo lý thuyết 563 (MH^+), theo thử nghiệm 563 (MH^+).

Ví dụ 15:

Metyl (4R)-6-[[[(8aR)-1,3-dioxo-5,6,8,8a-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



Hợp chất ở đề mục này được điều chế bằng việc tách không đối xứng SFC của methyl (4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-[(1,3-dioxo-5,6,8,8a-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl)methyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất N). Hợp chất của ví dụ 15 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (11 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,89 - 7,97 (m, 1H), 7,71 - 7,81 (m, 1H), 7,38 - 7,53 (m, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,78, 2,76$ Hz, 1H), 7,07 (td, $J = 8,41, 2,76$ Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,28 - 4,40 (m, 1H), 4,15 - 4,26 (m, 1H), 3,92 - 4,07 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,36 (d, $J = 4,77$ Hz, 1H), 3,20 - 3,29 (m, 1H), 2,78 - 2,86 (m, 1H), 2,42 (t, $J = 11,17$ Hz, 1H), 2,29 (td, $J = 11,86, 3,64$ Hz, 1 H). MS: theo lý thuyết 519 (MH^+), theo thử nghiệm 519 (MH^+).



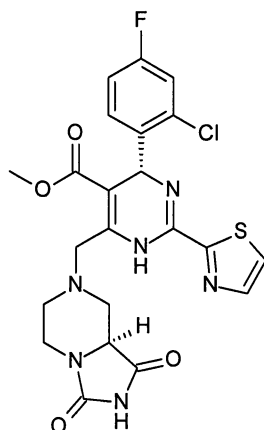
Điều chế methyl (4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-[(1,3-dioxo-5,6,8,8a-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl)methyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất N):

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng 6,7,8,8a-tetrahydro-5H-imidazo[1,5-a]pyrazin-1,3-dion (để tổng hợp hợp chất này, xem

tài liệu: WO2010/23480) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D).

Ví dụ 16:

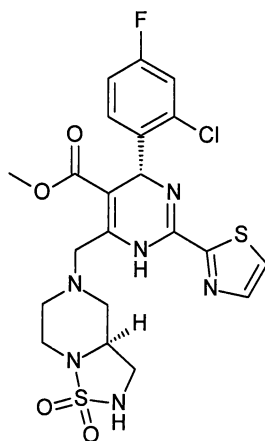
Metyl (4R)-6-[[[(8aS)-1,3-dioxo-5,6,8,8a-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



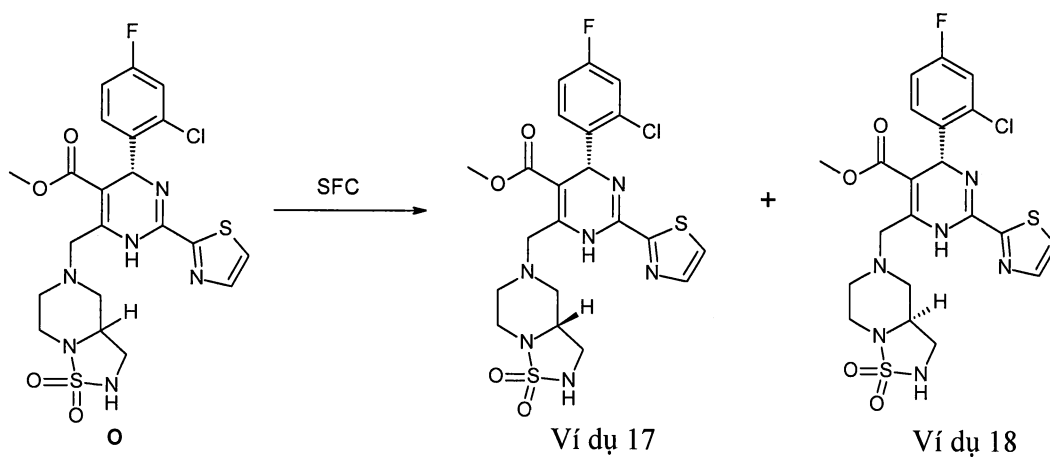
Hợp chất ở đề mục này được điều chế bằng việc tách không đối xứng SFC của methyl (4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-[(1,3-dioxo-5,6,8,8a-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl)metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất N) trong Ví dụ 15. Hợp chất của ví dụ 16 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (10 mg). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,90 - 7,97 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,26 Hz, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,78, 2,76 Hz, 1H), 7,06 (td, *J* = 8,41, 2,76 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,24 - 4,36 (m, 1H), 4,13 - 4,22 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 13,43, 2,89 Hz, 1H), 3,98 - 4,06 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (td, *J* = 12,67, 3,76 Hz, 1H), 3,18 (dd, *J* = 11,04, 4,27 Hz, 1H), 2,97 - 3,04 (m, 1H), 2,44 (td, *J* = 11,80, 3,76 Hz, 1H), 2,29 (t, *J* = 11,17 Hz, 1 H). MS: theo lý thuyết 519 (MH⁺), theo thử nghiệm 519 (MH⁺).

Ví dụ 17:

Metyl (4R)-6-[[[(3aS)-1,1-dioxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-[1,2,5]thiadiazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



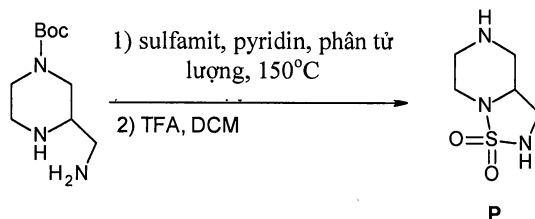
Hợp chất ở đề mục này được điều chế bằng việc tách không đối xứng SFC của methyl (4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-[(1,1-dioxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-[1,2,5]thiadiazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl)metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất O). Hợp chất của ví dụ 17 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (14 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,93 - 8,00 (m, 1H), 7,77 (d, $J = 3,01$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,78, 6,02$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,66, 2,64$ Hz, 1H), 7,06 (td, $J = 8,41, 2,76$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,12 - 4,26 (m, 1H), 3,97 - 4,10 (m, 1H), 3,58 - 3,70 (m, 4H), 3,42 - 3,55 (m, 2H), 3,03 - 3,20 (m, 4H), 2,63 - 2,76 (m, 1H), 2,42 (t, $J = 10,54$ Hz, 1 H). MS: theo lý thuyết 541 (MH^+), theo thử nghiệm 541 (MH^+).



Điều chế methyl (4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-[(1,1-dioxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-[1,2,5]thiadiazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl)metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất O):

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hexahydro-1-thia-2,5,7a-triaza-inden 1,1-dioxit (hợp chất P) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D).

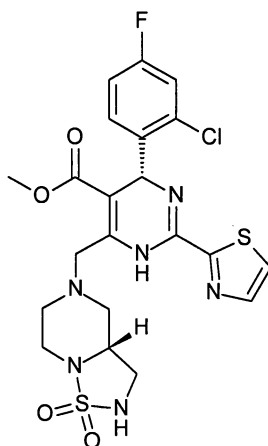
Điều chế hexahydro-1-thia-2,5,7a-triaza-inden 1,1-dioxit (hợp chất P):



Thêm sulfamit (1,5 mmol) vào dung dịch đã khuấy của *tert*-butyl este của axit 3-aminometyl-piperazin-1-carboxylic (CAS số: 1376099-80-7, Bepharma) (215 mg, 1,0 mmol) trong 2 mL pyridin. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 150°C trong 6 giờ trong vi sóng. Dung môi này được loại bỏ trong chân không, và phần cặn được hòa tan trong 3 mL diclometan và 1 mL TFA. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ, và dung môi này được loại bỏ trong chân không tạo ra hợp chất P thô, chất này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. LC/MS: theo lý thuyết 178 (MH⁺), theo thử nghiệm 178(MH⁺).

Ví dụ 18:

Metyl (4R)-6-[[[(3aR)-1,1-dioxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-[1,2,5]thiadiazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat

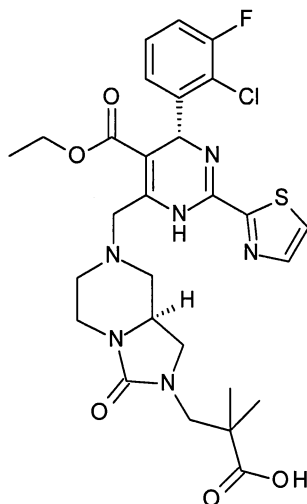


Hợp chất ở đề mục này được điều chế bằng việc tách không đối xứng SFC của metyl (4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-[(1,1-dioxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-[1,2,5]

thiadiazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl)methyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất O) trong Ví dụ 17. Hợp chất của ví dụ 18 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (28 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,97 (d, $J = 3,26$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 3,26$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,78, 6,02$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,78, 2,51$ Hz, 1H), 7,07 (td, $J = 8,41, 2,76$ Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,32 (d, $J = 16,81$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J = 16,81$ Hz, 1H), 3,67 - 3,81 (m, 1H), 3,58 - 3,66 (m, 3H), 3,46 - 3,58 (m, 2H), 3,29 - 3,31 (m, 1H), 3,23 (dd, $J = 9,79, 8,78$ Hz, 1H), 3,02 - 3,19 (m, 2H), 2,69 (q, $J = 10,79$ Hz, 2 H). MS: theo lý thuyết 541 (MH^+), theo thử nghiệm 541 (MH^+).

Ví dụ 19:

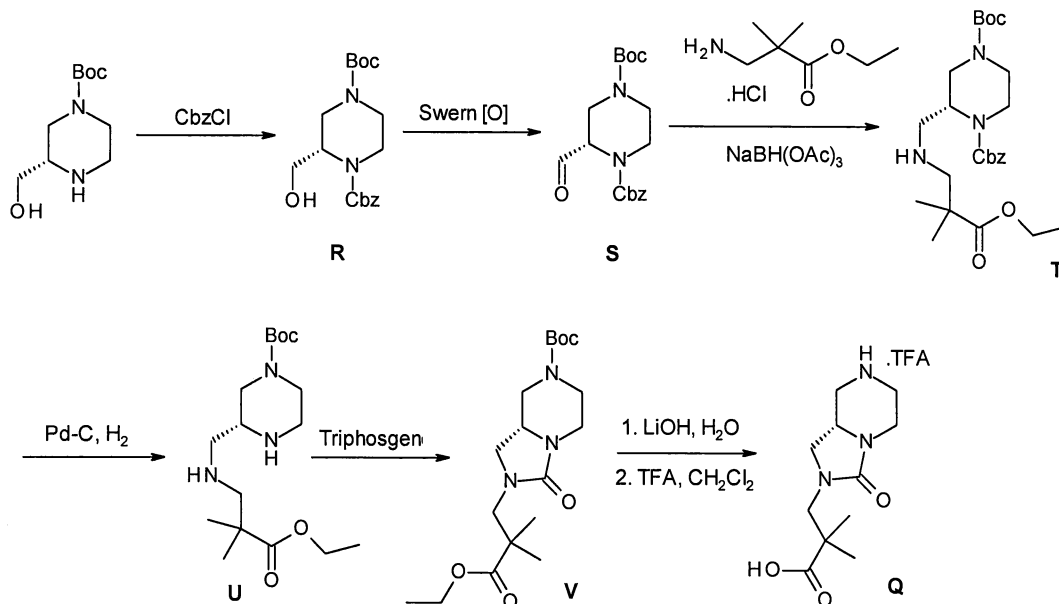
Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2-clo,3-flobenzaldehyt, etyl axetoaxetat và axit 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo [1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic (hợp chất Q) thay cho 2-clo-4-flobenzaldehyt, metyl axetoaxetat và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 19 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (12 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,92 - 8,02 (m, 1H), 7,70 - 7,80 (m, 1H), 7,21 - 7,36 (m, 2H), 7,10 - 7,21 (m, 1H), 6,19 - 6,28 (m, 1H), 3,99 - 4,14 (m, 3H), 3,81 - 3,96 (m, 3H), 3,47 - 3,56 (m, 1H), 3,38 - 3,44 (m, 1H), 3,27 - 3,32 (m, 1H), 3,15 - 3,25 (m, 1H), 3,07 - 3,14 (m, 1H), 2,79 - 2,96 (m, 2H), 2,30 - 2,41 (m, 1H), 2,13 - 2,23 (m,

1H), 1,20 (d, $J = 2,76$ Hz, 6H), 1,13 (m, 3H). MS: theo lý thuyết 619 (MH^+), theo thử nghiệm 619 (MH^+).

Điều chế axit 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimethyl-propanoic (hợp chất Q):



Bước 1: Thêm từng giọt benzyl cloformat (7,13 g, 41,7 mmol) vào dung dịch đã khuấy của (R)-4-N-boc-2-hydroxymethyl-piperazin (CAS số: 314741-40-7, Bepham; để tổng hợp hợp chất này, xem tài liệu: Gao H., Renslo A. R. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 8591-8592) (6 g, 27,8 mmol) trong $NaHCO_3$ bão hòa (45 mL) và EtOAc (45 mL) ở $0^\circ C$. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (60 mL), và lớp hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (35 mL). Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và dung dịch này được cô tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột trên silic oxit (Ete dầu mỏ: EtOAc = 10:1 đến 1:1) tạo ra Hợp chất R (6,7 g).

Bước 2: Thêm từng giọt dimetyl sulfoxit (4,47 g, 57,3 mmol) vào dung dịch đã khuấy của oxalyl clorua (3,64 g, 28,65 mmol) trong diclometan khan (80 mL) ở $-78^\circ C$. Sau 10 phút, thêm từng giọt dung dịch của Hợp chất R (6,7 g, 19,1 mmol) trong diclometan (20 mL). Sau đó hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở $-78^\circ C$, thêm N,N-diisopropyletylamin (14,78 g, 114,6 mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được làm ấm từ từ đến $0^\circ C$ trong hơn 30 phút, hỗn

hợp này được pha loãng bằng diclometan (80 mL), rửa bằng dung dịch nước axit xitric 5% (10 mL), nước muối và sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau khi lọc, hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô S (7 g).

Bước 3: Thêm DIPEA (2,6 g, 27,3 mmol) vào dung dịch đã khuấy của muối etyl 3-amino-2,2-dimetyl-propanoat hydroclorua (3,4 g, 18,6 mmol) trong DCM khan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó thêm hợp chất S (7 g, 20 mmol), tiếp theo là $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6,3 g, 29,8 mmol) và AcOH (1,5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nước (100 mL) và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (100 mL). Lớp hữu cơ được làm khô và cô trong chân không đến khô tạo ra hợp chất thô T (7,3 g).

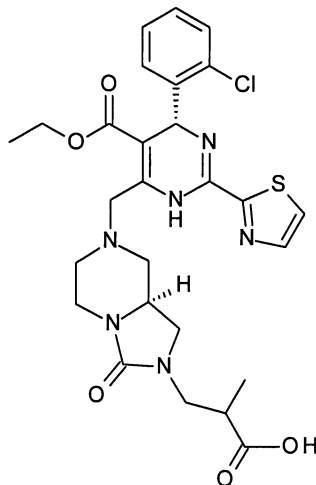
Bước 4: Thêm Pd/C (1 g) vào dung dịch của Hợp chất T (3,3 g, 6,9 mmol) trong EtOH (100 mL). Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 3 giờ trong môi trường hydro (50 Psi). Hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần dịch lọc được cô trong chân không thu được Hợp chất U (1,8 g).

Bước 5: Thêm *N,N*-diisopropyletylamin (3,4 g, 26,2 mmol) vào dung dịch của Hợp chất U (1,8 g, 5,24 mmol) trong diclometan khan (60 mL) ở 0°C. Sau đó là thêm triphosgen (783 mg, 2,62 mmol) ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 15°C trong 16 giờ. Thêm nước (50 mL) và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (60 mL), và sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 . Dung môi này được loại bỏ trong chân không tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột trên silic oxit (ete dầu mỏ: EtOAc=5:1 đến 1:1) thu được Hợp chất V (1,3 g).

Bước 6: Thêm dung dịch của $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (215 mg, 5,10 mmol) trong H_2O (1 mL) vào dung dịch đã khuấy của Hợp chất V (240 mg, 0,64 mmol) trong THF (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, nó được axit hóa đến độ pH từ 3 đến 4 bằng HCl 1N ở 0°C. Hỗn hợp này sau đó cô và được làm khô bằng sôi bằng toluen tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này đã được hòa tan trong diclometan (2 mL) và được xử lý bằng axit trifloaxetic (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dung môi này được loại bỏ trong chân không tạo ra axit 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic (hợp chất Q), axit này được sử dụng trực tiếp.

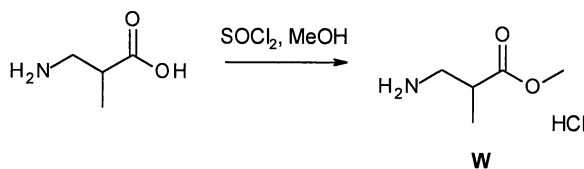
Ví dụ 20:

Axit 3-[(8a*S*)-7-[[[(4*R*)-4-(2-clophenyl)-5-etoxyacarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrazin-2-yl]-2-metyl-propanoic



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 19 bằng cách sử dụng 2-clobenzaldehyt và muối metyl 3-amino-2-metyl-propanoat hydroclorua (hợp chất W) thay cho 2-clo-4-flobenzaldehyt và muối etyl 3-amino-2,2-dimetyl-propanoat hydroclorua. Hợp chất của ví dụ 20 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (20 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,96 (d, $J = 3,01$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 3,01$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 7,78$ Hz, 2H), 7,14 - 7,36 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,97 - 4,16 (m, 3H), 3,79 - 3,97 (m, 3H), 3,43 - 3,59 (m, 2H), 3,26 - 3,43 (m, 2H), 3,05 - 3,26 (m, 2H), 2,80 - 2,99 (m, 2H), 2,65 - 2,80 (m, 1H), 2,35 (t, $J = 10,79$ Hz, 1H), 2,19 (q, $J = 10,46$ Hz, 1H), 1,06 - 1,24 (m, 5 H). MS: theo lý thuyết 587 (MH^+), theo thử nghiệm 587 (MH^+).

Điều chế muối metyl 3-amino-2-metyl-propanoat hydroclorua (hợp chất W):

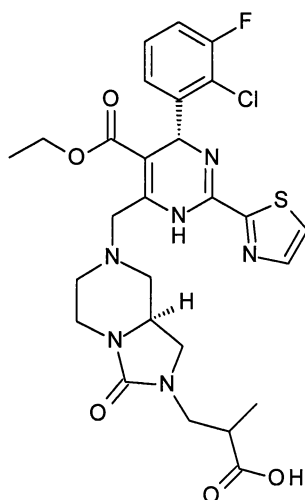


Thêm từng giọt SOCl_2 (6,17 g, 52,8 mmol) vào dung dịch của axit DL-3-aminoisobutyric (CAS số: 144-90-1, Aldrich) (2,7 g, 26,4 mmol) trong MeOH (50 mL) ở 0°C trong môi trường N_2 . Phản ứng này được hồi lưu trong 18 giờ. Dung môi này được

loại bỏ trong chân không tạo ra hợp chất thô W, chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Ví dụ 21:

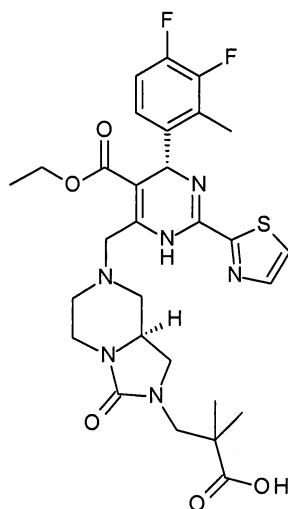
Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2-metyl-propanoic



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 19 bằng cách sử dụng muối methyl 3-amino-2-metyl-propanoat hydroclorua (hợp chất W) thay cho muối ethyl 3-amino-2,2-dimetyl-propanoat hydroclorua. Hợp chất của ví dụ 21 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (10 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,96 (d, $J = 3,26$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,26$ Hz, 1H), 7,21 - 7,36 (m, 2H), 7,10 - 7,21 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,98 - 4,17 (m, 3H), 3,79 - 3,98 (m, 3H), 3,42 - 3,58 (m, 2H), 3,24 - 3,42 (m, 2H), 3,08 - 3,24 (m, 2H), 2,79 - 2,96 (m, 2H), 2,73 (ddt, $J = 10,63, 7,00, 3,73, 3,73$ Hz, 1H), 2,30 - 2,43 (m, 1H), 2,13 - 2,27 (m, 1H), 1,08 - 1,24 (m, 5 H). MS: theo lý thuyết 605 (MH^+), theo thử nghiệm 605 (MH^+).

Ví dụ 22:

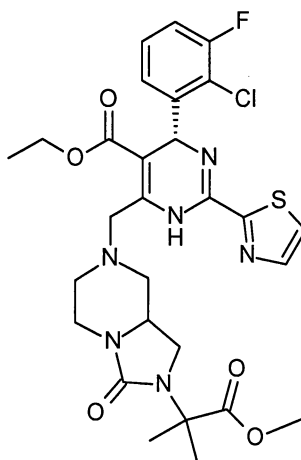
Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-etoxyacarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 19 bằng cách sử dụng 2-metyl-3,4-diflobenzaldehyt thay cho 2-clo-4-flobenzaldehyt. Hợp chất của ví dụ 22 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (2 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,88 - 8,00 (m, 1H), 7,69 - 7,80 (m, 1H), 6,95 - 7,13 (m, 2H), 5,88 - 5,99 (m, 1H), 4,03 - 4,16 (m, 2H), 3,79 - 3,97 (m, 3H), 3,47 - 3,54 (m, 1H), 3,36 - 3,44 (m, 2H), 3,28 - 3,31 (m, 1 H), 3,07 - 3,24 (m, 2H), 2,76 - 2,94 (m, 2H), 2,57 (d, $J = 2,26$ Hz, 3H), 2,31 - 2,42 (m, 1H), 2,12 - 2,22 (m, 1H), 1,10 - 1,24 (m, 9 H). MS: theo lý thuyết 617 (MH^+), theo thử nghiệm 617 (MH^+).

Ví dụ 23:

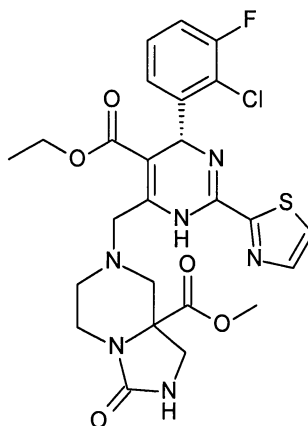
Etyl (4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-6-[[2-(2-metoxi-1,1-dimetyl-2-oxo-etyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 19 bằng cách sử dụng muối methyl 3-amino-2-methyl-propanoat hydroclorua thay cho muối ethyl 3-amino-2,2-dimethyl-propanoat hydroclorua. Hợp chất của ví dụ 23 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (4 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,94 - 8,03 (m, 1H), 7,72 - 7,82 (m, 1H), 7,22 - 7,38 (m, 2H), 7,11 - 7,20 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,10 - 4,22 (m, 1H), 3,85 - 4,02 (m, 2H), 3,76 - 3,84 (m, 1H), 3,74 (d, $J = 1,00$ Hz, 2H), 3,59 - 3,71 (m, 1H), 3,12 - 3,30 (m, 2H), 2,76 - 3,03 (m, 2H), 2,20 - 2,52 (m, 2H), 1,50 (t, $J = 7,78$ Hz, 6H), 1,14 (t, $J = 7,03$ Hz, 3 H). MS: theo lý thuyết 619 (MH^+), theo thử nghiệm 619 (MH^+).

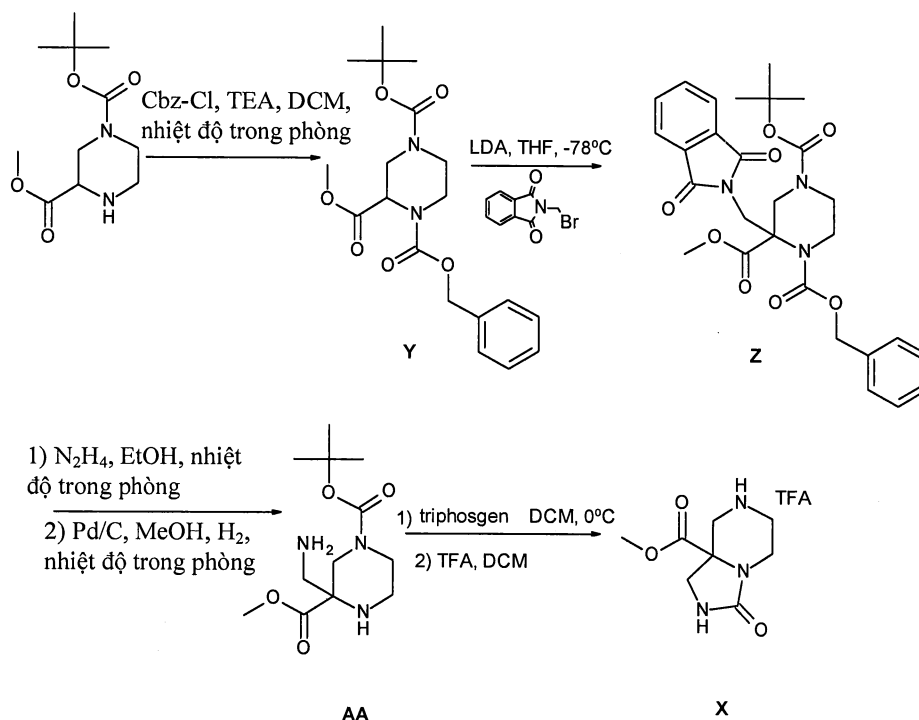
Ví dụ 24:

Methyl 7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-2,5,6,8-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8a-carboxylat



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2-clo,3-flobenzaldehyt, ethyl axetoaxetat và methyl 3-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8a-carboxylat (hợp chất X) thay cho 2-clo-4-flobenzaldehyt, methyl axetoaxetat và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 24 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (5 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,96 (d, $J = 3,26$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,26$ Hz, 1H), 7,27 - 7,35 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,97 - 4,14 (m, 3H), 3,87 - 3,95 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,46 (d, $J = 9,79$ Hz, 2H), 3,35 - 3,42 (m, 2H), 2,87 - 2,99 (m, 1H), 2,45 - 2,55 (m, 1H), 2,29 - 2,42 (m, 1H), 1,12 (t, $J = 7,15$ Hz, 3 H). MS: theo lý thuyết 577 (MH^+), theo thử nghiệm 577 (MH^+).

Điều chế methyl 3-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8a-carboxylat (hợp chất X):



Bước 1: 1-tert-butyl este 3-metyl este của axit piperazin-1,3-dicarboxylic (244 mg, 1,0 mmol) đã được hòa tan trong 5 mL diclometan, tiếp theo là bổ sung liên tiếp TEA (202 mg, 2,0 mmol) và benzyl cloformat (170 mg, 1,0 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó phản ứng này được khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp này được pha loãng bằng diclometan, và sau đó rửa bằng nước và nước muối. Dung môi này được cô tạo ra hợp chất thô Y, chất này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: 1-benzyl este 4-tert-butyl este 2-metyl este của axit piperazin-1,2,4-tricarboxylic (hợp chất Y) từ bước trên đã được hòa tan trong 5 mL THF ở -78°C, sau đó thêm từng giọt LDA (2 M, 1 mL, 2 mmol). Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở -78°C, thêm 2-bromometyl-isoindol-1,3-dion (239 mg, 1 mmol) trong 2 mL THF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Dung môi này được loại bỏ trong chân không và phần cặn được nghiền mịn với ete dầu mỏ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và sau đó làm khô trong chân không tạo ra Hợp chất Z.

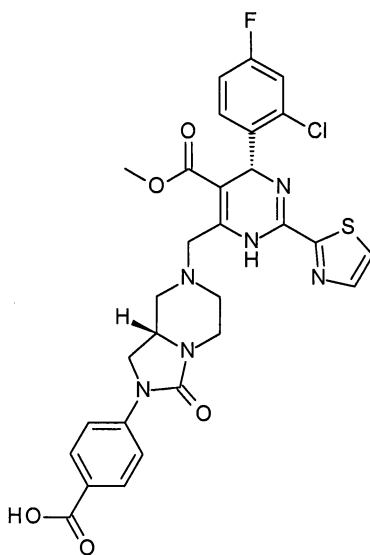
Bước 3: 1-benzyl este 4-tert-butyl este 2-metyl este của axit của axit 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl)-piperazin-1,2,4-tricarboxylic (hợp chất Z) từ Bước 2 đã được hòa tan trong 3 mL dung dịch EtOH và 1 mL dung dịch N_2H_4 . Hỗn hợp phản ứng

này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn này được lọc ra và phần dịch lọc được cô trong chân không. Dầu thô được hòa tan trong 10 mL MeOH và khuấy với 50 mg Pd/C trong môi trường H₂ qua đêm. Sau khi lọc, dung môi này được cô trong chân không tạo ra 100 mg hợp chất thô AA dưới dạng dầu, chất này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Bước 4: 1-tert-butyl este 3-metyl este của axit 3-aminometyl-piperazin-1,3-dicarboxylic (hợp chất AA) từ Bước 3 đã được hòa tan trong 4 mL diclometan và 1mL DIPEA, sau đó thêm triphosgen (108 mg, 0,36 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút, dung môi này được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong 3 mL diclometan và 1 mL TFA. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và dung môi này được loại bỏ trong chân không tạo ra hợp chất thô X, chất này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 25:

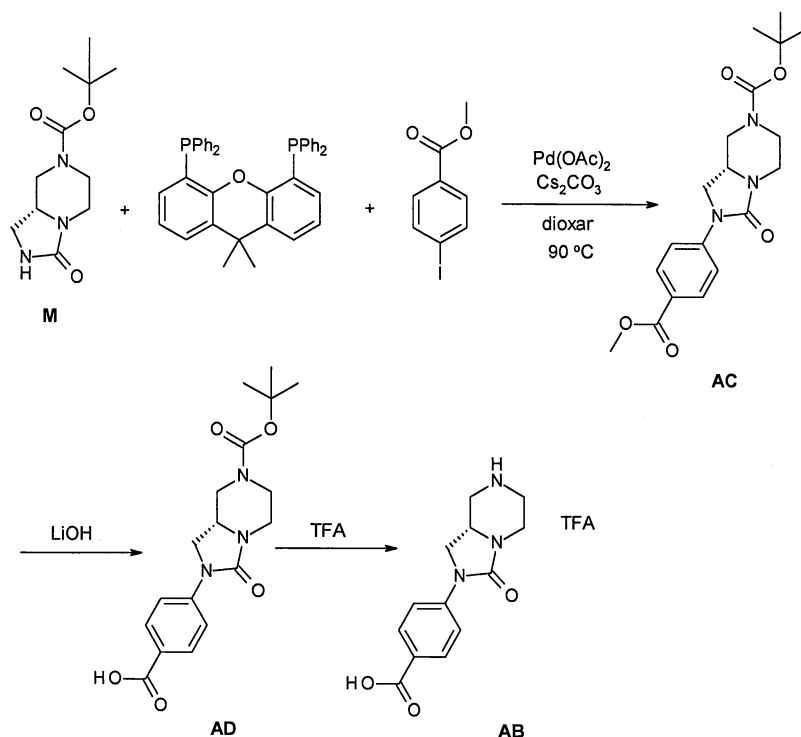
Metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(4-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng axit 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]benzoic (hợp chất AB) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 25 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (45 mg). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄)

d ppm 7,93-8,06 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 7,64-7,75 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,22 (d, 1H), 3,95-4,15 (m, 4H), 3,53-3,66 (m, 4H), 3,29 (d, 1H), 3,09 (d, 2H), 3,03-3,17 (m, 2H), 2,50-2,63 (m, 1H), 2,35 (br. s., 1H). MS: theo lý thuyết 625 (MH⁺), theo thử nghiệm 625 (MH⁺).

Điều chế axit 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]benzoic (hợp chất AB):



Bước 1: Hỗn hợp của *tert*-butyl (8aR)-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-carboxylat (hợp chất M, 200 mg, 0,83 mmol), xantphos (46 mg, 0,08 mmol), Cs₂CO₃ (378 mg, 1,16 mmol), Pd(OAc)₂ (18 mg, 0,08 mmol) và metyl este của axit 4-iodo-benzoic (282 mg, 1,08 mmol) trong dioxan (6 mL) đã được loại khí ba lần bằng môi trường argon. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút trong môi trường argon, và sau đó được gia nhiệt ở 90°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (20 mL), và lọc qua xelit. Phần dịch lọc được cô và được tinh chế trên silicagel tạo ra Hợp chất AC (240 mg).

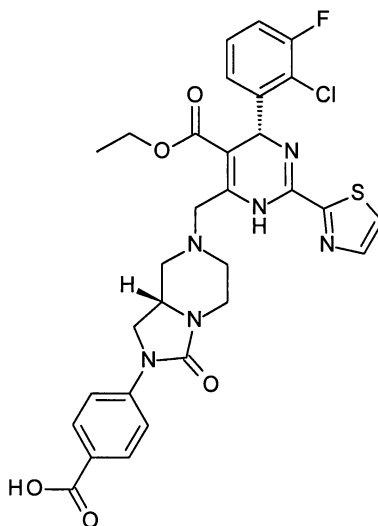
Bước 2: Thêm dung dịch của LiOH·H₂O (215 mg, 5,10 mmol) trong H₂O (1 mL) vào dung dịch của Hợp chất AC (240 mg, 0,64 mmol) trong THF (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, nó được axit hóa đến độ pH= 3 đến 4 bằng HCl 1 N ở 0°C. Hỗn hợp này sau đó cô và được

làm khô đẳng sôi bằng toluen tạo ra Hợp chất AD (231 mg) chất này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Bước 3: Thêm TFA (2 mL) vào dung dịch của Hợp chất AD (231 mg, 0,64 mmol) trong diclometan (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó cô tạo ra axit metyl 4-(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl)benzoic (hợp chất AB) (240 mg).

Ví dụ 26:

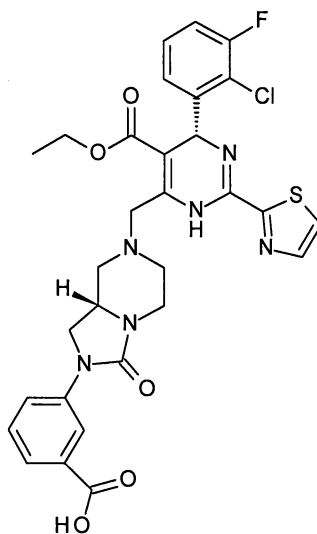
Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(4-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 25 bằng cách sử dụng 2-clo,3-flobenzaldehyt và etyl axetoaxetat thay cho 2-clo-4-flobenzaldehyt và metyl axetoaxetat. Hợp chất của ví dụ 26 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (76 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,85-7,96 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,08-7,19 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,02-4,16 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,57-3,73 (m, 3H), 3,36-3,49 (m, 1H), 3,02-3,16 (m, 2H), 0,95-1,08 (m, 3H). MS: theo lý thuyết 639 (MH^+), theo thử nghiệm 639 (MH^+).

Ví dụ 27:

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(3-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic



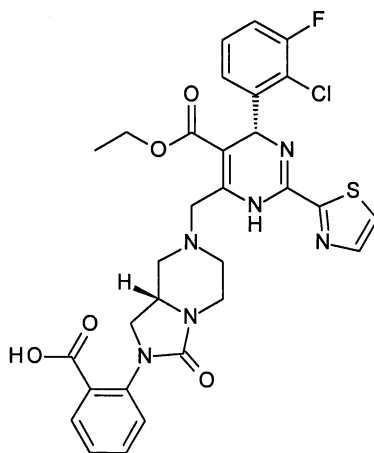
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 25 bằng cách sử dụng 2-clo,3-flobenzaldehyt, etyl axetoaxetat và axit 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo [1,5-a]pyrazin-2-yl]benzoic (hợp chất AE) thay cho 2-clo-4-flobenzaldehyt, metyl axetoaxetat và axit 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]benzoic (hợp chất AB). Hợp chất của ví dụ 27 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (20 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,11 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,75-7,82 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,07-7,17 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,34-4,45 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 1H), 4,01-4,13 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,52-3,67 (m, 3H), 3,36-3,46 (m, 1H), 3,02-3,16 (m, 2H), 1,01 (m, 3H). MS: theo lý thuyết 639 (MH^+), theo thử nghiệm 639 (MH^+).

Điều chế axit 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]benzoic (hợp chất AE):

Hợp chất AE được điều chế tương tự với hợp chất của Hợp chất AB trong Ví dụ 25 bằng cách sử dụng metyl este của axit 3-iodo-benzoic thay cho metyl este của axit 4-iodo-benzoic.

Ví dụ 28:

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(2-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic



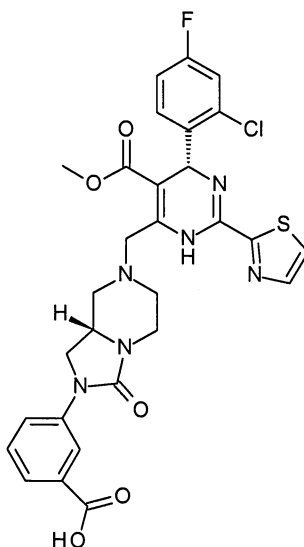
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 25 bằng cách sử dụng 2-clo,3-flobenzaldehyt và etyl axetoaxetat và axit 2-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]benzoic (hợp chất AF) thay cho 2-clo-4-flobenzaldehyt và metyl axetoaxetat và axit 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]benzoic (hợp chất AB). Hợp chất của ví dụ 28 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (95 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,83-7,93 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,24-7,35 (m, 4H), 7,08-7,19 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,20-4,29 (m, 1H), 4,06-4,11 (m, 1H), 3,92-4,04 (m, 3H), 3,65 (d, 2H), 3,29-3,55 (m, 3H), 3,13 (m, 1H), 1,02 (m, 3H). MS: theo lý thuyết 639 (MH^+), theo thử nghiệm 639 (MH^+).

Điều chế axit 2-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]benzoic (hợp chất AF):

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Hợp chất AB trong Ví dụ 25 bằng cách sử dụng metyl este của axit 2-iodo-benzoic thay cho metyl este của axit 4-iodo-benzoic.

Ví dụ 29:

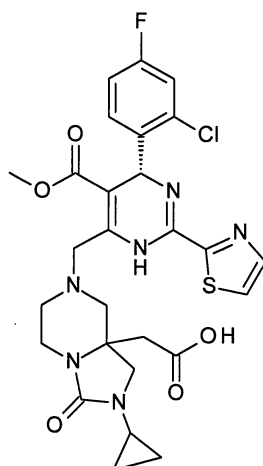
Metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(3-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 25 bằng cách sử dụng axit 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]benzoic (hợp chất AE) thay cho axit 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]benzoic (hợp chất AB). Hợp chất của ví dụ 29 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (220 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,20-8,26 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,85-7,96 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,55-4,63 (m, 1H), 4,36 (dm, 1H), 4,13-4,29 (m, 2H), 3,72-3,90 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,51-3,61 (m, 1H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,26-3,31 (m, 1H). MS: theo lý thuyết 625 (MH^+), theo thử nghiệm 625 (MH^+).

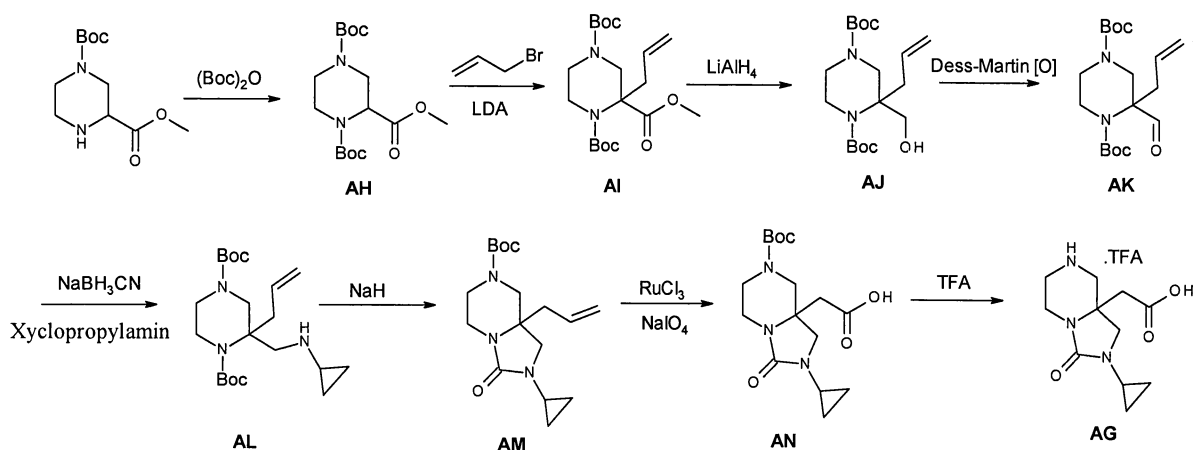
Ví dụ 30:

Axit 2-[7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8a-yl]axetic



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng axit 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]benzoic (hợp chất AG) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 30 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (48 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,93 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 6,1, 8,7$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 2,5, 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,14 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 3,85 - 3,71 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,46 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,30 - 3,15 (m, 3H), 3,06 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,95 - 2,82 (m, 2H), 2,45 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,22 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 0,83 - 0,53 (m, 4H). MS: theo lý thuyết 604(MH^+), theo thử nghiệm 604(MH^+).

Điều chế axit 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]benzoic (hợp chất AG):



Bước 1: Thêm $(\text{Boc})_2\text{O}$ (19 g, 86mmol) vào dung dịch của 1-tert-butyl este 3-metyl este của axit piperazin-1,3-dicarboxylic (10,6 g, 43mmol) trong 250 mL diclometan ở

0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó được làm dừng bằng nước và sau đó được chiết bằng diclometan. Sau đó lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, phần dịch lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột silicagel tạo ra Hợp chất AH (tạo ra 13,6 g, 92%).

Bước 2: Thêm LDA mới được điều chế (2M trong THF, 38 mL) vào dung dịch của Hợp chất AH (13,4g, 38,9 mmol) trong 200 mL THF khan ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở -78°C và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống -78°C và thêm dung dịch của allyl bromua (6,7 mL, 77,9 mmol) trong 10 mL THF. Sau đó hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm, dung môi này được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột silicagel để tạo ra Hợp chất AI (tạo ra 13,6 g, 91%).

Bước 3: Thêm LAH (2M trong THF, 1,3 mL) vào dung dịch của Hợp chất AI (1,0 g, 2,6 mmol) trong 20 mL THF khan ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở -78°C và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Thêm Na_2SO_4 khan. Sau 1 giờ, phần dịch lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột silicagel để tạo ra Hợp chất AJ (tạo ra 0,7 g, 75%).

Bước 4: Thêm Dess-Martin periodinan (6 g, 14,1 mmol) vào dung dịch của Hợp chất AJ (3 g, 8,4 mmol) trong 50 mL diclometan khan ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó được làm dừng bằng nước. Phần dịch lọc được chiết bằng diclometan, và sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 khan, và phần dịch lọc được cô tạo ra Hợp chất AK mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5: Thêm liên tiếp axit axetic và xyclopropylamin (0,29 mL, 4,2 mmol) vào dung dịch đã khuấy của Hợp chất AK (1,5 g, 4,2 mmol) trong diclometan (15 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó thêm natri triaxetoxybohydrua (520 mg, 8,4 mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Sau đó thêm nước (20 mL) tiếp theo là diclometan (40 mL). Lớp hữu cơ được tách ra và sau đó rửa bằng nước muối, và sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 . Phần dịch lọc được cô tạo ra Hợp chất AL mà không cần tinh chế thêm.

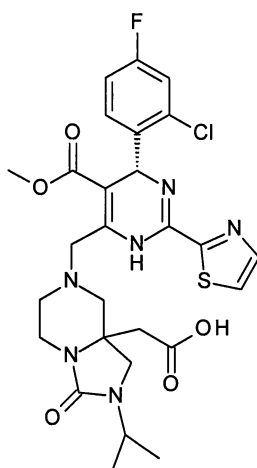
Bước 6: Thêm NaH (0,26 g, 9,4 mmol) vào dung dịch của Hợp chất AL (1,5 g, 3,8 mmol) trong 20 mL THF khan ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở 85°C. Sau đó phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, được dừng bằng nước và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan và sau đó cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột silicagel tạo ra Hợp chất AM (tạo ra 1,0 g, 82%).

Bước 7: Thêm RuCl₃·H₂O (18 mg, 0,086 mmol), tiếp theo là NaIO₄ (2,7 g, 12,6 mmol) vào dung dịch của Hợp chất AM (700 mg, 2,2 mmol) trong H₂O (1 mL) và CH₃CN (6 mL) trong môi trường nitơ. Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và etyl ete, lọc qua tấm xelit, và tấm này được rửa bằng etyl ete. Lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, và cô tạo ra Hợp chất AN (tạo ra 450 mg, 60%).

Bước 8: Thêm TFA (2 mL) vào dung dịch của Hợp chất AN (600 mg, 1,76mmol) trong diclometan (8 mL) ở 0°C. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được cô tạo ra Hợp chất AG mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 31:

Axit 2-[7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isopropyl-3-oxo-1,5,6,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8a-yl]axetic



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 30 bằng cách sử dụng axit 2-(2-isopropyl-3-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8a-yl)axetic (hợp chất

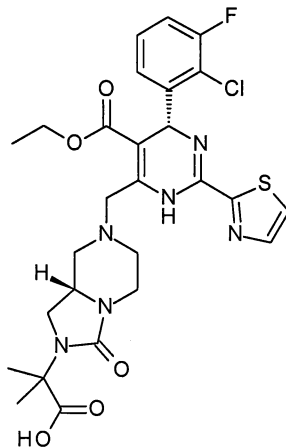
AO) thay cho axit 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]benzoic (hợp chất AG). Hợp chất của ví dụ 31 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (8 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,94 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 6,0, 8,8$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,18 - 4,04 (m, 2H), 3,79 (d, $J = 16,6$ Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,47 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,29 - 3,24 (m, 1H), 3,20 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,09 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,90 (d, $J = 15,6$ Hz, 2H), 2,38 - 2,12 (m, 3H), 1,18 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,12 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 606(MH^+), theo thử nghiệm 606(MH^+).

Điều chế axit 2-(2-isopropyl-3-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8a-yl)acetic (hợp chất AO):

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Hợp chất AG trong Ví dụ 30 bằng cách sử dụng *iso*-propyl amin thay cho xyclopropyl amin.

Ví dụ 32:

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(1-carboxy-1-metyl-etyl)-3-oxo-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic

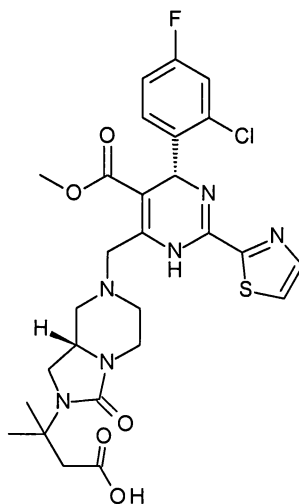


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 19 bằng cách sử dụng muối methyl 2-amino-2-metyl-propanoat hydroclorua thay cho muối etyl 3-amino-2,2-dimetyl-propanoat hydroclorua. Hợp chất của ví dụ 32 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (60 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,98 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,23-7,38 (m, 2H), 7,09-7,23 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,23 (br. s., 1H), 4,06 (m, 3H), 3,78-3,97 (m, 2H), 3,59-3,71 (m, 1H), 3,14-3,29 (m, 2H), 2,89-3,14 (m, 2H), 2,54 (br. s.,

2H), 1,40-1,57 (m, 6H), 1,04-1,19 (m, 3H). MS: theo lý thuyết 605 (MH^+), theo thử nghiệm 605 (MH^+).

Ví dụ 33:

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-3-metyl-butanoic

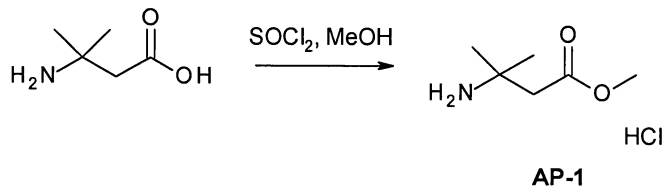


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 19 bằng cách sử dụng 2-clo-4-flobenzaldehyt, metyl axetoaxetat và axit 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-3-metyl-butanoic (hợp chất AP) thay cho 2-clo-3-flobenzaldehyt, etyl axetoaxetat và axit 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic (hợp chất Q). Hợp chất của ví dụ 33 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (381 mg). 1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,00 - 8,01 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,90 - 7,91 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,76 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,02-4,06 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,32-3,44(m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,09 - 3,05 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 2,79-2,83 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 1,47 (s, 6H). MS: theo lý thuyết 605 (MH^+), theo thử nghiệm 605 (MH^+).

Điều chế axit 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-3-metyl-butanoic (hợp chất AP):

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Hợp chất Q trong Ví dụ 19 bằng cách sử dụng muối methyl 3-amino-3-methyl-butanoat hydroclorua (hợp chất AP-1) thay cho muối ethyl 3-amino-2,2-dimethyl-propanoat hydroclorua.

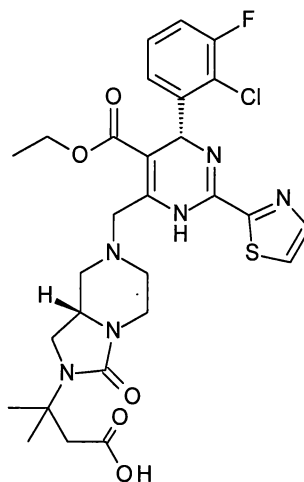
Điều chế muối methyl 3-amino-3-methyl-butanoat hydroclorua (hợp chất AP-1):



Hợp chất AP-1 được điều chế tương tự với hợp chất của Hợp chất W trong Ví dụ 20 bằng cách sử dụng axit 3-amino-3-methyl- butyric thay cho axit DL-3-aminoisobutyric.

Ví dụ 34:

Axit 3-[(8a*S*)-7-[[[(4*R*)-4-(2-chloro-3-fluorophenyl)-5-ethoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]methyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrazin-2-yl]-3-methyl-butanoic

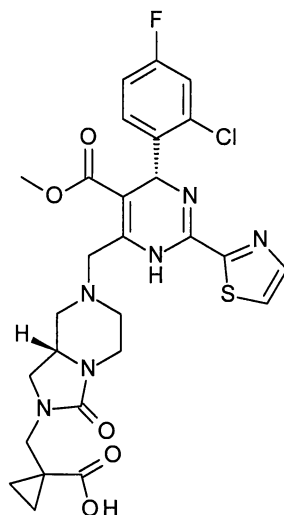


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 19 bằng cách sử dụng axit 3-[(8a*S*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-*a*]pyrazin-2-yl]-3-methyl-butanoic (hợp chất AP) thay cho axit 3-[(8a*S*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-*a*]pyrazin-2-yl]-2,2-dimethyl-propanoic (hợp chất Q). Hợp chất của ví dụ 34 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (26 mg). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,99-8,00 (d, *J* = 4,0Hz, 1H), 7,83- 7,84 (d, *J* = 4,0Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,20-4,40 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,29 (m, 5H), 3,02-

3,06(d, $J = 16,0\text{Hz}$, 1H), 2,80 - 2,84 (d, $J = 16,0\text{Hz}$, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,11-1,15 (t, $J_1=8,0\text{Hz}$, $J_2=16,0\text{Hz}$, 3H). MS: theo lý thuyết 619 (MH^+), theo thử nghiệm 619 (MH^+).

Ví dụ 35:

Axit 1-[[[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]xyclopropanecarboxylic



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 19 bằng cách sử dụng 2-clo-4-flobenzaldehyt, metyl axetoaxetat và muối metyl 1-(aminometyl)xyclopropanecarboxylat hydroclorua (hợp chất AQ) thay cho 2-clo,3-flobenzaldehyt, etyl axetoaxetat và muối etyl 3-amino-2,2-dimetyl-propanoat hydroclorua. Hợp chất của ví dụ 35 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (760 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,00 - 8,01 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H), 7,90 - 7,91 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,77 (d, $J = 16,0\text{ Hz}$, 1H), 4,59 (d, $J = 16,0\text{ Hz}$, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,07-4,10 (m, 1H), 3,73-3,77 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,36-3,50(m, 4H), 3,15 - 3,24 (m, 2 H), 1,29 (m, 2H), 1,02 (m, 2H). MS: theo lý thuyết 603 (MH^+), theo thử nghiệm 603 (MH^+).

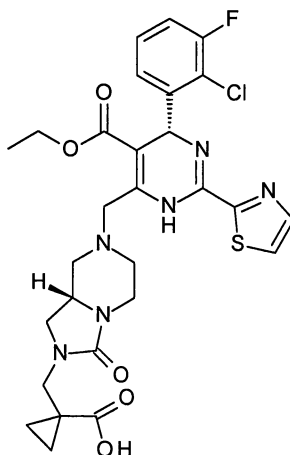
Điều chế muối metyl 1-(aminometyl)xyclopropanecarboxylat hydroclorua (hợp chất AQ):

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Hợp chất W trong Ví dụ 20 bằng cách sử dụng axit 1-(aminometyl)xyclopropanecarboxylic (CAS số: 139132-50-6,

J&K; để tổng hợp hợp chất này, xem tài liệu: Mertin A., et al. *Synlett*, 1991, 2, 87-9) thay cho axit DL-3-aminoisobutyric.

Ví dụ 36:

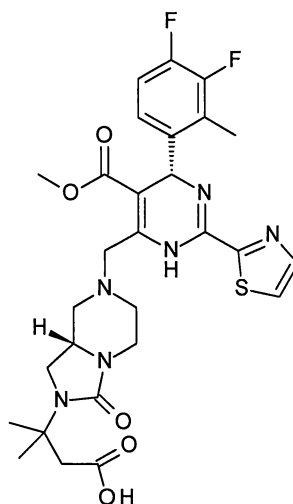
Axit 1-[[[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]xyclopropanecarboxylic



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 19 bằng cách sử dụng muối methyl 1-(aminometyl)xyclopropanecarboxylat hydroclorua (hợp chất AQ) thay cho muối etyl 3-amino-2,2-dimetyl-propanoat hydroclorua. Hợp chất của ví dụ 36 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (170 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,00 - 8,01 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H), 7,92 - 7,91 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,77 (d, $J = 16,0\text{ Hz}$, 1H), 4,59 (d, $J = 16,0\text{ Hz}$, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,07-4,10 (m, 3H), 3,72-3,78 (m, 3H), 3,36-3,47(m, 4H), 3,15 - 3,24 (m, 2 H), 1,29 (m, 2H), 1,13(t, $J_1=8,0\text{Hz}$, $J_2=16,0\text{Hz}$, 3H), 1,02 (m, 2H). MS: theo lý thuyết 617 (MH^+), theo thử nghiệm 617 (MH^+).

Ví dụ 37:

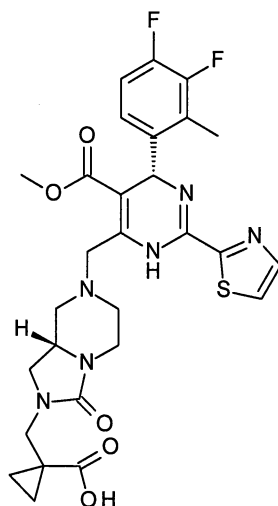
Axit 1-[[[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]xyclopropanecarboxylic



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 19 bằng cách sử dụng 2-metyl-3,4-diflobenzaldehyt, metyl axetoaxetat và axit 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-3-metyl-butanoic (hợp chất AP) thay cho 2-clo-3-flobenzaldehyt, etyl axetoaxetat và axit 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic (hợp chất Q). Hợp chất của ví dụ 37 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (153 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,00 - 8,01 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H), 7,90 - 7,91 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,74 (d, $J = 16,0\text{ Hz}$, 1H), 4,57 (d, $J = 16,0\text{ Hz}$, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,70-3,80 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,36-3,42(m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,09 - 3,05 (d, $J = 16,0\text{Hz}$, 1H), 2,79-2,83 (d, $J = 16,0\text{Hz}$, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,47 (s, 6H). MS: theo lý thuyết 603 (MH^+), theo thử nghiệm 603 (MH^+).

Ví dụ 38:

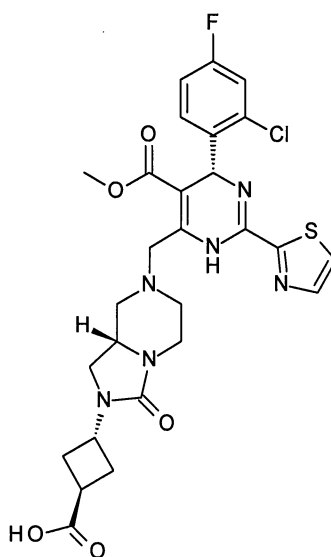
Axit 1-[[[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]xyclopropanecarboxylic



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 35 bằng cách sử dụng 2-metyl-3,4-diflobenzaldehyt thay cho 2-clo-4-flobenzaldehyt. Hợp chất của ví dụ 38 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (54 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,00 - 8,01 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H), 7,90 - 7,91 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,74 (d, $J = 16,0\text{ Hz}$, 1H), 4,56 (d, $J = 16,0\text{ Hz}$, 1H), 4,07-4,17 (m, 2H), 3,70-3,77 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,35-3,46(m, 4H), 3,15 - 3,22 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,29 (m, 2H), 1,02 (m, 2H). MS: theo lý thuyết 601 (MH^+), theo thử nghiệm 601 (MH^+).

Ví dụ 39:

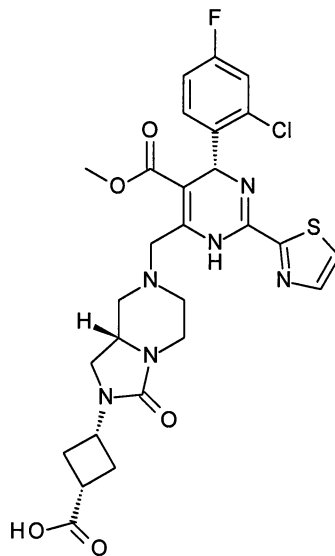
Axit 3-[(2S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclobutancarboxylic



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 19 bằng cách sử dụng 2-clo-4-flobenzaldehyt, metyl axetoaxetat và metyl *trans*-3-amino-xyclobutancarboxylat hydroclorua (CAS số: 74316-29-3; để tổng hợp hợp chất này, xem tài liệu: Grygorenko O. O., et al. *Synthetic Communications*, 2011, 41, 1644-1649) thay cho 2-clo-3-flobenzaldehyt, etyl axetoaxetat và etyl 3-amino-2,2-dimetyl-propanoat hydroclorua. Hợp chất của ví dụ 39 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (44 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,97 (dd, $J = 4,0, 3,3$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 3,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,43 (ddd, $J = 8,7, 6,1, 2,5$ Hz, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H), 6,99-7,13 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,58-4,73 (m, 1H), 4,11 (dd, $J = 16,9, 4,6$ Hz, 1H), 3,73-3,97 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,82-3,28 (m, 5H), 2,74 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 2,15-2,65 ppm (m, 6H). MS: theo lý thuyết 603(MH^+), theo thử nghiệm 603(MH^+).

Ví dụ 40:

Axit 3-[(8aR)-7-[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclobutancarboxylic

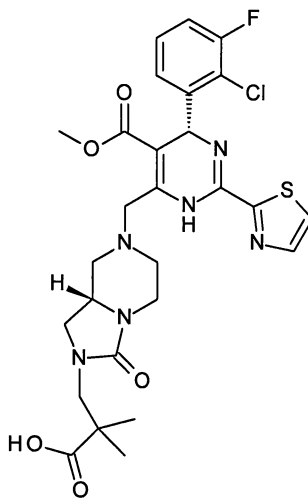


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 19 bằng cách sử dụng 2-clo-4-flobenzaldehyt, metyl axetoaxetat và metyl *cis*-3-amino-xyclobutancarboxylat hydroclorua (CAS số: 1212304-86-3; để tổng hợp hợp chất này, xem tài liệu: Grygorenko O. O., et al. *Synthetic Communications*, 2011, 41, 1644-1649) thay cho 2-clo-3-flobenzaldehyt, etyl axetoaxetat và etyl 3-amino-2,2-dimetyl-propanoat hydroclorua. Hợp chất của ví dụ 40 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (5 mg). ^1H NMR (400 MHz,

METANOL- d_4) δ ppm 7,92-8,02 (m, 1H), 7,77 (dd, $J = 3,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,38-7,48 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 6,98-7,15 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,58-4,75 (m, 1H), 4,04-4,19 (m, 1H), 3,72-3,97 (m, 3H), 3,61 (s, 4H), 2,81-3,27 (m, 6H), 2,33-2,63 ppm (m, 5H). MS: theo lý thuyết 603(MH⁺), theo thử nghiệm 603(MH⁺).

Ví dụ 41:

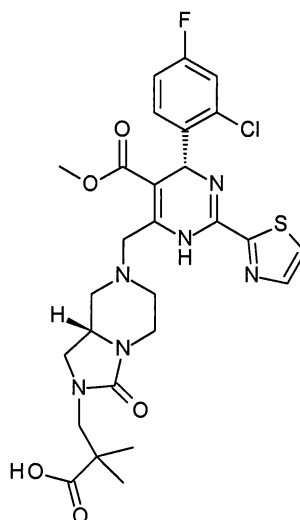
Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 19 bằng cách sử dụng methyl axetoaxetat thay cho etyl axetoaxetat. Hợp chất của ví dụ 41 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (250 mg). ¹H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,97 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,09-7,36 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 4,04-4,15 (m, 1H), 3,78-3,98 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,36-3,55 (m, 3H), 3,04-3,28 (m, 2H), 2,76-2,99 (m, 2H), 2,12-2,45 (m, 2H), 1,15-1,25 ppm (m, 6H). MS: theo lý thuyết 605(MH⁺), theo thử nghiệm 605(MH⁺).

Ví dụ 42:

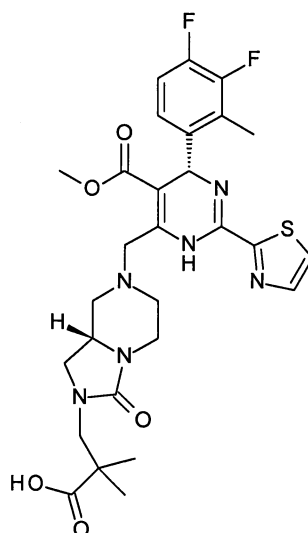
Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 19 bằng cách sử dụng 2-clo-4-flobenzaldehyt và metyl axetoaxetat thay cho 2-clo-3-flobenzaldehyt và etyl axetoaxetat. Hợp chất của ví dụ 42 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (260 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,97 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,5, 6,0$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H), 7,06 (td, $J = 8,4, 2,8$ Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,09 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 3,79-3,98 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,51 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,04-3,26 (m, 3H), 2,75-3,00 (m, 2H), 2,11-2,43 (m, 2H), 1,20 ppm (d, $J = 3,0$ Hz, 6H). MS: theo lý thuyết 605(MH^+), theo thử nghiệm 605(MH^+).

Ví dụ 43:

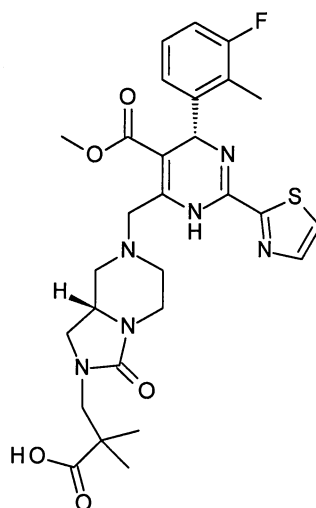
Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 19 bằng cách sử dụng 2-metyl-3,4-diflobenzaldehyt và metyl axetoaxetat thay cho 2-clo-3-flobenzaldehyt và etyl axetoaxetat. Hợp chất của ví dụ 43 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (110 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,95 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,96-7,09 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,04-4,16 (m, 1H), 3,78-3,98 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,36-3,56 (m, 3H), 3,05-3,26 (m, 2H), 2,74-2,97 (m, 2H), 2,57 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H), 2,36 (td, $J = 11,7, 3,6$ Hz, 1H), 2,18 (t, $J = 10,9$ Hz, 1H), 1,20 ppm (d, $J = 3,3$ Hz, 6H). MS: theo lý thuyết 603(MH^+), theo thử nghiệm 603(MH^+).

Ví dụ 44:

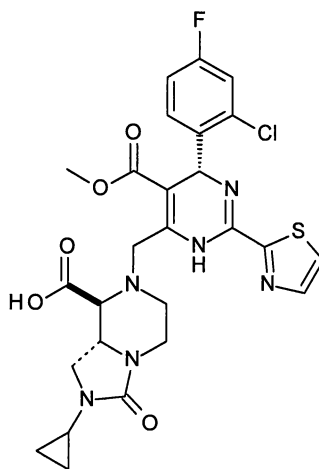
Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3-flo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic



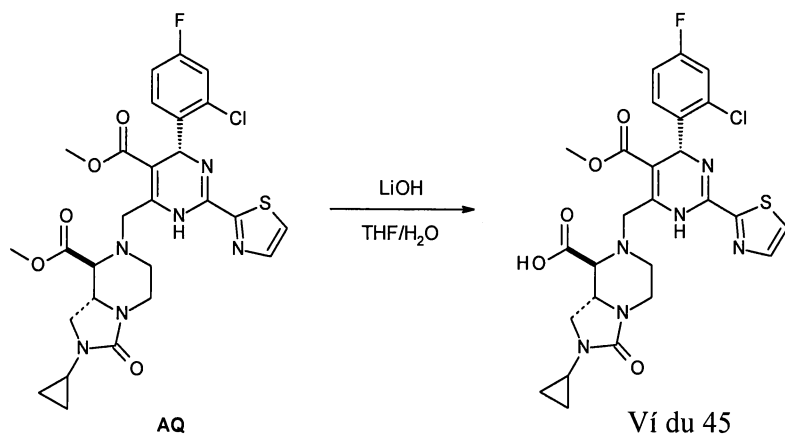
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 19 bằng cách sử dụng 2-metyl-3-flobenzaldehyt và metyl axetoaxetat thay cho 2-clo-3-flobenzaldehyt và etyl axetoaxetat. Hợp chất của ví dụ 44 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (74 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,95 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,03-7,21 (m, 2H), 6,88-6,99 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,03-4,17 (m, 1H), 3,79-3,99 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,41-3,56 (m, 2H), 3,07-3,26 (m, 2H), 2,75-2,98 (m, 2H), 2,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H), 2,29-2,45 (m, 1H), 2,18 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,20 ppm (d, $J = 3,3$ Hz, 6H). MS: theo lý thuyết 585(MH^+), theo thử nghiệm 585(MH^+).

Ví dụ 45:

Axit 7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-xyclopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic



Điều chế Ví dụ 45:

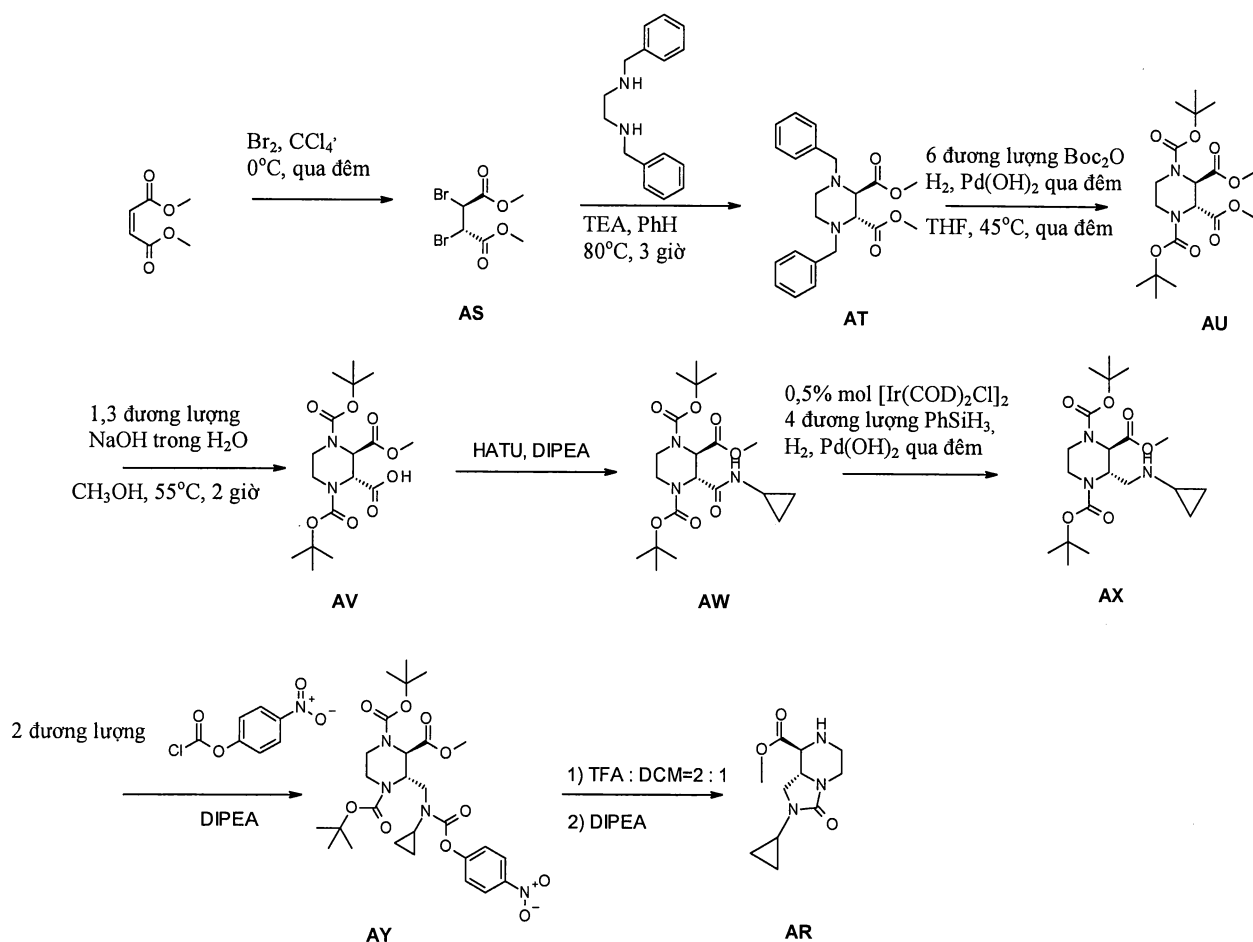


Thêm dung dịch của methyl 7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-xyclopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất AQ, 150 mg, 0,25 mmol) trong tetrahydrofuran (1,5 mL) vào lithi hydroxit monohydrat (52 mg, 1,25 mmol) trong nước (1,5 mL). Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng dung dịch hydroclorua 1N đến độ pH= 3,0. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng etyl axetat (30 mL). Pha hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và sau đó cô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất có công thức Ví dụ 45 dưới dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang (5 mg). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,06 - 7,95 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 7,15 - 7,03 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,37 - 4,21 (m, 1H), 4,09 - 3,91 (m, 1H), 3,91 - 3,77 (m, 2H), 3,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 4H), 3,52 - 3,39 (m, 2H), 3,22 - 2,96 (m, 2H), 2,75 - 2,58 (m, 1H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 0,74 (d, *J* = 1,5 Hz, 4H). MS: theo lý thuyết 589 (MH⁺), theo thử nghiệm 589 (MH⁺).

Điều chế 7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-xyclopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất AQ)

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng methyl 2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất AR) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D).

Điều chế *cis*-metyl 2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất AR)



Bước 1: Thêm từng giọt brom (8,8 g, 55 mmol) trong tetraclometan (10 mL) vào dung dịch của dimetyl maleat (7,2 g, 50 mmol) trong tetraclometan (150 mL) ở 0°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung nước đá, và sau đó rửa bằng dung dịch Na_2SO_3 . Pha hữu cơ được rửa bằng nước, tách ra, làm khô bằng Na_2SO_4 và sau đó cô tạo ra hợp chất thô AS (15,2g, dạng thô).

Bước 2: Thêm từng giọt *N,N*-dibenzylethylenediamin (8,4 g, 35 mmol) và trietyl amin (9,7, 70 mmol) trong benzen (20 mL) vào dung dịch của Hợp chất AS (10,6 g, 35 mmol) trong benzen (120 mL) ở 40°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 10 phút và được gia nhiệt đến hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống bằng cách bổ sung nước đá, và sau đó được chiết ba lần bằng ete dầu mỏ/ etyl axetat = 10/ 1 (50 mL), pha hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và sau đó cô. Phần cặn này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột tạo ra Hợp chất AT (3,3g).

Bước 3: Thêm di-*tert*-butyl dicacbonat và paladi hydroxit trên cacbon (1,0 g) vào dung dịch của Hợp chất AT (4,5 g, 11,8 mmol) trong THF (60 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 45°C qua đêm dưới môi trường áp suất hydro. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô. Phần cặn này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột tạo ra Hợp chất AU (3,6g).

Bước 4: Thêm từng giọt natri hydroxit (98 mg, 2,46 mmol) trong nước (1 mL) vào dung dịch của Hợp chất AU (760 mg, 1,89 mmol) trong metanol (4,0 mL) ở 55°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 55°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống và được trung hòa đến độ pH= 3,0, và sau đó được chiết bằng etyl axetat (30 mL) ba lần. Pha hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và sau đó cô tạo ra hợp chất thô AV (660 mg).

Bước 5: Thêm xyclopropyl amin (120 mg, 2,0 mmol), HATU (950 mg, 2,5 mmol) và diisopropyletylamin (0,5 mL) vào dung dịch của Hợp chất AV (776 mg, 2,0 mmol) trong diclometan (8,0 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung nước đá, và sau đó được chiết bằng diclometan (30 mL) ba lần. Pha hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, và sau đó lọc và cô tạo ra hợp chất thô AW (578 mg).

Bước 6: Thêm Hợp chất AW (128 mg, 2,0 mmol) vào hỗn hợp của phenylsilan (1,5 mL) và [Ir(COD)₂Cl]₂ (7 mg, 0,01 mmol) trong diclometan (1,5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô và sau đó được pha loãng bằng diclometan (20 mL), sau đó được dừng bằng cách bổ sung 3 giọt hydroclorua trong dung dịch dioxan (3N). Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước. Pha hữu cơ được tách ra và được làm khô trên Na₂SO₄, và sau đó lọc và cô. Phần cặn này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột tạo ra hợp chất thô AX (70 mg).

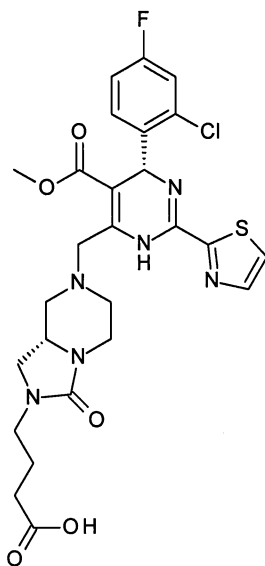
Bước 7: Thêm 4-nitrophenyl cloformat (70 mg, 0,35 mmol) và diisopropyletylamin (5 giọt) vào dung dịch của Hợp chất AX (72 mg, 0,174 mmol) trong diclometan (2,0 mL). Sau đó hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 40°C trong 2 giờ, hỗn hợp này được cô và phần cặn này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột tạo ra Hợp chất AY (81 mg).

Bước 8: Hỗn hợp của Hợp chất AY (578 mg, 1,0 mmol) và TFA/DCM=2/1 (9 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và thêm toluen để đồng bay hơi để loại bỏ axit trifloaxetic. Phần cặn được hòa tan trong

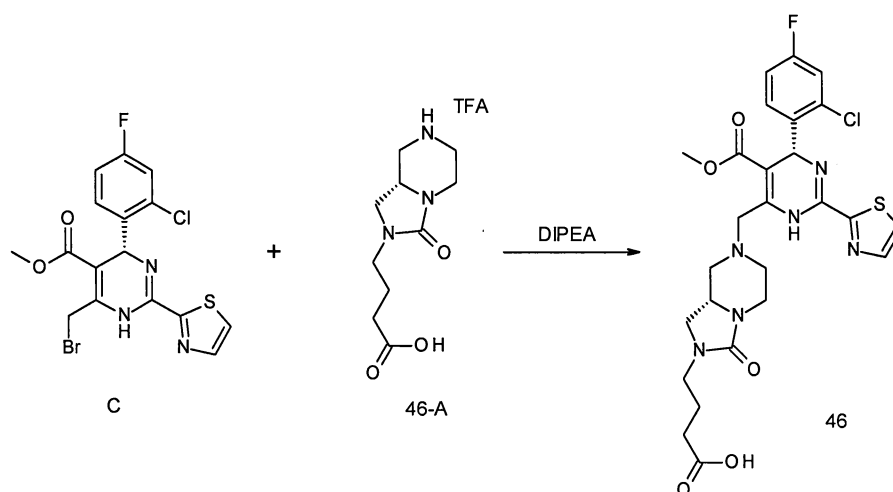
diclometan (8,0 mL), và sau đó thêm diisopropyletylamin (2 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 40°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô tạo ra Hợp chất AR (239 mg, dạng thô).

Ví dụ 46:

Axit 2-[1-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopropyl]axetic



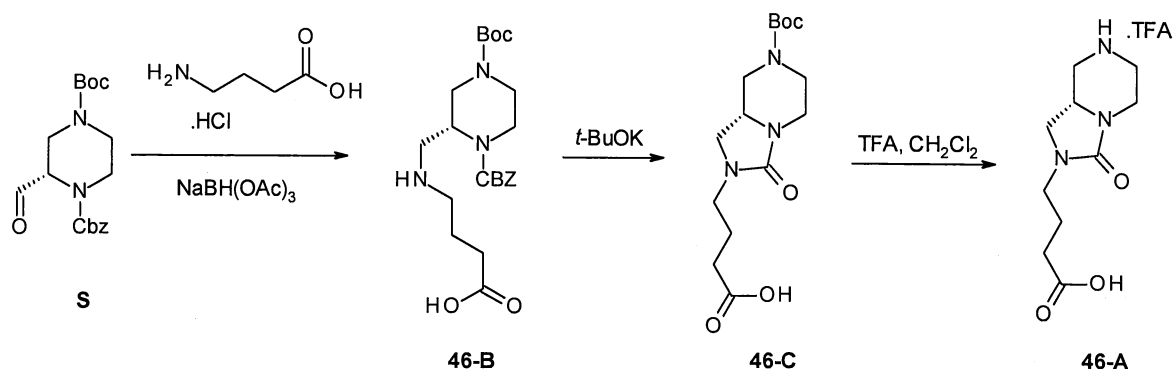
Điều chế Ví dụ 46:



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng axit 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]butanoic (hợp chất 46-A) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ

46 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (65 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,96 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 6,1, 8,7$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (dt, $J = 2,5, 8,4$ Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,15 - 4,02 (m, 1H), 3,96 - 3,71 (m, 3H), 3,66 - 3,53 (m, 4H), 3,22 - 3,07 (m, 2H), 2,90 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,55 - 2,46 (m, 1H), 2,37 (dt, $J = 3,1, 11,6$ Hz, 1H), 2,18 (t, $J = 10,9$ Hz, 1H), 1,03 - 0,81 (m, 4H), MS: theo lý thuyết 603 (MH^+), theo thử nghiệm 603 (MH^+).

Điều chế axit 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]butanoic (hợp chất 46-A):



Bước 1: Thêm axit 4-aminobutanoic (103 mg, 1 mmol) *tert*-butyl (3S)-3-formyl-4-methyl-piperazin-1-carboxylat (hợp chất S, 346 mg, 1 mmol) trong diclometan (3 mL) và Et_3N (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó cô dưới áp suất giảm. Sau đó thêm metanol (5 mL) và natri xyanobohydrua (248 mg, 4 mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất thô 46-B.

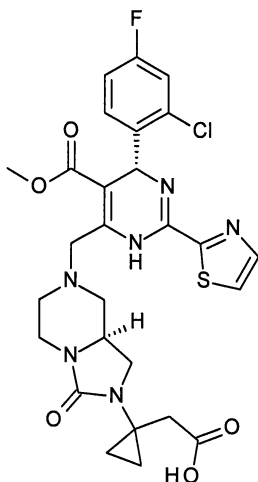
Bước 2: Hợp chất 46-B trong THF (10 mL) được thêm kali *tert*-butoxit (224 mg, 2 mmol), hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Dung dịch này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được axit hóa đến độ pH= 5 bằng dung dịch nước HCl. Hỗn hợp này sau đó được chiết bằng etyl axetat 3 lần. Lớp hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất thô 46-C (301mg).

Bước 3: Dung dịch đã khuấy của hợp chất 46-C (301 mg, 0,92mmol) được hòa tan trong diclometan (4 mL) và được xử lý bằng axit trifloaxetic (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ,

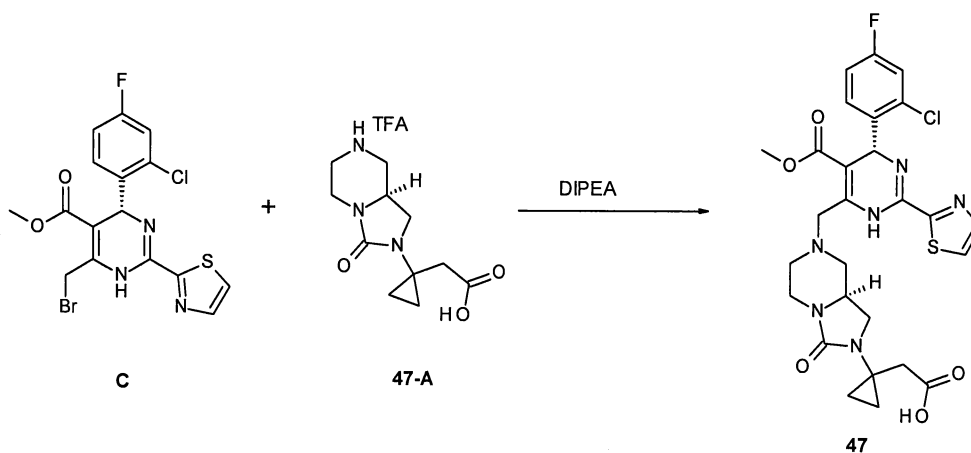
dung môi này được loại bỏ trong chân không tạo ra axit 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]butanoic (hợp chất 46-A), axit này được sử dụng trực tiếp.

Ví dụ 47:

Axit 2-[1-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopropyl]axetic



Điều chế Ví dụ 47:



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng axit 2-[1-[(8aR)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopropyl]axetic (hợp chất 47-A) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 47 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (62 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,96 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,42 (dd,

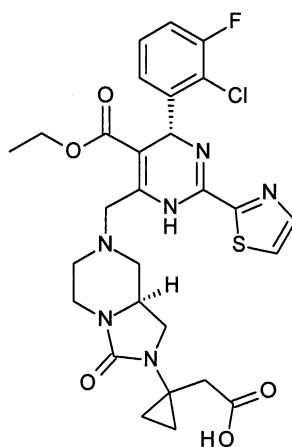
$J = 6,1, 8,7$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (dt, $J = 2,5, 8,4$ Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,15 - 4,02 (m, 1H), 3,96 - 3,71 (m, 3H), 3,66 - 3,53 (m, 4H), 3,22 - 3,07 (m, 2H), 2,90 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,55 - 2,46 (m, 1H), 2,37 (dt, $J = 3,1, 11,6$ Hz, 1H), 2,18 (t, $J = 10,9$ Hz, 1H), 1,03 - 0,81 (m, 4H). MS: theo lý thuyết 603 (MH^+), theo thử nghiệm 603 (MH^+).

Điều chế axit 2-[1-[(8aR)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopropyl]axetic (hợp chất 47-A):

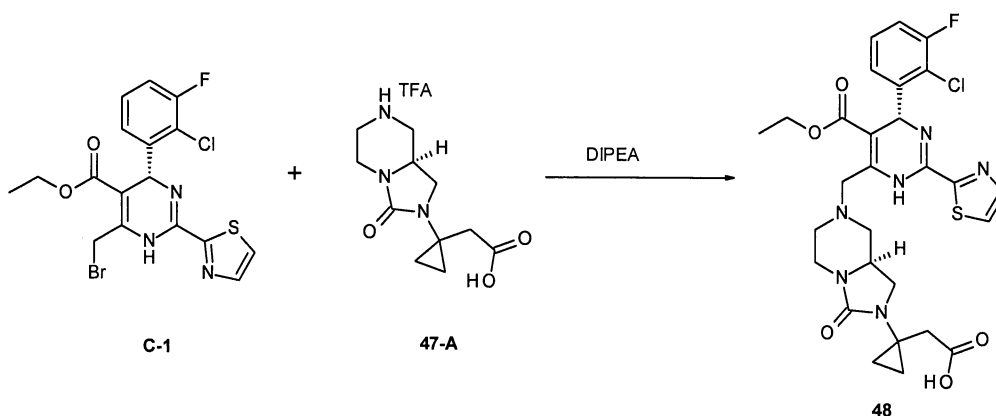
Hợp chất 47-A được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất Q trong Ví dụ 19 bằng cách sử dụng muối methyl 2-(1-aminocyclopropyl)axetat hydroclorua (để tổng hợp hợp chất, xem tài liệu: Sandstroem A., et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(10), 5590-5605; 2008) thay cho muối ethyl 3-amino-2,2-dimethyl-propanoat hydroclorua.

Ví dụ 48:

Axit 2-[1-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopropyl]axetic



Điều chế Ví dụ 48:



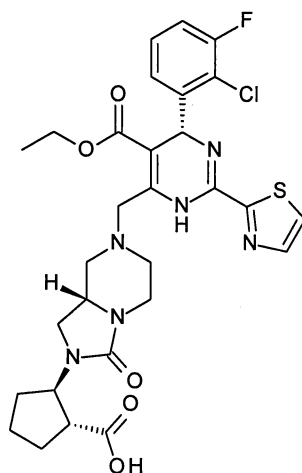
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng ethyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1) và axit 2-[1-[(8aR)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopropyl]axetic (hợp chất 47-A) thay cho metyl este của axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 48 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (76 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,95 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,37 - 7,23 (m, 2H), 7,21 - 7,10 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,04 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,95 - 3,77 (m, 3H), 3,66 - 3,54 (m, 1H), 3,20 - 3,08 (m, 2H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,86 - 2,74 (m, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,55 - 2,45 (m, 1H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,01 - 0,81 (m, 4H). MS: theo lý thuyết 617 (MH^+), theo thử nghiệm 617 (MH^+).

Điều chế ethyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1):

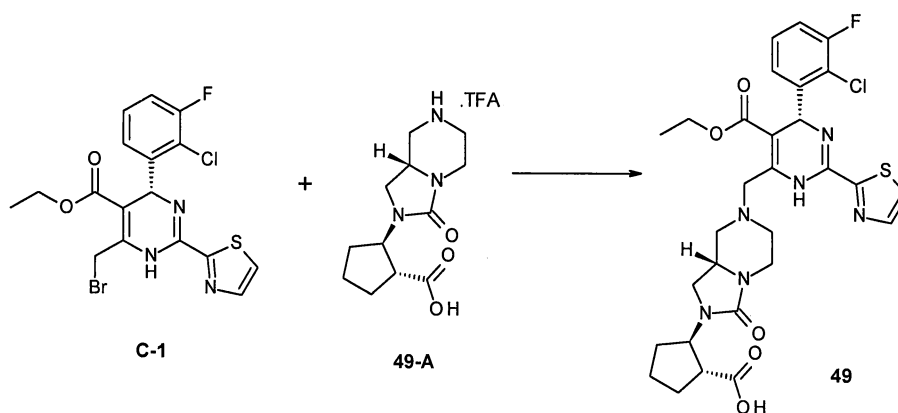
Hợp chất C-1 được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất C bằng cách sử dụng ethyl axetoaxetat và 2-clo-3-flobenzaldehyt thay cho metyl axetoaxetat và 2-clo-4-flobenzaldehyt.

Ví dụ 49:

Axit (1S,2R)-2-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic



Điều chế Ví dụ 49:



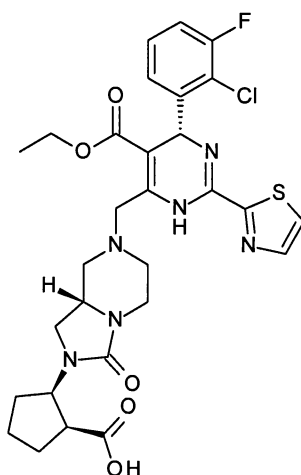
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng etyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1) và axit (1R,2R)-2-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic (hợp chất 49-A) thay cho methyl este của axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 49 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (48 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,96 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 4,17 - 3,98 (m, 3H), 3,97 - 3,86 (m, 2H), 3,83 - 3,75 (m, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,25 - 3,11 (m, 2H), 3,03 - 2,94 (m, 1H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 2,11 - 1,84 (m, 3H), 1,82 - 1,68 (m, 3H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 631 (MH^+), theo thử nghiệm 631 (MH^+).

Điều chế axit (1R,2R)-2-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic (hợp chất 49-A):

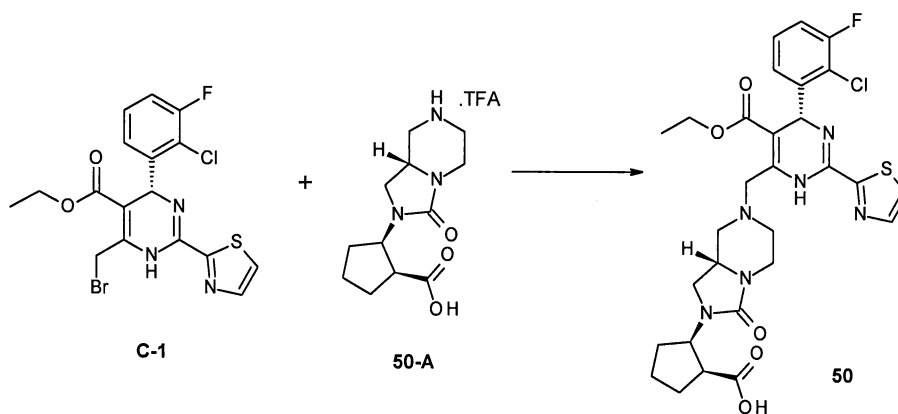
Hợp chất 49-A được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất Q trong Ví dụ 19 bằng cách sử dụng etyl (1R,2R)-2-aminoxyclopentancarboxylat (Accela Chembio Co., Ltd, SY024586) thay cho muối etyl 3-amino-2,2-dimetyl-propanoat hydroclorua.

Ví dụ 50:

Axit (1R,2R)-2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacabonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic



Điều chế Ví dụ 50:



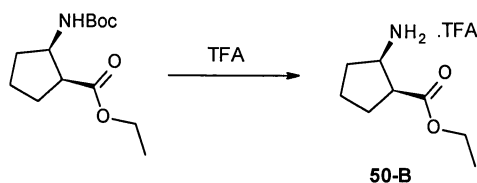
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng etyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1) và (1S,2R)-2-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic axit (hợp chất 50-A) thay cho methyl este của

axit (R)-6-bromomethyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 50 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (30 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,97 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,97-7,39 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,42 (d, $J = 9,8$ Hz, 2H), 3,73-4,19 (m, 5H), 3,52 (m, 4H), 3,12-3,23 (m, 2H), 2,66-2,96 (m, 2H), 2,11-2,47 (m, 3H), 1,60-2,05 (m, 4H), 1,13 ppm (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 631 (MH^+), theo thử nghiệm 631 (MH^+).

Điều chế axit (1S,2R)-2-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic (hợp chất 50-A):

Hợp chất 50-A được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất Q trong Ví dụ 19 bằng cách sử dụng muối etyl (1S,2R)-2-aminoxyclopentancarboxylat của axit trifloaxetic (hợp chất 50-B) thay cho muối etyl 3-amino-2,2-dimetyl-propanoat hydroclorua.

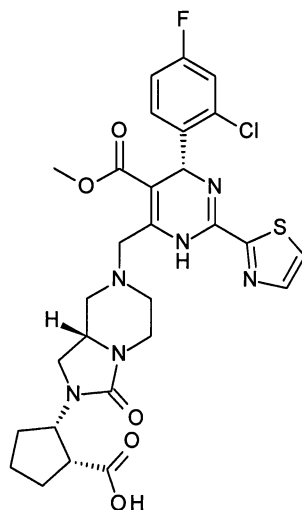
Điều chế muối etyl (1S,2R)-2-aminoxyclopentancarboxylat của axit trifloaxetic (hợp chất 50-B):



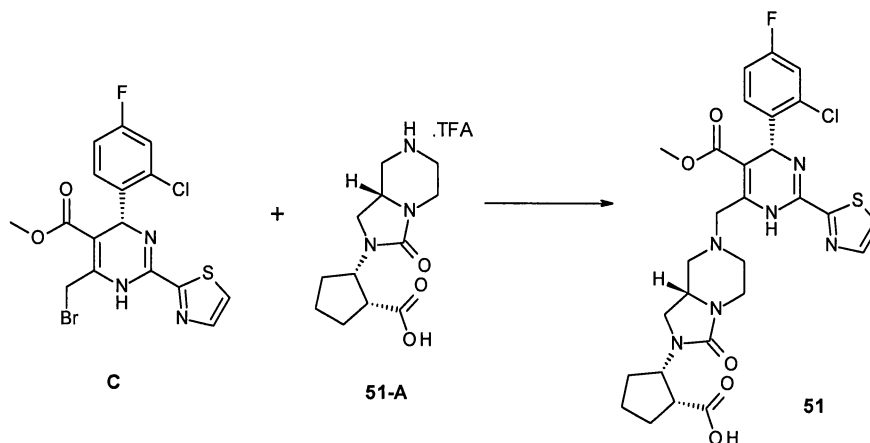
(1R,2S)-2-(Boc-amino)xyclopentancarboxylat (CAS: 1140972-29-7, TCI) (1 mmol) đã được hòa tan trong CH_2Cl_2 (3 mL) tiếp theo là thêm từ từ TFA (1 mL) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó, dung môi này được loại bỏ trong chân không tạo ra sản phẩm thô 50-B, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Ví dụ 51:

Axit (1R,2S)-2-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic



Điều chế Ví dụ 51:



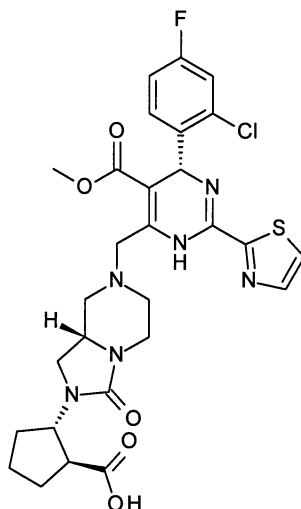
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng muối TFA của axit (1R,2S)-2-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic (hợp chất 51-A) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 51 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (68 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,07 - 7,89 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 2,5, 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (dt, $J = 2,5, 8,4$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,41 (q, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,05 - 3,79 (m, 3H), 3,64 - 3,57 (m, 4H), 3,27 - 3,14 (m, 1H), 3,10 (dd, $J = 4,3, 9,0$ Hz, 1H), 2,99 (br. s., 1H), 2,94 - 2,77 (m, 2H), 2,48 (br. s., 1H), 2,29 (br. s., 1H), 2,08 - 1,84 (m, 3H), 1,84 - 1,69 (m, 3H). MS: theo lý thuyết 617 (MH^+), theo thử nghiệm 617 (MH^+).

Điều chế muối TFA của axit (1R,2S)-2-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic (hợp chất 51-A):

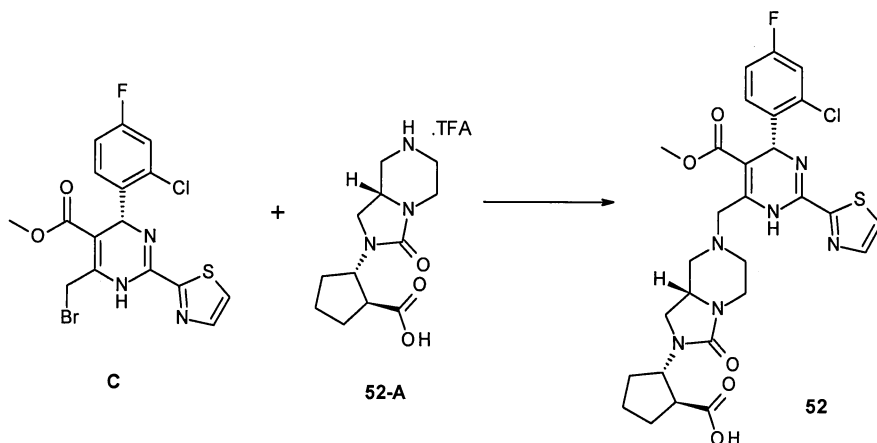
Hợp chất 51-A được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất Q trong Ví dụ 19 bằng cách sử dụng ethyl (1R,2S)-2-aminoxyclopentancarboxylat (Accela Chembio Co., Ltd, CAS: 197916-36-2) thay cho muối ethyl 3-amino-2,2-dimetyl-propanoat hydroclorua.

Ví dụ 52:

Axit (1S,2S)-2-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic



Điều chế Ví dụ 52:



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng muối TFA của axit (1S,2S)-2-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic (hợp chất 52-A) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 52 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,7 mg). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm ¹H NMR (MeOD,

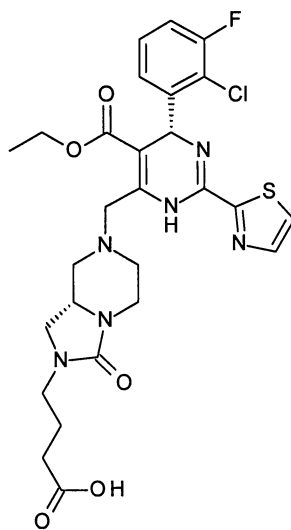
400MHz): d = 7,97 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 6,0, 8,8$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (dt, $J = 2,8, 8,4$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,50 - 4,25 (m, 1H), 4,09 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 3,98 - 3,72 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,52 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,26 - 3,01 (m, 2H), 2,96 - 2,72 (m, 3H), 2,41 - 2,17 (m, 2H), 2,05 - 1,84 (m, 3H), 1,81 - 1,67 (m, 3H). MS: theo lý thuyết 617 (MH^+), theo thử nghiệm 617 (MH^+).

Điều chế muối TFA của axit (1S,2S)-2-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic (hợp chất 52-A):

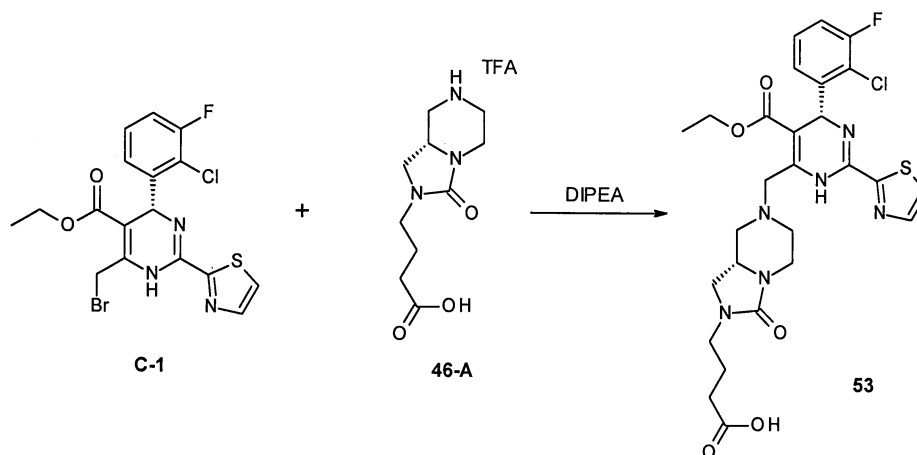
Hợp chất 52-A được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất Q trong Ví dụ 19 bằng cách sử dụng ethyl (1S,2S)-2-aminoxyclopentancarboxylat (Accela Chembio Co., Ltd, CAS: 752181-59-2) thay cho muối ethyl 3-amino-2,2-dimetyl-propanoat hydroclorua.

Ví dụ 53:

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]butanoic



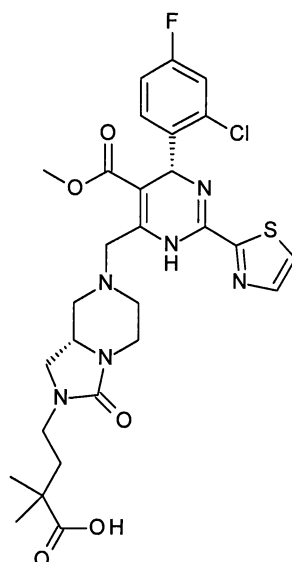
Điều chế Ví dụ 53:



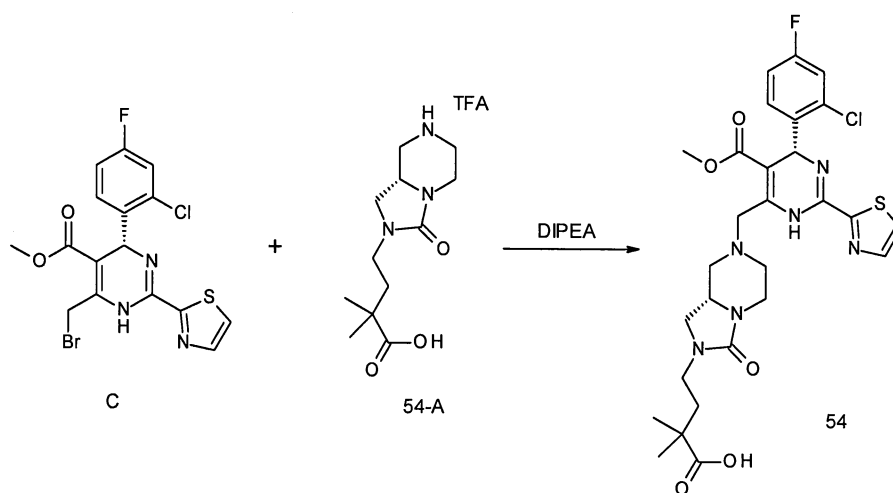
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng ethyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1) và axit 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]butanoic (hợp chất 46-A) thay cho metyl este của axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Ví dụ 53 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (2 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,97 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,18 - 4,01 (m, 3H), 3,92 (d, $J = 16,8$ Hz, 3H), 3,49 (s, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 3,25 - 3,15 (m, 2H), 3,12 - 3,04 (m, 1H), 2,97 - 2,81 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 1,85 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 605 (MH^+), theo thử nghiệm 605 (MH^+).

Ví dụ 54:

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-butanoic

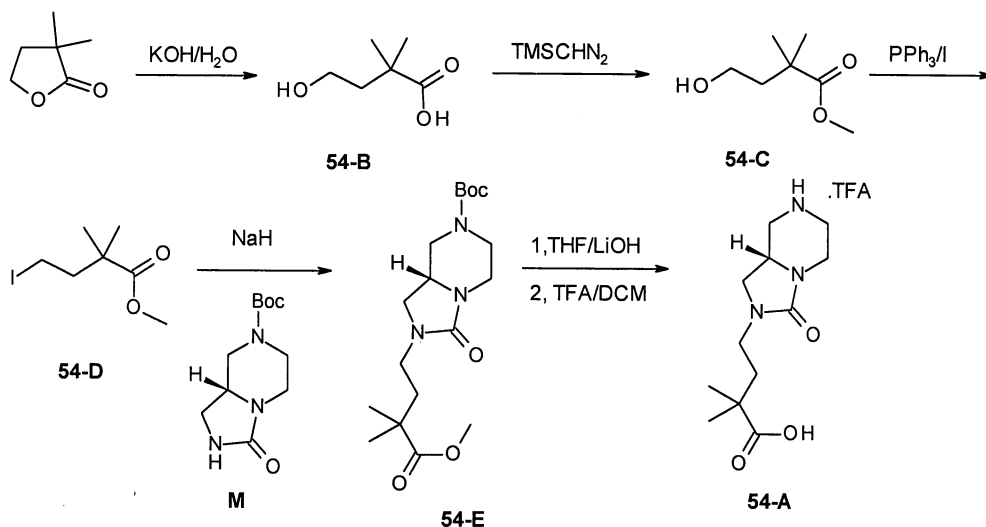


Điều chế Ví dụ 54:



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng muối TFA của axit 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimethyl-butanoic (hợp chất 54-A) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 54 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (23 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,01 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 5,9, 8,7$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 2,6, 8,7$ Hz, 1H), 7,17 - 7,06 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,77 - 4,64 (m, 1H), 4,57 - 4,42 (m, 1H), 4,27 - 4,12 (m, 1H), 4,07 (dd, $J = 3,3, 14,8$ Hz, 1H), 3,75 - 3,62 (m, 5H), 3,58 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,51 - 3,37 (m, 2H), 3,27 - 3,02 (m, 4H), 1,95 - 1,82 (m, 1H), 1,80 - 1,66 (m, 1H), 1,31 - 1,19 (m, 6H).. MS: theo lý thuyết 619 (MH^+), theo thử nghiệm 619 (MH^+).

Điều chế muối TFA của axit 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-butanoic (hợp chất 54-A):



Bước 1: Hỗn hợp của 2,2-dimetylbutyrolacton (6,84 g, 60 mmol) và KOH (3,36 g) trong H₂O (60 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Dung dịch này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được axit hóa đến độ pH=5 bằng dung dịch nước HCl. Hỗn hợp này sau đó được chiết bằng etyl axetat 3 lần. Lớp hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, cô đặc dưới áp suất giảm tạo ra axit 4-hydroxy-2,2-dimetyl-butanoic 54-B (4 g).

Bước 2: Thêm dung dịch hexan (2,0 M) trimetylsilyldiazometan (12,5 mL, 25 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất 54-B (2,2 g, 16,6 mmol) trong etyl ete (16 mL) và metanol (24 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Dung môi này được bốc hơi và phần cặn được hấp phụ trong etyl axetat, được rửa liên tục bằng dung dịch nước HCl loãng, dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Hỗn hợp này làm khô bằng Na₂SO₄ và cô tạo ra methyl este của axit 4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyríc 54-C (1,5 g).

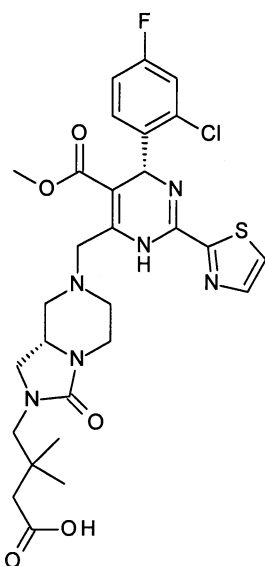
Bước 3: Thêm Ph₃P (136 mg, 0,52 mmol), imidazol (71 mg, 1,04 mmol), và I₂ (132 mg, 0,52 mmol) vào dung dịch của rượu có công thức 54-C (45 mg, 0,34 mmol) trong THF (4 mL) ở 0°C. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch Na₂S₂O₃ bão hòa. Lớp nước được chiết hai lần bằng hexan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không tạo ra hợp chất 54-D dưới dạng sản phẩm thô.

Bước 4: Thêm NaH (48 mg, 2 mmol) vào dung dịch đã khuấy của hợp chất M (256 mg, 1 mmol) trong DMF (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy 20 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó thêm hợp chất 54-D (256 mg, 1 mmol). Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, thêm EA và hỗn hợp này rửa bằng nước và nước muối. Hỗn hợp này làm khô bằng Na_2SO_4 , và cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cột tạo ra hợp chất 54-E (150 mg).

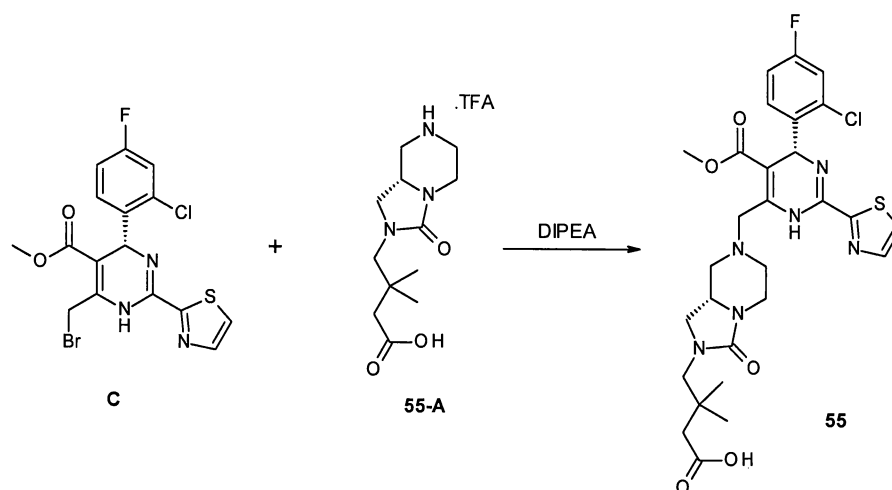
Bước 5: Thêm LiOH (96 mg 2,4 mmol) vào dung dịch đã khuấy của hợp chất 54-E (150 mg, 0,4 mmol) trong THF (5 mL) và nước (2 mL). Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này đã được hòa tan trong DCM (4 mL) và được xử lý bằng TFA (4 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô 54-A axit này được sử dụng trực tiếp.

Ví dụ 55:

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-3,3-dimetyl-butanoic

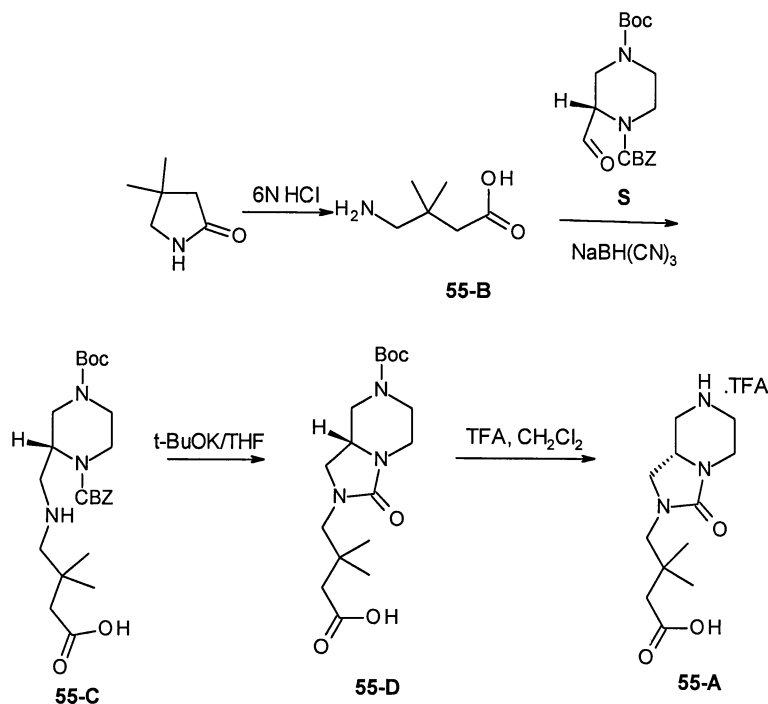


Điều chế Ví dụ 55:



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng muối TFA của axit 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-3,3-dimethyl-butanoic (hợp chất 55-A) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 55 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (22 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,96 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,50 - 7,35 (m, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,20 - 4,06 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,61 (s, 4H), 3,19 (d, $J = 14,6$ Hz, 3H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,97 - 2,82 (m, 2H), 2,47 - 2,34 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,07 (s, 6H). MS: theo lý thuyết 619 (MH^+), theo thử nghiệm 619 (MH^+).

Điều chế muối TFA của axit 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-3,3-dimethyl-butanoic (hợp chất 55-A):



Bước 1: Thêm 4,4-dimetyl-2-pyrrolidinon (2,52 g, 22,3 mmol) vào hỗn hợp của HCl đặc (50 mL) và nước (50 mL) và hỗn hợp tạo ra được hồi lưu ở 120°C trong 20 giờ. Sau đó nó được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được rửa hai lần bằng diclometan. Lớp nước được bốc hơi tạo ra hydroclorua của axit 4-amino-3,3-dimetylbutyric 55-B (3,4 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

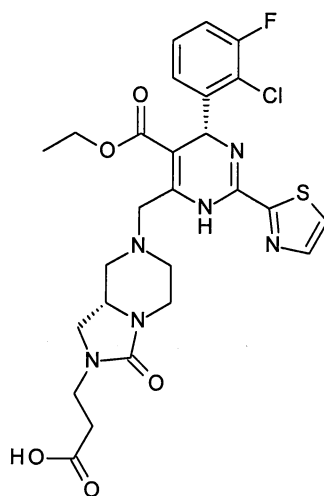
Bước 2: Aldehyt S (346 mg, 1 mmol) trong diclometan (3 mL) và Et₃N (0,5 mL) được thêm hợp chất 55-B (131 mg, 1 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó cô dưới áp suất giảm. Bổ sung metanol (5 mL), tiếp theo là bổ sung natri xyanobohydrua (248 mg, 4 mmol). Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô 55-C.

Bước 3: Hợp chất 55-C trong THF (10 mL) được bổ sung kali *tert*-butoxit (224 mg, 2 mmol), sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80 °C trong 4 giờ. Dung dịch này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được axit hóa đến độ pH= 5 bằng dung dịch nước HCl. Hỗn hợp này sau đó được chiết bằng etyl axetat 3 lần. Lớp hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, và cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô 55-D.

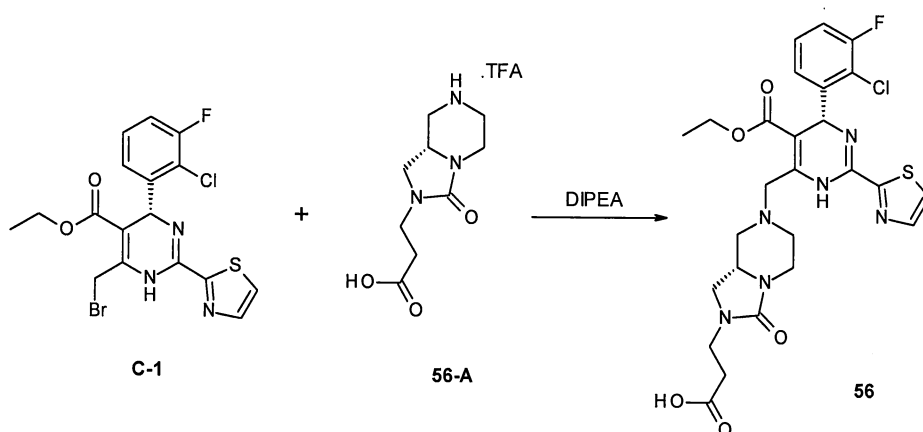
Bước 4: Thêm axit trifloaxetic (2 mL) vào dung dịch đã khuấy của hợp chất 55-D (301mg, 0,92mmol) trong diclometan (4 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dung môi này được loại bỏ trong chân không tạo ra sản phẩm thô 55-A, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp.

Ví dụ 56:

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(2-carboxy-etyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic



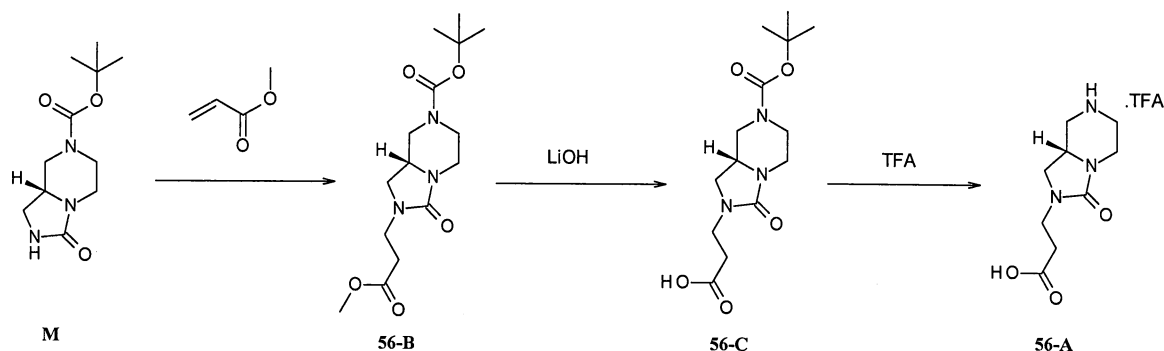
Điều chế Ví dụ 56:



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng etyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1) và muối TFA của axit 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]propanoic (hợp chất 56-A) thay cho methyl este của

axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Ví dụ 56 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (60 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,95-8,00 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,25-7,36 (m, 2H), 7,12-7,22 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,06 (m, 3H), 3,86-4,00 (m, 2H), 3,50-3,62 (m, 2H), 3,36-3,50 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,04 (d, 2H), 2,56 (m, 3H), 2,40 (br. s., 1H), 1,13 (m, 3H). MS: theo lý thuyết 591 (MH^+), theo thử nghiệm 591 (MH^+).

Điều chế muối TFA của axit 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]propanoic (hợp chất 56-A):



Bước 1. Thêm metyl acrylat (534 mg, 6,20 mmol) vào dung dịch đã khuấy của hợp chất M (150 mg, 0,62 mmol) trong THF (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo là một lượng nhỏ của NaOH dưới dạng chất xúc tác. LC-MS chỉ ra hợp chất M được đã tiêu thụ hoàn toàn và sản phẩm 56-B đã được tạo thành. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó cô và sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Lượng sản phẩm thô này là 180 mg.

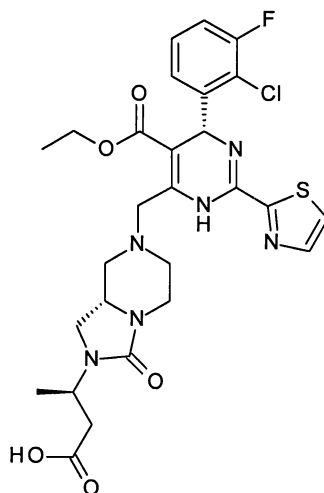
Bước 2. Thêm dung dịch của lithi hydroxit monohydrat (116 mg, 2,75 mmol) trong H₂O (1 mL) vào dung dịch của hợp chất 56-B (180 mg, 0,55 mmol) trong THF (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. LC-MS thể hiện nguyên liệu ban đầu 56-B đã tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 4~5 bằng HCl 1 N, sau đó cô. Phần cặn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo và lượng sản phẩm thô 56-C bằng 300 mg.

Bước 3. Thêm axit trifloaxetic (3 mL) vào dung dịch của 56-C (sản phẩm thô 300 mg, 0,55 mmol) trong diclometan (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được

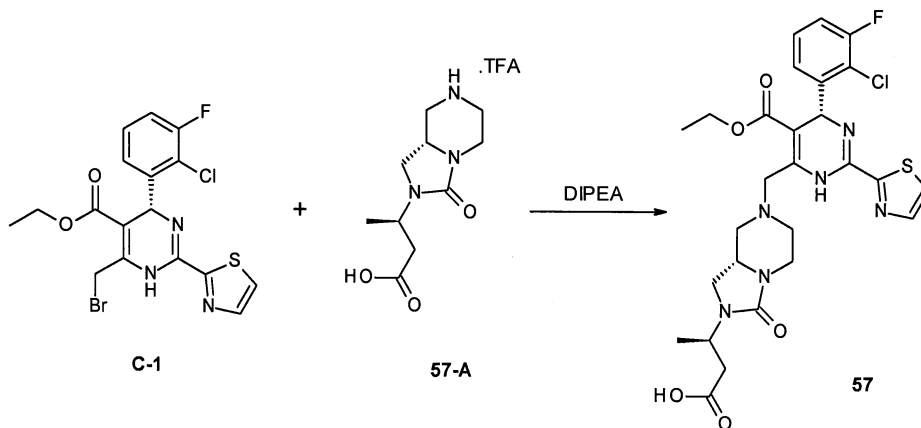
khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. Lượng sản phẩm thô 56-A bằng 350 mg.

Ví dụ 57:

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((R)-2-carboxy-1-metyl-etyl)-3-oxo-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic



Điều chế Ví dụ 57:



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng etyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1) và muối TFA của axit (3R)-3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]butanoic (hợp chất 57-A) thay cho metyl este của axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Ví

dụ 57 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (48 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,02 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,21-7,29 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,27-4,38 (m, 1H), 4,03-4,19 (m, 4H), 3,60-3,74 (m, 3H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,04-3,25 (m, 3H), 2,56-2,66 (m, 1H), 2,47-2,56 (m, 1H), 1,27 (d, 3H), 1,13 (m, 3H). MS: theo lý thuyết 605 (MH^+), theo thử nghiệm 605 (MH^+).

Điều chế muối TFA của axit (3R)-3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]butanoic (hợp chất 57-A):

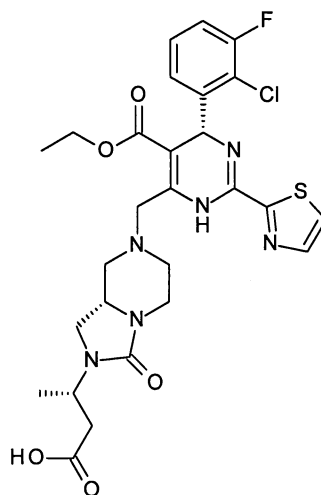
Hợp chất 57-A được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất Q trong Ví dụ 19 bằng cách sử dụng muối methyl (3R)-3-aminobutanoat hydroclorua (hợp chất 57-B) thay cho muối etyl 3-amino-2,2-dimethyl-propanoat hydroclorua.

Điều chế muối methyl (3R)-3-aminobutanoat hydroclorua (hợp chất 57-B):

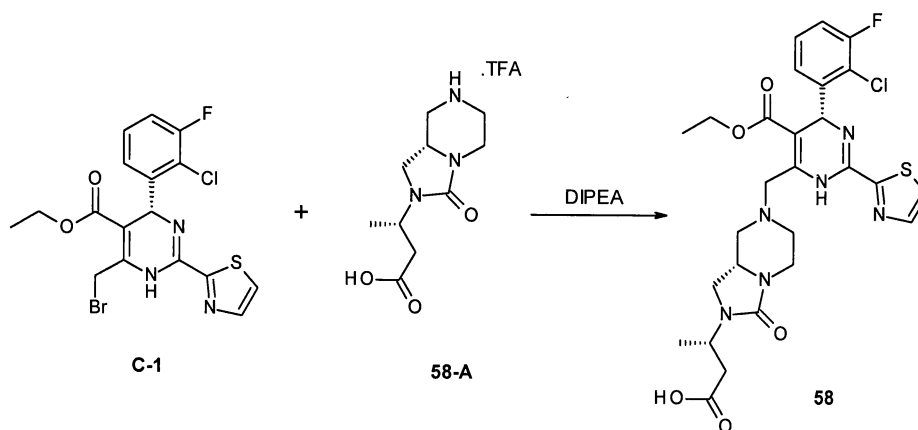
Hợp chất 57-B được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất W trong Ví dụ 20 bằng cách sử dụng axit (R)-3-aminobutanoic thay cho axit DL-3-aminoisobutyric.

Ví dụ 58:

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((S)-2-carboxy-1-methyl-ethyl)-3-oxo-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmethyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic



Điều chế Ví dụ 58:



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng etyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1) và muối TFA của axit (3S)-3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]butanoic (hợp chất 58-A) thay cho metyl este của axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Ví dụ 58 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (50 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,01 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,21-7,28 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,34-4,42 (m, 1H), 4,20-4,20 (m, 1H), 4,04-4,19 (m, 4H), 3,56-3,66 (m, 3H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,01-3,13 (m, 2H), 2,50-2,62 (m, 2H), 1,23 (d, 3H), 1,13 (m, 3H). MS: theo lý thuyết 605 (MH^+), theo thử nghiệm 605 (MH^+).

Điều chế muối TFA của axit (3S)-3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]butanoic (hợp chất 58-A):

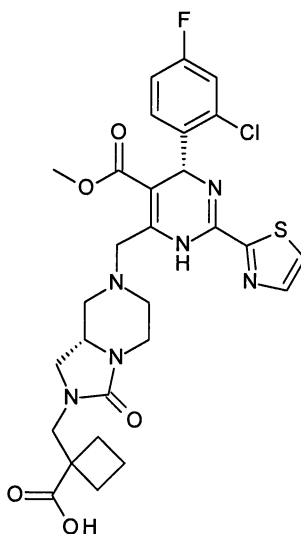
Hợp chất 58-A được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất Q trong Ví dụ 19 bằng cách sử dụng muối metyl (3S)-3-aminobutanoat hydroclorua (hợp chất 58-B) thay cho muối etyl 3-amino-2,2-dimetyl-propanoat hydroclorua.

Điều chế muối metyl (3R)-3-aminobutanoat hydroclorua (hợp chất 58-B):

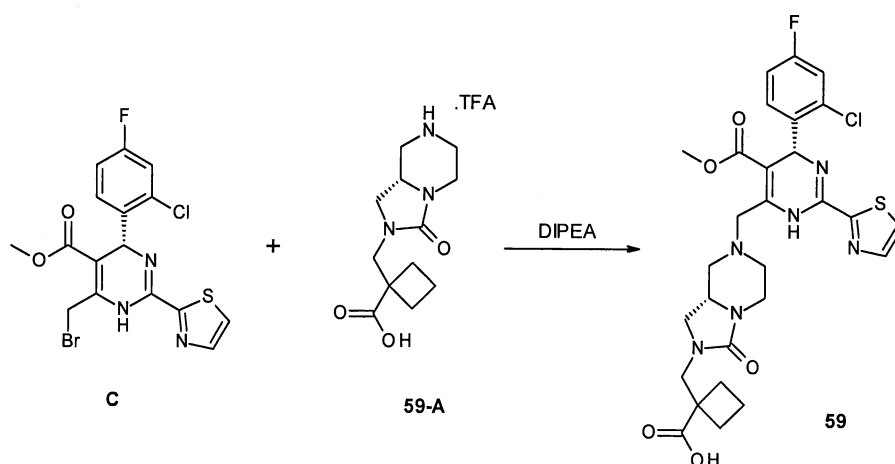
Hợp chất 58-B được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất W trong Ví dụ 20 bằng cách sử dụng axit (S)-3-aminobutanoic thay cho axit DL-3-aminoisobutyric.

Ví dụ 59:

Metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(1-carboxy-xyclobutylmetyl)-3-oxo-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic



Điều chế Ví dụ 59:



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng muối TFA của axit 1-[[[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]xyclobutancarboxylic (hợp chất 59-A) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 59 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (15 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,96 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,90 (d, 2H), 3,82-3,86 (m, 1H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,54 (d, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,14-3,23 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,90 (d, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,39-2,47 (m, 2H), 2,31-2,39 (m, 1H), 2,16 (m, 1H),

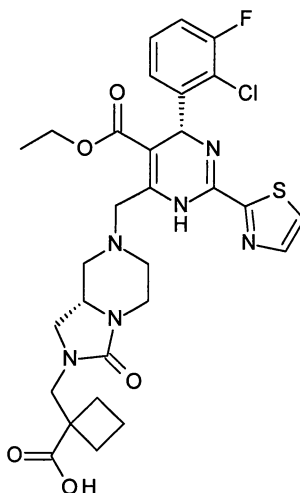
1,99-2,09 (m, 3H), 1,89-1,98 (m, 1H). MS: theo lý thuyết 617 (MH⁺), theo thử nghiệm 617 (MH⁺).

Điều chế muối TFA của axit 1-[[[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo [1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]xyclobutancarboxylic (hợp chất 59-A):

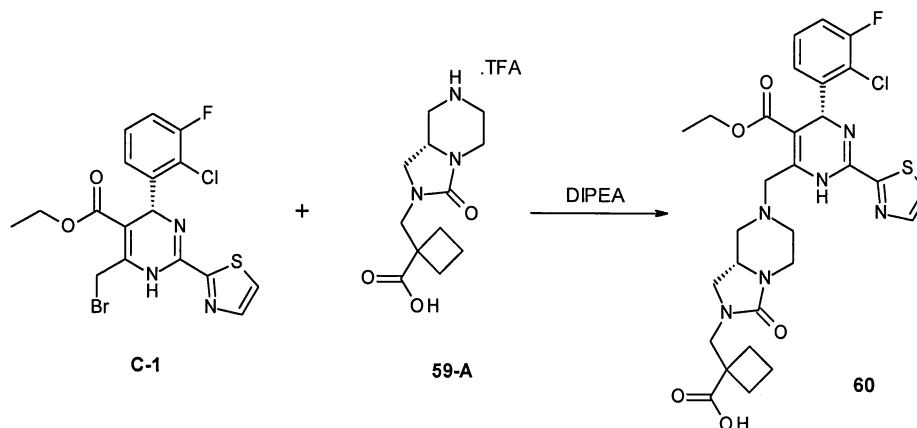
Hợp chất 59-A được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất Q trong Ví dụ 19 bằng cách sử dụng etyl este của axit 1-aminometyl-xyclobutancarboxylic (để tổng hợp hợp chất này, xem tài liệu: Cao, Sheldon X. et al PCT Int. Appl. (2009), WO 2009067547) thay cho muối etyl 3-amino-2,2-dimetyl-propanoat hydroclorua.

Ví dụ 60:

Etyl este của axit 6-[(S)-2-(1-carboxy-xyclobutylmetyl)-3-oxo-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-((R)-2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic



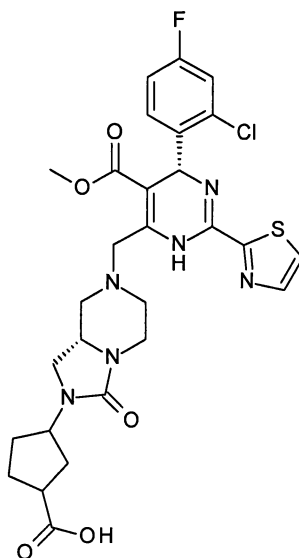
Điều chế Ví dụ 60:



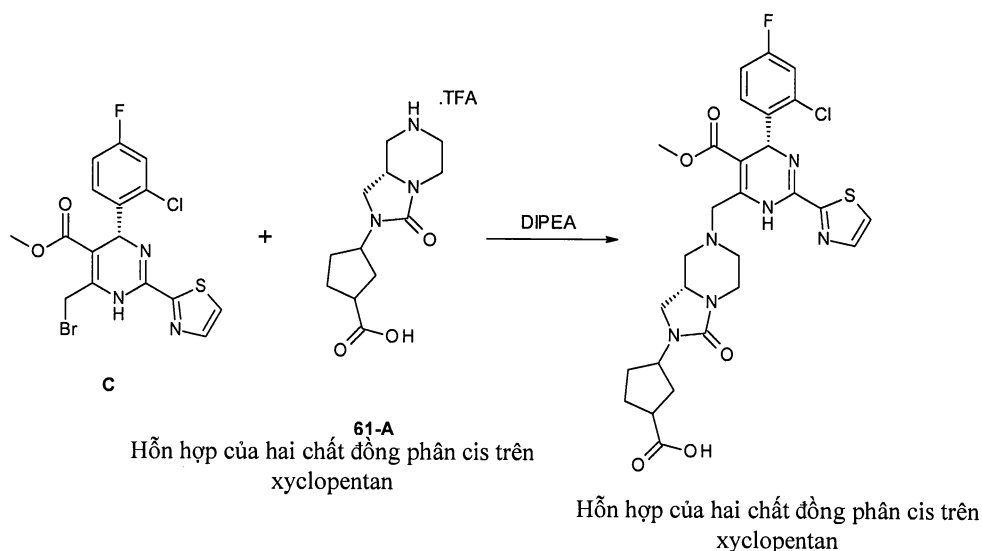
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng ethyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1) và muối TFA của axit 1-[[[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]xyclobutancarboxylic (hợp chất 59-A) thay cho metyl este của axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Ví dụ 59 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (15 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,96 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,23-7,35 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,02-4,13 (m, 3H), 3,81-3,97 (m, 3H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,43-3,57 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,31-2,48 (m, 3H), 2,17 (br. s., 1H), 1,92-2,12 (m, 4H), 1,09-1,17 (m, 3H). MS: theo lý thuyết 631 (MH^+), theo thử nghiệm 631 (MH^+).

Ví dụ 61 (hỗn hợp của 2 chất đồng phân):

Metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((1R,3S)-3-carboxy-xyclopentyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic và metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((1S,3R)-3-carboxy-xyclopentyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic



Điều chế Ví dụ 61:



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng muối TFA của axit cis-3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic (hợp chất 61-A) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 61 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (30 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,97 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,24-4,35 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,82-3,94 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,03-3,23 (m, 2H), 2,77-2,93 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,04-2,23 (m, 2H), 1,67-2,00 (m, 5H). MS: theo lý thuyết 617 (MH^+), theo thử nghiệm 617 (MH^+).

Điều chế muối TFA của axit cis-3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic (hợp chất 61-A):

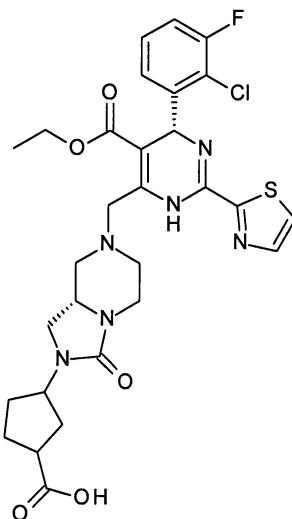
Hợp chất 61-A được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất Q trong Ví dụ 19 bằng cách sử dụng muối hydroclorua của cis-metyl 3-aminoxyclopentancarboxylat metyl este (hợp chất 61-B) thay cho muối etyl 3-amino-2,2-dimetyl-propanoat hydroclorua.

Điều chế muối hydroclorua của cis-metyl 3-aminoxyclopentancarboxylat metyl este (hợp chất 61-B):

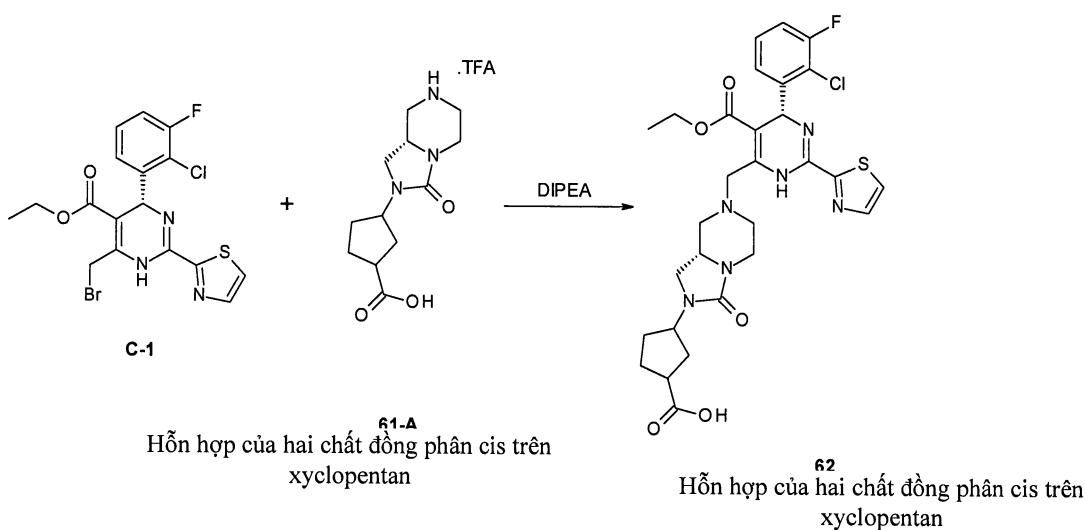
Hợp chất 61-B được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất W trong Ví dụ 20 bằng cách sử dụng axit cis-3-aminoxyclopentancarboxylic (Accela Chembio Co., Ltd, CAS: 49805-32-5) thay cho axit DL-3-aminoisobutyric.

Ví dụ 62 (hỗn hợp của 2 chất đồng phân):

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((1R,3S)-3-carboxy-xyclopentyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic và etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((1S,3R)-3-carboxy-xyclopentyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic



Điều chế Ví dụ 62:

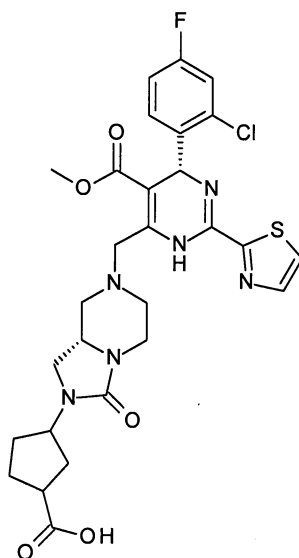


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng etyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1) và muối TFA của axit cis-3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic (hợp chất 61-A) thay cho methyl este của axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-

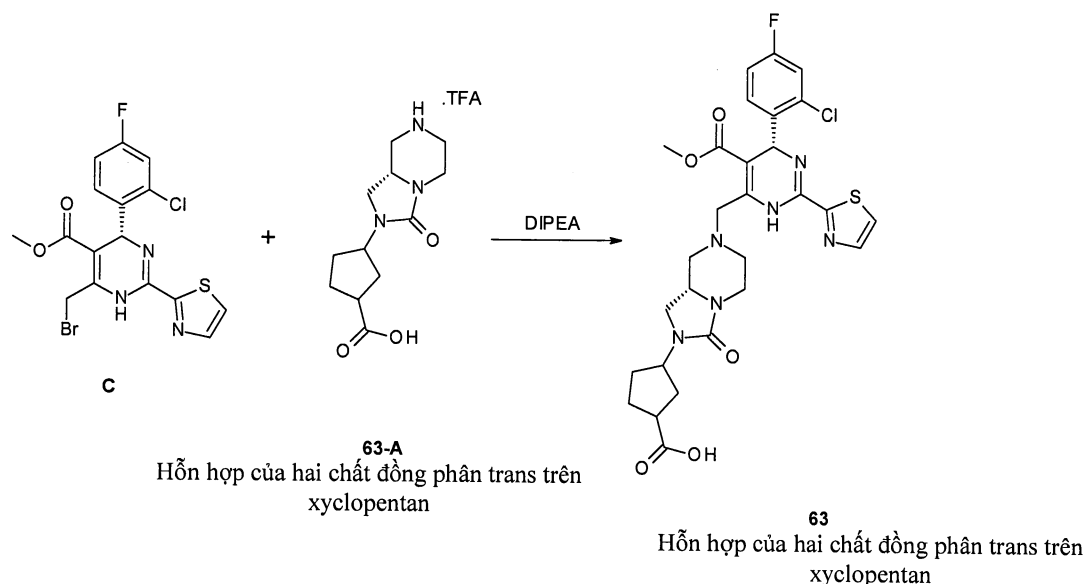
pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 62 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (50 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,97 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,23-7,34 (m, 2H), 7,09-7,19 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,23-4,34 (m, 1H), 4,01-4,15 (m, 3H), 3,83-3,95 (m, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,04-3,23 (m, 2H), 2,77-2,95 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,03-2,22 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 1,68-1,90 (m, 3H), 1,13 (m, 3H). MS: theo lý thuyết 631 (MH^+), theo thử nghiệm 631(MH^+).

Ví dụ 63 (hỗn hợp của hai chất đồng phân):

Metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((1R,3R)-3-carboxy-xyclopentyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic và metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((1S,3S)-3-carboxy-xyclopentyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic



Điều chế Ví dụ 63:



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng muối TFA của axit *trans*-3-[(8a*S*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-*a*]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic (hợp chất 63-A) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 63 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (10 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,97 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,84-3,92 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,49-3,53 (m, 1H), 3,18 (d, 1H), 3,06 (d, 1H), 2,89 (br. s., 3H), 2,38 (d, 1H), 2,07-2,19 (m, 3H), 1,86-1,97 (m, 3H), 1,70 (br. s., 1H). MS: theo lý thuyết 617 (MH^+), theo thử nghiệm 617 (MH^+).

Điều chế muối TFA của axit *trans*-3-[(8a*S*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-*a*]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic (hợp chất 63-A):

Hợp chất 63-A được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất Q trong Ví dụ 19 bằng cách sử dụng muối *trans*-metyl 3-aminoxyclopentancarboxylat metyl este hydroclorua (hợp chất 63-B) thay cho muối etyl 3-amino-2,2-dimetyl-propanoat hydroclorua.

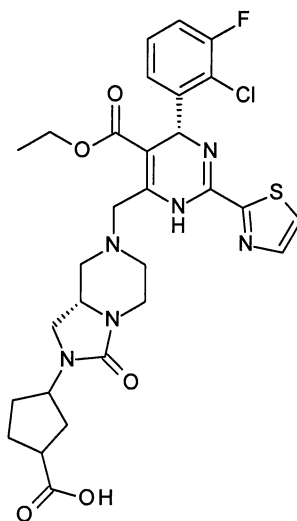
Điều chế muối *trans*-metyl 3-aminoxyclopentancarboxylat metyl este hydroclorua (hợp chất 63-B):

Hợp chất 63-B được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất W trong Ví dụ 20 bằng cách sử dụng axit *trans*-3-aminoxyclopentancarboxylic (để tổng hợp hợp chất này,

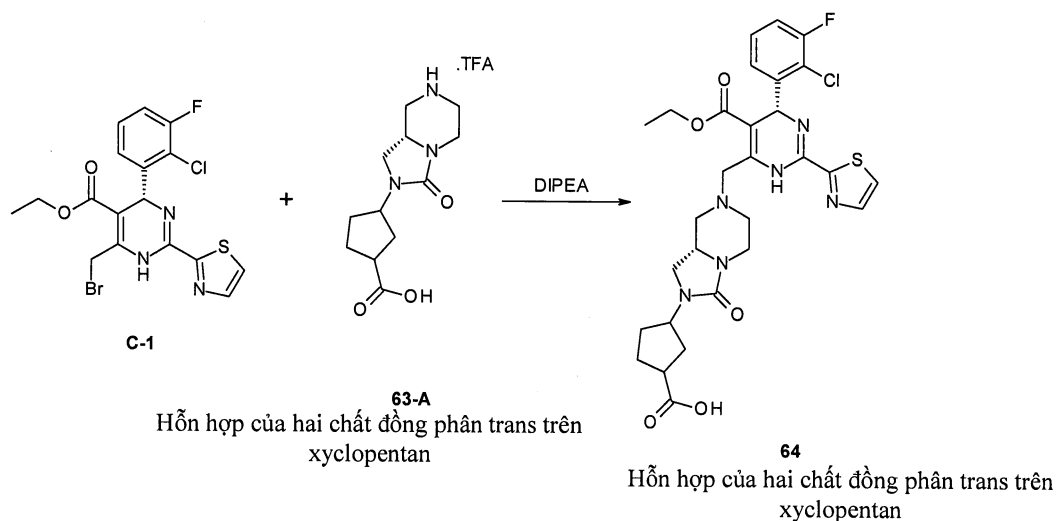
xem tài liệu: Allan, Robin D.; Fong, Joyce *Australian Journal of Chemistry* (1986), 39(6), 855-64.) thay cho axit DL-3-aminoisobutyric.

Ví dụ 64 (hỗn hợp của hai chất đồng phân):

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((1R,3R)-3-carboxy-xyclopentyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic và etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((1S,3S)-3-carboxy-xyclopentyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic



Điều chế Ví dụ 64:

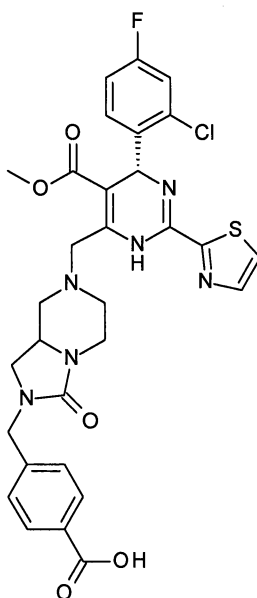


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng etyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-

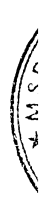
carboxylat (hợp chất C-1) và muối TFA của axit *trans*-3-[(8a*S*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-*a*]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic (hợp chất 63-A) thay cho methyl este của axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 64 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (10 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,97 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,24-7,34 (m, 2H), 7,12-7,19 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,34-4,42 (m, 1H), 4,02-4,14 (m, 3H), 3,83-3,94 (m, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,14-3,22 (m, 1H), 3,04-3,10 (m, 1H), 2,82-2,94 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 3H), 1,81-1,98 (m, 3H), 1,65-1,74 (m, 1H), 1,13 (m, 3H). MS: theo lý thuyết 631 (MH^+), theo thử nghiệm 631 (MH^+).

Ví dụ 65:

Metyl este của axit (R)-6-[2-(4-carboxy-benzyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-*a*]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic



Điều chế Ví dụ 65:



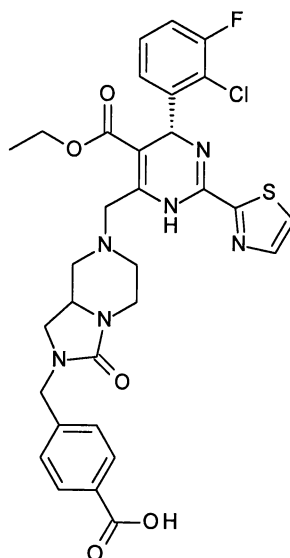
MS. A. 9. 2.

MS. A. 9. 2

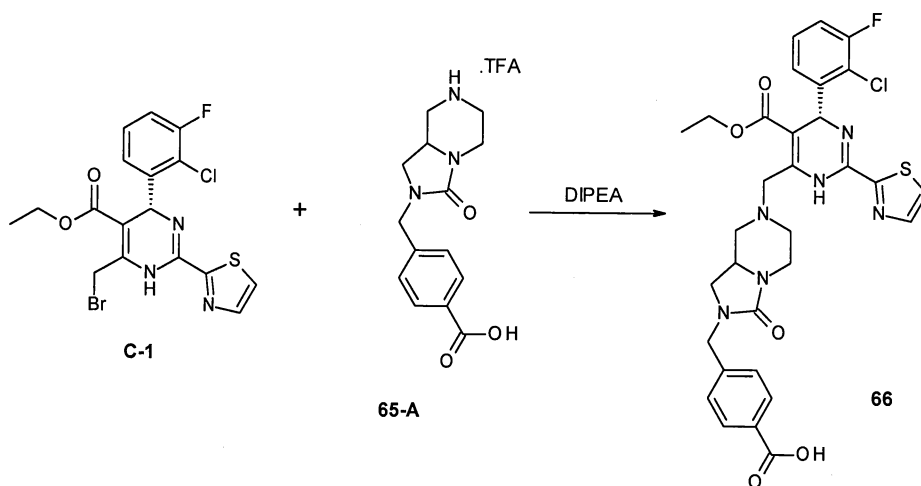
MS. A. 9. 2

MS. A. 9. 2

MS. A. 9. 2.



Điều chế Ví dụ 66:

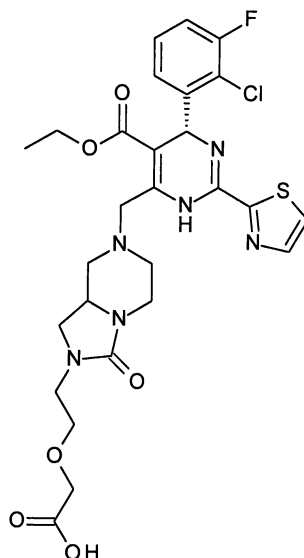


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng etyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1) và muối TFA của axit 4-[(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl)metyl]benzoic (hợp chất 65-A) thay cho metyl este của axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 66 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (82 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,99-8,07 (m, 3H), 7,90 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,21-7,29 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,47-4,61 (m, 3H), 4,13-4,25 (m, 2H), 4,06-4,13 (m, 2H), 3,68-3,78 (m, 2H), 3,44-3,58 (m, 2H), 3,18-3,31

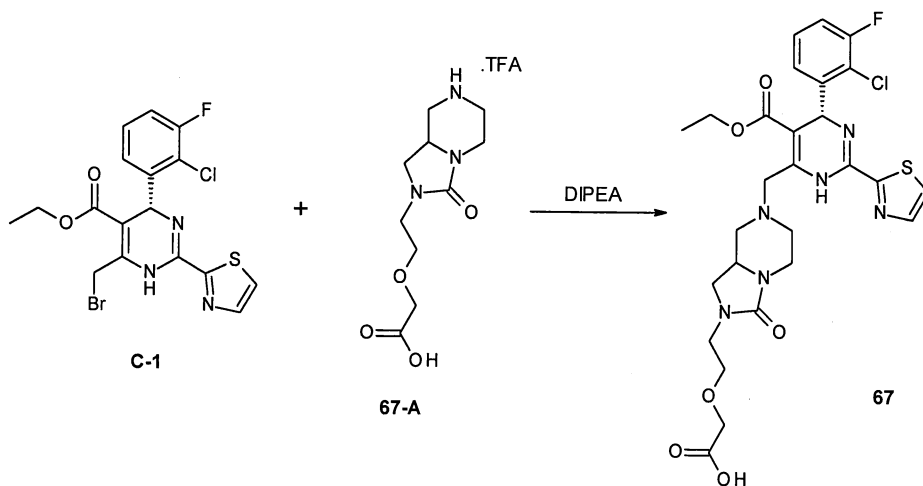
(m, 1H), 3,07-3,17 (m, 2H), 1,13 (m, 3H). MS: theo lý thuyết 653 (MH⁺), theo thử nghiệm 653 (MH⁺).

Ví dụ 67:

Axit 2-[2-[7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]etoxy]axetic



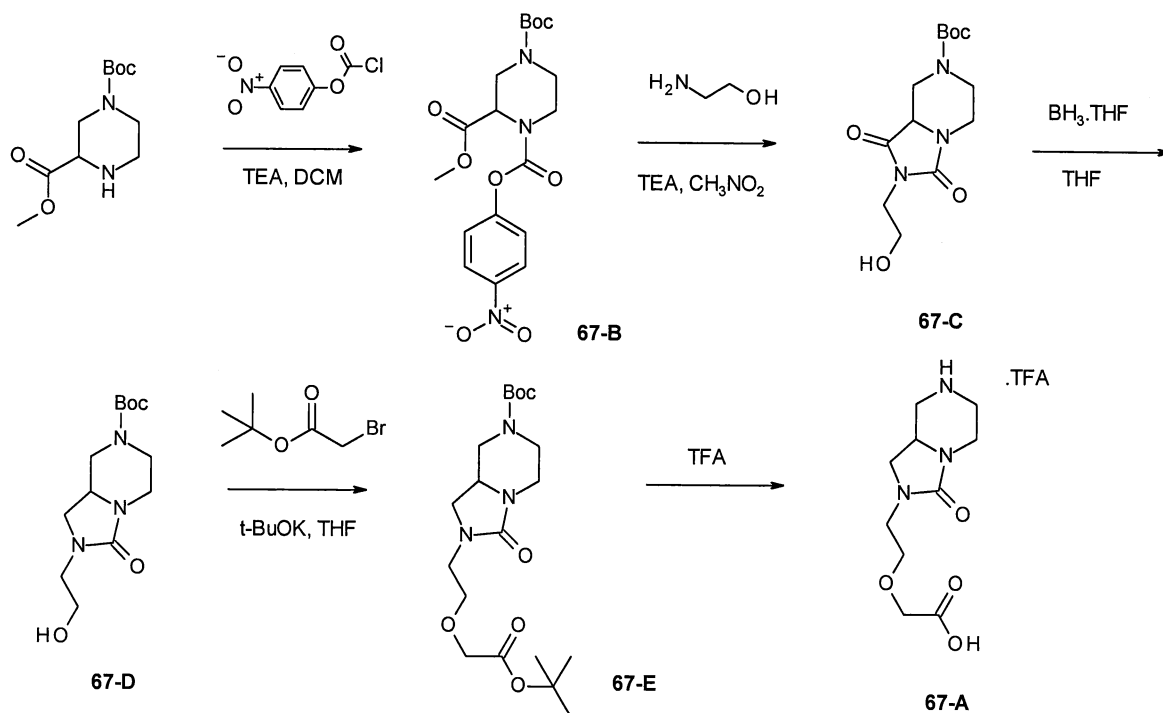
Điều chế Ví dụ 67:



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng ethyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1) và axit 2-[2-(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl)etoxy]axetic (hợp chất 67-A) thay cho metyl este của axit (R)-6-

bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 67 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (2,5 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,00 - 8,01 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1 H), 7,90-7,89 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1 H), 7,35-7,38 (m, 2 H), 7,24 (m, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 4,66 (m, 1 H), 4,51 (m, 1 H), 4,05-4,40 (m, 5 H), 3,70-3,83 (m, 3 H), 3,52-3,70 (m, 3H), 3,40 (m, 3H), 3,32 (m, 2 H), 1,13 (m, 3H). MS: theo lý thuyết 621 (MH^+), theo thử nghiệm 621 (MH^+).

Điều chế axit 2-[2-(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl)etoxy]axetic (hợp chất 67-A):



Bước 1: Thêm hỗn hợp của methyl ($\pm$)-4-Boc-piperazin-2-carboxylat (CAS: 129799-08-2, 2,44g, 0,01 mol), TEA (1,52g, 0,015 mol) trong DCM (10 mL) vào dung dịch của (4-nitrophenyl) cacbonocloridat (2,42 g, 0,012 mol) trong DCM (10 mL). Sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch natri bicacbonat bão hòa, làm khô bằng natri sulfat. Sau khi loại bỏ dung môi, thu được sản phẩm thô 67-B và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS: theo lý thuyết 410 (MH^+), theo thử nghiệm 410 (MH^+).

Bước 2: Hỗn hợp của hợp chất 67-B (1,0 g, 2,44 mmol), 2-aminoethanol (1,0 g, 16,4 mmol), TEA (0,49 g, 4,88 mmol), nitrometan (2 mL) được gia nhiệt ở 130°C bằng vi

sóng trong 3 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi, phần cặn này được xử lý bằng nước, được chiết bằng ethyl axetat. Loại bỏ dung môi tạo ra sản phẩm thô 67-C. MS: theo lý thuyết 300 (MH^+), theo thử nghiệm 300 (MH^+).

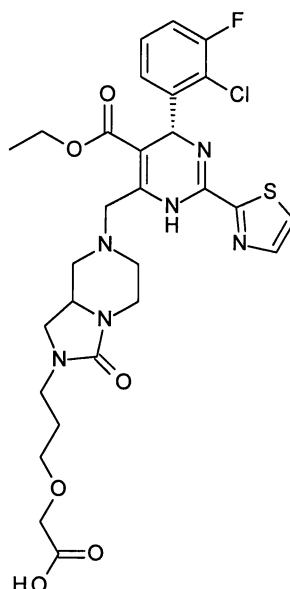
Bước 3: Hỗn hợp của hợp chất 67-C (730 mg, 2,44 mmol) và $BH_3.THF$ (1M, 4,88 mL). Sau khi khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, được chiết bằng ethyl axetat. Sau khi loại bỏ dung môi, thu được sản phẩm 67-D. MS: theo lý thuyết 286 (MH^+), theo thử nghiệm 286 (MH^+).

Bước 4: Thêm hỗn hợp của hợp chất 67-D (0,5 g, 1,75 mmol) trong THF (15 mL) *t*-BuOK (0,294g, 2,63 mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút, thêm *t*-butyl bromoaxetat (0,68 g, 3,5 mmol) vào hỗn hợp. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng, được dùng nước, được chiết bằng ethyl axetat. Sau khi loại bỏ dung môi, thu được sản phẩm thô 67-E và được sử dụng trong bước tiếp theo. MS: theo lý thuyết 400 (MH^+), theo thử nghiệm 400 (MH^+).

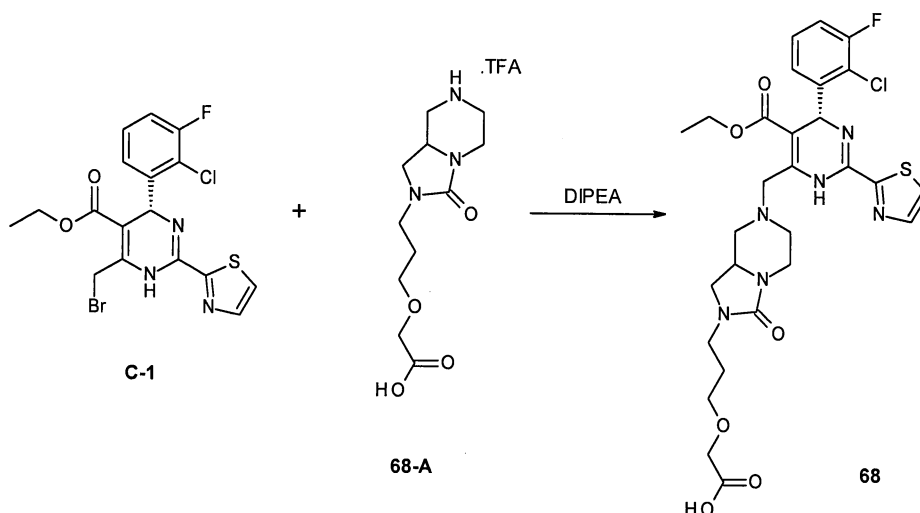
Bước 5: Hỗn hợp của hợp chất 67-E (0,70 g, 1,75 mmol) trong DCM (5 mL) được xử lý bằng TFA (2mL). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, dung môi và phần cặn TFA được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm 67-A. MS: theo lý thuyết 244 (MH^+), theo thử nghiệm 244 (MH^+).

Ví dụ 68:

Axit 2-[3-[7-[[4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]propoxy]axetic



Điều chế Ví dụ 68:



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng etyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1) và axit 2-[3-(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl)propoxy]axetic (hợp chất 68-A) thay cho metyl este của axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 68 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (6,5 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) d ppm 7,99 - 7,98 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1 H), 7,81-7,82 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1 H), 7,32 (m, 2 H), 7,21 (m, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 3,90-4,35 (m, 6 H), 3,56 (m, 3 H), 3,10-3,40

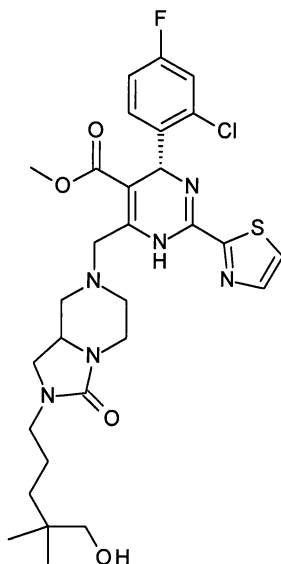
(m, 4H), 2,60 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,15 (m, 3H). MS: theo lý thuyết 635 (MH⁺), theo thử nghiệm 635 (MH⁺).

Điều chế axit 2-[3-(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl)propoxy]acetic (hợp chất 68-A):

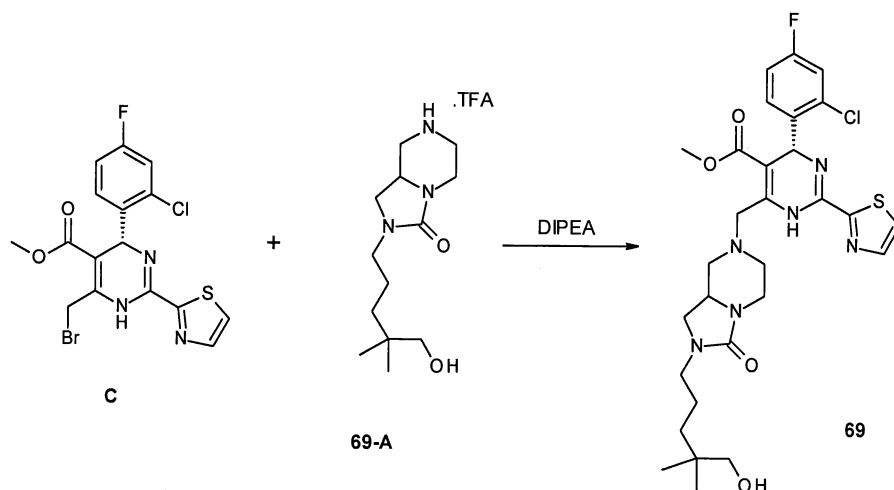
Hợp chất 68-A được điều chế tương tự với hợp chất của Hợp chất 67-A bằng cách sử dụng 3-aminopropan-1-ol thay cho 2-aminoethanol.

Ví dụ 69:

Metyl (4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-[[2-(5-hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat

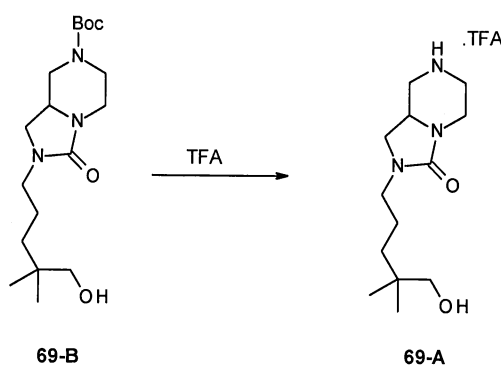


Điều chế Ví dụ 69:



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng 2-(5-hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-on (hợp chất 69-A) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 69 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (55 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,97 - 7,98 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1 H), 7,80-7,81 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1 H), 7,45-7,48 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,08 (m, 1H), 6,18 (s, 1 H), 3,80-4,40 (m, 4 H), 3,65 (s, 3 H), 3,55 (m, 1H), 3,10-3,30 (m, 6 H), 2,50 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,89 (s, 6H). MS: theo lý thuyết 619 (MH^+), theo thử nghiệm 619 (MH^+).

Điều chế 2-(5-hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-on (hợp chất 69-A):



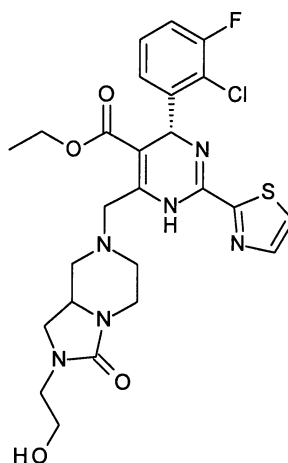
tert-Butyl 2-(5-hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-carboxylat (hợp chất 69-B) (1 mmol) đã được hòa tan trong CH_2Cl_2 (3 mL) tiếp theo là thêm từ từ TFA (1 mL) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó, dung môi này được loại bỏ trong chân không tạo ra sản phẩm thô 69-A, chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Điều chế *tert*-butyl 2-(5-hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-carboxylat (hợp chất 69-B):

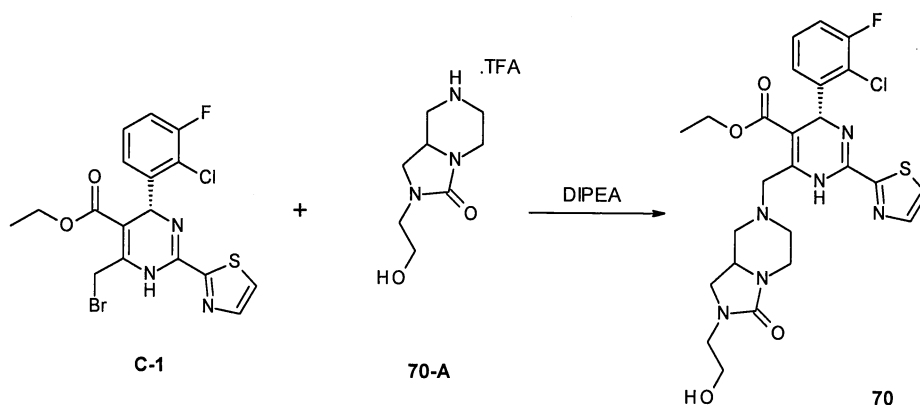
Hợp chất 69-B được điều chế tương tự với hợp chất của Hợp chất 67-D bằng cách sử dụng 5-amino-2,2-dimethyl-pentan-1-ol thay cho 2-aminoetanol.

Ví dụ 70:

Etyl (4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-6-[[2-(2-hydroxyetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



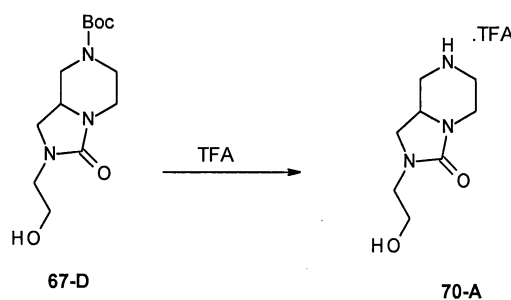
Điều chế Ví dụ 70:



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng etyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1) và 2-(2-hydroxyetyl)-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-on (hợp chất 70-A) thay cho metyl este của axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 70 thu được

dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (45 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,01 - 8,02 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1 H), 7,91-7,92 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 7,27 (m, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 4,55-4,78 (m, 2 H), 4,10-4,25 (m, 4 H), 3,72 (m, 5 H), 3,45 (m, 2H), 3,10-3,35 (m, 7 H). MS: theo lý thuyết 563 (MH^+), theo thử nghiệm 563 (MH^+).

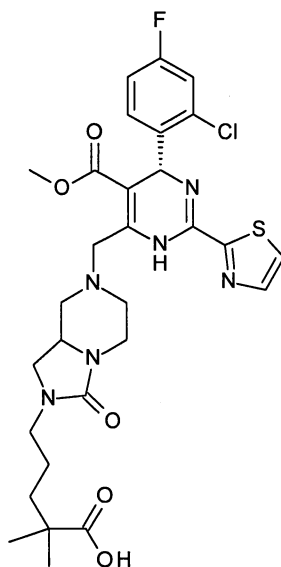
Điều chế 2-(2-hydroxyetyl)-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-on (hợp chất 70-A):



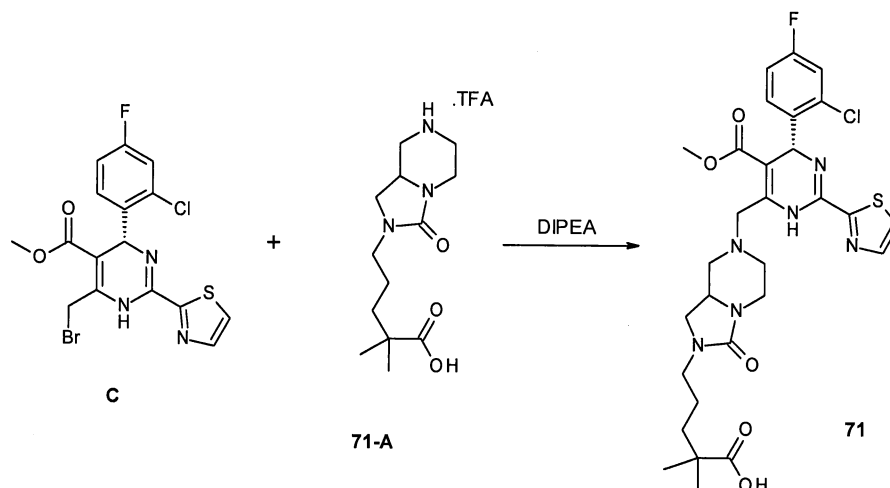
tert-Butyl 2-(2-hydroxyetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-carboxylat (hợp chất 67-D) (1 mmol) đã được hòa tan trong CH_2Cl_2 (3 mL) tiếp theo là thêm từ từ TFA (1 mL) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó, dung môi này được loại bỏ trong chân không tạo ra sản phẩm thô 70-A, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Ví dụ 71:

Etyl (4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-6-[[2-(2-hydroxyetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat

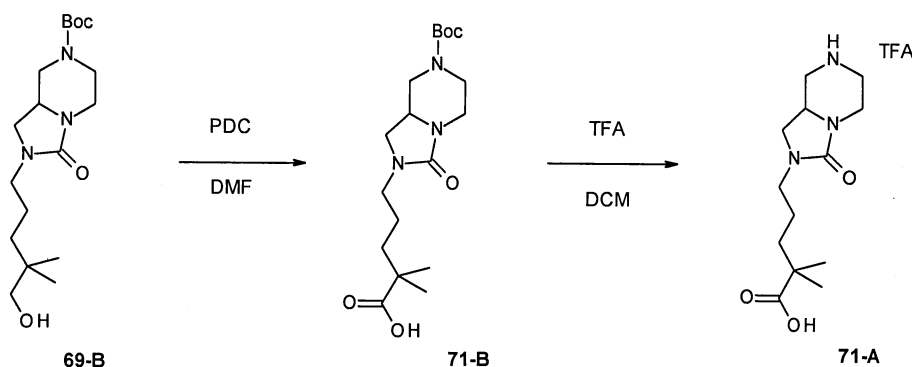


Điều chế Ví dụ 71:



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng axit 2,2-dimetyl-5-(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl)pentanoic (hợp chất 71-A) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 71 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (45 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,01 - 8,02 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1 H), 7,91-7,92 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,10 (m, 1H), 6,20 (s, 1 H), 4,52-4,75 (m, 2 H), 4,10-4,25 (m, 2 H), 3,65 (m, 5 H), 3,45 (m, 1H), 3,10-3,35 (m, 4 H), 1,55 (m, 4H), 1,20 (s, 6H). MS: theo lý thuyết 563 (MH^+), theo thử nghiệm 563 (MH^+).

Điều chế axit 2,2-dimetyl-5-(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl)pentanoic (hợp chất 71-A):



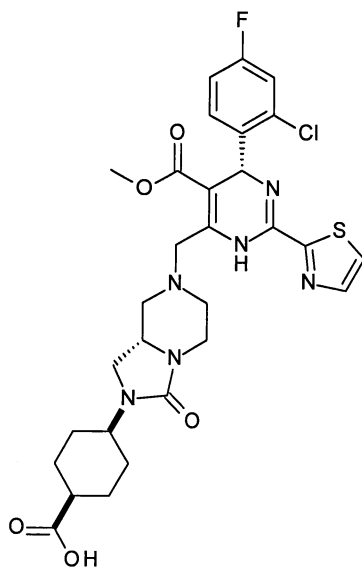
Bước 1: Hỗn hợp của *tert*-butyl 2-(5-hydroxy-4,4-dimetyl-pentyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-carboxylat (hợp chất 69-B) (0,4g, 1,1 mmol) và pyridini dicromat (1,7 g, 4,4 mmol) trong DMF (10 mL) được khuấy trong 12 giờ, sau đó được xử lý bằng nước, độ pH được điều chỉnh <7 bằng axit axetic, được chiết bằng etyl

axetat. Sau khi loại bỏ dung môi, thu được sản phẩm thô 71-B. MS: theo lý thuyết 370 (MH^+), theo thử nghiệm 370 (MH^+).

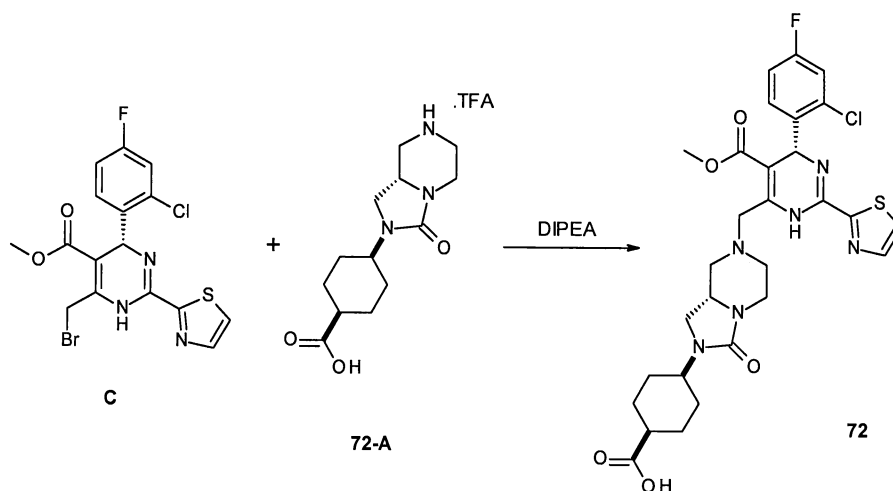
Bước 2: Hỗn hợp của hợp chất 71-B (0,41g, 1,1 mmol), TFA (2 mL) trong DCM (2 mL) được khuấy trong 1,2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi loại bỏ dung môi và TFA, sản phẩm thô 71-A thu được và được sử dụng trong bước tiếp theo. MS: theo lý thuyết 270 (MH^+), theo thử nghiệm 270 (MH^+).

Ví dụ 72:

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclohexancarboxylic



Điều chế Ví dụ 72:



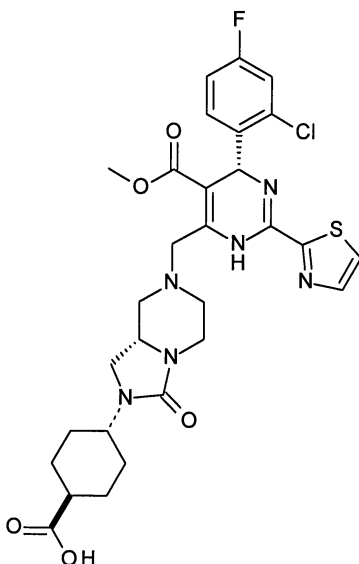
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng muối TFA của axit *cis*-4-[(2R)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclohexancarboxylic (hợp chất 72-A) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 72 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (30 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,97 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,8, 6,3$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,06 (td, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,10 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 3,79-3,97 (m, 3H), 3,55-3,70 (m, 4H), 3,48 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,11-3,26 (m, 1H), 3,03 (dd, $J = 9,3, 4,0$ Hz, 1H), 2,71-2,96 (m, 3H), 2,04-2,42 (m, 5H), 1,77 (br. s., 2H), 1,46-1,62 ppm (m, 3H). MS: theo lý thuyết 631 (MH^+), theo thử nghiệm 631 (MH^+).

Điều chế muối TFA của axit *cis*-4-[(2R)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclohexancarboxylic (hợp chất 72-A):

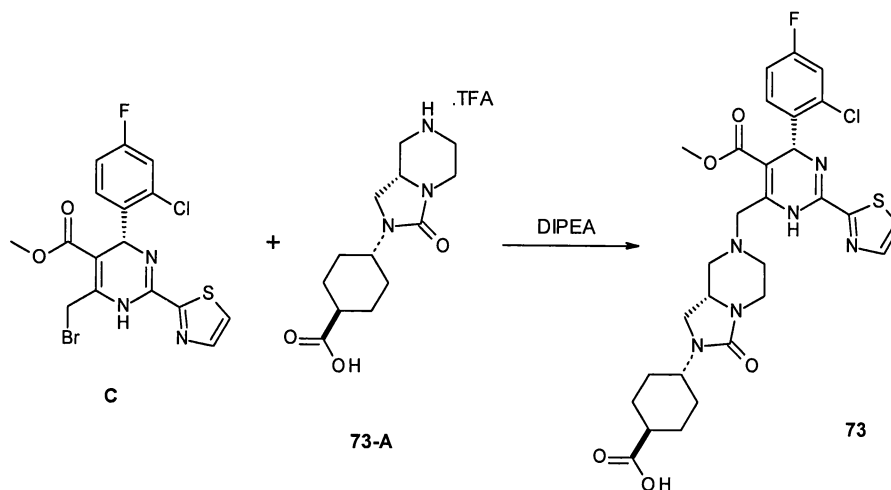
Hợp chất 72-A được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất Q trong Ví dụ 19 bằng cách sử dụng methyl *cis*-4-aminoxyclohexancarboxylat hydroclorua (CAS: 61367-16-6, TCI) thay cho muối etyl 3-amino-2,2-dimetyl-propanoat hydroclorua.

Ví dụ 73:

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclohexancarboxylic



Điều chế Ví dụ 73:



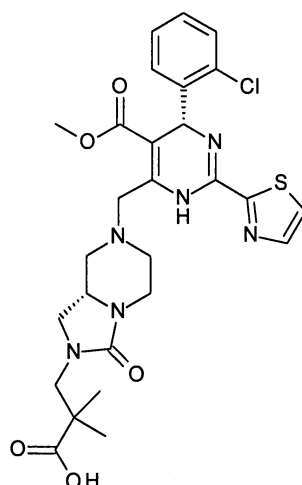
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng muối TFA của axit *trans*-4-[(2R)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclohexancarboxylic (hợp chất 73-A) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 73 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (46 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,97 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,8, 6,3$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,5, 2,8$ Hz, 1H), 7,06 (td, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,10 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 3,78-3,97 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,41-3,52 (m, 1H), 3,19 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,03 (dd, $J = 9,5, 4,0$ Hz, 1H), 2,75-2,94 (m, 2H), 2,36 (dd, $J = 11,7, 7,9$ Hz, 2H), 1,93-2,24 (m, 5H), 1,77 (br. s., 2H), 1,53 ppm (d, $J = 10,0$ Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 631 (MH^+), theo thử nghiệm 631 (MH^+).

Điều chế muối TFA của axit *trans*-4-[(2R)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclohexancarboxylic (hợp chất 73-A):

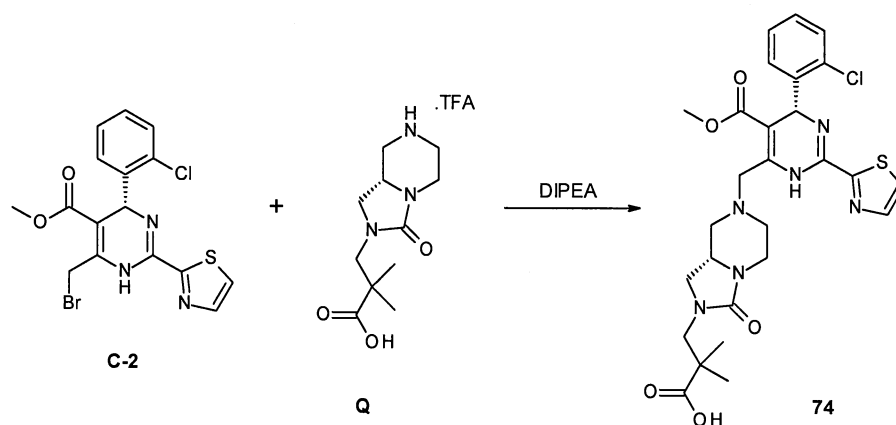
Hợp chất 73-A được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất Q trong Ví dụ 19 bằng cách sử dụng methyl este của axit methyl-*trans*-4-amino-xyclohexancarboxylic (CAS: 61367-07-5, TCI) thay cho muối etyl 3-amino-2,2-dimethyl-propanoat hydroclorua.

Ví dụ 74:

Axit 3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clorophenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimethyl-propanoic



Điều chế Ví dụ 74:



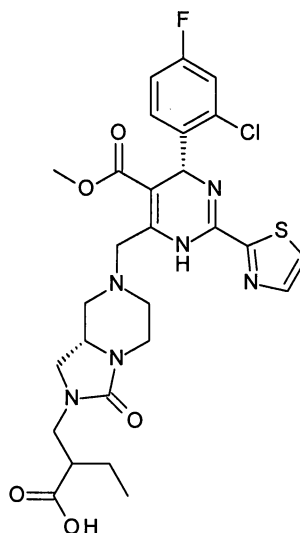
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng methyl (4R)-6-(bromomethyl)-4-(2-chlorophenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-2) và axit 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimethyl-propanoic (hợp chất Q) thay cho methyl este của axit (R)-6-bromomethyl-4-(2-chlorophenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 74 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (6 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,97 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,41 (td, $J = 7,4, 1,8$ Hz, 2H), 7,19-7,33 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,08 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 3,79-3,96 (m, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,51 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,37-3,42 (m, 1H), 3,07-3,28 (m, 3H), 2,74-2,94 (m, 2H), 2,12-2,41 (m, 4H), 1,39 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,18 ppm (d, $J = 4,0$ Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 587 (MH^+), theo thử nghiệm 587 (MH^+).

Điều chế methyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clophenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-2):

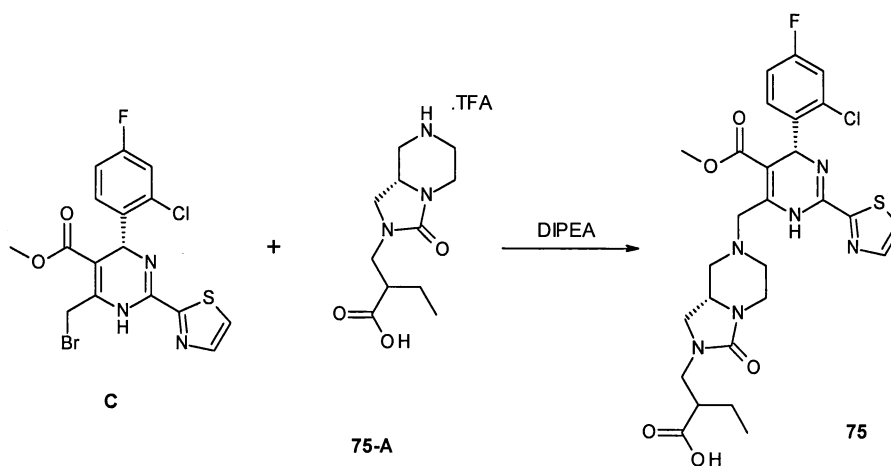
Hợp chất C-2 được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất C bằng cách sử dụng 2-clobenzaldehyt thay cho 2-clo-4-flobenzaldehyt.

Ví dụ 75:

Axit 2-[[[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]butanoic



Điều chế Ví dụ 75:



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng muối TFA của axit 2-[[[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]butanoic (hợp chất 75-A) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on

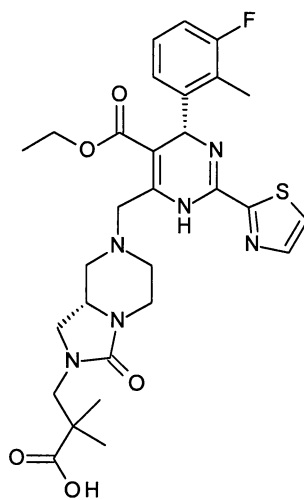
(hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 75 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (50 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,96-7,97 (m, 1H), 7,92 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,8, 6,0$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H), 7,12 (td, $J = 8,3, 2,6$ Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,64-4,81 (m, 2H), 4,46-4,60 (m, 1H), 4,01-4,26 (m, 2H), 3,60-3,78 (m, 5H), 3,35-3,57 (m, 3H), 3,03-3,29 (m, 3H), 2,62 (dtd, $J = 14,1, 8,4, 5,5$ Hz, 1H), 1,50-1,74 (m, 2H), 0,99 ppm (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 605 (MH^+), theo thử nghiệm 605 (MH^+).

Điều chế muối TFA của axit 2-[[[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]butanoic (hợp chất 75-A):

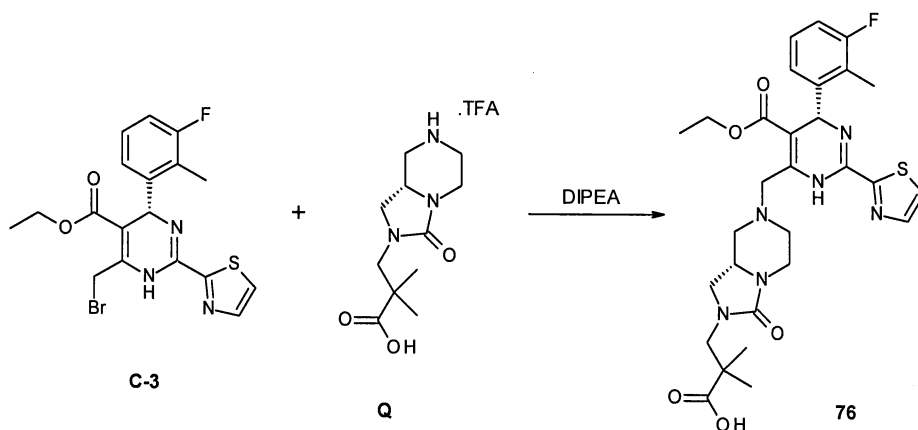
Hợp chất 75-A được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất Q bằng cách sử dụng methyl 2-(aminometyl)butanoat (để tổng hợp hợp chất này, xem tài liệu: Kaptein, Bernardus; et al PCT Int. Appl. 2005, WO 2005085462) thay cho muối ethyl 3-amino-2,2-dimetyl-propanoat hydroclorua.

Ví dụ 76:

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxyacacbonyl-4-(3-flo-2-metyl-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic



Điều chế Ví dụ 76:



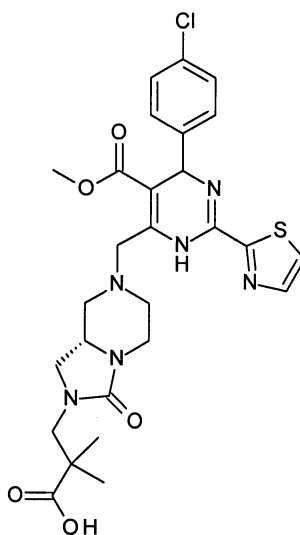
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng etyl (4S)-6-(bromometyl)-4-(3-flo-2-metyl-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-3) và axit 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic (hợp chất Q) thay cho metyl este của axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 76 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (132 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,95 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,08-7,23 (m, 2H), 6,95 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,02-4,17 (m, 3H), 3,79-4,00 (m, 3H), 3,36-3,57 (m, 2H), 3,26-3,33 (m, 1H), 3,17-3,25 (m, 1H), 3,11 (dd, $J = 9,3, 4,0$ Hz, 1H), 2,78-2,99 (m, 2H), 2,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H), 2,39 (dd, $J = 11,2, 8,2$ Hz, 1H), 2,14-2,26 (m, 1H), 1,21 (d, $J = 2,8$ Hz, 6H), 1,15 ppm (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 599 (MH^+), theo thử nghiệm 599 (MH^+).

Điều chế etyl (4S)-6-(bromometyl)-4-(3-flo-2-metyl-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-3):

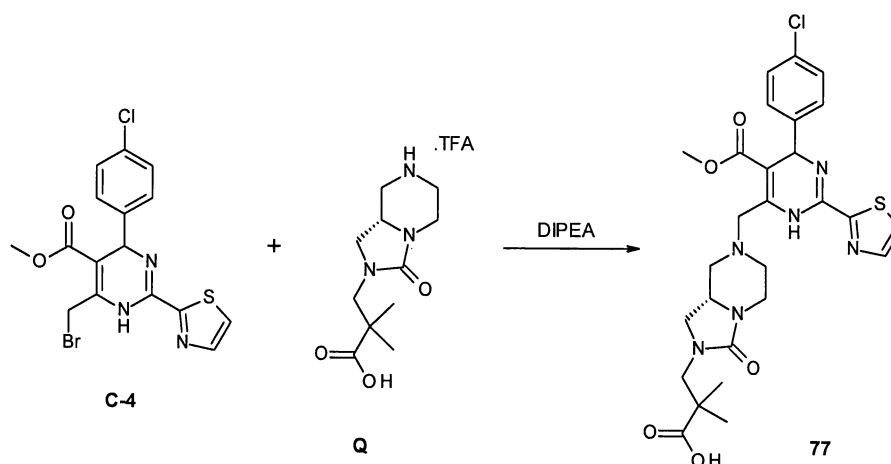
Hợp chất C-3 được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất C bằng cách sử dụng 2-metyl-3-flobenzaldehyt thay cho 2-clo-4-flobenzaldehyt và etyl axetoaxetat thay cho metyl axetoaxetat.

Ví dụ 77:

Axit 3-[(8aS)-7-[[4-(4-clophenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic



Điều chế Ví dụ 77:



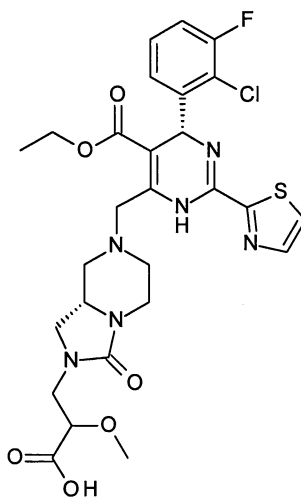
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng methyl 6-(bromometyl)-4-(4-clophenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-4) và axit 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic (hợp chất Q) thay cho methyl este của axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 77 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (60 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,99 (dd, $J = 3,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,26-7,42 (m, 4H), 5,64-5,82 (m, 1H), 4,06 (dd, $J = 16,8, 4,3$ Hz, 1H), 3,72-3,90 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,37-3,61 (m, 2H), 3,00-3,24 (m, 2H), 2,55-2,97 (m, 3H), 2,11-2,39 (m, 2H), 1,19 ppm (dd, $J = 4,4, 2,9$ Hz, 6H). MS: theo lý thuyết 587 (MH^+), theo thử nghiệm 587 (MH^+).

Điều chế methyl 6-(bromometyl)-4-(4-clophenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-4):

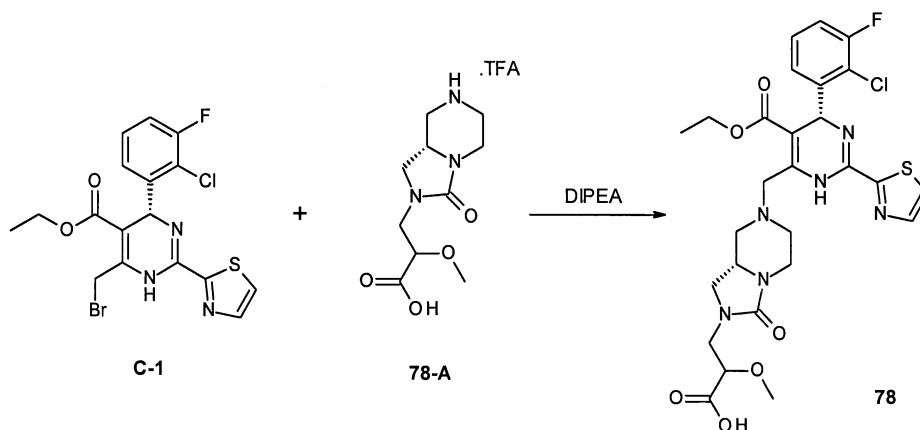
Hợp chất C-4 được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất C bằng cách sử dụng 4-clobenzaldehyt thay cho 2-clo-4-flobenzaldehyt mà không cần tách SFC không đối xứng của chất trung gian dihydropyrimidin trong Sơ đồ 1-1.

Ví dụ 78:

Axit 3-[(8a*S*)-7-[[[(4*R*)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrazin-2-yl]-2-metoxi-propanoic



Điều chế Ví dụ 78:



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng ethyl (4*R*)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1) và muối TFA của axit 2-metoxi-3-(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-

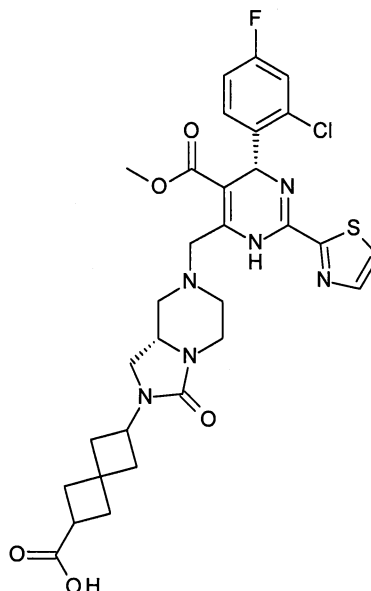
hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl)propanoic (hợp chất 78-A) thay cho metyl este của axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 78 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (25 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,01 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,19-7,30 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,76 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 3,96-4,21 (m, 6H), 3,41-3,83 (m, 10H), 3,10-3,31 (m, 5H), 1,13 ppm (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 621 (MH^+), theo thử nghiệm 621 (MH^+).

Điều chế muối TFA của axit 2-metoxi-3-(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl)propanoic (hợp chất 78-A):

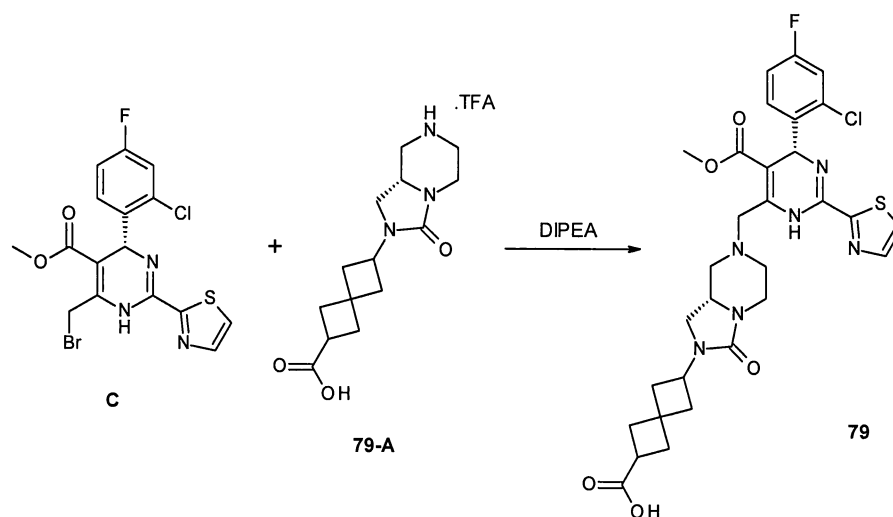
Hợp chất 78-A được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất Q trong Ví dụ 19 bằng cách sử dụng metyl 2-(aminometyl)butanoat (để tổng hợp hợp chất này, xem tài liệu: Liang, Congxin; Feng, Yangbo U.S. Pat. Appl. Publ. 2007, US 20070072934) thay cho muối etyl 3-amino-2,2-dimetyl-propanoat hydroclorua.

Ví dụ 79:

Axit 2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]spiro[3.3] heptan-6-carboxylic



Điều chế Ví dụ 79:



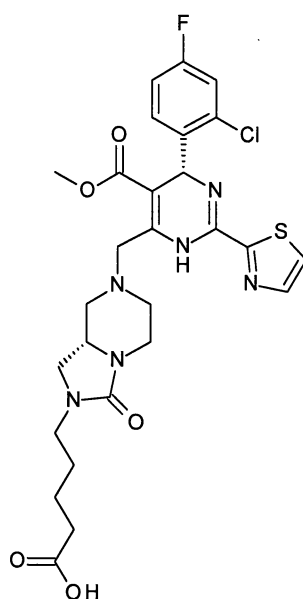
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng muối TFA của axit 2-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]spiro[3.3]heptan-6-carboxylic (hợp chất 79-A) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 79 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (7 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,77 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 6,3, 8,5$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 2,5, 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (dt, $J = 2,5, 8,4$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 1H), 4,10 (dd, $J = 4,4, 16,9$ Hz, 1H), 3,96 - 3,73 (m, 4H), 3,66 - 3,58 (m, 3H), 3,57 - 3,46 (m, 1H), 3,21 - 2,97 (m, 3H), 2,95 - 2,80 (m, 2H), 2,73 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 2,44 - 2,05 (m, 8H). MS: theo lý thuyết 626 (MH^+), theo thử nghiệm 626 (MH^+).

Điều chế muối TFA của axit 2-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]spiro[3.3] heptan-6-carboxylic (hợp chất 79-A):

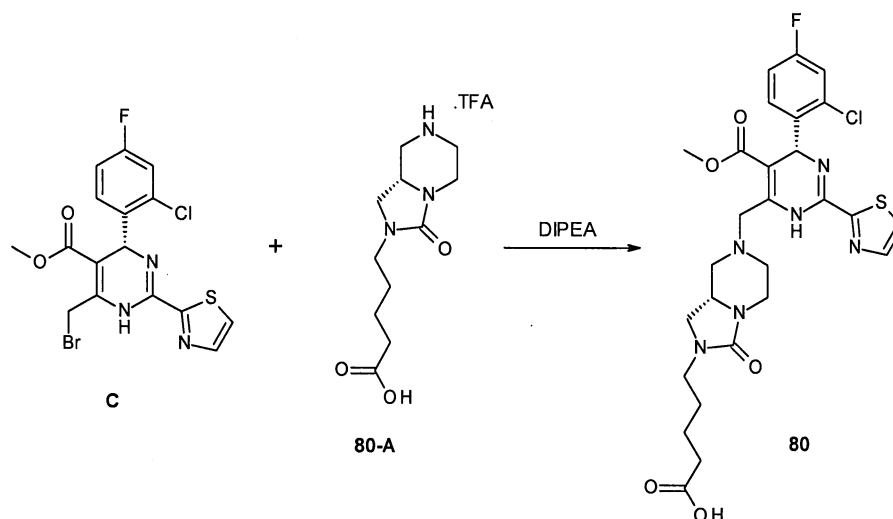
Hợp chất 79-A được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất Q trong Ví dụ 19 bằng cách sử dụng muối methyl 2-aminospiro[3.3] heptan-6-carboxylat hydroclorua (PharmaBlock (Nanjing) R&D Co. Ltd, PBLG1036) thay cho muối etyl 3-amino-2,2-dimethyl-propanoat hydroclorua.

Ví dụ 80:

Axit 5-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]pentanoic



Điều chế Ví dụ 80:



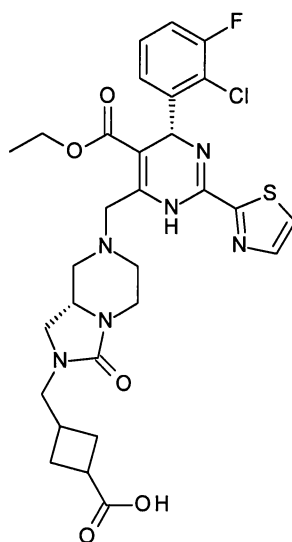
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng muối TFA của axit 5-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]pentanoic (hợp chất 80-A) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 80 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (18 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,02 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,54 (ddd, $J = 1,5, 6,0, 8,8$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 2,5, 8,5$ Hz, 1H), 7,22 - 7,09 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,76 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 4,66 - 4,39 (m, 1H), 4,20 (td, $J = 3,4, 11,7$ Hz, 1H), 4,10 (td, $J = 4,1, 14,8$ Hz, 1H), 3,83 - 3,56 (m, 6H), 3,54 - 3,38 (m, 1H), 3,30 - 3,10 (m, 5H), 2,43 - 2,28 (m, 2H), 1,62 (dd, $J = 3,1, 5,9$ Hz, 4H). MS: theo lý thuyết 605 (MH^+), theo thử nghiệm 605 (MH^+).

Điều chế muối TFA của axit 5-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]pentanoic (hợp chất 80-A):

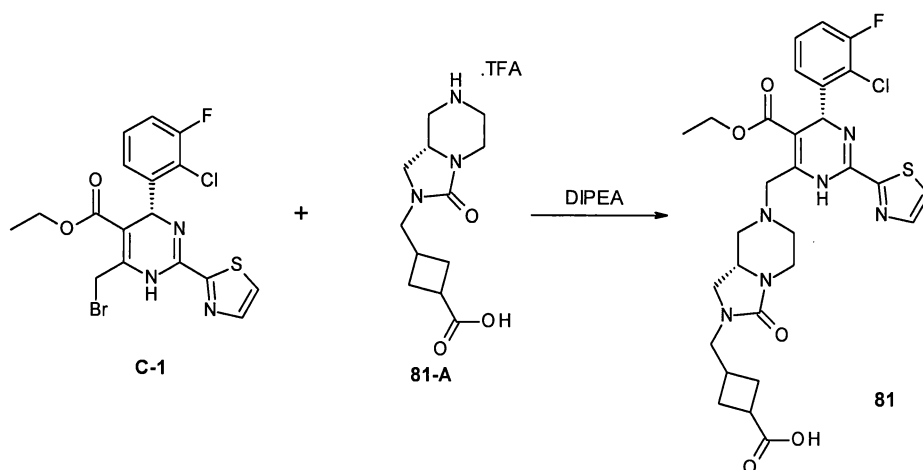
Hợp chất 80-A được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất Q trong Ví dụ 19 bằng cách sử dụng muối methyl 5-aminopentanoat hydroclorua thay cho muối etyl 3-amino-2,2-dimethyl-propanoat hydroclorua.

Ví dụ 81:

Axit 3-[[[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-chloro-3-fluorophenyl)-5-ethoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]methyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]methyl]xyclobutancarboxylic



Điều chế Ví dụ 81:

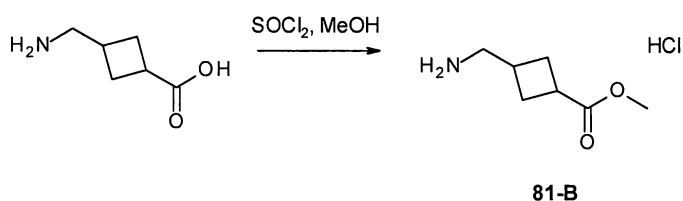


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng ethyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1) và muối TFA của axit 3-[(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl)metyl]xyclobutancarboxylic (hợp chất 81-A) thay cho metyl este của axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 81 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (7 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,99 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,13 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,52 - 4,33 (m, 1H), 4,32 - 4,18 (m, 1H), 4,07 (q, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,68 - 3,47 (m, 2H), 3,32 - 2,98 (m, 7H), 2,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,44 - 2,27 (m, 2H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 631 (MH^+), theo thử nghiệm 631 (MH^+).

Điều chế muối TFA của axit 3-[(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl)metyl]xyclobutancarboxylic (hợp chất 81-A):

Hợp chất 81-A được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất Q trong Ví dụ 19 bằng cách sử dụng muối metyl 3-(aminometyl)xyclobutancarboxylat hydroclorua (hợp chất 81-B) thay cho muối ethyl 3-amino-2,2-dimetyl-propanoat hydroclorua.

Điều chế muối metyl 3-(aminometyl)xyclobutancarboxylat hydroclorua (hợp chất 81-B):

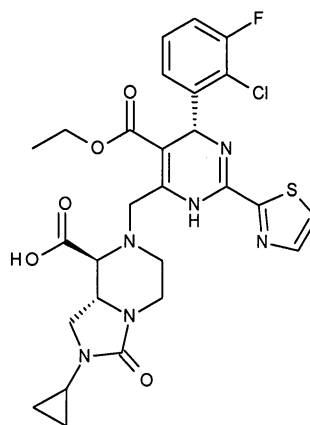
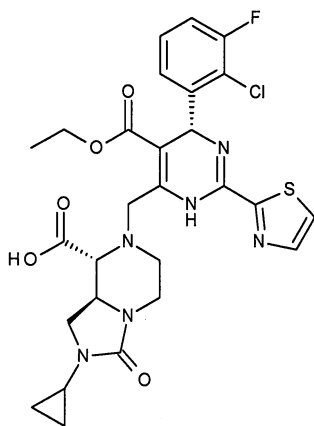


Hợp chất 81-B được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất W trong Ví dụ 20 bằng cách sử dụng axit 3-(aminometyl)xyclobutancarboxylic (PharmaBlock (Nanjing) R&D Co. Ltd, CAS: 1310729-95-3) thay cho axit DL-3-aminoisobutyric.

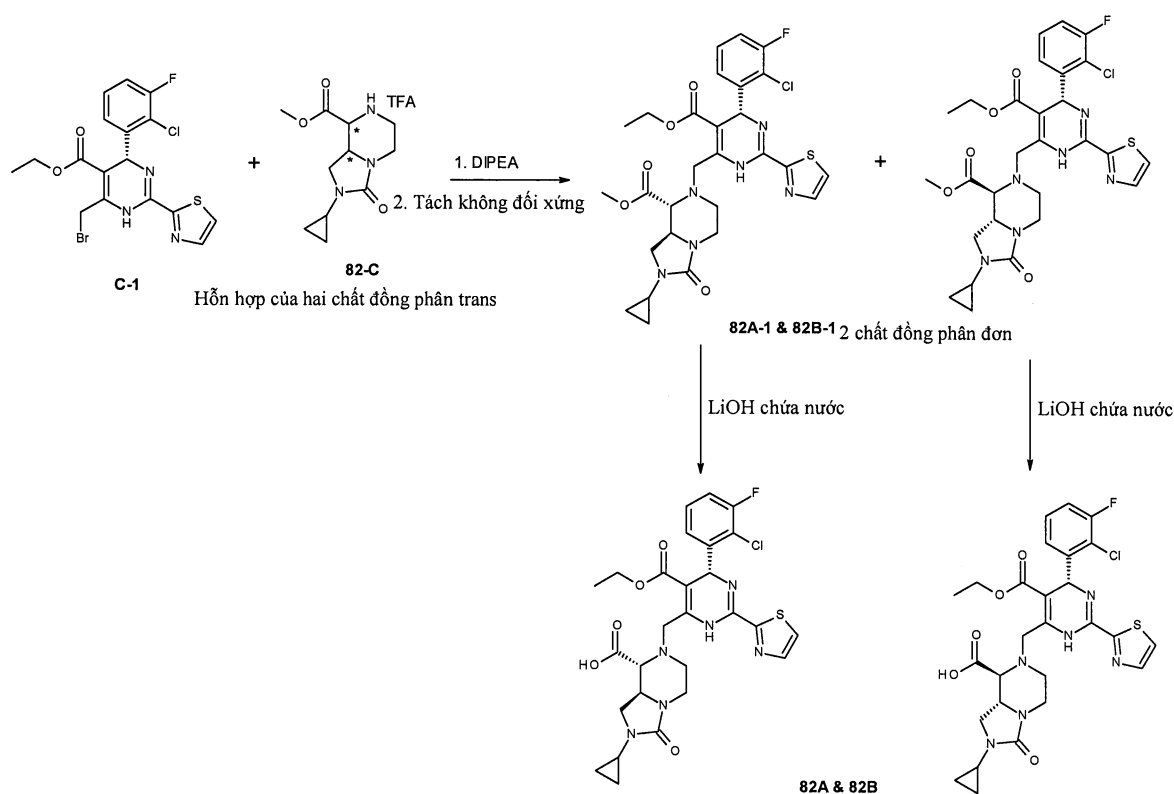
Ví dụ 82A và 82B (hai chất đồng phân đơn được tách ra):

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-xyclopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic; và

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-xyclopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic



Điều chế Ví dụ 82A và 82B:



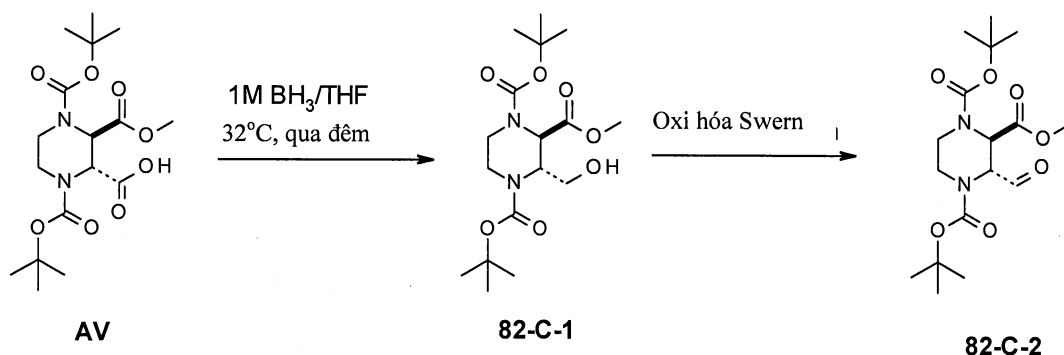
Thêm diisopropyletylamin (1,0 mL), kali iodua (125 mg, 0,75 mmol) và hợp chất C-1 (250 mg, 0,55 mmol) vào dung dịch đã khuấy của *trans*-metyl 2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 82-C, 176 mg, 0,5 mmol) trong dimetylformamit khô (3,0 mL). Hỗn hợp phản ứng này được xối bằng nito

và được gia nhiệt đến 55°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung nước đá, được chiết ba lần bằng ethyl axetat (30 mL). Pha hữu cơ được tách ra, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC tạo ra hỗn hợp của hai chất đồng phân, các chất này được phân giải tiếp bằng SFC tạo ra hai chất đồng phân đơn: 82A-1 (rửa giải nhanh, 77,3 mg, hiệu suất: 25%) và 82B-1 (rửa giải chậm, 93 mg, hiệu suất: 30%) có isopropanol 30% (DEA 0,05%)/CO₂ trên cột ChiralPak AD-3. MS: theo lý thuyết 617 (MH⁺), theo thử nghiệm 617 (MH⁺).

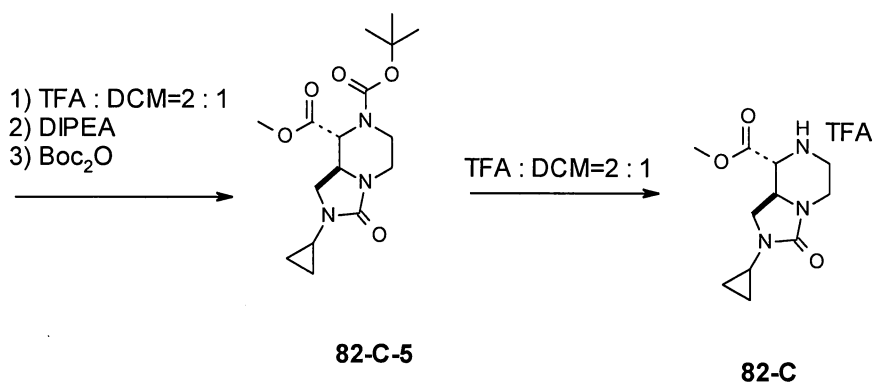
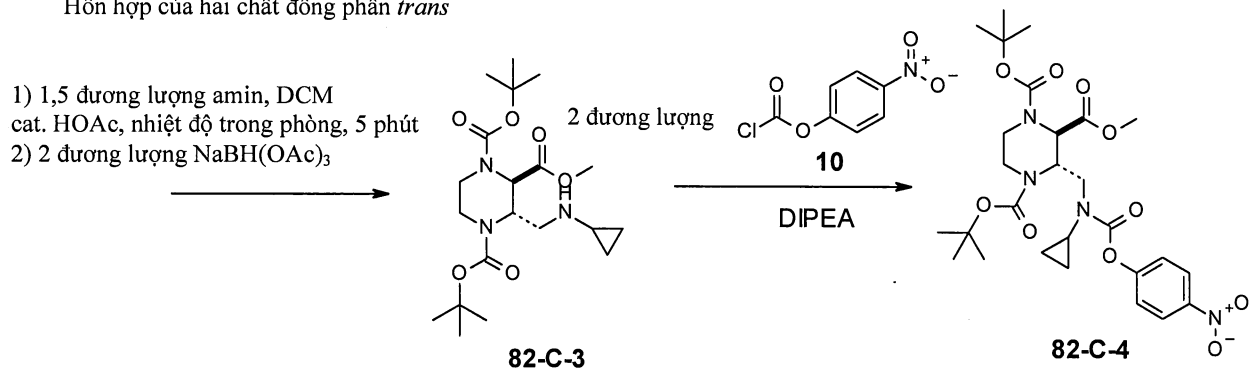
Dung dịch của hợp chất 82A-1 (77,3 mg, 0,125 mmol) trong tetrahydrofuran (0,62 mL) được thêm lithi hydroxit monohydrat (52,7 mg, 1,25 mmol) trong nước (0,62 mL). Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 35°C trong 2 giờ, hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch hydroclorua 1N đến độ pH= 3,0. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng ethyl axetat (30 mL). Pha hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và sau đó cô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất có công thức Ví dụ 82A (56,2 mg). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,97 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,31 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 2H), 3,91 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 3,86 - 3,75 (m, 2H), 3,62 - 3,54 (m, 1H), 3,46 (dd, *J* = 5,4, 9,7 Hz, 1H), 3,32 - 3,28 (m, 1H), 3,21 - 3,08 (m, 1H), 2,90 (br. s., 1H), 2,55 (br. s., 1H), 2,46 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,77 - 0,66 (m, 4H). MS: theo lý thuyết 603 (MH⁺), theo thử nghiệm 603 (MH⁺).

Ví dụ 82B (68,3 mg) được điều chế tương tự với hợp chất của ví dụ 82A. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,96 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,24 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,08 - 3,95 (m, 3H), 3,89 - 3,77 (m, 2H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 3,43 (dd, *J* = 5,3, 9,5 Hz, 1H), 3,32 - 3,28 (m, 1H), 3,22 - 3,12 (m, 1H), 3,06 (br. s., 1H), 2,66 (br. s., 1H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 1,12 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,73 (s, 4H). MS: theo lý thuyết 603 (MH⁺), theo thử nghiệm 603 (MH⁺).

Điều chế muối *trans*-metyl 2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo [1,5-a]pyrazin-8-carboxylat của axit trifloaxetic (hợp chất 82-C)



Hỗn hợp của hai chất đồng phân *trans*



Hỗn hợp của hai chất đồng phân *trans*

Bước 1: Hỗn hợp của hợp chất AV (6,5 g, 16,7 mmol) và dung dịch phức chất boran-THF 1,0 M trong THF (40 mL, 40 mmol) được khuấy ở 32°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (60 mL) và thêm 2,0 mL dung dịch hydro clorua (4,0 M trong dioxan). Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng etyl axetat (50 mL). Pha hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột tạo ra hợp chất 82-C-1 (4,0 g).

Bước 2: Thêm từng giọt dimetyl sulfoxit (3,3 mL, 47 mmol) trong diclometan khô (2,0 mL) vào dung dịch của oxalyl clorua (2,0 mL) trong diclometan khô (60 mL) trong môi trường nitơ ở -78°C. Sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở -

78°C. Sau đó thêm từng giọt hợp chất 82-C-1 (4,0 g, 10,7 mmol) trong diclometan khô (6,0 mL) vào hỗn hợp phản ứng này và khuấy trong 1 giờ nữa ở -78°C. Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung từng giọt triethylamin (12 mL, 86 mmol) trong hơn 30 phút. Hỗn hợp tạo ra được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và pha hữu cơ được rửa bằng nước đá, tách ra và làm khô bằng Na_2SO_4 , sau đó lọc và cô tạo ra hợp chất thô 82-C-2 (3,72 g, dạng thô), hợp chất này được sử dụng trực tiếp.

Bước 3: Thêm xyclopropylamin (260 μL , 3,75 mmol), một lượng chất xúc tác của axit axetic (2 giọt) và natri triaxetoxibohydrat (1,06 g, 5 mmol) vào dung dịch của hợp chất 82-C-2 (930 mg, 2,5 mmol) trong diclometan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung nước đá, được chiết hai lần bằng diclometan (30 mL) và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat và làm khô bằng Na_2SO_4 , sau đó lọc và cô tạo ra hợp chất thô 82-C-3 (1,03 g, dạng thô).

Bước 4: Hỗn hợp của hợp chất 82-C-3 (1,03 g, 2,5 mmol) trong diclometan (15 mL) được thêm diisopropyletylamin (1,0 mL) và 4-nitrophenyl cloformat (1,0 g, 5,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C trong 2 giờ. Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung nước đá và được chiết hai lần bằng diclometan (30 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat và làm khô bằng Na_2SO_4 , sau đó lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột tạo ra hợp chất 82-C-4 (1,4 g).

Bước 5: Hỗn hợp của hợp chất 82-C-4 (1,4 g, 2,42 mmol) và TFA/DCM=2/1 (6 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô và thêm toluen để đồng bay hơi để loại bỏ axit trifloaxetic. Phần cặn được hòa tan trong diclometan (15 mL), và sau đó thêm diisopropyletylamin (2 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 40°C qua đêm. Thêm di-*tert*-butyl dicacbonat (1,1 g, 5,0 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này và khuấy trong 5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung nước đá, được chiết hai lần bằng etyl axetat (30 mL). Pha hữu cơ được tách ra, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột tạo ra hợp chất 82-C-5 (680 mg).

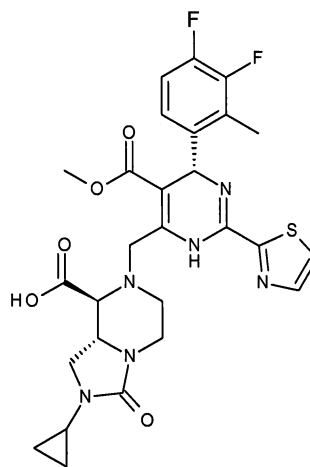
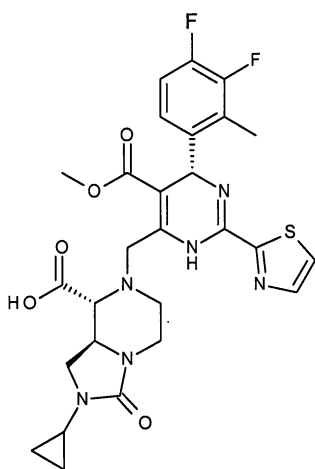
Bước 6: Hỗn hợp của hợp chất 82-C-5 (170 mg, 0,5 mmol) và TFA/DCM=2/1 (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô

và thêm toluen để đồng bay hơi để loại bỏ axit trifloaxetic tạo ra hợp chất thô 82-C, hợp chất này được sử dụng trực tiếp.

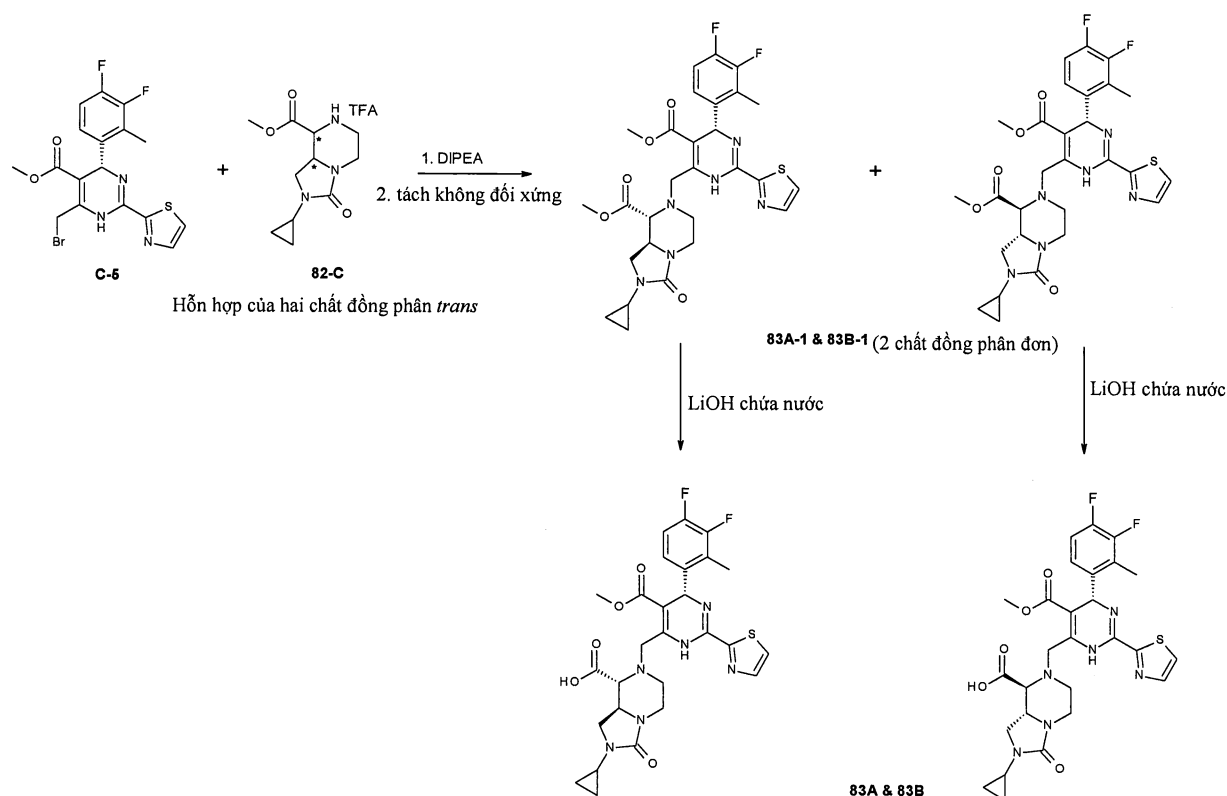
Ví dụ 83A và 83B (hai chất đồng phân đơn được tách ra):

Axit (8R,8aS)-2-xyclopropyl-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic; và

Axit (8S,8aR)-2-xyclopropyl-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic



Điều chế Ví dụ 83A và 83B:



Hai hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 82A và 82B bằng cách sử dụng methyl (4S)-6-(bromometyl)-4-(3,4-difluo-2-metyl-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-5) thay cho etyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1).

Ví dụ 83A thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (99 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,95 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 7,06 - 6,98 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,29 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 3,79 (br. s., 2H), 3,62 (s, 3H), 3,55 (s, 1H), 3,46 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,26 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,20 - 3,09 (m, 1H), 2,85 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,56 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H), 2,54 - 2,42 (m, 2H), 0,78 - 0,68 (m, 4H). MS: theo lý thuyết 587 (MH^+), theo thử nghiệm 587 (MH^+).

Ví dụ 83B thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (72,9 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,94 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,21 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 3,88 - 3,76 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,58 - 3,50 (m, 1H), 3,46 - 3,40 (m, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,21 - 3,12 (m, 1H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,63 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 2,56 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H),

2,50 - 2,42 (m, 1H), 0,79 - 0,66 (m, 4H). MS: theo lý thuyết 587 (MH⁺), theo thử nghiệm 587 (MH⁺).

Ví dụ 83A được tổng hợp từ hợp chất 83A-1 (rửa giải nhanh) và Ví dụ 83B được tổng hợp từ hợp chất 83B-1 (rửa giải chậm) trên cột ChiralCel OJ-H rửa giải bằng metanol 25% (DEA 0,05%)/CO₂.

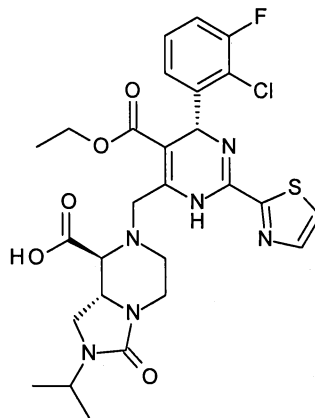
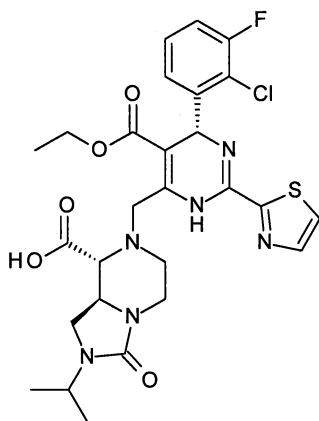
Điều chế methyl (4S)-6-(bromometyl)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-5):

Hợp chất C-5 được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất C bằng cách sử dụng 3,4-diflo-2-metylbenzaldehyt thay cho 2-clo-4-flobenzaldehyt.

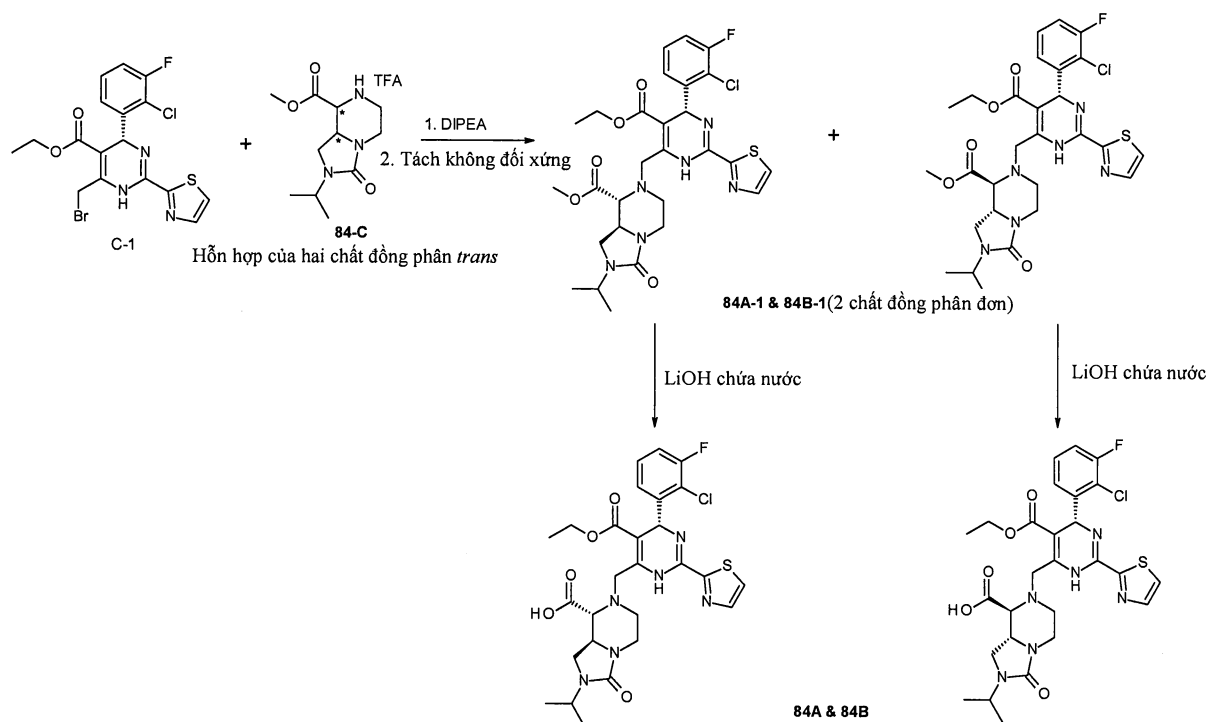
Ví dụ 84A và 84B (hai chất đồng phân đơn được tách ra):

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic; và

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic



Điều chế Ví dụ 84A và 84B:



Hai hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 82A và 82B bằng cách sử dụng methyl 2-isopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 84-C) thay cho *trans*-methyl 2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 82-C).

Ví dụ 84A thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (20,3 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,11 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,38 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 6,5$ Hz, 4H), 3,93 - 3,82 (m, 2H), 3,62 - 3,47 (m, 3H), 3,24 - 3,14 (m, 1H), 3,10 - 3,04 (m, 1H), 2,69 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 1,25 - 1,11 (m, 9H). MS: theo lý thuyết 605 (MH^+), theo thử nghiệm 605 (MH^+).

Ví dụ 84B thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (32,5 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,10 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 4,3$ Hz, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,36 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 4H), 3,87 (d, $J = 3,3$ Hz, 2H), 3,56 (d, $J = 9,8$ Hz, 2H), 3,50 - 3,44 (m, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,77 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 1,24 - 1,10 (m, 9H). MS: theo lý thuyết 605 (MH^+), theo thử nghiệm 605 (MH^+).

Ví dụ 84A được tổng hợp từ hợp chất 84A-1 (rửa giải nhanh) và Ví dụ 84B được tổng hợp từ hợp chất 84B-1 (rửa giải chậm) trên cột ChiralPak AD-3 rửa giải bằng isopropanol 30% (DEA 0,05%)/CO₂.

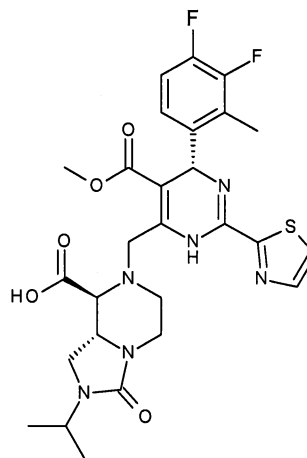
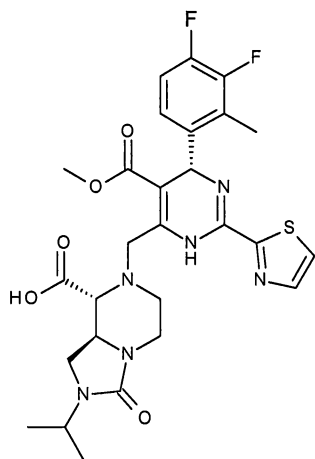
Điều chế methyl 2-isopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 84-C):

Hợp chất 84-C được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất 82-C bằng cách sử dụng isopropylamin thay cho xyclopropylamin.

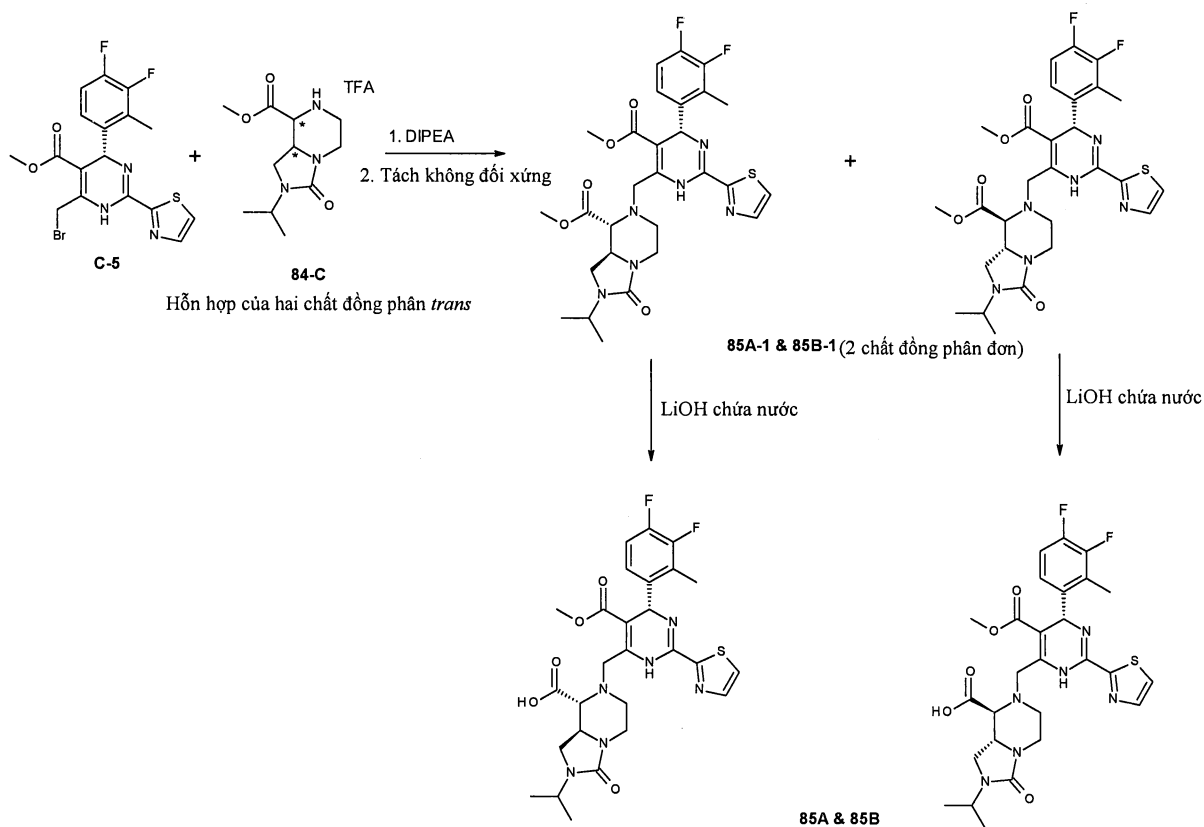
Ví dụ 85A và 85B (hai chất đồng phân đơn được tách ra):

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-difluo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic; và

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4S)-4-(3,4-difluo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic



Điều chế Ví dụ 85A và 85B:



Hai hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 82A và 82B bằng cách sử dụng methyl (4S)-6-(bromomethyl)-4-(3,4-difluoro-2-methyl-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-5) thay cho etyl (4R)-6-(bromomethyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1) và methyl 2-isopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 84-C) thay cho *trans*-methyl 2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 82-C).

Ví dụ 85A thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (3,6 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,10 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,34 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,98 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,61 - 3,54 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,22 - 3,13 (m, 1H), 3,03 - 2,96 (m, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,56 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H), 1,20 (dd, $J = 6,8, 14,3$ Hz, 6H). MS: theo lý thuyết 589 (MH^+), theo thử nghiệm 589 (MH^+).

Ví dụ 85B thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (2,3 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,07 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,25 -

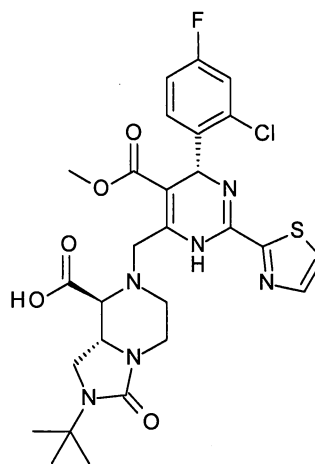
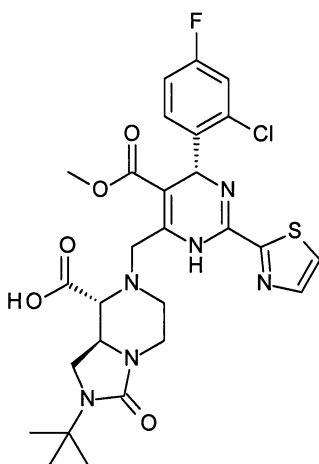
7,17 (m, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,30 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,16 - 3,99 (m, 2H), 3,92 - 3,82 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,59 - 3,53 (m, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 2H), 3,24 - 3,09 (m, 2H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,55 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H), 1,19 (dd, $J = 6,8, 14,1$ Hz, 6H). MS: theo lý thuyết 589 (MH^+), theo thử nghiệm 589 (MH^+).

Ví dụ 85A được tổng hợp từ hợp chất 85A-1 (rửa giải nhanh) và Ví dụ 85B được tổng hợp từ hợp chất 85B-1 (rửa giải chậm) trên cột ChiralPak AD-3 rửa giải bằng 20% isopropanol (DEA 0,05%)/CO₂.

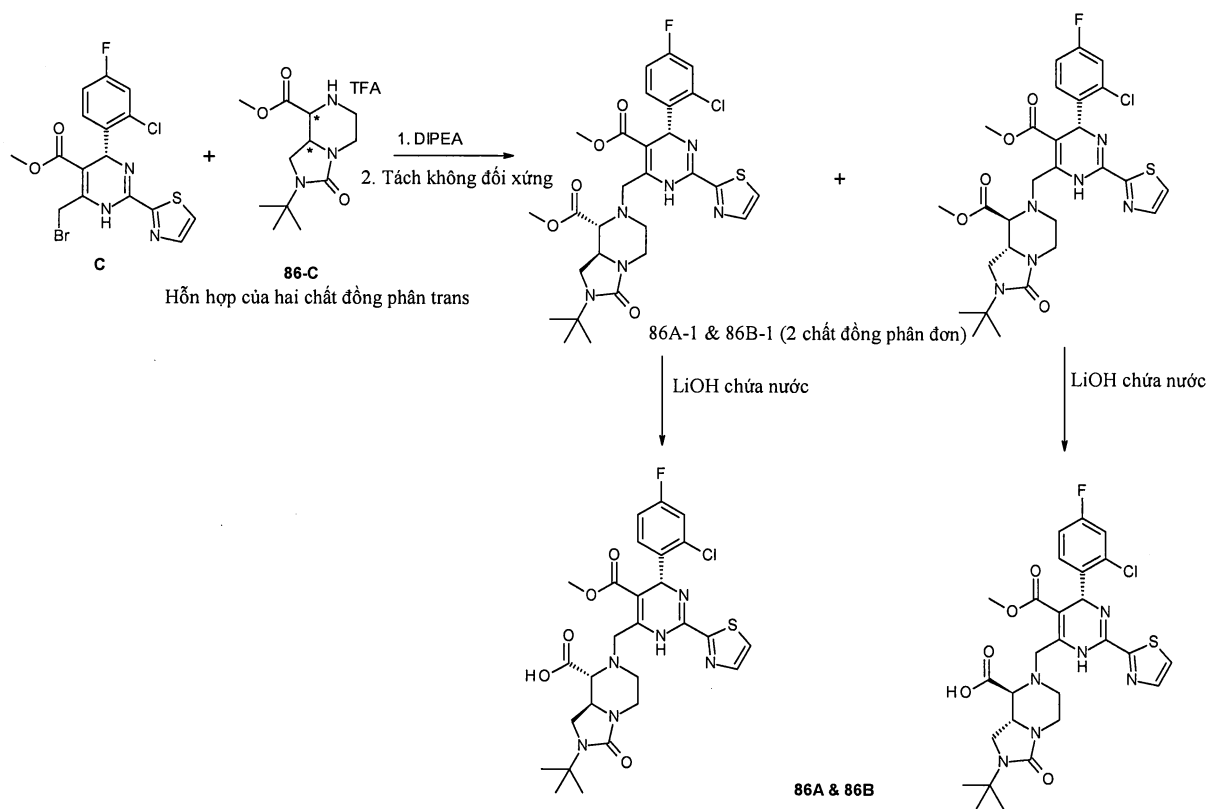
Ví dụ 86A và 86B (hai chất đồng phân đơn được tách ra):

Axit (8R,8aS)-2-tert-butyl-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic; và

Axit (8S,8aR)-2-tert-butyl-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic



Điều chế Ví dụ 86A và 86B:



Hai hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 82A và 82B bằng cách sử dụng methyl este của axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) thay cho etyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1) và methyl 2-*tert*-butyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 86-C) thay cho *trans*-metyl 2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 82-C).

Ví dụ 86A thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (64,8 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,98 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,24 (dd, $J = 2,6, 8,7$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,32 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 3,97 (br. s., 1H), 3,82 - 3,72 (m, 2H), 3,65 - 3,58 (m, 4H), 3,57 - 3,51 (m, 1H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 2,99 - 2,89 (m, 1H), 2,65 - 2,53 (m, 1H), 1,41 (s, 9H). MS: theo lý thuyết 605 (MH^+), theo thử nghiệm 605 (MH^+).

Ví dụ 86B thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (71,1 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,97 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 6,1, 8,7$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 2,6, 8,7$ Hz, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 6,15 (s, 1H),

4,25 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 4,03 (br. s., 1H), 3,86 - 3,72 (m, 2H), 3,65 - 3,57 (m, 4H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 3,41 - 3,36 (m, 1H), 3,19 - 3,05 (m, 2H), 2,75 - 2,62 (m, 1H), 1,40 (s, 9H). MS: theo lý thuyết 605 (MH^+), theo thử nghiệm 605 (MH^+).

Ví dụ 86A được tổng hợp từ hợp chất 86A-1 (rửa giải nhanh) và Ví dụ 86B được tổng hợp từ hợp chất 86B-1 (rửa giải chậm) trên cột ChiralPak AD-3 rửa giải bằng isopropanol 25% (DEA 0,05%)/CO₂.

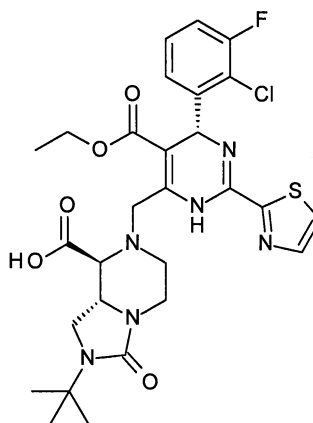
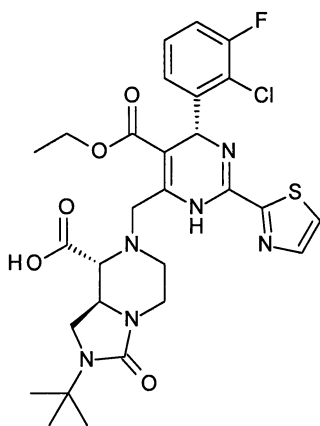
Điều chế methyl 2-*tert*-butyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 86-C):

Hợp chất 86-C được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất 82-C bằng cách sử dụng *tert*-butylamin thay cho xyclopropylamin.

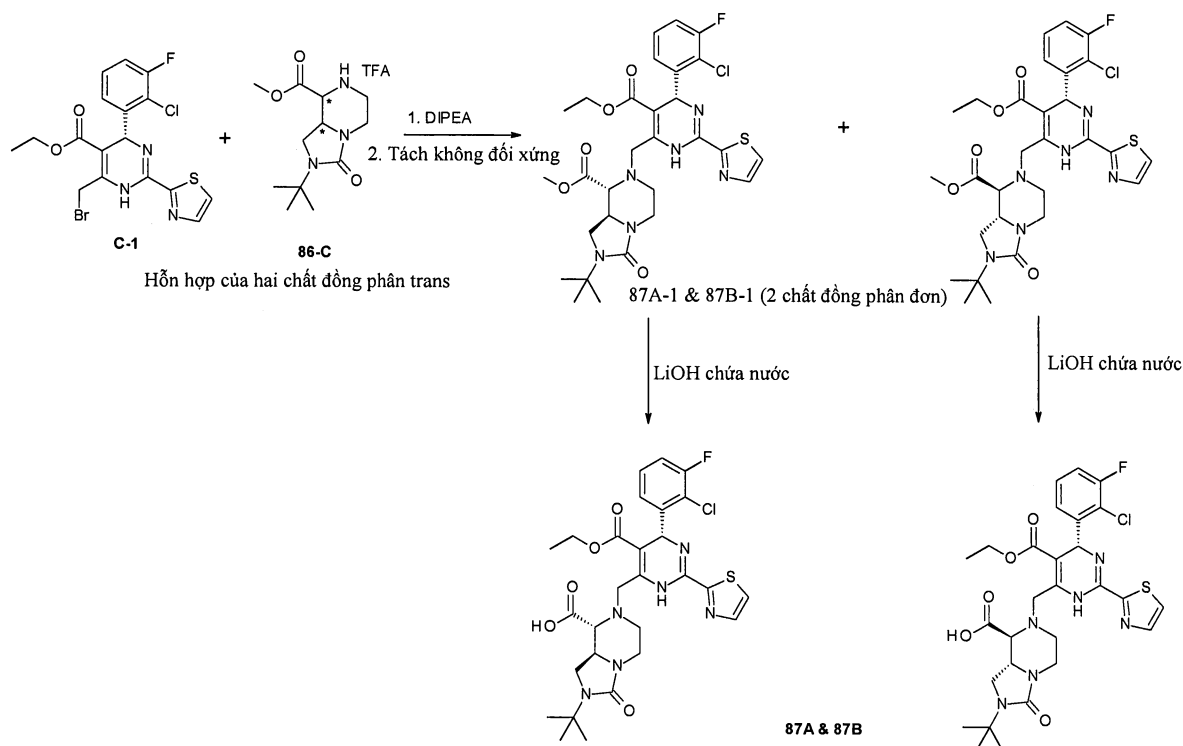
Ví dụ 87A và 87B (hai chất đồng phân đơn được tách ra):

Axit (8R,8aS)-2-*tert*-butyl-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic; và

Axit (8S,8aR)-2-*tert*-butyl-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic



Điều chế Ví dụ 87A và 87B:



Hai hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 82A và 82B bằng cách sử dụng methyl 2-*tert*-butyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 86-C) thay cho *trans*-methyl 2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 82-C).

Hợp chất 87B-1 (Chất đồng phân đơn. Công thức cấu tạo là một trong hai công thức cấu tạo thể hiện ở trên): Metyl (8S,8aR)-2-*tert*-butyl-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat; hoặc Metyl (8R,8aS)-2-*tert*-butyl-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat

Hợp chất 87B-1 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (316 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,97 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 7,16 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,14 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,81 - 3,69 (m, 5H), 3,58 - 3,52 (m, 1H), 3,35 (br. s., 1H), 3,27 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,16 - 3,04 (m, 1H), 2,95 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 2,52 (dt, $J = 3,4, 12,0$ Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 633 (MH^+), theo thử nghiệm 633 (MH^+)

Ví dụ 87A thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (52,7 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,98 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 2H), 3,99 - 3,86 (m, 1H), 3,76 (d, $J = 9,8$ Hz, 2H), 3,64 - 3,58 (m, 1H), 3,57 - 3,51 (m, 1H), 3,40 - 3,36 (m, 1H), 3,13 (br. s., 1H), 3,00 - 2,84 (m, 1H), 2,63 - 2,47 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 619 (MH^+), theo thử nghiệm 619 (MH^+).

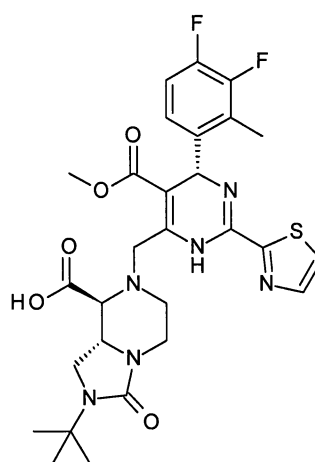
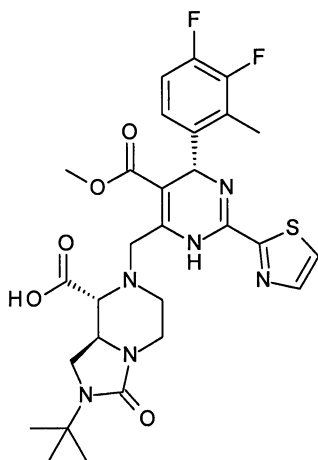
Ví dụ 87B thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (61,3 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,96 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,27 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 3H), 3,86 - 3,71 (m, 2H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 3,55 - 3,46 (m, 1H), 3,39 - 3,34 (m, 1H), 3,20 - 3,02 (m, 2H), 2,66 (br. s., 1H), 1,40 (s, 9H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 619 (MH^+), theo thử nghiệm 619 (MH^+).

Ví dụ 87A được tổng hợp từ hợp chất 87A-1 (rửa giải nhanh) và Ví dụ 87B được tổng hợp từ hợp chất 87B-1 (rửa giải chậm) trên cột ChiralPak AD-3 rửa giải bằng isopropanol 30% (DEA 0,05%)/ CO_2 .

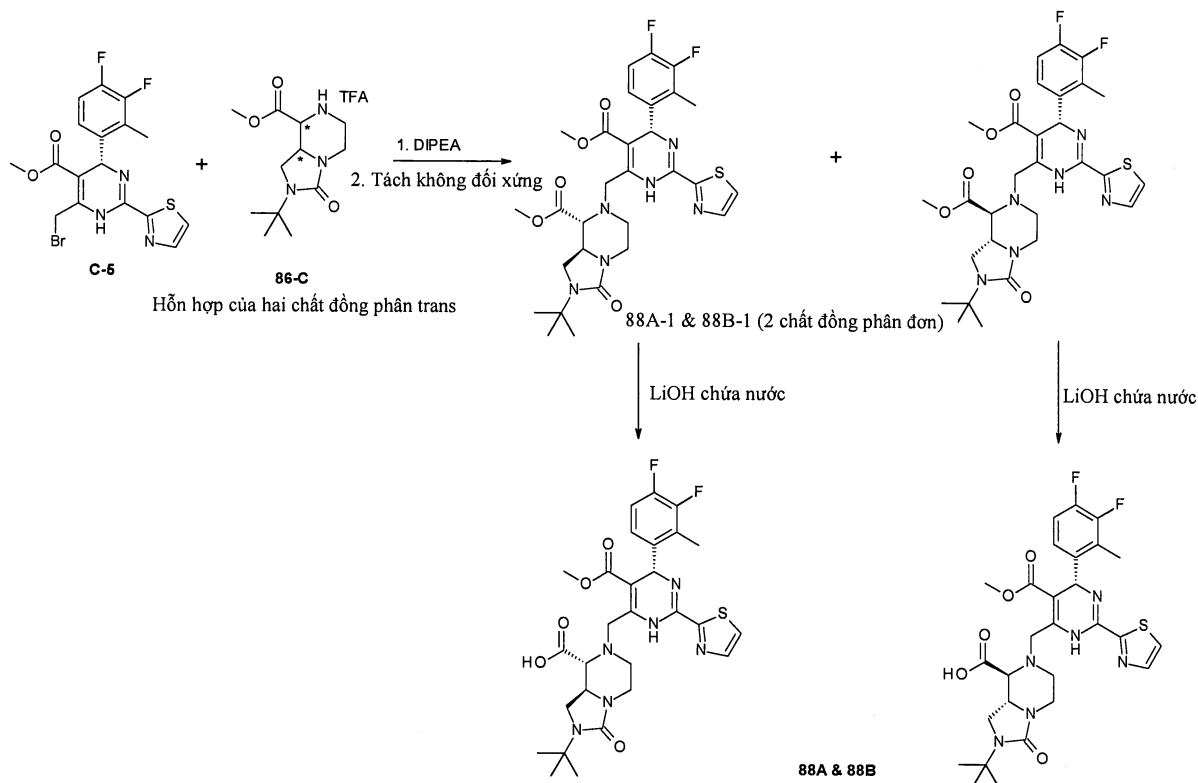
Ví dụ 88A và 88B (hai chất đồng phân đơn được tách ra):

Axit (8R,8aS)-2-tert-butyl-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic; và

Axit (8S,8aR)-2-tert-butyl-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic



Điều chế Ví dụ 88A và 88B:



Hai hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 82A và 82B bằng cách sử dụng methyl (4S)-6-(bromomethyl)-4-(3,4-difluoro-2-methylphenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-5) thay cho etyl (4R)-6-(bromomethyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1) và methyl 2-*tert*-butyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 86-C) thay cho *trans*-methyl 2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 82-C).

Ví dụ 88A thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (37,2 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,97 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,32 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 2H), 3,66 - 3,58 (m, 4H), 3,56 - 3,50 (m, 1H), 3,36 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,17 - 3,06 (m, 1H), 2,89 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,56 (d, $J = 2,3$ Hz, 4H), 1,40 (s, 9H). MS: theo lý thuyết 603 (MH^+), theo thử nghiệm 603 (MH^+).

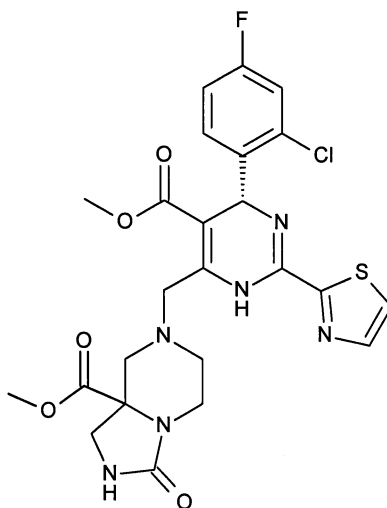
Ví dụ 88B thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (61,2 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,95 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,14 -

7,02 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,25 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 4,01 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 3,85 - 3,72 (m, 2H), 3,66 - 3,56 (m, 4H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 3,37 (br. s., 1H), 3,20 - 3,02 (m, 2H), 2,69 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 2,56 (d, $J = 2,5$ Hz, 3H), 1,40 (s, 9H). MS: theo lý thuyết 603 (MH^+), theo thử nghiệm 603 (MH^+).

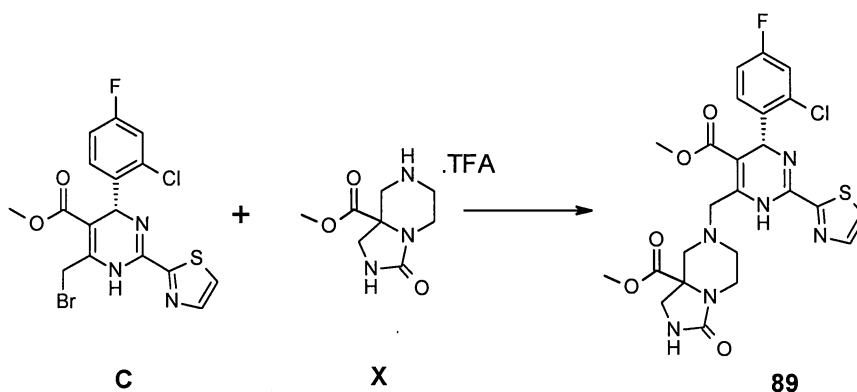
Ví dụ 88A được tổng hợp từ hợp chất 88A-1 (rửa giải nhanh) và Ví dụ 88B được tổng hợp từ hợp chất 88B-1 (rửa giải chậm) trên cột ChiralPak AD-3 rửa giải bằng isopropanol 30% (DEA 0,05%)/CO₂.

Ví dụ 89:

Metyl 7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-2,5,6,8-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8a-carboxylat



Điều chế Ví dụ 89:

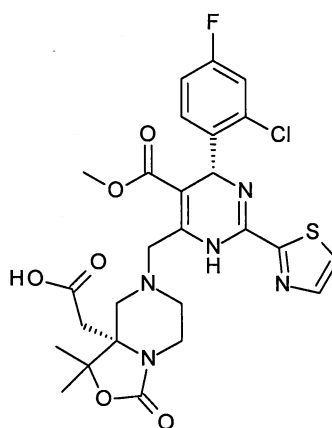
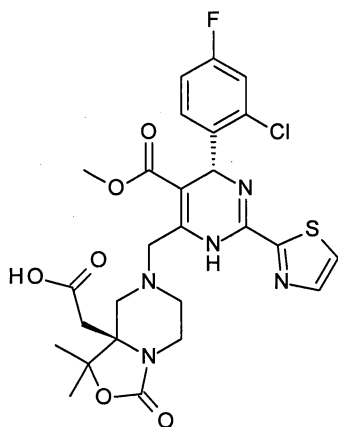


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng muối methyl 3-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8a-carboxylat TFA (hợp chất X) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D).

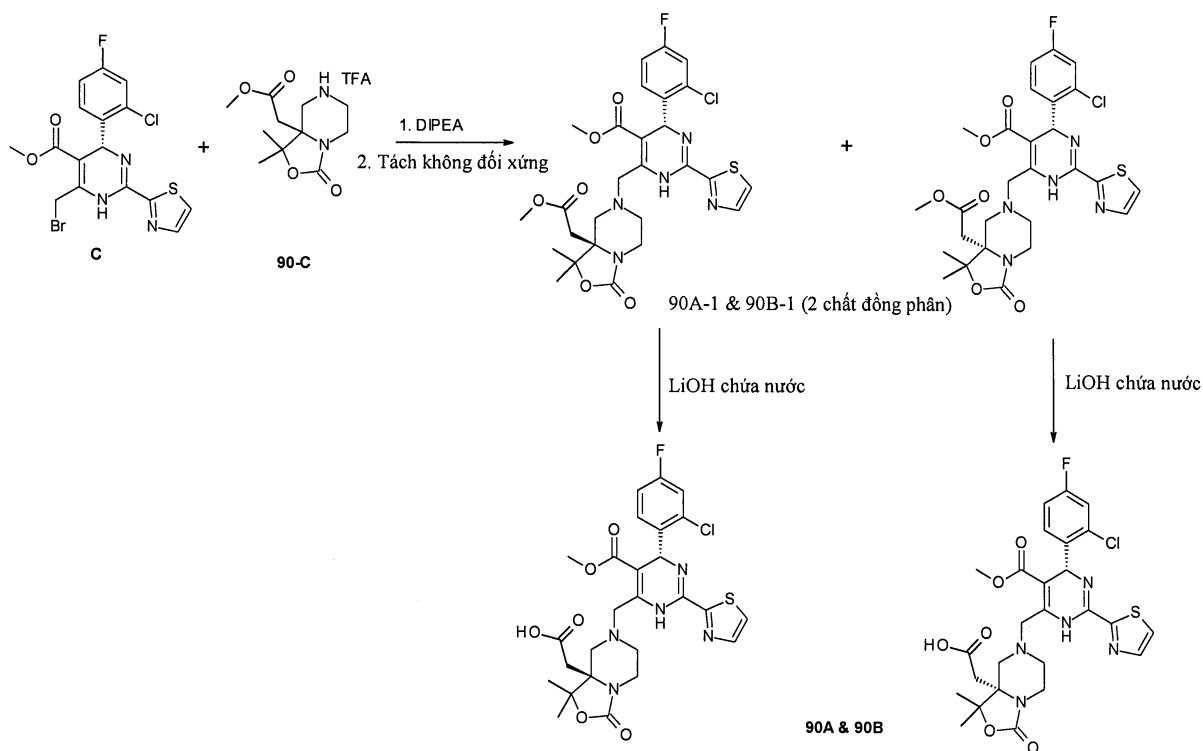
Ví dụ 90A và 90B (hai chất đồng phân đơn được tách ra):

Axit 2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-1,1-dimetyl-3-oxo-6,8-dihydro-5H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-8a-yl]axetic; và

Axit 2-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-1,1-dimetyl-3-oxo-6,8-dihydro-5H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-8a-yl]axetic



Điều chế Ví dụ 90A và 90B:



Hai hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 82A và 82B bằng cách sử dụng methyl este của axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) thay cho etyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1) và methyl 2-(1,1-dimetyl-3-oxo-5,6,7,8-tetrahydrooxazolo[3,4-a]pyrazin-8a-yl)axetat (hợp chất 90-C) thay cho *trans*-metyl 2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 82-C).

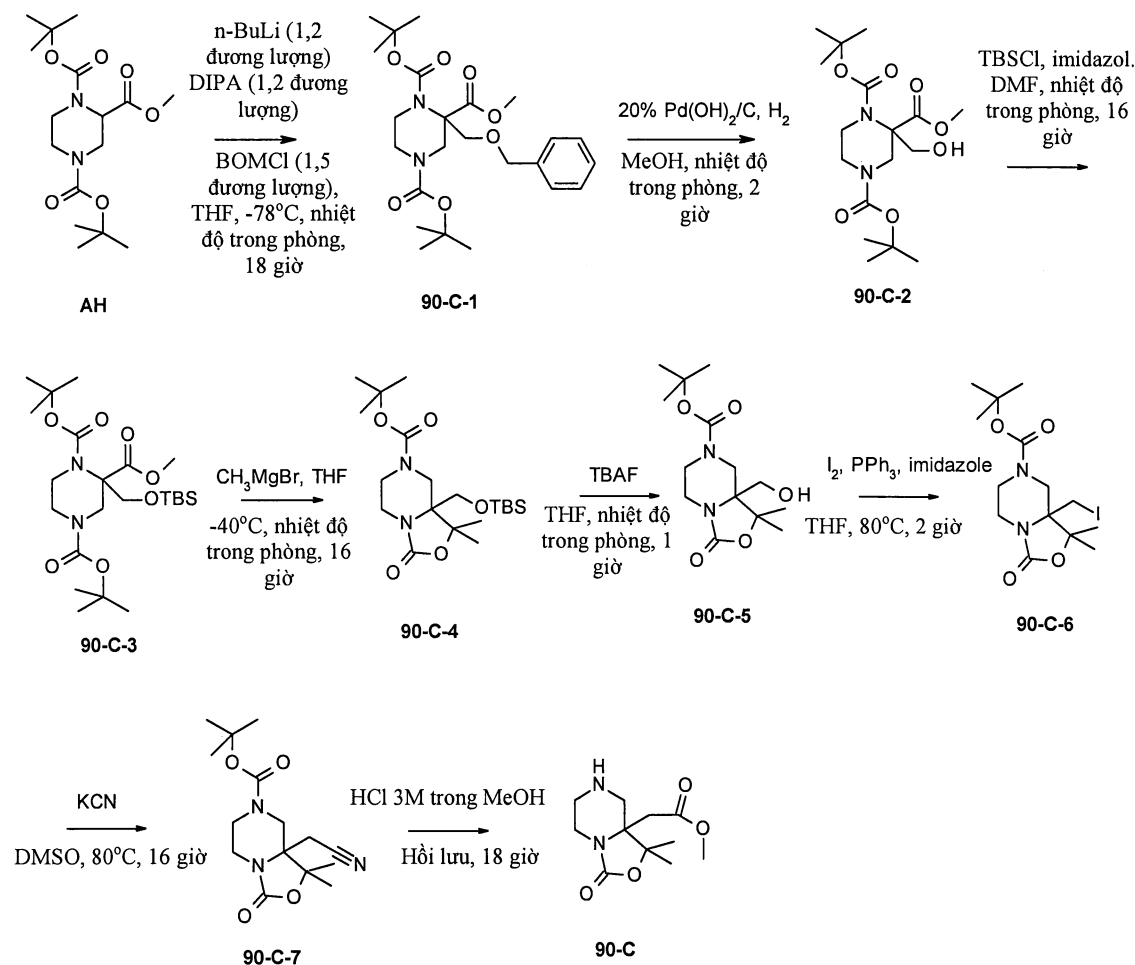
Ví dụ 90A thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (13 mg). ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7,92 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 6,0, 8,8$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 2,5, 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (dt, $J = 2,5, 8,4$ Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,21 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 3,87 - 3,71 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,52 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,37 (br, 1H), 2,94 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,63 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 2,46 - 2,30 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 3H). LC/MS: theo lý thuyết 592 (MH⁺), theo thử nghiệm 592 (MH⁺).

Ví dụ 90B thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (25 mg). ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7,96 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 6,3, 8,8$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (dt, $J = 2,5, 8,4$ Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,09 - 3,90 (m, 2H), 3,89 - 3,71 (m, 2H), 3,66 - 3,55 (m, 4H), 3,36 (br, 1H), 2,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,72 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 2,43 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,31 (dt, $J = 4,0, 11,9$ Hz, 1H),

1,57 (s, 3H), 1,47 (s, 3H); LC/MS: theo lý thuyết 592 (MH⁺), theo thử nghiệm 592 (MH⁺).

Ví dụ 90A được tổng hợp từ hợp chất 90A-1 (rửa giải nhanh) và Ví dụ 90B được tổng hợp từ hợp chất 90B-1 (rửa giải chậm) trên cột ChiralPak AD-3 rửa giải bằng isopropanol 30% (DEA 0,05%)/CO₂.

Điều chế methyl 2-(1,1-dimethyl-3-oxo-5,6,7,8-tetrahydrooxazolo[3,4-a]pyrazin-8-yl)axetat (hợp chất 90-C):



Bước 1: Thêm từng giọt n-BuLi (2M, 18 mL, 1,2 đương lượng) vào dung dịch của DIPA (3,67 g, 36 mmol, 1,2 đương lượng) trong THF (18 mL) ở -78°C trong hơn 15 phút và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút nữa ở -78°C. Sau đó thêm từng giọt hợp chất AH (10,3 g, 30 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (30 mL) vào phản ứng này ở -78°C, sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở -78°C. Thêm từng giọt BOMCl (7 g, 45 mmol) trong THF (20 mL) trong hơn 20 phút ở -78°C, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ và nhiệt độ phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong

phòng trong khoảng thời gian này. Phản ứng này được dừng bằng 1M HCl (50 mL), được chiết bằng EA (100 mL) hai lần, lớp hữu cơ được làm khô và cô, phần cặn này được được tinh chế trên silicagel (EA/PE: 0%-20%) tạo ra hợp chất 90-C-1 dưới dạng dầu không màu (8,2 g).

Bước 2: Hỗn hợp của hợp chất 90-C-1 (8,2 g, 17,6 mmol) và $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (500 mg, 20%) trong MeOH (100 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trong môi trường hydro, sau đó chất rắn được lọc ra, phần dịch lọc được cô và phần cặn này được được tinh chế trên silicagel (EA/PE: 0%-40%) tạo ra hợp chất 90-C-2 dưới dạng dầu không màu (6,1 g).

Bước 3: Thêm từ từ TBSCl (1,65 g, 0,11 mol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch của 90-C-2 (3,74 g, 0,01 mol, 1,0 đương lượng) và imidazol (0,81 g, 0,012 mol, 1,2 đương lượng) trong DMF (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, được pha loãng bằng EA (50 mL) rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (50 mL), lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô tạo ra hợp chất 90-C-3 dưới dạng dầu không màu (4,4 g). MS: theo lý thuyết 489 (MH^+), theo thử nghiệm 489 (MH^+).

Bước 4: Thêm từng giọt CH_3MgBr (3,2M, 15 mL, 5,0 đương lượng) vào dung dịch của 90-C-3 (4,4 g, 9 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (50 mL) ở -40°C trong hơn 15 phút, sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ và nhiệt độ phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian này. Phản ứng này được dừng bằng 1M HCl (50 mL), được chiết bằng EA (100 mL), lớp hữu cơ được làm khô và cô, và phần cặn được tinh chế trên silicagel (EA/PE: 20%-40%) tạo ra hợp chất 90-C-4 dưới dạng dầu không màu (1,9 g). MS: theo lý thuyết 415 (MH^+), theo thử nghiệm 415 (MH^+).

Bước 5: Dung dịch của 90-C-4 (1,86 g, 4,5 mmol, 1,0 đương lượng) và TBAF (1 M, 9 mL, 2,0 đương lượng) trong THF (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, được pha loãng bằng EA (50 mL), rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (50 mL), lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô, phần cặn này được được tinh chế trên silicagel (EA/PE: 30%-70%) tạo ra hợp chất 90-C-5 dưới dạng dầu không màu (1,2 g). MS: theo lý thuyết 301 (MH^+), theo thử nghiệm 301 (MH^+).

Bước 6: Dung dịch của 90-C-5 (0,9 g, 3 mmol, 1,0 đương lượng), PPh_3 (1,57 g, 6 mmol, 2,0 đương lượng) và imidazol (0,41 g, 6 mmol, 2,0 đương lượng) trong THF (20 mL)

được hồi lưu trong 1 giờ, sau đó thêm iot (1,3 g, 4,5 mmol, 1,5 đương lượng) và hồi lưu trong 2 giờ. Sau đó phản ứng này được pha loãng bằng EA (50 mL), rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (50 mL), lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và cô, phần cặn này được được tinh chế trên silicagel (EA/PE: 0%-25%) tạo ra hợp chất 90-C-6 dưới dạng dầu không màu (0,61 g). MS: theo lý thuyết 411 (MH^+), theo thử nghiệm 411 (MH^+).

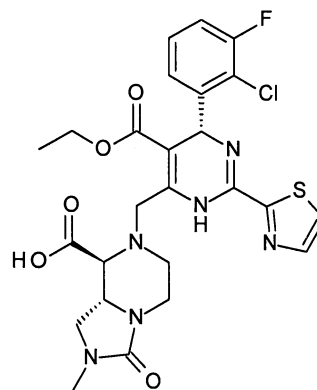
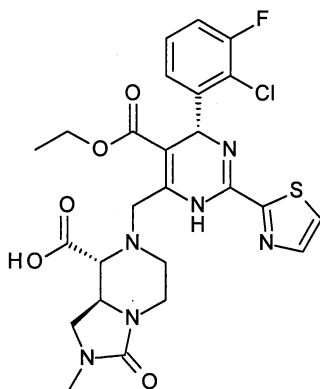
Bước 7: Hỗn hợp của 90-C-6 (0,61 g, 1,5 mmol, 1,0 đương lượng) và KCN (0,195 g, 3 mmol, 2,0 đương lượng) trong DMSO (10 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Sau đó phản ứng này được pha loãng bằng EA (50 mL), rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (50 mL), lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô, phần cặn này được được tinh chế trên silicagel (EA/PE: 0%-25%) tạo ra hợp chất 90-C-7 dưới dạng dầu không màu (0,41 g). MS: theo lý thuyết 310 (MH^+), theo thử nghiệm 310 (MH^+).

Bước 8: Hỗn hợp của 90-C-7 (0,41 g, 1,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong HCl/MeOH (3M, 10 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Sau đó phản ứng này được cô tạo ra hợp chất 90-C dưới dạng chất rắn màu trắng (0,36 g). MS: theo lý thuyết 243 (MH^+), theo thử nghiệm 243 (MH^+).

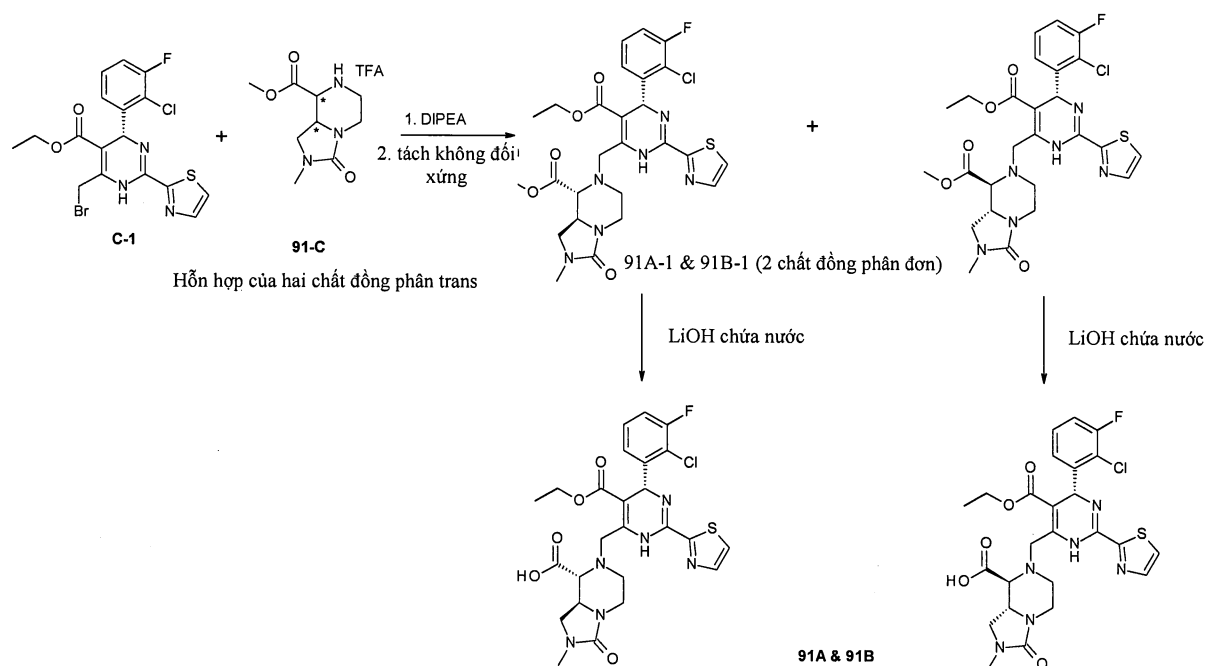
Ví dụ 91A và 91B (hai chất đồng phân đơn được tách ra):

Axit (8R,8aS)-2-tert-butyl-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic; và

Axit (8S,8aR)-2-tert-butyl-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic



Điều chế Ví dụ 91A và 91B:



Hai hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 82A và 82B bằng cách sử dụng methyl 2-methyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 91-C) thay cho *trans*-methyl 2-cyclopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 82-C).

Ví dụ 91A thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (26 mg). ^1H NMR (400MHz, MeOD) 7,97 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 7,22 - 7,11 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,30 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 4,04 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,95 - 3,82 (m, 3H), 3,61 - 3,45 (m, 2H), 3,31 - 3,11 (m, 2H), 2,93 - 2,81 (m, 4H), 2,49 (br, 1H), 1,13 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC/MS: theo lý thuyết 577 (MH⁺), theo thử nghiệm 577 (MH⁺).

Ví dụ 91B thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (38 mg). ^1H NMR (400MHz, MeOD) 7,96 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 2H), 7,17 (td, $J = 2,0, 7,5, 9,1$ Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,24 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,04 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,98 - 3,78 (m, 3H), 3,60 - 3,42 (m, 2H), 3,31 - 3,16 (m, 2H), 3,04 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,61 (br, 1H), 1,12 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC/MS: theo lý thuyết 577 (MH⁺), theo thử nghiệm 577 (MH⁺).

Ví dụ 91A được tổng hợp từ hợp chất 91A-1 (rửa giải nhanh) và Ví dụ 91B được tổng hợp từ hợp chất 91B-1 (rửa giải chậm) trên cột ChiralPak AD-3 rửa giải bằng isopropanol 30% (DEA 0,05%)/CO₂.

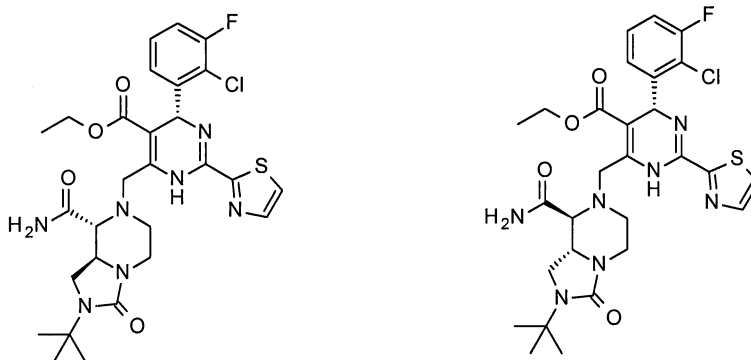
Điều chế methyl 2-methyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 91-C):

Hợp chất 91-C được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất 82-C bằng cách sử dụng methyl amin thay cho xyclopropylamin.

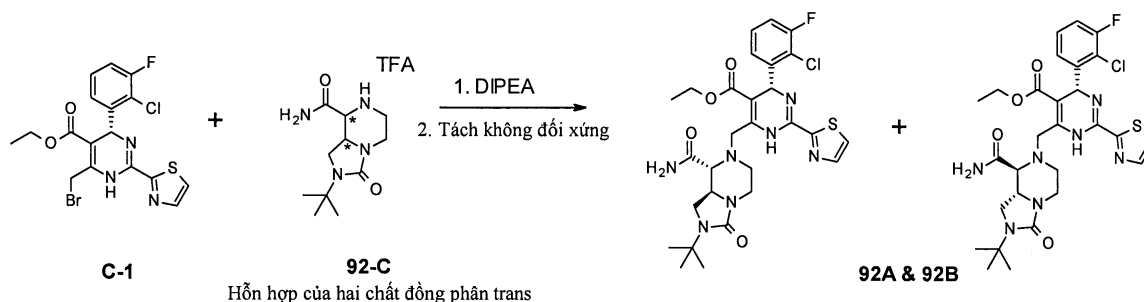
Ví dụ 92A và 92B (hai chất đồng phân đơn được tách ra):

Methyl (4R)-6-[[[(8R,8aS)-2-tert-butyl-8-carbamoyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]methyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat; và

Methyl (4R)-6-[[[(8S,8aR)-2-tert-butyl-8-carbamoyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]methyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



Điều chế Ví dụ 92A và 92B:



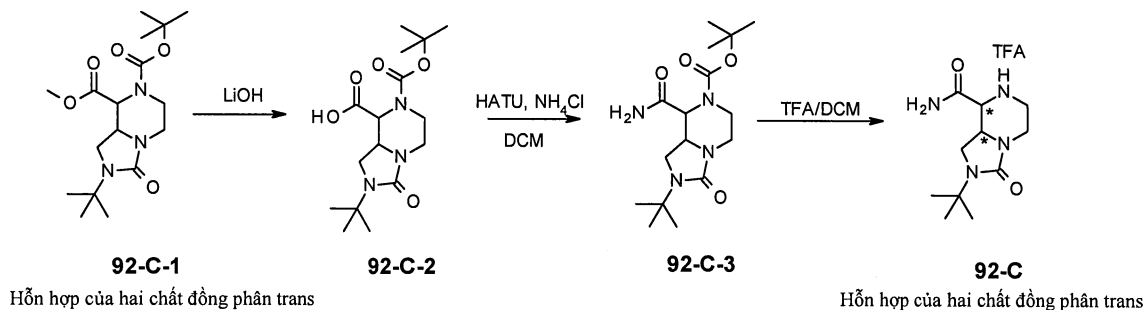
Hai hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 82A và 82B bằng cách sử dụng *trans*-2-tert-butyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxamit (hợp chất 92-C) thay cho *trans*-methyl 2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 82-C). Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC tạo ra hỗn hợp của hai chất đồng phân, các chất này được phân giải tiếp

bằng SFC tạo ra hai chất đồng phân đơn: 92A (rửa giải nhanh) và 92B (rửa giải chậm) có isopropanol 30% (DEA 0,05%)/CO₂ trên cột ChiralPak AD-3.

Ví dụ 92A thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (30 mg). ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7,97 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 2H), 7,20 - 7,08 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,18 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,84 - 3,72 (m, 3H), 3,55 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,14 (dt, J = 3,5, 12,7 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 1H), 2,45 (dt, J = 3,5, 11,9 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 618 (MH⁺), theo thử nghiệm 618 (MH⁺).

Ví dụ 92B thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (30 mg). ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7,98 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,36 - 7,23 (m, 2H), 7,20 - 7,09 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,24 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85 - 3,68 (m, 3H), 3,57 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,37 - 2,35 (m, 1H), 3,20 - 2,99 (m, 2H), 2,85 - 2,69 (m, 1H), 2,32 (dt, J = 3,4, 12,0 Hz, 1H), 1,49 - 1,34 (s, 9H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 618 (MH⁺), theo thử nghiệm 618 (MH⁺).

Điều chế *trans*-2-*tert*-butyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-cacboxamit (hợp chất 92-C):



Bước 1: Thêm lithi hydroxit monohydrat (124 mg, 3 mmol) trong nước (1 mL) vào dung dịch của hợp chất 92-C-1 (355 mg, 1 mmol) trong THF (5 mL). Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 35°C trong 2 giờ, hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch hydroclorua 1N đến độ pH= 3,0. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (30 mL) ba lần. Pha hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và sau đó cô tạo ra hợp chất 92-C-2 dưới dạng chất rắn màu trắng (340 mg). MS: theo lý thuyết 356 (MH⁺), theo thử nghiệm 356 (MH⁺).

Bước 2: Hỗn hợp của hợp chất 92-C-2 (340 mg, 1 mmol), HATU (380 mg, 1 mmol), NH₄Cl (275 mg, 5 mmol) và DIPEA (775 mg, 6 mmol) trong THF(10 mL) được khuấy

50°C trong 2 giờ. Sau đó nguyên liệu không tan được lọc ra và phần dịch lọc được cô. Phần cặn này được được tinh chế trên silicagel (EA/PE: 0%-40%) tạo ra hợp chất 92-C-3 dưới dạng chất rắn màu trắng (200 mg). MS: theo lý thuyết 355 (MH⁺), theo thử nghiệm 355 (MH⁺).

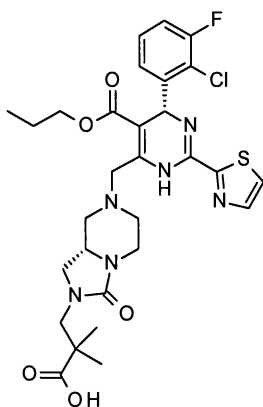
Bước 3: Hỗn hợp của hợp chất 92-C-3 (200 mg, 0,6 mmol) trong DCM /TFA (5 mL, 2:1) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 92-C dưới dạng dầu màu vàng nhạt (200 mg), axit này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS: theo lý thuyết 255 (MH⁺), theo thử nghiệm 255 (MH⁺).

Điều chế *trans*-7-*tert*-butyl-8-metyl 2-*tert*-butyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7,8-dicarboxylat (hợp chất 92-C-1):

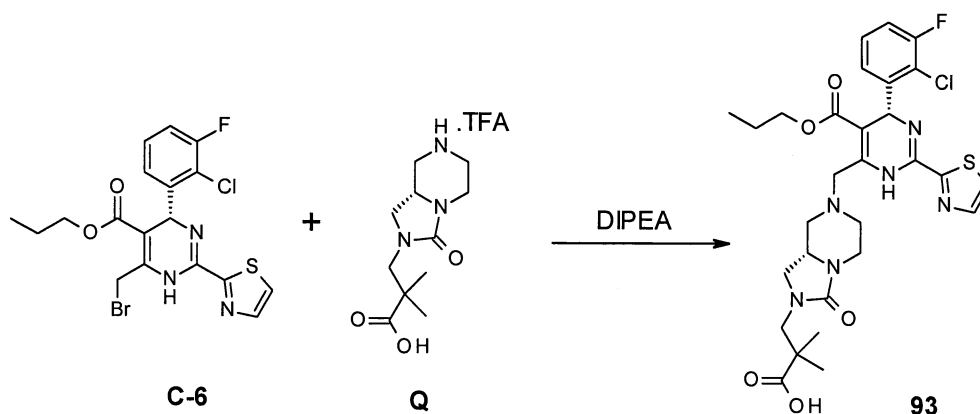
Hợp chất 92-C-1 được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất 82-C-5 bằng cách sử dụng *tert*-butylamin thay cho xyclopropylamin.

Ví dụ 93:

Axit 3-[(8a*S*)-7-[[[(4*R*)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-propoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic



Điều chế Ví dụ 93:



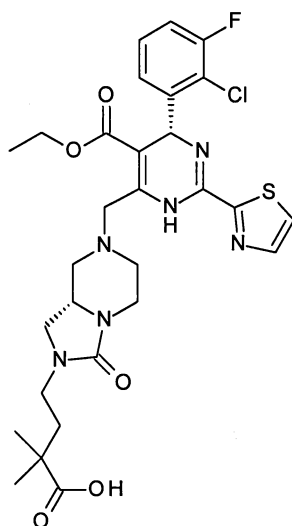
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng axit 3-[(8a*S*)-7-[[[(4*R*)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-propoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic (hợp chất C-6) và axit 3-[(8a*S*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-*a*]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic (hợp chất Q) thay cho metyl este của axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 93 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (6 mg). ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7,96 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 2H), 7,15 (dt, *J* = 1,6, 8,5 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,19 - 4,06 (m, 1H), 4,03 - 3,81 (m, 5H), 3,51 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,45 - 3,37 (m, 1H), 3,33 - 3,29 (m, 1H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 3,11 (dd, *J* = 4,0, 9,5 Hz, 1H), 2,97 - 2,78 (m, 2H), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 2,19 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 1,59 - 1,47 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 2,8 Hz, 6H), 0,76 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 633 (MH⁺), theo thử nghiệm 633 (MH⁺).

Điều chế propyl (4*R*)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-6):

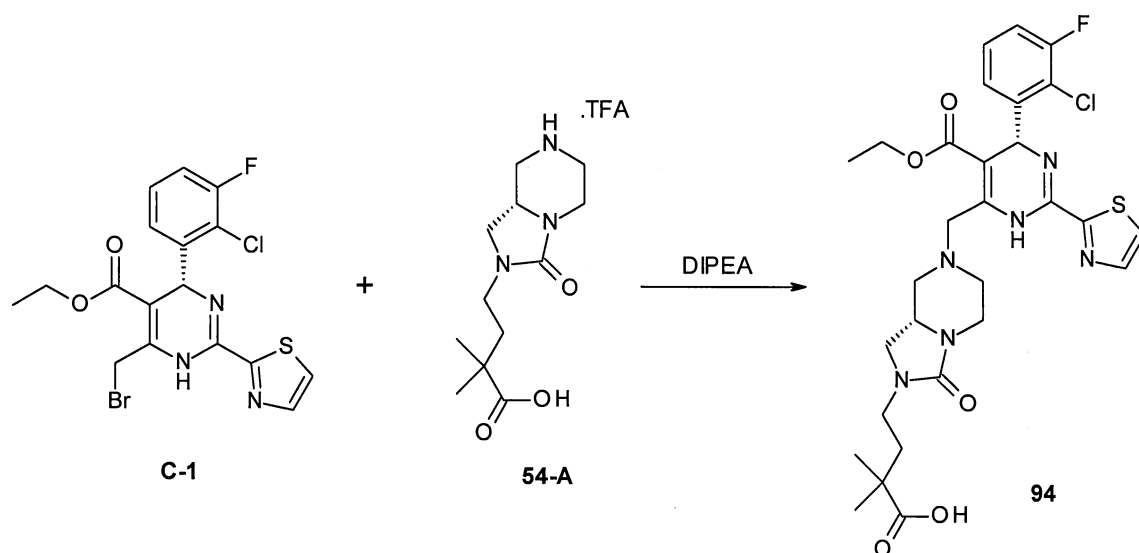
Hợp chất C-6 được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất C bằng cách sử dụng *n*-propyl axetoaxetat thay cho metyl axetoaxetat.

Ví dụ 94:

Axit 4-[(8a*S*)-7-[[[(4*R*)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-butanoic



Điều chế Ví dụ 94:

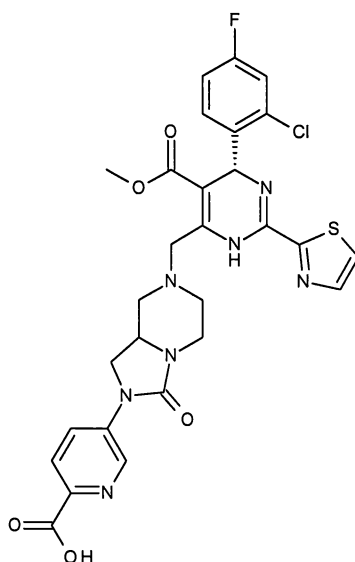


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng etyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-1) và muối TFA của axit (3R)-3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]butanoic (hợp chất 54-A) thay cho metyl este của axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Ví dụ 57 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (48 mg). ^1H NMR (MeOD, 400MHz): δ = 7,97 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,02-7,39 (m, 3H), 6,24 (s, 1H), 3,99-4,16 (m, 2H), 3,73-3,95 (m, 3H), 3,47 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 3,02-3,25 (m, 3H), 2,68-

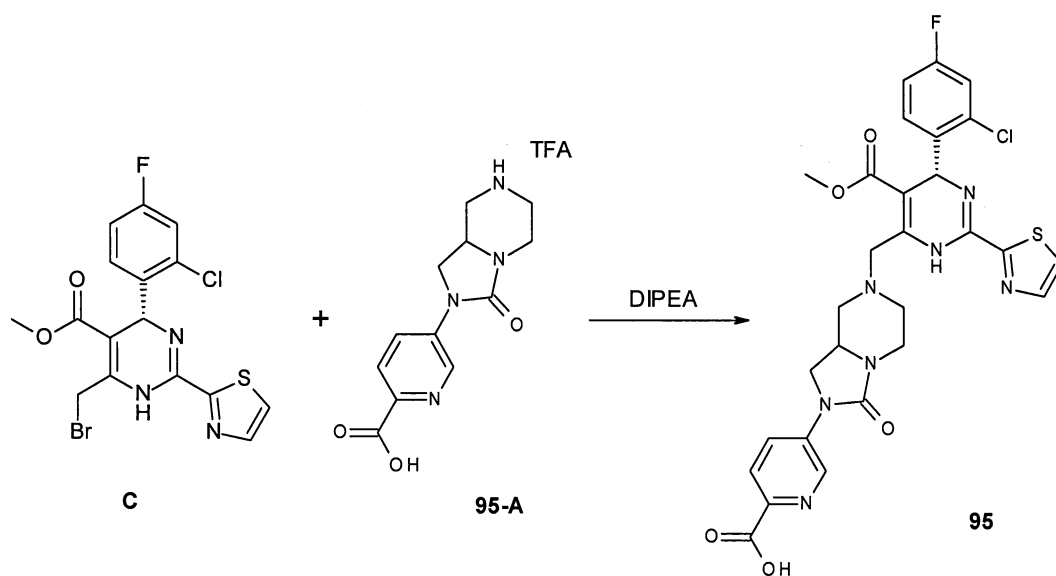
2,97 (m, 2H), 2,10-2,48 (m, 3H), 1,76 (br. s., 2H), 1,23 (s, 6H), 1,13 ppm (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 633 (MH^+), theo thử nghiệm 633 (MH^+).

Ví dụ 95:

Axit 5-[7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]pyridin-2-carboxylic



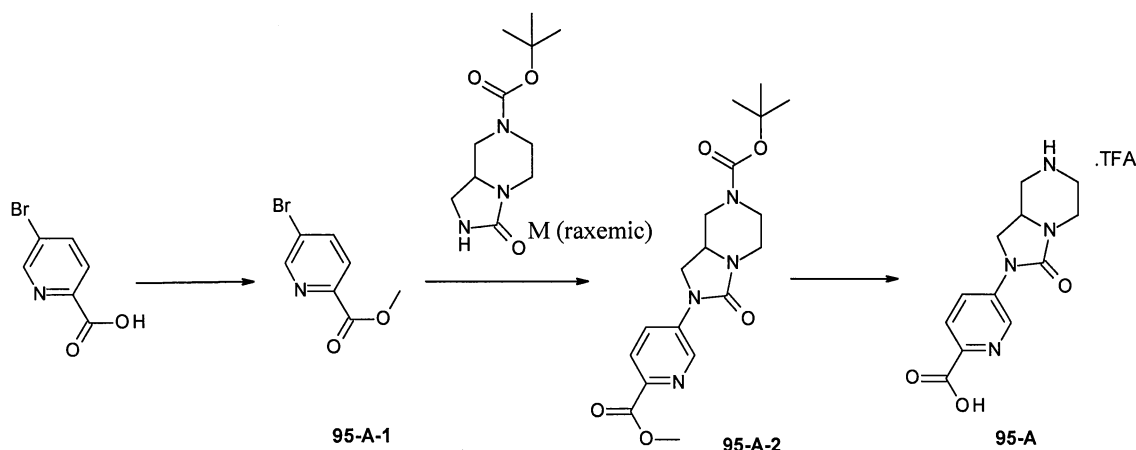
Điều chế Ví dụ 95:



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng muối TFA của axit 5-(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl)pyridin-2-

carboxylic (hợp chất 95-A) thay cho hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 95 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (48 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 9,02 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,51-7,54 (m, 1 H), 7,30-7,28 (m, 1 H), 7,10-7,13 (m, 1 H), 6,20 (s, 1H), 4,41-4,63 (m, 2H), 4,17-4,35 (m, 3H), 3,51-3,75 (m, 7 H), 3,01-3,12 (m, 2H). MS: theo lý thuyết 626 (MH^+), theo thử nghiệm 626 (MH^+).

Điều chế axit 5-(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl)pyridin-2-carboxylic (hợp chất 95-A):



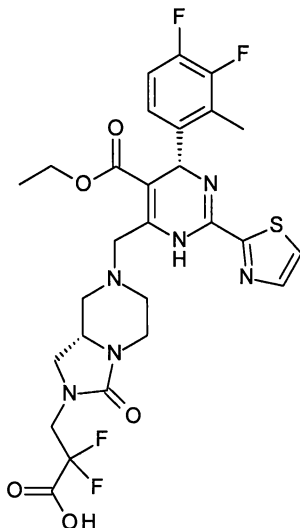
Bước 1: Dung dịch của 5-bromopyridin-2-carboxylic axit (5,0g, 24,75 mmol) trong MeOH (30 mL) được bổ sung thionyl clorua (10 mL) từng giọt ở 0°C . Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong 12 giờ ở 60°C . Sau khi loại bỏ dung môi và thionyl clorua còn lại, thu được sản phẩm thô methyl 5-bromopyridin-2-carboxylat và sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Hỗn hợp của methyl 5-bromopyridin-2-carboxylat (hợp chất 95-A-1, 0,72 g, 3,28 mmol), *tert*-butyl 3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-carboxylat (hợp chất racemic M, 0,40 g, 1,64mmol), bis(dibenzylidenaxeton) paladi (94,4 mg, 0,164 mmol), (+)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (196,8 mg, 0,33 mmol), xesi cacbonat (160,4 mg, 4,92 mmol) trong dioxan (3 mL) được khuấy trong 3 giờ ở 130°C trong vi sóng. Sau khi loại bỏ dung môi, phần cặn được tinh chế bằng cột để tạo ra sản phẩm 95-A-2 dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: theo lý thuyết 377 (MH^+), theo thử nghiệm 377 (MH^+).

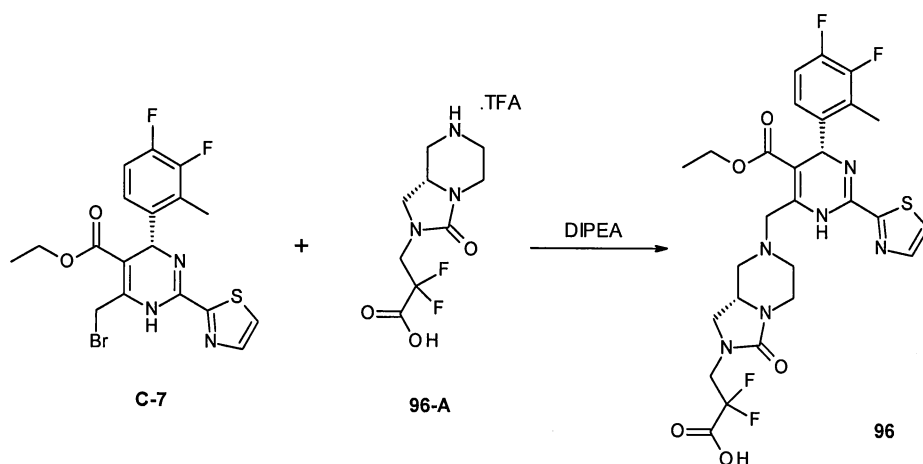
Bước 3: Hỗn hợp của hợp chất 95-A-2 (0,24 g, 0,64 mmol), lithi hydroxit (0,13g, 3,2 mmol) trong nước (2 mL) và MeOH (5 mL) được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này sau đó trung hòa bằng HCl 1 N đến độ pH= 6, được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat. Sau khi loại bỏ dung môi, phần cặn này được xử lý bằng TFA (2 mL) trong DCM (10 mL). Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút, dung môi này được loại bỏ tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS: theo lý thuyết 263 (MH⁺), theo thử nghiệm 263 (MH⁺).

Ví dụ 96:

Etyl este của axit (S)-6-[(S)-2-(2-carboxy-2,2-diflo-etyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic

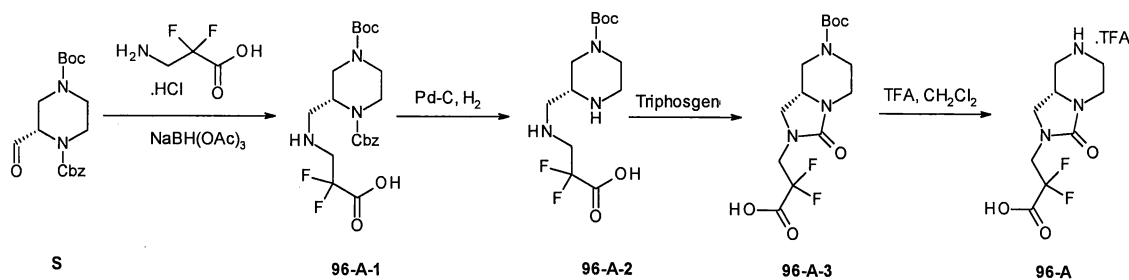


Điều chế Ví dụ 96:



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng etyl (4S)-6-(bromometyl)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-7) và muối trifloaxetat của axit 2,2-diflo-3-((S)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl)-propionic (hợp chất 96-A) thay cho metyl este của axit (R)-6-bromometyl-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 96 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (15 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,01 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 1H), 5,94-5,98 (m, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,05-4,20 (m, 4H), 3,86-3,98 (m, 2H), 3,62-3,80 (m, 4H), 3,41-3,52 (m, 1H), 3,07-3,22 (m, 3H), 2,52 (d, 3H), 1,15 (m, 3H). MS: theo lý thuyết 625 (MH^+), theo thử nghiệm 625 (MH^+).

Điều chế muối trifloaxetat của axit 2,2-diflo-3-((S)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl)-propionic (hợp chất 96-A):



Bước 1. Thêm DIPEA (142 mg, 1,10 mmol) vào dung dịch đã khuấy của muối hydroclorua của axit 3-amino-2,2-diflo-propionic (400 mg, 1,10 mmol) trong DCM (5 mL) ở 0°C , sau đó tiếp theo là dung dịch của hợp chất S (350 mg, 1 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong năm phút. Sau đó, thêm

NaBH(OAc)₃ vào hỗn hợp này. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa hỗn hợp của DCM và nước. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô bằng Na₂SO₄, cô trong chân không và được phân tách tạo ra hợp chất 96-A-1 (320 mg).

Bước 2. Hỗn hợp của hợp chất 96-A-1 (320 mg, 0,70 mmol) và Pd/C (30 mg) trong MeOH (5 mL) được khuấy trong bình cầu hydro ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần dịch lọc được cô. Thu được sản phẩm thô 96-A-2 (226 mg) và sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3. Thêm DIPEA (0,6 mL, 3,50 mmol) vào dung dịch của hợp chất 96-A-2 (sản phẩm thô 226 mg, 0,70 mmol) trong diclometan (3 ml) ở 0°C, sau đó là thêm triphosgen (103 mg, 0,35 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp tạo ra được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. Lượng sản phẩm thô 96-A-3 bằng 340 mg.

Bước 4. Thêm axit trifloaxetic (5 mL) vào dung dịch của hợp chất 96-A-3 (sản phẩm thô 340 mg, 0,70 mmol) trong diclometan (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1,5 giờ, dung môi này được loại bỏ tạo ra sản phẩm thô 96-A (260 mg), sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

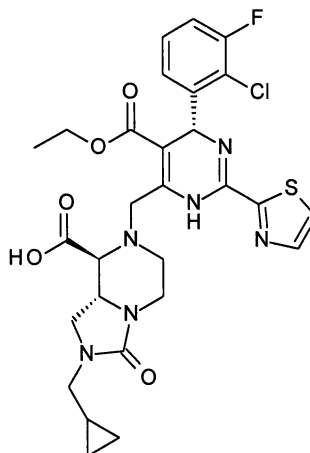
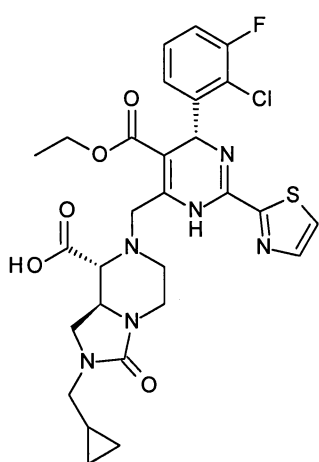
Điều chế etyl (4S)-6-(bromometyl)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-7):

Hợp chất C-7 được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất C bằng cách sử dụng 3,4-diflo-2-metylbenzaldehyt và etyl axetoaxetat thay cho 2-clo-4-flobenzaldehyt và metyl axetoaxetat.

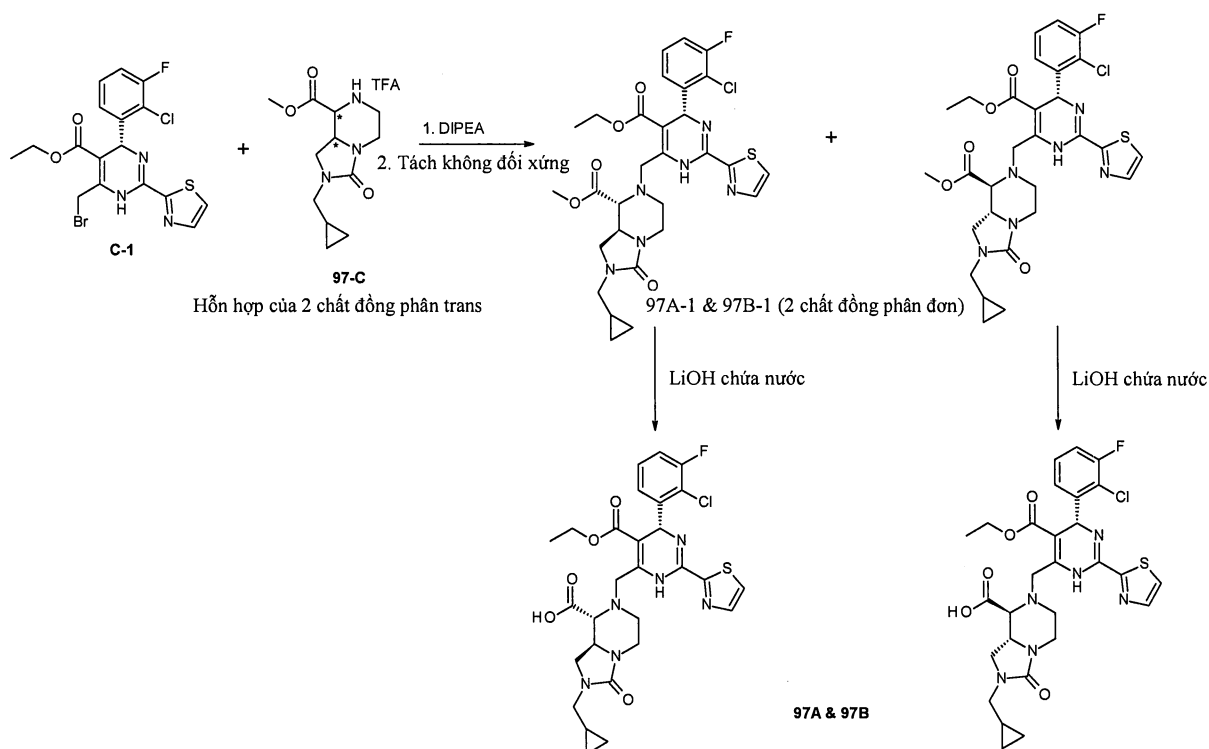
Ví dụ 97A và 97B (hai chất đồng phân đơn được tách ra):

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-(xyclopropylmetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic; và

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-(xyclopropylmetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic



Điều chế Ví dụ 97A và 97B:



Hai hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 82A và 82B bằng cách sử dụng *trans*-metyl 2-(xyclopropylmetyl)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 97-C) thay cho *trans*-metyl 2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 82-C).

Ví dụ 97A thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (25 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,98 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,10 - 3,99 (m, 2H), 3,95 - 3,86 (m, 2H), 3,81 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,65 - 3,58 (m, 1H), 3,37 - 3,34 (m, 2H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 2H), 2,91 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,60 - 2,49 (m, 1H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,03 - 0,93 (m, 1H), 0,61 - 0,53 (m, 2H), 0,28 - 0,23 (m, 2H). MS: theo lý thuyết 617 (MH^+), theo thử nghiệm 617 (MH^+).

Ví dụ 97B thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (19 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,33 - 7,23 (m, 3H), 7,15 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 3H), 3,95 - 3,84 (m, 3H), 3,52 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,24 - 3,09 (m, 2H), 2,93 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,48 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 2,37 (dt, $J = 3,4, 11,6$ Hz, 1H), 2,18 (t, $J = 10,9$ Hz, 1H), 1,21 (d, $J = 3,0$ Hz, 6H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 617 (MH^+), theo thử nghiệm 617 (MH^+).

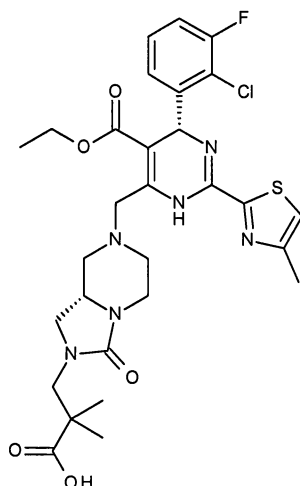
Ví dụ 97A được tổng hợp từ hợp chất 97A-1 (rửa giải nhanh) và Ví dụ 97B được tổng hợp từ hợp chất 97B-1 (rửa giải chậm) trên cột ChiralPak AD-3 rửa giải bằng isopropanol 30% (DEA 0,05%)/ CO_2 .

Điều chế *trans*-metyl 2-(xyclopropylmetyl)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo [1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 97-C):

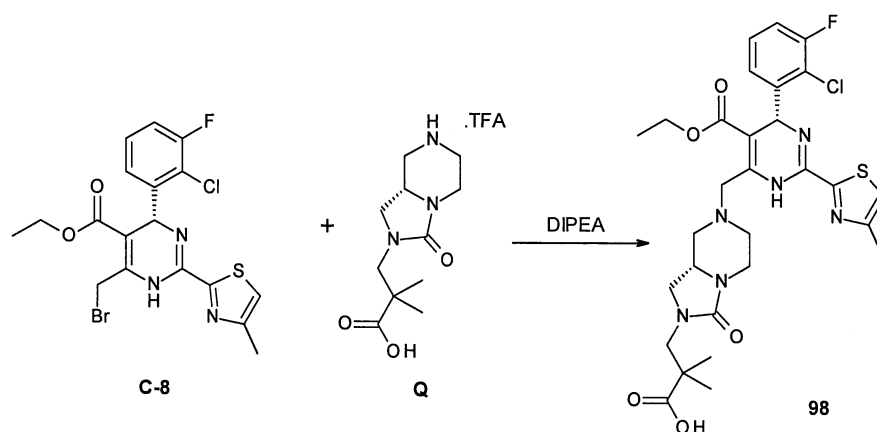
Hợp chất 97-C được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất 82-C bằng cách sử dụng xyclopropylmethanamin thay cho xyclopropylamin.

Ví dụ 98:

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-(4-metylthiazol-2-yl)-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic



Điều chế Ví dụ 93:



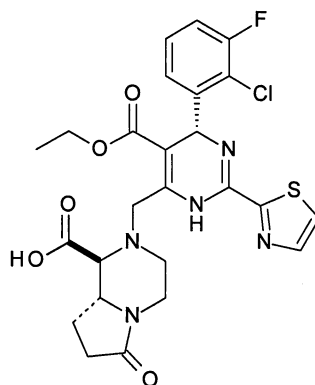
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với Ví dụ 1 bằng cách sử dụng ethyl (4R)-6-(bromomethyl)-4-(2-chloro-3-fluorophenyl)-2-(4-methylthiazol-2-yl)-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-8) và axit 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimethyl-propanoic (hợp chất Q) thay cho methyl este của axit (R)-6-bromomethyl-4-(2-chloro-4-fluorophenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylic (hợp chất C) và hexahydro-pyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-on (hợp chất D). Hợp chất của ví dụ 93 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (60 mg). ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7,33 - 7,23 (m, 3H), 7,15 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 3H), 3,95 - 3,84 (m, 3H), 3,52 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,24 - 3,09 (m, 2H), 2,93 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,37 (dt, J = 3,4, 11,6 Hz, 1H), 2,18 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 3,0 Hz, 6H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 633 (MH^+), theo thử nghiệm 633 (MH^+).

Điều chế ethyl (4R)-6-(bromometyl)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-(4-metylthiazol-2-yl)-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (hợp chất C-8):

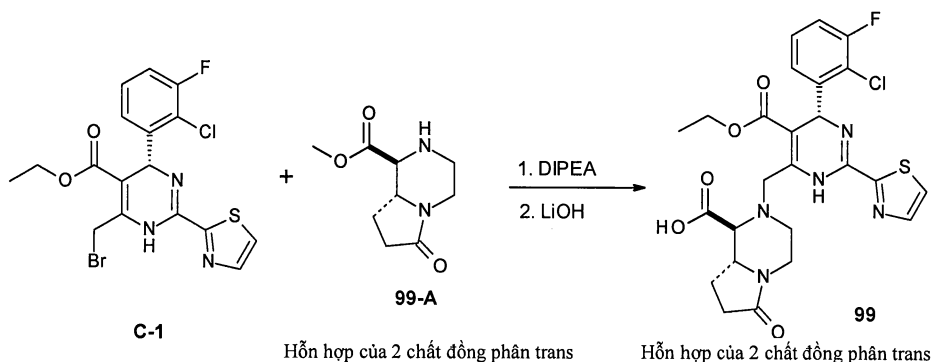
Hợp chất C-8 được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất C bằng cách sử dụng 4-metylthiazol-2-cacbonitril và ethyl axetoaxetat thay cho thiazol-2-cacbonitril và methyl axetoaxetat.

Ví dụ 99:

Axit 2-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrol[1,2-a]pyrazin-1-carboxylic (hỗn hợp của hai chất đồng phân)



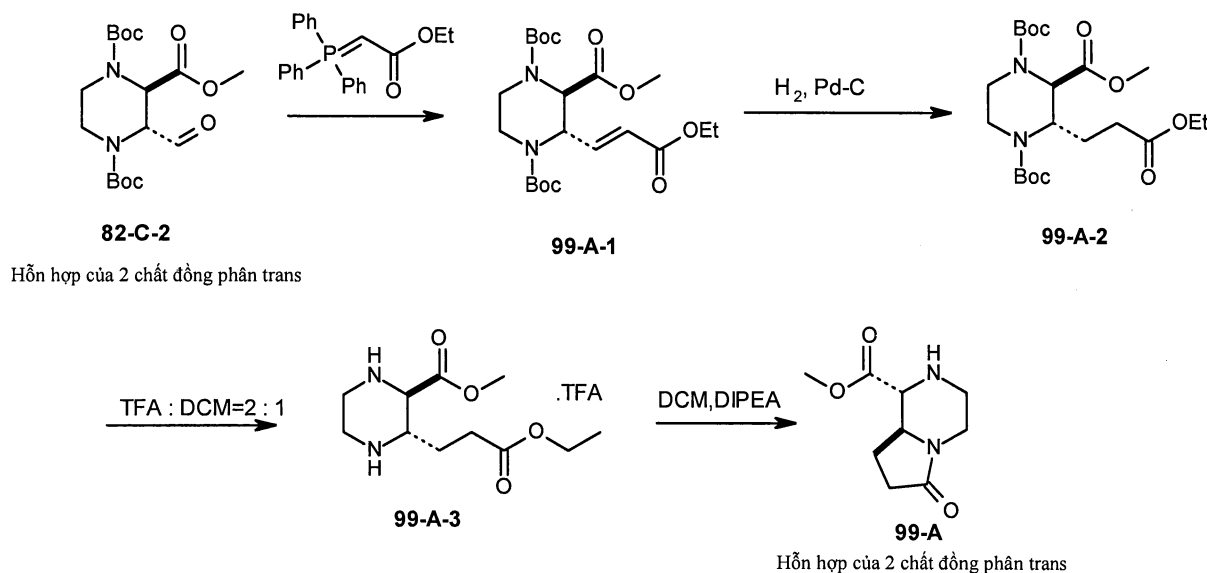
Điều chế Ví dụ 99:



Hai hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 82A và 82B bằng cách sử dụng axit trans-6-oxo-2,3,4,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrol[1,2-a]pyrazin-1-carboxylic (hợp chất 99-A) thay cho *trans*-metyl 2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 82-C) không cần tách không đối xứng của hai chất đồng phân trans. Ví dụ 99 thu được dưới dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân (chất rắn màu vàng nhạt, 79 mg). ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7,95 (d, J =

3,0 Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 7,17 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,25 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 4,08 - 4,01 (m, 3H), 3,98 (s, 2H), 3,20 - 3,09 (m, 3H), 2,61 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), 2,52 - 2,42 (m, 2H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 562 (MH^+), theo thử nghiệm 562 (MH^+).

Điều chế axit trans-6-oxo-2,3,4,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-1-carboxylic (hợp chất 99-A):



Bước 1: Thêm TEA (6,6 g, 64,5 mmol) và ethyl (triphenylphosphoranylidene)acetat (12,3 g, 35,5 mmol) vào dung dịch đã khuấy của hợp chất 82-C-2 (12 g, 32,3 mmol) trong DCM (100 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 15 giờ. Thêm nước (100 mL), và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (100 mL). Lớp hữu cơ được tách ra và làm khô bằng Na_2SO_4 . Dung môi này được loại bỏ và phần cặn được tinh chế bằng cột tạo ra hợp chất 99-A-1 (10 g). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 4,90 - 4,76 (m, 1H), 4,71 - 4,48 (m, 1H), 4,24 - 4,08 (m, 2H), 4,03 - 3,90 (m, 1H), 3,85 - 3,71 (m, 5H), 3,21 - 2,87 (m, 2H), 2,31 (dq, $J = 8,5, 16,5$ Hz, 2H), 2,22 - 2,05 (m, 1H), 1,98 - 1,80 (m, 1H), 1,57 - 1,40 (m, 21H), 1,33 - 1,23 (m, 3H).

Bước 2: Thêm Pd/C (10 g) vào dung dịch đã khuấy của hợp chất 99-A-1 (20 g, 45,2 mmol) trong MeOH (600 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 30°C (50 Psi) trong 15 giờ. Hỗn hợp này được lọc và dung môi này được loại bỏ trong chân không tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cột tạo ra hợp chất 99-A-2 (17 g, dạng thô).

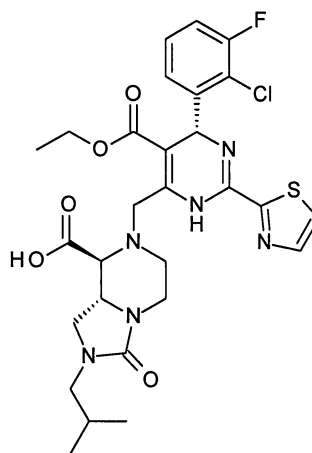
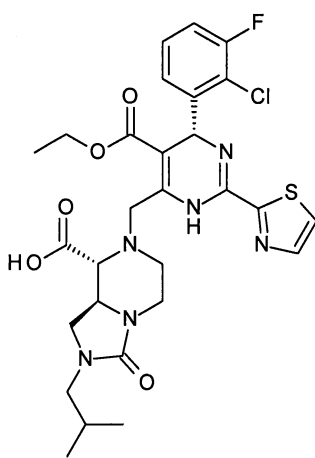
Bước 3: Thêm TFA (180 mL) vào dung dịch đã khuấy của hợp chất 99-A-2 (17 g, 38,2mmol) trong DCM khan (90 mL) . Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ, dung môi này được loại bỏ trong chân không tạo ra sản phẩm thô 99-A-3 (19 g, dạng thô).

Bước 4: Thêm DIPEA (16 g, 125,6mmol) vào dung dịch đã khuấy của hợp chất 99-A-3 (11 g, 25,1 mmol) trong DCM khan (250 mL) . Sau đó hỗn hợp này được hồi lưu trong 4 giờ, dung môi này được loại bỏ tạo ra sản phẩm thô 99-A (7 g), axit này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

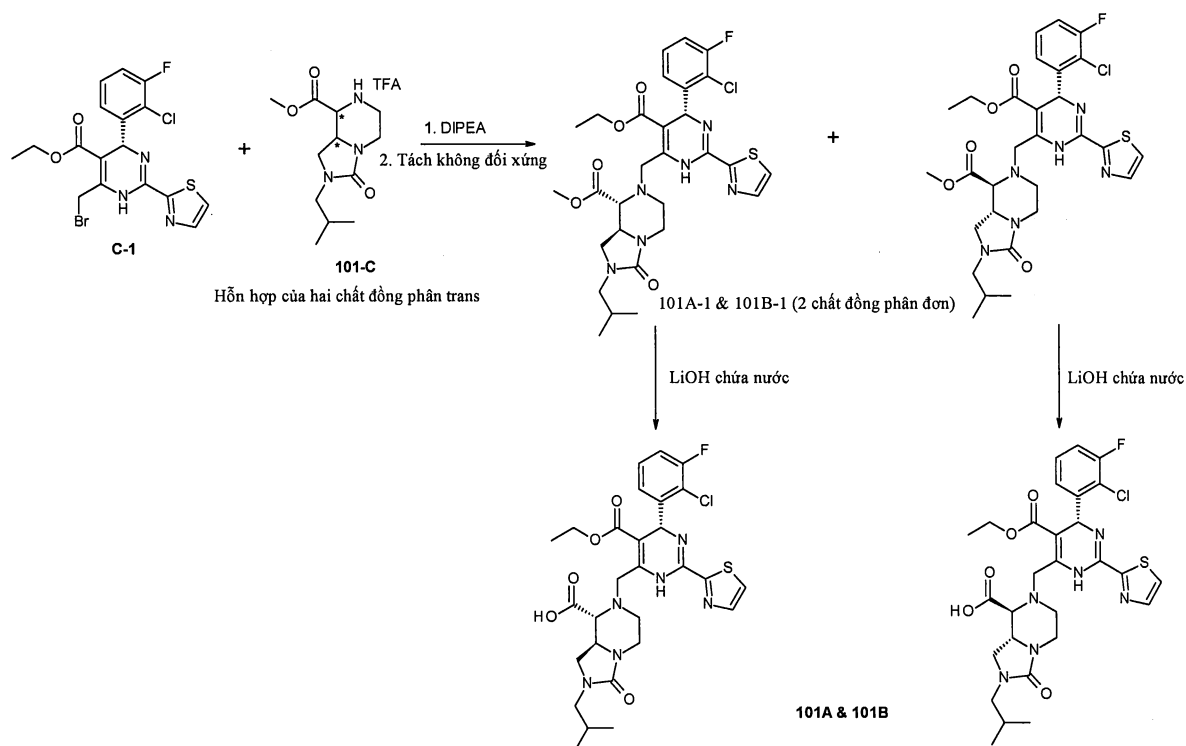
Ví dụ 101A và 101B (hai chất đồng phân đơn được tách ra):

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isobutyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic; và

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isobutyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic



Điều chế Ví dụ 101A và 101B:



Hai hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 82A và 82B bằng cách sử dụng *trans*-metyl 2-isobutyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 101-C) thay cho *trans*-metyl 2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 82-C).

Ví dụ 101A thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (10 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,98 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,31 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 2H), 3,94 - 3,86 (m, 2H), 3,83 - 3,76 (m, 1H), 3,60 - 3,48 (m, 2H), 3,29 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 3,10 - 2,98 (m, 2H), 2,90 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,57 - 2,45 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,13 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,95 (dd, $J = 4,9, 6,7$ Hz, 6H). MS: theo lý thuyết 619 (MH^+), theo thử nghiệm 619 (MH^+).

Ví dụ 101B thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (14 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,96 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,24 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,07 - 3,93 (m, 3H), 3,92 - 3,82 (m, 2H), 3,59 - 3,45 (m, 2H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 3,03 (dd, $J = 7,5, 11,0$ Hz, 3H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,12 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). MS: theo lý thuyết 619 (MH^+), theo thử nghiệm 619 (MH^+).

Ví dụ 101A được tổng hợp từ hợp chất 101A-1 (rửa giải nhanh) và Ví dụ 101B được tổng hợp từ hợp chất 101B-1 (rửa giải chậm) trên cột ChiralPak AD-3 rửa giải bằng isopropanol 30% (DEA 0,05%)/CO₂.

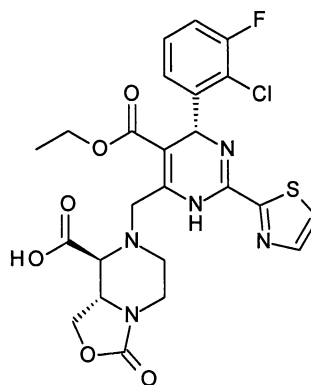
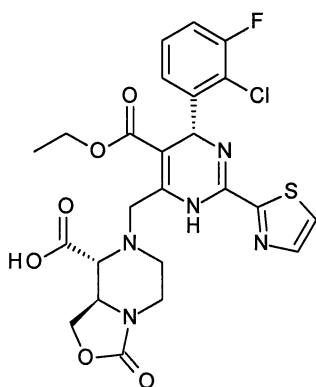
Điều chế *trans*-metyl 2-isobutyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 101-C):

Hợp chất 101-C được điều chế tương tự với hợp chất của hợp chất 82-C bằng cách sử dụng 2-metylpropan-1-amin thay cho xyclopropylamin.

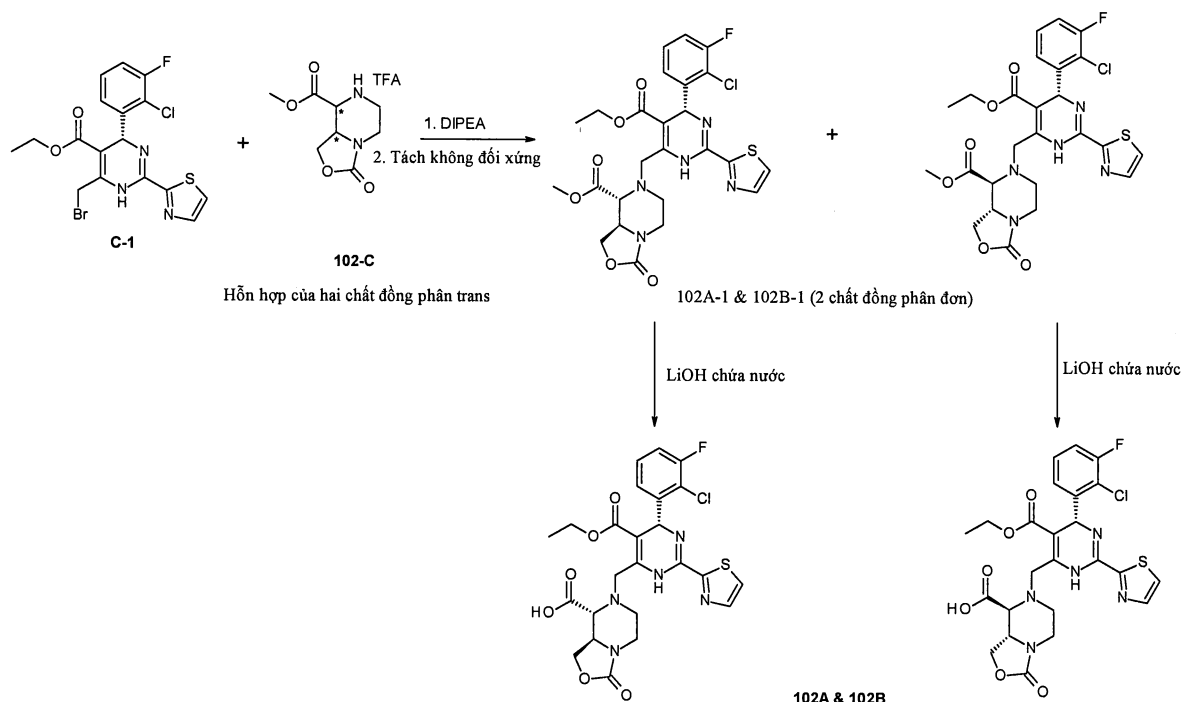
Ví dụ 102A và 102B (hai chất đồng phân đơn được tách ra):

Axit (8R,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacbonyl]-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-8-carboxylic; và

Axit (8S,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacbonyl]-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-8-carboxylic



Điều chế Ví dụ 102A và 102B:



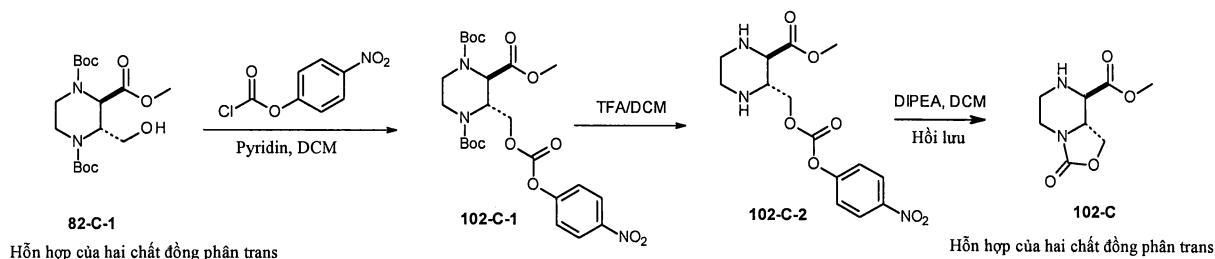
Hai hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 82A và 82B bằng cách sử dụng *trans*-metyl 3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydrooxazolo[3,4-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 102-C) thay cho *trans*-metyl 2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 82-C).

Ví dụ 102A thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (29 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,97 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,63 - 4,53 (m, 1H), 4,44 (dd, $J = 6,0, 9,3$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 4,15 - 3,97 (m, 4H), 3,77 (dd, $J = 2,3, 13,3$ Hz, 1H), 3,47 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,30 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 2,96 (dd, $J = 2,1, 12,2$ Hz, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 564 (MH^+), theo thử nghiệm 564 (MH^+).

Ví dụ 102B thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (27 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,95 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 1H), 4,40 (dd, $J = 6,3, 9,3$ Hz, 1H), 4,23 - 4,17 (m, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 4H), 3,80 (dd, $J = 2,5, 13,6$ Hz, 1H), 3,46 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,39 - 3,27 (m, 1H), 3,08 (dd, $J = 2,3, 12,3$ Hz, 1H), 2,73 (dt, $J = 3,6, 12,2$ Hz, 1H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 564 (MH^+), theo thử nghiệm 564 (MH^+).

Ví dụ 102A được tổng hợp từ hợp chất 102A-1 (rửa giải nhanh) và Ví dụ 102B được tổng hợp từ hợp chất 102B-1 (rửa giải chậm) trên cột ChiralPak AD-3 rửa giải bằng isopropanol 30% (DEA 0,05%)/CO₂.

Điều chế *trans*-metyl 3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydrooxazolo[3,4-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 102-C):



Bước I: Thêm dung dịch của (4-nitrophenyl) cacbonocloridat (6,95g, 34,5 mmol) trong DCM (20 mL) vào dung dịch đã khuấy của hợp chất 82-C-1 (8,6 g, 23 mmol) và pyridin (3,64 g, 46 mmol) trong DCM (80 mL) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong khoảng thời gian 2~3 giờ. Dung môi này được pha loãng bằng DCM (100 mL) và hỗn hợp này được rửa liên tục bằng 0,6N HCl (50 mL), NaHCO₃ chứa nước (50 mL) và nước muối. Lọc hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột trên silic oxit để tạo ra sản phẩm ở đề mục 102-C-1 (9,5 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,30-5,09 (m, 1H), 4,88-4,71 (m, 1H), 4,54 – 4,23 (m, 2H), 4,08-3,93 (m, 1H), 3,91-3,77 (m, 5H), 3,33-2,97 (m, 1H), 3,33-2,97 (m, 1H), 1,51-1,47(t, 18 H)

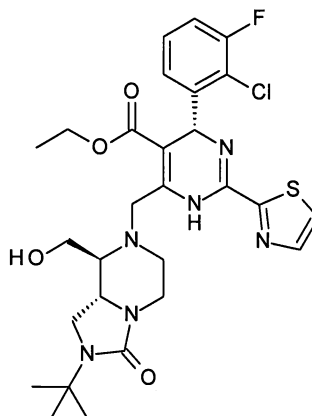
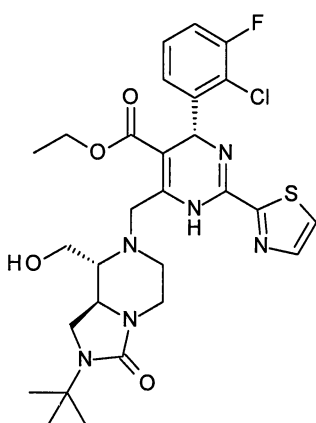
Bước II: Thêm TFA (70 mL) vào dung dịch của hợp chất 102-C-1 (9,5 g, 17,6 mmol) trong DCM (70 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong khoảng thời gian 3 giờ. Dung môi này được loại bỏ dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô 102-C-2 (10 g sản phẩm thô) dưới dạng muối TFA, muối này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước III: Thêm DIPEA (28 mL) vào dung dịch đã khuấy của hợp chất 102-C-2 (sản phẩm thô, 10 g, 17,6 mmol) trong DCM (160 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy trong khoảng thời gian 4 giờ. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột trên silic oxit tạo ra hợp chất ở đề mục 102-C (2 g). MS: theo lý thuyết 201 (MH⁺), theo thử nghiệm 201 (MH⁺).

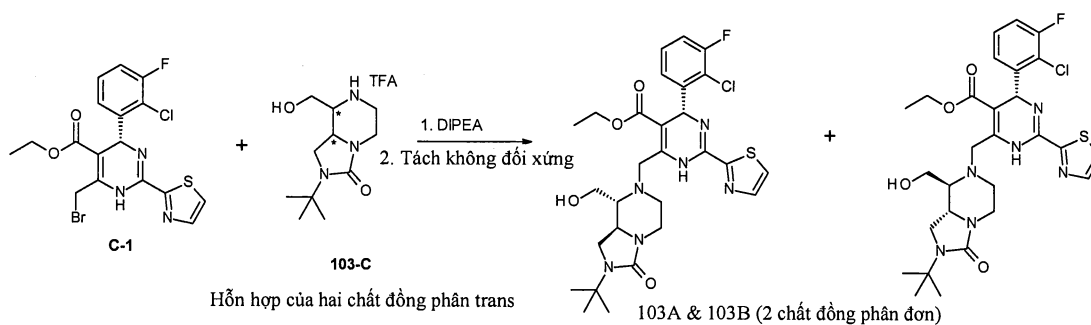
Ví dụ 103A và 103B (hai chất đồng phân đơn được tách ra):

Etyl (4R)-6-[[[(8R,8aS)-2-*tert*-butyl-8-(hydroxymetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat; và

Etyl (4R)-6-[[[(8S,8aR)-2-*tert*-butyl-8-(hydroxymetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



Điều chế Ví dụ 103A và 103B:



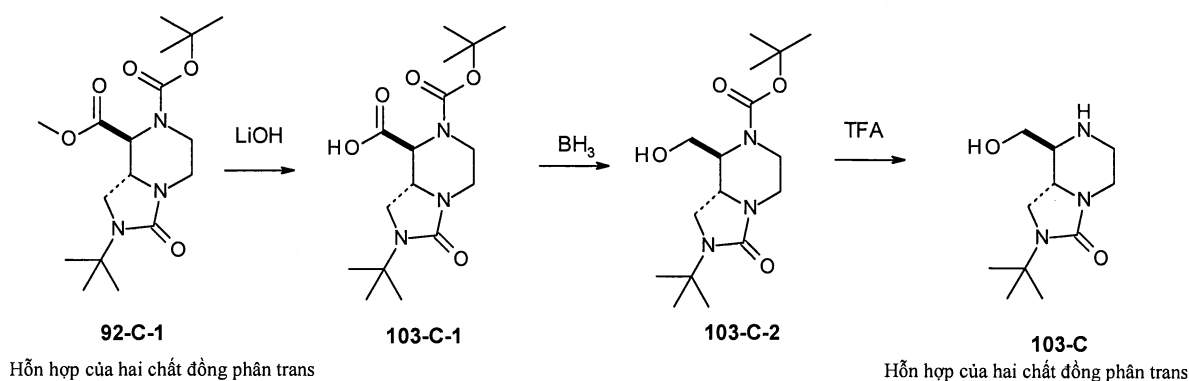
Hai hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 82A-1 và 82B-1 bằng cách sử dụng *trans*-2-*tert*-butyl-8-(hydroxymetyl)-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-on (hợp chất 103-C) thay cho *trans*-metyl 2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 82-C).

Ví dụ 103A (rửa giải nhanh trên cột ChiralPak AD-3 có isopropanol 30% (DEA 0,05%)/CO₂) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (43 mg). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,95 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,26 (m,

2H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,43 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 4,13 - 4,01 (m, 3H), 3,97 - 3,84 (m, 1H), 3,75 (dd, $J = 4,0, 12,5$ Hz, 1H), 3,69 - 3,60 (m, 2H), 3,58 - 3,51 (m, 1H), 3,28 (dd, $J = 7,2, 8,7$ Hz, 1H), 3,01 (dt, $J = 3,1, 12,4$ Hz, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 2,53 - 2,41 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 605 (MH^+), theo thử nghiệm 605 (MH^+).

Ví dụ 103B (rửa giải chậm trên cột ChiralPak AD-3 rửa giải bằng isopropanol 30% (DEA 0,05%)/CO₂) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (25 mg). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,53 (d, $J = 17,8$ Hz, 1H), 4,08 - 3,95 (m, 3H), 3,74 - 3,62 (m, 4H), 3,57 - 3,47 (m, 1H), 3,26 (dd, $J = 7,4, 8,7$ Hz, 1H), 3,07 - 2,99 (m, 1H), 2,94 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 2,61 (dt, $J = 3,5, 11,8$ Hz, 1H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,16 - 1,10 (m, 3H). MS: theo lý thuyết 605 (MH^+), theo thử nghiệm 605 (MH^+).

Điều chế *trans*-metyl 3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydrooxazolo[3,4-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 102-C):



Bước I: Thêm LiOH.H₂O (1,26 g, 30 mmol) trong H₂O (10 mL) vào dung dịch của hợp chất 92-C-1 (3,55 g, 10 mmol) trong metanol (40 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, metanol được loại bỏ dưới áp suất giảm và hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH=5 bằng dung dịch HCl 2N. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (50 mL, 3 lần). Pha hữu cơ đã thu gom được làm khô và cô để tạo ra sản phẩm thô 103-C-1 (3,14 g), sản phẩm này được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: theo lý thuyết 342 (MH^+), theo thử nghiệm 342 (MH^+).

Bước II: Thêm BH₃.THF (1M trong THF, 30 mL) vào dung dịch của hợp chất 103-C-1 (3 g, 8,8 mmol) trong THF (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó hỗn hợp phản

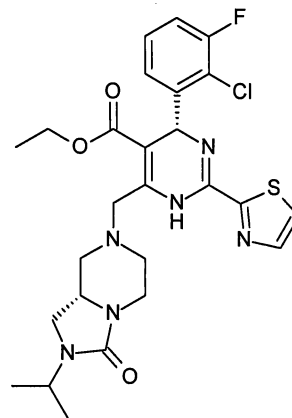
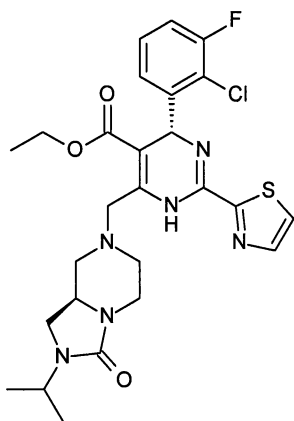
ứng này được hồi lưu trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C. Thêm từ từ metanol vào hỗn hợp phản ứng trước đây để dừng phản ứng. Dung môi này được loại bỏ và phần cặn này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột để tạo ra sản phẩm 103-C-2 (2,47 g). MS: theo lý thuyết 328 (MH⁺), theo thử nghiệm 328 (MH⁺).

Bước III: Thêm TFA (2 mL) vào dung dịch đang khuấy của hợp chất 103-C-2 (2 g, 6,1 mmol) trong CH₂Cl₂ (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, LC-MS chỉ ra rằng các nguyên liệu ban đầu đã dùng hết. Dung môi này được loại bỏ tạo ra sản phẩm thô 103-C, sản phẩm này được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: theo lý thuyết 228 (MH⁺), theo thử nghiệm 228 (MH⁺).

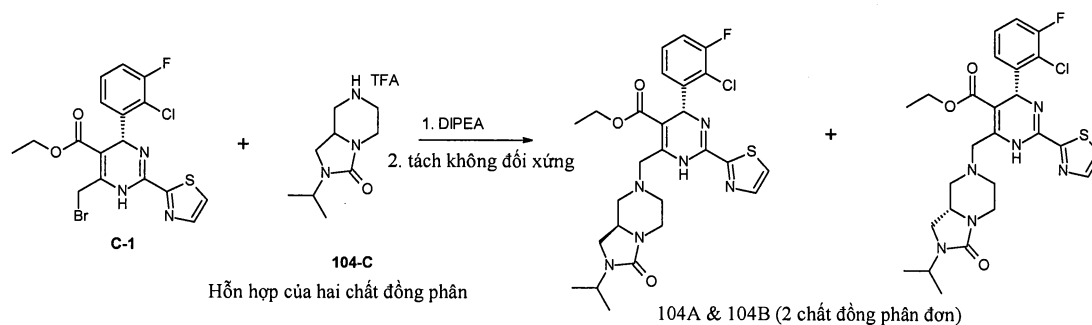
Ví dụ 104A và 104B (hai chất đồng phân đơn được tách ra):

Etyl (4R)-6-[[[(8aR)-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat; và

Etyl (4R)-6-[[[(8aS)-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



Điều chế Ví dụ 104A và 104B:

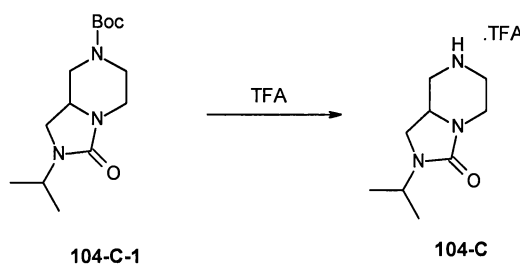


Hai hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 82A-1 và 82B-1 bằng cách sử dụng 2-isopropyl-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-on (hợp chất 104-C) thay cho *trans*-metyl 2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 82-C).

Ví dụ 104A (rửa giải nhanh trên cột ChiralPak AD-3 có isopropanol 30% (DEA 0,05%)/CO₂) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (71 mg). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,96 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,15 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 4H), 3,94 - 3,85 (m, 2H), 3,80 (dd, *J* = 2,0, 13,3 Hz, 1H), 3,51 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,18 - 3,04 (m, 2H), 2,99 (dd, *J* = 2,8, 10,8 Hz, 1H), 2,79 - 2,67 (m, 1H), 2,29 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 1,20 - 1,10 (m, 9H). MS: theo lý thuyết 561 (MH⁺), theo thử nghiệm 561 (MH⁺).

Ví dụ 103B (rửa giải chậm trên cột ChiralPak AD-3 rửa giải bằng isopropanol 30% (DEA 0,05%)/CO₂) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (77 mg). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,96 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 7,15 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,13 - 4,00 (m, 4H), 3,94 - 3,83 (m, 3H), 3,45 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,22 - 3,12 (m, 1H), 3,00 (dd, *J* = 4,0, 9,3 Hz, 1H), 2,93 - 2,80 (m, 2H), 2,34 (dt, *J* = 3,4, 11,6 Hz, 1H), 2,15 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 1,18 - 1,09 (m, 9H). MS: theo lý thuyết 561 (MH⁺), theo thử nghiệm 561 (MH⁺).

Điều chế 2-isopropyl-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-on (hợp chất 104-C):



tert-Butyl 2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-carboxylat (hợp chất 104-C-1) (1 mmol) đã được hòa tan trong CH₂Cl₂ (3 mL) tiếp theo là thêm từ từ TFA (1 mL) ở 0°C. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dung môi này được loại bỏ trong chân không tạo ra sản phẩm thô 104-C, axit này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

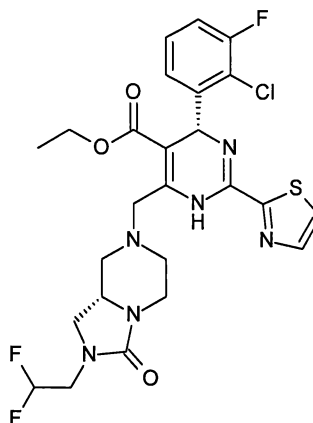
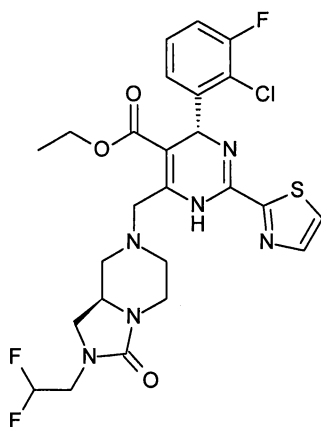
Điều chế *tert*-Butyl 2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-carboxylat (hợp chất 104-C-1):

Hợp chất 104-C-1 được điều chế tương tự với hợp chất của Hợp chất 67-D bằng cách sử dụng *iso*-propyl amin thay cho 2-aminoethanol.

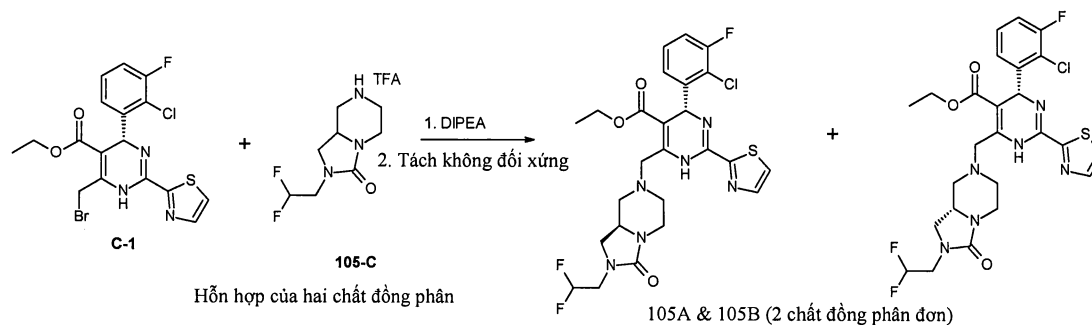
Ví dụ 105A và 105B (hai chất đồng phân đơn được tách ra):

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-(2,2-difloetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic; và

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxyacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-(2,2-difloetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic



Điều chế Ví dụ 105A và 105B:

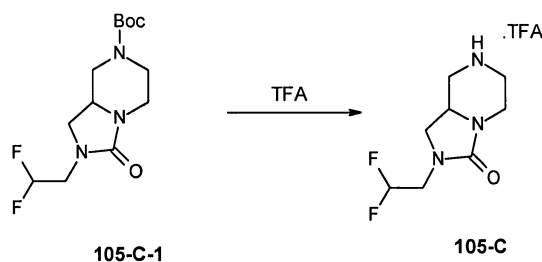


Hai hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 82A-1 và 82B-1 bằng cách sử dụng 2-(2,2-difluoetyl)-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-on (hợp chất 105-C) thay cho *trans*-metyl 2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 82-C).

Ví dụ 105A (rửa giải nhanh trên cột ChiralPak AD-3 có isopropanol 30% (DEA 0,05%)/CO₂) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (22 mg). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,97 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,17 - 5,83 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 2H), 3,96 - 3,86 (m, 2H), 3,80 (dd, *J* = 2,0, 13,6 Hz, 1H), 3,74 - 3,68 (m, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 3H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,53 (dt, *J* = 3,4, 12,0 Hz, 1H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 627 (MH⁺), theo thử nghiệm 627 (MH⁺).

Ví dụ 105B (rửa giải chậm trên cột ChiralPak AD-3 rửa giải bằng isopropanol 30% (DEA 0,05%)/CO₂) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (22 mg). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,96 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,17 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,16 - 5,83 (m, 1H), 4,23 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 4,06 - 4,00 (m, 2H), 3,98 - 3,81 (m, 3H), 3,72 - 3,66 (m, 1H), 3,65 - 3,55 (m, 3H), 3,29 - 3,17 (m, 2H), 3,04 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,66 - 2,54 (m, 1H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 627 (MH⁺), theo thử nghiệm 627 (MH⁺).

Điều chế 2-(2,2-difluoetyl)-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-on (hợp chất 105-C):



tert-Butyl 2-(2,2-difloetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-carboxylat (hợp chất 105-C-1) (1 mmol) đã được hòa tan trong CH₂Cl₂ (3 mL) tiếp theo là thêm từ từ TFA (1 mL) ở 0°C. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dung môi này được loại bỏ trong chân không tạo ra sản phẩm thô 105-C, dung môi này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

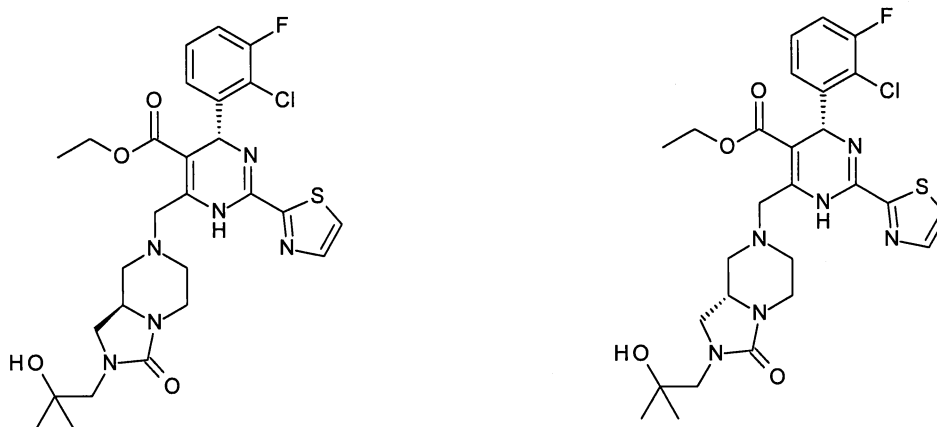
Điều chế *tert*-butyl 2-(2,2-difloetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-carboxylat (hợp chất 105-C-1):

Hợp chất 105-C-1 được điều chế tương tự với hợp chất của Hợp chất 67-D bằng cách sử dụng 2,2-difloethanamin thay cho 2-aminoetanol.

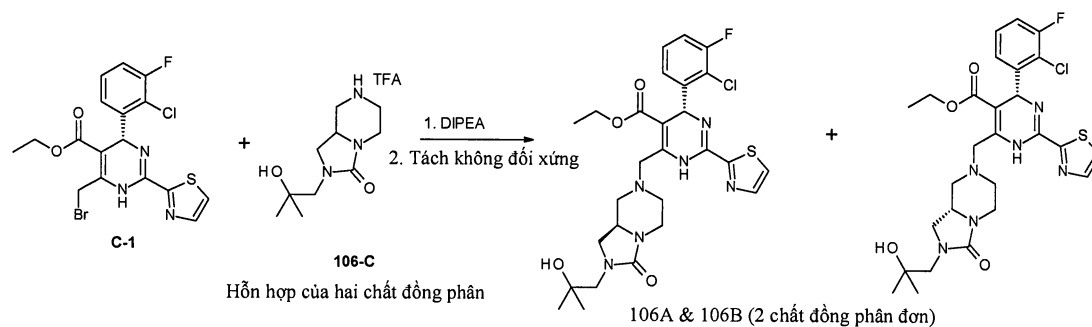
Ví dụ 106A và 106B (hai chất đồng phân đơn được tách ra):

Etyl (4R)-6-[[[(8aR)-2-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat; và

Etyl (4R)-6-[[[(8aS)-2-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat



Điều chế Ví dụ 106A và 106B:

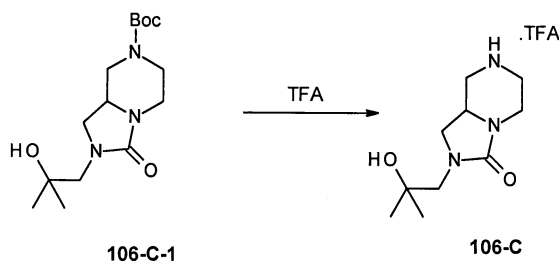


Hai hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 82A-1 và 82B-1 bằng cách sử dụng 2-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-on (hợp chất 106-C) thay cho *trans*-metyl 2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylat (hợp chất 82-C).

Ví dụ 106A (rửa giải nhanh trên cột ChiralPak AD-3 có isopropanol 30% (DEA 0,05%)/CO₂) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (18 mg). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,96 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,15 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,14 - 4,01 (m, 3H), 3,97 - 3,88 (m, 2H), 3,80 (dd, *J* = 2,0, 13,3 Hz, 1H), 3,75 - 3,69 (m, 1H), 3,36 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 2H), 3,13 - 3,07 (m, 1H), 3,01 (dd, *J* = 2,9, 10,9 Hz, 1H), 2,76 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,36 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,22 (dt, *J* = 3,1, 11,6 Hz, 1H), 1,22 (s, 6H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 591 (MH⁺), theo thử nghiệm 591 (MH⁺).

Ví dụ 106B (rửa giải chậm trên cột ChiralPak AD-3 rửa giải bằng isopropanol 30% (DEA 0,05%)/CO₂) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (26 mg). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,97 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 7,16 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,13 - 4,01 (m, 3H), 3,96 - 3,84 (m, 3H), 3,66 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,30 - 3,16 (m, 3H), 3,14 - 3,03 (m, 1H), 2,95 - 2,83 (m, 2H), 2,36 (dt, *J* = 3,4, 11,6 Hz, 1H), 2,22 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 1,21 (s, 6H), 1,13 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 591 (MH⁺), theo thử nghiệm 591 (MH⁺).

Điều chế 2-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-on (hợp chất 106-C):



tert-Butyl 2-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo [1,5-a]pyrazin-7-carboxylat (hợp chất 106-C-1) (1 mmol) đã được hòa tan trong CH_2Cl_2 (3 mL) tiếp theo là thêm từ từ TFA (1 mL) ở 0°C . Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dung môi này được loại bỏ trong chân không tạo ra sản phẩm thô 106-C, dung môi này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Điều chế *tert*-butyl 2-(2,2-difloetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-carboxylat (hợp chất 106-C-1):

Hợp chất 105-C-1 được điều chế tương tự với hợp chất của Hợp chất 67-D bằng cách sử dụng 1-amino-2-metyl-propan-2-ol thay cho 2-aminoetanol.

Ví dụ 107: Thử nghiệm ức chế HBV

Các tế bào và điều kiện nuôi cấy:

HepG2.2.15 và HepDE19 là các dòng tế bào đã được chuyển nhiễm ổn định chứa hệ gen HBV. Cả hai dòng tế bào thu được từ dòng tế bào u nguyên bào gan Hep G2 (American Type Culture Collection, ATCC® HB-8065™) bằng cách quy trình đã công bố và được mô tả lần lượt trong các tài liệu tham khảo: MA Selles *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987, 84, 1005-1009 và H Guo *et al.* Journal of Virology 2007, 81, 12472-12484. Cả hai dòng tế bào này được giữ trong môi trường Eagle được biến đổi Dulbecco (DMEM)-F12 được bổ sung 10% huyết thanh bào thai bê, 100 U/mL penixillin, 100 $\mu\text{g/mL}$ streptomycin, và 0,5 mg/mL G418.

Trong khi các tế bào HepG2.2.15 chủ yếu hỗ trợ sự sao chép HBV và sự sản sinh các hạt virus, thì các tế bào HepDE19 có thể được kích thích bằng tetracyclin. Việc bổ sung 1 $\mu\text{g/mL}$ tetracyclin trong môi trường nuôi cấy sẽ ức chế sự sao chép HBV trong các tế bào HepDE19, trong khi đó việc thay đổi sang môi trường không có tetracyclin sẽ làm cho quy trình này tiếp tục diễn ra.

Hoạt tính kháng HBV trong vitro:

Các tế bào HepG2.2.15 được gieo mầm vào đĩa 96 lỗ (3×10^4 tế bào trong 100 μL môi trường trong mỗi lỗ) và được ủ qua đêm ở 37 °C. Các hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo dãy với hệ số pha loãng là 10 mũ 1/2 lần trong DMSO, sau đó pha loãng 100 lần trong môi trường nuôi cấy. Bổ sung 100 μL hợp chất đã được pha loãng vào các đĩa để đạt đến nồng độ DMSO cuối cùng là 0,5% trong mọi lỗ. Năm ngày sau khi xử lý hợp chất, phần dịch nổi nuôi cấy được thu gom để phân tích thêm.

Để phát hiện PCR định lượng đối với ADN HBV ngoại bào, 100 μL phần dịch nổi nuôi cấy được thu gom và được xử lý trong hệ thống tinh chế MagNA Pure 96 Axit Nucleic (Roche Applied Science) để chiết bằng ADN virus. Các mẫu đã chiết được định lượng ADN HBV bằng qPCR. Nồng độ hợp chất cho hiệu quả ức chế 50% sự sao chép HBV (EC_{50}) được xác định như được thể hiện trong Bảng 1.

Các hợp chất của sáng chế được thử nghiệm về khả năng ức chế hoạt tính HBV và khả năng hoạt hóa như được mô tả ở đây. Các hợp chất theo ví dụ được kiểm tra trong các thử nghiệm ở trên được mô tả ở đây và được phát hiện có $\text{EC}_{50} < 0,2 \mu\text{M}$ trong thử nghiệm HepG2.2.15. Cụ thể, các hợp chất có công thức (I) hoặc các hợp chất khác của sáng chế được phát hiện thấy có $\text{EC}_{50} < 0,02 \mu\text{M}$ trong thử nghiệm HepG2.2.15.

Bảng 1: Số liệu hoạt tính kháng HBV của các hợp chất cụ thể trong các tế bào HepG2.2.15

Ví dụ số	EC_{50} (μM)	Ví dụ số	EC_{50} (μM)
1	0,104	2	0,054
3	0,023	4	0,003
5	0,159	6	0,014
7	0,014	8	0,011
9	0,064	10	0,057
11	0,001	12	0,149
13	0,066	14	0,002

15	0,110	16	0,041
17	0,039	18	0,108
19	0,003	20	0,052
21	0,016	22	0,003
23	0,003	24	0,001
25	0,002	26	0,002
27	0,003	28	0,030
29	0,007	30	0,095
31	0,100	32	0,199
33	0,030	34	0,008
35	0,011	36	0,006
37	0,017	38	0,005
39	0,030	40	0,034
41	0,014	42	0,006
43	0,006	44	0,016
45	0,026	46	0,026
47	0,051	48	0,022
49	0,008	50	0,015
51	0,031	52	0,030
53	0,019	54	0,008

55	0,005	56	0,026
57	0,032	58	0,019
59	0,011	60	0,006
61	0,012	62	0,006
63	0,012	64	0,008
65	0,009	66	0,004
67	0,438	68	0,143
69	0,013	70	0,005
71	0,014	72	0,009
73	0,009	74	0,036
75	0,024	76	0,007
77	0,146	78	0,387
79	0,008	80	0,032
81	0,010	82A/82B	0,145/0,002
83B	0,009	84A/84B	0,045/0,001
85A/85B	0,259/0,006	86B	0,004
87A/87B	0,062/0,001	87B-1	0,004
88A/88B	0,677/0,005	89	0,007
90A/90B	0,096/0,300	91A/91B	0,150/0,002
92A/92B	0,078/0,0007	93	0,012

94	0,004	95	0,011
96	0,150	97A/97B	0,037/0,0009
98	0,011	99	0,014
101A/101B	0,040/0,0008	102A/102B	0,147/0,014
103A/103B	0,140/0,010	104A/104B	0,131/0,004
105A/105B	0,188/0,003	106A/106B	0,032/0,003

Tính gây độc tế bào và chỉ số chọn lọc:

Các tế bào HepDE19 được gieo mầm vào đĩa 96 lỗ (5×10^3 tế bào cho mỗi lỗ) và được xử lý bằng các hợp chất để xác định EC_{50} . Năm ngày sau khi xử lý, khả năng sống sót tế bào được xác định bằng cách bổ sung 20 μ L chất phản ứng CCK-8. Hai giờ sau khi ủ ở nhiệt độ 37°C, độ hấp phụ ở bước sóng 450 nm và 630 nm (OD_{450} và OD_{630}) được ghi lại bằng bộ đọc đĩa. Xác định nồng độ gây chết 50% tế bào chủ (CC_{50}) của từng hợp chất.

Hiệu quả tương đối của hợp chất trong việc ức chế quá trình sao chép virus so với hiệu quả kích thích quá trình chết tế bào được xác định bằng chỉ số chọn lọc (giá trị CC_{50} / giá trị EC_{50}). Dựa vào các số liệu CC_{50} và EC_{50} , xác định được các chỉ số chọn lọc.

Các kết quả CC_{50} và chỉ số chọn lọc tương ứng được đưa ra trong Bảng 2.

Bảng 2: CC_{50} và chỉ số chọn lọc của một số hợp chất cụ thể

Ví dụ số	CC_{50} (μ M)	Chỉ số chọn lọc (CC_{50}/EC_{50})	Ví dụ số	CC_{50} (μ M)	Chỉ số chọn lọc (CC_{50}/EC_{50})
4	79	23872	11	52	30635
14	23	13016	19	>100	>30303
21	>100	>6211	22	>100	>34482
24	53	37857	26	28	18620

21530

34	81	10655	35	>100	>9259
36	>100	>18181	38	100	21276
41	>100	>7194	42	>100	>15625
44	>100	>6369	54	>100	>12500
55	>100	>20000	59	>100	>9091
60	68	11333	61	>100	>8333
62	>100	>16667	63	91	7583
64	67	8375	65	>100	>11111
66	60	15000	70	63	12600
71	>100	>7143	73	70	7778
76	>100	>14286	79	52	6500
81	85	8500	82B	>100	>50000
83B	>100	>11111	84B	>100	>100000
85B	>100	>16667	86B	>100	>25000
87B	>100	>100000	88B	>100	>20000
89	75	10714	91B	>100	>50000
92B	66	94285	93	86	7167
94	48	12000	97B	>100	>100000
98	73	6636	99	>100	>7142
101B	>100	>100000	102B	>100	>7142

104B	27	>6750	105B	>100	>33333
106B	65	21666			

Ví dụ 108: Độ ổn định chuyển hóa trong ti thể ở người

Các ti thể ở người (BD Gentest) được ủ trước bằng hợp chất thử nghiệm trong 10 phút ở 37°C trong 100 mM dung dịch đệm phosphat, pH 7,4. Các phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung hệ thống tái sinh NADPH hoặc NADPH thu được thể tích ủ cuối cùng là 400 µL. Đối với hệ NADPH, các phần ủ cuối cùng chứa 1 µM hợp chất thử nghiệm, 0,5 mg/mL protein ti thể gan, 1 mM NADPH trong 100 mM dung dịch đệm phosphat, pH 7,4. Đối với hệ tái sinh NADPH, các phần ủ cuối cùng chứa 1 µM hợp chất thử nghiệm, 0,5 mg/mL protein ti thể gan, 3 mM glucoza 6-phosphat, 1 mM NADP, 3 mM MgCl₂ và 0,05 mg/mL glucoza 6-phosphat dehydrogenaza trong 100 mM dung dịch đệm phosphat, pH 7,4. Sau thời gian ủ là 0, 3, 6, 9, 15 và 30 phút ở 37°C, 1 thu mỗi mẫu ở từng thời điểm và 50 µL của mỗi mẫu được loại bỏ và được chuyển vào 150 µL dung dịch metanol mà được giữ ở nhiệt độ 4°C và chứa 2 µM tolbutamit là chất chuẩn nội. Sau khi kết tủa và ly tâm, lượng hợp chất được giữ trong các mẫu được xác định bằng LC-MS/MS. Các đối chứng không chứa NADPH hoặc hệ tái sinh NADPH ở thời điểm t=0 30 phút cũng được điều chế và được phân tích.

Các kết quả nghiên cứu về độ ổn định chuyển hóa trong ti thể ở người được đưa ra trong Bảng 3.

Bảng 3 Độ ổn định chuyển hóa trong ti thể ở người

Ví dụ số	Độ thanh thải trong ti thể ở người (mL/phút/kg)	Ví dụ số	Độ thanh thải trong ti thể ở người (mL/phút/kg)
19	0,4	20	0,1
21	2,7	25	0,4
28	4,4	29	0,3

30	1,7	31	0,3
32	1,6	33	2,5
34	1,8	35	0,3
36	4,4	37	2,5
38	2,0	39	0,4
41	2,0	42	2,0
43	3,1	44	1,7
45	0	46	0
47	0	48	3,8
49	0	50	3,6
51	2,0	52	0,0
53	5,1	54	4,6
55	0,0	56	0,0
59	2,3	60	0,0
61	0,4	62	1,7
63	5,3	64	5,6
65	6,2	66	7,1
67	4,7	68	4,5
72	5,2	73	8,1
74	1,0	75	0,0

76	0,8	78	6,7
79	3,6	80	8,3
81	0,1	82A/82B	1,7/2,7
83A/83B	0,0/2,9	84A/84B	0,0/3,6
85A/85B	4,9/0	86B	4,7
87B	5,0	88B	4,5
90A/90B	0,3/0	91B	5,8
99	6,1	101B	6,1
102B	6,2		

Ví dụ 109: Độ hòa tan Lysa

Các mẫu được điều chế thành hai bản sao từ dung dịch gốc DMSO 10 mM. Sau khi làm bay hơi DMSO bằng thiết bị làm bay hơi chân không ly tâm, phần cặn này được hòa tan trong dung dịch đệm phosphat 0,05 M (pH 6,5), khuấy trong 1 giờ và sau đó lắc trong 2 giờ. Sau một đêm, dung dịch này được lọc bằng cách sử dụng đĩa lọc vi chuẩn độ. Sau đó, dịch lọc và phần pha loãng 1/10 của nó được phân tích bằng kỹ thuật đo UV trực tiếp hoặc bằng HPLC-UV. Ngoài ra, đường cong định cỡ 4 điểm được xây dựng từ dung dịch gốc 10 mM và được sử dụng để xác định độ tan của các hợp chất. Các kết quả được tính theo $\mu\text{g/mL}$. Nếu phần trăm mẫu đo được theo thử nghiệm trong dung dịch sau khi bay hơi chia cho lượng mẫu tối đa thu được lớn hơn 80%, thì độ tan được ghi nhận sẽ lớn hơn trị số này.

Các kết quả Lysa được nêu trong Bảng 4.

Bảng 4: Số liệu về độ tan của một số hợp chất cụ thể

Ví dụ số	Lysa ($\mu\text{g/mL}$)	Ví dụ số	Lysa ($\mu\text{g/mL}$)
19	>727,0	20	>780,0

21	>786,0	28	337
30	610	31	>775,0
32	>701,0	33	>748,0
34	326	35	>754,0
36	485	37	422
38	627	39	>770,0
41	>804,0	42	>785,0
44	207	45	>690,0
46	>744	47	>767
48	>807	49	312
50	339	51	589
53	>723	54	387
55	470	56	>740
59	>685	60	436
61	>742	62	374
63	>751	64	>669
65	194	67	>794
68	>794	71	232
72	551	73	564
74	>716	75	>774

76	565	78	>793
79	180	80	>616
81	279	82A/82B	>765/>760
83A/83B	>740/780	84A/84B	570/770
85A/85B	>660/770	86B	>740
88B	>745	90A/90B	>730/>740
91B	>705	95	307
99	>710	102B	>665

Ví dụ 110: Thử nghiệm sàng lọc gây cảm ứng sắc tố tế bào P450 (Cyp450) gây cảm ứng mARN

Nguyên liệu

Môi trường nuôi cấy tế bào

Các tế bào gan người bảo quản đông lạnh (Life Technologies, Carlsbad, USA) được rã đông và nuôi cấy trong đĩa 96 lỗ phủ collagen I với mật độ là 52.000 tế bào /lỗ. Sau khi các tế bào bám chặt, môi trường được thay đổi và các tế bào được nuôi cấy sơ bộ qua đêm qua đêm trong môi trường duy trì tế bào gan (HMM; Lonza, Thụy Sĩ).

Các hợp chất thử nghiệm được cho tiếp xúc các tế bào vào sáng ngày hôm sau ở nồng độ đã định (lên đến 10 μ M) trong môi trường nuôi cấy HMM chứa gentamycin và DMSO 0,1 % cố định. Tương tự, các dịch pha loãng của chất gây cảm ứng dương omeprazol (chất gây cảm ứng nguyên mẫu của CYP1A2 ở người; nồng độ cuối cùng: 1 và 10 μ M), phenobarbital (chất gây cảm ứng nguyên mẫu của CYP2B6 ở người; nồng độ cuối cùng: 100 và 1000 μ M) và rifampixin (chất gây cảm ứng nguyên mẫu của CYP3A4 ở người; nồng độ cuối cùng 1 và 10 μ M) được điều chế từ 1000 lần dung dịch gốc DMSO trong HMM chứa gentamycin. Việc thay đổi môi trường sau đó được tiến hành và các tế bào được cho tiếp xúc trong 24 giờ lần lượt với các hợp chất thử nghiệm, các hợp chất gây cảm ứng dương, hoặc môi trường dẫn thuốc (0,1 % DMSO).

Khi kết thúc giai đoạn tiếp xúc với hợp chất, môi trường này được loại bỏ và các tế bào được phân lập bằng cách sử dụng 100 μL /lỗ dung dịch đệm làm tan mô phân tách MagNA Pure LC ARN (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Thụy Sĩ). Sau đó, làm kín các đĩa và đông lạnh ở nhiệt độ -80°C cho đến khi xử lý tiếp.

Phân lập mARN, xử lý và qRT-PCR

Việc phân lập mARN được tiến hành bằng cách sử dụng hệ thống MagNA Pure 96 (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Thụy Sĩ) và bộ kit tương ứng dùng để phân lập ARN tế bào với thể tích lớn (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Thụy Sĩ) từ các mẫu đã rã đông, pha loãng 1:1 bằng PBS. Thể tích dịch tan tế bào và thể tích rửa giải được sử dụng là 100 μL . 20 μL huyền phù chứa ARN thông tin thu được sau đó được sử dụng để phiên mã ngược bằng cách sử dụng 20 μL chất phiên mã hoặc bộ kit tổng hợp cADN mạch thứ nhất (Roche prime Supply, Mannheim, Đức). CADN thu được được pha loãng bằng 40 μL H_2O trước khi sử dụng cho qRT-PCR. qRT-PCR được tiến hành bằng cách sử dụng đoạn môi xuôi và đoạn môi ngược, UPL tương ứng (tất cả của Microsynth, Balgach, Thụy Sĩ) và hỗn hợp chủ tăng cường Taqman Fast (Applied Biosystems), trên máy ABI 7900 (Applied Biosystems).

Tính toán

Giá trị Ct trong qRT-PCR cho các P450 tương ứng trong mỗi so sánh với giá trị Ct của RN18S1 (microsynth, Balgach, Thụy Sĩ) của cùng một mẫu. Bằng cách này, tính được giá trị ΔCt tương ứng. Sử dụng giá trị trung bình của tất cả các giá trị ΔCt cho mẫu đối chứng chứa chất dẫn, tính được giá trị $\Delta\Delta\text{Ct}$ cho từng mẫu ($\text{giá trị } \Delta\Delta\text{Ct}(\text{mẫu}) = \text{Giá trị } \Delta\text{Ct}(\text{mẫu}) - \text{giá trị trung bình } \Delta\text{Ct} \text{ của tất cả các đối chứng chứa chất dẫn}$). Giá trị thể hiện mức độ gây cảm ứng đơn lẻ của mẫu tương ứng được tính bằng $2^{-(\Delta\Delta\text{Ct})}$. Giá trị thể hiện mức độ gây cảm ứng đơn lẻ sau đó được tính trung bình cho từng điều kiện xử lý (thường thì $n=3$ bản sao mẫu sinh học).

Các giá trị thể hiện mức độ tương đối cho điều kiện hợp chất gây cảm ứng dương tương ứng (10 μM omeprazol cho CYP1A2; 1000 μM Phenobarbital cho CYP2B6; 10 μM rifampixin cho CYP3A4) sau đó được tính từ các giá trị thể hiện mức độ gây cảm ứng như sau:

$$\text{Mức độ gây cảm ứng tương đối (\%)} = 100 \times (T-V)/(P-V)$$

T: mức độ gây cảm ứng trong điều kiện có hợp chất thử nghiệm

P: mức độ gây cảm ứng khi có mặt hợp chất gây cảm ứng dương

V: mức độ gây cảm ứng của đối chứng chứa chất dẫn

Các kết quả gây cảm ứng CYP3A4 được nêu trong Bảng 5.

Bảng 5: Các giá trị thể hiện mức độ gây cảm ứng tương đối của một số hợp chất cụ thể cho 10 μ M rifampixin

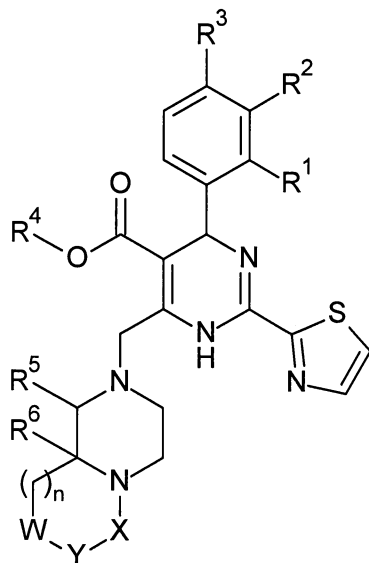
Ví dụ số	% đối chứng dương (10 μ M Rifampixin)
11	17
19	1
21	2,4
22	0
25	0
27	0,2
30	7,3
34	0,2
36	6
38	0,2
42	0,6
43	0,2
45	20
54	0
55	0,1

21530

59	2,2
62	0
73	0
76	1,3
82B	6
86B	11
87B	4,0
88B	3,7
91B	1,7

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

R¹ là hydro, halogen hoặc C₁₋₆alkyl;

R² là hydro hoặc halogen;

R³ là hydro hoặc halogen;

R⁴ là C₁₋₆alkyl;

R⁵ là hydro, hydroxyc₁₋₆alkyl, aminocarbonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl hoặc carboxy;

R⁶ là hydro, C₁₋₆alkoxycarbonyl hoặc carboxy -C_mH_{2m}-;

X là carbonyl hoặc sulfonyl;

Y là -CH₂-, -O- hoặc -N(R⁷)-,

trong đó R⁷ là hydro, C₁₋₆alkyl, haloC₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl-C_mH_{2m}-, C₁₋₆alkoxycarbonyl-C_mH_{2m}-, -C_tH_{2t}-COOH, -haloC₁₋₆alkyl-COOH, -(C₁₋₆alkoxy)C₁₋₆alkyl-COOH, -C₁₋₆alkyl-O-C₁₋₆alkyl-COOH, -C₃₋₇cycloalkyl-C_mH_{2m}-COOH, -C_mH_{2m}-C₃₋₇cycloalkyl-COOH, hydroxy-C_tH_{2t}-, carboxyspiro[3.3]heptyl hoặc carboxyphenyl-C_mH_{2m}-, carboxypyridinyl-C_mH_{2m}-;

W là -CH₂-, -C(C₁₋₆alkyl)₂-, -O- hoặc carbonyl;

n bằng 0 hoặc 1;

m bằng từ 0 đến 7;

t bằng từ 1 đến 7;

hoặc muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là hydro, clo, brom hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro, clo hoặc flo;

R^4 là metyl, etyl hoặc propyl;

R^5 là hydro, hydroxymetyl, aminocacbonyl, metoxycacbonyl hoặc carboxy;

R^6 là hydro, metyl-O-cacbonyl hoặc carboxymetyl;

X là cacbonyl hoặc sulfonyl;

Y là $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-$,

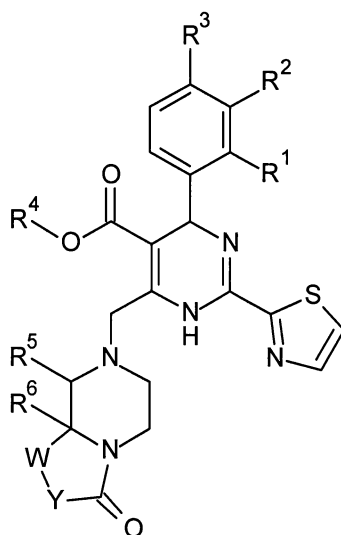
trong đó R^7 là hydro, metyl, difloetyl, isopropyl, isobutyl, t-butyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, metyl-O-cacbonylisopropyl, carboxyetyl, carboxydifloetyl, carboxypropyl, carboxybutyl, carboxy(gemdimetyl)metyl, carboxy(gemdimetyl)etyl, carboxy(gemdimetyl)propyl, carboxy(gemdimetyl)butyl, carboxy(metyl)etyl, carboxy(etyl)etyl, carboxy(metoxi)etyl, carboxyxyclobutyl, carboxyxyclobutylmetyl, carboxyxyclopentyl, carboxyxyclohexyl, carboxymetylxcyclopropyl, carboxyxyclopropylmetyl, carboxyxyclobutylmetyl, carboxyspiro[3.3]heptyl, carboxymetoxietyl, carboxymetoxipropyl, hydroxyetyl, hydroxymetyl(gemdimetyl)butyl, hydroxy(gemdimetyl)etyl, carboxyphenyl, carboxypyridinyl hoặc carboxyphenylmetyl;

W là $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{O}-$ hoặc carbonyl;

n bằng 0 hoặc 1;

hoặc muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IA):



(IA)

trong đó:

R^1 là halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là C_{1-6} alkyl;

R^5 là hydro, hydroxy C_{1-6} alkyl, aminocarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl hoặc carboxy;

R^6 là hydro, C_{1-6} alkoxycarbonyl hoặc carboxy $-C_mH_{2m-}$;

Y là $-N(R^7)-$,

trong đó R^7 là hydro, C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl- C_mH_{2m-} , C_{1-6} alkoxycarbonyl- C_mH_{2m-} , $-C_tH_{2t}-COOH$, $-haloC_{1-6}alkyl-COOH$, $-(C_{1-6}alkoxy)C_{1-6}alkyl-COOH$, $-C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl-COOH$, $-C_{3-7}xycloalkyl-C_mH_{2m}-COOH$, $-C_mH_{2m}-C_{3-7}xycloalkyl-COOH$, hydroxy- C_tH_{2t-} , carboxyspiro[3.3]heptyl hoặc carboxyphenyl- C_mH_{2m-} , carboxypyridinyl- C_mH_{2m-} ;

W là $-CH_2-$ hoặc carbonyl;

m bằng từ 0 đến 7;

t bằng từ 1 đến 7;

hoặc muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 3 hoặc muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R^1 là clo, brom hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro, clo hoặc flo;

R^4 là metyl, etyl hoặc propyl;

R^5 là hydro, hydroxymetyl, aminocacbonyl, metoxycacbonyl hoặc carboxy;

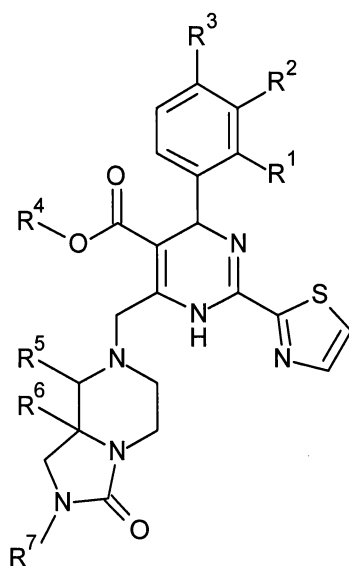
R^6 là hydro, metyl-O-cacbonyl hoặc carboxymetyl;

Y là $-N(R^7)-$,

trong đó R^7 là hydro, metyl, difloetyl, isopropyl, isobutyl, t-butyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, metyl-O-cacbonylisopropyl, carboxyetyl, carboxydifloetyl, carboxypropyl, carboxybutyl, carboxy(gemdimetyl)metyl, carboxy(gemdimetyl)etyl, carboxy(gemdimetyl)propyl, carboxy(gemdimetyl)butyl, carboxy(metyl)etyl, carboxy(etyl)etyl, carboxy(metoxyl)etyl, carboxyxyclobutyl, carboxyxyclobutylmetyl, carboxyxyclopentyl, carboxyxyclohexyl, carboxymetyl xyclopropyl, carboxyxyclopropylmetyl, carboxyxyclobutylmetyl, carboxyspiro[3.3]heptyl, carboxymetoxetyl, carboxymetoxypetyl, hydroxyetyl, hydroxymetyl(gemdimetyl)butyl, hydroxy(gemdimetyl)etyl, carboxyphenyl, carboxypyridinyl hoặc carboxyphenylmetyl;

W là $-CH_2-$ hoặc carbonyl.

5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 3, trong đó hợp chất này có công thức (IAA):



(IAA)

trong đó:

R¹ là halogen hoặc C₁₋₆alkyl;

R² là hydro hoặc halogen;

R³ là hydro hoặc halogen;

R⁴ là C₁₋₆alkyl;

R⁵ là hydro, aminocarbonyl hoặc carboxy;

R⁶ là hydro;

R⁷ là C₁₋₆alkyl, haloC₁₋₆alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₃₋₇xycloalkyl-C_mH_{2m}-, -C_tH_{2t}-COOH, -C_mH_{2m}-C₃₋₇xycloalkyl-COOH hoặc carboxyphenyl;

m bằng từ 0 đến 7;

t bằng từ 1 đến 7;

hoặc muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 3 hoặc 5 hoặc muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R¹ là clo hoặc metyl;

R² là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là metyl hoặc etyl;

R^5 là hydro, aminocacbonyl hoặc carboxy;

R^6 là hydro;

R^7 là metyl, isopropyl, isobutyl, t-butyl, difloetyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, carboxy(gemdimetyl)etyl, carboxy(gemdimetyl)propyl, carboxyxyclopropylmetyl, carboxyxyclobutylmetyl hoặc carboxyphenyl.

7. Hợp chất theo điểm 5 hoặc muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R^1 là clo hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

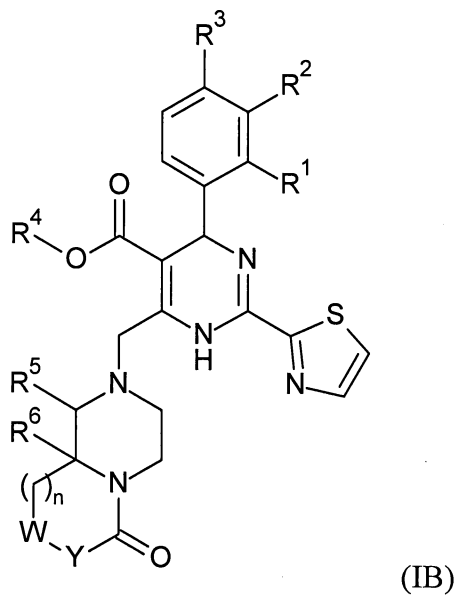
R^4 là metyl hoặc etyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

R^6 là hydro;

R^7 là metyl, isopropyl, t-butyl, xyclopropyl, carboxy(gemdimetyl)etyl, carboxy(gemdimetyl)propyl, carboxyxyclopropylmetyl, carboxyxyclobutylmetyl hoặc carboxyphenyl.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IB):



trong đó:

R^1 là hydro hoặc halogen;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là C_{1-6} alkyl;

R^5 là hydro;

R^6 là hydro hoặc carboxymetyl;

Y là $-CH_2-$ hoặc $-O-$;

W là $-CH_2-$, $-C(C_{1-6}alkyl)_2-$ hoặc $-O-$;

n bằng 0 hoặc 1;

hoặc muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

9. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 7 hoặc muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R^1 là hydro, clo hoặc brom;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là methyl hoặc ethyl;

R^5 là hydro;

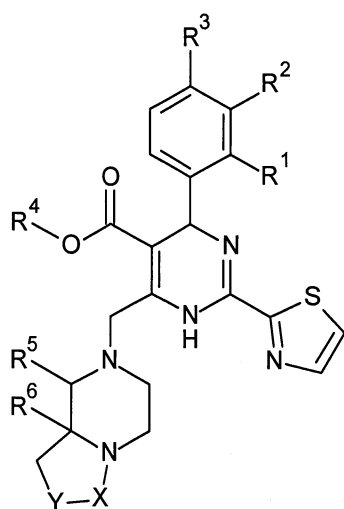
R^6 là hydro hoặc carboxymethyl;

Y là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{O}-$;

W là $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ hoặc $-\text{O}-$;

n bằng 0 hoặc 1.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (ID):



(ID)

trong đó:

R^1 là halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là C_{1-6} alkyl;

R^5 là hydro, aminocacbonyl hoặc carboxy;

R^6 là hydro hoặc C_{1-6} alkoxycacbonyl

X là cacbonyl;

Y là $-\text{O}-$ hoặc $-\text{N}(\text{R}^7)-$ hoặc $-\text{CH}_2-$,

trong đó R^7 là hydro, C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl- C_mH_{2m} -, $-C_tH_{2t}-COOH$ - $C_mH_{2m}-C_{3-7}$ xycloalkyl- $COOH$, hydroxy- C_tH_{2t} -, carboxyspiro[3.3]heptyl hoặc carboxyphenyl- C_mH_{2m} -;

m bằng từ 0 đến 7;

t bằng từ 1 đến 7;

hoặc muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 9 hoặc muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R^1 là clo, brom hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là metyl, etyl hoặc propyl;

R^5 là hydro, aminocacbonyl hoặc carboxy;

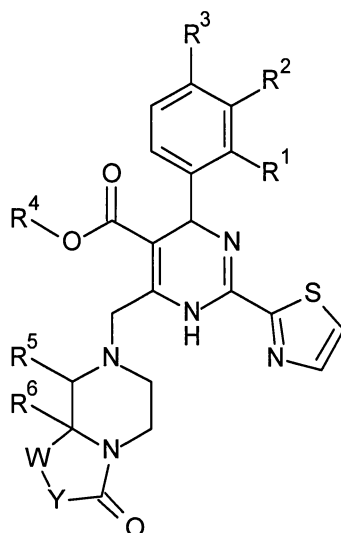
R^6 là hydro hoặc metyl-O-cacbonyl;

X là cacbonyl;

Y là -O-, $-N(R^7)-$ hoặc $-CH_2-$,

trong đó R^7 là hydro, metyl, isopropyl, difloetyl, isobutyl, t-butyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, carboxy(gemdimetyl)etyl, carboxy(metyl)etyl, carboxyxyclopropylmetyl, carboxyphenyl, carboxyxyclopentyl, carboxyxyclohexyl, carboxy(gemdimetyl)propyl, carboxy(gemdimetyl)butyl, carboxyxyclobutylmetyl, carboxyspiro[3.3]heptyl, hydroxyetyl, hydroxy(gemdimetyl)etyl hoặc carboxyphenylmetyl.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IE):



(IE)

trong đó:

R^1 là halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là C_{1-6} alkyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

R^6 là hydro hoặc carboxy- C_mH_{2m} -;

Y là -O-, -N(R^7)- hoặc -CH₂-,

trong đó R^7 là C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, -C_tH_{2t}-COOH, -C₃₋₇xycloalkyl- C_mH_{2m} -COOH, - C_mH_{2m} -C₃₋₇xycloalkyl-COOH, -(C₁₋₆alkoxy)C₁₋₆alkyl-COOH, -C₁₋₆alkyl-O-C₁₋₆alkyl-COOH, carboxyspiro[3.3]heptyl hoặc carboxyphenyl- C_mH_{2m} -;

W là -CH₂- hoặc -C(C_{1-6} alkyl)₂-;

m bằng từ 0 đến 7;

t bằng từ 1 đến 7;

hoặc muối dược dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

13. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 11 hoặc muối dược dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R^1 là clo hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là metyl hoặc etyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

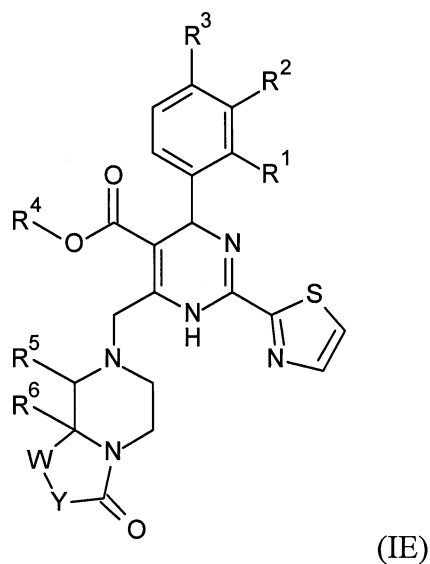
R^6 là hydro hoặc carboxymetyl;

Y là $-O-$, $-N(R^7)-$ hoặc $-CH_2-$,

trong đó R^7 là isopropyl, metyl, isobutyl, t-butyl, xyclopropyl, carboxyetyl, carboxypropyl, carboxybutyl, carboxy(gemdimetyl)metyl, carboxy(gemdimetyl)etyl, carboxy(metyl)etyl, carboxyxyclobutyl, carboxyxyclopropylmetyl, carboxyxyclopentyl, carboxyxyclohexyl, carboxymetylxyclopropyl, carboxy(gemdimetyl)propyl, carboxy(etyl)etyl, carboxy(metoxyl)etyl, carboxyxyclobutylmetyl, carboxyspiro[3.3]heptyl, carboxymetoxetyl, carboxymetoxypentyl, carboxyphenylmetyl hoặc carboxyphenyl;

W là $-CH_2-$ hoặc $-C(CH_3)_2-$.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IE):



trong đó:

R^1 là halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là C_{1-6} alkyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

R^6 là hydro hoặc carboxy- C_mH_{2m} ;

Y là $-N(R^7)-$,

trong đó R^7 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, $-C_tH_{2t}-COOH$, $-C_mH_{2m}-C_{3-7}$ cycloalkyl- $COOH$ hoặc carboxyphenyl;

W là $-CH_2-$;

m bằng từ 0 đến 7;

t bằng từ 1 đến 7;

hoặc muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 13 hoặc muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, trong đó:

R^1 là clo hoặc metyl;

R^2 là hydro hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là metyl hoặc etyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

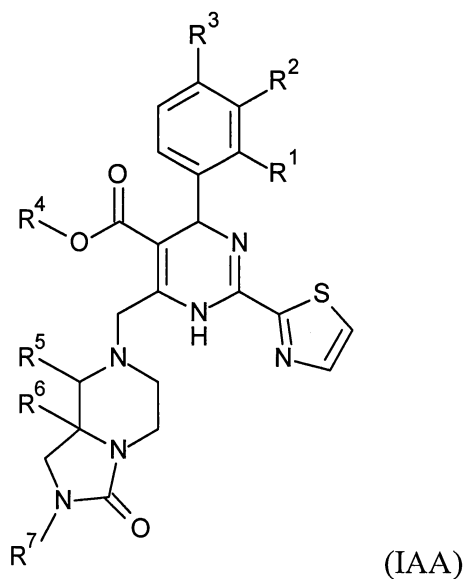
R^6 là hydro hoặc carboxymetyl;

Y là $-N(R^7)-$,

trong đó R^7 là hydro, metyl, t-butyl, cyclopropyl, carboxy(gemdimetyl)etyl, carboxy(gemdimetyl)propyl, carboxy(metyl)etyl, carboxycyclopropylmetyl, carboxycyclopentyl, carboxycyclohexyl, carboxycyclobutylmetyl hoặc carboxyphenyl;

W là $-CH_2-$.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IAA):



trong đó:

R^1 là halogen hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là C_{1-6} alkyl;

R^5 là hydro hoặc carboxy;

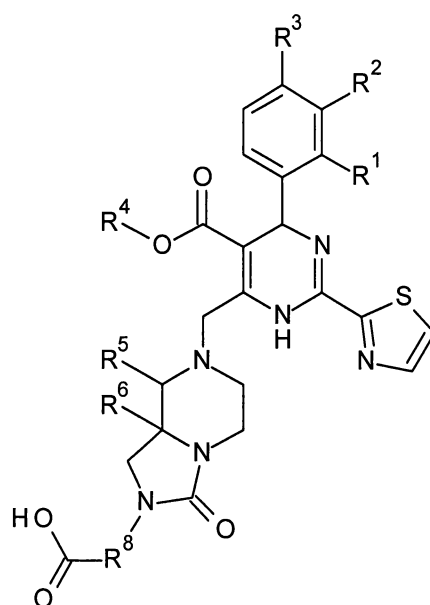
R^6 là hydro;

R^7 là C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, $C_mH_{2m}-COOH$, $-C_mH_{2m}-C_{3-7}$ cycloalkyl-
COOH hoặc carboxyphenyl;

m bằng từ 1 đến 6;

hoặc muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không
đối quang của nó.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IAB):



(IAB)

trong đó:

R¹ là halogen hoặc C₁₋₆alkyl;

R² là hydro hoặc halogen;

R³ là hydro hoặc halogen;

R⁴ là C₁₋₆alkyl;

R⁵ là hydro;

R⁶ là hydro;

R⁸ is -C_mH_{2m}-, C₃₋₇cycloalkyl-C_mH_{2m}- or phenyl;

m bằng từ 1 đến 6;

hoặc muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 14, hợp chất này được chọn từ:

Metyl (4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-[(6-oxo-1,3,4,8,9,9a-hexahydropyrazino[1,2-c][1,3]oxazin-2-yl)metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-[(4-oxo-6,7,9,9a-tetrahydro-1H-pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8aR)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8aS)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8aS)-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8aR)-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8aR)-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]metyl]-4-(2-bromo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Etyl (4R)-6-[[[(8aR)-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]metyl]-4-(2-bromo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Etyl (4S)-6-[[[(8aR)-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]metyl]-4-(3,4-diflophenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Etyl (4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-6-[(6-oxo-3,4,7,8,9,9a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl)metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8aR)-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8aS)-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Etyl (4R)-6-[[[(8aS)-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-bromo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Etyl (4R)-6-[[[(8aR)-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-bromo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8aR)-1,3-dioxo-5,6,8,8a-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8aS)-1,3-dioxo-5,6,8,8a-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(3aS)-1,1-dioxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-[1,2,5]thiadiazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(3aR)-1,1-dioxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-[1,2,5]thiadiazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clophenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2-metyl-propanoic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2-metyl-propanoic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Etyl (4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-6-[[[2-(2-metoxi-1,1-dimetyl-2-oxo-etyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl 7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-2,5,6,8-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8a-carboxylat;

Metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(4-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(4-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(3-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(2-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(3-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Axit 2-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-xyclopropyl-3-oxo-1,5,6,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8a-yl]axetic;

Axit 2-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isopropyl-3-oxo-1,5,6,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-8a-yl]axetic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(1-carboxy-1-metyl-etyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Axit 3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-3-metyl-butanoic;

Axit 3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-3-metyl-butanoic;

Axit 1-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]xyclopropanecarboxylic;

Axit 1-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]xyclopropanecarboxylic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-3-metyl-butanoic;

Axit 1-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]xyclopropanecarboxylic;

Axit 3-[(2S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclobutancarboxylic;

Axit 3-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclobutancarboxylic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3-flo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic; và

Axit 7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-xyclopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic.

Axit 2-[1-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopropyl]axetic;

Axit 2-[1-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopropyl]axetic;

Axit 2-[1-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopropyl]axetic;

Axit (1R,2R)-2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic;

Axit (1S,2R)-2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic;

Axit (1R,2S)-2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic;

Axit (1S,2S)-2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclopentancarboxylic;

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]butanoic;

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-butanoic;

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-3,3-dimetyl-butanoic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(2-carboxy-etyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((R)-2-carboxy-1-metyl-etyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((S)-2-carboxy-1-metyl-etyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(1-carboxy-xyclobutylmetyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit 6-[(S)-2-(1-carboxy-xyclobutylmetyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-((R)-2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((1R,3S)-3-carboxy-xyclopentyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((R)-(S)-3-carboxy-xyclopentyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((1R,3R)-3-carboxy-xyclopentyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-((1R,3R)-3-carboxy-xyclopentyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Metyl este của axit (R)-6-[2-(4-carboxy-benzyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit (R)-6-[2-(4-carboxy-benzyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Axit 2-[2-[7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]etoxy]axetic;

Axit 2-[3-[7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]propoxy]axetic;

Metyl (4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-6-[[2-(5-hydroxy-4,4-dimetyl-pentyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Etyl (4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-6-[[2-(2-hydroxyetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Etyl (4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-6-[[2-(2-hydroxyetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclohexancarboxylic;

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]xyclohexancarboxylic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clophenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit 2-[[[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]butanoic;

3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxycarbonyl-4-(3-flo-2-metyl-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic acid;

Axit 3-[(8aS)-7-[[4-(4-clophenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[4-(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2-metoxo-propanoic;

Axit 2-[(8aS)-7-[[4-(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]spiro[3.3]heptan-6-carboxylic;

Axit 5-[(8aS)-7-[[4-(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]pentanoic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[4-(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]xyclobutancarboxylic;

Axit (8R,8aS)-7-[[4-(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-xyclopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-7-[[4-(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-xyclopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-2-xyclopropyl-7-[[4(S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-2-xyclopropyl-7-[[4(S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-7-[[4-(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-2-tert-butyl-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-2-tert-butyl-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-2-tert-butyl-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-2-tert-butyl-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-2-tert-butyl-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-2-tert-butyl-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Metyl (8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-2,5,6,8-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8a-carboxylat;

Axit 2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-1,1-dimetyl-3-oxo-6,8-dihydro-5H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-8a-yl]axetic;

Axit 2-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-1,1-dimetyl-3-oxo-6,8-dihydro-5H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-8a-yl]axetic;

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-metyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-metyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Metyl (4R)-6-[[[(8R,8aS)-2-tert-butyl-8-carbamoyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8S,8aR)-2-tert-butyl-8-carbamoyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-propoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-butanoic;

Axit 5-[7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]pyridin-2-carboxylic;

Etyl este của axit (S)-6-[(S)-2-(2-carboxy-2,2-diflo-etyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-(xyclopropylmetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-(xyclopropylmetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-(4-metylthiazol-2-yl)-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit 2-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-1-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isobutyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isobutyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8R,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-8-carboxylic;

Etyl (4R)-6-[[[(8R,8aS)-2-tert-butyl-8-(hydroxymetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Etyl (4R)-6-[[[(8S,8aR)-2-tert-butyl-8-(hydroxymetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Etyl (4R)-6-[[[(8aR)-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat; và

Etyl (4R)-6-[[[(8aS)-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-(2,2-difloetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-(2,2-difloetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Etyl (4R)-6-[[[(8aR)-2-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

và Etyl (4R)-6-[[[(8aS)-2-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

hoặc muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 15 hoặc 17, hợp chất này được chọn từ

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(4-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(4-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(3-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(3-carboxy-phenyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Axit 3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-3-metyl-butanoic;

Axit 1-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]xyclopropanecarboxylic;

Axit 1-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]xyclopropanecarboxylic;

Axit 1-[(8aS)-7-[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]metyl]xyclopropanecarboxylic;

Axit 3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic; và

Axit 3-[(8aS)-7-[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-butanoic;

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-3,3-dimetyl-butanoic;

Metyl este của axit (R)-6-[(S)-2-(1-carboxy-xyclobutylmetyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Etyl este của axit 6-[(S)-2-(1-carboxy-xyclobutylmetyl)-3-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-ylmetyl]-4-((R)-2-clo-3-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic;

Axit 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxycacbonyl-4-(3-flo-2-metyl-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-propanoic;

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-xyclopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-2-xyclopropyl-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-isopropyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-2-tert-butyl-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-2-tert-butyl-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-2-tert-butyl-7-[[[(4S)-4-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-5-metoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-metyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Metyl (4R)-6-[[[(8R,8aS)-2-tert-butyl-8-carbamoyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Metyl (4R)-6-[[[(8S,8aR)-2-tert-butyl-8-carbamoyl-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-7-yl]metyl]-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat;

Axit 4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-2-yl]-2,2-dimetyl-butanoic;

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-(xyclopropylmetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-(xyclopropylmetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit 2-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-1-carboxylic;

Axit (8R,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycacbonyl-2-thiazol-2-yl-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-8-carboxylic;

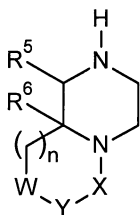
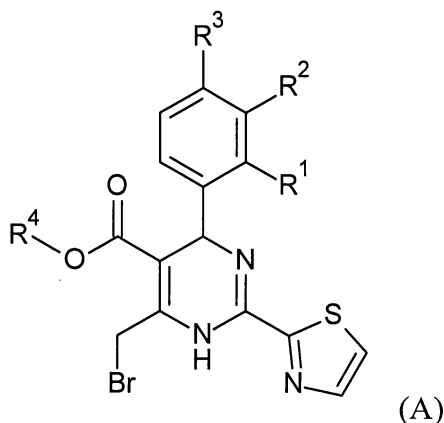
Axit (8S,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-8-carboxylic;

Axit (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-(2,2-difloetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic; và

Axit (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-etoxycarbonyl-2-thiazol-2-yl]-1,4-dihydropyrimidin-6-yl]metyl]-2-(2,2-difloetyl)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-carboxylic;

hoặc muối được dụng, hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

20. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 19, quy trình này bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (A):



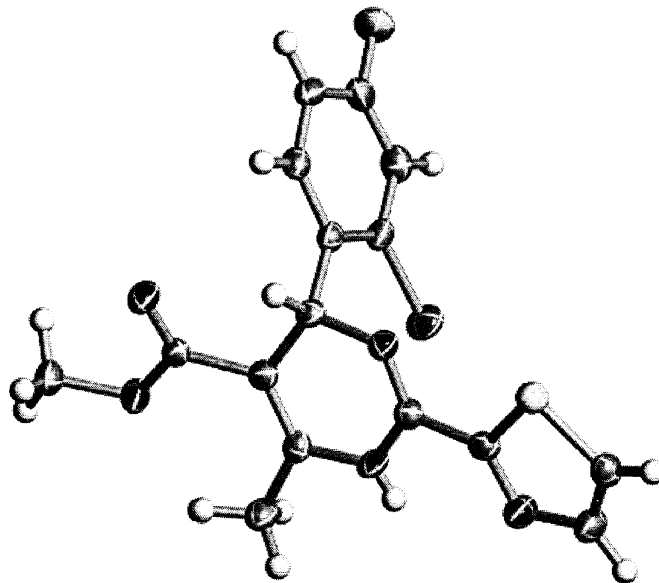
với với sự có mặt của bazơ;

trong đó R^1 đến R^6 , X, Y, W và n là được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18.

21. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 và chất mang không có tác dụng trị liệu.

21530

Fig. 1



Cấu trúc tinh thể tia X của hợp chất B1