



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

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

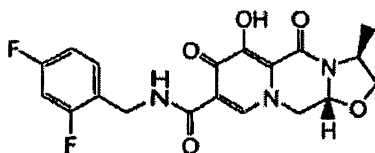
(11) 
1-0021670

(51)⁷ **A61P 31/18, C07D 498/04, A61K 31/4985** (13) **B**

-
- (21) 1-2013-00151 (22) 28.04.2006
(86) PCT/US2006/016604 28.04.2006 (87) WO2006/116764 02.11.2006
(30) 2005-131161 28.04.2005 JP
2005-312076 27.10.2005 JP
(45) 25.09.2019 378 (43) 25.07.2013 304
(73) 1. SHIONOGI & CO., LTD. (JP)
1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan
2. ViiV Healthcare Company (US)
Five Moore Drive, Research Triangle Park, North Carolina, 27709, United States of America
(72) JOHNS, Brian, Alvin (US), KAWASUJI, Takashi (JP), TAISHI, Teruhiko (JP),
TAODA, Yoshiyuki (JP)
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyền (INVENCO.,LTD)
-

(54) **HỢP CHẤT CARBAMOYLPIRIDON ĐA VÒNG CÓ HOẠT TÍNH ỨC CHẾ
INTEGRAZA CỦA HIV**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức được thể hiện dưới đây có hoạt tính kháng virus, cụ thể là hoạt tính ức chế integraza của HIV và dược phẩm chứa hợp chất này, cụ thể là dược phẩm có hoạt tính kháng HIV:



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có hoạt tính kháng virus, cụ thể là các dẫn xuất carbamoylpyridon đa vòng có hoạt tính ức chế chống lại integrase của HIV và được phẩm chứa chúng, cụ thể là chất kháng HIV.

Tình trạng kỹ thuật đã biết

Trong số các virus, virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV-human immunodeficiency virus), một loại retrovirus, được biết đến là nguyên nhân gây ra hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS-acquired immunodeficiency syndrome). Hợp chất điều trị bệnh AIDS chủ yếu được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế transcriptaza ngược (ví dụ AZT, 3TC) và các chất ức chế proteaza (ví dụ Indinavir), nhưng chúng được chứng minh là đi kèm với các tác dụng phụ như bệnh thần kinh và xuất hiện các virus kháng. Do đó, cần phát triển các chất kháng HIV có cơ chế tác dụng khác.

Mặt khác, liệu pháp kết hợp được thông báo là hữu hiệu trong việc điều trị bệnh AIDS do sự xuất hiện thường xuyên của thể đột biến kháng. Các chất ức chế transcriptaza ngược và chất ức chế proteaza được sử dụng trong lâm sàng làm chất kháng HIV, tuy nhiên đối với các chất có cùng cơ chế tác dụng thường xuất hiện sự kháng chéo hoặc các hợp chất này chỉ có hoạt tính bổ sung. Do đó, cần có các chất kháng HIV có cơ chế tác dụng khác.

Trong trường hợp nêu trên, chất ức chế integrase của HIV đã được tập chung nghiên cứu dưới dạng chất kháng HIV có cơ chế tác dụng mới (xem: Tài liệu sáng chế 1 và 2). Để làm chất kháng HIV có cơ chế tác dụng như vậy, các hợp chất đã biết là hợp chất hydroxypyrimidinon được thế bằng carbamoyl (xem: tài liệu sáng chế 3 và 4) và hợp chất hydroxypyrrolidion được thế bằng carbamoyl (xem: tài liệu sáng chế 5). Hơn nữa, đơn yêu cầu cấp

patent liên quan đến hợp chất hydroxypyridon được thế bằng carbamoyl đã được nộp (tài liệu tham khảo: tài liệu sáng chế 6, Ví dụ 8) .

Các dẫn xuất carbamoylpyridon khác đã biết bao gồm dẫn xuất 5-alkoxypyridin-3-carboxamit và dẫn xuất γ -pyron-3-carboxamit, là các chất ức chế sự sinh trưởng của cây hoặc chất diệt cỏ (xem: tài liệu sáng chế 7-9).

Các chất ức chế integraza của HIV khác bao gồm các hợp chất mạch vòng ngưng tụ chứa N (xem: tài liệu sáng chế 10).

Trong đó: tài liệu sáng chế 1 là công bố đơn quốc tế số WO03/0166275, tài liệu sáng chế 2 là công bố đơn quốc tế số WO2004/024693, tài liệu sáng chế 3 là công bố đơn quốc tế số WO03/035076, tài liệu sáng chế 4 là công bố đơn quốc tế số WO03/035076, tài liệu sáng chế 5 là công bố đơn quốc tế số WO2004/004657, tài liệu sáng chế 6 là đơn yêu cầu cấp patent Nhật số 2003-32772, tài liệu sáng chế 7 là đơn yêu cầu cấp patent Nhật số 1990-108668, tài liệu sáng chế 8 là đơn yêu cầu cấp patent Nhật số 1990-108683, tài liệu sáng chế 9 là đơn yêu cầu cấp patent Nhật số 1990-96506 và tài liệu sáng chế 10 là công bố đơn quốc tế số WO2005/016927.

Do đó, có nhu cầu phát triển các chất ức chế integraza mới.

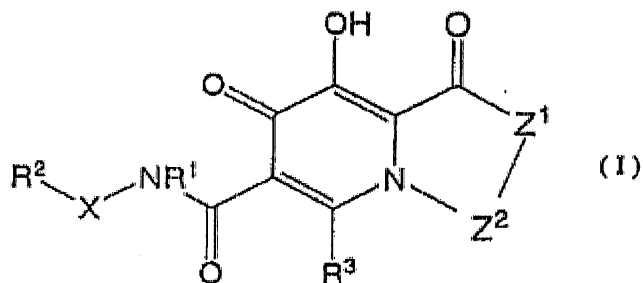
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế tập trung nghiên cứu và đã phát hiện ra rằng các dẫn xuất carbamoylpyridon đa vòng mới có hoạt tính ức chế integraza của HIV hiệu nghiệm.

Tuy nhiên, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng hợp chất theo sáng chế và được phẩm chứa chúng có thể được sử dụng làm chất kháng virus, chất kháng retrovirus, chất kháng HIV, chất kháng virus gây bệnh bạch cầu tế bào T ở người typ 1 (HTLV- 1 — human T-cell leukemia virus type 1), chất kháng virus gây suy giảm miễn dịch ở mèo (FIV-Feline immunodeficiency virus) hoặc chất kháng virus gây suy giảm miễn dịch ở khỉ (SIV-Simian

immunodeficiency virus), cụ thể là chất kháng HIV hoặc trị bệnh AIDS, để thực hiện sáng chế được thể hiện dưới đây.

(1) Hợp chất có công thức:



trong đó,

Z^1 là NR^4 ;

R^4 là hydro, alkyl thấp tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, xycloalkyl-alkyl thấp tùy ý được thế, alkenyl thấp tùy ý được thế, alkoxy thấp tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, aryl-alkyl thấp tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, nhóm dị vòng tùy ý được thế, dị vòng-alkyl thấp tùy ý được thế, dị vòng-oxy tùy ý được thế, hydroxy, amino tùy ý được thế, gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aryl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aralkyl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, hydroxy được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, amino được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế hoặc alkyl thấp được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế (alkyl thấp có thể được ngắt mạch bởi nhóm dị nguyên tử được chọn từ CO, O, S, SO, SO_2 , NR^a (R^a là hydro hoặc alkyl thấp), $-N=$ và $=N-$)), O hoặc CH_2 ;

Z^2 là alkylen thấp tùy ý được thế hoặc alkenylen thấp tùy ý được thế, mỗi nhóm có thể được ngắt mạch bởi nhóm dị nguyên tử được chọn từ O, S, SO, SO_2 , NR^5 (R^5 là hydro, alkyl thấp tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, xycloalkyl-alkyl thấp tùy ý được thế, alkenyl thấp tùy ý được thế, alkoxy thấp tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, aryl-alkyl thấp tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, nhóm dị vòng tùy ý được thế, dị vòng-alkyl thấp tùy ý được thế, dị vòng-oxy tùy ý được thế, hydroxy hoặc amino tùy ý được thế, gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aryl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được

thế, aralkyl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, hydroxy được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, amino được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế hoặc alkyl thấp được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế (alkyl thấp có thể được ngắt mạch bởi nhóm dị nguyên tử được chọn từ CO, O, S, SO, SO₂, NR⁵ (R⁵ độc lập được chọn từ cùng một nhóm thế như R⁴), -N= và =N-)), -N= hoặc =N-;

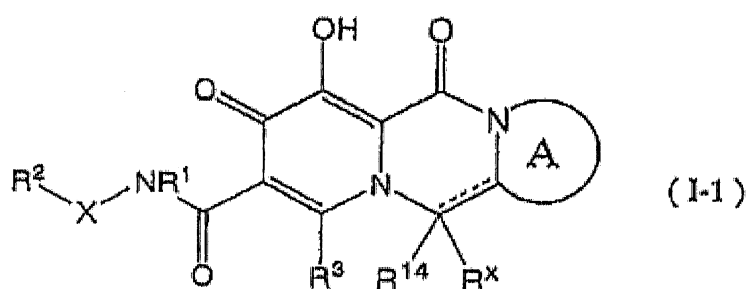
R¹ là hydro hoặc alkyl thấp;

X là liên kết đơn, nhóm dị nguyên tử được chọn từ O, S, SO, SO₂ và NH, hoặc alkylen thấp hoặc alkenylen thấp, mỗi nhóm có thể được ngắt mạch bởi dị nguyên tử;

R² là aryl tùy ý được thế;

R³ là hydro, halogen, hydroxy, alkyl thấp tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, alkenyl thấp tùy ý được thế, alkoxy thấp tùy ý được thế, alkenyloxy thấp tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, nhóm dị vòng tùy ý được thế, dị vòng-oxy tùy ý được thế hoặc amino tùy ý được thế;

phần R⁴ và Z² cùng với nhau tạo thành vòng, trong đó hợp chất có công thức (I) được thể hiện bằng các công thức (I-1), hoặc (I-11) sau đây:



trong đó,

vòng A là dị vòng tùy ý được thế;

R¹⁴ và R^x độc lập là hydro, alkyl thấp tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, xycloalkyl-alkyl thấp tùy ý được thế, alkenyl thấp tùy ý được thế, alkoxy thấp tùy ý được thế, alkenyloxy thấp tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, aryl-alkyl thấp tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, nhóm dị vòng tùy ý được

thế, dị vòng-alkyl thấp tùy ý được thế, dị vòng-oxy tùy ý được thế, gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aryl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aralkyl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, hydroxy được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, amino được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế hoặc alkyl thấp được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế (alkyl thấp có thể được ngắt mạch bởi nhóm dị nguyên tử được chọn từ O, S, SO, SO₂, NR⁵ (R⁵ độc lập được chọn từ cùng một nhóm thế như R⁴), -N= và =N-), hydroxy, amino tùy ý được thế, alkylcarbonyl thấp tùy ý được thế, xycloalkylcarbonyl tùy ý được thế, xycloalkyl-alkylcarbonyl thấp tùy ý được thế, alkoxy carbonyl thấp tùy ý được thế, arylcarbonyl tùy ý được thế, aryl-alkylcarbonyl thấp tùy ý được thế, aryloxy carbonyl tùy ý được thế, dị vòng-carbonyl tùy ý được thế, dị vòng-alkylcarbonyl thấp tùy ý được thế, dị vòng-oxycarbonyl tùy ý được thế hoặc aminocarbonyl tùy ý được thế;

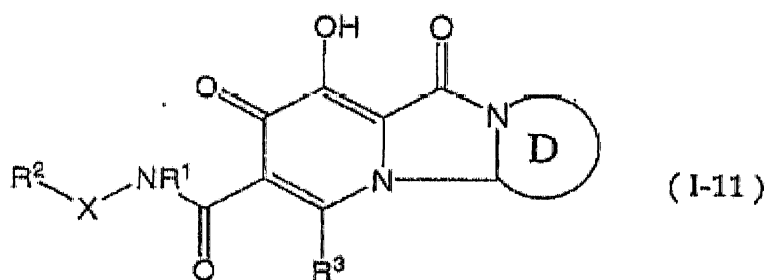
đường nét đứt thể hiện sự có mặt hoặc không có mặt của liên kết, với điều kiện khi đường nét đứt thể hiện sự có mặt của liên kết thì R^x là không có mặt;

R¹ là hydro hoặc alkyl thấp;

X là liên kết đơn, nhóm dị nguyên tử được chọn từ O, S, SO, SO₂ và NH, hoặc alkylen thấp hoặc alkenylen thấp, mỗi nhóm có thể được ngắt mạch bởi nhóm dị nguyên tử;

R² là aryl tùy ý được thế;

R³ là hydro, halogen, hydroxy, alkyl thấp tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, alkenyl thấp tùy ý được thế, alkoxy thấp tùy ý được thế, alkenyloxy thấp tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, nhóm dị vòng tùy ý được thế, dị vòng-oxy tùy ý được thế hoặc amino tùy ý được thế;



trong đó,

vòng D là dị vòng tùy ý được thế;

R^1 là hydro hoặc alkyl thấp;

X là liên kết đơn, nhóm dị nguyên tử được chọn từ O, S, SO, SO₂ và NH, hoặc alkylen thấp hoặc alkenylen thấp, mỗi nhóm có thể được ngắt mạch bởi nhóm dị nguyên tử;

R^2 là aryl tùy ý được thế;

R^3 là hydro, halogen, hydroxy, alkyl thấp tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, alkenyl thấp tùy ý được thế, alkoxy thấp tùy ý được thế, alkenyloxy thấp tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, nhóm dị vòng tùy ý được thế, dị vòng-oxy tùy ý được thế hoặc amino tùy ý được thế, muối hoặc solvat được dùng của chúng.

(2) Hợp chất theo mục (1) nêu trên, muối hoặc solvat được dùng của nó, trong đó R^1 là hydro.

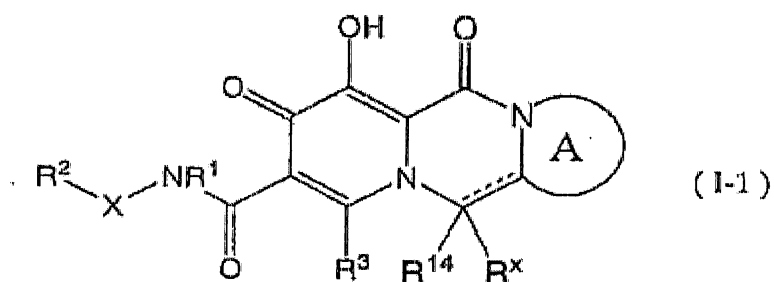
(3) Hợp chất theo mục (1) nêu trên, muối hoặc solvat được dùng của nó, trong đó X là alkylen thấp; R^2 là phenyl hoặc phenyl được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen.

(4) Hợp chất theo mục (1) nêu trên, muối hoặc solvat được dùng của nó, trong đó R^3 là hydro, halogen, hydroxy, alkyl thấp, alkenyl thấp, alkoxy thấp, alkenyloxy thấp hoặc amino tùy ý được thế.

(5) Hợp chất theo mục (1) nêu trên, muối hoặc solvat được dùng của nó, trong đó R^3 là hydro.

(6) Hợp chất theo mục (1) nêu trên, muối hoặc solvat được dùng của nó, trong đó R^1 là hydro hoặc alkyl thấp; X là alkylen thấp; R^2 là phenyl hoặc phenyl được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen; R^3 là hydro, halogen, hydroxy, alkyl thấp, alkenyl thấp, alkoxy thấp, alkenyloxy thấp hoặc amino tùy ý được thế.

(7) Hợp chất có công thức:



trong đó,

A là dị vòng tùy ý được thế;

R^{14} và R^x độc lập là hydro, alkyl thấp tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, xycloalkyl-alkyl thấp tùy ý được thế, alkenyl thấp tùy ý được thế, alkoxy thấp tùy ý được thế, alkenyloxy thấp tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, aryl-alkyl thấp tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, nhóm dị vòng tùy ý được thế, dị vòng-alkyl thấp tùy ý được thế, dị vòng-oxy tùy ý được thế, gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aryl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aralkyl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, hydroxy được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, amino được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế hoặc alkyl thấp được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế (alkyl thấp này có thể được ngắt mạch bởi nhóm dị nguyên tử được chọn từ O, S, SO, SO₂, NR⁵ (R⁵ độc lập được chọn từ cùng một nhóm thế như R⁴), -N= và =N-), hydroxy, amino tùy ý được thế, alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế, xycloalkylcacbonyl tùy ý được thế, xycloalkyl-alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế, alkoxycacbonyl thấp tùy ý được thế, arylcacbonyl tùy ý được thế, aryl-alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế, aryloxycacbonyl tùy ý được thế, dị vòng-cacbonyl tùy ý được thế, dị vòng-alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế, dị vòng-oxycacbonyl tùy ý được thế hoặc aminocacbonyl tùy ý được thế, đường nét đứt thể hiện sự có mặt hoặc không có mặt của liên kết, với điều kiện khi đường nét đứt thể hiện sự có mặt của liên kết thì R^x là không có mặt;

R^1 là hydro hoặc alkyl thấp;

X là liên kết đơn, nhóm dị nguyên tử được chọn từ O, S, SO, SO₂ và NH, hoặc alkylen thấp hoặc alkenylen thấp, mỗi nhóm có thể được ngắt mạch bởi nhóm dị nguyên tử;

R² là aryl tùy ý được thế;

R³ là hydro, halogen, hydroxy, alkyl thấp tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, alkenyl thấp tùy ý được thế, alkoxy thấp tùy ý được thế, alkenyloxy thấp tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, nhóm dị vòng tùy ý được thế, dị vòng-oxy tùy ý được thế hoặc amino tùy ý được thế, muối hoặc solvat được dụng của chúng.

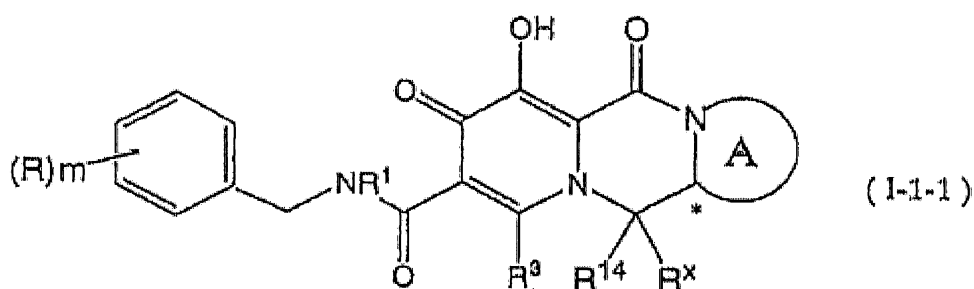
(8) Hợp chất theo mục (7) nêu trên, muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó R¹ là hydro hoặc alkyl thấp; X là alkylen thấp; R² là phenyl hoặc phenyl được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen; R³ là hydro, halogen, hydroxy, alkyl thấp, alkenyl thấp, alkoxy thấp, alkenyloxy thấp hoặc amino tùy ý được thế.

(9) Hợp chất theo mục (7) nêu trên, muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó đường nét đứt thể hiện sự không có mặt của liên kết.

(10) Hợp chất theo mục (7) nêu trên, muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó R^x là hydro; R¹⁴ là hydro hoặc alkyl thấp tùy ý được thế.

(11) Hợp chất theo mục (7) nêu trên, muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó vòng A là nhóm dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 dị nguyên tử tùy ý ngưng tụ và tùy ý được thế.

(12) Hợp chất có công thức:



trong đó,

vòng A là nhóm dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 dị nguyên tử tùy ý ngưng tụ và tùy ý được thế;

hoá học lập thể của nguyên tử cacbon không đối xứng được ký hiệu bằng dấu * thể hiện cấu hình R hoặc S, hoặc hỗn hợp của chúng;

R^{14} và R^x độc lập là hydro, alkyl thấp tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, xycloalkyl-alkyl thấp tùy ý được thế, alkenyl thấp tùy ý được thế, alkoxy thấp tùy ý được thế, alkenyloxy thấp tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, aryl-alkyl thấp tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, nhóm dị vòng tùy ý được thế, dị vòng-alkyl thấp tùy ý được thế, dị vòng-oxy tùy ý được thế, gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aryl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aralkyl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, hydroxy được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, amino được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế hoặc alkyl thấp được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế (alkyl thấp này có thể được ngắt mạch bởi nhóm dị nguyên tử được chọn từ O, S, SO, SO₂, NR⁵ (R⁵ độc lập được chọn từ cùng một nhóm thế như R⁴), -N= và =N-), hydroxy, amino tùy ý được thế, alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế, xycloalkylcacbonyl tùy ý được thế, xycloalkyl-alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế, alkoxycarbonyl thấp tùy ý được thế, arylcacbonyl tùy ý được thế, aryl-alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế, aryloxy carbonyl tùy ý được thế, dị vòng-cacbonyl tùy ý được thế, dị vòng-alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế, dị vòng-oxycarbonyl tùy ý được thế hoặc aminocarbonyl tùy ý được thế;

R^3 là hydro, halogen, hydroxy, alkyl thấp tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, alkenyl thấp tùy ý được thế, alkoxy thấp tùy ý được thế, alkenyloxy thấp tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, nhóm dị vòng tùy ý được thế, heteroxycloxy tùy ý được thế hoặc amino tùy ý được thế, muối được dụng của nó, hoặc

R^1 là hydro hoặc alkyl thấp;

R độc lập được chọn từ halogen và nhóm thế S1,

Nhóm thế S1 là gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aryl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aralkyl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, hydroxy được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, amino được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, hoặc alkyl thấp được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế (trong đó alkyl thấp có thể được ngắt mạch bằng nhóm dị nguyên tử được chọn từ CO, O, S, SO, SO₂, NR^a (R^a là hydro hoặc alkyl thấp), -N= và =N-), alkoxy thấp alkyl thấp, amino alkyl thấp tùy ý được thế bằng mono- hoặc di-alkyl thấp, alkyl thấp được halogen hoá, alkoxy thấp, carbamoyl tùy ý được thế bằng mono- hoặc di-alkyl thấp, alkyl thấp-sulfonylamino tùy ý được thế, alkoxy thấp được halogen hoá, hydroxy alkyl thấp;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3, muối hoặc solvat được dùng của chúng.

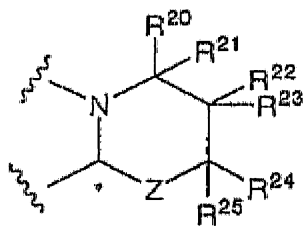
(13) Hợp chất theo mục (12) nêu trên, muối hoặc solvat được dùng của nó, trong đó R^x và R¹⁴ độc lập là hydro hoặc thấp tùy ý được thế.

(14) Hợp chất theo mục (12) nêu trên, muối hoặc solvat được dùng của nó, trong đó R^x và R¹⁴ là hydro.

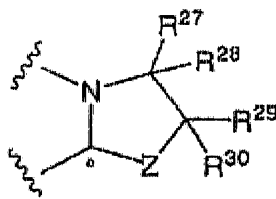
(15) Hợp chất theo mục (12) nêu trên, muối hoặc solvat được dùng của nó, trong đó R³ là hydro.

(16) Hợp chất theo mục (12) nêu trên, muối hoặc solvat được dùng của nó, trong đó m bằng 0, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 3 và ít nhất một nhóm R là halogen.

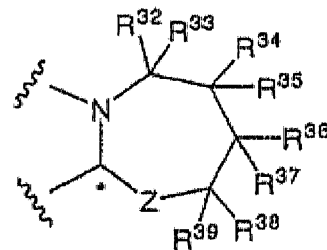
(17) Hợp chất theo mục (7) hoặc (12) nêu trên, muối hoặc solvat được dùng của nó, trong đó vòng A là một trong số các vòng dưới đây:



$Z = O \text{ hoặc } NR^{26}$
(A-1)



$Z = O \text{ hoặc } NR^{31}$
(A-2)



$Z = O \text{ hoặc } NR^{40}$
(A-3)

trong đó, các nhóm từ R^{20} đến R^{40} độc lập là nhóm được chọn từ nhóm thế S2, hoặc hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm từ R^{20} đến R^{40} , liên kết với cùng một nguyên tử cacbon, cùng với nguyên tử cacbon này, có thể tạo thành vòng cacbon tùy ý được thế hoặc dị vòng tùy ý được thế, hoặc mỗi tổ hợp (R^{20} và R^{22}), (R^{23} và R^{24}), (R^{25} và R^{26}), (R^{27} và R^{29}), (R^{30} và R^{31}), (R^{32} và R^{34}), (R^{35} và R^{36}), (R^{37} và R^{38}), và (R^{39} và R^{40}), cùng với nguyên tử bên cạnh, có thể tạo thành vòng cacbon tùy ý được thế hoặc dị vòng tùy ý được thế.

Nhóm thế S2 là hydro, alkyl thấp tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, xycloalkyl-alkyl thấp tùy ý được thế, alkenyl thấp tùy ý được thế, alkoxy thấp tùy ý được thế, alkenyloxy thấp tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, aryl-alkyl thấp tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, dị vòng tùy ý được thế, dị vòng-alkyl thấp tùy ý được thế, dị vòng-oxy tùy ý được thế, hydroxy, amino tùy ý được thế, alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế, xycloalkylcacbonyl tùy ý được thế, xycloalkyl alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế, alkoxycacbonyl thấp tùy ý được thế, arylcacbonyl tùy ý được thế, aryl-alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế, aryloxycacbonyl tùy ý được thế, dị vòng-cacbonyl tùy ý được thế, dị vòng-alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế, dị vòng-oxycacbonyl tùy ý được thế, aminocacbonyl tùy ý được thế, gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aryl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aralkyl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, hydroxy được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, amino được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, hoặc alkyl thấp được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế (alkyl thấp này

có thể được ngắt mạch bằng nhóm dị nguyên tử được chọn từ CO, O, S, SO, SO₂, NR⁵ (R⁵ độc lập được chọn từ cùng một nhóm thế như R⁴), -N= và =N-), hoá học lập thể của nguyên tử cacbon không đối xứng được ký hiệu bằng dấu * thể hiện cấu hình R hoặc S, hoặc hỗn hợp của chúng.

(18) Hợp chất theo mục (17) nêu trên, muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm từ R²⁰ đến R⁴⁰ độc lập là hydro hoặc alkyl thấp được thế, hoặc hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm từ R²⁰ đến R⁴⁰, liên kết với cùng một nguyên tử cacbon, cùng với nguyên tử cacbon đó, có thể tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế hoặc dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế, hoặc mỗi tổ hợp (R²⁰ và R²²), (R²³ và R²⁴), (R²⁵ và R²⁶), (R²⁷ và R²⁹), (R³⁰ và R³¹), (R³² và R³⁴), (R³⁵ và R³⁶), (R³⁷ và R³⁸), và (R³⁹ và R⁴⁰), cùng với nguyên tử bên cạnh, có thể tạo thành vòng cacbon có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế hoặc dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế.

(19) Hợp chất theo mục (17) nêu trên, muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó vòng A là vòng được biểu diễn bằng công thức (A-1); một trong số các nhóm từ R²⁰ đến R²⁵ là alkyl thấp tùy ý được thế và các nhóm còn lại là hydro.

(20) Hợp chất theo mục (17) nêu trên, muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó vòng A là vòng được biểu diễn bằng công thức (A-1); một trong số các nhóm (R²⁰ và R²²), (R²³ và R²⁴), và (R²⁵ và R²⁶), cùng với nguyên tử bên cạnh, có thể tạo thành vòng cacbon có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế hoặc dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế.

(21) Hợp chất theo mục (17) nêu trên, muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó vòng A là vòng được biểu diễn bằng công thức (A-1); Z=NR²⁶, và R²⁵ và R²⁶ cùng với nguyên tử bên cạnh có thể tạo thành dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế.

(22) Hợp chất theo mục (17) nêu trên, muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó vòng A là vòng được biểu diễn bằng công thức (A-2); một trong

số các nhóm từ R^{27} đến R^{30} là alkyl thấp tùy ý được thế và các nhóm còn lại là hydro.

(23) Hợp chất theo mục (17) nêu trên, muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó vòng A là vòng được biểu diễn bằng công thức (A-2); một trong số các nhóm (R^{27} và R^{29}) và (R^{30} và R^{31}), cùng với nguyên tử bên cạnh, có thể tạo thành vòng cacbon có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế hoặc dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế.

(24) Hợp chất theo mục (17) nêu trên, muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó vòng A là vòng được biểu diễn bằng công thức (A-2); $Z=NR^{31}$, và R^{30} và R^{31} cùng với nguyên tử bên cạnh có thể tạo thành dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế.

(25) Hợp chất theo mục (17) nêu trên, muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó vòng A là vòng được biểu diễn bằng công thức (A-3); một trong số các nhóm từ R^{32} đến R^{39} là alkyl thấp tùy ý được thế và các nhóm còn lại là hydro.

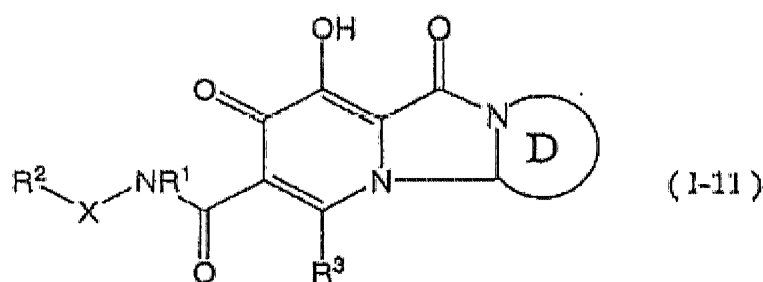
(26) Hợp chất theo mục (17) nêu trên, muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó vòng A là vòng được biểu diễn bằng công thức (A-3); một trong số các nhóm (R^{32} và R^{34}), (R^{35} và R^{36}), (R^{37} và R^{38}), và (R^{39} và R^{40}), cùng với nguyên tử bên cạnh, có thể tạo thành vòng cacbon có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế hoặc dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế.

(27) Hợp chất theo mục (17) nêu trên, muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó vòng A là vòng được biểu diễn bằng công thức (A-3); $Z=NR^{40}$, và R^{39} và R^{40} cùng với nguyên tử bên cạnh có thể tạo thành dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế.

(28) Hợp chất theo mục (12) nêu trên, muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó R^x là hydro; R^{14} là hydro hoặc alkyl thấp tùy ý được thế; R^3 là hydro; m nằm trong khoảng từ 1 đến 3 và ít nhất một nhóm R là halogen; vòng A là vòng được mô tả trong mục (17) nêu trên.

(29) Hợp chất theo mục (12) nêu trên, muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó R^x là hydro; R^{14} là hydro; R^3 là hydro; m bằng 0, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 3 và ít nhất một nhóm R là halogen; vòng A là vòng được mô tả trong mục (17); mỗi nhóm trong số các nhóm từ R^{20} đến R^{40} độc lập là hydro hoặc alkyl thấp được thế, hoặc hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm từ R^{20} đến R^{40} , liên kết với cùng một nguyên tử cacbon, cùng với nguyên tử cacbon đó, có thể tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế hoặc dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế, hoặc mỗi tổ hợp (R^{20} và R^{22}), (R^{23} và R^{24}), (R^{25} và R^{26}), (R^{27} và R^{29}), (R^{30} và R^{31}), (R^{32} và R^{34}), (R^{35} và R^{36}), (R^{37} và R^{38}), và (R^{39} và R^{40}), cùng với nguyên tử cacbon bên cạnh, có thể tạo thành vòng cacbon có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế hoặc dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế.

(30) Hợp chất có công thức:



trong đó,

vòng D là dị vòng tùy ý được thế;

R^1 là hydro hoặc alkyl thấp;

X là liên kết đơn, nhóm dị nguyên tử được chọn từ O, S, SO, SO₂ và NH, hoặc alkylen thấp hoặc alkenylen thấp, mỗi nhóm có thể được ngắt mạch bởi nhóm dị nguyên tử;

R^2 là aryl tùy ý được thế;

R^3 là hydro, halogen, hydroxy, alkyl thấp tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, alkenyl thấp tùy ý được thế, alkoxy thấp tùy ý được thế, alkenyloxy thấp tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, nhóm dị

vòng tùy ý được thế, dị vòng-oxy tùy ý được thế hoặc amino tùy ý được thế, muối hoặc solvat được dụng của nó.

(31) Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

(3R,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-metyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(4aR,13aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-10-hydroxy-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(3aS,13aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-8-hydroxy-7,9-dioxo-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-decahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrolo[1,2-c]pyrimidin-10-carboxamit;

(4aS,13aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-10-hydroxy-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(4aS,13aR)-N-[(4-flophenyl)metyl]-10-hydroxy-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-8-caxboxamit;

(3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-3-(phenylmetyl)-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(3aS,13aS)-N-[(4-flophenyl)metyl]-8-hydroxy-7,9-dioxo-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-decahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrolo[1,2-c]pyrimidin-10-carboxamit;

(3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-[(1S)-1-metylpropyl]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(3S,11aR)-N-[(4-flophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-3-(1,1-dimethyletyl)-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(3S,11aR)-3-(1,1-dimethyletyl)-N-[(4-flophenyl)methyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-3-phenyl-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(2S,3R)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2-phenyl-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(3R,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-3-(phenylmethyl)-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(3R,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-(2-methylpropyl)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(5aR,14aR)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-11-hydroxy-10,12-dioxo-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decahydropyrido[1,2-a]pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-9-carboxamit;

(2S,3S)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-[(metyloxy)methyl]-5,7-dioxo-2-phenyl-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit

(3S,11aR)-3-(xyclohexylmethyl)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-(1-metyletyl)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(5aR,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-12-hydroxy-11,13-dioxo-5a,6a,7,11,13,14a-hexahydro-5H-indeno[1',2':4,5][1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-10-carboxamit;

(2S,3R,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3-diphenyl-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(2S,3R,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3-diphenyl-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(3R,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-(1-metyletyl)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-[2-(metylthio)etyl]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-(1H-indol-3-ylmethyl)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(4R,12aR)-N-[(4-flophenyl)methyl]-7-hydroxy-4-methyl-1-(2-methylpropyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazin[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;

(4R,12aR)-N-[(4-flophenyl)methyl]-7-hydroxy-4-methyl-1-(1-metyletyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;

(4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-7-hydroxy-4-methyl-1-(2-methylpropyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;

(4S,12aS)-1-(xyclopropylmethyl)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-7-hydroxy-4-methyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;

(4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-1-(2-furanylmethyl)-7-hydroxy-4-methyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;

(4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-7-hydroxy-4-methyl-6,8-dioxo-1-(1,3-thiazol-2-ylmethyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;

(4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-12-hydroxy-11,13-dioxo-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamit;

(4aR,6aR,14aS)-N-[(4-flophenyl)metyl]-12-hydroxy-11,13-dioxo-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamit;

(3S,4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-11,13-dioxo-3-phenyl-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamit;

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-6-(2-metylpropyl)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit;

(6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-1-hydroxy-2,13-dioxo-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahydro-6H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]benzimidazol-carboxamit;

(6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-1-hydroxy-2,13-dioxo-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahydro-6H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamit;

(5aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-11-hydroxy-10,12-dioxo-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decahydropyrido[1,2-a]pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-9-carboxamit;

(4aR,14aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-9-hydroxy-8,10-dioxo-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decahydro-1H-pyrido[1,2-c]pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-11-carboxamit;

(4R,12aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(3-metylbutyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;

(4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(1-metyletyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;

- (4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(3-metylbutyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;
- (4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1-(3-pyridinylmetyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidino-9-carboxamit;
- (4S,12aS)-1-xyclopropyl-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;
- (4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-[2-(metyloxy)etyl]-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;
- (3aS,5aS,13aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-11-hydroxy-5-(2-metylpropyl)-10,12-dioxo-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-decahydro-1H-xyclopenta[e]pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;
- (3R,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3-etyl-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;
- (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-6-[2-(4-morpholinyl)etyl]-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit;
- (3aR,5aR,13aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-11-hydroxy-10,12-dioxo-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-decahydroxyclopenta[d]pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazin-9-carboxamit;
- (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-6-metyl-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit;

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-6-[2-(metyloxy)etyl]-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit;

(4aS,6aS,14aS)-6-[2-(axetylamo)etyl]-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit;

(3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3-etyl-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxatmit;

(3S,11aR)-3-butyl-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-[(4-hydroxyphenyl)metyl]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(4S,12aS)-1-xyclobutyl-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;

(4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;

(4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-1,4-bis(2-metylpropyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-6-(2-hydroxyetyl)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit;

(4aS,6aS,14aS)-6-cyclopropyl-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-12-hydroxy-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit;

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-12-hydroxy-11,13-dioxo-6-[2-(1-pyrrolidiny)ethyl]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit;

(4aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-9-hydroxy-8,10-dioxo-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decahydro-1H-pyrido[1,2-c]pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-11-carboxami;

(4S,12aS)-N-[(4-flophenyl)methyl]-7-hydroxy-4-methyl-1-[2-(metyloxy)ethyl]-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;

(4S,12aS)-1-cyclobutyl-N-[(4-flophenyl)methyl]-7-hydroxy-4-methyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;

(4S,12aS)-N-[(4-flophenyl)methyl]-7-hydroxy-4-methyl-1-(2-metylpropyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;

(4S,12aS)-N-[(4-flophenyl)methyl]-7-hydroxy-1,4-dimethyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;

(4S,12aS)-N-[(4-flophenyl)methyl]-7-hydroxy-4-methyl-6,8-dioxo-1-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;

(4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-7-hydroxy-1,4-dimethyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;

(4S,12aS)-N-[(4-flophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(1-metyletyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;

(4S,12aS)-N-[(4-flophenyl)metyl]-7-hydroxy-1,4-bis(2-metylpropyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;

chất đồng phân đối ảnh của chúng; chất đồng phân không đối quang của chúng; hỗn hợp bao gồm các chất đồng phân đối ảnh của chúng; hỗn hợp bao gồm các chất đồng phân không đối quang của chúng; hỗn hợp bao gồm các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang của chúng; và muối được dụng của chúng.

(32) Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

(4aS,13aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-10-hydroxy-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(4aS,13aR)-N-[(4-flophenyl)metyl]-10-hydroxy-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-[(1S)-1-metylpropyl]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-metyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(3S,11aR)-N-[(4-flophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-metyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit;

(4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(2-metylpropyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;

(4S,12aS)-1-(xyclopropylmetyl)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit;

(4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-11,13-dioxo-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a][3,1]bonzoxazin-10-carboxamit;

(4aR,6aR,14aS)-N-[(4-flophenyl)metyl]-12-hydroxy-11,13-dioxo-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamit;

2,4-diflo-benzylamit của axit (4S,9aR)-5-hydroxy-4-metyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic;

2,4-diflo-benzylamit của axit (4R,9aS)-5-hydroxy-4-metyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic;

4-flo-benzylamit của axit (2R,9aS)-5-hydroxy-2-metyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic;

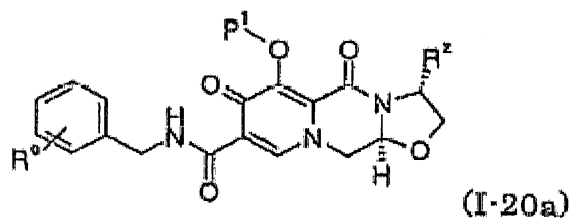
chất đồng phân đối ảnh của chúng; chất đồng phân không đối quang của chúng; hỗn hợp bao gồm các chất đồng phân đối ảnh của chúng; hỗn hợp bao gồm các chất đồng phân không đối quang của chúng; hỗn hợp bao gồm các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang của chúng; và muối được dụng của chúng.

(33) Hợp chất theo mục (31) hoặc (32) nêu trên, trong đó muối được dụng là muối natri.

(34) Dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ từ (1) đến (33) nêu trên, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó.

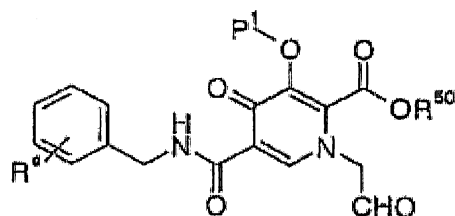
(35) Dược phẩm theo phần (34) nêu trên, là chất kháng HIV.

(36) Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I-20a):



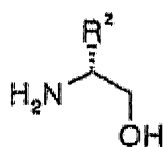
trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R^z là C_{1-8} alkyl, C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl, C_{6-14} aryl, hoặc alkoxy; và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;

bao gồm việc cho hợp chất có công thức:



trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R^{50} là C_{1-8} alkyl; và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;

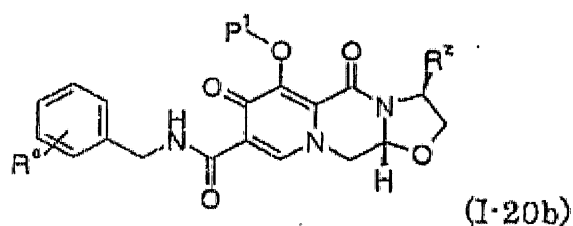
ngưng tụ với hợp chất có công thức:



trong đó R^z là C_{1-8} alkyl, C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl, C_{6-14} aryl, hoặc alkoxy;

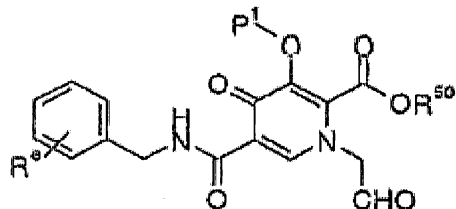
để tạo ra hợp chất có công thức (I-20a).

(37) Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I-20b):



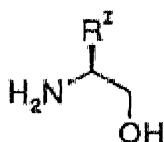
trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R^z là C_{1-8} alkyl, C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl, C_{6-14} aryl, hoặc alkoxy; và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;

bao gồm việc cho hợp chất có công thức:



trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R^{50} là C_{1-8} alkyl; và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;

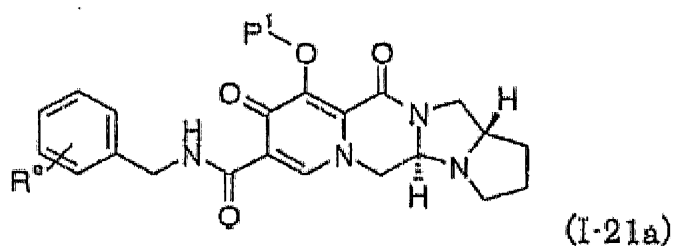
ngưng tụ với hợp chất có công thức:



trong đó R^z là C_{1-8} alkyl, C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl, C_{6-14} aryl, hoặc alkoxy;

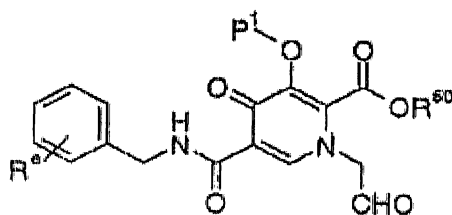
để tạo ra hợp chất có công thức (I-20b).

(38) Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I-21a):



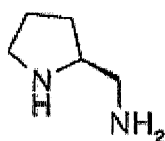
trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;

bao gồm việc cho hợp chất có công thức:



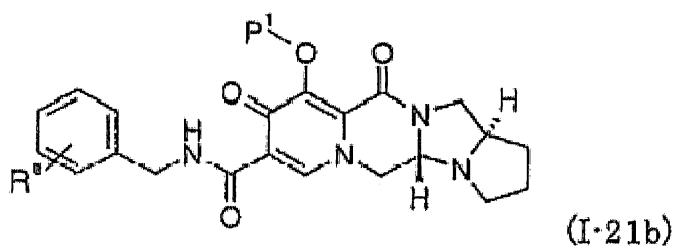
trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R^{50} là C_{1-8} alkyl; và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;

ngưng tụ với hợp chất có công thức:



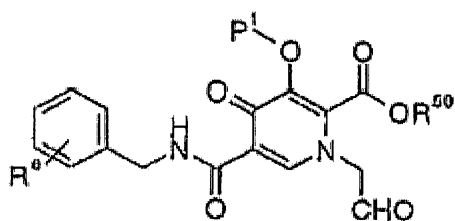
để tạo ra hợp chất có công thức (I-21a).

(39) Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I-21b):



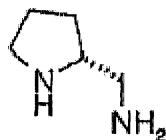
trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;

bao gồm việc cho hợp chất có công thức:



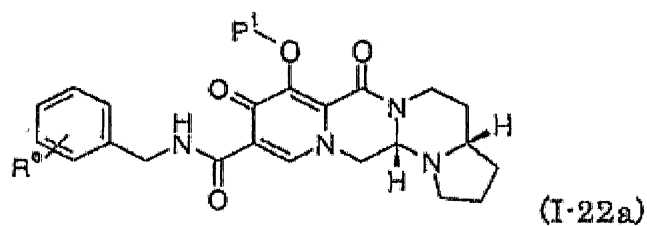
trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R^{50} là C_{1-8} alkyl; và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;

ngưng tụ với hợp chất có công thức:



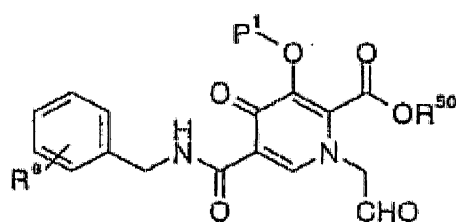
để tạo ra hợp chất có công thức (I-21b).

(40) Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I-22a):



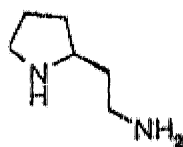
trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;

bao gồm việc cho hợp chất có công thức:



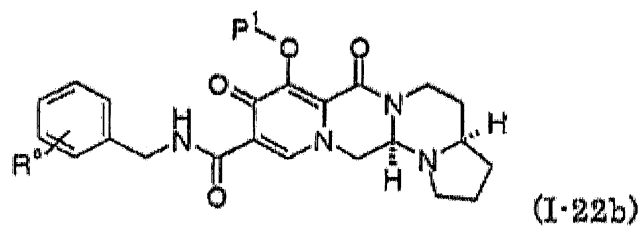
trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R^{50} là C_{1-8} alkyl; và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;

ngưng tụ với hợp chất có công thức:

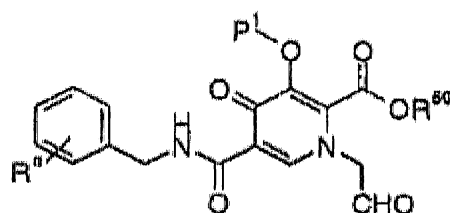


để tạo ra hợp chất có công thức (I-22a).

(41) Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I-22b):

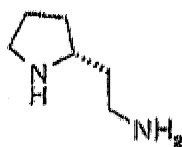


trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; và P¹ là C₆₋₁₄arylC₁₋₈alkyl;
bao gồm việc cho hợp chất có công thức:



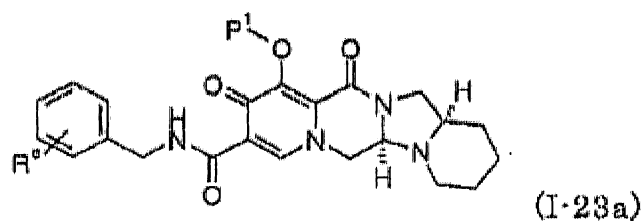
trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R⁵⁰ là C₁₋₈alkyl; và P¹ là C₆₋₁₄arylC₁₋₈alkyl;

ngưng tụ với hợp chất có công thức:

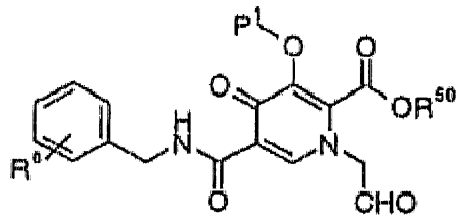


để tạo ra hợp chất có công thức (I-22b).

(42) Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I-23a):

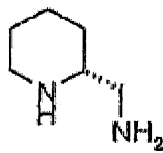


trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; và P¹ là C₆₋₁₄arylC₁₋₈alkyl;
bao gồm việc cho hợp chất có công thức:



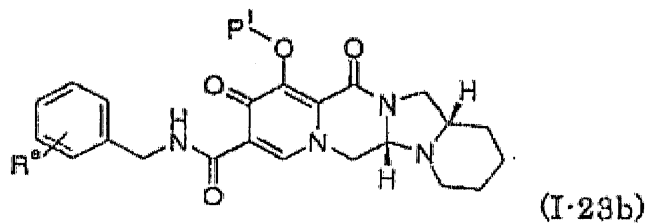
trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R⁵⁰ là C₁₋₈alkyl; và P¹ là C₆₋₁₄arylC₁₋₈alkyl;

ngưng tụ với hợp chất có công thức:



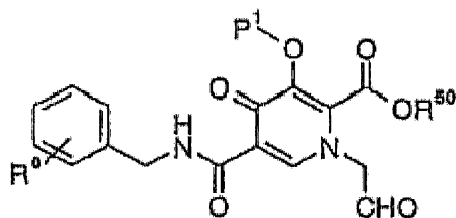
để tạo ra hợp chất có công thức (I-23a).

(43) Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I-23b):



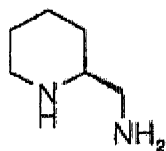
trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; và P¹ là C₆₋₁₄arylC₁₋₈alkyl;

bao gồm việc cho hợp chất có công thức:



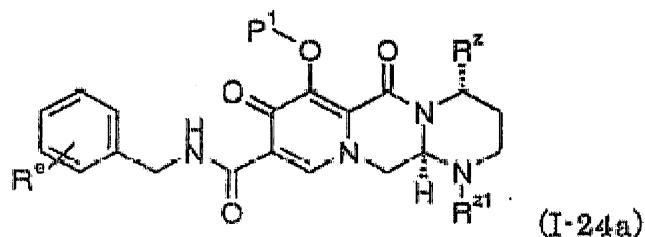
trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R⁵⁰ là C₁₋₈alkyl; và P¹ là C₆₋₁₄arylC₁₋₈alkyl;

ngưng tụ với hợp chất có công thức:



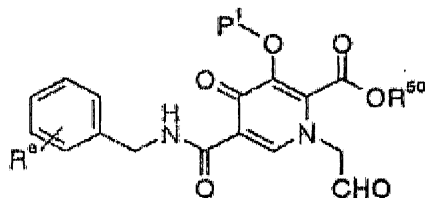
để tạo ra hợp chất có công thức (I-23b).

(44) Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I-24a):



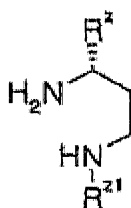
trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R^z là C_{1-8} alkyl; R^{z1} là hydro, C_{3-6} xycloalkyl, dị vòng, hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, C_{3-6} xycloalkyl, alkoxy, dị vòng, heteroaryl, C_{6-14} aryl, hoặc amino, trong đó amino này có thể tùy ý được thế bằng $-C(O)C_{1-8}$ alkyl hoặc C_{1-8} alkyl; và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;

bao gồm việc cho hợp chất có công thức:



trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; và R^{50} là C_{1-8} alkyl; và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;

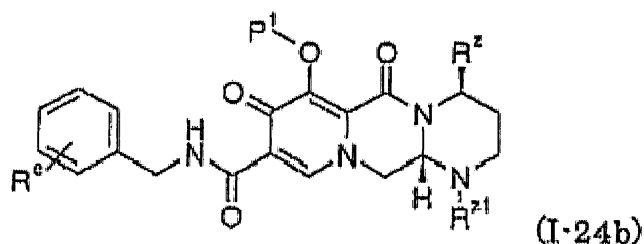
ngưng tụ với hợp chất có công thức:



trong đó R^Z là C_{1-8} alkyl; R^{Z1} là hydro, C_{3-6} xycloalkyl, dị vòng, hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, C_{3-6} xycloalkyl, alkoxy, dị vòng, heteroaryl, C_{6-14} aryl, hoặc amino, trong đó amino này có thể tùy ý được thế bằng $-C(O)C_{1-8}$ alkyl hoặc C_{1-8} alkyl;

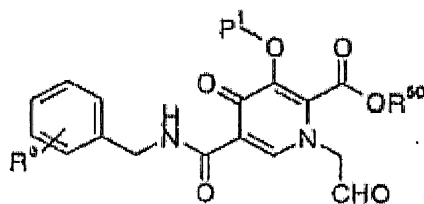
để tạo ra hợp chất có công thức (I-24a).

(45) Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I-24b):



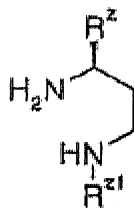
trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R^Z là C_{1-8} alkyl; R^{Z1} là hydro, C_{3-6} xycloalkyl, dị vòng, hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, C_{3-6} xycloalkyl, alkoxy, dị vòng, heteroaryl, C_{6-14} aryl, hoặc amino, trong đó amino này có thể tùy ý được thế bằng $-C(O)C_{1-8}$ alkyl hoặc C_{1-8} alkyl; và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;

bao gồm việc cho hợp chất có công thức:



trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R^{50} là C_{1-8} alkyl; và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;

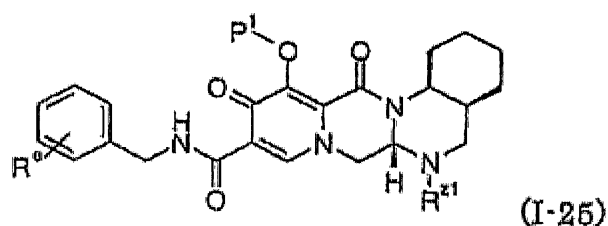
ngưng tụ với hợp chất có công thức:



trong đó R^z là C_{1-8} alkyl; và R^{z1} là hydro, C_{3-6} xycloalkyl, dị vòng, hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, C_{3-6} xycloalkyl, alkoxy, dị vòng, heteroaryl, C_{6-14} aryl, hoặc amino, trong đó amino này có thể tùy ý được thế bằng $-C(O)C_{1-8}$ alkyl hoặc C_{1-8} alkyl;

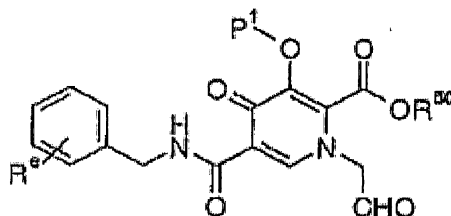
để tạo ra hợp chất có công thức (I-24b).

(46) Quy trình điều chế hợp chất raxemic có công thức (I-25):



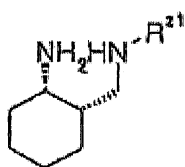
trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R^{z1} là hydro, C_{3-6} xycloalkyl, dị vòng, hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, C_{3-6} xycloalkyl, alkoxy, dị vòng, heteroaryl, C_{6-14} aryl, hoặc amino, trong đó amino này có thể tùy ý được thế bằng $-C(O)C_{1-8}$ alkyl hoặc C_{1-8} alkyl; và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;

bao gồm việc cho hợp chất có công thức:



trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; và R^{50} là C_{1-8} alkyl; và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;

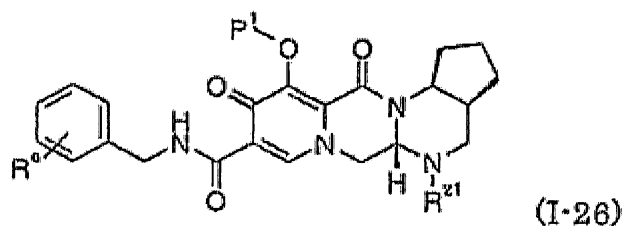
ngưng tụ với hợp chất raxemic có công thức:



trong đó R^{z1} là hydro, C_{3-6} xycloalkyl, dị vòng, hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, C_{3-6} xycloalkyl, alkoxy, dị vòng, heteroaryl, C_{6-14} aryl, hoặc amino, trong đó amino này có thể tùy ý được thế bằng $-C(O)C_{1-8}$ alkyl hoặc C_{1-8} alkyl;

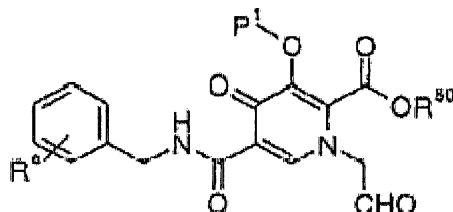
để tạo ra hợp chất raxemic có công thức (I-25).

(47) Quy trình điều chế hợp chất raxemic có công thức (I-26):



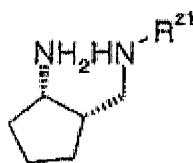
trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R^{z1} là hydro, C_{3-6} xycloalkyl, dị vòng, hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, C_{3-6} xycloalkyl, alkoxy, dị vòng, heteroaryl, C_{6-14} aryl, hoặc amino, trong đó amino này có thể tùy ý được thế bằng $-C(O)C_{1-8}$ alkyl hoặc C_{1-8} alkyl; và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;

bao gồm việc cho hợp chất có công thức:



trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R^{50} là C_{1-8} alkyl; và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;

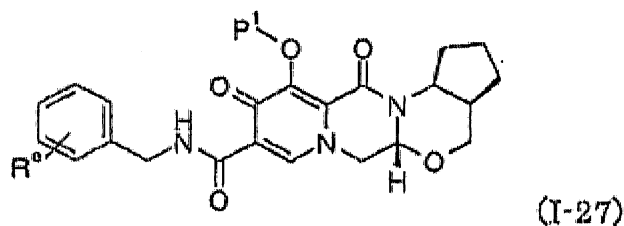
ngưng tụ với hợp chất raxemic có công thức:



trong đó R^{z1} là hydro, C_{3-6} cycloalkyl, dị vòng, hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, C_{3-6} cycloalkyl, alkoxy, dị vòng, heteroaryl, C_{6-14} aryl, hoặc amino, trong đó amino này có thể tùy ý được thế bằng $-C(O)C_{1-8}$ alkyl hoặc C_{1-8} alkyl;

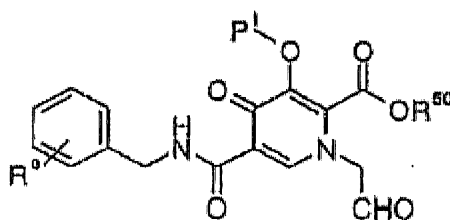
để tạo ra hợp chất raxemic có công thức (I-26).

(48) Quy trình điều chế hợp chất raxemic có công thức (I-27):



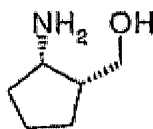
trong đó R^e là halogen; và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;

bao gồm việc cho hợp chất có công thức:



trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R^{50} là C_{1-8} alkyl; và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;

ngưng tụ với hợp chất raxemic có công thức:



để tạo ra hợp chất raxemic có công thức (I-27).

(49). Hợp chất có công thức (I-20a) được mô tả trong phần (36) nêu trên, hợp chất có công thức (I-20b) được mô tả trong phần (37) nêu trên, hợp chất có công thức (I-21a) được mô tả trong phần (38) nêu trên, hợp chất có

công thức (I-21b) được mô tả trong phần (39) nêu trên, hợp chất có công thức (I-22a) được mô tả trong phần (40) nêu trên, hợp chất có công thức (I-22b) được mô tả trong phần (41) nêu trên, hợp chất có công thức (I-23a) được mô tả trong phần (42) nêu trên, hợp chất có công thức (I-23b) được mô tả trong phần (43) nêu trên, hợp chất có công thức (I-24a) được mô tả trong phần (44) nêu trên, hợp chất có công thức (I-24b) được mô tả trong phần (45) nêu trên, hợp chất có công thức (I-25) được mô tả trong phần (46) nêu trên, hợp chất có công thức (I-26) được mô tả trong phần (47) nêu trên, hoặc hợp chất có công thức (I-27) được mô tả trong phần (48) nêu trên, hoặc muối được dụng của chúng.

(50) Hợp chất có công thức (I-20a) được mô tả trong phần (36) nêu trên, hợp chất có công thức (I-20b) được mô tả trong phần (37) nêu trên, hợp chất có công thức (I-21a) được mô tả trong phần (38) nêu trên, hợp chất có công thức (I-21b) được mô tả trong phần (39) nêu trên, hợp chất có công thức (I-22a) được mô tả trong phần (40) nêu trên, hợp chất có công thức (I-22b) được mô tả trong phần (41) nêu trên, hợp chất có công thức (I-23a) được mô tả trong phần (42) nêu trên, hợp chất có công thức (I-23b) được mô tả trong phần (43) nêu trên, hợp chất có công thức (I-24a) được mô tả trong phần (44) nêu trên, hợp chất có công thức (I-24b) được mô tả trong phần (45) nêu trên, hợp chất có công thức (I-25) được mô tả trong phần (46) nêu trên, hợp chất có công thức (I-26) được mô tả trong phần (47) nêu trên, hoặc hợp chất có công thức (I-27) được mô tả trong phần (48) nêu trên, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó mỗi nhóm P^1 là hydro.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, muối hoặc solvat được dụng của nó, cụ thể là chất kháng HIV.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế integraza và/hoặc hoạt tính ức chế sự phát triển tế bào chống lại virus, cụ thể là HIV. Do đó, chúng có thể được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh khác nhau qua trung gian

integraza hoặc bệnh nhiễm virus (ví dụ bệnh AIDS). Hơn nữa, sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của chúng, hoặc raxemat.

Các thuật ngữ được sử dụng ở đây được giải thích dưới đây. Mỗi thuật ngữ, riêng rẽ hoặc phối hợp với các thuật ngữ khác, có nghĩa như sau.

“Alkylen thấp” nghĩa là alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon như metylen, etylen, trimetylen, n-propylen, tetrametylen, etyletylen, pentametylen, hoặc hexametylen, tốt hơn là alkylen mạch thẳng có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon như metylen, etylen, trimetylen, và tetrametylen, tốt hơn nữa là metylen hoặc etylen,

“Alkenylen thấp” nghĩa là alkenylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon, bao gồm các nhóm “alkylen thấp” nêu trên có một hoặc nhiều liên kết đôi, như vinylen, propylen, hoặc butenylen, tốt hơn là alkenylen mạch thẳng có từ 2 đến 3 nguyên tử cacbon như vinylen hoặc propylen.

“Alkyl thấp” nghĩa là alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon như metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, t-butyl, iso-butyl, sec-butyl, n-pentyl, và n-hexyl, và được ưu tiên là alkyl có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, được ưu tiên là metyl, etyl hoặc n-propyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, n-hexyl, isohexyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, và n-desyl, tốt hơn là alkyl thấp có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là alkyl thấp có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon như metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, n-hexyl, và isohexyl.

Khi alkyl thấp được ngắt mạch bằng “-N=” hoặc “=N-”, thì alkyl thấp có thể có liên kết đôi để tạo thành $-\text{CH}_2-\text{N}=\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}_3$, v.v..

“Alkenyl” nghĩa là alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon, chứa nhóm “alkyl” nêu trên, có một hoặc nhiều liên kết đôi, như vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1,3-

butadienyl, và 3-metyl-2-butenyl, tốt hơn là alkenyl có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon, và tốt hơn nữa là alkenyl có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon.

“Alkenyloxy thấp” nghĩa là oxy gắn với nhóm alkenyl thấp nêu trên, như vinyloxy, 1-propenyloxy, 2-propenyloxy, 1-butenyloxy, 2-butenyloxy, 3-butenyloxy, 1,3-butadienyloxy, và 3-metyl-2-butenyloxy.

“Xycloalkyl” nghĩa là vòng hydrocacbon no có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopentyl, và xyclooctyl, tốt hơn là C₃-C₆ xycloalkyl.

“Xycloalkyl-alkyl thấp” nghĩa là alkyl thấp được thế bằng nhóm xycloalkyl nêu trên, như xyclopropylmetyl, xyclopropyletyl, xyclobutylmetyl, xyclopentylmetyl, xyclohexylmetyl, và xyclohexyletyl, và tốt hơn là C₃-C₆ xycloalkyl-alkyl thấp.

“Aryl” nghĩa là nhóm hydrocacbon thơm đơn vòng (ví dụ phenyl) và hydrocacbon đa vòng (ví dụ 1-naphtyl, 2-naphtyl, 1-anthryl, 2-anthryl, 9-anthryl, 1-phenanthryl, 2-phenanthryl, 3-phenanthryl, 4-phenanthryl, 9-phenanthryl), tốt hơn là phenyl hoặc naphtyl (ví dụ 1-naphtyl, 2-naphtyl).

“Aralkyl” hoặc “aryl-alkyl thấp” nghĩa là alkyl thấp nêu trên được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm aryl nêu trên, như benzyl, diphenylmetyl, triphenylmetyl, phenetyl, 1-naptylmetyl, 2-naptylmetyl, tốt hơn là benzyl.

“Aryloxy” nghĩa là oxy gắn với nhóm aryl nêu trên, như 1-naphtyloxy, 2-naphtyloxy, 1-anthryloxy, 2-anthryloxy, 9-anthryloxy, 1-phenanthryloxy, 2-phenanthryloxy, 3-phenanthryloxy, 4-phenanthryloxy, và 9-phenanthryloxy, tốt hơn là phenyloxy hoặc naphtyloxy (ví dụ 1-naphtyloxy, 2-naphtyloxy).

“Nhóm dị vòng” nghĩa là “nhân dị vòng” hoặc “heteroaryl”.

“Nhân dị vòng” nghĩa là vòng không thơm có ít nhất một trong số các nguyên tử N, O và/hoặc S trong vòng và có thể liên kết ở vị trí có thể được thế bất kỳ, tốt hơn là vòng có từ 5 đến 7 cạnh, như 1-pyrollyl, 2-pyrollyl, 3-pyrollyl, 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl, 3-pyrolidinyl, 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-

imidazolyl, 1-imidazolidinyl, 2-imidazolidinyl, 4-imidazolidinyl, 1-pyrazolinyl, 3-pyrazolinyl, 4-pyrazolinyl, 1-pyrazolidinyl, 3-pyrazolidinyl, 4-pyrazolidinyl, piperidino, 2-piperidyl, 3-piperidyl, 4-piperidyl, 1-piperadinyl, 2-piperadinyl, 2-morpholinyl, 3-morpholinyl, morpholino, và tetrahydropyranyl. Vòng không thơm này là vòng no hoặc không no.

“Heteroaryl” nghĩa là vòng kiểu dị vòng một vòng thơm hoặc vòng kiểu dị vòng thơm ngưng tụ.

“Vòng kiểu dị vòng thơm một vòng” nghĩa là vòng thơm có từ 5 đến 8 cạnh, chứa từ 1 đến 4 nguyên tử O, S, P và/hoặc N và có thể được liên kết ở vị trí có thể được thế bất kỳ.

“Vòng kiểu dị vòng thơm ngưng tụ” nghĩa là nhóm trong đó vòng thơm chứa từ 1 đến 4 nguyên tử O, S, P và/hoặc N được ngưng tụ với từ 1 đến 4 vòng thơm có từ 5 đến 8 cạnh hoặc các nhân dị vòng thơm có từ 5 đến 8 cạnh khác.

Các ví dụ về “heteroaryl” bao gồm furyl (ví dụ 2-furyl, 3-furyl), thienyl (ví dụ 2-thienyl, 3-thienyl), pyrolyl (ví dụ 1-pyrolyl, 2-pyrolyl, 3-pyrolyl), imidazolyl (ví dụ 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl), pyrazolyl (ví dụ 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl), triazolyl (ví dụ 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazolo-3-yl, 1,2,4-triazolyl-yl), tetrazolyl (ví dụ 1-tetrazolyl, 2-tetrazolyl, 5-tetrazolyl), oxazolyl (ví dụ 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl), isoxazolyl (ví dụ 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl), thiazolyl (ví dụ 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl), thiadiazolyl, isothiazolyl (ví dụ 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 5-isothiazolyl), pyridyl (ví dụ 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl), pyridazinyl (ví dụ 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl), pyrimidinyl (ví dụ 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl), furazanyl (ví dụ 3-furazanyl), pyrazinyl (ví dụ 2-pyrazinyl), oxadiazolyl (ví dụ 1,3,4-oxadiazol-2-yl), benzofuryl (ví dụ 2-benzo[b]furyl, 3-benzo[b]furyl, 4-benzo[b]furyl, 5-benzo[b]furyl, 6-benzo[b]furyl, 7-benzo[b]furyl), benzothienyl (ví dụ 2-benzo[b]thienyl, 3-benzo[b]thienyl, 4-benzo[b]thienyl, 5-benzo[b]thienyl, 6-benzo[b]thienyl, 7-benzo[b]thienyl), benzoimidazolyl

(ví dụ 1-benzoimidazolyl, 2-benzoimidazolyl, 4-benzoimidazolyl, 5-benzoimidazolyl), dibenzofuryl, benzooxazolyl, quinoxaliny (ví dụ 2-quinoxaliny, 5-quinoxaliny, 6-quinoxaliny), xinnoliny (ví dụ 3-xinnoliny, 4-xinnoliny, 5-xinnoliny, 6-xinnoliny, 7-xinnoliny, 8-xinnoliny), quinazoliny (ví dụ 2-quinazoliny, 4-quinazoliny, 5-quinazoliny, 6-quinazoliny, 7-quinazoliny, 8-quinazoliny), quinolyl (ví dụ 2-quinolyl, 3-quinolyl, 4-quinolyl, 5-quinolyl, 6-quinolyl, 7-quinolyl, 8-quinolyl), phthalaziny (ví dụ 1-phthalaziny, 5-phthalaziny, 6-phthalaziny), isoquinolyl (ví dụ 1-isoquinolyl, 3-isoquinolyl, 4-isoquinolyl, 5-isoquinolyl, 6-isoquinolyl, 7-isoquinolyl, 8-isoquinolyl), puriny, pteridiny (ví dụ 2-pteridiny, 4-pteridiny, 6-pteridiny, 7-pteridiny), carbazolyl, phenanthridiny, acridiny (ví dụ 1-acridiny, 2-acridiny, 3-acridiny, 4-acridiny, 9-acridiny), indolyl (ví dụ 1-indolyl, 2-indolyl, 3-indolyl, 4-indolyl, 5-indolyl, 6-indolyl, 7-indolyl), isoindolyl, phenandiny (ví dụ 1-phenandiny, 2-phenandiny) hoặc phenothiadiny (ví dụ 1-phenothiadiny, 2-phenothiadiny, 3-phenothiadiny, 4-phenothiadiny).

“Dị vòng” nghĩa là vòng mà có thể dẫn đến nhóm dị vòng nêu trên.

“Nhóm dị vòng alkyl thấp” hoặc “dị vòng alkyl thấp” nghĩa là alkyl thấp được thế bằng nhóm dị vòng nêu trên.

“Nhóm dị vòng-oxy” hoặc “dị vòng-oxy” nghĩa là nguyên tử oxy gắn với nhóm dị vòng nêu trên.

“Nhóm dị vòng-cacbonyl” hoặc “dị vòng-cacbonyl” nghĩa là cacbonyl gắn với nhóm dị vòng nêu trên.

“Alkoxy thấp” hoặc “alkoxy” nghĩa là nguyên tử oxy gắn với alkyl thấp nêu trên, như metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, tert-butoxy.

“Alkylcacbonyl thấp”, “xycloalkylcacbonyl”, “xycloalkyl-alkylcacbonyl thấp”, “alkoxycacbonyl thấp”, “arylcacbonyl”, “aryl-alkylcacbonyl thấp”, “aryloxcacbonyl”, “dị vòng-cacbonyl”, “dị vòng-

alkylcacbonyl thấp”, và “dị vòng-oxy-cacbonyl”, mỗi nhóm nghĩa là cacbonyl tương ứng gắn với các nhóm “alkyl thấp”, “xycloalkyl”, “xycloalkyl-alkyl thấp”, “alkoxy thấp”, “aryl”, “aryl alkyl thấp”, “aryloxy”, “dị vòng”, “dị vòng-alkyl thấp”, và “dị vòng-oxy”.

Khi (các) nhóm thế có mặt trên “alkyl thấp tùy ý được thế”, “xycloalkyl tùy ý được thế”, “xycloalkyl-alkyl thấp tùy ý được thế”, “alkenyl thấp tùy ý được thế”, “alkoxy thấp tùy ý được thế”, “aryl tùy ý được thế”, “aryl-alkyl thấp tùy ý được thế”, “aryloxy tùy ý được thế”, “aryloxy-alkyl thấp tùy ý được thế”, “dị vòng tùy ý được thế”, “nhóm dị vòng tùy ý được thế”, “dị vòng-alkyl thấp tùy ý được thế”, “dị vòng-oxy tùy ý được thế”, “alkenyloxy thấp tùy ý được thế”, “alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế”, “xycloalkylcacbonyl tùy ý được thế”, “xycloalkyl-alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế”, “alkoxycacbonyl thấp tùy ý được thế”, “arylcacbonyl tùy ý được thế”, “aryl-alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế”, “aryloxycacbonyl tùy ý được thế”, “dị vòng-cacbonyl tùy ý được thế”, “dị vòng-alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế”, “dị vòng-oxycacbonyl tùy ý được thế”, “alkylen thấp tùy ý được thế”, “alkenylen thấp tùy ý được thế”, “gốc axit phosphoric tùy ý được thế”, “vòng cacbon tùy ý được thế” hoặc “dị vòng tùy ý được thế”, mỗi nhóm có thể được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ Nhóm thế B ở vị trí bất kỳ.

Các ví dụ về Nhóm thế B bao gồm hydroxy, carboxy, halogen (F, Cl, Br, I), halo alkyl thấp (ví dụ CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CCl_3), halo alkoxy thấp (ví dụ OCF_3 , OCH_3CF_3 , OCH_2CCl_3), alkyl thấp (ví dụ metyl, etyl, isopropyl, tert-butyl), alkenyl thấp (ví dụ vinyl), alkynyl thấp (ví dụ etynyl), xycloalkyl (ví dụ xyclopropyl), xycloalkenyl (ví dụ xyclopropenyl), alkoxy thấp (ví dụ metoxy, etoxy, propoxy, butoxy), alkenyloxy thấp (ví dụ vinyloxy, alyloxy), alkoxycacbonyl thấp (ví dụ metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl), nitro, nitroso, amino tùy ý được thế (ví dụ alkylamino (ví dụ metylamino, etylamino, dimethylamino), axylamino (ví dụ axetylamin, benzoylamino), aralkylamino (ví dụ benzylamino, tritylamino), hydroxyamino), azido, aryl (ví dụ phenyl), aralkyl (ví dụ benzyl), xyano,

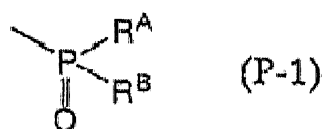
isoxyno, isoxyanat, thioxyanat, isothioxyanat, mercapto, alkylthio (ví dụ metylthio), alkylsulfonyl (ví dụ metansulfonyl, etansulfonyl), alkylsulfonylamino tùy ý được thế (ví dụ metansulfonylamino, etansulfonylamino, N-metylsulfonyl-N'-metylamino), carbamoyl tùy ý được thế (ví dụ alkylcarbamoyl (ví dụ metylcarbamoyl, etylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl)), sulfamoyl, axyl (ví dụ formyl, axetyl), formyloxy, haloformyl, oxal, thioformyl, thiocarboxy, dithiocarboxy, thiocarbamoyl, sulfinio, sulfo, sulfoamino, hydrazino, azido, ureido, amizino, guanidino, phthalimit, oxo, gốc axit phosphoric, alkyl thấp được thế bằng gốc axit phosphoric và có thể được ngắt mạch bằng (các) nhóm dị nguyên tử, aryl được thế bằng gốc axit phosphoric, aralkyl được thế bằng gốc axit phosphoric, hydroxyl alkyl thấp, tốt hơn là hydroxy, carboxy, halogen (F, Cl, Br, I), halo alkyl thấp (ví dụ CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CCl_3), halo alkoxy thấp (ví dụ OCF_3 , OCH_2CF_3 , OCH_2CCl_3), alkyl thấp (ví dụ metyl, etyl, isopropyl, tert-butyl), alkoxy thấp (ví dụ metoxy, etoxy, propoxy, butoxy), amino tùy ý được thế (ví dụ alkylamino (ví dụ metylamino, etylamino, dimetylamino), oxo, hoặc gốc axit phosphoric.

Các ví dụ về nhóm thế của “amino tùy ý được thế” hoặc “carbamoyl tùy ý được thế” bao gồm mono- hoặc di-alkyl thấp, alkylcacbonyl thấp, alkylsulfonyl thấp, alkyl thấp tùy ý được thế (ví dụ metyl, etyl, isopropyl, benzyl, carbamoylalkyl (ví dụ carbamoylmetyl), mono- hoặc di-alkylcarbamoyl thấp-alkyl thấp (ví dụ dimethylcarbamoyletyl), hydroxyl alkyl thấp, dị vòng alkyl thấp (ví dụ morpholinoetyl, tetrahydropyranyletyl), alkoxycacbonyl alkyl thấp (ví dụ etoxycacbonylmetyl, etoxycacbonyletyl), mono- hoặc di-alkylamino thấp-alkyl thấp (ví dụ dimetylaminoetyl), alkoxy thấp-alkyl thấp (ví dụ metoxyetyl, etoxymetyl, etoxyetyl, isopropoxyetyl), axyl (ví dụ formyl, alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế (ví dụ axetyl, propionyl, butyl, isobutyl, valeryl, isovaleryl, pivaroyl, hexanoyl, octanoyl, metoxyetylcacbonyl, 2,2,2-trifloetylcacbonyl, etoxycacbonylmetylcacbonyl), alkoxy thấp-alkylcacbonyl thấp (ví dụ metoxyetylcacbonyl), alkylcarbamoyl thấp alkylcacbonyl thấp (ví dụ metylcarbamoyletylcacbonyl),

alkoxycarbonylaxetyl), arylcarbonyl tùy ý được thế (ví dụ benzoyl, toloyl), aralkyl tùy ý được thế (ví dụ benzyl, 4-flobenzyl), hydroxy, alkylsulfonyl thấp tùy ý được thế (ví dụ metansulfonyl, etansulfonyl, isopropylsulfonyl, 2,2,2-trifloetansulfonyl, benzylsulfonyl, metoxyetylulfonyl), alkyl thấp, hoặc arylsulfonyl tùy ý được thế bằng halogen (ví dụ benzensulfonyl, toluensulfonyl, 4-flobenzensulfonyl, flobenzensulfonyl), xycloalkyl (ví dụ xyclopropyl), aryl tùy ý được thế bằng alkyl thấp (ví dụ phenyl, trityl), alkylamino thấp-sulfonyl (ví dụ metylaminosulfonyl, dimethylaminosulfonyl), alkylamino thấp-carbonyl (ví dụ dimethylaminocarbonyl), alkoxycarbonyl thấp (ví dụ etoxycarbonyl), xycloalkylcarbonyl (ví dụ xyclopropylcarbonyl, xyclohexylcarbonyl), sulfamoyl tùy ý được thế (ví dụ sulfamoyl, metylsulfamoyl, dimethylsulfamoyl), alkylcarbonyl thấp-amino (ví dụ metylcarbonylamino), dị vòng (ví dụ morpholino, tetrahydropyranyl), amino tùy ý được thế (ví dụ mono- hoặc di-alkylamino (ví dụ dimethylamino), formylamino.

Về nhóm amino của “amino tùy ý được thế”, “carbamoyl tùy ý được thế”, hoặc “carbamoylcarbonyl tùy ý được thế”, hai nhóm thế trên amino cùng với nguyên tử N liên kế có thể tạo thành dị vòng chứa N tùy ý chứa S và/hoặc O trong vòng (tốt hơn là vòng có từ 5 đến 7 cạnh hoặc vòng no) và tùy ý được thế bằng oxo hoặc hydroxy. Nguyên tử S tùy ý trong vòng có thể được thế bằng oxo. Tốt hơn, nếu dị vòng chứa N là vòng có 5 hoặc 6 cạnh như piperadiny, piperidino, morpholino, pyrrolidino, 2-oxopiperidino, 2-oxopyrrolidino, 4-hydroxymorpholino.

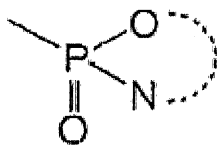
“Gốc axit phosphoric” nghĩa là nhóm được thể hiện bằng công thức - $\text{PO}(\text{OH})_2$. “Gốc axit phosphoric tùy ý được thế” nghĩa là gốc axit phosphoric trong đó phần OH và/hoặc nguyên tử hydro của OH tùy ý được thế bằng gốc axit phosphoric, tốt hơn là được thể hiện bằng công thức:



trong đó, mỗi nhóm R^A và R^B độc lập là OR^C hoặc $NR^D R^E$, trong đó mỗi nhóm R^C , R^D và R^E độc lập là hydro, alkyl thấp tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, nhóm dị vòng tùy ý được thế, hoặc R^D và R^E cùng với nguyên tử N liên kề có thể tạo thành dị vòng tùy ý được thế (tốt hơn là vòng có từ 5 đến 6 cạnh) hoặc R^A và R^B cùng với nguyên tử P liên kề có thể tạo thành dị vòng tùy ý được thế (tốt hơn là vòng có từ 5 đến 6 cạnh),

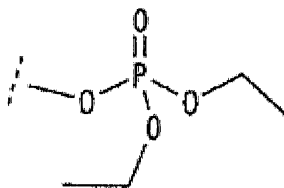
Tốt hơn, nếu R^A và R^B cùng là OR^C , hoặc một nhóm trong số chúng là OR^C và nhóm còn lại là $NR^D R^E$. Tốt hơn, nếu mỗi nhóm R^C , R^D và R^E độc lập là alkyl thấp (ví dụ metyl, etyl).

Dị vòng tùy ý được thế được tạo thành bởi R^A và R^B cùng với nguyên tử P liên kề có thể có cấu trúc dưới đây:

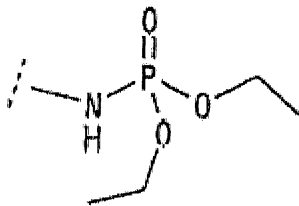


trong đó, đường nét đứt nghĩa là phần của vòng.

Tốt hơn, nếu hydroxy được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế là hydroxy được thế bằng gốc axit phosphoric được thế bằng dialkyl thấp, và tốt hơn nữa là nhóm có công thức:



Tốt hơn, nếu amino được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế là amino được thế bằng gốc axit phosphoric được thế bằng dialkyl thấp, và tốt hơn nữa là nhóm có công thức:



Các phương án được ưu tiên

R^1 là hydro hoặc alkyl thấp, tốt hơn là hydro.

X là liên kết đơn, nhóm dị nguyên tử được chọn từ O, S, SO, SO_2 và NH (sau đây gọi là “M”), hoặc alkylen thấp hoặc alkenylen thấp, mỗi nhóm có thể được ngắt mạch bởi dị nguyên tử. Thuật ngữ “được ngắt mạch” nghĩa là các trường hợp sau:

- 1) nhóm dị nguyên tử có mặt giữa các nguyên tử cacbon tạo thành alkylen hoặc alkenylen;
- 2) nhóm dị nguyên tử được gắn với nguyên tử N của nhóm carbamoyl liền kề với X;
- 3) nhóm dị nguyên tử được gắn với R^2 liền kề với X,

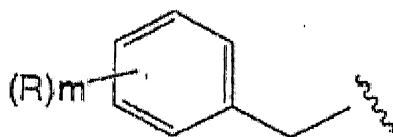
Nhóm dị nguyên tử (M) có thể là giống hoặc khác nhau, và một hoặc nhiều nguyên tử. Các ví dụ về nhóm alkylen thấp được ngắt mạch bởi nhóm dị nguyên tử bao gồm $-M-CH_2-$, $-CH_2-M-CH_2-$, $-CH_2-M-$, và $-CH_2-M-M-CH_2-$.

Tốt hơn, nếu X là nhóm đệm chứa từ 1 đến 3 nguyên tử liên kết. Tốt hơn nữa, nếu X là alkylen thấp hoặc alkenylen thấp, mỗi nhóm có thể được ngắt mạch bởi nhóm dị nguyên tử, hoặc O. Tốt nhất nếu X là C_{1-3} alkylen, C_{2-3} alkenylen, hoặc O. Cụ thể, được ưu tiên nếu X là metylen hoặc O.

R^2 là aryl tùy ý được thế, tốt hơn là phenyl. Nhóm thế trên aryl, giống hoặc khác nhau, với số lượng từ 1 đến 3, tốt hơn là 1 đến 2 nhóm thế, tốt hơn là bao gồm halogen, hydroxy, amino, alkylamino thấp, xyano, carboxy, formyl, oxo, alkyl thấp, alkoxy thấp, alkyl thấp-thio, carbamoyl, và alkylcarbamoyl thấp, và Nhóm thế S1: gốc axit phosphoric tùy ý được thế,

aryl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aralkyl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, hydroxyl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, amino được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, alkyl thấp được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế (alkyl thấp này có thể được ngắt mạch bằng (các) nhóm dị nguyên tử được chọn từ O, S, SO, SO₂, NR⁵ (R⁵ độc lập được chọn từ cùng một nhóm thế đối với R⁴), -N= và =N-), alkoxy thấp-alkyl thấp, amino alkyl thấp tùy ý được thế bằng mono- hoặc di-alkyl thấp, alkyl thấp được halogen hoá, alkoxy thấp, carbamoyl tùy ý được thế bằng mono- hoặc di-alkyl thấp, alkylsulfonylamino thấp tùy ý được thế, alkoxy thấp được halogen hoá, hydroxyl alkyl thấp), tốt hơn nữa là halogen, hydroxy, amino, xyano, alkyl thấp, alkoxy thấp hoặc Nhóm thế S1, và được ưu tiên nhất là halogen (ví dụ F) và/hoặc nhóm được chọn từ Nhóm thế S1. Tốt hơn, nếu nhóm thế trên aryl ở vị trí 4. Tốt hơn nữa nếu R² là phenyl hoặc phenyl được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen, và tốt nhất là 4-halogenophenyl (ví dụ 4-F-phenyl). Theo phương án khác, tốt hơn nếu R² là phenyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R nêu trên.

Trong tất cả các hợp chất theo sáng chế, tốt hơn nếu cấu trúc “-X-R²” được thể hiện bằng công thức dưới đây:



mỗi nhóm R độc lập là nhóm được chọn từ halogen và Nhóm thế S1.

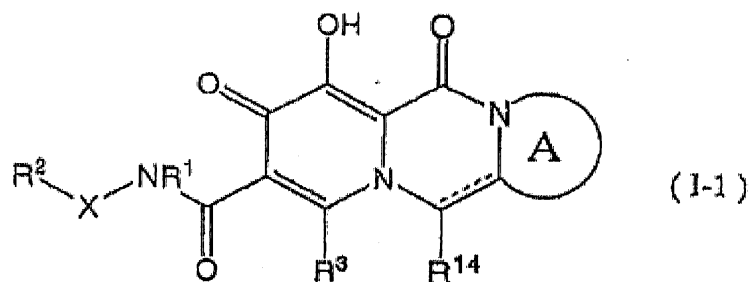
Nhóm thế S1: gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aryl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aralkyl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, hydroxyl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, amino được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, alkyl thấp được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế (nhóm alkyl thấp này có thể được ngắt mạch bởi (các) nhóm dị nguyên tử được chọn từ CO, O, S, SO, SO₂, NR^a (R^a là hydro hoặc alkyl thấp), -N= và =N-), alkoxy thấp-alkyl thấp, amino-alkyl thấp tùy ý được thế (nhóm thế: mono- hoặc di-alkyl thấp, alkylcarbonyl

thấp, hoặc alkylsulfonyl thấp), alkyl thấp được halogen hoá, alkoxy thấp, carbamoyl tùy ý được thế (nhóm thế: mono- hoặc di-alkyl thấp, alkylcacbonyl thấp, hoặc alkylsulfonyl thấp), alkylsulfonylamino thấp tùy ý được thế, alkoxy thấp được halogen hoá, và hydroxyl alkyl thấp.

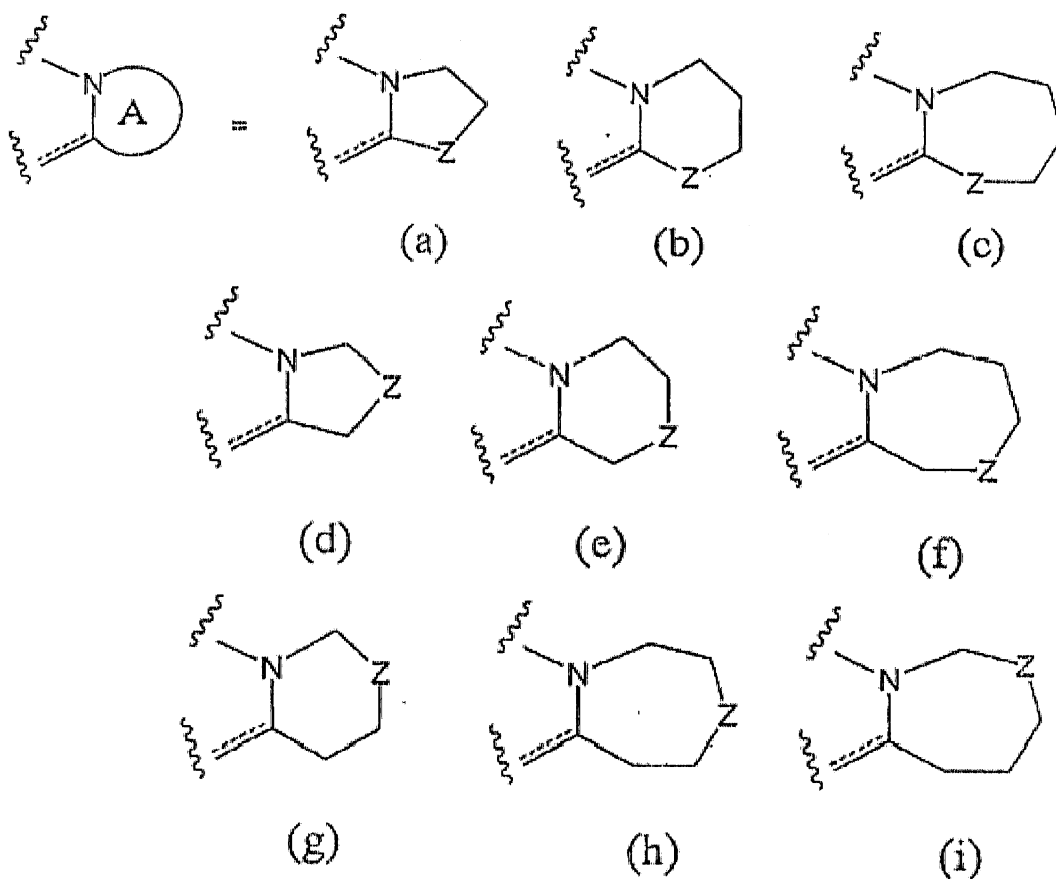
m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3, tốt hơn là 0 hoặc từ 1 đến 2. Khi m bằng 1, thì tốt hơn nếu R là halogen. Khi m bằng 2, thì tốt hơn nữa nếu R là nhóm giống hoặc khác nhau được chọn từ halogen, alkyl thấp, alkoxy thấp, alkoxy thấp-alkyl thấp, alkyl thấp được halogen hoá, alkoxy thấp được halogen hoá, alkylsulfonylamino thấp, carbamoyl, và alkylcarbamoyl thấp. Tốt hơn nữa, nếu R là 2 nguyên tử halogen, hoặc halogen và một nhóm khác. Tốt hơn, nếu R có mặt ở vị trí 4 và vị trí khác tùy ý của vòng benzen.

R^3 có thể là nhóm thế khác mà không gây ra tác dụng tiêu cực đến hoạt tính dược lý, bao gồm hydro, halogen, hydroxy, alkyl thấp tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, alkenyl thấp tùy ý được thế, alkoxy thấp tùy ý được thế, alkenyloxy thấp tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, nhóm dị vòng tùy ý được thế, dị vòng-oxy tùy ý được thế, và amino tùy ý được thế. Các ví dụ về nhóm thế “tùy ý được thế” bao gồm halogen, hydroxy, amino, alkylamino thấp, xyano, carboxy, formyl, oxo, alkyl thấp, alkoxy thấp, alkyl thio thấp, carbamoyl, alkylcarbamoyl thấp, aryl, nhóm dị vòng, alkylcacbonyl thấp, alkylcacbonyloxy thấp, alkoxycacbonyl thấp, alkyl thấp được halogen hoá, alkoxy thấp được halogen hoá, và tốt hơn là halogen, hydroxy, amino, alkylamino thấp, alkyl thấp, và alkoxy thấp. Tốt hơn, nếu R^3 là hydro, halogen, hydroxy, alkyl thấp, alkenyl thấp, alkoxy thấp, alkenyloxy thấp hoặc amino tùy ý được thế, và tốt nhất là hydro hoặc alkyl thấp (ví dụ metyl), đặc biệt là hydro.

Z^2 là C, CH, alkylen thấp tùy ý được thế, alkenylen thấp v.v., và Z^2 và R^4 của Z^1 cùng tạo thành vòng, bằng cách đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất ba vòng có công thức (I-1) hoặc (I-11) thể hiện dưới đây, hoặc dẫn xuất của chúng, hợp chất ba vòng.



Vòng A là dị vòng tùy ý được thể chứa ít nhất một nguyên tử N. Dị vòng là vòng có từ 5 đến 7 cạnh, tốt hơn nếu chứa từ 1 đến 3, tốt hơn nữa là từ 2 đến 3 nguyên tử trong số O, S và/hoặc N. Tốt hơn, nếu dị vòng được chọn từ dị vòng nêu trên. Chúng tùy ý chứa từ 1 đến 2 dị nguyên tử ở vị trí có thể bất kỳ. Một trong số các phương án được ưu tiên của vòng là vòng A tùy ý được thể thể hiện dưới đây.



Z là CH₂, O, S, SO, SO₂ hoặc NR¹⁹.

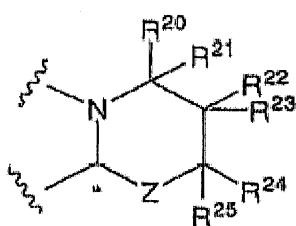
Tốt hơn, nếu vòng A là vòng (a), (b), hoặc (c).

Tốt hơn, nếu Z là O hoặc NR¹⁹.

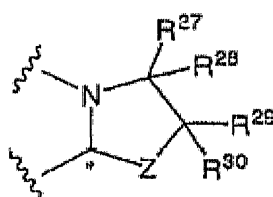
Nếu Z là NR¹⁹, các ví dụ về R¹⁹ bao gồm 1) hydro, 2) alkyl thấp tùy ý được thế (ví dụ nhóm thế là amino tùy ý được thế bằng mono- hoặc di-alkyl thấp; xycloalkyl, hydroxy; nhóm dị vòng tùy ý được thế (tốt hơn là vòng có từ 5 đến 7 cạnh, ví dụ, furyl, thienyl, thiazolyl, pyridyl, morpholino, imidazol; các ví dụ về nhóm thế bao gồm alkyl thấp, halogen); dị vòng-cacbonyl tùy ý được thế (tốt hơn, nếu dị vòng là vòng có từ 5 đến 7 cạnh, ví dụ, morpholinocacbonyl); phenyl tùy ý được thế (ví dụ nhóm thế là alkyl thấp, amino, alkylamino thấp, hydroxy, halogen, alkyl thấp được halogen hoá, alkoxy thấp, alkoxy thấp được halogen hoá, alkylthio thấp, alkylsulfonyl thấp), axetyl amino, carbamoyl, carbamoyl được thế bằng mono- hoặc di-alkyl thấp, alkylsulfonylamino thấp, alkoxy thấp, cacbonyl, halogen, thiol, alkylthio thấp), 3) alkenyl thấp, 4) axyl (ví dụ alkylcacbonyl thấp), 5) alkylsulfonyl thấp, R¹⁹ có thể được chọn từ Nhóm thế S2 thể hiện dưới đây.

Nhóm thế khác trên vòng A có thể được chọn từ R¹⁵ đến R¹⁸ hoặc Nhóm thế S2, tốt hơn là alkyl thấp. Các nhóm thế trên vòng A có thể tạo thành vòng ngưng tụ hoặc vòng spiro như nêu trên, bằng cách đó hợp chất có công thức (I) bao gồm hợp chất ba vòng.

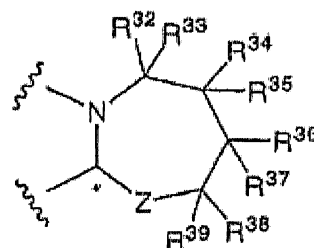
Tốt hơn nữa, nếu vòng A là vòng bất kỳ trong số các vòng dưới đây:



Z = O hoặc NR²⁶
(A-1)



Z = O hoặc NR³¹
(A-2)



Z = O hoặc NR⁴⁰
(A-3)

trong đó, các nhóm từ R²⁰ đến R⁴⁰ độc lập là nhóm được chọn từ Nhóm thế S2, hoặc hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm từ R²⁰ đến R⁴⁰, liên kết với cùng một nguyên tử cacbon, cùng với nguyên tử cacbon đó, có thể tạo thành vòng spiro, nghĩa là, vòng cacbon tùy ý được thế hoặc dị vòng tùy ý được thế, hoặc

mỗi tổ hợp (R^{20} và R^{22}), (R^{23} và R^{24}), (R^{25} và R^{26}), (R^{27} và R^{29}), (R^{30} và R^{31}), (R^{32} và R^{34}), (R^{35} và R^{36}), (R^{37} và R^{38}), và (R^{39} và R^{40}), cùng với nguyên tử bên cạnh, có thể tạo thành vòng cacbon tùy ý được thế hoặc dị vòng tùy ý được thế.

Nhóm thế S2: hydro, alkyl thấp tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, xycloalkyl-alkyl thấp tùy ý được thế, alkenyl thấp tùy ý được thế, alkoxy thấp tùy ý được thế, alkenyloxy thấp tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, aryl-alkyl thấp tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, dị vòng tùy ý được thế, dị vòng-alkyl thấp tùy ý được thế, dị vòng-oxy tùy ý được thế, hydroxy, amino tùy ý được thế, alkylcarbonyl thấp tùy ý được thế, xycloalkylcarbonyl tùy ý được thế, xycloalkyl-alkylcarbonyl thấp tùy ý được thế, alkoxy carbonyl thấp tùy ý được thế, arylcarbonyl tùy ý được thế, aryl-alkylcarbonyl thấp tùy ý được thế, aryloxy carbonyl tùy ý được thế, dị vòng-carbonyl tùy ý được thế, dị vòng-alkylcarbonyl thấp tùy ý được thế, dị vòng-oxycarbonyl tùy ý được thế, aminocarbonyl tùy ý được thế, gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aryl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aralkyl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, hydroxy được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, amino được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, hoặc alkyl thấp được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế (alkyl thấp có thể được ngắt mạch bằng (các) nhóm dị nguyên tử được chọn từ CO, O, S, SO, SO₂, NR⁵ (R^5 độc lập được chọn từ cùng một nhóm thế như R^4), -N= và =N-.

Hoá học lập thể của nguyên tử cacbon không đối xứng được ký hiệu bằng dấu * thể hiện cấu hình R hoặc S, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, tốt hơn nếu mỗi nhóm trong số từ R^{20} đến R^{40} là hydro, alkyl thấp tùy ý được thế (các ví dụ về nhóm thế: OH, alkoxy thấp, xycloalkyl, alkylthio thấp, alkylsulfonyl thấp, nhóm dị vòng, aryl, amino tùy ý được thế (các ví dụ về nhóm thế: alkyl thấp, axyl)), xycloalkyl, aryl tùy ý được thế (các ví dụ về nhóm thế: OH, alkyl thấp), và nhóm dị vòng tùy ý được thế.

Theo một phương án, tốt hơn nếu mỗi nhóm trong số từ R^{20} đến R^{25} , R^{27} đến R^{30} , và R^{32} đến R^{39} là hydro, C_{1-8} alkyl, C_{6-14} aryl, C_{1-8} alkyl, C_{6-14} aryl, hoặc alkoxy.

Theo một phương án, tốt hơn nếu mỗi nhóm trong số R^{26} , R^{31} , và R^{40} là hydro, C_{3-6} xycloalkyl, dị vòng, hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, C_{3-6} xycloalkyl, alkoxy, dị vòng, heteroaryl, C_{6-14} aryl, hoặc amino, trong đó amino này có thể tùy ý được thế bằng $-C(O)C_{1-8}$ alkyl hoặc C_{1-8} alkyl.

Ví dụ, các phương án được ưu tiên hơn được thể hiện dưới đây.

I) Khi vòng A là A-1, được ưu tiên nếu 1) Z là NR^{26} , và R^{26} và R^{24} cùng tạo thành dị vòng, và các nhóm còn lại là hydro; 2) Z là O hoặc NR^{26} , (R^{20} và R^{22}) hoặc (R^{23} và R^{24}) cùng tạo thành xycloalkyl mà được thế bằng phenyl, các nhóm còn lại là hydro hoặc alkyl thấp tùy ý được thế.

II) Khi vòng là A-2, được ưu tiên nếu 1) Z là O, R^{27} hoặc R^{28} là alkyl thấp, và các nhóm còn lại là hydro; 2) Z là NR^{31} và R^{30} và R^{31} cùng tạo thành dị vòng và các nhóm còn lại là hydro, hoặc R^{21} và R^{29} cùng tạo thành xycloalkyl và các nhóm còn lại là hydro; 3) Z là O, R^{27} và R^{29} cùng tạo thành xycloalkyl mà có thể được ngưng tụ với phenyl, và các nhóm còn lại là hydro.

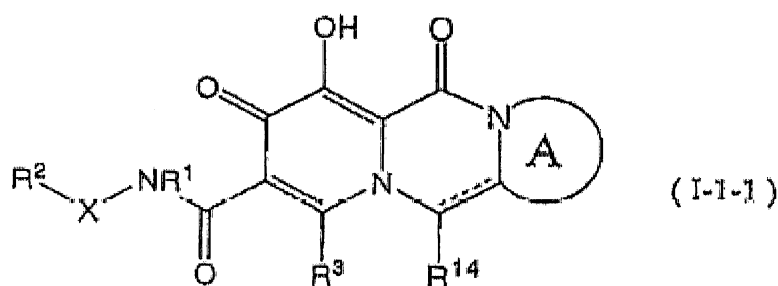
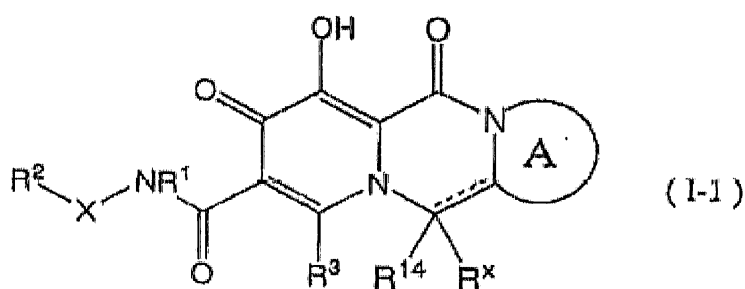
Mỗi nhóm R^{14} và R^x độc lập là hydro, alkyl thấp tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, xycloalkyl-alkyl thấp tùy ý được thế, alkenyl thấp tùy ý được thế, alkoxy thấp tùy ý được thế, alkenyloxy thấp tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, aryl-alkyl thấp tùy ý được thế, aryloxy tùy ý được thế, nhóm dị vòng tùy ý được thế, dị vòng-alkyl thấp tùy ý được thế, dị vòng-oxy tùy ý được thế, hydroxy, amino tùy ý được thế, alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế, xycloalkylcacbonyl tùy ý được thế, xycloalkyl-alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế, alkoxycacbonyl thấp tùy ý được thế, arylcacbonyl tùy ý được thế, aryl-alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế, aryloxcacbonyl tùy ý được thế, dị vòng-cacbonyl tùy ý được thế, dị vòng-alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế, dị vòng-oxycacbonyl tùy ý được thế, aminocacbonyl tùy ý được thế, gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aryl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aralkyl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, hydroxy tùy ý

được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, amino được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, hoặc alkyl thấp được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế (alkyl thấp có thể được ngắt mạch bằng (các) nhóm dị nguyên tử được chọn từ O, S, SO, SO₂, NR^a (R^a là hydro hoặc alkyl thấp), -N= và =N-).

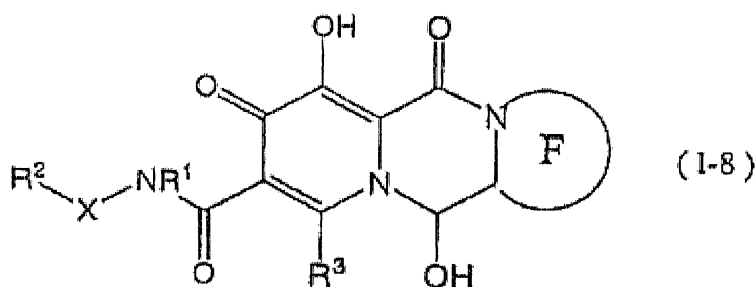
Tốt hơn, nếu mỗi nhóm R¹⁴ và R^x độc lập là hydro, hydroxyl, alkyl thấp tùy ý được thế (ví dụ, tốt hơn nếu nhóm thế là amino, alkylamino thấp, hydroxy, alkoxy thấp). Tốt hơn, nếu R¹⁴ và R^x là hydro.

Đường nét đứt trong hợp chất có công thức (I-1) thể hiện sự có mặt hoặc không có mặt của liên kết, với điều kiện khi đường nét đứt thể hiện sự có mặt của liên kết, thì R^x không có mặt.

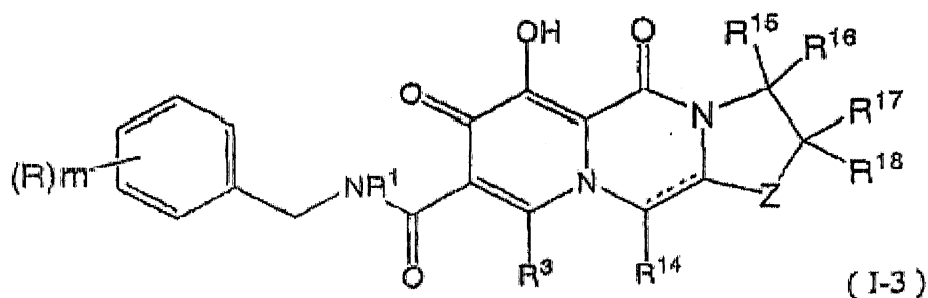
Hợp chất có công thức (I) bao gồm các hợp chất sau đây:



trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trên đây.



Vòng F nghĩa là cùng nhóm dị vòng như vòng A, tốt hơn là vòng có từ 5 đến 7 cạnh, và các nhóm thế trên vòng F là tương tự như các nhóm thế trên vòng A. Các ký hiệu khác là như được xác định trên đây.



trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trên đây; Z là O hoặc NR^{19} ; mỗi nhóm trong số các nhóm từ R^{15} đến R^{19} độc lập là hydro hoặc nhóm được chọn từ các nhóm thế S2 nêu trên, hoặc mỗi tổ hợp (R^{15} và R^{16}), (R^{17} và R^{18}), (R^{16} và R^{18}), và (R^{18} và R^{19}) cùng với (các) nguyên tử bên cạnh, có thể tạo thành vòng cacbon tùy ý được thế (tốt hơn là vòng có từ 5 đến 6 cạnh) hoặc dị vòng tùy ý được thế (tốt hơn là vòng có từ 5 đến 6 cạnh); hoặc mỗi tổ hợp (R^{15} và R^{16}) và (R^{17} và R^{18}) có thể cùng tạo thành oxo.

Tốt hơn, nếu hợp chất có công thức (I-3) là như sau.

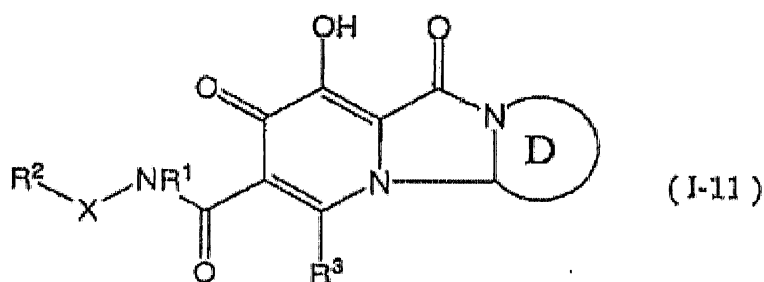
(1) R^1 là hydro; R^3 là hydro; m bằng 1 hoặc 2; R^{14} là hydro.

(2) m bằng 1 hoặc 2, mỗi nhóm R độc lập là halogen, alkyl thấp được halogen hoá, alkoxy thấp, alkoxy thấp được halogen hoá, alkoxy thấp-alkyl thấp, hydroxy-alkyl thấp, amino-alkyl thấp tùy ý được thế (nhóm thế là mono- hoặc di-alkyl thấp, alkylcarbonyl thấp, hoặc alkylsulfonyl thấp), carbamoyl tùy ý được thế (nhóm thế là mono- hoặc di-alkyl thấp, alkylcarbonyl thấp, hoặc alkylsulfonyl thấp), gốc axit phosphoric, aryl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aralkyl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế hoặc sulfonylamino tùy ý được thế bằng alkyl thấp; R^1 là hydro; R^3 là hydro; R^{14} là hydro, hydroxyl hoặc alkyl thấp tùy ý được

thế bằng mono- hoặc di-alkylamino thấp; Z là O hoặc NR^{13} (R^{10} là hydro hoặc alkyl thấp, alkoxy thấp-alkyl thấp, gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aryl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, aralkyl được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, hydroxy được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, amino được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế, hoặc alkyl thấp được thế bằng gốc axit phosphoric tùy ý được thế).

(3) Mỗi nhóm R độc lập là -F, $-\text{CF}_3$, $-\text{OMe}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})_2$, $-\text{CONHMe}$, $-\text{CON}(\text{Me})_2$, $-\text{CH}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$, $-\text{PO}(\text{OEt})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{Me}$, hoặc $-\text{NMeSO}_2\text{Me}$; R^1 là hydro; R^3 là hydro; m là 1 hoặc 2; R^{14} là hydro, hydroxyl hoặc $-\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})_2$; Z là O hoặc NR^{19} (R^{19} là hydro hoặc $-\text{CH}(\text{Me})_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{PO}(\text{OEt})_2$).

(4) R^{15} và R^{16} là hydro; R^{17} và R^{18} là hydro hoặc cùng với nguyên tử liền kề tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 7 cạnh; và/hoặc Z là O hoặc NH. Tốt hơn, nếu trường hợp này thỏa mãn các điều kiện (2) hoặc (3) nêu trên.



Vòng D là cùng dị vòng như vòng A, tốt hơn là vòng có từ 5 đến 7 cạnh, và nhóm thế trên vòng D là giống như nhóm thế đối với vòng A. Các ký hiệu khác là như được xác định trên đây.

Ít nhất, cấu trúc của hợp chất có công thức (I) có các đặc tính sau đây.

(1) Cấu trúc chính, dị vòng ngưng tụ, được thế bằng oxo ($=\text{O}$), hydroxyl (OH) và oxo.

(2) Nhóm carbamoyl được thế ($-\text{CONR}^1\text{XR}^2$) được gắn với phần liền kề với nhóm oxo trên dị vòng ngưng tụ.

Các cấu trúc nêu trên góp phần vào hoạt tính ức chế integrase và/hoặc hoạt tính ức chế sự phát triển tế bào hiệu nghiệm đáng chú ý chống lại virus kể cả HIV. Ngược lại, cấu trúc của các phần khác như mỗi nhóm Z^1 , Z^2 , và R^3 có thể khác nhau, tùy ý được thế hoặc tùy ý ngưng tụ, và vòng ngưng tụ của nó cũng tùy ý được thế.

Sáng chế đề xuất muối hoặc solvat được dụng của hợp chất có công thức (I). Tất cả các tautome, chất đồng phân dị hình, hợp chất quang hoạt và raxemat có thể tồn tại về mặt lý thuyết của chúng đều thuộc phạm vi bảo hộ của sáng chế.

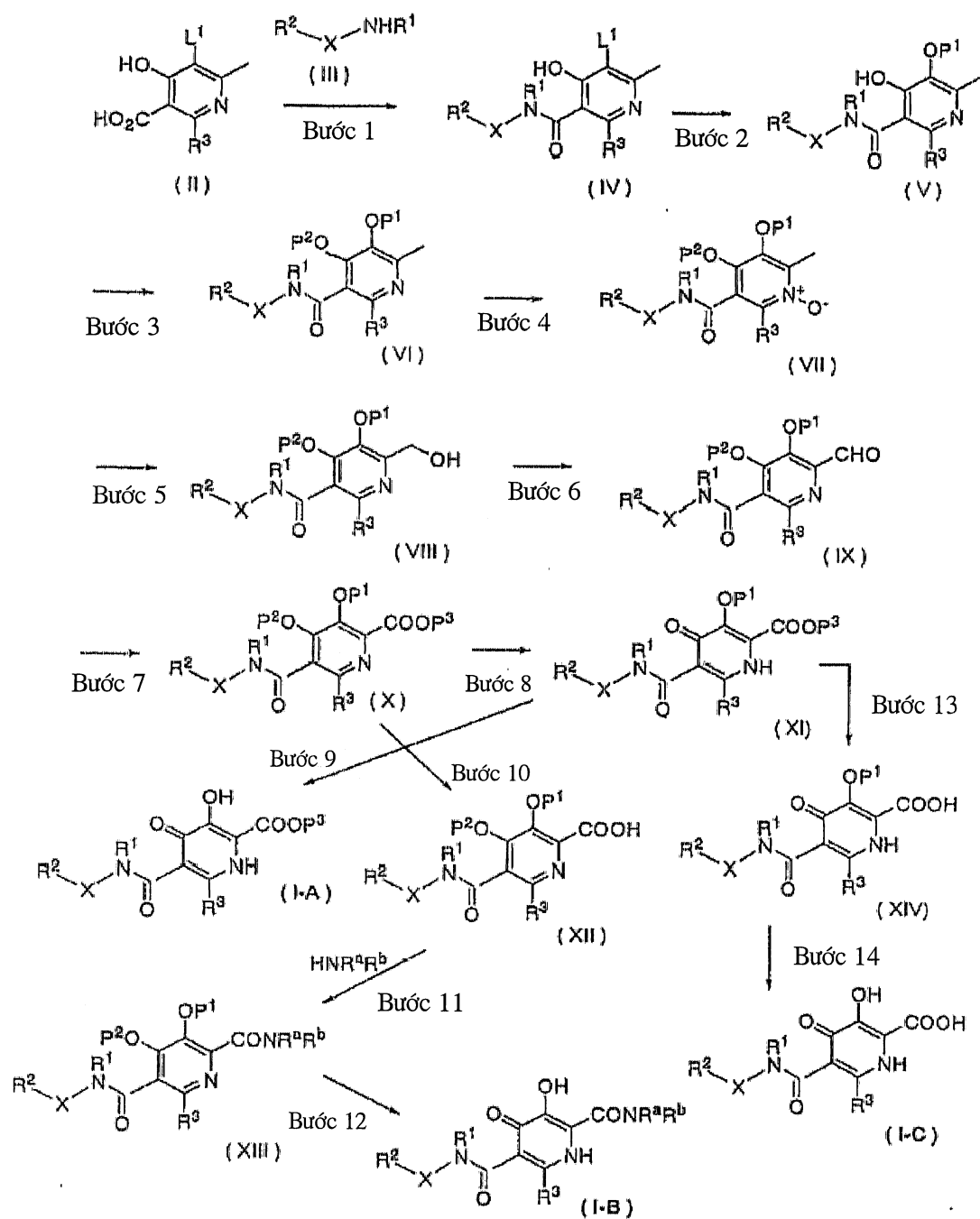
Muối được dụng của hợp chất theo sáng chế dưới dạng muối bazơ, ví dụ, bao gồm muối kim loại kiềm như muối natri hoặc kali; muối kim loại kiềm thổ như muối canxi hoặc magie; muối amoni; muối amin béo như trimetylamin, trietylamin, dicyclohexylamin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin hoặc muối procain; muối aralkyl amin như muối N,N-dibenzyletylendiamin; muối amin dị vòng thơm như muối pyridin, muối picolino, muối quinolin hoặc isoquinolin; muối amoni bậc bốn như muối tetrametylami, muối tetraetylami, muối benzyltrimetylami, muối benzyltrietylami, muối benzyltributylami, muối metyltrioctylami hoặc muối tetrabutylami; muối bazơ amino axit như muối arginin hoặc muối lysin. Muối axit, ví dụ, bao gồm muối của axit vô cơ như muối hydroclorua, muối sulfat, muối nitrat, muối phosphat, muối cacbonat, muối hydrocacbonat hoặc perchlorat; muối của axit hữu cơ như axetat, propionat, lactat, maleat, fumarat, muối của axit tararic, muối malat, muối xitrat, muối ascorbat, muối formic; sulfonat như metansulfonat, isethionat, benzensulfonat, hoặc p-toluensulfonat và muối của axit amino axit như aspartat hoặc glutamat.

Solvat của hợp chất theo sáng chế bao gồm alcolat và hydrat.

Quy trình tổng quát để điều chế hợp chất theo sáng chế được minh họa dưới đây.

Phương pháp điều chế nguyên liệu thô

Công thức hoá học 41



trong đó L^1 là nhóm rời chuyển (ví dụ halogen); P^1 và P^2 là nhóm bảo vệ hydroxy; P^3 là nhóm bảo vệ carboxy (ví dụ alkyl thấp); R^a và R^b là hydro hoặc nhóm thế trên nhóm amino.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ hydroxy (P^1 , P^2) bao gồm axyl (ví dụ axetyl, pivaloyl, benzoyl), aralkyl (ví dụ benzyl), alkyl thấp (ví dụ metyl), alkoxyalkyl (ví dụ metoxymetyl, metoxyetyl), alkylsulfonyl thấp (ví dụ metansulfonyl), arylsulfonyl (ví dụ benzensulfonyl, toluensulfonyl), alkoxycarbonyl (ví dụ metoxycarbonyl) và các nhóm tương tự.

Nhóm bảo vệ carboxy (P^3) được lấy làm ví dụ là alkyl thấp (ví dụ metyl, etyl), và aralkyl (ví dụ benzyl).

Bước 1

Bước này là phản ứng ngưng tụ hợp chất có công thức (II) và hợp chất có công thức (III) để tổng hợp hợp chất có công thức (IV). Phản ứng này có thể được thực hiện theo các điều kiện đối với phản ứng amit hoá axit carboxylic thường được thực hiện. Hợp chất có công thức (II) có thể được cho phản ứng ngay, hoặc có thể được cho phản ứng sau khi chuyển hoá thành clorua axit hoặc este hoạt hoá tương ứng. Tốt hơn, nếu phản ứng này được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất ngưng tụ.

Dưới dạng chất ngưng tụ, dicyclohexylcarbodiimide, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua và các chất tương tự có thể được sử dụng. Nếu cần, chất phản ứng như 1-hydroxybenzotriazol và N-hydroxysuccinimide, hoặc bazơ như triethylamin, N-metylmorpholin, và pyridin có thể được thêm vào.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến 70°C.

Dung môi phản ứng, dung môi không proton có thể được sử dụng rộng rãi, và tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, dimethylformamide (DMF), metylen clorua, clorofom và các chất tương tự là được ưu tiên.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 9 đến 17 giờ.

Bước 2

Bước này là phản ứng đưa nhóm bảo vệ hydroxy (OP^1) vào hợp chất có công thức (IV) để tạo ra hợp chất có công thức (V). Phản ứng này có thể được thực hiện theo các điều kiện đối với phản ứng alkoxy hoá thường được thực hiện.

Ví dụ, hợp chất có công thức (V) trong đó P^1 là methyl có thể được tổng hợp bằng cách cho hợp chất có công thức (IV) phản ứng với alkoxit kim loại (ví dụ natri metoxit).

Nhiệt độ của phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 200°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 80 đến 120°C.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là rượu, dimetylformamit (DMF), và dimetyl sulfoxit (DMSO).

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 10 giờ.

Bước 3

Bước này là phản ứng để bảo vệ nhóm hydroxy của hợp chất có công thức (V) để tạo ra hợp chất (VI). Phản ứng này có thể được thực hiện theo các điều kiện đối với phản ứng bảo vệ nhóm hydroxy thường được thực hiện. Ví dụ, bằng cách sử dụng diisopropyl azodicarboxylat hoặc diethyl azodicarboxylat cùng với rượu và các hợp chất phosphin khác, hợp chất có công thức (VI), trong đó P^2 là alkyl có thể được tổng hợp.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là THF, toluen, diclometan và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 3 giờ.

Bước 4

Bước này là phản ứng oxy hoá nguyên tử nitơ của hợp chất có công thức (VI) để tạo ra hợp chất có công thức (VII). Phản ứng này có thể được thực hiện theo các điều kiện đối với phản ứng oxy hoá bằng cách sử dụng chất oxy hoá thường được thực hiện.

Nhiệt độ của phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ làm lạnh bằng nước đá đến nhiệt độ trong phòng.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là clorofom, metylen clorua, axit axetic và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất oxy hoá bao gồm axit metacloperbenzoic, hydro peroxit và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 giờ.

Bước 5

Bước này là phản ứng hydroxy hoá nhóm metyl của hợp chất có công thức (VII). Tốt hơn, nếu sau khi axetoxi hoá bằng phản ứng với anhydrit axetic (nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 120 đến 140°C), sản phẩm có thể được thuỷ phân (ví dụ xử lý bằng bazơ (ví dụ hydroxit kim loại kiềm)).

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2 giờ để axetoxi hoá, và nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1 giờ để thuỷ phân.

Bước 6

Bước này là phản ứng oxy hoá nhóm hydroxy của hợp chất có công thức (VIII) để tổng hợp hợp chất có công thức (IX).

Nhiệt độ của phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 70°C.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là clorofom và các chất tương tự.

Chất oxy hoá được lấy làm ví dụ là dimetyl sulfoxit và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1 giờ.

Bước 7

Bước này là phản ứng oxy hoá nhóm formyl của hợp chất có công thức (IX) để tổng hợp hợp chất có công thức (X).

Nhiệt độ của phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ làm lạnh bằng nước đá đến nhiệt độ trong phòng.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là rượu và các chất tương tự.

Chất oxy hoá được lấy làm ví dụ là kali hydroxit và iot.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 giờ.

Bước 8

Bước này là phản ứng để loại nhóm bảo vệ của phần OP² trong hợp chất có công thức (X) để tổng hợp hợp chất có công thức (XI). Phản ứng này có thể được thực hiện theo các điều kiện đối với phản ứng loại nhóm bảo vệ hydroxy thường được thực hiện.

Nhiệt độ của phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ làm lạnh bằng nước đá đến nhiệt độ trong phòng.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là axetonitril, metylen clorua, THF và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 3 giờ.

Bước 9

Bước này là phản ứng để loại nhóm bảo vệ của phần OP¹ trong hợp chất có công thức (XI) để tổng hợp hợp chất có công thức (I-A). Tốt hơn, nếu phản ứng này có thể được xử lý bằng axit Lewis (ví dụ nhôm clorua).

Nhiệt độ của phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 50°C.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là metylen clorua, THF và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 3 giờ.

Bước 10

Bước này là phản ứng để loại nhóm bảo vệ của phần este (COOP³) trong hợp chất có công thức (X) để tổng hợp axit carboxylic có công thức (XII). Tốt hơn, nếu thực hiện việc thủy phân bằng kiềm (ví dụ NaOH).

Nhiệt độ của phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 50°C.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là metanol, nước và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ vài phút đến 2 giờ.

Axit carboxylic có công thức (XII) có thể được chuyển hoá thành các dẫn xuất khác nhau (ví dụ amit).

Bước 11

Bước này là phản ứng của hợp chất có công thức (XII) với các amin khác nhau để tổng hợp hợp chất có công thức (XIII). Phản ứng này có thể được thực hiện theo các điều kiện đối với phản ứng amit hoá axit carboxylic thường được thực hiện và, ví dụ, phản ứng này có thể được thực hiện như trong bước đầu tiên.

Nhiệt độ của phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C, tốt hơn là nhiệt độ trong phòng đến 70°C.

Dung môi phản ứng – dung môi không proton có thể được sử dụng rộng rãi - được lấy làm ví dụ là tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, dimetylformamit (DMF), metylen clorua, clorofom và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ vài phút đến 3 giờ.

Phần amit của hợp chất có công thức (XIII) tạo ra có thể biến đổi hoá học tiếp (ví dụ N-alkyl hoá).

Bước 12

Bước này là phản ứng để loại nhóm bảo vệ của phần OP¹ và OP² trong hợp chất có công thức (XIII) để tổng hợp hợp chất có công thức (I-B). Phản ứng này có thể được thực hiện theo các điều kiện đối với phản ứng loại nhóm bảo vệ hydroxy thường được thực hiện.

Ví dụ, khi pyridin hydroclorua được sử dụng, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 200°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 150 đến 180°C.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 phút.

Bước 13

Bước này là phản ứng để loại nhóm bảo vệ trong phần este (COOP³) của hợp chất có công thức (XI) để tổng hợp axit carboxylic có công thức (XIV). Tốt hơn, nếu thực hiện việc thuỷ phân bằng kiềm (ví dụ lithi hydroxit).

Nhiệt độ của phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 50°C.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là metanol, nước và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ vài phút đến 3 giờ.

Bước 14

Bước này là phản ứng để loại nhóm bảo vệ của phần OP¹ trong hợp chất có công thức (XIV) để tổng hợp hợp chất có công thức (I-C). Tốt hơn, nếu phản ứng này có thể xử lý bằng axit Lewis (ví dụ bo tribromua).

Nhiệt độ của phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C, tốt hơn là nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ làm lạnh bằng nước đá đến nhiệt độ trong phòng.

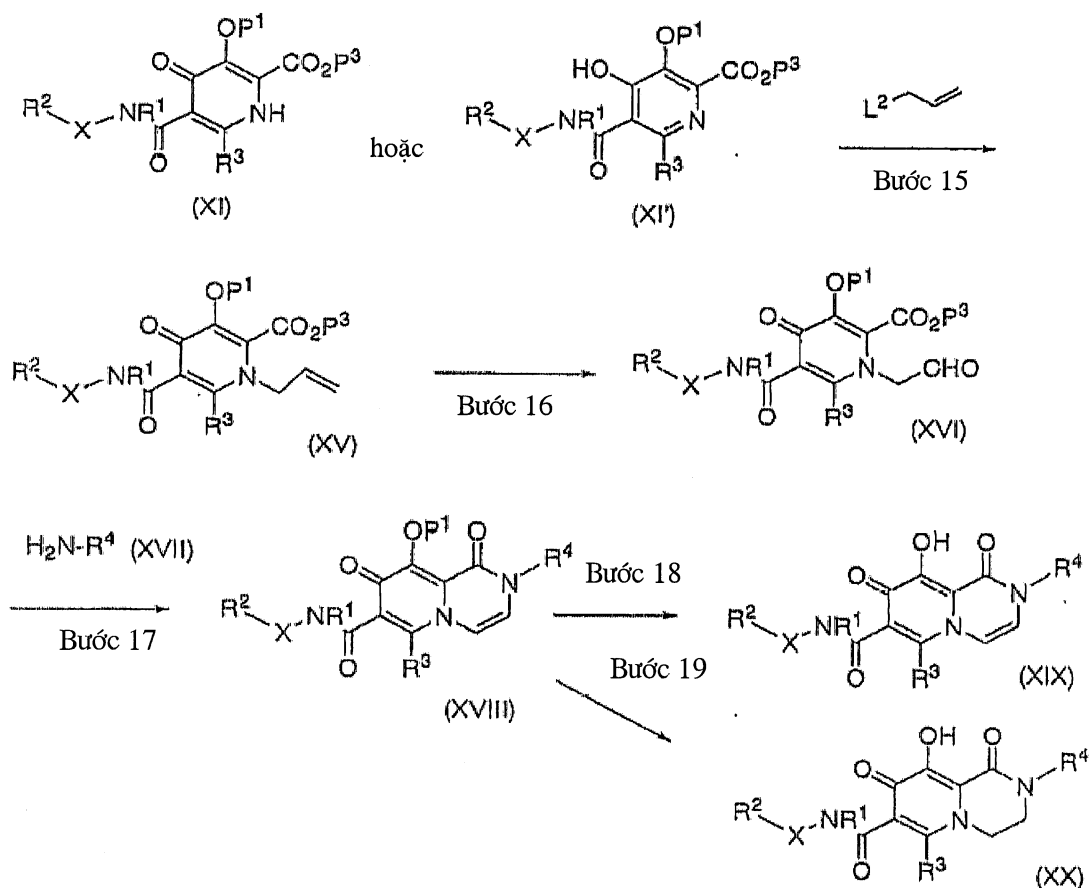
Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là diclometan và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ vài phút đến 5 giờ.

Dẫn xuất carbamoylpyridon một vòng thu được trên đây được tạo dẫn xuất thành hợp chất hai vòng bằng phương pháp dưới đây.

Quy trình 1

Công thức hoá học 42



trong đó R^1 , X , R^2 , P^1 , P^3 và R^4 là như được xác định trên đây, và L^2 là nhóm rời chuyển như halogen v.v.)

Bước 15

Bước này là phản ứng của hợp chất có công thức (XI) hoặc hợp chất có công thức (XI') là tautome của nó, với hợp chất allyl để tổng hợp hợp chất có công thức (XV). Hợp chất có công thức (XI') có thể được tổng hợp, ví dụ, theo phương pháp của Ví dụ A-1.

Tốt hơn, nếu phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của bazơ (ví dụ xesi cacbonat).

Nhiệt độ của phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 40°C.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là dimetylformamit và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ.

Bước 16

Bước này là phản ứng oxy hoá hợp chất có công thức (XV) để tổng hợp hợp chất có công thức (XVI).

Chất oxy hoá được lấy làm ví dụ là osmi tetraoxit và osmi tetraoxit kim loại kiềm (ví dụ K_2OsC_4).

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 40°C.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là 1,4-dioxan, tetrahydrofuran và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 giờ.

Bước 17

Bước này là phản ứng của hợp chất có công thức (XVI) với amin có công thức (XVII) để thực hiện phản ứng ngưng tụ loại nước để tổng hợp hợp chất có công thức (XVIII).

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 200°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 140 đến 180°C.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là metylen clorua, axetonitril và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,5 giờ.

Bước 18

Bước này là phản ứng để loại nhóm bảo vệ của hợp chất có công thức (XVIII), tốt hơn là bằng axit để tổng hợp hợp chất có công thức (XIX), và có thể được thực hiện theo các điều kiện đối với phản ứng loại nhóm bảo vệ hydroxy thông thường.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 200°C.

Axit được lấy làm ví dụ là pyridin hydroclorua, axit trifloaxetic và các chất tương tự.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là axit và trimetylsilyl iodua.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 15 phút đến 1 giờ.

Bước 19

Bước này là phản ứng khử hợp chất có công thức (XVIII) để tổng hợp hợp chất có công thức (XX).

Chất khử được lấy làm ví dụ là $H_2/Pd-C$ và các chất tương tự,

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 30°C.

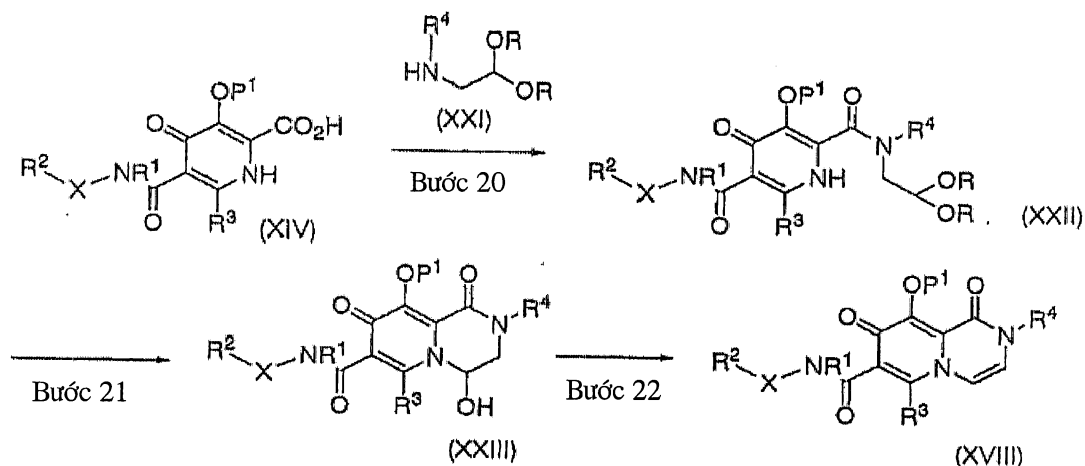
Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là dimetylformamit, metanol, tetrahydrofuran và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 20 giờ.

Quy trình 2

Hợp chất trung gian có công thức (XVIII) có thể cũng được tổng hợp bằng phương pháp được thể hiện dưới đây.

Công thức hoá học 43



Bước 20

Bước này là phản ứng của hợp chất có công thức (XIV) với hợp chất có công thức (XXI) để tổng hợp hợp chất có công thức (XXII). Phản ứng này có thể được thực hiện theo các điều kiện đối với phản ứng amit hoá thông thường.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là dimetylformamit, metylen clorua, tetrahydrofuran và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ.

Bước 21

Bước này là phản ứng của hợp chất có công thức (XXII) với axit để thực hiện việc loại nhóm bảo vệ và đóng vòng nội phân tử, để tổng hợp hợp chất có công thức (XXIII). Phản ứng này có thể được thực hiện theo các điều kiện đối với phản ứng loại nhóm bảo vệ axetal thông thường.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C, tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 80°C.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là dioxan, tetrahydrofuran và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1 giờ.

Axit được lấy làm ví dụ là axit clohydric, và axit paratoluensulfonic.

Bước 22

Bước này là phản ứng để loại nước hợp chất có công thức (XXIII) để tổng hợp hợp chất có công thức (XXIV). Phản ứng này có thể được thực hiện theo các điều kiện đối với phản ứng loại nước thông thường.

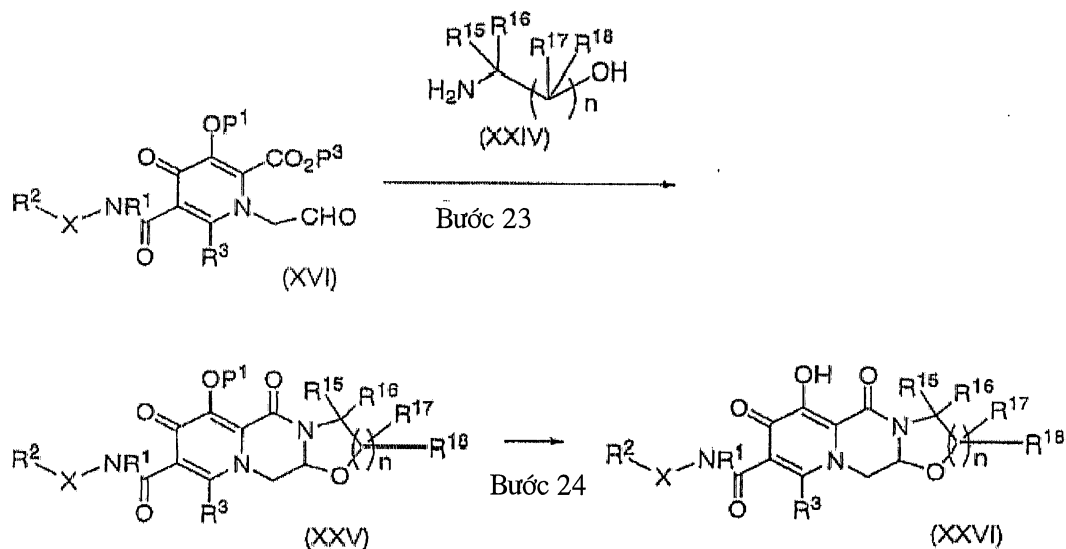
Nhiệt độ của phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C, tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 80°C.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là axetonitril, metylen clorua và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 giờ.

Quy trình 3

Công thức hoá học 44



Bước 23

Bước này là phản ứng của hợp chất có công thức (XVI) với amin có công thức (XXIV) để thực hiện phản ứng ngưng tụ loại nước để tổng hợp hợp

chất có công thức (XXV) theo bước 17 hoặc phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức 17-1. Tốt hơn, nếu axit (ví dụ axit axetic) dùng làm chất xúc tác phản ứng được thêm vào, và thiết bị phản ứng vi sóng được sử dụng.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 200°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 140 đến 180°C.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là metylen clorua, axetonitril và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,5 giờ.

Bước 24

Bước này là phản ứng để loại nhóm bảo vệ hợp chất có công thức (XXV), tốt hơn là bằng axit để tổng hợp hợp chất có công thức (XXVI) theo bước 18, và có thể được thực hiện theo các điều kiện đối với phản ứng loại nhóm bảo vệ hydroxy thông thường.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 200°C.

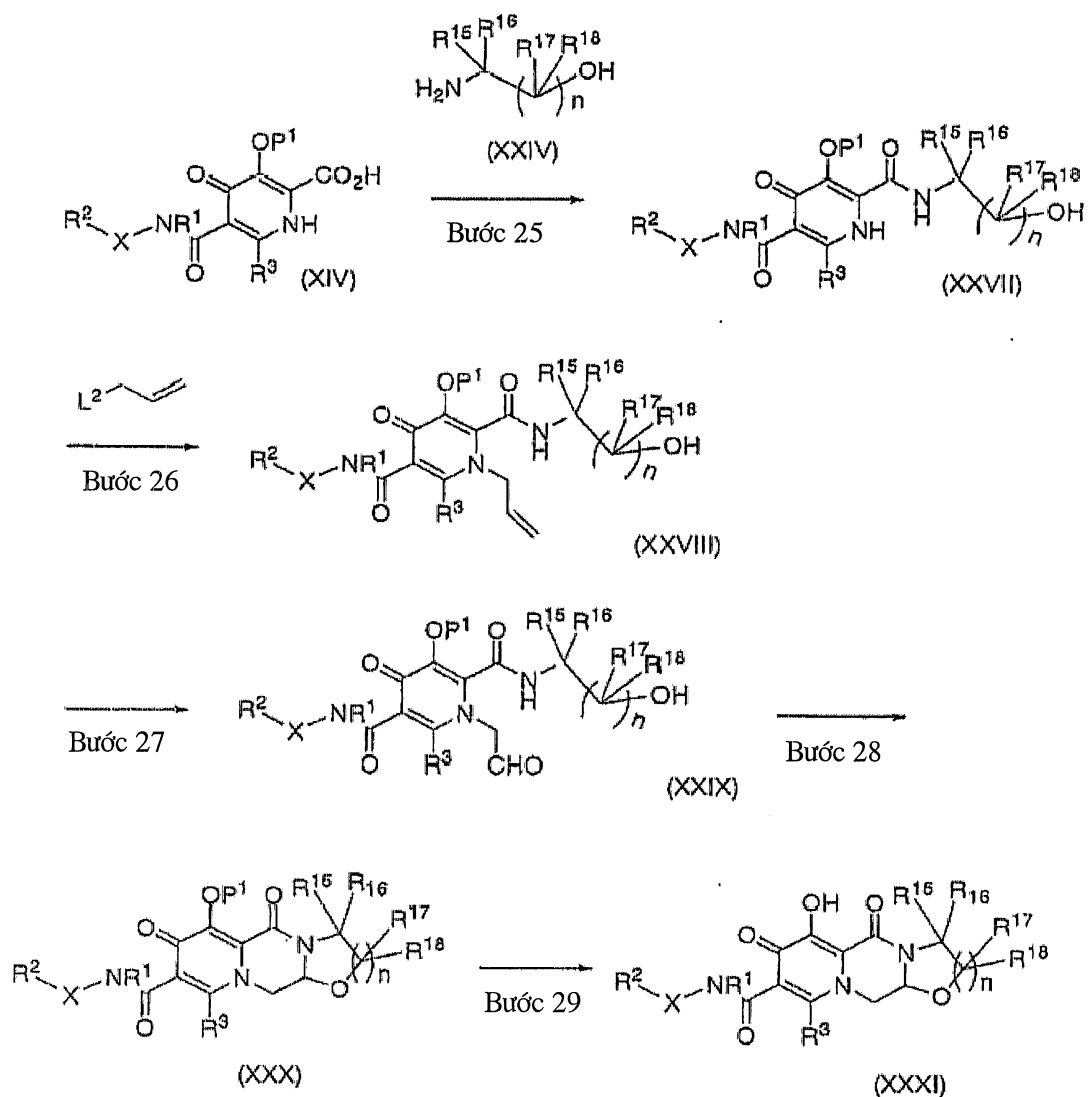
Axit được lấy làm ví dụ là pyridin hydroclorua, axit trifloaxetic và các chất tương tự.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là axit nêu trên và trimetylsilyl iodua.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 15 phút đến 1 giờ.

Quy trình 4

Công thức hoá học 45



Bước 25

Bước này là phản ứng của hợp chất có công thức (XIV) với hợp chất có công thức (XXIV) để tổng hợp hợp chất có công thức (XXVII) theo bước 20, Phản ứng này có thể được thực hiện theo các điều kiện đối với phản ứng amit hoá thông thường.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là dimetylformamit, metylen clorua, tetrahydrofuran và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ.

Bước 26

Bước này là phản ứng của hợp chất có công thức (XXVII) hoặc tautome của nó với hợp chất alyl để tổng hợp hợp chất có công thức (XXVIII) theo bước 15.

Tốt hơn, nếu phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ (ví dụ xesi cacbonat).

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 40°C.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là dimetylformamit và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ,

Bước 27

Bước này là phản ứng oxy hoá hợp chất có công thức (XXVIII) để tổng hợp hợp chất có công thức (XXIX) theo bước 19.

Chất oxy hoá được lấy làm ví dụ là osmi tetraoxit và kim loại kiềm osmi tetraoxit (ví dụ K_2OsO_4).

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 30 đến 40°C.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là 1,4-dioxan, tetrahydrofuran và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 giờ.

Bước 28

Bước này là phản ứng ngưng tụ-loại nước hợp chất có công thức (XXIX) để tổng hợp hợp chất có công thức (XXX) theo bước 17 hoặc phương pháp tổng hợp hợp chất 17-1. Tốt hơn, nếu axit (ví dụ axit axetic) dùng làm chất xúc tác phản ứng được thêm vào, và thiết bị phản ứng vi sóng được sử dụng.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 200°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 140 đến 180°C.

Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là metylen clorua, axetonitril và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,5 giờ.

Bước 29

Bước này là phản ứng để loại nhóm bảo vệ của hợp chất có công thức (XXX) tốt hơn là bằng axit để tổng hợp hợp chất có công thức (XXXI) theo bước 18, và có thể được thực hiện theo các điều kiện đối với phản ứng loại nhóm bảo vệ hydroxy thông thường.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 200°C.

Axit được lấy làm ví dụ pyridin hydroclorua, axit trifloaxetic và các chất tương tự.

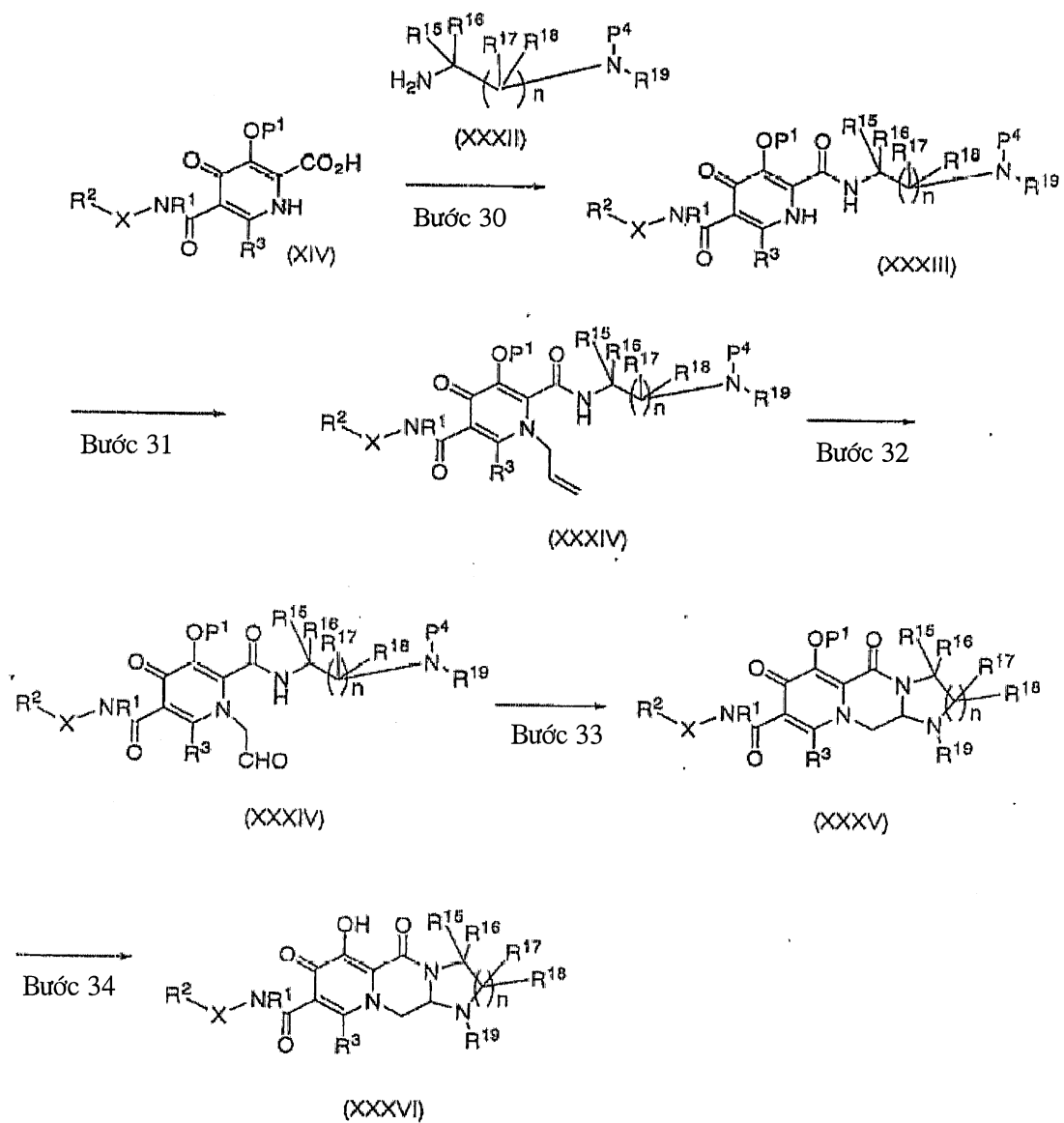
Dung môi phản ứng được lấy làm ví dụ là axit nêu trên và trimetylsilyl iodua.

Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ vài phút đến vài chục giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 15 phút đến 1 giờ.

Quy trình 5

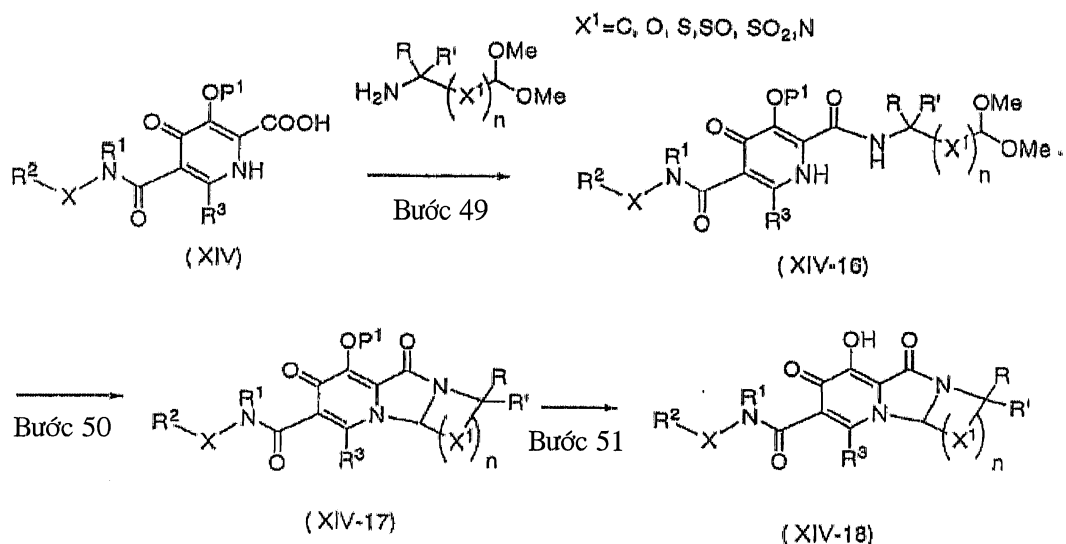
Hợp chất có công thức (I-3), trong đó Z là NR¹⁹ có thể được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng sau, theo quy trình 4.

Công thức hoá học 46



Quy trình 10

Công thức hoá học 51



trong đó các ký hiệu tương ứng là như được xác định trên đây.

Bước 49

Thu được hợp chất có công thức (XIV-16) bằng cách cho hợp chất có công thức (XIV) phản ứng với chất phản ứng amin, theo bước 35.

Bước 50

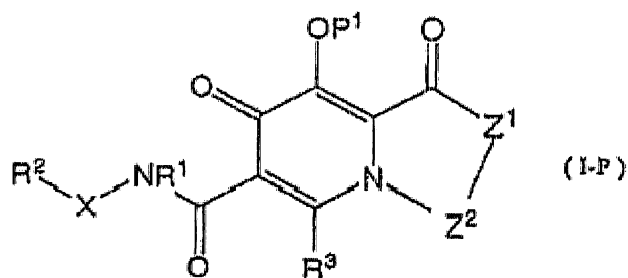
Thu được hợp chất có công thức (XIV-17) bằng cách cho hợp chất có công thức (XIV-16) tham gia phản ứng loại nhóm bảo vệ axetal tổng quát theo bước 44.

Bước 51

Thu được hợp chất có công thức (XIV-18) (tạo vòng D) bằng cách loại nhóm bảo vệ phần P¹ trong hợp chất có công thức (XIV-14) theo bước 38.

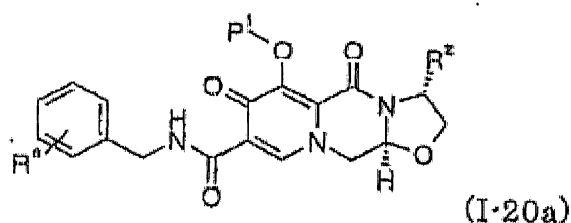
Sáng chế còn đề xuất các hợp chất trung gian khác (I-P) được thể hiện dưới đây và quy trình điều chế chúng cũng như quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) nêu trên bao gồm việc loại nhóm bảo vệ hợp chất trung gian.

Hợp chất trung gian

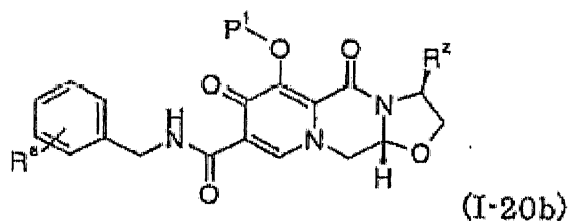


P¹ là nhóm bảo vệ hydroxyl; các ký hiệu khác là như được xác định trên đây.

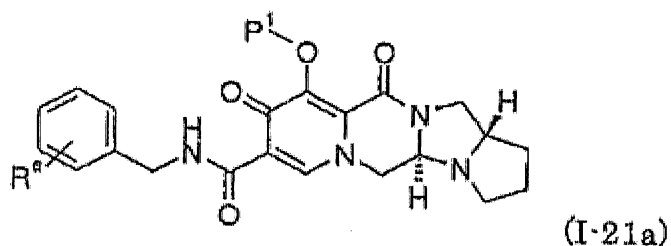
Các hợp chất được ưu tiên được thể hiện dưới đây. Mỗi nhóm P¹ là nhóm bảo vệ hydroxyl, như C₆₋₁₄arylC₁₋₈alkyl (ví dụ benzyl (=Bn)).



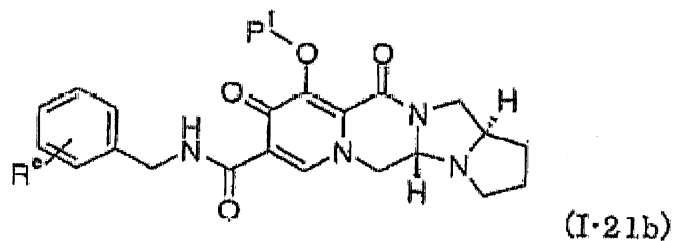
Tốt hơn, nếu trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R^z là C₁₋₈alkyl, C₆₋₁₄arylC₁₋₈alkyl, C₆₋₁₄aryl, hoặc alkoxy; và P¹ là C₆₋₁₄arylC₁₋₈alkyl;



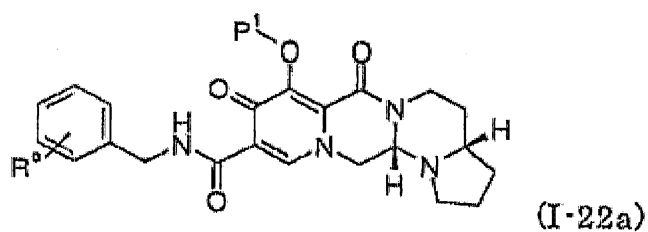
Tốt hơn, nếu trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R^z là C₁₋₈alkyl, C₆₋₁₄arylC₁₋₈alkyl, C₆₋₁₄aryl, hoặc alkoxy; và P¹ là C₆₋₁₄arylC₁₋₈alkyl;



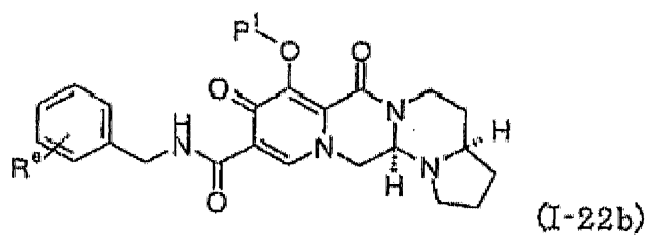
Tốt hơn, nếu trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; và P¹ là C₆₋₁₄arylC₁₋₈alkyl;



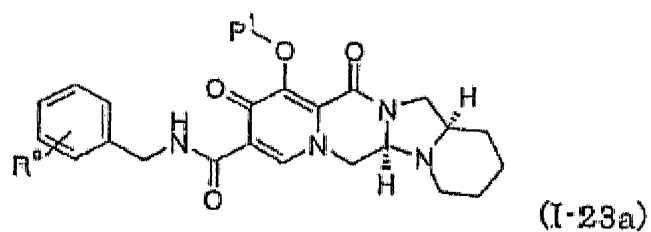
Tốt hơn, nếu trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; và P^I là $C_{6-14}arylC_{1-8}alkyl$;



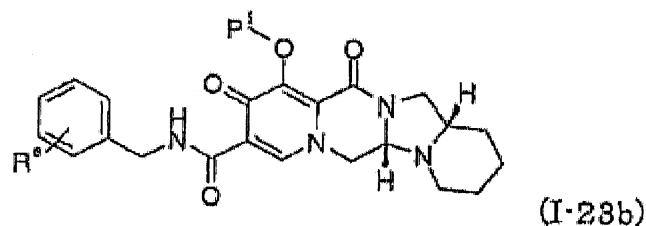
Tốt hơn, nếu trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; và P^I là $C_{6-14}arylC_{1-8}alkyl$;



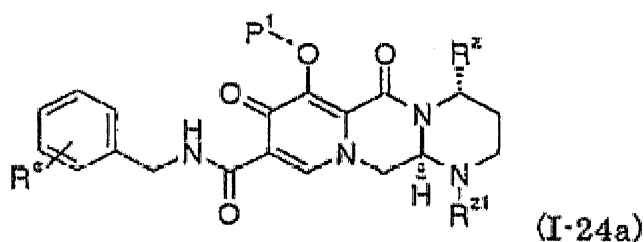
Tốt hơn, nếu trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; và P^I là $C_{6-14}arylC_{1-8}alkyl$;



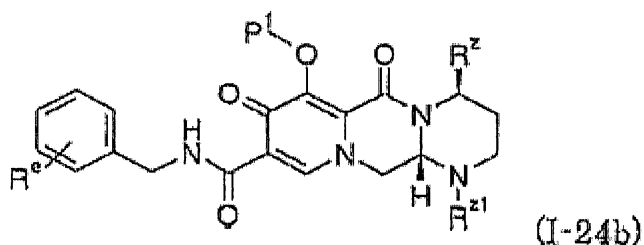
Tốt hơn, nếu trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; và P^I là $C_{6-14}arylC_{1-8}alkyl$;



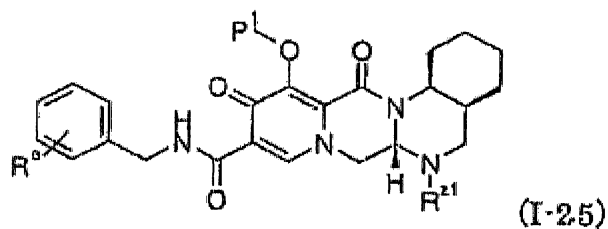
Tốt hơn, nếu trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;



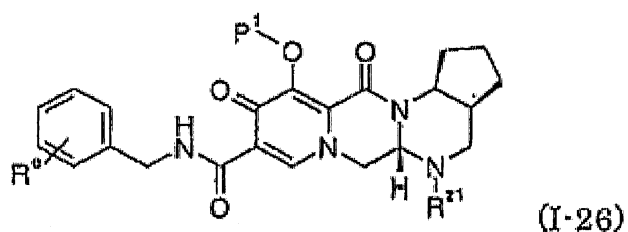
Tốt hơn, nếu trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R^z là C_{1-8} alkyl; R^{z1} là hydro, C_{3-6} xycloalkyl, dị vòng, hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, C_{3-6} xycloalkyl, alkoxy, dị vòng, heteroaryl, C_{6-14} aryl, hoặc amino, trong đó amino này có thể tùy ý được thế bằng $-C(O)C_{1-8}$ alkyl hoặc C_{1-8} alkyl;



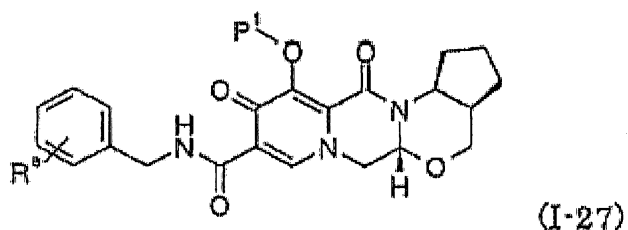
Tốt hơn, nếu trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R^z là C_{1-8} alkyl, R^{z1} là hydro, C_{3-6} xycloalkyl, dị vòng, hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, C_{3-6} xycloalkyl, alkoxy, dị vòng, heteroaryl, C_{6-14} aryl, hoặc amino, trong đó amino này có thể tùy ý được thế bằng $-C(O)C_{1-8}$ alkyl hoặc C_{1-8} alkyl, và P^1 là C_{6-14} aryl C_{1-8} alkyl;



Tốt hơn, nếu trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R^{z1} là hydro, C₃₋₆xycloalkyl, dị vòng, hoặc C₁₋₈alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, C₃₋₆xycloalkyl, alkoxy, dị vòng, heteroaryl, C₆₋₁₄aryl, hoặc amino, trong đó amino này có thể tùy ý được thế bằng -C(O)C₁₋₈alkyl hoặc C₁₋₈alkyl; và P^l là C₆₋₁₄arylC₁₋₈alkyl;



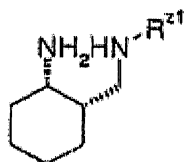
Tốt hơn, nếu trong đó R^e là một hoặc hai nguyên tử halogen; R^{z1} là hydro, C₃₋₆xycloalkyl, dị vòng, hoặc C₁₋₈alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, C₃₋₆xycloalkyl, alkoxy, dị vòng, heteroaryl, C₆₋₁₄aryl, hoặc amino, trong đó amino này có thể tùy ý được thế bằng -C(O)C₁₋₈alkyl hoặc C₁₋₈alkyl; và P^l là C₆₋₁₄arylC₁₋₈alkyl;



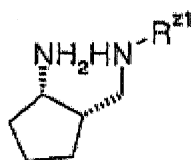
Tốt hơn, nếu trong đó R^e là halogen; và P^l là C₆₋₁₄arylC₁₋₈alkyl.

Các hợp chất trung gian nêu trên, hợp chất có công thức (I-20a), (I-20b), (I-21a), (I-21b), (I-22a), (I-22b), (I-23a), (I-23b), (I-24a), (I-24b), (I-25), (I-26), hoặc (I-27), có thể được điều chế bằng cách cho ngưng tụ hợp chất có công thức:

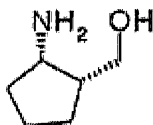
trong đó R^z là C_{1-8} alkyl; R^{z1} là hydro, C_{3-6} xycloalkyl, dị vòng, hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, C_{3-6} xycloalkyl, alkoxy, dị vòng, heteroaryl, C_{6-14} aryl, hoặc amino, trong đó amino này có thể tùy ý được thế bằng $-C(O)C_{1-8}$ alkyl hoặc C_{1-8} alkyl;



trong đó R^{z1} là hydro, C_{3-6} xycloalkyl, dị vòng, hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, C_{3-6} xycloalkyl, alkoxy, dị vòng, heteroaryl, C_{6-14} aryl, hoặc amino, trong đó amino này có thể tùy ý được thế bằng $-C(O)C_{1-8}$ alkyl hoặc C_{1-8} alkyl;



trong đó R^{z1} là hydro, C_{3-6} xycloalkyl, dị vòng, hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, C_{3-6} xycloalkyl, alkoxy, dị vòng, heteroaryl, C_{6-14} aryl, hoặc amino, trong đó amino này có thể tùy ý được thế bằng $-O(O)C_{1-8}$ alkyl hoặc C_{1-8} alkyl;



Các điều kiện đối với phản ứng ngưng tụ nêu trên được minh họa dưới đây. Các ví dụ về dung môi bao gồm halocacbon như diclometan, dicloetan, và axit axetic.

Tốt hơn, nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 200°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 50 đến 170°C.

Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ vài phút đến vài giờ.

Các hợp chất trung gian nêu trên, hợp chất (I-20a), (I-20b), (I-21a), (I-21b), (I-22a), (I-22b), (I-23a), (I-23b), (I-24a), (I-24b), (I-25), (I-26), hoặc (I-27), có thể được loại nhóm bảo vệ để tạo ra mỗi hợp chất được loại nhóm bảo vệ tương ứng, trong đó P^1 là hydro, hoặc muối được dụng của nó, đều thuộc phạm vi của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế thu được ở trên có thể được biến đổi hoá học tiếp để tổng hợp hợp chất khác. Ngoài ra, khi có nhóm chức hoạt động (ví dụ OH, COOH, NH_2) trên phần mạch nhánh v.v., trong phản ứng nêu trên, các nhóm này có thể được bảo vệ trước khi phản ứng và có thể được loại nhóm bảo vệ sau khi phản ứng, nếu cần.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng, ví dụ, làm thuốc như thuốc kháng virus. Hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế integraza của virus đáng kể. Do đó, hợp chất theo sáng chế được mong đợi là có tác dụng phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh khác nhau gây ra do virus ít nhất tạo ra integraza, và được phát triển thành bệnh nhiễm trong tế bào động vật, và có thể được sử dụng làm chất ức chế integraza đối với retrovirus (ví dụ HIV-1, HIV-2, HTLV-I, SIV, FIV v.v.), và có thể được sử dụng làm thuốc kháng HIV v.v..

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong liệu pháp điều trị phối hợp bằng cách kết hợp thuốc kháng HIV có cơ chế tác dụng khác như chất ức chế transcriptaza ngược và/hoặc chất ức chế proteaza. Cụ thể, hiện nay thì chất ức chế integraza chưa được bán trên thị trường, và nó có thể được sử dụng trong liệu pháp kết hợp bằng cách kết hợp hợp chất theo sáng chế với chất ức chế transcriptaza ngược và/hoặc chất ức chế proteaza.

Hơn nữa, việc sử dụng nêu trên bao gồm không chỉ sử dụng dưới dạng hỗn hợp thuốc kháng HIV, mà còn sử dụng dưới dạng chất sử dụng phối hợp để tăng hoạt tính kháng HIV của thuốc kháng HIV khác như liệu pháp điều trị phối hợp.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ngăn sự nhiễm vector retrovirus lan rộng trong mô khác với mô mục tiêu, khi sử dụng

vector retrovirus dựa trên HIV hoặc MLV trong lĩnh vực liệu pháp gen. Cụ thể, khi tế bào bị nhiễm vector in vitro, và tế bào được cho quay trở lại cơ thể, nếu hợp chất theo sáng chế được sử dụng trước thì sự lây nhiễm thêm có thể được ngăn ngừa trong cơ thể.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hoá. Trong trường hợp sử dụng qua đường miệng, hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng dưới dạng chế phẩm thông thường, ví dụ, dưới dạng phân liều của chất rắn như viên nén, thuốc bột, thuốc cốm, viên nang, và các dạng tương tự; chất trong nước; hỗn dịch trong dầu; hoặc chất lỏng như xi rô và cồn ngọt. Trong trường hợp sử dụng ngoài đường tiêu hoá, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng hỗn dịch trong nước hoặc trong dầu dùng để tiêm, hoặc thuốc nhỏ mũi. Khi bào chế được phẩm, các tá dược, chất gắn kết, chất làm trơn, dung môi trong nước, dung môi trong dầu, chất nhũ hoá, chất tạo hỗn dịch, chất bảo quản, chất làm ổn định thông thường và các chất tương tự có thể được sử dụng tùy ý. Cụ thể, để làm thuốc kháng HIV, chất dùng qua đường miệng là được ưu tiên. Chế phẩm theo sáng chế được điều chế bằng cách kết hợp (ví dụ trộn) hợp chất theo sáng chế với lượng có tác dụng điều trị với chất mang hoặc chất làm loãng được dùng.

Liều lượng theo sáng chế là khác nhau và phụ thuộc vào phương pháp sử dụng, tuổi tác, trọng lượng và tình trạng của bệnh nhân, và loại bệnh và thông thường, trong trường hợp sử dụng qua đường miệng là nằm trong khoảng từ 0,05mg đến 3000mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 1000mg, có thể được sử dụng cho mỗi người lớn mỗi ngày, nếu cần, bằng cách chia nhỏ liều. Ngoài ra, trong trường hợp sử dụng ngoài đường tiêu hoá, thì liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 1000mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05mg đến 500mg được sử dụng cho mỗi người lớn mỗi ngày

Ví dụ thực hiện sáng chế

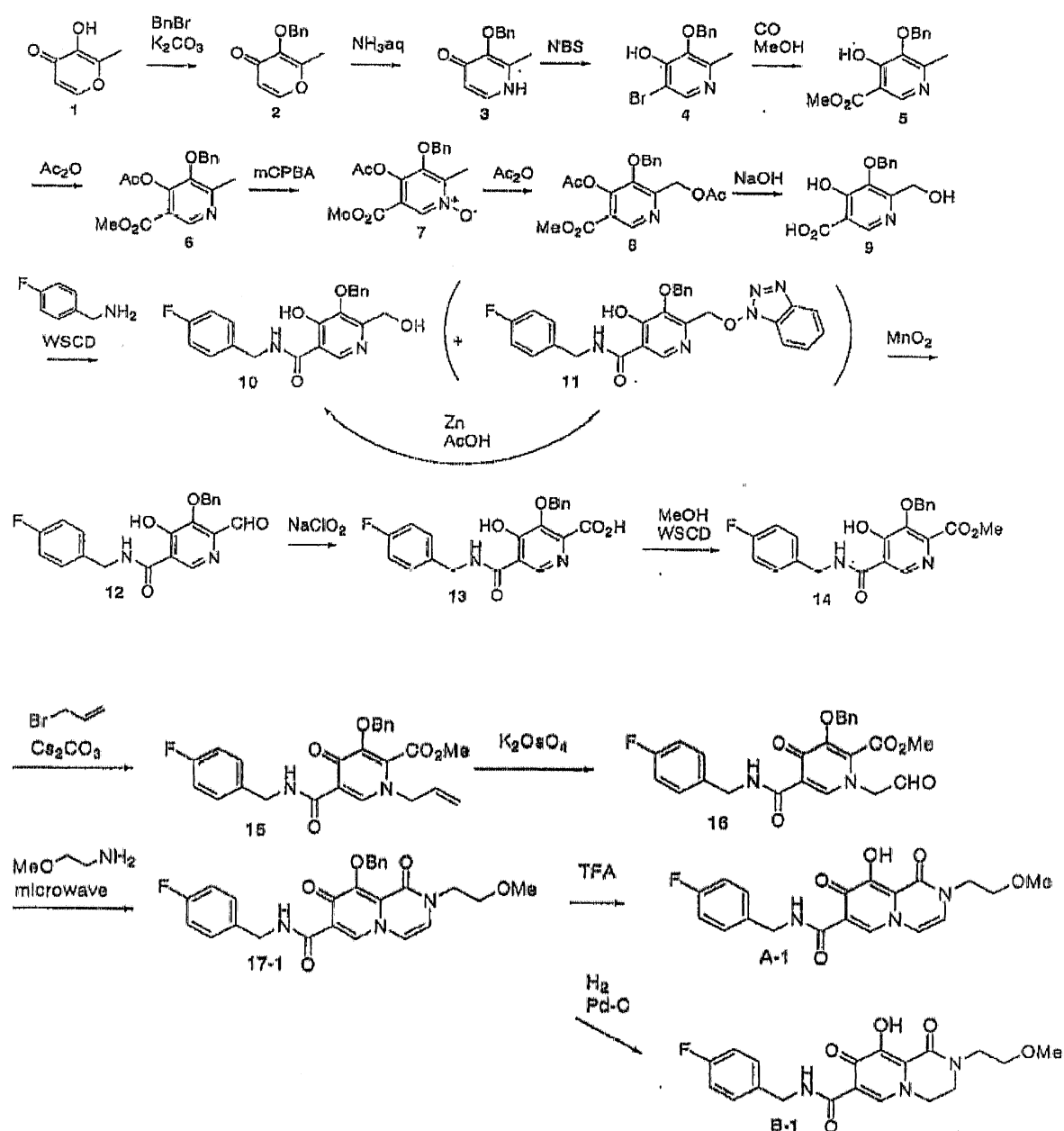
Ví dụ A-1

4-Flo-benzylamit của axit 9-hydroxy-2-(2-metoxy-etyl)-1,8-dioxo-1,8-dihydro-2-pyrid[1,2-a]pyrazin-7-carboxylic

Ví dụ B-1

4-Flo-benzylamit của axit 9-hydroxy-2-(2-metoxi-etyl)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahydro-2H-pyrid[1,2-a]pyrazin-7-carboxylic

Công thức hoá học 52



1) Mantol có công thức 1 (189g, 1,5mol) được hoà tan trong dimetylformamit (1890ml), và benzyl bromua (184ml, 1,5mol) được thêm vào. Sau khi dung dịch này được khuấy ở $80^\circ C$ trong 15 phút, kali cacbonat (228g, 1,65mol) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Sau

khi dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, muối vô cơ được lọc ra, và phân lọc được chưng cất dưới áp suất giảm. Muối vô cơ kết tủa thu được được bổ sung tetrahydrofuran (1000ml), hỗn hợp này được lọc, và phân lọc được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (329g, >100%) 3-benzyloxy-2-metyl-pyran-4-on có công thức 2 dưới dạng dầu màu nâu.

NMR (CDCl_3) δ : 2,09 (3H, s), 5,15 (2H, s), 6,36 (1H, d, $J=5,6\text{Hz}$), 7,29-7,41 (5H, m), 7,60 (1H, d, $J=5,6\text{Hz}$).

2) Hợp chất có công thức 2 (162,2g, 750mmol) được hoà tan trong etanol (487ml), và dung dịch amoniac trong nước (28%, 974ml) và dung dịch natri hydroxit 6N trong nước (150ml, 900mmol) được thêm vào. Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy ở 90°C trong 1 giờ, hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ làm lạnh bằng nước đá, và amoni clorua (58g, 1080mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được bổ sung clorofom, hỗn hợp này được chiết, và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hoà trong nước, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, rượu isopropylic và ete dietylic được thêm vào phần bã, và tinh thể kết tủa được lọc để thu được 3-benzyloxy-2-metyl-1H-pyridin-4-on có công thức 3 (69,1g, 43%) dưới dạng tinh thể màu vàng nhạt.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,05 (3H, s), 5,04 (2H, a), 6,14 (1H, d, $J=7,0\text{Hz}$), 7,31-7,42 (5H, m), 7 46 (1H, d, $J=7,2\text{Hz}$), 11,29 (1H, brs).

3) Hợp chất có công thức 3 nêu trên (129g, 599mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (1300ml), và imit của axit N-bromosuccinic (117g, 659mmol) được thêm vào, tiếp đó bằng cách khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Tinh thể kết tủa được lọc, và rửa bằng axetonitril và ete dietylic để thu được 3-benzyloxy-5-bromo-2-metyl-pyridin-4-ol có công thức 4 (154g, 88%) dưới dạng tinh thể không màu.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,06 (3H, s), 5,04 (2H, s), 7,32-7,42 (5H, m), 8,03 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 11,82 (1H, brs).

4) Dung dịch chứa hợp chất có công thức 4 (88g, 300mmol), paladi axetat (13,4g, 60mmol) và 1,3-bis(diphenylphosphino)propan (30,8g, 516mmol) trong dimetylformamit (660ml) được bổ sung metanol (264ml) và trietylamin (210ml, 1,5mol) ở nhiệt độ trong phòng. Bên trong bình phản ứng được nạp cacbon monoxit, và hỗn hợp trong bình được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Một bình phản ứng được bổ sung etyl axetat (1500ml), dung dịch amoni clorua bão hoà trong nước (1500ml) và nước (1500ml) được khuấy trộn trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và dung dịch phản ứng được thêm vào đó. Chất kết tủa được lọc, và rửa bằng nước (300ml), etyl axetat (300ml) và ete dietyl (300ml) để thu được este metyl của axit 5-benzyloxy-4-hydroxy-6-metyl-nicotinic có công thức 5 (44,9g, 55%) dưới dạng tinh thể không màu.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,06 (3H, s), 3,72 (3H, s), 5,02 (2H, s), 7,33-7,42 (5H, m), 8,07 (1H, s).

5) Sau khi dung dịch chứa hợp chất có công thức 5 (19,1g, 70mmol) trong anhydrit axetic (134ml) được khuấy ở 130°C trong 40 phút, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được este metyl của axit 4-axetox-5-benzyloxy-6-metyl-nicotinic có công thức 6 (19,9g, 90%) dưới dạng tinh thể màu da.

NMR (CDCl₃) δ : 2,29 (3H, s), 2,52 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,98 (2H, s), 7,36-7,41 (5H, m), 8,85 (1H, s).

6) Dung dịch chứa hợp chất có công thức 6 (46,2g, 147mmol) trong clorofom (370ml) được bổ sung axit metacloperbenzoic (65%) (42,8g, 161mmol) làm từng phần trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch kali cacbonat 10% trong nước, và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, tiếp đó chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch kali cacbonat 10% trong nước, dung dịch amoni clorua bão hoà trong nước, và dung dịch natri clorua bão hoà trong nước, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần

bã được rửa bằng ete diisopropyl để thu được este metyl của axit 4-axetoxy-5-benzyloxy-6-metyl-1-oxy-nicotinic có công thức 7 (42,6g, 87%) dưới dạng tinh thể không màu.

NMR (CDCl_3) δ : 2,30 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,02 (2H, s), 7,37-7,39 (5H, m), 8,70 (1H, s).

7) Anhydrit axetic (500ml) đã được gia nhiệt để khuấy trộn ở 130°C được bổ sung hợp chất có công thức 7 (42,6g, 129mmol) trong 2 phút, và hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được este metyl của axit 4-axetoxy-6-axetoxymetyl-5-benzyloxy-nicotinic có công thức 8 (49,6g, >100%) dưới dạng dầu màu đen.

NMR (CDCl_3) δ : 2,10 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,07 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,35-7,41 (5H, m), 8,94 (1H, s).

8) Dung dịch chứa hợp chất có công thức 8 (46,8g, 125mmol) trong metanol (140ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 2N trong nước (376ml) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 40 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung ete dietyl và dung dịch axit clohydric 2N trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và tinh thể kết tủa được lọc. Tinh thể tạo ra được rửa bằng nước và ete dietyl để thu được axit 5-benzyloxy-4-hydroxy-6-hydroxymetyl-nicotinic có công thức 9 (23,3g, 68%) dưới dạng tinh thể không màu.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4,49 (2H, s), 5,19 (2H, s), 5,85 (1H, brs), 7,14-7,20 (2H, m), 7,33-7,43 (7H, m), 8,30 (1H, s), 10,73 (1H, t, $J=5,8\text{Hz}$), 11,96 (1H, brs).

9) Dung dịch chứa hợp chất có công thức 9 (131g, 475mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua (219g, 1140mmol) và 1-hydroxybenzotriazol (128g, 950mmol) trong dimetylformamit (1300ml) được bổ sung 4-flobenzylamin (109ml, 950mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 1,5 giờ. Sau khi dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, axit clohydric được thêm vào, tiếp đó chiết bằng etyl axetat.

Phân chiết được rửa bằng dung dịch kali cacbonat 5% trong nước, dung dịch amoni clorua bão hoà trong nước, và dung dịch natri clorua bão hoà trong nước, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp (175g) bao gồm hợp chất có công thức 10 và hợp chất có công thức 11. Hỗn hợp tạo ra được hoà tan trong axit axetic (1050ml) và nước (1050ml), và kẽm (31,1g, 475mmol) được thêm vào, tiếp đó gia nhiệt đến hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch kali cacbonat 10% trong nước được thêm vào, tiếp đó chiết bằng etyl axetat. Phân chiết được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hoà trong nước, và dung dịch natri clorua bão hoà trong nước, và làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, hỗn hợp này được rửa bằng ete dietyl để thu được amit của axit 5-benzyloxy-N-(4-flo-benzyl)-hydroxy-6-hydroxymetyl-nicotinic có công thức 10 (107g, 59%) dưới dạng tinh thể không màu.

NMR (DMSO- d_6) δ : 4,45 (2H, d, $J=4,3\text{Hz}$), 4,52 (2H, d, $J=5,8\text{Hz}$), 5,09 (2H, s), 6,01 (1H, brs), 7,36-7,43 (5H, m), 8,31 (1H, s), 12,63 (1H, brs).

10) Sau khi mangan dioxit (49g) được bổ sung vào huyền phù chứa hợp chất có công thức 10 (9,8g, 25,6mmol) trong clorofom (490ml), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy ở 60°C trong 20 phút, tiến hành lọc qua xelit, và hỗn hợp thu được được rửa bằng clorofom, gia nhiệt ở 50°C. Phần lọc được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được amit của axit 5-benzyloxy-N-(4-flo-benzyl)-6-formyl-4-hydroxy-nicotinic có công thức 12 (8,2g, 84%) dưới dạng tinh thể màu vàng nhạt.

NMR (DMSO- d_6) δ : 4,53 (2H, d, $J=5,8\text{Hz}$), 5,38 (2H, s), 7,15-7,21 (2H, m), 7,35-7,46 (7H, m), 8,33 (1H, s), 9,90 (1H, s), 10,35 (1H, t, $J=5,8\text{Hz}$), 12,49 (1H, brs).

13) Dung dịch trong nước (105ml) chứa natri clorit (7,13g, 78,8mmol) và axit sulfamic (7,65g, 78,8mmol) được bổ sung dung dịch chứa hợp chất có công thức 12 (15,0g, 39,4mmol) trong tetrahydrofuran (630ml) trong điều

kiện làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi nước (2500ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tinh thể kết tủa được lọc. Rửa bằng ete dietyl tạo ra axit 3-benzyloxy-5-(4-flo-benzylcarbamoyl)-4-hydroxy-pyridin-2-carboxylic có công thức 13 (14,0g, 90%) dưới dạng tinh thể không màu,

NMR (DMSO- d_6) δ : 4,52 (2H, d, $J=5,8\text{Hz}$), 5,13 (2H, s), 7,14-7,19 (2H, m), 7,31-7,40 (5H, m), 7,47-7,49 (2H, m), 8,31 (1H, d, $J=4,5\text{Hz}$), 10,44 (1H, t, $J=5,9\text{Hz}$), 12,47 (1H, brs).

12) Dung dịch chứa hợp chất có công thức 13 (198mg, 0,500mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua (115mg, 0,600mmol) và 1-hydroxybenzotriazol (81mg, 0,600mmol) trong dimetylformamit (3ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Sau đó, metanol (3ml) và trietylamin (353ul, 1,10mmol) được thêm vào, và hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, dung dịch axit xitric 10% trong nước, và dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần bã được rửa bằng ete dietyl để thu được este metyl của axit 3-benzyloxy-5-(4-flo-benzylcarbamoyl)-4-hydroxy-pyridin-2-carboxylic có công thức 14 (141mg, 69%) dưới dạng tinh thể không màu.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,85 (3H, s), 4,52 (2H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 5,15 (2H, s), 7,13-7,21 (2H, m), 7,31-7,47 (7H, m), 8,33 (1H, s), 10,41 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 12,59 (1H, brs).

13) Sau khi 3-bromopropen (2,15ml, 24,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 14 (6,79g, 16,5mmol), và xesi cacbonat (8,09g, 24,8mmol) trong dimetylformamit (54ml), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua trong nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm,

và bã được rửa bằng ete dietyl để thu được este metyl của axit 1-allyl-3-benzyloxy-5-(4-flo-benzylcarbamoyl)-4-oxo-1,4-dihydro-pyridin-2-carboxylic có công thức 15 (6,15g, 83%) dưới dạng tinh thể không màu.

NMR (CDCl_3) δ : 3,76 (3H, s), 4,54 (2H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 4,60 (2H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 5,20-5,37 (2H, m), 5,25 (2H, s), 5,80-5,93 (1H, m), 6,98-7,04 (2H, m), 7,31-7,35 (7H, m), 8,45 (1H, s), 10,41 (1H, m).

14) Dung dịch chứa hợp chất có công thức 15 (7,6g, 16,9mmol) trong 1,4-dioxano (228ml) được bổ sung dung dịch trong nước (38ml) chứa kali osmat dihydrat (372mg, 1,01mmol), và natri metaperiodat (14,5g, 67,6mmol) được thêm vào, tiếp đó bằng cách khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào bình phản ứng chứa etyl axetat (300ml) và nước (300ml), trong lúc đó khuấy trộn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri hydro sulfit 5% trong nước và dung dịch natri clorua bão hoà trong nước, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần bã được rửa bằng ete dietyl để thu được este metyl của axit 3-benzyloxy-5-(4-flo-benzylcarbamoyl)-4-oxo-1-(2-oxo-etyl)-1,4-dihydro-pyridin-2-carboxylic có công thức 16 (5,39g, 71%) dưới dạng tinh thể không màu.

NMR (CDCl_3) δ : 3,74 (3H, s), 4,60 (2H, d, $J=5,9\text{Hz}$), 4,87 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,98-7,04 (2H, m), 7,30-7,40 (7H, m), 8,39 (1H, s), 9,58 (1H, s), 10,38 (1H, s).

15) Dung dịch chứa hợp chất có công thức 16 (400mg, 0,884mmol) trong metylen clorua (12ml) được bổ sung 2-metoxyetylamin (77ul, 0,884mmol) và axit axetic (18ul), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được xử lý ở 140°C trong 30 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, phần bã được đưa vào sắc ký trên cột silicagel, và các phân đoạn được rửa giải bằng toluen-axeton, cô dưới áp suất giảm để thu được 4-flo-benzylamit của axit 9-benzyloxy-2-(2-metyl-etyl)-1,8-dioxo-1,8-dihydro-2H-

pyrid[1,2-a]pyrazin-7-carboxylic có công thức 17- 1 (226mg, 54%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

NMR (CDCl₃) δ: 3,35 (3H, s), 3,65 (2H, t, J=5,1Hz), 3,97 (2H, t, J=4,5Hz), 4,63 (2H, d, J=5,7Hz), 5,28 (2H, s), 6,56 (2H, m), 7,01 (2H, t, J=8,7Hz), 7,38-7,30 (5H, m), 7,65 (2H, d, J=6,6Hz), 10,63 (1H, s).

16) Hợp chất có công thức 17-1 (140mg, 0,293mmol) được bổ sung axit trifloaxetic (1,4ml) trong điều kiện nhiệt độ làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 5 phút và sau đó, ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng clorofom, và cho vào nước đá. Hỗn hợp tạo ra được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hoà trong nước, dung dịch axit xitric 10% trong nước và nước, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần bã được kết tinh lại bằng metylen clorua-etanol để thu được hợp chất của Ví dụ A-1 (89mg, 79%) dưới dạng tinh thể màu vàng, điểm nóng chảy: 223-224°C.

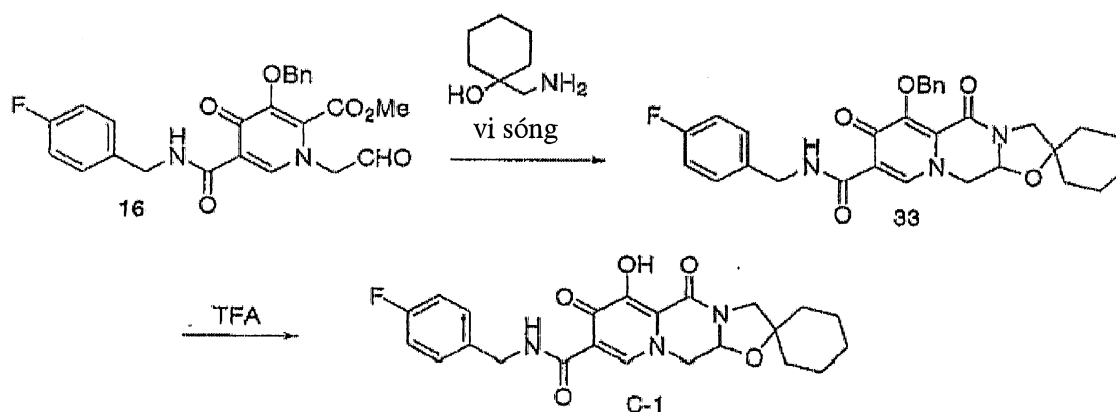
NMR (DMSO-d₆) δ: 3,25 (3H, s), 3,58 (2H, t, J=5,4Hz), 3,92 (2H, t, J=5,1Hz), 4,53 (2H, d, J=5,7Hz), 6,87 (1H, d, 6,3Hz), 7,14 (2H, t, J=9,0Hz), 7,33-7,38 (2H, m), 7,47 (1H, d, J=6,0Hz), 8,77 (1H, s), 10,56 (1H, t, J=6,0Hz), 12,00 (1H, brs).

17) Hợp chất có công thức 17-1 (157mg, 0,329mmol) được hoà tan trong dimetylformamit (18ml) và metanol (1ml), bột 10% paladi-cacbon (31mg) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ trong môi trường chứa hydro. Dung dịch phản ứng được lọc ra bằng xelit, và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần bã được hoà tan trong clorofom, hỗn hợp tạo ra được lọc lần nữa bằng xelit, và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần bã được kết tinh lại bằng metylen clorua-metanol để thu được hợp chất của Ví dụ B-1 (66mg, 52%) tinh thể màu nâu, điểm nóng chảy: 197-199°C.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,27 (3H, s), 3,55 (2H, t, $J=5,1\text{Hz}$), 3,68 (2H, t, $J=5,1\text{Hz}$), 3,79 (2H, s), 4,36 (2H, s), 4,51 (2H, d, $J=5,7\text{Hz}$), 7,15 (2H, t, $J=8,7\text{Hz}$), 7,32-7,37 (2H, m), 8,38 (1H, s), 10,46 (1H, t, $J=5,4\text{Hz}$), 12,41 (1H, s).

Ví dụ C-1

Công thức hoá học 55



1) Hợp chất có công thức 33 được tổng hợp bằng cách sử dụng 1-aminomethylcyclopentanol hydroxyetylamin theo phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức 17-1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,30-1,80 (10H, m), 3,47 (1H, d, $J=11,4\text{Hz}$), 3,61 (1H, d, $J=11,4\text{Hz}$), 3,80-3,95 (1H, m), 4,30 (1H, dd, $J=14,7, 3,0\text{Hz}$), 4,60 (2H, d, $J=5,7\text{Hz}$), 5,17-5,23 (2H, m), 5,39 (1H, d, $J=9,9\text{Hz}$), 6,95-7,10 (2H, m), 7,20-7,40 (5H, m), 7,58 (2H, d, $J=7,2\text{Hz}$), 8,41 (1H, s), 10,40 (1H, s).

2) Hợp chất có công thức 33-2 được tổng hợp bằng cách sử dụng hydroxyetylamin theo phương pháp tương tự.

Hợp chất có công thức 33-2

4-Flobenzylamit của axit 5-benzyloxy-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexahydro-1-oxa-3a,8a-diaza-xyclopenta[b]naphtalen-7-carboxylic: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3,48-3,58 (1H, m), 3,73-3,86 (1H, m), 3,97-4,10 (2H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,46-4,60 (2H, m), 4,85 (1H, dd, $J=12,3, 3,5\text{Hz}$), 5,40 (1H, d, $J=10,2\text{Hz}$), 5,18 (1H, d, $J=10,2\text{Hz}$), 5,28 (1H, dd, $J=10,2, 3,2\text{Hz}$),

7,10-7,20 (2H, m), 7,23-7,40 (5H, m), 7,50-7,73 (2H, m), 8,60 (1H, s), 10,22 (1H, m).

3) Hợp chất của Ví dụ C-1 được tổng hợp bằng cách sử dụng hợp chất có công thức 33, theo phương pháp tổng hợp hợp chất của Ví dụ A-1.

Điểm nóng chảy: $>300^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,10-1,60 (10H, m), 3,25 (1H, d, $J=11,4\text{Hz}$), 3,37 (1H, d, $J=11,4\text{Hz}$), 3,76 (1H, t, $J=10,5\text{Hz}$), 4,30 (2H, d, $J=5,8\text{Hz}$), 4,66 (1H, dd, $J=12,2, 3,8\text{Hz}$), 5,22 (1H, dd, $J=3,8, 10,4\text{Hz}$), 6,90-6,96 (2H, m), 7,10-7,15 (2H, m), 8,25 (1H, s), 10,10 (1H, brs), 11,32 (1H, brs).

Các hợp chất sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự.

Ví dụ C-2

4-Flobenzylamit của axit 5-hydroxy-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexahydro-1-oxa-3a,8a-diaza-xyclopenta[b]naphtalen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: $272-274^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3,59-3,67 (1H, m), 3,72-3,81 (1H, m), 3,98-4,10 (2H, m), 4,27-4,35 (1H, m), 4,52 (2H, d, $J=7,2\text{Hz}$), 4,92 (1H, dd, $J=12,3, 12,3\text{Hz}$), 5,27 (1H, dd, $J=3,6, 9,9\text{Hz}$), 7,11-7,20 (2H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 8,49 (1H, s), 10,32 (1H, t, $J=5,6\text{Hz}$), 11,53 (1H, s).

Ví dụ C-3

4-Flobenzylamit của axit 5-hydroxy-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diazaanthracen-7-carboxylic: điểm nóng chảy 259°C ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,60-1,67 (1H, m), 1,72-1,85 (1H, m), 3,25 (1H, td, $J=12,8, 3,5\text{Hz}$), 3,86-3,93 (1H, m), 4,06 (1H, dd, $J=11,4, 4,2\text{Hz}$), 4,44-4,57 (5H, m), 5,28 (1H, t, $J=3,8\text{Hz}$), 7,13-7,18 (2H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 8,51 (1H, s), 10,36 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 12,47 (1H, s).

Ví dụ C-4

4-Flobenzylamit của axit 5-hydroxy-1-isopropyl-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexahydro-1H-1,3a,8a-triaza-xyclopenta[b]naphtalen-7-

carboxylic: điểm nóng chảy: 232-234°C; NMR (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, 6,6Hz), 1,14 (3H, d, 6,6Hz), 2,79-3,66 (5H, m), 3,82 (1H, t, 10,8Hz), 4,51 (3H, m), 4,90 (1H, m), 7,15 (2H, t, 9,0Hz), 7,34 (2H, m), 8,45 (1H, s), 10,39 (1H, t, 5,4Hz), 11,60 (1H, s).

Ví dụ C-5

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexahydro-1H-1,3a,8a-triaza-xyclopenta[b]naphtalen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 256-258°C; NMR (DMSO- d_3) δ : 3,00-3,55 (5H, m), 3,96 (1H, t, 11,4Hz), 4,52 (2H, d, 11,7Hz), 4,76 (2H, m), 7,16 (2H, t, 8,7Hz), 7,35 (2H, m), 8,48 (1H, s), 10,42 (1H, t, 5,4Hz.), 11,91 (1H, s).

Ví dụ C-6

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 255°C; NMR (DMSO- d_6) δ : 1,60 (1H, s), 2,75-3,16 (4H, m), 4,52 (2H, d, 6,0Hz), 4,13-4,68 (4H, m), 7,16 (2H, 9,0Hz, t), 7,34 (2H, m), 10,42 (1H, s), 10,44 (1H, 6,0Hz, t), 12,81 (1H, s).

Ví dụ C-7

4-Flo-benzylamit của axit 1-(2-diethylamino-etyl)-5-hydroxy-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexahydro-1H-1,3a,8a-triaza-xyclopenta[b]naphtalen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 186-187°C; NMR (DMSO- d_6) δ : 0,97 (6H, t, 7,2Hz), 2,42-2,91 (10H, m), 3,44-3,87 (5H, m), 4,23 (1H, m), 4,51 (2H, d, 5,7Hz), 5,00 (1H, m), 7,16 (2H, t, 9,0Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 8,43 (1H, s), 10,39 (1H, t, 5,7Hz), 11,81 (1H, s).

Ví dụ C-8

4-Flo-benzylamit của axit 1-hydroxy-2,11-dioxo-2,5,5a,7,8,9,10,11-octahydro-6-oxa-4a,10a-diaza-xyclohepta[b]naphtalen-3-carboxylic: điểm nóng chảy 242-244°C; NMR (DMSO- d_6) δ : 1,40-2,00 (4H, m), 3,20-3,30 (1H, m), 3,66-3,77 (2H, m), 4,14-4,23 (1H, m), 4,38-4,41 (1H, m), 4,52 (2H,

d, 6,3Hz), 4,58-4,63 (1H, m), 5,34 (1H, brs), 7,15 (2H, t, 9,0Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 8,50 (1H, s), 10,39 (1H, brs), 12,14 (1H, s).

Ví dụ C-9

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-(2-hydroxy-etyl)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: NMR (DMSO- d_6) δ : 1,58-1,80 (1H, m), 2,70-3,60 (7H, m), 4,40-4,54 (6H, m), 4,77-4,82 (1H, m), 7,15 (2H, t, 9,0Hz), 7,33-7,38 (2H, m), 8,52 (1H, s), 10,43 (1H, brs), 12,57 (1H, s).

Ví dụ C-10

4-Flo-benzylamit của axit 1-hydroxy-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahydro-5H-4a,6,10a-triaza-xyclohepta[b]naphtalen-3-carboxylic: điểm nóng chảy: 256°C; NMR (DMSO- d_6) δ : 1,47-3,77 (4H, m), 2,69-2,81 (2H, m), 3,34-3,41 (1H, m), 4,08-4,12 (1H, m), 4,26-4,40 (2H, m), 4,52 (2H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 7,15 (2H, t, 8,8Hz), 7,33-7,36 (2H, m), 8,43 (1H, s), 10,46 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 12,68 (1H, s).

Ví dụ C-11

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-(2-metoxi-etyl)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 147°C; NMR (DMSO- d_6) δ : 1,56-1,74 (2H, m), 2,53-2,58 (1H, m), 2,66-3,10 (4H, m), 3,18 (3H, s), 3,41-3,39 (2H, m), 4,37-4,52 (5H, m), 4,73-4,80 (1H, m), 7,15 (2H, t, 8,8Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 8,56 (1H, s), 10,40 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 12,62 (1H, s).

Ví dụ C-12

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-(2-isopropoxy-etyl)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 151°C; NMR (DMSO- d_6) δ : 1,02 (6H, dd, $J=4,0, 6,0\text{Hz}$), 1,56-1,67 (2H, m), 2,53-2,58 (1H, m), 2,74-3,04 (4H, m), 3,18 (3H, s), 3,41-3,52

(3H, m), 4,41-4,59 (5H, m), 4,79-4,83 (1H, m), 7,15 (2H, t, 8,8Hz), 7,34-7,36 (2H, m), 8,58 (1H, s), 10,40 (1H, t, J=6,0Hz), 12,56 (1H, s).

Ví dụ C-13

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-3,3-dimetyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 275-277°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 2,97 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,00-3,18 (3H, m), 4,45-4,56 (5H, m), 5,16 (1H, s), 7,15 (2H, t, J=9Hz), 7,35 (2H, dd, J=5,4Hz, 8,7Hz), 8,51 (1H, s), 10,36 (1H, t, J=5,7Hz), 12,4 (1H, s).

Ví dụ C-14

4-Flo-benzylamit của axit 1-xyclohexyl-5-hydroxy-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 275-277°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 1,22-1,70 (2H, m), 2,50-3,02 (3H, m), 4,45 (4H, m), 4,52 (2H, s), 4,78 (1H, d, J=13,2Hz), 7,16 (2H, t, J=8,7Hz), 7,35 (2H, dd, J=5,7Hz, 8,4Hz), 8,62 (1H, s), 10,52 (1H, s), 12,55 (1H, s).

Ví dụ C-15

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-isopropyl-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 220°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 0,94 (6H, d, J=9,6Hz), 1,53-1,67 (2H, m), 2,92-3,30 (3H, m), 4,32-4,40 (4H, m), 4,52 (2H, d, J=5,7Hz), 4,89 (1H, d, J=14,1Hz), 7,16 (2H, t, J=9,0Hz), 7,35 (2H, dd, J=6,3Hz, 9,0Hz), 8,61 (1H, s), 10,46 (1H, s), 12,55 (1H, s).

Ví dụ C-16

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-3,3-dimetyl-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 280°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 0,87 (3H, s), 0,93 (3H, s), 2,59-3,15 (6H, m), 4,09-4,57 (6H, m), 7,14 (2H, d, J=9,0Hz), 7,34 (2H, dd, J=5,4Hz, 8,4Hz), 8,42 (1H, s), 10,46 (1H, s), 12,77 (1H, s).

Ví dụ C-17

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-etyl)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 140°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 1,60 (2H, m), 2,91-3,62 (13H, m), 4,41 (2H, m), 4,61 (2H, d, J=4,8Hz), 4,80 (2H, m), 7,15 (2H, t, J=8,7Hz), 7,34 (2H, m), 8,44 (1H, s), 10,43 (1H, s), 12,54 (1H, s).

Ví dụ C-18

4-Flo-benzylamit của axit 1-(3-axetylaminopropyl)-5-hydroxy-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 177-178°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 1,74 (3H, s), 1,49-2,98 (9H, m), 3,60 (1H, s), 4,25-4,65 (7H, m), 7,34 (2H, t, J=8,4Hz), 7,34 (2H, m), 7,71 (1H, s), 8,26 (1H, s), 10,60 (1H, s).

Ví dụ C-19

4-Flo-benzylamit của axit 1-dimetylcarbamoymetyl-5-hydroxy-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 190°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 1,60 (2H, m), 2,76 (3H, s), 2,83 (3H, s), 2,90-3,59 (5H, s), 4,40 (2H, m), 4,51 (2H, d, 5,7Hz), 4,80 (1H, d, d=14,4Hz), 4,98 (1H, s), 7,16 (2H, t, J=8,4Hz), 7,34 (2H, m), 8,54 (1H, s), 10,42 (1H, s).

Ví dụ C-20

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-(3-metansulfonylaminopropyl)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 176°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 1,54-1,75 (4H, m), 2,80 (3H, s), 2,30-3,04 (8H, m), 4,45 (2H, m), 4,52 (2H, d, J=5,6Hz), 4,75 (1H, d, J=13,2Hz), 6,91 (1H, t, J=5,6Hz), 7,16 (2H, t, J=8,8Hz), 7,36 (2H, m), 8,61 (1H, s), 10,41 (1H, t, J=5,6Hz), 12,58 (1H, s).

Ví dụ C-21

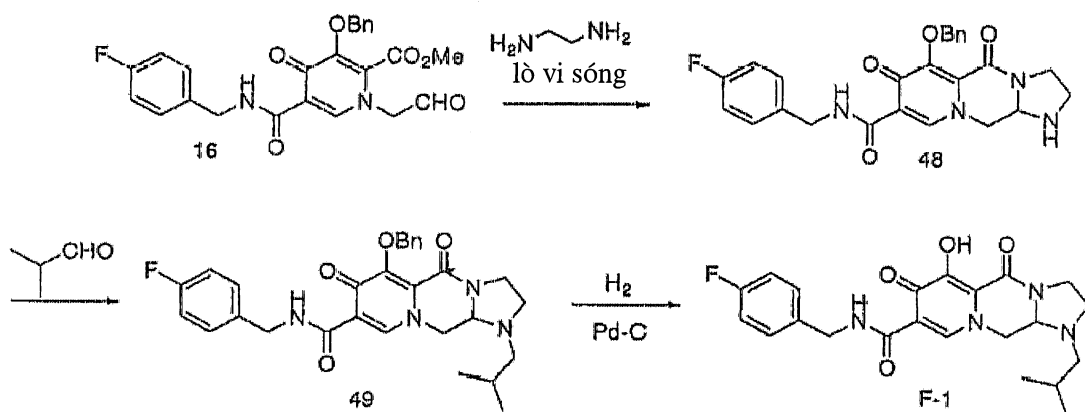
4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-2-metyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-dizazaantraxen-7-carboxylic: NMR

(CDCl₃) δ : 1,27 (3H, d, J=6,0Hz), 1,55-1,78 (2H, m), 3,11 (1H, td, J=12,9, 3,7Hz), 3,89-4,00 (1H, m), 4,16 (1H, dd, J=13,8, 3,9Hz), 4,34 (1H, dd, J=13,8, 3,9Hz), 4,60 (2H, d, J=6,0Hz), 4,71 (1H, ddd, J=13,5, 4,8, 1,8Hz), 5,08 (1H, t, J=3,9Hz), 6,96-7,04 (2H, m), 7,26-7,35 (2H, m), 8,32 (1H, s), 10,41 (1H, br s), 12,41 (1H, br s).

Ví dụ F-1

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-isobutyl-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexahydro-1H-1,3a,8a-triazaxyclopenta[b]naphtalen-7-carboxylic

Công thức hoá học 59



1) Theo phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức 17-1, thu được sản phẩm thô tinh chế (503mg) của hợp chất có công thức 48 với hiệu suất 82% từ hợp chất có công thức 16 (600mg).

2) Dung dịch chứa hợp chất có công thức 48 (100mg, 0,22mmol), isobutylaldehyt (39 μ l, 0,432mmol) và axit axetic (25 μ l, 0,432mmol) trong diclometan (4ml) được bổ sung natri triaxetoxibohydrua (92mg, 0,432mmol) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hơn nữa, isobutylaldehyt (20 μ l) và natri triaxetoxibohydrua (46mg) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung nước, hỗn hợp tạo ra được chiết bằng clorofom, và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão

hoà trong nước. Sau khi làm khô, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel. Thu được hợp chất có công thức 49 (87mg) dưới dạng tinh thể không màu với hiệu suất 78%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,96 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 0,97 (3H, d, $J=6,3\text{Hz}$), 1,72-1,86 (1H, m), 2,25-2,41 (2H, m), 2,47-2,58 (1H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 3,69-3,76 (2H, m), 3,85-3,93 (1H, m), 4,06 (1H, dd, $J=9,9, 2,7\text{Hz}$), 4,16-4,22 (1H, m), 4,57 (1H, dd, $J=15,3, 5,1\text{Hz}$), 4,64 (1H, dd, $J=14,7, 5,1\text{Hz}$), 5,20 (1H, d, $J=9,9\text{Hz}$), 5,38 (1H, d, $J=9,9\text{Hz}$), 6,96-7,05 (2H, m), 7,28-7,36 (5H, m), 7,58-7,62 (2H, m), 8,40 (1H, s), 10,44 (1H, br s).

3) Theo phương pháp của bước 17) của Ví dụ B-1, thu được hợp chất có công thức F-1 (43mg) với hiệu suất 64% từ hợp chất có công thức 49 (81mg). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0,90 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 0,91 (3H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 1,75-1,84 (1H, m), 2,24-2,39 (1H, m), 2,39-2,54 (2H, m), 3,36-3,43 (1H, m), 3,52-3,60 (1H, m), 3,67-3,73 (1H, m), 3,81-3,88 (1H, m), 4,19-4,23 (1H, m), 4,52 (2H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 4,94-4,99 (1H, m), 7,12-7,20 (2H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 8,45 (1H, s), 10,37 (1H, t, $J=2,0\text{Hz}$), 11,74 (1H, s).

Theo cách tương tự như cách nêu trong Ví dụ F-1, các hợp chất của các Ví dụ từ F-2 đến F-63 được tổng hợp.

Ví dụ F-2

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-isobutyl-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triazaanthracen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 146-148 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0,63 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 0,79 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 1,56-1,66 (2H, m), 1,67-1,75 (1H, m), 1,94-1,99 (1H, m), 2,41-2,54 (2H, m), 2,96-3,06 (2H, m), 4,41-4,59 (5H, m), 4,76-4,81 (1H, m), 7,14-7,21 (2H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 8,61 (1H, s), 10,40 (1H, d, $J=5,8\text{Hz}$), 12,56 (1H, s).

Ví dụ F-3

4-Flo-benzylamit của axit 1-xyclopropylmetyl-5-hydroxy-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 182-184°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 0,06 (2H, m), 0,43 (2H, d, 8,4Hz), 0,80 (1H, m), 1,66 (2H, m), 2,28-3,30 (4H, m), 4,40-4,50 (4H, m), 4,52 (2H, d, 6,0Hz), 4,78 (2H, m), 7,15 (2H, t, 8,7Hz), 7,34 (2H, m), 8,55 (1H, s), 10,47 (1H, s), 12,55 (1H, s).

Ví dụ F-4

4-Flo-benzylamit của axit 1-xyclopentylmetyl-5-hydroxy-6,1-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 184-185°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 0,88-2,10 (1H, m), 2,60 (2H, m), 2,95-3,28 (2H, m), 4,38-4,53 (6H, m), 4,82 (1H, m), 7,15 (2H, t, 9,0Hz), 7,34 (2H, m), 8,57 (1H, s), 10,42 (1H, s), 12,45 (1H, s).

Ví dụ F-5

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-(4-metylsulfanylbenzyl)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triazaantraxen-7-carboxylic: (DMSO-d₆) δ: 1,51-1,56 (1H, m), 1,69-1,74 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,55-2,62 (1H, m), 2,80-2,84 (1H, m), 3,00-3,08 (1H, m), 3,32-3,36 (1H, m), 3,93 (1H, d, J=13,6Hz), 4,45-4,53 (4H, m), 4,58 (1H, s), 4,83 (1H, d, J=15,2Hz), 7,11-7,19 (6H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 8,34 (1H, s), 10,38 (1H, t, J=6,0Hz), 12,58 (1H, s).

Ví dụ F-6

4-Flo-benzylamit của axit 1-(5-clo-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)-5-hydroxy-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triazaantraxen-7-carboxylic: (DMSO-d₆) δ: 1,56-1,59 (2H, m), 1,88 (3H, s), 2,37-2,45 (1H, m), 2,76-2,80 (1H, m), 3,00-3,06 (2H, m), 3,64 (3H, s), 3,87 (1H, d, J=13,2Hz), 4,40-4,55 (5H, m), 4,97 (1H, d, J=14,4Hz), 7,13-7,19 (2H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 8,56 (1H, s), 10,39 (1H, t, J=6,0Hz), 12,46 (1H, s).

Ví dụ F-7

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-(3-metoxymethyl)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triazaanthracen-7-carboxylic: (DMSO- d_6) δ : 1,52-1,57 (1H, m), 1,70-1,80 (1H, m), 2,60-2,68 (1H, m), 2,84-2,90 (1H, m), 3,01-3,09 (1H, m), 3,36 (1H, d, $J=14,0\text{Hz}$), 3,61 (3H, s), 3,91 (1H, d, $J=14,0\text{Hz}$), 4,45-4,52 (4H, m), 4,58 (1H, s), 4,76 (1H, d, $J=14,8\text{Hz}$), 6,68-6,73 (2H, m), 6,77 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,13-7,19 (3H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 8,17 (1H, s), 10,38 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 12,57 (1H, s).

Ví dụ F-8

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-(4-metansulfonylmethyl)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triazaanthracen-7-carboxylic: (DMSO- d_6) δ : 1,54-1,58 (1H, m), 1,74-1,80 (1H, m), 2,67-1,74 (1H, m), 2,83-2,87 (1H, m), 3,05-3,12 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,52 (1H, d, $J=14,8\text{Hz}$), 4,09 (1H, d, $J=14,8\text{Hz}$), 4,46-4,52 (4H, m), 4,67 (1H, s), 4,73 (1H, d, $J=14,8\text{Hz}$), 7,12-7,18 (2H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 7,46 (2H, m), 7,80 (2H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 8,17 (1H, s), 10,37 (1H, t, $J=5,8\text{Hz}$), 12,59 (1H, s).

Ví dụ F-9

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-3-ylmethyl)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triazaanthracen-7-carboxylic: (DMSO- d_6) δ : 1,51-1,56 (1H, m), 1,71-1,77 (1H, m), 2,58-2,66 (1H, m), 2,80-2,86 (1H, m), 3,01-3,09 (1H, m), 3,38 (1H, d, $J=13,6\text{Hz}$), 3,78 (3H, s), 3,87 (1H, d, $J=13,6\text{Hz}$), 4,45-4,52 (4H, m), 4,60 (1H, s), 4,82 (1H, d, $J=13,6\text{Hz}$), 6,71 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,12-7,19 (2H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 7,49 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,98 (1H, s), 8,30 (1H, s), 10,37 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 12,58 (1H, s).

Ví dụ F-10

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-isobutyl-3,3-dimethyl-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triazaanthracen-7-carboxylic: (DMSO- d_6) δ : 0,64 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 0,82 (3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 0,90 (3H, s), 0,91 (3H, s), 1,59- 1,67 (1H, m), 1,92-1,97 (1H, m), 2,11-2,15 (1H, m), 2,51-

2,57 (1H, m), 2,67 (1H, d, J=12,0Hz), 2,77 (1H, d, J=12,8Hz), 4,13 (1H, s), 4,21 (1H, d, J=12,8Hz), 4,47-4,59 (3H, s), 4,80 (1H, dd, J=14,4, 2,8Hz), 7,14-7,19 (2H, m), 7,34-7,38 (2H, m), 8,66 (1H, s), 10,41 (1H, t, J=6,0Hz), 12,44 (1H, s).

Ví dụ F-11

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1,3,3-trimetyl-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triazaantraxen-7-carboxylic: (DMSO-d₆) δ: 0,89 (6H, s), 2,14-2,18 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,54-2,58 (1H, m), 2,74-2,78 (1H, s), 3,88 (1H, s), 4,21 (1H, d, J=13,2Hz), 4,45-4,53 (3H, m), 4,72-4,76 (1H, m), 7,13-7,19 (2H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 8,64 (1H, s), 10,40 (1H, t, J=6,0Hz), 12,46 (1H, s).

Ví dụ F-12

Este etyl của axit 4-[7-(4-flobenzylcarbamoil)-5-hydroxy-6,10-dioxy-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1,4a,8a-triazaantraxen-1-yl]butanoic: (CDCl₃) δ: 1,23 (3H, t, J=7,1Hz), 1,70-1,79 (1H, m), 1,86-2,00 (1H, m), 2,17-2,34 (2H, m), 2,46-2,57 (1H, m), 2,61-2,77 (2H, m), 2,85-2,92 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 4,13 (2H, q, J=7,1Hz), 4,27-4,34 (2H, m), 4,57-4,63 (3H, m), 4,66-4,73 (1H, m), 6,95-7,03 (2H, m), 7,29-7,36 (2H, m), 8,36 (1H, s), 10,48 (1H, t, J=4,8Hz), 12,50 (1H, s).

Ví dụ F-13

4-Flo-benzylamit của axit 1-(3-dimetylcarbamoilpropyl)-5-hydroxy-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triazaantraxen-7-carboxylic: (CDCl₃) δ: 1,62-1,82 (3H, m), 1,83-2,00 (1H, m), 2,10-2,35 (2H, m), 2,57-2,65 (2H, m), 2,75-2,95 (2H, m), 2,92 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,07-3,14 (1H, m), 4,23-4,30 (2H, m), 4,60 (2H, d, J=6,0Hz), 4,68 (1H, dd, J=13,2, 4,5Hz), 5,12 (1H, d, J=12,6Hz), 6,95-7,02 (2H, m), 7,28-7,35 (2H, m), 8,42 (1H, s), 10,54 (1H, t, J=5,4Hz), 12,51 (1H, s).

Ví dụ F-14

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-(4-morpholin-4-yl-4-oxobutyl)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triazaantraxen-7-carboxylic: (CDCl_3) δ : 1,61-1,83 (3H, m), 1,84-2,00 (1H, m), 2,12-2,23 (1H, m), 2,25-2,36 (1H, m), 2,56-2,64 (2H, m), 2,75-2,95 (2H, m), 3,09-3,15 (1H, m), 3,37 (2H, t, $J=4,8\text{Hz}$), 3,61-3,66 (6H, m), 4,26-4,32 (2H, m), 4,59 (2H, d, $J=5,7\text{Hz}$), 4,68 (1H, dd, $J=13,2, 4,5\text{Hz}$), 4,95-5,01 (1H, m), 6,95-7,03 (2H, m), 7,28-7,35 (2H, m), 8,40 (1H, s), 10,52 (1H, t, $J=5,7\text{Hz}$), 12,51 (1H, s).

Ví dụ F-15

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-metyl-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triazaantraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 252-253°C; (DMSO-d_6) δ : 1,56-1,75 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,50-2,55 (1H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 4,17 (1H, brs), 4,39-4,42 (2H, m), 4,52 (2H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 4,74-4,78 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 8,61 (1H, s), 10,40 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 12,54 (1H, s).

Ví dụ F-16

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-6,10-dioxo-1-thiophen-3-ylmetyl-1,3,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triazaantraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy 242-243°C; (DMSO-d_6) δ : 1,52-1,73 (2H, m), 2,59-2,62 (1H, m), 2,87-3,03 (2H, m), 3,52 (1H, d, $J=13,6\text{Hz}$), 3,90 (1H, d, $J=14,4\text{Hz}$), 4,40-4,56 (5H, m), 4,83-4,90 (1H, m), 6,92 (1H, d, $J=5,2\text{Hz}$), 7,13-7,17 (2H, m), 7,28-7,37 (3H, m), 7,42-7,44 (1H, m), 8,46 (1H, s), 10,39 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 12,58 (1H, s).

Ví dụ F-17

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-6,10-dioxo-1-thiazol-2-ylmetyl-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triazaantraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy 214-215°C; (DMSO-d_6) δ : 1,54-1,72 (2H, m), 2,75-2,81 (1H, m), 2,95-3,07 (2H, m), 3,80 (1H, d, $J=16,0\text{Hz}$), 4,37 (1H, d, $J=16,4\text{Hz}$), 4,44-4,51 (4H, m), 4,69 (1H, brs), 4,89-4,93 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,32-7,35 (2H, m),

7,55 (1H, d, J=3,2Hz), 7,69 (1H, d, J=3,2Hz), 8,37 (1H, s), 10,36 (1H, t, J=6,0Hz), 12,50 (1H, s).

Ví dụ F-18

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-(3-metylsulfanyl-propyl)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triazaantraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 162-164°C; (DMSO-d₆) δ: 1,50-1,82 (4H, m), 2,27 (3H, s), 2,32-2,44 (3H, m), 2,60-2,82 (2H, m), 3,00-3,14 (2H, m), 4,37-4,59 (5H, m), 4,75-4,79 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,33-7,35 (2H, m), 8,60 (1H, s), 10,40 (1H, t, J=6,0Hz), 12,57 (1H, s).

Ví dụ F-19

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-6,10-dioxo-1-pyridin-4-ylmetyl-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triazaantraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 180-183°C; (DMSO-d₆) δ: 1,52-1,76 (2H, m), 2,62-2,80 (2H, m), 3,01-3,07 (1H, m), 3,42 (1H, d, J=15,2Hz), 4,05 (1H, d, J=15,2Hz), 4,49-4,50 (4H, m), 4,64 (1H, brs), 4,78-4,81 (1H, m), 7,12-7,21 (4H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 8,33 (1H, s), 8,42 (2H, d, J=4,4Hz), 10,39 (1H, t, J=6,0Hz), 12,55 (1H, s).

Ví dụ F-20

4-Flo-benzylamit của axit 1-xyclohexylmetyl-5-hydroxy-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triazaantraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 201-202°C; (DMSO-d₆) δ: 0,56-0,59 (1H, m), 0,87-0,84 (1H, m), 1,02-1,13 (3H, m), 1,23-1,29 (1H, m), 1,49-1,70 (6H, m), 1,92-1,97 (1H, m), 2,52-2,55 (1H, m), 2,96-3,03 (2H, m), 4,40-4,43 (3H, m), 4,52 (2H, d, J=6,0Hz), 4,73-4,77 (1H, m), 7,12-7,16 (2H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 8,59 (1H, s), 10,40 (1H, t, J=5,2Hz), 12,58 (1H, s).

Ví dụ F-21

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-6,10-dioxo-1-pyridin-2-ylmetyl-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triazaantraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 216-219°C; (DMSO-d₆) δ: 1,52-1,76 (2H, m), 2,66-2,80 (1H, m), 2,90-

3,07 (2H, m), 3,67 (1H, d, J=15,2Hz), 4,01 (1H, d, J=13,2Hz), 4,37-4,97 (4H, m), 4,62 (1H, brs), 4,85-4,88 (1H, m), 7,07-7,25 (4H, m), 7,33-7,36 (2H, m), 7,64-7,68 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,45 (1H, s), 10,36 (1H, t, J=6,0Hz), 12,57 (1H, s).

Ví dụ F-22

4-Flo-benzylamit của axit 1-(2-etyl-butyl)-5-hydroxy-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triazaanthracen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 137-140°C; (DMSO-d₆) δ: 0,62 (3H, t, J=7,2Hz), 0,77 (3H, t, J=7,2Hz), 0,99-1,30 (5H, m), 1,57-1,71 (2H, m), 1,97-2,02 (1H, m), 2,44-2,58 (2H, m), 3,02-3,32 (2H, m), 4,34-4,57 (5H, m), 4,78-4,82 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 8,60 (1H, s), 10,39 (1H, t, J=5,2Hz), 12,54 (1H, s).

Ví dụ F-23

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-(2-morplioli-4-yletyl)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triazaanthracen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 254-256°C; (DMSO-d₆) δ: 1,55-1,68 (2H, m), 2,28-2,39 (8H, m), 2,59-2,65 (1H, m), 2,82-3,09 (3H, m), 3,33-3,58 (5H, m), 4,34-4,50 (3H, m), 4,52 (2H, d, J=5,2Hz), 4,79-4,84 (1H, m), 7,12-7,17 (2H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 8,52 (1H, s), 10,45 (1H, t, J=5,2Hz), 12,55 (1H, s).

Ví dụ F-24

4-Flo-benzylamit của axit 1-hydroxy-6-metyl-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahydro-5H-4a,6,10a-triaza-xyclohepta[b]naphtalen-3-carboxylic: điểm nóng chảy: 255°C; (DMSO-d₆) δ: 1,48-1,55 (1H, m), 1,67-1,80 (3H, m), 2,29 (3H, s), 2,75-2,80 (2H, m), 3,23-3,31 (1H, m), 4,07-4,09 (1H, m), 4,36-4,40 (1H, m), 4,45-4,59 (3H, m), 4,68-4,69 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,30-7,37 (2H, m), 8,50 (1H, s), 10,42 (1H, t, J=6,0Hz), 12,42 (1H, s).

Ví dụ F-25

4-Flo-benzylamit của axit 1-hydroxy-6-isobutyl-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahydro-5H-4a,6,10a-triaza-xyclohepta[b]naphtalen-3-

carboxylic: điểm nóng chảy: 221-223°C; (DMSO-d₆) δ: 0,81 (3H, d, J=6,8Hz), 0,84 (3H, d, J=6,4Hz), 1,45-1,78 (5H, m), 2,36-2,54 (2H, m), 2,27-2,93 (2H, m), 3,17-3,23 (1H, m), 4,03-4,06 (1H, m), 4,32-4,56 (4H, m), 4,82-4,86 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,30-7,37 (2H, m), 8,48 (1H, s), 10,42 (1H, t, J=6,0Hz), 12,53 (1H, s).

Ví dụ F-26

4-Flo-benzylamit của axit 6-xyclopropylmetyl-1-hydroxy-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahydro-5H-4a,6,10a-triaza-xyclohepta[b]naphtalen-3-carboxylic: điểm nóng chảy: 213°C; (DMSO-d₆) δ: 0,15-0,26 (2H, m), 0,46-0,48 (2H, m), 0,86-1,06 (1H, m), 1,45-1,75 (4H, m), 2,45-2,65 (1H, m), 2,68-2,83 (1H, m), 2,91-2,98 (2H, m), 3,17-3,26 (1H, m), 4,08-4,14 (1H, m), 4,43-4,45 (2H, m), 4,54 (2H, d, J=5,6Hz), 4,89-4,91 (1H, m), 7,15-7,19 (2H, m), 7,35-7,39 (2H, m), 8,50 (1H, s), 10,47 (1H, t, J=6,0Hz), 12,52 (1H, s).

Ví dụ F-27

4-Flo-benzylamit của axit 1-furan-2-ylmetyl-5-hydroxy-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 193-197°C; (DMSO-d₆) δ: 1,67 (2H, m), 2,61 (1H, s), 2,93 (2H, m), 3,75 (1H, d, J=14,8Hz), 3,84 (1H, d, J=14,8Hz), 4,34-4,47 (3H, m), 4,52 (2H, d, J=6,0Hz), 4,96 (1H, d, J=14,8Hz), 6,36 (2H, s), 7,16 (2H, t, J=8,8Hz), 7,35 (2H, m), 7,59 (1H, s), 8,97 (1H, s), 10,43 (1H, s), 12,51 (1H, s).

Ví dụ F-28

4-Flo-benzylamit của axit 1-(4-dimethylamino-benzyl)-5-hydroxy-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 221-223°C; (DMSO-d₆) δ: 1,55-1,99 (2H, m), 2,87 (6H, s), 2,87-3,06 (4H, m), 3,80 (1H, d, J=14,0Hz), 4,50 (5H, m), 4,83 (1H, d, J=14,0Hz), 6,58 (2H, d, J=9,6Hz), 6,98 (2H, d, J=8,8Hz), 7,15 (2H, t, J=8,8Hz), 7,35 (2H, m), 8,31 (1H, s), 10,39 (1H, s), 12,58 (1H, s).

Ví dụ F-29

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-6,10-dioxo-1-(4-triflometyl-benzyl)-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic:

điểm nóng chảy: 273-277°C; (DMSO- d_6) δ : 1,52-1,70 (2H, m), 2,63-3,04 (3H, m), 3,50 (1H, d, $J=14,8\text{Hz}$), 4,10 (1H, d, $J=14,8\text{Hz}$), 4,54 (5H, m), 4,79 (1H, d, $J=14,8\text{Hz}$), 7,14 (2H, t, $J=8,8\text{Hz}$), 7,33 (2H, m), 7,55 (2H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 7,61 (2H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 8,22 (1H, s), 10,40 (1H, s), 12,56 (1H, s).

Ví dụ F-30

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-6,10-dioxo-1-pyridin-3-ylmetyl-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 210-212°C; (DMSO- d_6) δ : 1,51-1,76 (2H, m), 2,63 (1H, t, $J=12,8\text{Hz}$), 2,80 (1H, d, $J=12,0\text{Hz}$), 3,07 (1H, t, $J=12,8\text{Hz}$), 3,44 (1H, d, $J=13,2\text{Hz}$), 4,00 (1H, d, $J=14,0\text{Hz}$), 4,47 (4H, m), 4,62 (1H, s), 4,84 (1H, d, $J=14,0\text{Hz}$), 7,16 (2H, t, $J=8,8\text{Hz}$), 7,33 (2H, m), 7,58 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 8,30 (1H, s), 8,45 (2H, s), 10,41 (1H, s), 12,57 (1H, s).

Ví dụ F-31

4-Flo-benzylamit của axit 1-(2-clo-6-flo-benzyl)-5-hydroxy-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 213-215°C; (DMSO- d_6) δ : 1,58 (2H, 2H), 2,55-3,09 (3H, m), 3,45 (1H, d, $J=12,4\text{Hz}$), 4,16 (1H, d, $J=12,4\text{Hz}$), 4,40-4,58 (4H, m), 5,12 (1H, d, $J=14,4\text{Hz}$), 7,15-7,38 (7H, m), 8,66 (1H, s), 10,41 (1H, t, $J=6,4\text{Hz}$), 2,46 (1H, s).

Ví dụ F-32

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-(4-metoxi-benzyl)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 191-193°C; NMR (DMSO- d_6) δ : 1,50-1,77 (2H, m), 2,58-3,06 (3H, m), 3,68 (3H, s), 3,88 (1H, d, $J=13,6\text{Hz}$), 4,41-4,55 (4H, m), 4,80 (2H, d, $J=14,4\text{Hz}$), 6,80 (2H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 7,09 (2H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,15 (2H, t, $J=8,8\text{Hz}$), 7,35 (2H, m), 8,28 (1H, s), 10,48 (1H, s), 12,58 (1H, s).

Ví dụ F-33

4-Flo-benzylamit của axit 1-(3,5-bis-triflometyl-benzyl)-5-hydroxy-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 275-277°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 1,58-1,88 (2H, m), 2,51-3,14 (3H, m), 3,33-4,10 (3H, m), 4,51 (2H, m), 4,73 (1H, m), 7,15 (2H, m), 7,34 (2H, m), 7,82-7,93 (4H, m), 10,31 (1H, s), 12,57 (1H, s).

Ví dụ F-34

4-Flo-benzylamit của axit 1-(4-diethylamino-benzyl)-5-hydroxy-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 182°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 1,04 (6H, t, J=6,8Hz), 1,50-1,69 (2H, m), 2,55-3,05 (3H, m), 3,26 (4H, q, J=7,2Hz), 3,80 (1H, d, J= 13,6Hz), 4,44-4,57 (4H, m), 4,91 (1H, d, J=12,4Hz), 6,52 (2H, d, J=8,8Hz), 6,94 (2H, d, J=8,4Hz), 7,15 (2H, t, J=8,4Hz), 7,35 (2H, m), 8,46 (1H, s), 10,41 (1H, s), 12,60 (1H, s).

Ví dụ F-35

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-((E)-2-metyl-bul-2-enyl)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 175-177°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 1,35 (3H, s), 1,51 (3H, d, J=6,0Hz), 1,52-1,69 (3H, m), 2,60-3,15 (3H, m), 4,31-4,52 (5H, m), 4,67-4,76 (1H, m), 5,30-5,40 (1H, m), 7,15 (2H, t, J=8,4Hz), 7,28-7,43 (2H, m), 8,46 (1H, s), 10,39 (1H, brs), 12,60 (1H, s).

Ví dụ F-36

4-Flo-benzylamit của axit 1-(3-dimetylamino-2-metyl-propyl)-5-hydroxy-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: NMR (DMSO-d₆) δ: 0,63-0,68 (2H, m), 1,57-1,82 (3H, m), 2,11-2,49 (10H, m), 2,98-3,11 (2H, m), 4,41-4,54 (5H, m), 4,73-4,80 (1H, m), 7,14-7,18 (2H, m), 7,31-7,38 (2H, m), 8,58 (1H, s), 10,40 (1H, s), 12,57 (1H, s).

Ví dụ F-37

4-Flo-benzylamit của axit 1-(3,3-Dimetyl-butyl)-5-hydroxy-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 175-177°C; NMR (DMSO- d_6) δ : 1,19-1,36 (2H, m), 1,57-1,70 (2H, m), 2,23-2,30 (1H, m), 2,51-2,69 (2H, m), 2,97-3,04 (2H, m), 4,42-4,54 (5H, m), 4,78 (1H, d, $J=14,0\text{Hz}$), 7,13-7,17 (2H, m), 7,33-7,36 (2H, m), 8,63 (1H, s), 10,39 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 12,56 (1H, s).

Ví dụ F-38

4-Flo-benzylamit của axit 1-etyl-5-hydroxy-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 221°C; NMR (DMSO- d_6) δ : 0,94 (3H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 1,56-1,71 (2H, m), 2,45-2,50 (1H, m), 2,59-2,76 (2H, m), 2,96-3,03 (2H, m), 4,40-4,44 (3H, m), 4,52 (2H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 4,77-4,82 (1H, m), 7,14-7,18 (2H, m), 7,34-7,38 (2H, m), 8,62 (1H, s), 10,41 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 12,69 (1H, s).

Ví dụ F-39

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-6,10-dioxo-1-(2-oxo-propyl)-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 244-246°C; NMR (DMSO- d_6) δ : 1,54-1,61 (1H, m), 1,67-1,76 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,50-2,56 (1H, m), 2,91-3,02 (2H, m), 4,18 (1H, s), 4,38-4,45 (2H, m), 4,52 (2H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 4,76 (1H, d, $J=14,4\text{Hz}$), 7,13-7,18 (2H, m), 7,34-7,37 (2H, m), 8,61 (1H, s), 10,40 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 12,54 (1H, s).

Ví dụ F-40

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-6,10-dioxo-1-(4,4,4-triflo-butyl)-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 220°C; NMR (DMSO- d_6) δ : 1,53-1,62 (2H, m), 1,67-1,75 (1H, m), 2,07-2,18 (2H, m), 2,40-2,47 (1H, m), 2,64-2,78 (2H, m), 2,96-3,04 (2H, m), 4,42-4,49 (2H, m), 4,53 (2H, d, $J=5,2\text{Hz}$), 4,74 (1H, d, $J=12,8\text{Hz}$), 7,13-7,17 (2H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 8,61 (1H, s), 10,40 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 12,57 (1H, s).

Ví dụ F-41

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-(3-metyl-butyl)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 151°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 0,78 (6H, dd, J=7,6, 16,2Hz), 1,21-1,28 (2H, m), 1,41-1,48 (1H, m), 1,56-1,71 (2H, m), 2,22-2,31 (1H, m), 2,51-2,59 (1H, m), 2,66-2,73 (1H, m), 2,96-3,05 (2H, m), 4,41-4,55 (5H, m), 4,80 (1H, d, J=13,2Hz), 7,13-7,18 (2H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 8,64 (1H, s), 10,40 (1H, t, J=6,0Hz), 12,57 (1H, s).

Ví dụ F-42

3-Clo-2-flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-isobutyl-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 180-182°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 0,62 (3H, d, J=6,0Hz), 0,78 (3H, d, J=6,4Hz), 1,55-1,69 (3H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,97-3,08 (2H, m), 4,39-4,46 (3H, m), 4,59-4,64 (2H, m), 4,75-4,81 (1H, m), 7,16-7,23 (1H, m), 7,27-7,34 (1H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 8,59 (1H, s), 10,44 (1H, s), 12,57 (1H, s) .

Ví dụ F-43

3-Clo-2-flo-benzylamit của axit 1-xyclopropylmetyl-5-hydroxy-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 189-192°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 0,00-0,10 (2H, m), 0,35-0,41 (2H, m), 0,70-0,77 (1H, m), 1,57-1,69 (2H, m), 2,52-2,65 (1H, m), 2,67-2,85 (1H, m), 2,91-2,99 (1H, m), 4,30-4,41 (2H, m), 4,48-4,52 (2H, m), 4,71-4,80 (1H, m), 7,06-7,10 (1H, m), 7,18-7,22 (1H, m), 7,36-7,40 (1H, m), 8,52 (1H, s), 10,30 (1H, s), 12,26 (1H, s).

Ví dụ F-44

3-Clo-2-flo-benzylamit của axit 1-furan-2-ylmetyl-5-hydroxy-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 190-192°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 1,56-1,68 (2H, m), 2,54-2,63 (1H, m), 2,89-2,99 (2H, m), 3,80 (2H, dd, J=18,4, 33,2Hz), 4,37-4,51 (3H, m), 4,62 (2H, d, J=6,0Hz), 4,97 (1H, d, J=15,2Hz), 6,39 (2H, s), 7,18-7,22

(1H, m), 7,31-7,34 (1H, m), 7,48-7,51 (1H, m), 7,58 (1H, s), 8,64 (1H, s), 10,45 (1H, t, J=6,0Hz), 12,55 (1H, s).

Ví dụ F-45

3-Clo-2-flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-6,10-dioxo-1-thiazol-2-ylmetyl-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic:

điểm nóng chảy: 217-219°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 1,59-1,74 (2H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 2,97-3,08 (2H, m), 3,90 (1H, d, J=16,0Hz), 4,36 (1H, d, J=16,0Hz), 4,45-4,69 (5H, m), 4,89 (1H, d, J=14,8Hz), 7,18-7,22 (1H, m), 7,28-7,31 (1H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,54 (1H, d, J=3,2Hz), 7,68 (1H, d, J=3,2Hz), 8,34 (1H, s), 10,40 (1H, d, J=6,0Hz), 12,52 (1H, s).

Ví dụ F-46

3-Clo-2-flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-6,10-dioxo-1-pyridin-2-ylmetyl -1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic:

điểm nóng chảy: 190-193°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 1,54-1,61 (1H, m), 1,69-1,75 (1H, m), 2,66-2,74 (1H, m), 2,91-3,08 (2H, m), 3,68 (1H, d, J=14,4Hz), 4,02 (1H, d, J=14,8Hz), 4,40-4,67 (5H, m), 4,85 (1H, d, J=12,4Hz), 7,16-7,35 (3H, m), 7,46-7,52 (1H, m), 7,61-7,69 (1H, m), 8,20 (1H, s), 8,43-8,47 (1H, m), 10,41 (1H, d, J=6,0Hz), 12,58 (1H, s).

Ví dụ F-47

2,4-Diflo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-isobutyl-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 194°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 0,62 (3H, d, J=6,4Hz), 0,78 (3H, d, J=6,4Hz), 1,55-1,59 (3H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,97-3,08 (2H, m), 4,39-4,46 (3H, m), 4,50-4,69 (2H, m), 4,77 (1H, d, J=14,4Hz), 7,03-7,09 (1H, m), 7,20-7,28 (1H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 8,59 (1H, s), 10,39 (1H, s), 12,56 (1H, s).

Ví dụ F-48

2,4-Diflo-benzylamit của axit 1-xyclopropylmetyl-5-hydroxy-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm

nóng chảy: 169-171°C; NMR (DMSO- d_6) δ : 0,00-0,10 (2H, m), 0,42-0,44 (2H, m), 0,77-0,81 (1H, m), 1,59-1,74 (2H, m), 2,27-2,32 (1H, m), 2,62-2,72 (1H, m), 3,05-3,12 (1H, m), 4,30-4,58 (5H, m), 4,69 (1H, d, $J=14,8\text{Hz}$), 7,03-7,11 (1H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 7,37-7,40 (1H, m), 8,62 (1H, s), 10,40 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 12,57 (1H, s).

Ví dụ F-49

2,4-Diflo-benzylamit của axit 1-furan-2-ylmetyl-5-hydroxy-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 186-188°C; NMR (DMSO- d_6) δ : 1,55-1,68 (2H, m), 2,55-2,64 (1H, m), 2,88-2,99 (2H, m), 3,80 (2H, dd, $J=15,6, 34,8\text{Hz}$), 4,36-4,56 (5H, m), 4,97 (1H, d, $J=16,0\text{Hz}$), 6,39 (2H, s), 7,05-7,08 (1H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 7,37-7,44 (1H, m), 7,58 (1H, s), 8,64 (1H, s), 10,38 (1H, t, $J=5,6\text{Hz}$), 12,53 (1H, s).

Ví dụ F-50

2,4-Diflo-benzylamit của axit 5-hydroxy-6,10-dioxo-1-thiazol-2-ylmetyl-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 168-170°C; NMR (DMSO- d_6) δ : 1,59-1,74 (2H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 2,97-3,08 (2H, m), 3,89 (1H, d, $J=16,4\text{Hz}$), 4,36 (1H, d, $J=16,0\text{Hz}$), 4,44-4,55 (4H, m), 4,69 (1H, s), 4,89 (1H, d, $J=14,8\text{Hz}$), 7,03-7,09 (1H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,34-7,41 (1H, m), 7,54 (1H, d, $J=3,2\text{Hz}$), 7,68 (1H, d, $J=3,2\text{Hz}$), 8,34 (1H, s), 10,35 (1H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 12,50 (1H, s).

Ví dụ F-51

2,4-Diflo-benzylamit của axit 5-hydroxy-6,10-dioxo-1-pyridin-2-ylmetyl-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 200-203°C; NMR (DMSO- d_6) δ : 1,54-1,61 (1H, m), 1,69-1,78 (1H, m), 2,71-2,79 (1H, m), 2,91-3,09 (2H, m), 3,72 (1H, d, $J=14,4\text{Hz}$), 4,07 (1H, d, $J=14,4\text{Hz}$), 4,44-4,54 (4H, m), 4,70 (1H, s), 4,82 (1H, d, $J=14,4\text{Hz}$), 7,04-7,10 (1H, m), 7,21-7,42 (4H, m), 7,74-7,80 (1H, m), 8,17 (1H, s), 8,47-8,49 (1H, m), 10,35 (1H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 12,57 (1H, s).

Ví dụ F-52

3-Clo-2-flo-benzylamit của axit 1-hydroxy-6-metyl-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahydro-5H-4a,6,10a-triaza-xyclohepta[b]naphtalen-3-carboxylic: điểm nóng chảy: 230-231°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 1,47-1,53 (1H, m), 1,62-1,78 (3H, m), 2,29 (3H, s), 2,77-2,81 (2H, m), 4,05-4,10 (1H, m), 4,35-4,40 (1H, m), 4,54-4,64 (3H, m), 4,70 (1H, s), 7,18-7,22 (1H, m), 7,30-7,34 (1H, m), 7,47-7,52 (1H, m), 8,49 (1H, s), 10,47 (1H, d, J=6,0Hz), 12,44 (1H, s).

Ví dụ F-53

3-Clo-2-flo-benzylamit của axit 1-hydroxy-6-isobutyl-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahydro-5H-4a,6,10a-triaza-xyclohepta[b]naphtalen-3-carboxylic: điểm nóng chảy: 215-216°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 0,83 (6H, dd, J=6,8, 13,6Hz), 1,45-1,80 (5H, m), 2,36-2,41 (1H, m), 2,77-2,93 (2H, m), 3,17-3,24 (1H, m), 4,02-4,09 (1H, m), 4,32-4,40 (2H, m), 4,61 (2H, d, J=5,6Hz), 4,82-4,84 (1H, m), 7,18-7,22 (1H, m), 7,30-7,33 (1H, m), 7,48-7,51 (1H, m), 8,47 (1H, s), 10,48 (1H, t, J=6,0Hz), 12,55 (1H, s).

Ví dụ F-54

3-Clo-2-flo-benzylamit của axit 6-xyclopropylmetyl-1-hydroxy-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahydro-5H-4a,6,10a-triaza-xyclohepta[b]naphtalen-3-carboxylic: điểm nóng chảy: 212°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 0,00-0,10 (2H, m), 0,40-0,45 (2H, m), 0,80-0,87 (1H, m), 1,45-1,77 (3H, m), 2,64-2,69 (1H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,13-3,20 (1H, m), 4,03-4,09 (1H, m), 4,36-4,40 (2H, m), 4,59 (2H, d, J=5,6Hz), 4,84-4,86 (1H, m), 7,16-7,20 (1H, m), 7,28-7,32 (1H, m), 7,46-7,50 (1H, m), 8,45 (1H, s), 10,46 (1H, t, J=6,0Hz), 12,50 (1H, s).

Ví dụ F-55

3-Clo-2-flo-benzylamit của axit 6-furan-2-ylmetyl-1-hydroxy-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahydro-5H-4a,6,10a-triaza-xyclohepta[b]naphtalen-3-carboxylic: điểm nóng chảy: 189-190°C; NMR

(DMSO- d_6) δ : 1,48-1,63 (3H, m), 1,70-1,77 (1H, m), 2,79-2,83 (2H, m), 3,90 (2H, dd, $J=14,8, 39,6\text{Hz}$), 4,05-4,11 (1H, m), 4,40-4,51 (2H, m), 4,61 (2H, d, $J=5,6\text{Hz}$), 4,89-4,91 (1H, m), 6,30-6,33 (1H, m), 6,38-6,40 (1H, m), 7,18-7,22 (1H, m), 7,30-7,34 (1H, m), 7,48-7,53 (1H, m), 7,57 (1H, s), 8,45 (1H, s), 10,45 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 12,44 (1H, s).

Ví dụ F-56

2,4-Diflo-benzylamit của axit 1-hydroxy-6-metyl-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahydro-5H-4a,6,10a-triaza-xyclohepta[b]naphtalen-3-carboxylic: điểm nóng chảy: 241°C ; NMR (DMSO- d_6) δ : 1,47-1,53 (1H, m), 1,62-1,78 (3H, m), 2,29 (3H, s), 2,77-2,81 (2H, m), 4,05-4,10 (1H, m), 4,35-4,40 (1H, m), 4,53-4,61 (3H, m), 4,69 (1H, s), 7,03-7,08 (1H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,37-7,43 (1H, m), 8,49 (1H, s), 10,42 (1H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 12,43 (1H, s).

Ví dụ F-57

2,4-Diflo-benzylamit của axit 1-hydroxy-6-isobutyl-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahydro-5H-4a,6,10a-triaza-xyclohepta[b]naphtalen-3-carboxylic: điểm nóng chảy: 203°C ; NMR (DMSO- d_6) δ : 0,82 (6H, dd, $J=6,4, 13,2\text{Hz}$), 1,45-1,80 (5H, m), 2,36-2,42 (1H, m), 2,77-2,93 (2H, m), 3,15-3,23 (1H, m), 4,02-4,08 (1H, m), 4,32-4,41 (2H, m), 4,54 (2H, d, $J=5,6\text{Hz}$), 4,82-4,84 (1H, m), 7,02-7,09 (1H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 8,47 (1H, s), 10,41 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 12,54 (1H, s).

Ví dụ F-58

2,4-Diflo-benzylamit của axit 6-xyclopropylmetyl-1-hydroxy-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahydro-5H-4a,6,10a-triaza-xyclohepta[b]naphtalen-3-carboxylic: điểm nóng chảy: $182-183^\circ\text{C}$; NMR (DMSO- d_6) δ : 0,00-0,10 (2H, m), 0,40-0,45 (2H, m), 0,80-0,87 (1H, m), 1,43-1,77 (3H, m), 2,60-2,69 (1H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,11-3,19 (1H, m), 4,00-4,06 (1H, m), 4,36-4,40 (2H, m), 4,51 (2H, d, $J=5,6\text{Hz}$), 4,83-4,87 (1H,

m), 7,00-7,07 (1H, m), 7,16-7,23 (1H, m), 7,34-7,38 (1H, m), 8,44 (1H, s), 10,39 (1H, t, J=6,0Hz), 12,47 (1H, s).

Ví dụ F-59

2,4-Diflo-benzylamit của axit 6-furan-2-ylmetyl-1-hydroxy-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahydro-5H-4a,6,10a-triazaxyclohepta[b]naphthalen-3-carboxylic: điểm nóng chảy: 171-173°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 1,47-1,64 (3H, m), 1,70-1,77 (1H, m), 2,79-2,83 (2H, m), 3,90 (2H, dd, J=15,6, 39,6Hz), 4,05-4,11 (1H, m), 4,41-4,57 (4H, m), 4,90-4,92 (1H, m), 6,30-6,33 (1H, m), 6,38-6,40 (1H, m), 7,03-7,09 (1H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,37-7,45 (1H, m), 7,57 (1H, s), 8,44 (1H, s), 10,41 (1H, t, J=6,0Hz), 12,43 (1H, s).

Ví dụ F-60

3-Clo-2-flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 276°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 1,60-1,68 (1H, m), 1,77-1,84 (1H, m), 3,85-3,93 (1H, m), 4,03-4,07 (1H, m), 4,43-4,62 (5H, m), 5,28 (1H, s), 7,17-7,22 (1H, m), 7,29-7,34 (1H, m), 7,47-7,52 (1H, m), 8,49 (1H, s), 10,41 (1H, d, J=6,0Hz), 12,48 (1H, s).

Ví dụ F-61

2,4-Diflo-benzylamit của axit 5-hydroxy-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 258°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 1,60-1,69 (1H, m), 1,77-1,85 (1H, m), 3,86-3,92 (1H, m), 4,04-4,08 (1H, m), 4,43-4,55 (5H, m), 5,28 (1H, s), 7,03-7,09 (1H, m), 7,21-7,27 (1H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 8,50 (1H, s), 10,35 (1H, d, J=6,0Hz), 12,47 (1H, s).

Ví dụ F-62

3-Clo-2-flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-(2-metoxi-etyl)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 193°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 1,53-1,73 (2H, m), 2,51-2,58 (1H,

m), 2,71-2,78 (1H, m), 2,81-2,87 (1H, m), 2,95-3,08 (2H, m), 3,17 (3H, s), 4,40-4,52 (3H, m), 4,62 (1H, d, J=5,6Hz), 4,78 (1H, d, J=14,4Hz), 7,18-7,22 (1H, m), 7,30-7,34 (1H, m), 7,47-7,52 (1H, m), 8,55 (1H, s), 10,45 (1H, d, J=6,0Hz), 12,59 (1H, s).

Ví dụ F-63

2,4-Diflo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-(2-metoxi-etyl)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 166-168°C; NMR (DMSO-d₆) δ: 1,55-1,72 (2H, m), 2,51-2,58 (1H, m), 2,70-2,77 (1H, m), 2,80-2,87 (1H, m), 2,97-3,07 (2H, m), 3,18 (3H, s), 4,39-4,52 (3H, m), 4,54 (1H, d, J=5,2Hz), 4,78 (1H, d, J=13,6Hz), 7,03-7,09 (1H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,37-7,43 (1H, m), 8,55 (1H, s), 10,40 (1H, d, J=6,0Hz), 12,58 (1H, s).

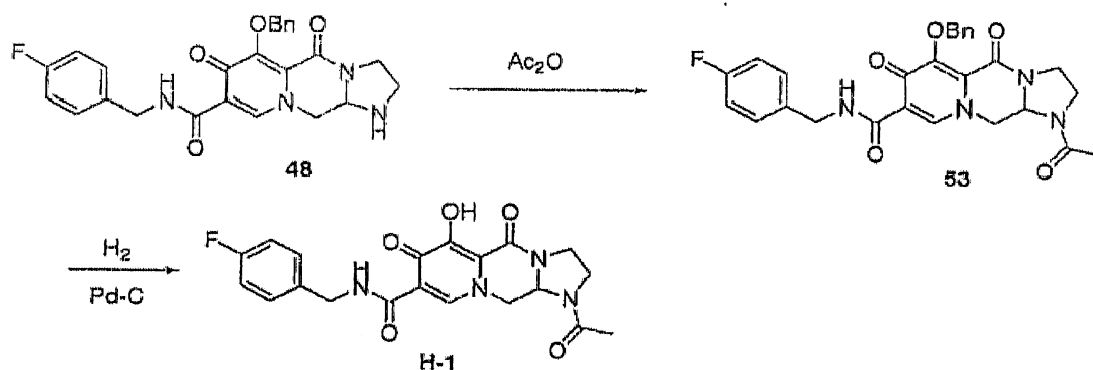
Ví dụ F-64

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triazaantraxen-7-carboxylic: (DMSO-d₆) δ: 1,55-1,59 (1H, m), 1,64-1,70 (1H, m), 2,58-2,66 (1H, m), 2,87-2,95 (2H, m), 3,67 (1H, d, J=15,2Hz), 3,73 (1H, d, J=15,2Hz), 4,34 (1H, s), 4,38-4,43 (1H, m), 4,47-4,54 (3H, m), 5,05 (1H, d, J=14,0Hz), 7,00 (1H, s), 7,13-7,19 (2H, m), 7,33-7,38 (1H, m), 7,59 (1H, s), 8,55 (3H, s), 10,41 (1H, t, J=5,6Hz), 11,95 (1H, br s), 12,59 (1H, s).

Ví dụ H-1

4-Flo-benzylamit của axit 1-axetyl-5-hydroxy-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexahydro-1H-1,3a,8a-triaza-xyclopenta[b]naphtalen-7-carboxylic:

Công thức hoá học 61



1) Dung dịch chứa hợp chất có công thức 48 (120mg, 0,26mmol) trong metylen clorua (1,2ml) được bổ sung triethylamin (43 μ l, 0,31mmol), anhydrit axetic (29 μ l, 0,31mmol), và 4-dimethylaminopyridin (xúc tác) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hơn nữa, triethylamin (18 μ l, 0,13mmol) và anhydrit axetic (12 μ l, 0,13mmol) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ. Dung dịch axit clohydric 2N được thêm vào, hỗn hợp này được chiết bằng clorofom, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Ete diisopropyl được bổ sung vào để kết tinh, sản phẩm được lọc ra để thu được hợp chất có công thức 53 (112mg) dưới dạng tinh thể màu da cam nhạt với hiệu suất 86%.

2) Hợp chất của ví dụ H-1 (71mg) thu được với hiệu suất 82% từ hợp chất có công thức 53 (106mg), theo phương pháp của Ví dụ B-1 17: điểm nóng chảy 290°C; NMR (DMSO- d_6) δ : 2,08 (3H, s), 3,44-4,21 (5H, m), 4,51 (2H, d, 5,7Hz), 4,93 (1H, m), 5,46-5,62 (1H, m), 7,15 (2H, t, 9,0Hz), 7,34 (2H, m), 8,49 (1H, s), 10,40 (1H, t, 5,7Hz), 11,48 (1H, s).

Hợp chất của Ví dụ H-2 được tổng hợp theo cách tương tự như cách nêu trong Ví dụ H-1.

Ví dụ H-2

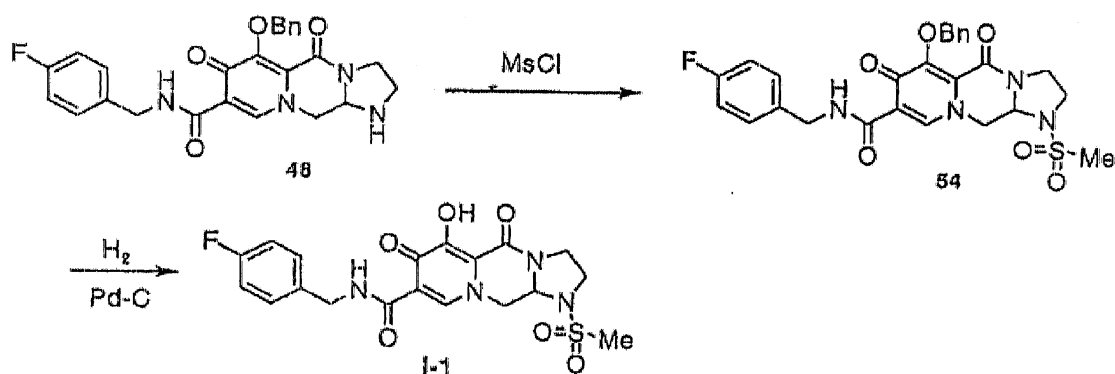
4-Flo-benzylamit của axit 1-axetyl-5-hydroxy-6,10-dioxo-1,23,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 290°C; NMR (DMSO- d_6) δ : 1,95 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,85 (2H, m),

4,45 (4H, m), 4,51 (2H, d, 5,7Hz), 5,99 (1H, s), 7,15 (2H, t, 9,0Hz), 7,34 (2H, m), 8,37 (1H, s), 10,46 (1H, s), 12,28 (1H, s).

Ví dụ I-1

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-metansulfonyl-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexahydro-1H-1,3a,8a-triaza-xyclopenta[b]naphtalen-7-carboxylic

Công thức hoá học 62



1) Dung dịch chứa hợp chất có công thức 48 (140mg, 0,30mmol) trong pyridin (1,4ml) được bổ sung metansulfonyl clorua (28μl, 0,36mmol), và 4-dimethylaminopyridin (xúc tác) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ. Sau khi dung dịch axit clohydric 2N được thêm vào, hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Ete diisopropyl được bổ sung để kết tinh sản phẩm, sản phẩm này được lọc để thu được hợp chất có công thức 54 (127mg) dưới dạng tinh thể màu da cam nhạt với hiệu suất 78%.

2) Theo phương pháp của Ví dụ B-1 17, hợp chất của Ví dụ I-1 (21mg) thu được với hiệu suất 21% từ hợp chất có công thức 54 (123mg): điểm nóng chảy: 260°C; NMR (DMSO- d_6) δ : 3,16 (3H, s), 3,30-4,15 (5H, m), 4,45 (2H, d, 5,7Hz), 4,27 (2H, m), 5,36 (1H, m), 7,14 (2H, t, 8,7Hz), 7,33 (2H, m), 8,22 (1H, s), 10,53 (1H, s).

Theo cách tương tự như cách nêu trong Ví dụ I-1, tổng hợp được hợp chất của Ví dụ I-2.

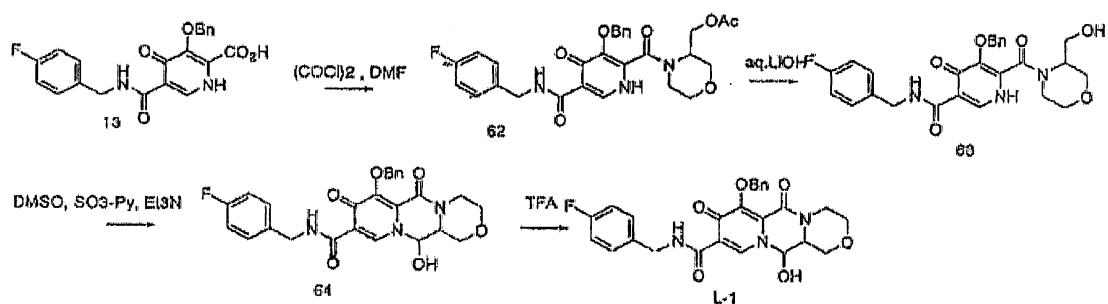
Ví dụ I-2

4-Flo-benzylamit của axit 5-hydroxy-1-metansulfonyl-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahydro-1,4a,8a-triaza-antraxen-7-carboxylic: điểm nóng chảy: 257-259°C; NMR (DMSO- d_6) δ : 1,80-1,96 (2H, m), 3,02-3,58 (2H, m), 3,16 (3H, s), 4,76 (2H, m), 5,56 (1H, s), 7,16 (2H, t, 9,0Hz), 7,35 (2H, m), 8,36 (1H, s), 10,39 (1H, s).

Ví dụ L-1

4-Flo-benzylamit của axit 5,9-dihydroxy-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-1H-2-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic

Công thức hoá học 65



1) Theo phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức 66, thu được hợp chất có công thức 62 (278mg, 57%) từ hợp chất có công thức 13 (357mg).

2) Theo phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức 57, thu được hợp chất có công thức 63 (202mg, 79%) từ hợp chất có công thức 62 (278mg).

3) Dung dịch chứa hợp chất có công thức 63 (200mg, 0,403mmol) trong clorofom (2ml) được bổ sung dimetyl sulfoxit (286 μ l, 4,03mmol), và trietylamin (337 μ l, 2,42mmol), hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ làm lạnh bằng nước đá, phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin (321mg, 2,02mmol) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung nước (3ml), và clorofom được chưng cất dưới áp suất giảm, tiếp đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi

được chưng cất dưới áp suất giảm. Bã tinh thể được rửa bằng ethyl axetat để thu được hợp chất có công thức 64 (60mg) với hiệu suất 30%.

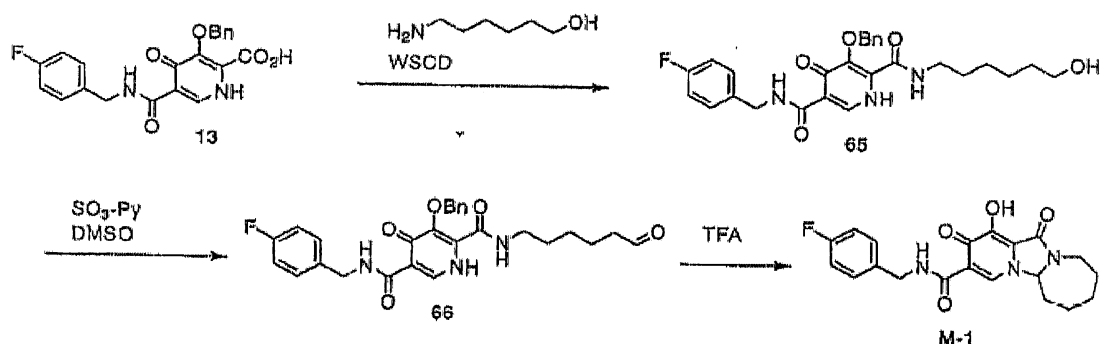
4) Bằng cách sử dụng hợp chất có công thức 64, và theo phương pháp tổng hợp hợp chất của Ví dụ A-1, tổng hợp được hợp chất của Ví dụ L-1.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,98-3,10 (1H, m), 3,38-3,60 (2H, m), 3,80-4,20 (5H, m), 4,40-4,55 (2H, m), 5,48 (1H, brs), 5,85 (1H, s), 7,15 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 7,33-7,37 (2H, m), 8,45 (1H, s), 8,60 (1H, s), 10,27- 10,42 (1H, m), 12,61 (1H, brs).

Ví dụ M-1

4-Flo-benzylamit của axit 1-hydroxy-2,10-dioxo-2,4b,5,6,7,8,9,10-octahydro-4a,9a-diaza-benzo[a]azulen-3-carboxylic.

Công thức hoá học 66



1) Theo phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức 21, thu được hợp chất có công thức 65 (207mg) với hiệu suất 24% từ hợp chất có công thức 13 (250mg).

2) Theo phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức 64, thu được hợp chất có công thức 66 (313mg, 67%) từ hợp chất có công thức 65 (470mg).

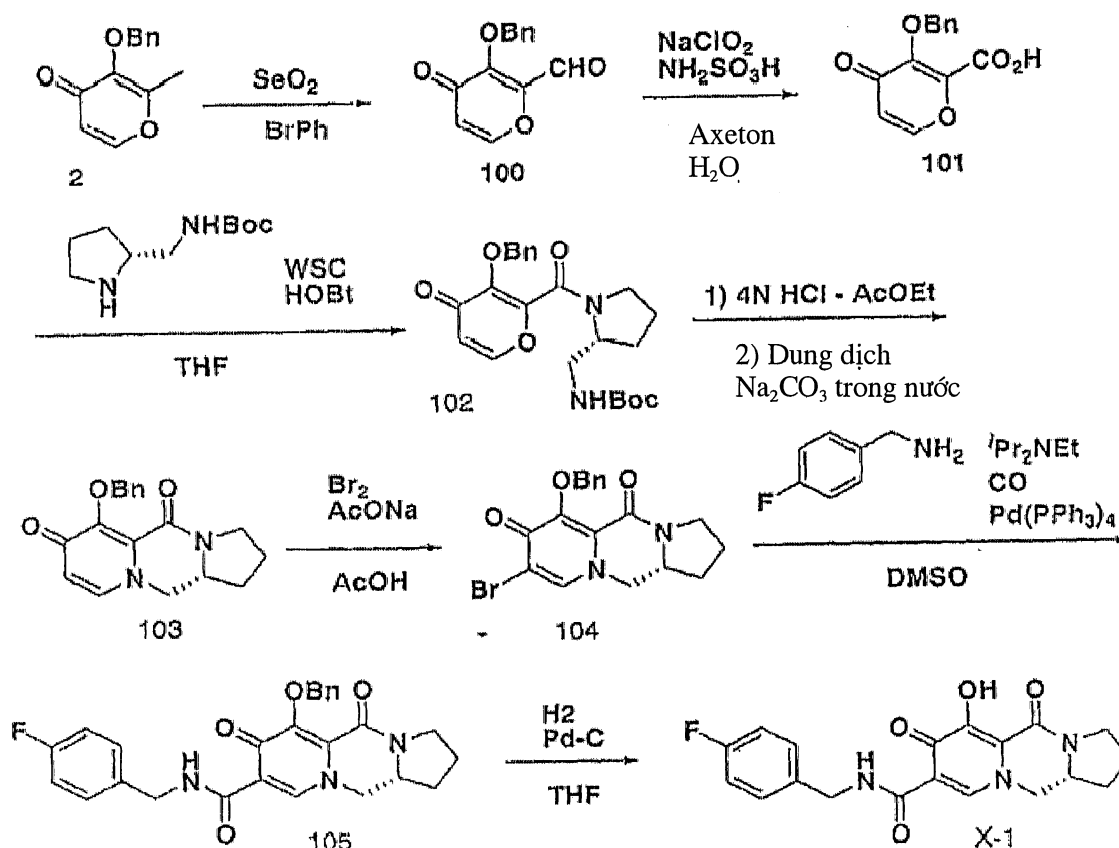
3) Sau khi axit trifloaxetic (10ml) được bổ sung vào hợp chất có công thức 66 (100mg, 0,020mmol), hỗn hợp này được khuấy ở 75°C trong 4 giờ. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và hỗn hợp này được pha loãng bằng clorofom, và cho vào nước đá. Hỗn hợp tạo ra được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hoà trong nước, dung dịch axit xitric 10% trong nước, và

nước, và làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần bã được đưa vào sắc ký trên cột silicagel, và các phân đoạn được rửa giải bằng clorofom-etanol, cô dưới áp suất giảm, và kết tinh lại bằng etyl axetat-ete diisopropyl để thu được hợp chất của Ví dụ M-1 (23mg, 16%): điểm nóng chảy 281-283°C; NMR (DMSO- d_6) δ : 1,43-1,52 (2H, m), 1,62-1,83 (3H, m), 2,04-2,18 (1H, m), 2,23-2,35 (1H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 4,48-4,53 (2H, m), 5,58-5,61 (1H, m), 7,11-7,20 (2H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 8,29 (1H, s), 10,30-10,36 (1H, m), 12,78 (1H, brs).

Ví dụ X-1

4-Flo-benzylamit của axit (R)-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrolo[1,2-d]pyrazin-8-carboxylic

Công thức hoá học 67



1) Selen dioxit (666mg, 6,0mmol) được bổ sung dung dịch chứa hợp chất có công thức 2 (216mg, 1,0mmol) trong bromobenzen (2ml). Sau đó, hỗn hợp này được gia nhiệt đến 160°C, và khuấy trong 16 giờ. Sau khi lọc qua

xelit, dung môi được làm bay hơi. Chất kết tủa được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel, và các phân đoạn được rửa giải bằng n-hexan/EtOAc, cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất có công thức 100 (164mg, 71%) dưới dạng dầu màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,52 (1H, s), 6,50 (1H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 7,36 (5H, m), 7,74 (1H, d, $J=6,3\text{Hz}$), 9,88 (1H, s).

2) Axit sulfamic (1,50g, 15,4mmol) và NaClO_2 (1,05g, 11,6mmol) được bổ sung dung dịch chứa hợp chất có công thức 100 (2,54g, 11,0mmol) trong axeton (20ml) và nước (30ml). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất có công thức 101 (2,18mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 5,11 (2H, s), 6,55 (1H, d, $J=5,4\text{Hz}$), 7,32-7,46 (5H, m), 8,21 (3H, d, $J=5,7\text{Hz}$).

3) (R)-2-N-BOC-aminomethylpyrrolidin (391mg, 1,95mmol) được bổ sung dung dịch chứa hợp chất có công thức 101 (400mg, 1,62mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua (373mg, 1,95mmol), và 1-hydroxybenzotriazol (219mg, 1,62mmol) trong THF (6ml). Sau khi khuấy trong 16 giờ, dung dịch NaHCO_3 trong nước được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch NH_4Cl trong nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 . Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất có công thức 102 (694mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,56-2,14 (4H, m), 3,29 (4H, m), 4,18 (1H, m), 5,24 (1H, s), 5,27 (1H, s), 6,46 (1H, d, $J=5,7\text{Hz}$), 7,35 (5H, m), 7,69 (1H, d, $J=5,7\text{Hz}$).

4) Dung dịch chứa hợp chất có công thức 102 (694mg, 1,95mmol) trong HCl/EtOAc (4mol/l, 8ml) được khuấy trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, sau đó pha loãng bằng EtOH (16ml). Dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước được bổ sung vào dung dịch này để điều chỉnh độ pH đến giá trị bằng 9. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ, sau đó pha loãng bằng nước. Hỗn hợp này được chiết bằng CHCl_3 , rửa bằng nước muối, và làm khô bằng MgSO_4 . Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để

thu được hợp chất có công thức 103 (413mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,54-2,22 (4H, m), 3,60 (2H, m), 3,80 (1H, t, $J=12,0\text{Hz}$), 4,18 (1H, d, $J=12,0\text{Hz}$), 5,15 (1H, d, $J=9,9\text{Hz}$), 5,35 (1H, d, $J=9,0\text{Hz}$), 6,71 (1H, d, $J=5,4\text{Hz}$), 7,33 (3H, m), 7,50 (1H, d, $J=5,1\text{Hz}$), 7,63 (2H, d, $J=7,2\text{Hz}$).

5) NaOAc (118mg, 1,44mmol) và brom (0,234ml, 2,62mmol) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 103 (408mg, 1,31mmol) trong axit axetic (8ml), sau đó khuấy trong 30 phút. Dung dịch NaOH trong nước (2M) được bổ sung vào hỗn hợp này, và chiết bằng CH_2Cl_2 , rửa bằng nước muối, và làm khô bằng Na_2SO_4 . Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất có công thức 104 (390mg, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,55-2,19 (4H, m), 3,55-4,02 (5H, m), 5,12 (1H, d, $J=9,6\text{Hz}$), 5,35 (1H, d, $J=9,9\text{Hz}$), 7,29-7,38 (3H, m), 7,61 (1H, s), 7,67 (2H, d, $J=6,6\text{Hz}$).

6) Tetrakis triphenylphosphin paladi (0) (77mg, 0,067mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,29ml, 1,67mmol) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 104 (130mg, 0,334mmol) trong DMSO (2,6ml). Hỗn hợp này được khuấy trong khí quyển CO trong 2 giờ ở 80°C . Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước, sau đó chiết bằng EtOAc, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng Na_2SO_4 . Chất kết tủa được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel, và các phân đoạn rửa giải bằng MeOH/EtOAc, cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất có công thức 105 (115mg, 75%) dưới dạng dầu màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,56-2,33 (4H, m), 3,66 (2H, m), 3,90 (2H, m), 4,19 (1H, s), 4,66 (2H, m), 5,20 (1H, d, $J=9,9\text{Hz}$), 5,37 (1H, d, $J=9,9\text{Hz}$), 7,00 (2H, t, $J=8,7\text{Hz}$), 7,33 (5H, m), 7,61 (2H, m), 8,39 (1H, m), 10,50 (1H, s).

7) Hỗn hợp bao gồm hợp chất có công thức 105 (111mg, 0,241mmol) và paladi-cacbon (10%, 22mg) trong THF (8ml) và MeOH (2ml) được khuấy trong khí quyển hydro trong 3 giờ. Sau khi lọc qua xelit, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất của Ví dụ X-1 (57mg, 64%) dưới

dạng chất rắn màu trắng:.. điểm nóng chảy: 274°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,56-2,25 (4H, m), 3,48-3,65 (2H, m), 4,01 (2H, m), 4,51 (2H, d, J=5,7Hz), 4,71 (1H, d, J=9,9Hz), 7,14 (2H, t, J=9,0Hz), 7,33 (2H, dd, J=5,7, 8,7Hz), 8,41 (1H, s), 10,44 (1H, t, J=6,0Hz), 12,18 (1H, s).

Các hợp chất dưới đây được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự.

Ví dụ X-2

2,4-Diflo-benzylamit của axit (R)-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrolo[1,2-d]pyrazin-8-carboxylic: điểm nóng chảy: 300°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,03-2,20 (4H, m), 3,39-3,66 (2H, m), 4,02 (2H, m), 4,54 (2H, d, J=6,0Hz), 4,71 (1H, d, J=9,9Hz), 7,06 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,38 (1H, m), 8,41 (1H, s), 10,43 (1H, t, J=6,0Hz), 12,19 (1H, s).

Ví dụ X-3

3-Clo-2-flo-benzylamit của axit (R)-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrolo[1,2-d]pyrazin-8-carboxylic: điểm nóng chảy: 304°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3,44-3,66 (2H, m), 4,01 (2H, m), 4,61 (2H, d, J=5,4Hz), 4,70 (1H, d, J=9,0Hz), 7,20 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,49 (1H, m), 8,41 (1H, s), 10,49 (1H, t, J=5,7Hz), 12,20 (1H, s).

Ví dụ X-4

4-Flo-benzylamit của axit 1-hydroxy-2,9-dioxo-2,5,6,7,8,9,10,10a-octahydro-4a,8a-diaza-antraxen-3-carboxylic: điểm nóng chảy: 259°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,33-1,79 (6H, m), 2,51 (1H, m), 3,88 (1H, m), 4,12 (1H, dd, J=0,3, 14,1Hz), 4,38 (1H, d, J=12,9Hz), 4,53 (3H, m), 7,16 (2H, t, J=9,0Hz), 7,34 (2H, dd, J=5,7, 8,7Hz), 8,39 (1H, s), 10,44 (1H, t, J=6,3Hz), 12,84 (1H, s).

Theo cách tương tự như cách nêu trong Ví dụ C-21, các hợp chất của các Ví dụ từ Y-1 đến Y-18 dưới đây được điều chế.

Ví dụ Y-1

2,4-Diflo-benzylamit của axit (3S,9aS)-5-hydroxy-3-metyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic

Ví dụ Y-9

2,4-Diflo-benzylamit của axit (3R,9aR)-5-hydroxy-3-metyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,90 (3H, d, J=6,9Hz), 2,00-2,10 (1H, m), 2,70 (1H, dd, J=11,6, 13,4Hz), 3,41 (1H, dd, J=11,2, 12,9Hz), 4,05-4,45 (2H, m), 4,30-4,38 (1H, dd, J=4,0, 14,1Hz), 4,63 (2H, d, J=5,9Hz), 4,65-4,75 (1H, m), 4,98 (1H, t, J=3,7Hz), 6,80-6,84 (2H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 8,31 (1H, s), 10,38 (1H, brs), 12,37 (3H, s).

Ví dụ Y-2

2,4-Diflo-benzylamit của axit (4S,9aR)-5-hydroxy-4-metyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic

Ví dụ Y-3

2,4-Diflo-benzylamit của axit (4R,9aS)-5-hydroxy-4-metyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,42 (3H, d, J=7,0Hz), 1,56 (1H, dd, J=2,0, 14,0Hz), 2,19-2,30 (1H, m), 4,02 (1H, d, J=2,2Hz), 4,05 (1H, t, J=2,3Hz), 4,12 (1H, dd, J=6,0, 13,6Hz), 4,27 (1H, dd, J=4,2, 13,4Hz), 4,64 (2H, d, J=5,9Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 5,26 (2H, d, J=4,1, 5,8Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 8,30 (1H, s), 10,38 (1H, brs), 12,45 (1H, s).

Ví dụ Y-4

2,4-Diflo-benzylamit của axit (2R,9aR)-5-hydroxy-2-metoxymetyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic

Ví dụ Y-8

2,4-Diflo-benzylamit của axit (2S,9aS)-5-hydroxy-2-metoxymetyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,60-1,80 (2H, m), 3,09-3,21 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,35-3,50 (2H, m), 4,00-4,11 (1H, m), 4,24 (1H, d, J=13,1Hz), 4,36 (1H, d, J=10,1Hz), 4,64 (1H, d, J=5,9Hz), 4,70-4,80 (1H, m), 5,12 (1H, s), 6,75-6,85 (2H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 8,30 (1H, s), 10,38 (1H, brs), 12,33 (1H, brs).

Ví dụ Y-5

2,4-Diflo-benzylamit của axit (5aR,6aS,10aR)-1-hydroxy-2,12-dioxo-2,5,5a,7,8,9,10,10a,11,12-decahydro-6aH-6-oxa-4a,11a-diaza-naphtalen-3-carboxylic [raxemat]: ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,00-1,85 (9H, m), 2,90 (1H, t, J=4,2Hz), 4,36 (1H, dd, J=4,2, 12,9Hz), 4,44-4,57 (4H, m), 5,32 (1H, t, J=3,9Hz), 7,03-7,09 (1H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,35-7,43 (1H, m), 8,49 (1H, s), 10,34 (1H, brs).

Ví dụ Y-6

2,4-Diflo-benzylamit của axit (2S,9aR)-2-etyl-5-hydroxy-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic

Ví dụ Y-7

2,4-Diflo-benzylamit của axit (2R,9aS)-2-etyl-5-hydroxy-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic: ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0,87 (3H, d, J=5,4Hz), 1,40-1,51 (3H, m), 1,75 (1H, d, J=10,8Hz), 3,22 (1H, t, J=10,2Hz), 3,73-3,78 (1H, m), 4,41-4,57 (4H, m), 5,29 (1H, s), 7,03-7,07 (1H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 7,37-7,42 (1H, m), 8,50 (1H, s), 10,34 (1H, brs), 12,48 (1H, s).

Ví dụ Y-10

2,4-Diflo-benzylamit của axit (2S,9aS)-5-hydroxy-6,10-dioxo-2-phenyl-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-

carboxylic: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,70-1,82 (1H, m), 1,98 (1H, d, $J=9,6\text{Hz}$), 3,49 (1H, t, $J=9,6\text{Hz}$), 4,54-4,68 (5H, m), 4,98 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 5,51 (1H, s), 7,04-7,08 (1H, m), 7,21-7,42 (7H, m), 8,50 (1H, s), 10,38 (1H, s), 12,45 (1H, s).

Ví dụ Y-11

2,4-Diflo-benzylamit của axit (2S,9aS)-5-hydroxy-2-isopropyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic

Ví dụ Y-12

2,4-Diflo-benzylamit của axit (2R,9aR)-5-hydroxy-2-isopropyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0,86 (6H, dd, $J=4,8, 13,5\text{Hz}$), 1,41-1,49 (1H, m), 1,57-1,69 (1H, m), 1,72-1,78 (1H, m), 3,20 (1H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 3,52-3,59 (1H, m), 4,41-4,46 (5H, m), 5,29 (1H, s), 7,01-7,08 (1H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 7,37-7,43 (1H, m), 8,50 (1H, s), 10,35 (1H, brs), 12,48 (1H, s).

Ví dụ Y-13

4-Flo-benzylamit của axit (3S,9aS)-5-hydroxy-3-metyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic

Ví dụ Y-14

4-Flo-benzylamit của axit (3R,9aS)-5-hydroxy-3-metyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0,81 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 1,84-1,93 (1H, m), 2,86 (1H, t, $J=12,5\text{Hz}$), 3,48 (1H, t, $J=11,1\text{Hz}$), 3,97-4,03 (1H, m), 4,41-4,60 (3H, m), 4,52 (2H, d, $J=5,9\text{Hz}$), 5,20 (1H, t, $J=3,8\text{Hz}$), 7,12-7,20 (2H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 8,52 (1H, s), 10,36 (1H, t, $J=5,9\text{Hz}$), 12,45 (1H, s).

Ví dụ Y-15

2,4-Diflo-benzylamit của axit (2R,9aS)-5-hydroxy-2-metyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic

Ví dụ Y-16

2,4-Diflo-benzylamit của axit (2S,9aR)-5-hydroxy-2-metyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic: 1H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,14 (3H, d, J=6,0Hz), 1,38 (1H, m), 1,75 (1H, d, J=13,8Hz), 3,18-3,29 (1H, m), 3,95-4,06 (1H, m), 4,42-4,58 (3H, m), 4,54 (2H, d, J=5,7Hz), 5,30 (1H, t, J=3,9Hz), 7,03-7,10 (1H, m), 7,20-7,29 (1H, m), 7,35-7,44 (1H, m), 8,50 (1H, s), 10,35 (1H, t, J=5,7Hz), 12,48 (1H, s).

Ví dụ Y-17

4-Flo-benzylamit của axit (2S,9aR)-5-hydroxy-2-metyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic

Ví dụ Y-18

4-Flo-benzylamit của axit (2R,9aS)-5-hydroxy-2-metyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraxen-7-carboxylic: 1H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,15 (3H, d, J=6,0Hz), 1,35-1,50 (1H, m), 1,75 (1H, d, J=12,9Hz), 3,23 (1H, td, J=13,0, 2,8Hz), 3,95-4,03 (1H, m), 4,41-4,59 (3H, m), 4,52 (2H, d, J=6,0Hz), 5,30 (1H, t, J=3,9Hz), 7,12-7,19 (2H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 8,52 (1H, s), 10,36 (1H, t, J=6,0Hz), 12,48 (1H, s).

Các dẫn xuất rượu amino tương ứng được sử dụng trong quá trình tổng hợp các Ví dụ từ Y-1 tới Y-18 được điều chế dưới dạng tùy ý tinh khiết bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả trong phần dưới đây.

3-Amino-2-metyl-propan-1-ol, và 4-amino-butan-2-ol được điều chế theo phương pháp của Russell A. Barrow (J. Am. Chem. Soc, 1995, 117, 2479-2490),

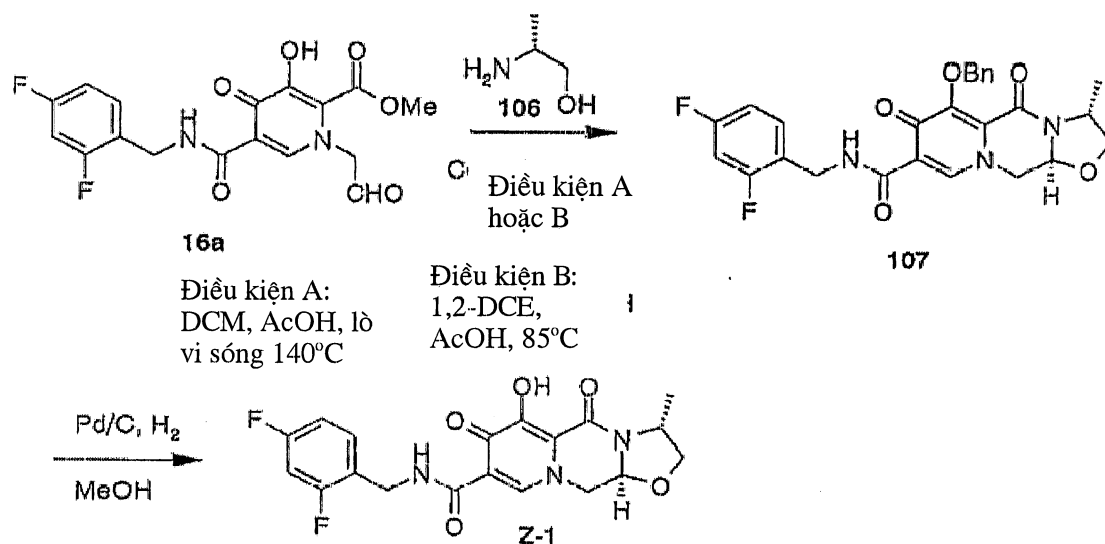
3-Amino-butan-1-ol được điều chế theo phương pháp của P. Besse (Tetrahedron Asymmetry 10(1999) 2213-2224).

1-Amino-pentan-3-ol, 1-amino-4-metyl-pentan-3-ol, 4-amino-1-metoxi-butan-2-ol, và 3-amino-1-phenyl-propan-1-ol được điều chế theo phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành sau: công bố đơn

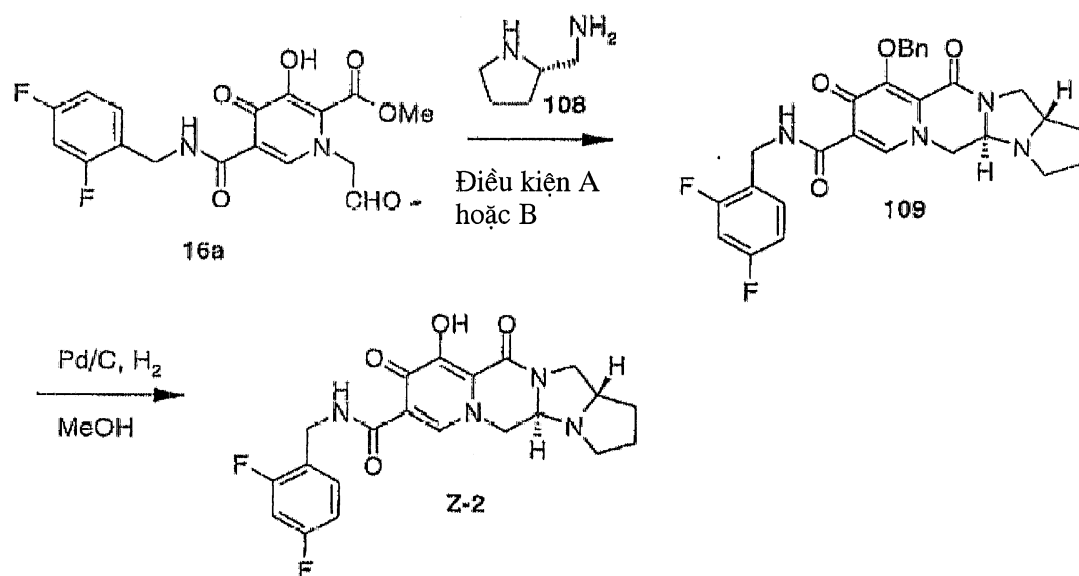
yêu cầu cấp patent Mỹ số 2004133029, 08.07.2004, Đơn PCT quốc tế số 2002012173, 14.02.2002.

Tất cả các Ví dụ dưới đây bao gồm các hợp chất có lượng dư chất đồng phân đối quang $ee > 95\%$ và độ tinh khiết đồng phân không đối quang $> 6:1$, trừ khi có chỉ dẫn khác. Các hợp chất được thể hiện trong bảng ZZ bao gồm hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang ở tâm lập thể đã minh họa với tỷ lệ từ 1:1 tới $> 10:1$. Các tâm lập thể được tạo thành trong quá trình dưới đây đã được xác nhận bằng cách sử dụng kỹ thuật cộng hưởng từ hạt nhân (NMR – nuclear magnetic resonance) đã biết trong lĩnh vực này (phương pháp 1D và 2D) và/hoặc bằng cách sử dụng kỹ thuật lưỡng hướng sắc tuần hoàn rung động. Sự phân định hoá học lập thể được thực hiện trên các ví dụ đại diện và các hợp chất có liên quan gần nhất được phân định bằng cách tương tự trong một số trường hợp. Các sơ đồ dưới đây là sự hướng dẫn tổng quát cách làm thế nào để các hợp chất của các ví dụ này được tổng hợp. Có thể là chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ sắp xếp lại thứ tự các bước hoặc thay đổi các nhóm thế để áp dụng phương pháp được mô tả dưới đây và trong các ví dụ để xây dựng các hợp chất có công thức chung. Các phương pháp bổ sung đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực này hoặc thường có mặt trong tài liệu chuyên ngành có thể cũng được áp dụng để thực hiện các phương pháp chuyển hoá tương tự và tạo ra cùng các hợp chất có công thức chung hoặc rượu amino hoặc tiền chất diamine.

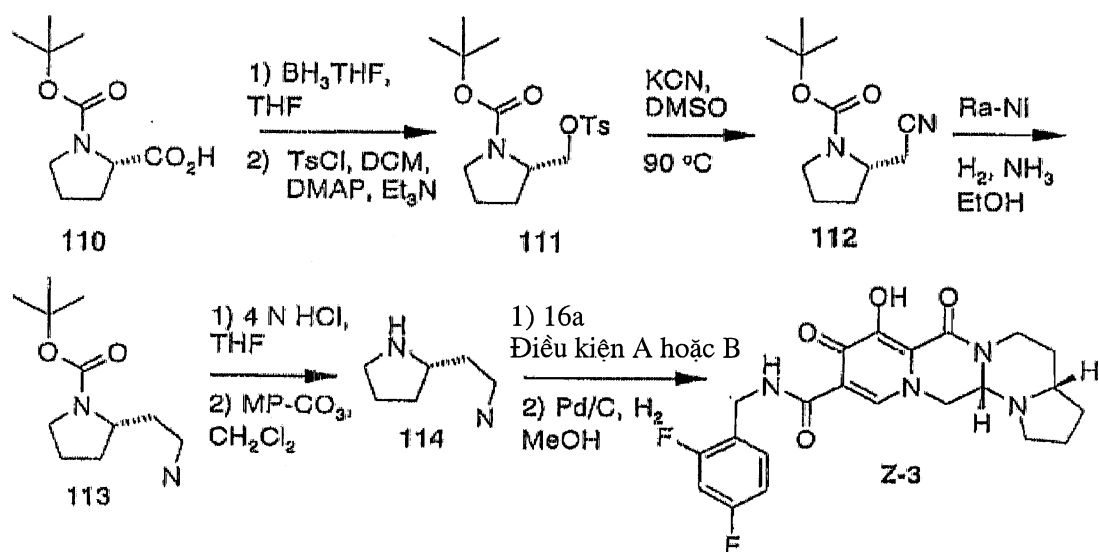
Công thức hoá học 68



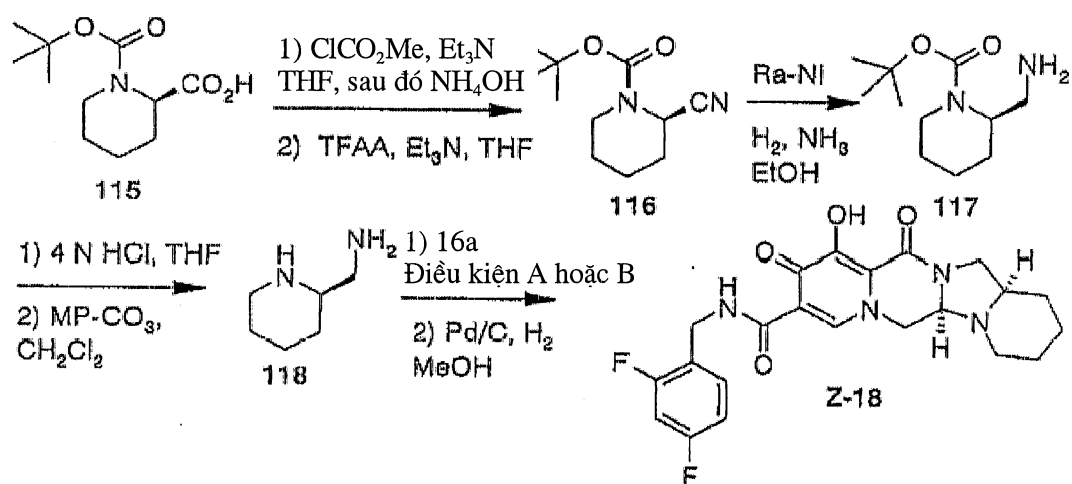
Công thức hoá học 69



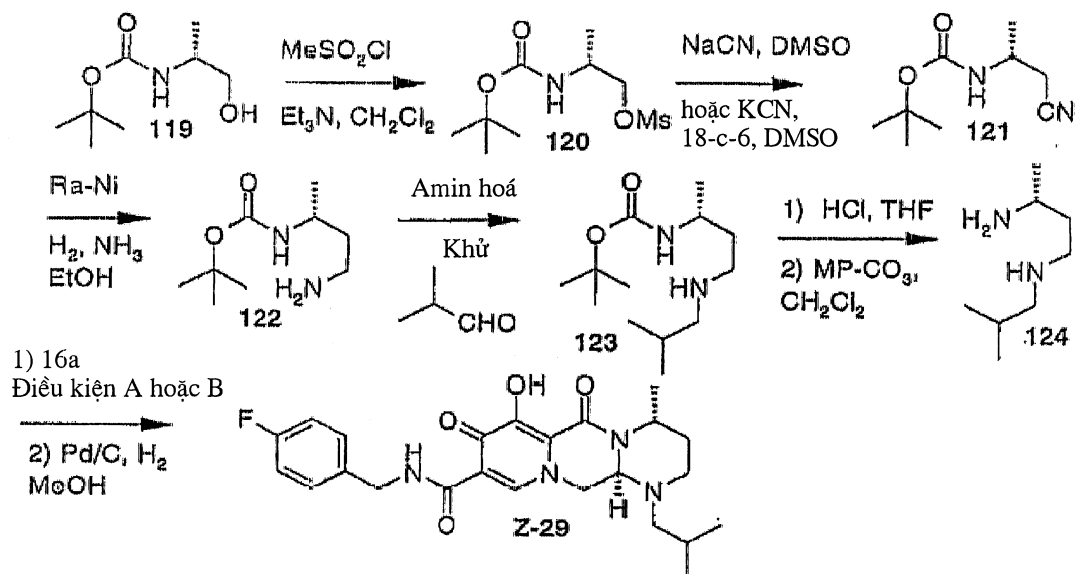
Công thức hoá học 70



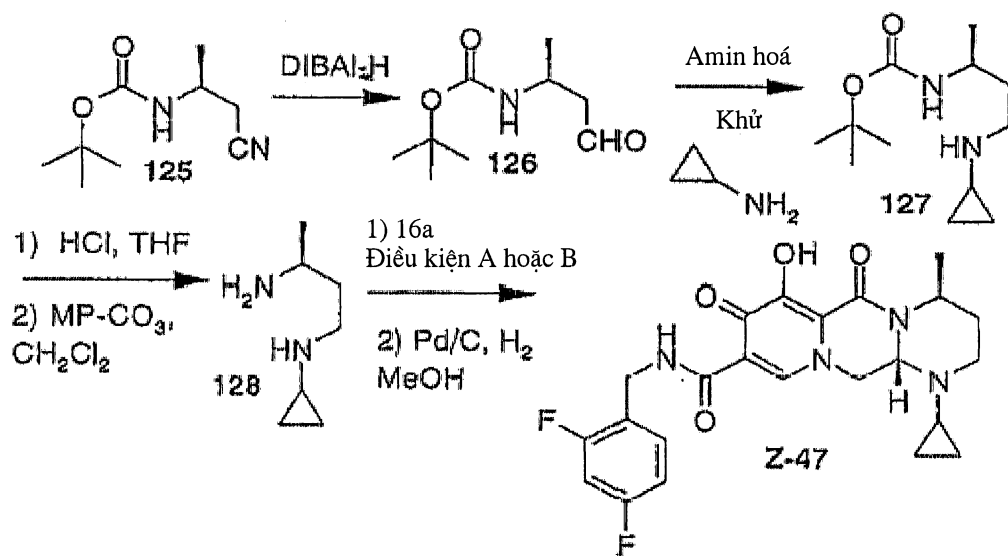
Công thức hoá học 71



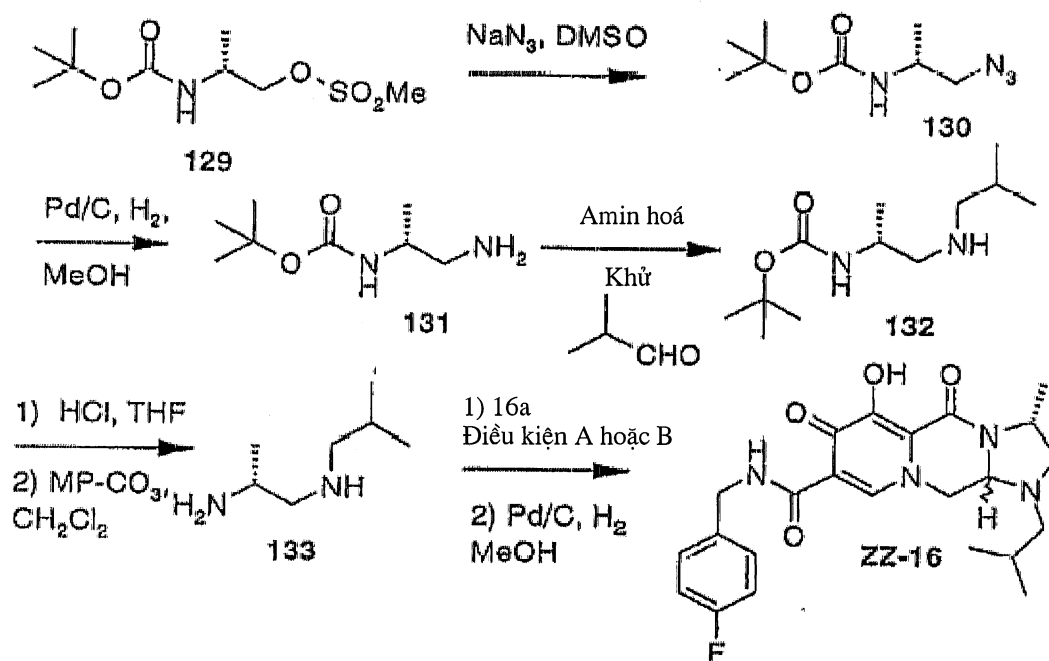
Công thức hoá học 72



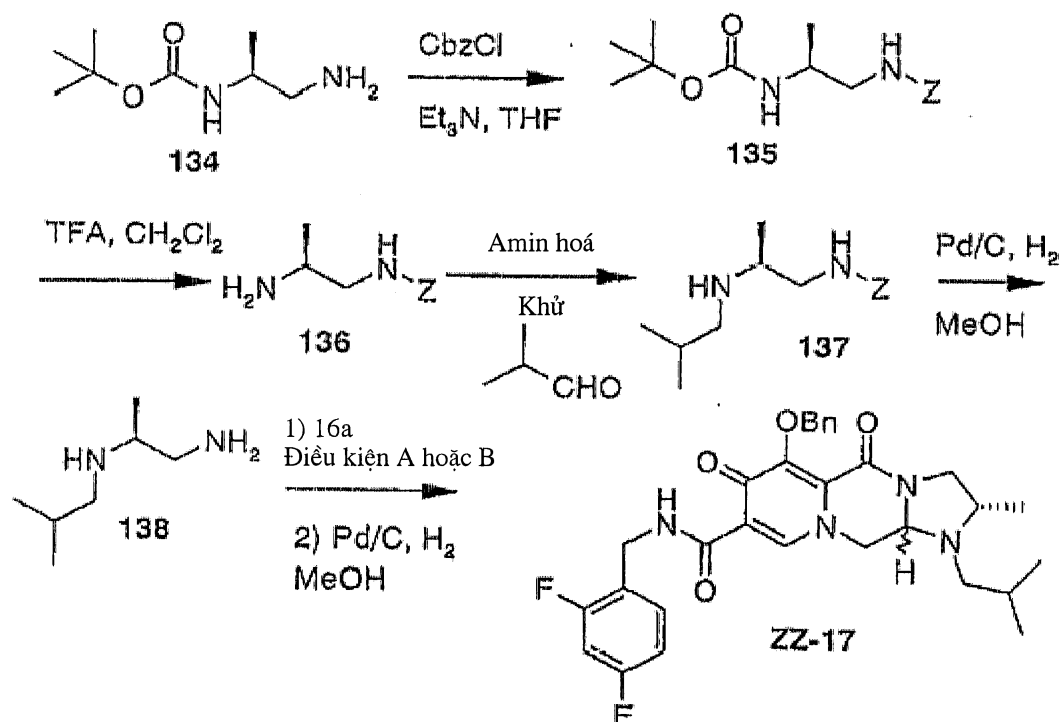
Công thức hoá học 73



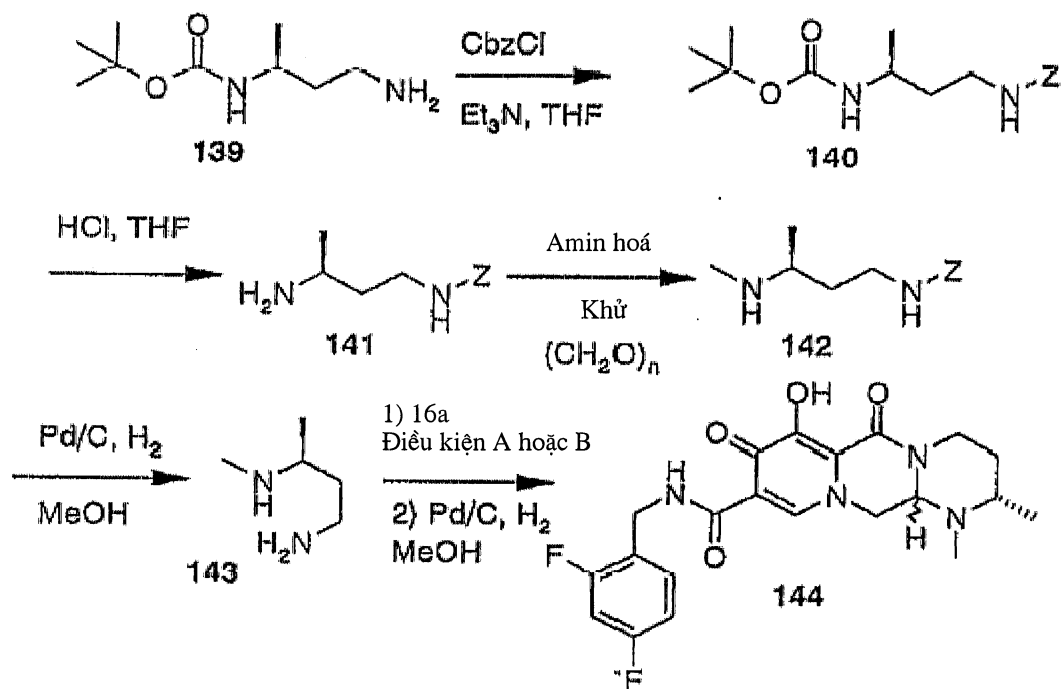
Công thức hoá học 74



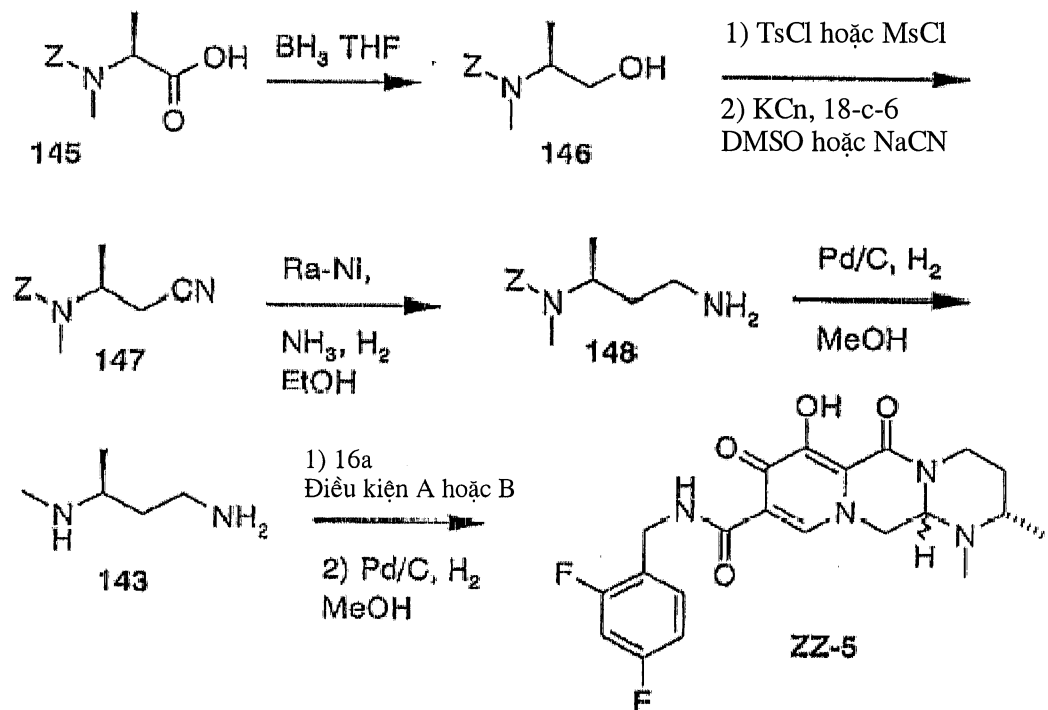
Công thức hoá học 74



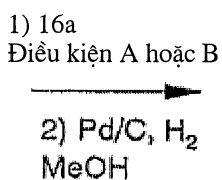
Công thức hoá học 75



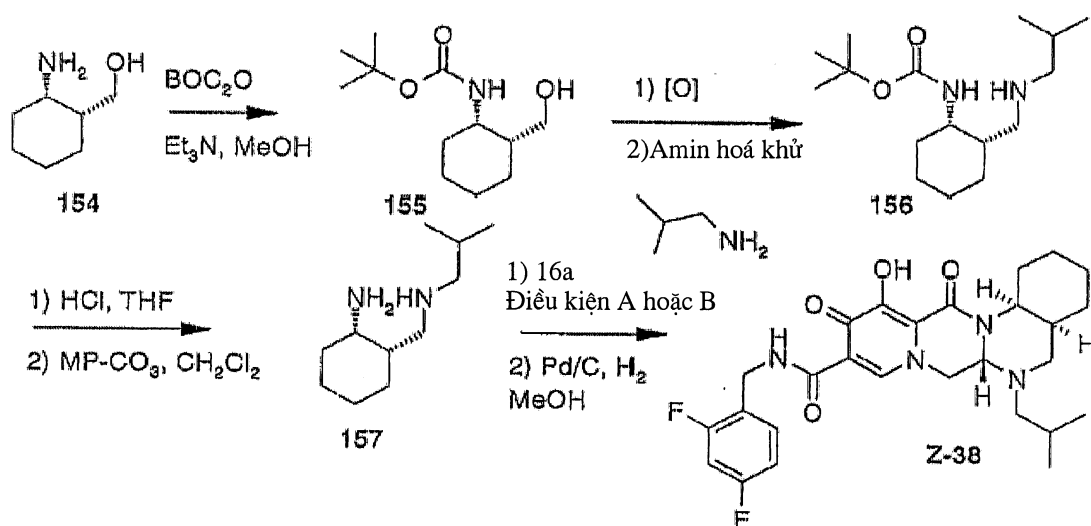
Công thức hoá học 76



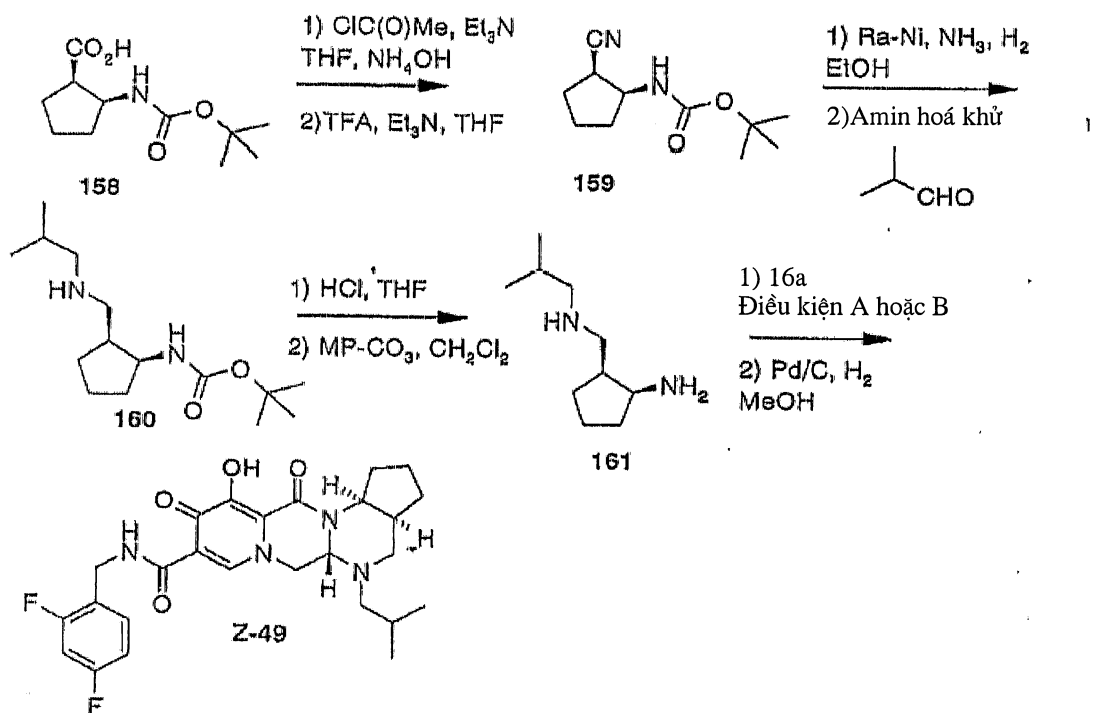
Công thức hoá học 77



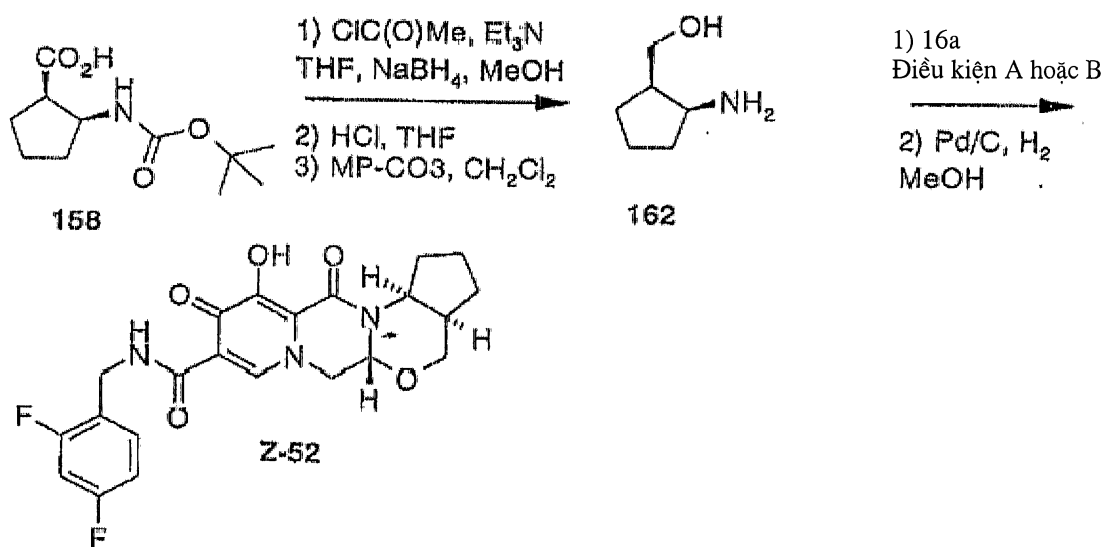
Công thức hoá học 78



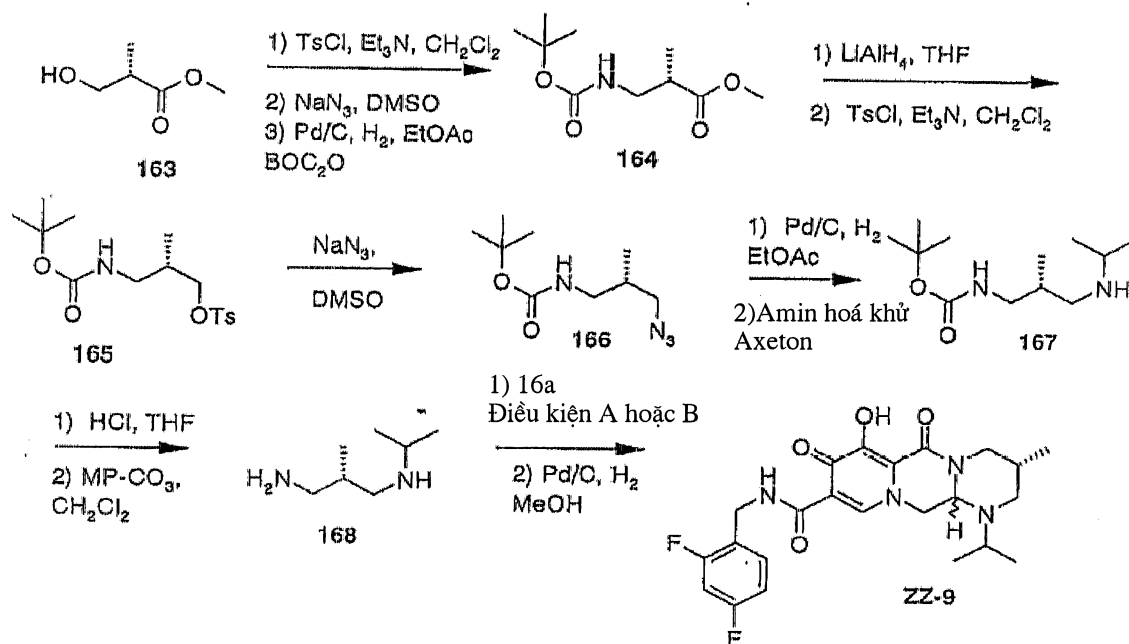
Công thức hoá học 79



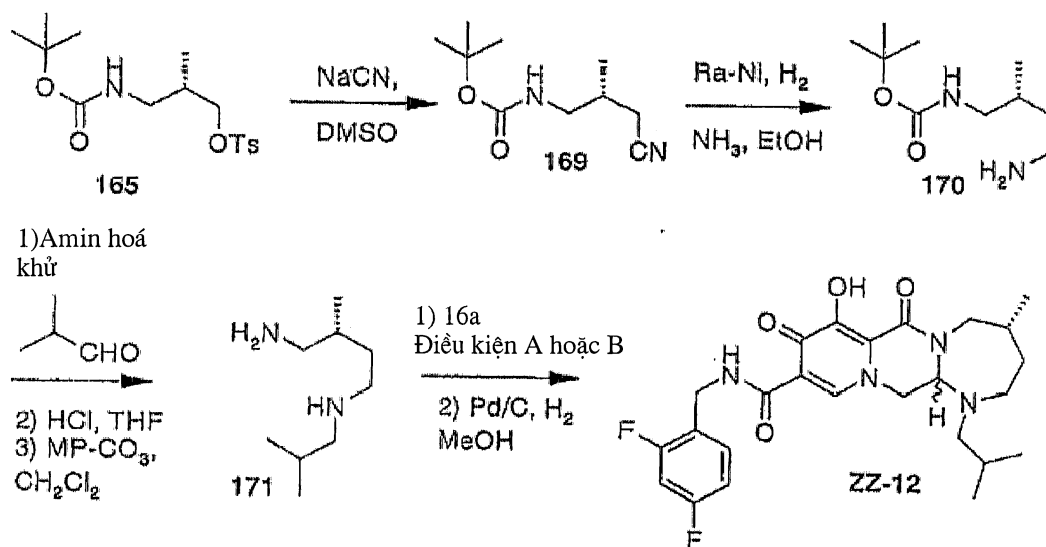
Công thức hoá học 80



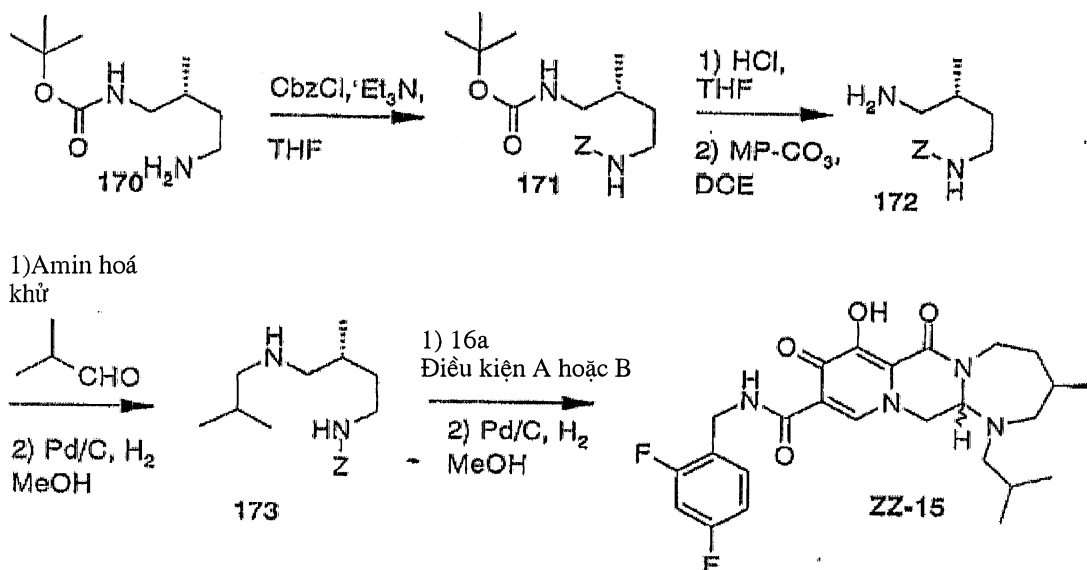
Công thức hoá học 81



Công thức hoá học 82

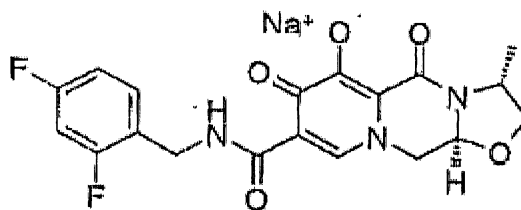


Công thức hoá học 83



Ví dụ Z-1

Muối natri của (3R,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-metyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit



a) (3R,11aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-3-metyl-5,7-dioxo-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 16a (409mg, 0,87mmol) trong dicloetan (20ml) được bổ sung (2R)-2-amino-1-propanol (0,14ml, 1,74mmol) và 10 giọt axit axetic băng. Dung dịch tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Khi nguội, xelit được thêm vào hỗn hợp này và dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (gradien rửa giải 2% CH₃OH/CH₂Cl₂) để tạo ra (3R,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3-metyl-5,7-dioxo-6-[(phenylmetyl)oxy]-

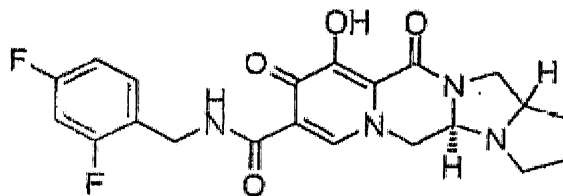
2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (396mg, 92%) dưới dạng thuỷ tinh. ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,38 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,54-7,53 (m, 2H), 7,37-7,24 (m, 4H), 6,83-6,76 (m, 2H), 5,40 (d, $J=10,0\text{Hz}$, 1H), 5,22 (d, $J=10,0\text{Hz}$, 1H), 5,16 (dd, $J=9,6, 6,0\text{Hz}$, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 2H), 3,84 (dd, $J= 12,0, 10,0\text{Hz}$, 1H), 3,63 (dd, $J= 8,4, 7,2\text{Hz}$, 1H), 1,37 (d, $J= 6,0\text{Hz}$, 3H); ES^+ MS: 496 (M+1).

b) Muối natri của (3R,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-metyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit

Dung dịch chứa (3R,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3-metyl-5,7-dioxo-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (396mg, 0,80mmol) trong metanol (30ml) được bổ sung 10% Pd/C (25mg). Hydro được sục qua hỗn hợp phản ứng nhờ bóng trong 2 giờ. Hỗn hợp tạo ra được lọc qua xelit có sử dụng metanol và diclometan. Phần lọc được cô trong chân không để tạo ra (3R,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-metyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng có các vết màu hồng (278mg, 86%), ^1H NMR (CDCl_3) δ 11,47 (m, 1H), 10,29 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 5,31 (dd, $J=9,6, 3,6\text{Hz}$, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,47-4,38 (m, 3H), 3,93 (dd, $J= 12,0, 10,0\text{Hz}$, 1H), 3,75 (m, 1H), 1,49 (d, $J= 5,6\text{Hz}$, 3H); ES^+ MS: 406 (M+1). Sản phẩm nêu trên (278mg, 0,66mmol) được hấp thụ trong etanol (10ml) và xử lý bằng dung dịch natri hydroxit 1N (trong nước) (0,66ml, 0,66mmol). Hỗn dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Ete được thêm vào và chất lỏng được thu hồi để tạo ra muối natri của hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (291mg, 99%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 30,68 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,74 (dd, $J= 11,2, 10,4\text{Hz}$, 1H), 3,58 (m, 1H), 1,25 (d, $J=4,4\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ Z-2

(4aR,13aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-10-hydroxy-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit



a) (4aR,13aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-9,11-dioxo-10-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahydro-1H-pyridor[1,2-a]pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 16a (24mg, 0,05mmol), [(2S)-2-pyrrolidinylmetyl]amin (0,1ml) và 2 giọt axit axetic băng được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 140°C trong 10 phút. Khi nguội, xelit được bổ sung vào hỗn hợp này và dung môi được loại bỏ trong chân không và chất tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (gradient rửa giải 2% CH₃OH/CH₂Cl₂) để tạo ra (4aR,13aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-9,11-dioxo-10-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (19mg, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,41 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,38-7,24 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 5,38 (d, J= 9,6Hz, 1H), 5,10 (d, J=10,0Hz, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,25 (dd, J= 12,0, 6,8Hz, 1H), 4,10 (d, J=12,8Hz, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,14-3,04 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,11-1,58 (m, 4H); ES⁺ MS: 521 (M+1).

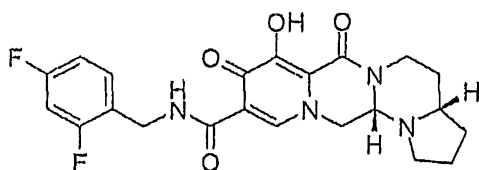
b) (4aR,13aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-10-hydroxy-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit

Dung dịch chứa (4aR,13aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-9,11-dioxo-10-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahydro-1H-pyridor[1,2-

a]pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (19mg, 0,04mmol) trong metanol (8ml) được bổ sung 10% Pd/C (10mg). Hydro được sục qua hỗn hợp phản ứng này có sử dụng bóng trong 2 giờ. Hỗn hợp tạo ra được lọc qua xelit có sử dụng metanol và diclometan. Phần lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (6mg, 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (CDCl_3) δ 11,73 (m, 1H), 10,36 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 2H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,16-3,08 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,11-1,65 (m, 4H), ES^+ MS: 431 (M+1).

Ví dụ Z-3

(3a*S*,13a*S*)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-8-hydroxy-7,9-dioxo-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-decahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrolo[1,2-c]pyrimidin-10-carboxamit



a) N-BOC-(2*S*)-2-(hydroxymetyl)-1-pyrolidin

Dung dịch chứa N-BOC-1-prolin (4,17g, 19,4mmol) trong THF (4,0ml) ở 0°C được bổ sung nhỏ giọt BH_3 -THF (21,4ml, 1M trong THF, 21,4mol). Chậu làm lạnh được rời đi và dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Metanol được thêm vào để tối hỗn hợp và dung môi được loại bỏ trong chân không. Bã được hấp thụ trong etyl axetat và rửa bằng natri bicacbonat và nước muối. Lớp nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Phần hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô để tạo ra N-BOC-(2*S*)-2-(hydroxymetyl)-1-pyrolidin (3,82g, 98%) dưới dạng dầu trong suốt. Dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,94 (m, 1H), 3,62 (dd, $J=11,2, 3,2\text{Hz}$, 1H), 3,56 (dd,

J=10,8, 7,2Hz, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,62 (br, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,58 (m, 1H).

b) N-BOC-(2S)-2-([(4-Methylphenyl)sulfonyl]oxy)methyl)-1-pyrrolidin

Dung dịch lạnh (0°C) chứa N-BOC-(2S)-2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidin (350mg, 1,74mmol) trong diclometan (20ml) được bổ sung triethylamin (0,29ml, 2,08mmol), và toluensulfonyl clorua (398mg, 2,08mmol). N,N-Dimethylaminopyridin (70mg) được thêm vào và dung dịch tạo ra được để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4 giờ. Nước được thêm vào và các lớp được tách riêng. Lớp nước được rửa bằng natri bicacbonat và sau đó bằng nước muối. Phần hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô, tiếp đó bằng cách tinh chế sắc ký nhanh để tạo ra N-BOC-(2S)-2-([(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy)methyl)-1-pyrrolidin (460mg, 75%) dưới dạng dầu trong suốt. ¹H NMR tồn tại dưới dạng các chất đồng phân quay (CDCl₃) δ 7,77 (d, 2H), 7,33 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,95-1,79 (m, 4H), 1,40 và 1,35 (s, 9H BOC t-butyl của chất đồng phân quay).

c) N-BOC-(2S)-2-Xyano-1-pyrrolidin

Hỗn hợp bao gồm N-BOC-(2S)-2-([(4-methyl-phenyl)-sulfonyl]-oxy)-methyl)-1-pyrrolidin (460mg, 1,29mmol) và KCN (256mg, 3,88mmol) được gia nhiệt ở 90°C trong DMSO (10ml) trong 6,5 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và EtOAc và nước được thêm vào. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước hai lần và sau đó bằng nước muối. Lớp nước được chiết bằng EtOAc và phần hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô, tiếp đó bằng cách tinh chế sắc ký nhanh để tạo ra N-BOC-(2S)-2-xyano-1-pyrrolidin (179mg, 66%) dưới dạng dầu. ¹H NMR tồn tại dưới dạng các chất đồng phân quay (CDCl₃) δ 3,99 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,83-2,51 (m, 2H), 2,17-1,83 (m, 4H), 1,46 và 1,44 (s, 9H BOC t-butyl của chất đồng phân quay).

d) N-BOC-(2S)-2-(2-Aminoethyl)-1-pyrrolidin

Dung dịch chứa N-BOC-(2S)-2-xyano-1-pyrolidin (179mg, 0,85mmol) trong etanol bão hoà amoniac khan được xử lý bằng Raney-Ni (1ml huyền phù 50% trong nước) và áp suất hydro 50psi (345KPa) qua đêm. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và phần lọc được cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (gradient rửa giải 10% CH₃OH/CH₂Cl₂, chứa 1% NH₄OH) qua cột ngắn chứa silicagel để tạo ra N-BOC-(2S)-2-(2-aminoethyl)-1-pyrolidin (90mg, 50%) dưới dạng dầu trong suốt. ¹H NMR tồn tại dưới dạng các chất đồng phân quay (CDCl₃) δ 3,88-3,77 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,89-1,54 (m, 6H), 1,40 (s, 9H).

e) {2-[(2S)-2-Pyrolidinyl]etyl}amin

Dung dịch chứa N-BOC-(2S)-2-(2-aminoethyl)-1-pyrolidin (90mg, 0,42mmol) trong THF (6ml) được xử lý bằng dung dịch HCl 4N (trong nước) (2ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối HCl của nó. Một phần sản phẩm (40mg) được hoà tan trong metanol và xử lý bằng nhựa cacbonat có nền rắn (MP-Cacbonat, Argonaut Technologies) thành amin bazơ tự do. Sau 30 phút, dung dịch được lọc qua ống thuỷ tinh xộp và dung môi được loại bỏ cẩn thận trong chân không để tạo ra {2-[(2S)-2-pyrolidinyl]etyl}amin (30mg) dưới dạng bazơ tự do của nó. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,06 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,79-2,69 (m, 2H), 1,90-1,56 (m, 6H).

f) (3aS,13aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-7,9-dioxo-8-[(phenyl-metyl)oxy]-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-decahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrolo[1,2-c]pyrimidin-10-carboxamit

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 16a (80mg, 0,06mmol), {2-[(2S)-2-pyrolidinyl]etyl}amin (30mg, 0,26mmol) và 2 giọt axit axetic băng được gia nhiệt trong điều kiện lò vi sóng ở 140°C trong 10 phút. Khi nguội, xelit được thêm vào hỗn hợp và dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (gradient

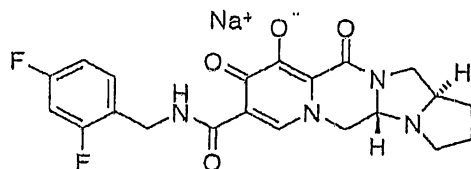
rửa giải 2% CH₃OH/CH₂Cl₂) để tạo ra (3aS,13aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7,9-dioxo-8-[(phenyl-metyl)oxy]-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-decahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrolo[1,2-c]pyrimidin-10-carboxamit (25mg, 74%) dưới dạng màng mỏng. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,44 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,38-7,24 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 5,28-5,22 (m, 2H), 4,67 (dd, J=13,6, 2,8Hz, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,11-4,03 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 3H), 1,52-1,38 (m, 2H); ES⁺ MS: 535 (M+1).

g) (3aS,13aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-8-hydroxy-7,9-dioxo-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-decahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrolo[1,2-c]pyrimidin-10-carboxamit

Dung dịch chứa (3aS,13aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7,9-dioxo-8-[(phenyl-metyl)oxy]-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-decahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrolo[1,2-c]pyrimidin-10-carboxamit (25mg, 0,05mmol) trong metanol (8ml) được bổ sung 10% Pd/C (10mg). Hydro được sục qua hỗn hợp phản ứng bằng cách sử dụng bóng trong 18 giờ. Hỗn hợp tạo ra được lọc qua xelit có sử dụng metanol và diclometan. Phần lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (14mg, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (CDCl₃) δ 12,53 (br, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,71-4,58 (m, 3H), 4,29-4,14 (m, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,97-1,38 (m, 6H); ES⁺ MS: 445 (M+1).

Ví dụ Z-4

Muối natri của (4aS,13aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-10-hydroxy-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit



a) [(2*R*)-2-Pyrolidinylmetyl]amin

Dung dịch chứa N-BOC-(2*R*)-2-(aminometyl)-1-pyrrolidin (1,37g, 6,85mmol) trong THF (20ml) được bổ sung dung dịch HCl 4N (trong nước) (8ml). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và bã được xử lý bằng nhựa MP-cacbonat trong metanol và diclometan. Sau 1 giờ, nhựa được loại bỏ bằng cách lọc qua ống thủy tinh xốp và phần dễ bay hơi được loại bỏ cẩn thận trong chân không để tạo ra amin bazơ tự do (760mg thô >100%) dưới dạng dầu. Dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,13 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,82-2,62 (m, 5H), 1,88-1,30 (m, 4H).

b) (4*aS*,13*aR*)-*N*-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-9,11-dioxo-10-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,4*a*,5,9,11,13,13*a*-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pyrazin-8-carboxamit

Theo cách tương tự được mô tả trong Ví dụ Z-2 từ hợp chất có công thức 16a (435mg, 0,98mmol) và [(2*R*)-2-pyrolidinylmetyl]amin (200mg, 2,0mmol) trong 1,2-dicloetan (20ml) và 15 giọt axit axetic băng, thu được (4*aS*,13*aR*)-*N*-[(2,4-diflophenyl)metyl]-9,11-dioxo-10-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,4*a*,5,9,11,13,13*a*-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pyrazin-8-carboxamit (321mg, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,41 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,55-7,24 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 5,35 (d, *J*=10,0Hz, 1H), 5,1,3 (d, *J*=10,0Hz, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,38 (dd, *J*=10,4, 3,2Hz, 1H), 4,21 (dd, *J*=12,0, 6,8Hz, 1H), 4,04 (dd, *J*=12,4, 2,8Hz, 1H), 3,77 (t biểu kiến, *J*=11,6Hz, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,11-3,00 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,08-1,84 (m, 3H), 1,65 (m, 1H); ES⁺ MS: 521 (M+1).

c) (4*aS*,13*aR*)-*N*-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-10-hydroxy-9,11-dioxo-

2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit

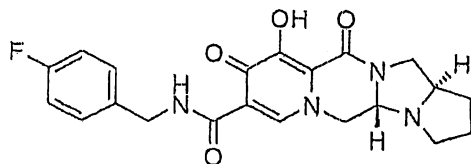
Theo cách tương tự được mô tả trong Ví dụ Z-2 từ (4aS,13aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-9,11-dioxo-10-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (518mg, 0,99mmol) và 10% Pd/C (35mg) trong metanol (40ml) thu được (4aS,13aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-10-hydroxy-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (430mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (CDCl₃) δ 11,73 (m, 1H), 10,36 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,64 (m, 2H), 4,54 (dd, J=10,8, 4,0Hz, 1H), 4,28-4,19 (m, 2H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,14-1,92 (m, 3H), 1,72 (m, 1H).

d) Muối natri của (4aS,13aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-10-hydroxy-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit

Theo cách tương tự được mô tả trong Ví dụ Z-1 từ (4aS,13aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-10-hydroxy-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (430mg, 1,0mmol) và natri hydroxit (1,0ml, 1,0M trong nước, 1,0mmol) trong 20ml etanol, tạo ra muối natri tương ứng (425mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (D₂O) δ 7,85 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 4,51-4,46 (m, 3H), 4,28 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,60 (m, 1H). ES⁺ MS: 431 (M+1).

Ví dụ Z-5

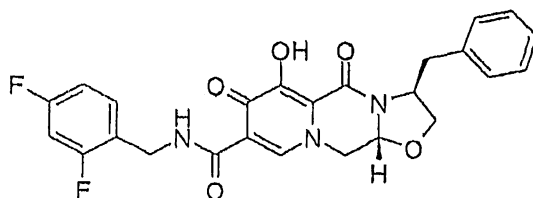
(4aS,13aR)-N-[(4-Flophenyl)metyl]-10-hydroxy-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16 (60mg, 0,13mmol) và [(2R)-2-pyrolidinylmetyl]amin (100mg, 1,0mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (4aS,13aR)-N-[(4-flophenyl)metyl]-9,11-dioxo-10-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (60mg, 91%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (4aS,13aR)-N-[(4-flophenyl)metyl]-10-hydroxy-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (21mg, 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (CDCl_3) δ 11,72 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,24-4,19 (m, 2H), 3,87-3,76 (m, 2H), 3,14-3,07 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,11-1,89 (m, 3H), 1,68 (m, 1H); ES^+ MS; 4,13 (M+1).

Ví dụ Z-6

(3S,11aR)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-3-(phenylmetyl)-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit

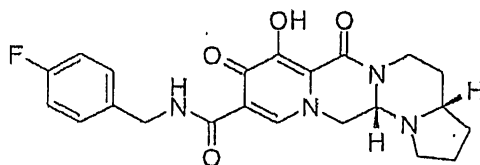


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (37mg, 0,08mmol) và (2S)-2-amino-3-phenyl-1-propanol

(35mg, 0,24mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-5,7-dioxo-3-(phenylmetyl)-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (41mg, 91%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-3-(phenylmetyl)-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (25mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (CDCl₃) δ 11,47 (br, 1H), 10,28 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,37-7,26 (m, 4H), 7,18 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 4,64-4,61 (m, 3H), 4,40 (m, 1H), 4,23 (t biểu kiến, J=7,2Hz, 1H), 3,96 (dd, J=8,8, 6,4Hz, 1H), 3,88 (t biểu kiến, J=11,2Hz, 1H), 3,37 (dd, J=13,6, 3,2Hz, 1H), 2,99 (dd, J=13,2, 8,8Hz, 1H); ES⁺ MS: 482 (M+1).

Ví dụ Z-7

(3aS,13aS)-N-[(4-Flophenyl)metyl]-8-hydroxy-7,9-dioxo-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-decahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrolo[1,2-c]pyrimidin-10-carboxamit

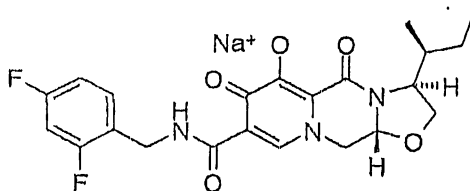


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16 (84mg, 0,13mmol) và {2-[(2S)-2-pyrrolidinyl]etyl}amin (150mg, 1,3mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (3aS,13aS)-N-[(4-flophenyl)metyl]-7,9-dioxo-8-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-decahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrolo[1,2-c]pyrimidin-10-carboxamit (86mg, 90%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (3aS,13aS)-N-[(4-flophenyl)metyl]-8-

hydroxy-7,9-dioxo-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-decahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrolo[1,2-c]pyrimidin-10-carboxamit (63mg, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 10,45 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,94 (t, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,58-4,48 (m, 2H), 4,33 (dd, $J=13,6$, $3,6\text{Hz}$, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,85 (td, $J=13,2$, $3,2\text{Hz}$, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 3H), 1,54-1,35 (m, 2H); ES^+ MS: 427 ($\text{M}+1$).

Ví dụ Z-8

Muối natri của (3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-[(1S)-1-metylpropyl]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit

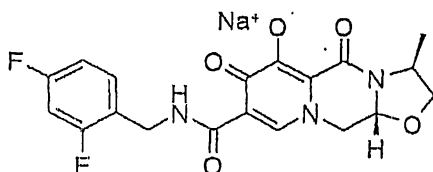


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-1. Hợp chất có công thức 16a (417mg, 0,89mmol) và L-isoleuxinol (259mg, 2,21mmol) được cho phản ứng trong 1,2-dicloetan (40ml) cùng với axit axetic để tạo ra (3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3-[(1S)-1-metylpropyl]-5,7-dioxo-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (426mg, 90%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-1 để tạo ra (3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-[(1S)-1-metylpropyl]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (376mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng không mịn. ^1H NMR (CDCl_3) δ 11,43 (br, 1H), 10,27 (br, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 5,26 (dd, $J=9,6$, $4,0\text{Hz}$, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,42-4,35 (m, 2H), 4,19 (dd, $J=8,8$, $7,2\text{Hz}$, 1H), 4,01 (dd, $J=8,8$, $5,6\text{Hz}$, 1H), 3,86 (dd, $J=12,0$, $10,0\text{Hz}$,

1H), 2,27 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 0,97 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 0,91 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H); ES⁺ MS: 448 (M+1). Hợp chất này (360mg, 0,81mmol) được xử lý bằng natri hydroxit (0,81ml, 1,0M, 0,81mmol) trong etanol (15ml) như được mô tả trong Ví dụ Z-1 để tạo ra muối natri tương ứng của nó (384mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,82 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,47 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 0,85 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 0,80 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H); ES⁺ MS: 448 (M+1).

Ví dụ Z-9

Muối natri của (3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-metyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit

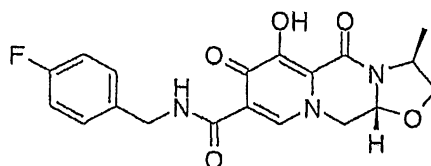


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-1. Hợp chất có công thức 16a (510mg, 1,08mmol) và (2S)-2-amino-1-propanol (0,17ml, 2,17mmol) được cho phản ứng trong 1,2-dicloetan (20ml) cùng với axit axetic để tạo ra (3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3-metyl-5,7-dioxo-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (500mg, 93%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-1 để tạo ra (3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-metyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (386mg, 94%) chất rắn màu trắng có vạch. ¹H NMR (CDCl₃) δ 11,46 (m, 1H), 10,28 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,30 (dd, $J=10,0, 4,0\text{Hz}$, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,48-4,37 (m, 3H), 3,91 (dd, $J=12,0, 10,0\text{Hz}$, 1H), 3,73

(m, 1H), 1,48 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 3H); ES^+ MS: 406 ($M+1$). Hợp chất này (385mg, 0,95mmol) được xử lý bằng natri hydroxit (0,95ml, 1,0M, 0,95mmol) trong etanol (15ml) như được mô tả trong Ví dụ Z-1 để tạo ra muối natri tương ứng của nó (381mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1N NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,66 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 1,24 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ Z-10

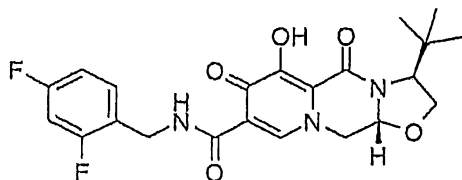
(3S,11aR)-N-[(4-Flophenyl)metyl]-6-hydroxy-3metyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16 (100mg, 0,22mmol) và (2S)-2-amino-1-propanol (0,10ml, 1,28mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (3S,11aR)-N-[(4-flophenyl)metyl]-3-metyl-5,7-dioxo-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (100mg, 95%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (3S,11aR)-N-[(4-flophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-metyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (80mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng, ^1H NMR (CDCl_3) δ 11,43 (br, 1H), 10,28 (br, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 5,29 (m, 1H), 4,55-4,38 (m, 5H), 3,89 (t biểu kiến, $J=10,8\text{Hz}$, 1H), 3,70 (m, 1H), 1,45 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 3H); ES^- MS: 386 ($M-1$).

Ví dụ Z-11

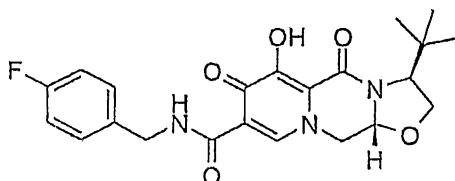
(3S,11aR)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-3-(1,1-dimetyletyl)-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (41mg, 0,09mmol) và L-tert-leuxinol tự do (59mg, 0,50mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3-(1,1-dimetyletyl)-5,7-dioxo-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazino-8-carboxamit (40mg, 86%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3-(1,1-dimetyletyl)-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (33mg, 99%) chất rắn màu trắng có vạch. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,29 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 5,43 (m, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,99 (, 1H), 3,81 (m, 1H), 1,03 (s, 9H); ES⁺ MS: 448 (M+1).

Ví dụ Z-12

(3S,11aR)-3-(1,1-Dimetyletyl)-N-[(4-flophenyl)metyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit

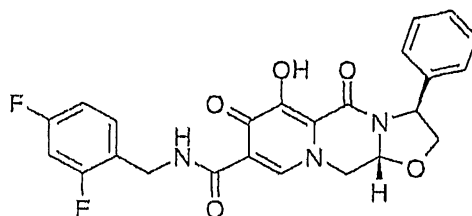


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2.

dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16 (41mg, 0,09mmol) và L-tert-leuxinol tự do (59mg, 0,50mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (3S,11aR)-3-(1,1-dimetyletyl)-N-[(4-flophenyl)metyl]-5,7-dioxo-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (40mg, 85%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (3S,11aR)-3-(1,1-dimetyletyl)-N-[(4-flophenyl)metyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (32mg, 97%) chất rắn màu trắng có vạch. ^1H NMR (CDCl_3) δ 11,15 (br, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 5,43 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,99 (, 1H), 3,79 (m, 1H), 1,02 (s, 9H); ES^+ MS: 430 ($\text{M}+1$).

Ví dụ Z-13

(3S,11aR)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-3-phenyl-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit

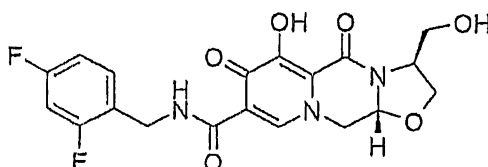


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (33mg, 0,07mmol) và L-phenylglyxinol (19mg, 0,14mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (3S,11aR)-N-[(4-flophenyl)metyl]-5,7-dioxo-3-phenyl-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (37mg, 95%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-

6-hydroxy-5,7-dioxo-3-phenyl-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (33mg, 99%) chất rắn màu trắng có vạch. ^1H NMR (CDCl_3) δ 11,23 (br, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,43-7,32 (m, 6H), 6,80 (m, 2H), 5,58 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 5,37 (t biểu kiến, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 4,67-4,62 (m, 3H), 4,54 (d, $J=10,4\text{Hz}$, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,01 (m, 1H); ES^+ MS: 468 (M+1).

Ví dụ Z-14

(3S,11aR)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-(hydroxymetyl)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit

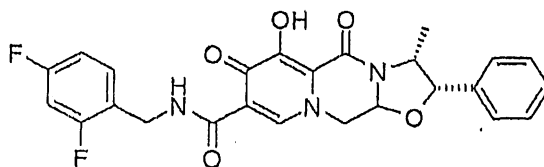


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (50mg, 0,10mmol) và (2R)-2-amino-3-[(phenylmetyl)oxy]-1-propanol (0,1ml) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-5,7-dioxo-6-[(phenylmetyl)oxy]-3-[(phenylmetyl)-oxy]metyl}-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (61mg, 99%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-(hydroxymetyl)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (37mg, 87%) chất rắn màu trắng có vạch. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 8,23 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 5,31 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,42-4,36 (m, 3H), 4,17-4,11 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,62 (d, $J=11,2\text{Hz}$, 1H).

Ví dụ Z-15

(2S,3R)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-metyl-5,7-dioxo-2-phenyl-

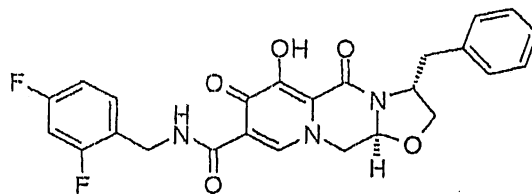
2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (25mg, 0,05mmol) và (1S,2R)-(+)-norephedrin (0,1ml) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (2S,3R)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3-metyl-5,7-dioxo-2-phenyl-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (30mg, 99%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (2S,3R)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-metyl-5,7-dioxo-2-phenyl-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (25mg, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất này là chất đồng phân không đối quang đơn (tỷ lệ chất đồng phân không đối quang > 6:1, nhưng hoá học lập thể tương đối không được xác nhận ở tâm amin). ¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) δ 10,28 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,10-7,30 (m, 6H), 6,78 (m, 2H), 5,70 (d, J=7,6Hz, 1H), 5,36 (d, J=5,2Hz, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,47 (d, J=10,4Hz, 1H), 4,00 (t biểu kiến, 10,4Hz, 1H), 0,94 (d, J=6,4Hz, 3H); ES⁺ MS: 482 (M+1).

Ví dụ Z-16

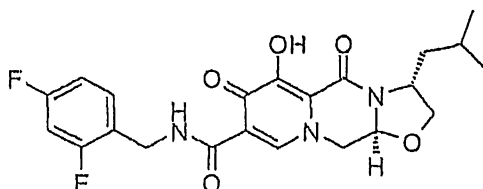
(3R,11aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-3-(phenylmetyl)-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (34mg, 0,07mmol) và (2R)-2-amino-3-phenyl-1-propanol (D-phenylalaninol) (50mg, 0,33mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (3R,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-5,7-dioxo-3-(phenylmetyl)-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (29mg, 70%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (3R,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-3-(phenylmetyl)-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (24mg, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (CDCl_3) δ 11,46 (br, 1H), 10,27 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 7,32-7,16 (m, 6H), 6,78 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 4,61 (m, 3H), 4,39 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,97 (dd, $J=13,2, 8,8\text{Hz}$, 1H); ES^+ MS: 482 ($\text{M}+1$).

Ví dụ Z-17

(3R,11aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-(2-metylpropyl)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit

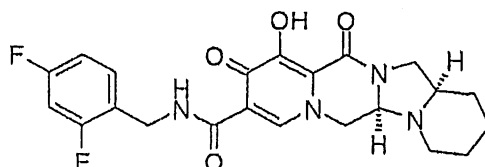


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (32mg, 0,07mmol) và (2R)-2-amino-4-metyl-1-pentanol

(0,1ml) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (3R,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3-(2-metylpropyl)-5,7-dioxo-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (43mg, 99%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (3R,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-(2-metylpropyl)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (32mg, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (CDCl_3) δ 11,47 (br, 1H), 10,29 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,31 (m, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,84 (dd, $J=8,0, 5,6\text{Hz}$, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,00 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 3H), 0,99 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 3H); ES^+ MS: 448 ($\text{M}+1$).

Ví dụ Z-18

(5aR,14aR)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-11-hydroxy-10,12-dioxo-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decahydropyrido[1,2-a]pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-9-carboxamit



a) 1,1-Dimetyletyl (2R)-2-(aminocacbonyl)-1-piperidincacboxylat

Dung dịch lạnh (0°C) chứa axit (2R)-1-[(1,1-dimetyletyl)oxy]cacbonyl}-2-piperidincacboxylic (1,0g, 4,36mmol) trong THF (20ml) được bổ sung trietylamin (0,60ml, 4,36mmol), tiếp đó bổ sung từ từ metyl cloformat (0,34ml, 4,36mmol). Sau vài phút, huyền phù được tạo thành. Hỗn hợp này được bổ sung NH_4OH (1,5ml) và dung dịch được để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng bằng cách sử dụng chậu gia nhiệt và khuấy trong tổng cộng 4 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và bã được hấp thụ trong EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng axit xitric, bicard và sau đó là nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 . Lọc và cô, tạo ra 1,1-dimetyletyl-(2R)-2-

(aminocarbonyl)-1-piperidincarboxylat (1,0g, 99%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,03 (br, 1H), 5,45 (br, 1H), 4,77 (br, 1H), 4,06 (br, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,67-1,43 (m, 13H).

b) 1,1-Dimethyletyl (2R)-2-cyano-1-piperidincarboxylat

Dung dịch lạnh (0°C) chứa 1,1-dimethyletyl (2R)-2-(aminocarbonyl)-1-piperidincarboxylat (269mg, 1,17mmol) trong THF (10ml) được bổ sung triethylamin (0,33ml, 2,34mmol) và sau đó là anhydrit trifloaxetic (0,17ml, 1,17mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và cô trong chân không. Bã được hấp thụ trong EtOAc và rửa lần lượt bằng natri bicacbonat, dung dịch HCl 0,5N và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô để tạo ra 1,1-dimethyletyl-(2R)-2-cyano-1-piperidincarboxylat (255mg, 99%) dưới dạng chất rắn tinh thể khi để yên. ^1H NMR (CDCl_3) δ 5,23 (br, 1H), 4,05 (br, 1H), 2,93 (br, 1H), 1,93-1,39 (m, 6H), 1,46 (s, 9H).

c) 1,1-Dimethyletyl (2R)-2-(aminometyl)-1-piperidincarboxylat

Dung dịch etanol bão hòa amoniac chứa 1,1-dimethyletyl (2R)-2-cyano-1-piperidincarboxylat (255mg, 1,19mmol) được khử bằng Raney-Ni theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-3 để tạo ra, sau khi lọc qua cột ngắn chứa silicagel, 1,1-dimethyletyl (2R)-2-(aminometyl)-1-piperidincarboxylat (236mg, 91%), dưới dạng dầu. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 4,15 (br, 1H), 3,97 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,23-2,08 (m, 3H), 1,59-1,55 (m, 3H), 1,43 (s, 9H).

d) Muối bis HCl của [(2R)-2-piperidinylmetyl]amin

Dung dịch chứa 1,1-dimethyletyl (2R)-2-(aminometyl)-1-piperidincarboxylat (236mg, 1,08mmol) trong THF (10ml) được xử lý bằng dung dịch HCl 4N (3ml) như được mô tả trong Ví dụ Z-3 để tạo ra muối bis HCl của [(2R)-2-piperidinylmetyl]amin. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,67 (br, 1H), 9,48 (br, 1H), 8,48 (br, 2H), 3,70 (br, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 1,89-1,41 (m, 6H).

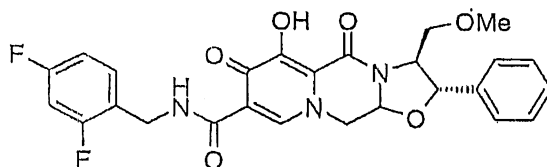
e) (5aR,14aR)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-11-hydroxy-10,12-dioxo-

1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decahydropyrido[1,2-a]pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-9-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (50mg, 0,11mmol) và [(2R)-2-piperidinylmetyl]amin (150mg, 1,31mmol) (ở dạng tự do bằng cách sử dụng nhựa cacbonat được mô tả trong Ví dụ Z-3) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (5aR,14aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-10,12-dioxo-11-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decahydropyrido[1,2-a]pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-9-carboxamit (50mg, 88%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (5aR,14aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-11-hydroxy-10,12-dioxo-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decahydropyrido[1,2-a]pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-9-carboxamit (11mg, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (CD₃OD/CDCl₃) δ 10,46 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 4,64-4,52 (m, 3H), 4,14 (dd, *J*=10,4, 2,8Hz, 1H), 3,91-3,82 (m, 2H), 3,19 (t biểu kiến, *J*=10,8Hz, 1H), 3,08 (d, *J*=10,4Hz, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,99-1,30 (m, 6H); ES⁺ MS: 445 (M+1).

Ví dụ Z-19

(2S,3S)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-[(metyloxy)metyl]-5,7-dioxo-phenyl-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit

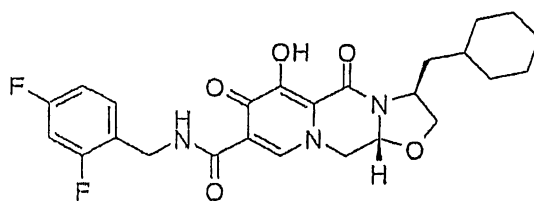


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (36mg, 0,07mmol) và (2R)-2-amino-4-metyl-1-pentanol

(0,1ml) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (2S,3S)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3-[(metyloxy)metyl]-5,7-dioxo-2-phenyl-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit. Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong ví dụ Z-2 để tạo ra (2S,3S)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-[(metyloxy)metyl]-5,7-dioxo-phenyl-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (25mg, 64% cho 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất này là chất đồng phân không đối quang đơn (tỷ lệ chất đồng phân không đối quang >6:1 nhưng hoá học lập thể tương đối không được xác nhận ở tâm amin). ^1H NMR (CDCl_3) δ 11,48 (br, 1H), 10,30 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,39-7,24 (m, 6H), 6,78 (m, 2H), 5,46 (dd, $J=10,0$, 3,6Hz, 1H), 5,33 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,54 (dd, $J=12,4$, 4,0Hz, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,12 (dd, $J=10,4$, 3,2Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,55 (dd, $J=10,4$, 1,6Hz, 1H), 3,40 (s, 3H); ES^+ MS: 512 (M+1).

Ví dụ Z-20

(3S,11aR)-3-(Xyclohexylmetyl)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit

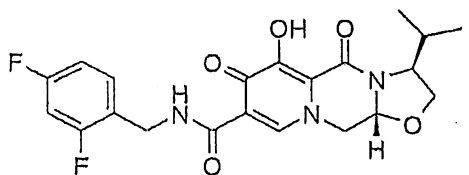


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (36mg, 0,08mmol) và (2S)-2-amino-3-xyclohexyl-1-propanol (30mg, 0,19mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (3S,11aR)-3-(xyclohexylmetyl)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-5,7-dioxo-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (27mg,

61%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (3S,11aR)-3-(xyclohexylmetyl)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (25mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (CDCl_3) δ 11,48 (br, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,29 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,47-4,33 (m, 3H), 3,87-3,81 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 6H), 1,39 (m, 1H), 1,25-1,14, (m, 3H), 1,02-0,97 (m, 2H); ES^+ MS: 488 ($\text{M}+1$).

Ví dụ Z-21

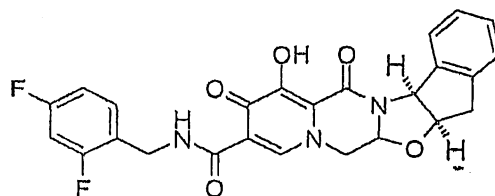
(3S,11aR)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-(1-metyletyl)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-1. Hợp chất có công thức 16a (42mg, 0,09mmol) và (2S)-2-amino-3-metyl-1-butanol (0,1ml) được cho phản ứng trong 1,2-dicloetan (8ml) cùng với axit axetic để tạo ra (3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3-(1-metyletyl)-5,7-dioxo-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (40mg, 86%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-1 để tạo ra (3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-(1-metyletyl)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (34mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,29 (br, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 5,29 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,44 (d, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,02 (dd, $J=8,4, 5,2\text{Hz}$, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 0,97 (m, 6H); ES^+ MS: 434 ($\text{M}+1$).

Ví dụ Z-22

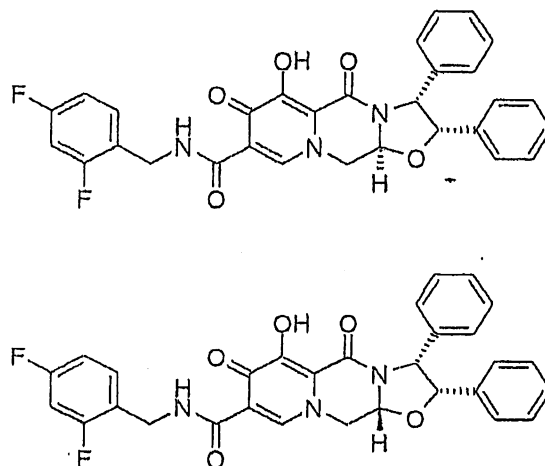
(5aR,14aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-11,13-dioxo-5a,6a,7,11,13,14a-hexahydro-5H-indeno[1',2':4,5][1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-10-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-1. Hợp chất có công thức 16a (42mg, 0,09mmol) và (1S,2R)-1-amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol (100mg, 0,67mmol) được cho phản ứng trong 1,2-dicloetan (5ml) cùng với axit axetic để tạo ra (5aR,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-11,13-dioxo-12-[(phenylmetyl)oxy]-5a,6a,7,11,13,14a-hexahydro-5H-indeno[1',2':4,5][1,3]oxazolo[3,2-d]pyrido[1,2-d]pyrazin-10-carboxamit (55mg, 99%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-1 để tạo ra (5aR,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-11,13-dioxo-5a,6a,7,11,13,14a-hexahydro-5H-indeno[1',2':4,5][1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-10-carboxamit (45mg, 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,28 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,69 (d, =7,2Hz, 1H), 7,34-7,19 (m, 4H), 6,78 (m, 2H), 5,96 (d, J=6,0Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,45 (d, =9,2Hz, 1H), 3,96 (t biểu kiến, =10,8Hz, 1H), 3,40 (dd, J=18,0, 6,8Hz, 1H), 3,24 (d, J=17,6Hz, 1H); ES⁺ MS: 480 (M+1).

Ví dụ Z-23 và Z-24

(2S,3R,11aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3-diphenyl-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit và (2S,3R,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3-diphenyl-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit

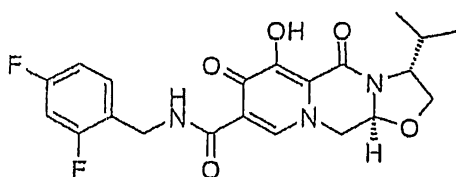


Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-1. Hợp chất có công thức 16a (40mg, 0,09mmol) và (1S,2R)-2-amino-1,2-diphenyletanol (50mg, 0,23mmol) được cho phản ứng trong 1,2-dicloetan (5ml) cùng với axit axetic để tạo ra (2S,3R,11aS)-*N*-[(2,4-diflophenyl)metyl]-5,7-dioxo-2,3-diphenyl-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (34mg, 63%) và (2S,3R,11aR)-*N*-[(2,4-diflophenyl)metyl]-5,7-dioxo-2,3-diphenyl-6-[(phenylmetyl)oxo]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (13mg, 24%). Các hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-1 để tương ứng tạo ra (2S,3R,11aS)-*N*-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3-diphenyl-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (hợp chất của Ví dụ Z-23, 29mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng và (2S,3R,11aR)-*N*-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3-diphenyl-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (hợp chất của Ví dụ Z-24, 10mg, 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Đối với hợp chất của Ví dụ Z-23: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,29 (t, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,11-6,95 (m, 11H), 6,16 (dd, 10,4, 3,6Hz, 1H), 5,71 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,38 (t, $J=11,2\text{ Hz}$, 1H); ES^+ MS: 544 (M+1). Đối với hợp chất của Ví dụ Z-24: ^1H NMR (CDCl_3) δ 11,64 (br, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,34 (m, 1H),

7,01-6,90 (m, 10H), 6,80 (m, 2H), 5,56 (m, 2H), 5,42 (d, 6,4Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,49 (m, 1H); ES⁺ MS: 544 (M+1).

Ví dụ Z-25

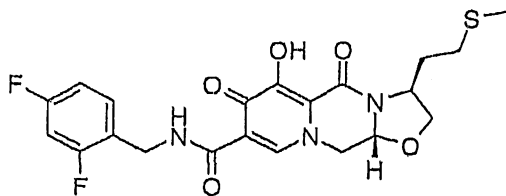
(3R,11aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-(1-metyletyl)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-a]pyrazin-8-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-1. Hợp chất có công thức 16a (40mg, 0,09 mmol) và (2R)-2-amino-3-metyl-1-butanol (0,1ml) được cho phản ứng trong 1,2-dicloetan (8ml) cùng với axit axetic để tạo ra (3R,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3-(1-metyletyl)-5,7-dioxo-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-a]pyrazin-8-carboxamit (41mg, 92%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-1 để tạo ra (3R,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-(1-metyletyl)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (32mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (CDCl₃) δ 11,42 (br, 1H), 10,27 (br, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,28 (d, J=6,0Hz, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,01 (dd, J = 8,8, 5,2Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,8Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,4Hz, 3H); ES⁺ MS: 434 (M+1).

Ví dụ Z-26

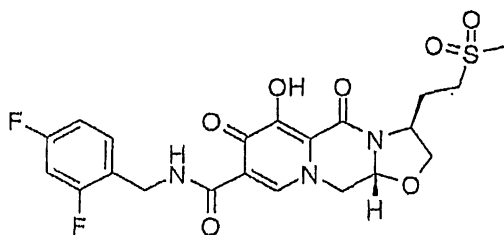
(3S,11aR)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-[2-(metylthio)etyl]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-1. Hợp chất có công thức 16a (43mg, 0,09mmol) và (2S)-2-amino-4-(metylthio)-1-butanol (0,1ml) được cho phản ứng trong 1,2-dicloetan (5ml) cùng với axit axetic để tạo ra (3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3-[2-(metylthio)etyl]-5,7-dioxo-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (41mg, 81%). Hợp chất này (20mg, 0,04mmol) được xử lý bằng trifloaxit axetic (1ml) trong diclometan (3ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế pha ngược để tạo ra (3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-[2-(metylthio)etyl]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (12mg, 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (CDCl₃) δ 11,35 (br, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 5,32 (m, 1H), 4,62-4,53 (m, 3H), 4,43-4,39 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,89 (m, 1H); ES⁺ MS: 466 (M+1).

Ví dụ Z-27

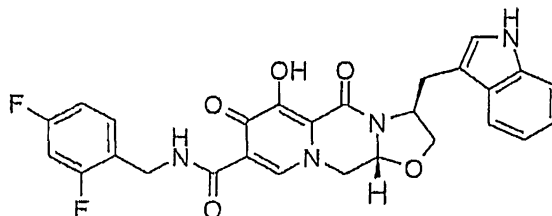
(3S,11aR)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-[2-(metylsulfonyl)etyl]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit



Dung dịch chứa (3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3-[2-(metylthio)etyl]-5,7-dioxo-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (20mg, 0,04mmol) trong diclometan (5ml) ở 0°C được bổ sung m-CPBA (20mg, 70%, 0,082mmol). Dung dịch tạo ra được để ấm bằng chậu gia nhiệt và khuấy trong tổng cộng 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung Na₂S₂O₃ (trong nước) và natri bicacbonat. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối. Lớp nước được chiết bằng diclometan và phần hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄. Lọc và cô, tạo ra (3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3-[2-(metylsulfonyl)etyl]-5,7-dioxo-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (26mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai được mô tả trong Ví dụ Z-1 để tạo ra (3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-[2-(metylsulfonyl)etyl]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (22mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (CDCl₃) δ 11,00 (br, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 5,42 (m, 1H), 4,62 (m, 3H), 4,41 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,28 (m, 1H); ES⁺ MS: 498 (M+1).

Ví dụ Z-28

(3S,11aR)-N-(2,4-Diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-(1H-indol-3-ylmetyl)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit

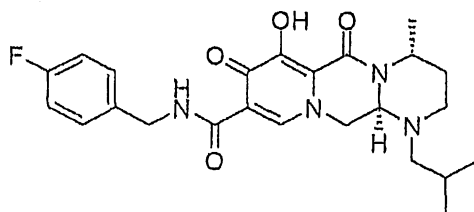


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-1. Hợp chất có công thức 16a (43mg, 0,09mmol) và (2S)-2-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-

propanol (100mg, 0,52mmol) được cho phản ứng trong 1,2-dicloetan (5ml) cùng với axit axetic để tạo ra (3S,11aR)-N-(2,4-diflophenyl)metyl]-3-(1H-indol-3-ylmetyl)-5,7-dioxo-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (36mg, 64%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-1 để tạo ra (3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-(1H-indol-3-ylmetyl)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (29mg, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 10,34 (m, 1H), 8,98 (br, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,58 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,15-7,01 (m, 3H), 6,78 (m, 2H), 4,94 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 4,71 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,35 (d, $J=10,4\text{Hz}$, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,40 (dd, $J=13,6, 11,6\text{Hz}$, 1H), 3,18 (dd, $J=14,0, 8,4\text{Hz}$, 1H), ES^+ MS: 521 (M+1).

Ví dụ Z-29

(4R,12aR)-N-[(4-flophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(2-metylpropyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit



a) (2R)-2-([(1,1-Dimethyletyl)oxy]carbonyl)amino)propyl metansulfonat

Dung dịch được khuấy trộn chứa 1,1-dimethyletyl [(1R)-2-hydroxy-1-methyletyl]carbamit (5,00g, 28,5mmol) và trietylamin (5,92ml, 42,9mmol) trong CH_2Cl_2 (30ml) ở 0°C và trong khí quyển nitơ được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa metansulfonyl clorua (2,43ml, 31,5mmol) trong CH_2Cl_2 (25ml). Việc khuấy trộn được tiếp tục trong 20 phút ở 0°C , sau đó phản ứng này được đánh giá là hoàn thành bằng phép phân tích TLC (hexan/EtOAc = 1:1). Dung dịch này được rót vào nước và các lớp được tách riêng. Pha hữu cơ

được rửa bằng dung dịch HCl 0,1N và sau đó bằng dung dịch NaHCO₃ 5%, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô để tạo ra (2R)-2-([(1,1-dimetyletyl)oxy]cacbonyl}amino)propyl metansulfonat (7,08g, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,23 (d, *J*=6,8Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 3,03 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,15 (dd, *J*=4,2, 9,8Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,61 (br s, 1H).

b) 1,1-Dimetyletyl [(1R)-2-xyano-1-metyletyl]carbammat

Dung dịch được khuấy trộn chứa (2R)-2-([(1,1-dimetyletyl)oxy]cacbonyl}amino)propyl metansulfonat (7,08g, 27,9mmol) trong DMSO (50ml) được bổ sung NaCN (3,78g, 84,0mmol). Dung dịch này được khuấy ở 70°C trong 2 giờ, trong thời gian đó quan sát thấy có sự hình thành chất kết tủa. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng Et₂O. Lớp ete được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô để tạo ra 1,1-dimetyletyl-[(1R)-2-xyano-1-metyletyl]carbammat (3,81g, 73%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,30 (d, *J*=6,8Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,51 (dd, *J*=3,8, 16,6Hz, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,63 (br s, 1H).

c) 1,1-Dimetyletyl [(1R)-3-amino-1-metylpropyl]carbammat

Dung dịch chứa 1,1-dimetyletyl-[(1R)-2-xyano-1-metyletyl]carbammat (1,30g, 7,1mmol) trong etanol bão hoà bằng amoniac khan được xử lý bằng Raney-Ni (1,5ml, huyền phù 50% trong nước) và áp suất hydro là 55psi (379,5KPa) qua đêm. Hỗn hợp được lọc qua xelit và phân lọc được cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (gradient rửa giải CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (37%) = 80:19:1) qua cột ngắn chứa silicagel để tạo ra 1,1-dimetyletyl-[(1R)-3-amino-1-metylpropyl]carbammat (1,37g, 100%) dưới dạng dầu trong suốt, dầu này hoá rắn. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,14 (d, *J*=6,8Hz, 3H), 1,43-1,62 (m, 13H), 2,76 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 4,57 (m, 1H).

d) 1,1-Dimetyletyl {(1R)-1-metyl-3-[(2-metylpropyl)amino]propyl}carbammat.

1,1-Dimetyletyl-[(1R)-3-amino-1-metylpropyl]carbamát (0,320g, 1,70mmol), isobutyraldehyt (150µl, 1,62mmol), và natri triaxetoxibohydrua (0,512g, 2,42mmol) được khuấy trong dicloetan khan (10ml) ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng cách bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hoà và sau đó chiết bằng diclometan. Phần chiết thu gom được rửa bằng nước, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (gradien rửa giải CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (37%) = 80:19:1) qua cột ngắn chứa silicagel để tạo ra 1,1-dimetyletyl-[(1R)-1-metyl-3-[(2-metylpropyl)amino]propyl]carbamát (0,158g, 40%) dưới dạng dầu trong suốt. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0,90 (d, *J*=6,4Hz, 6H), 1,13 (d, *J*=6,4Hz, 3H), 1,42-1,51 (m, 11H), 1,67-1,75 (m, 2H), 2,33-2,42 (m, 2H), 2,58-2,72 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 5,20 (m, 1H).

e) [(3R)-3-Aminobutyl](2-metylpropyl)amin

Dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa 1,1-dimetyletyl-[(1R)-1-metyl-3-[(2-metylpropyl)amino]propyl]carbamát (0,158g, 0,65mmol) trong THF (8ml) được xử lý bằng dung dịch HCl 4N (trong nước) (2ml) và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để tạo ra [(3R)-3-aminobutyl](2-metylpropyl)amin dihydroclorua. Sau đó, muối HCl này được hoà tan trong diclometan và một lượng metanol tối thiểu và xử lý bằng nhựa cacbonat có nền rắn (MP-Cacbonat, Argonaut Technologies). Sau 30 phút, dung dịch được lọc qua ống thuỷ tinh xốp và dung môi được loại bỏ cẩn thận trong chân không để tạo ra [(3R)-3-aminobutyl](2-metylpropyl)amin (65mg). ¹H NMR (400MHz, CDCl₂) δ 0,88 (d, *J*=6,0Hz, 6H), 1,06 (d, *J*=5,6Hz, 3H), 1,23-1,53 (m, 5H), 1,71-1,74 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,97 (m, 1H).

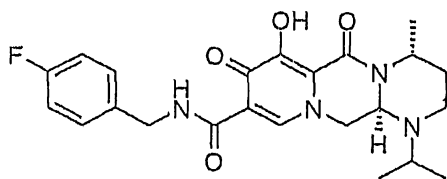
f) (4R,12aR)-N-[(4-Flophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(2-metylpropyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-d]pyrimidin-9-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử

dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16 (40mg, 0,09mmol) và [(3R)-3-aminobutyl](2-methylpropyl)amin (65mg, 0,45mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (4R,12aR)-N-[(4-flophenyl)metyl]-4-metyl-1-(2-metylpropyl)-6,8-dioxo-7-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (29mg, 60%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (4R,12aR)-N-[(4-flophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(2-metylpropyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (18mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,77 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 0,84 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 1,32 (d, $J=7,2\text{Hz}$), 1,45-1,49 (m, 1H), 1,57-1,67 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 2H), 2,21-2,27 (m, 1H), 2,73-2,79 (m, 1H), 2,87-2,92 (m, 1H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,54-4,64 (m, 2H), 4,96-4,99 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 12,55 (s, 1H); ES^+ MS: 456 ($\text{M}+1$).

Ví dụ Z-30

(4R,12aR)-N-[(4-Flophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(1-metyletyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit



a) [(3R)-3-Aminobutyl](1-metyletyl)amin

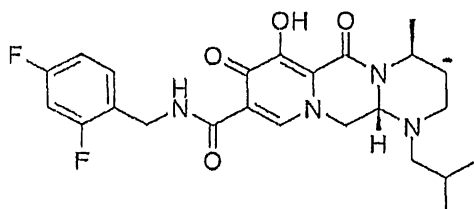
Diamin dạng bazơ tự do được điều chế theo cách tương tự được mô tả trong Ví dụ Z-29. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,04 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 6H), 1,06 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 1,41-1,58 (m, 5H), 2,62-2,66 (m, 2H), 2,74-2,80 (m, 1H), 2,92-3,00 (m, 1H).

b) (4R,12aR)-N-[(4-Flophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(1-metyletyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16 (40mg, 0,088mmol) và [(3R)-3-aminobutyl](1-metyletyl)amin (78mg, 0,60mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (4R,12aR)-N-[(4-flophenyl)metyl]-4-metyl-1-(1-metyletyl)-6,8-dioxo-7-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (26mg, 56%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (4R,12aR)-N-[(4-flophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(1-metyletyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (21mg, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,01 (d, J=5,6Hz, 3H), 1,06 (d, J =6,0Hz, 3H), 1,31 (d, J=6,8Hz, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 4,15-4,19 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,54-4,59 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 12,52 (s, 1H).

Ví dụ Z-31

(4S,12aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(2-metylpropyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit



a) 1,1-Dimetyletyl [(1S)-2-xyano-1-metyletyl]carbamat

Nitril được điều chế theo 2 bước bằng cách sử dụng quy trình được cải

biến như được mô tả trong Ví dụ Z-29. Dung dịch được khuấy trộn chứa (2S)-2-([[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl]amino)propyl metansulfonat (8,40g, 33,2mmol) trong DMSO (50ml) và KCN (6,51g, 100,0mmol) đã được làm lạnh tới 0°C được bổ sung 18-crown-6 (9,05g, 34,3mmol). Dung dịch này được để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sau đó gia nhiệt đến 70°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng Et₂O. Lớp ete được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô để tạo ra 1,1-dimethylethyl-[(1S)-2-cyano-1-methylethyl]carbamate (5,37g, 88%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,32 (d, J=6,8Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,52 (dd, J=4,0, 16,4Hz, 1H), 2,74 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,65 (br s, 1H).

b) [(3S)-3-Aminobutyl](2-methylpropyl)amin dihydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự được mô tả trong Ví dụ Z-29. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 0,99 (m, 6H), 1,34 (m, 3H), 2,13-2,27 (m, 3H), 2,76 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,83 (m, <1H).

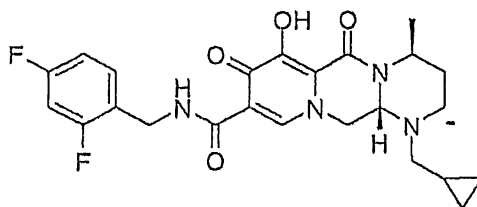
c) (4S,12aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)methyl]-7-hydroxy-4-methyl-1-(2-methylpropyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamid

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (80mg, 0,17mmol) và [(3S)-3-aminobutyl](2-methylpropyl)amin tự do (107mg, 0,74mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-4-methyl-1-(2-methylpropyl)-6,8-dioxo-7-[(phenylmethyl)oxy]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamid (76mg, 76%) dưới dạng màng mỏng. Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ 2 như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-7-hydroxy-4-methyl-1-(2-methylpropyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-

octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (39mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,76 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 0,84 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 1,32 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,45-1,50 (m, 1H), 1,60-1,69 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 2H), 2,21-2,27 (m, 1H), 2,73-2,79 (m, 1H), 2,87-2,93 (m, 1H), 4,16-4,25 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,57-4,68 (m, 2H), 4,96-5,01 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 12,56 (s, 1H); ES^+ MS: 475 ($\text{M}+1$).

Ví dụ Z-32

(4*S*,12*aS*)-1-(Xyclopropylmetyl)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a] pyrimidin-9-carboxamit



a) 1,1-Dimetyletyl {(1*S*)-3-[(xyclopropylmetyl)amino]-1-metylpropyl}carbammat

Diamin được bảo vệ được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được cải biến được mô tả trong Ví dụ Z-29. 1,1-Dimetyletyl [(1*S*)-3-amino-1-metylpropyl]carbammat (0,293g, 1,56mmol), xyclopropan carboxaldehyt (96 μl , 1,30mmol), và natri triaxetoxibohydrua (0,439g, 2,07mmol) được khuấy trong hỗn hợp bao gồm dicloetan và tetrahydrofuran khan (10ml, 1:1) ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng cách bổ sung dung dịch NaHCO_3 bão hoà và sau đó chiết bằng EtOAc . Phần chiết thu gom được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hoà, sau đó là dung dịch chứa nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (gradien rửa giải $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (37%)=80:19:1) qua cột ngắn chứa silicagel để tạo ra 1,1-dimetyletyl {(1*S*)-3-[(xyclopropylmetyl)amino]-1-metylpropyl}carbammat (76mg, 26%) dưới dạng

dầu trong suốt. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,09-0,13 (m, 2H), 0,44-0,49 (m, 2H), 0,92-0,95 (m, 1H), 1,14 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 1,43-1,70 (m, 12H), 2,38-2,50 (m, 2H), 2,62-2,73 (m, 2H), 3,74 (m, $<1\text{H}$), 4,88 (m, $<1\text{H}$).

b) [(3S)-3-Aminobutyl](xyclopropylmetyl)amin dihydroclorua

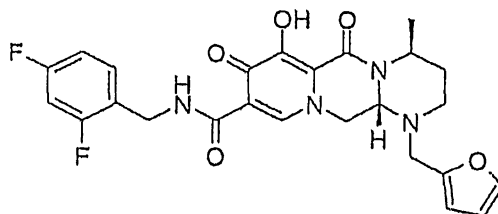
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự được mô tả trong Ví dụ Z-29. ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 0,40 (m, 2H), 0,64 (m, 2H), 1,15 (m, 1H), 1,34 (m, 3H), 2,12-2,25 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 8,25 (br, 1H), 9,04 (br, 1H).

c) (4S,12aS)-1-(Xyclopropylmetyl)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (50mg, 0,106mmol) và [(3S)-3-aminobutyl](xyclopropylmetyl)-amin tự do (44mg, 0,31mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (4S,12aS)-1-(xyclopropylmetyl)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-4-metyl-6,8-dioxo-7-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (50mg, 83%) dưới dạng màng mỏng. Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (4S,12aS)-1-(xyclopropylmetyl)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (23mg, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,11 (m, 2H), 0,56-0,59 (m, 2H), 0,77 (m, 1H), 1,34 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,46-1,50 (m, 1H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,30-2,34 (m, 1H), 2,46-2,51 (m, 1H), 2,90-2,96 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 1H), 4,21-4,30 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,58-4,67 (m, 2H), 5,00-5,05 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 12,55 (br, 1H); ES^+ MS: 473 (M+1).

Ví dụ Z-33

(4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-1-(2-furanylmetyl)-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-9-carboxamit



a) [(3*S*)-3-Aminobutyl](2-furanylmetyl)amin dihydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự được mô tả trong Ví dụ Z-32. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 1,27 (d, *J*=6,4Hz, 3H), 1,96-2,05 (m, 1H), 2,14-2,19 (m, 1H), 3,00-3,04 (m, 2H), 3,38-3,39 (m, 1H), 4,11-4,18 (m, 2H), 6,34 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 8,18 (br, <1H), 9,41 (br, <1H).

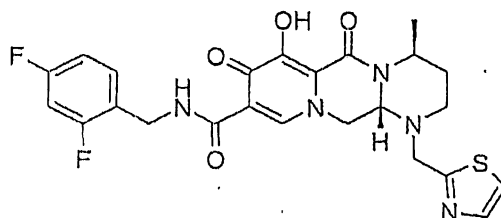
b) (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-1-(2-furanylmetyl)-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-9-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (36mg, 0,076mmol) và [(3*S*)-3-aminobutyl](2-furanylmetyl)amin tự do (70mg, 0,42mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-diflophenyl)metyl]-1-(2-furanylmetyl)-4-metyl-6,8-dioxo-7-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-9-carboxamit (32mg, 70%) dưới dạng màng mỏng. Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-diflophenyl)metyl]-1-(2-furanylmetyl)-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-9-

carboxamit (20mg, 76%), dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,24 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 1,45-1,49 (m, 1H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,77-2,82 (m, 1H), 2,94-3,01 (m, 1H), 3,65 (d, $J=15,6\text{Hz}$, 1H), 3,89 (d, $J=16,0\text{Hz}$, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H), 4,39-4,41 (m, 1H), 4,49-4,53 (m, 1H), 4,58-4,66 (m, 1H), 4,98-5,03 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 7,31-7,39 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,47 (m, 1H), 12,50 (br, 1H); ES^+ MS: 499 ($\text{M}+1$).

Ví dụ Z-34

(4S,12aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1-(1,3-thiazol-2-ylmetyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit



a) [(3S)-3-Aminobutyl](1,3-thiazol-2-ylmetyl)amin dihydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự được mô tả trong Ví dụ Z-32. ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,28 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 4,51-4,58 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,82 (d, 1H).

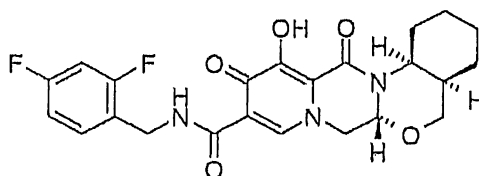
b) (4S,12aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1-(1,3-thiazol-2-ylmetyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (35mg, 0,074mmol) và [(3S)-3-aminobutyl](1,3-thiazol-2-ylmetyl)amin tự do được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-4-metyl-6,8-dioxo-7-

[(phenylmetyl)oxy]-1-(1,3-thiazol-2-ylmetyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (36mg, 80%) dưới dạng màng mỏng. Hợp chất này được loại nhóm benzyl ở bước thứ hai theo cách tương tự với Ví dụ Z-26 để tạo ra (4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1-(1,3-thiazol-2-ylmetyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (18mg, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,30 (d, J=7,2Hz, 3H), 1,49-1,53 (m, 1H), 2,12-2,18 (m, 1H), 2,93-2,96 (m, 1H), 3,07-3,13 (m, 1H), 3,99-4,03 (m, 1H), 4,13-4,17 (m, 1H), 4,24-4,27 (m, 1H), 4,57-4,61 (m, 3H), 5,03-5,06 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 10,40 (m, 1H), 12,48 (m, 1H); ES⁺ MS: 516 (M+1).

Ví dụ Z-35

(4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-11,13-dioxo-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamit raxemic



a) (4aR,6aR,14aR)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-11,13-dioxo-12-[(phenylmetyl)oxy]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamit raxemic

cis-2-Hydroxymetyl-1-xyclohexylamin hydroclorua raxemic (24mg, 0,186mmol) được hoà tan trong dung dịch diclometan chứa một lượng nhỏ metanol (để hoà tan) và MP-Cacbonat dư (Argonaut Technologies) được thêm vào, hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, và MP-Cacbonat được loại bỏ bằng cách lọc. Dung dịch amin tự do được cho vào bình dùng trong lò vi sóng chứa hợp chất có công thức 16a (29mg, 0,0617mmol). Một giọt axit axetic băng được thêm vào và dung dịch này được gia nhiệt trong 10 phút ở 140°C.

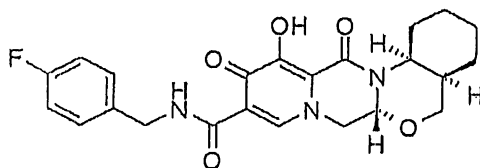
Dung dịch tạo ra được hấp thụ trên xelit và sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (gradient rửa giải 0-12% metanol/diclometan) để tạo ra sản phẩm cần thiết dưới dạng chất rắn màu trắng (18mg, 53%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,40 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 5,35-5,23 (m, 2H), 5,13 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,22 (dd, $J=13,2, 3,2\text{Hz}$, 1H), 4,07 (dd, $J=13,2, 6,4$, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,76 (dd, $J=11,2, 4,4$, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,74-1,40 (m, 6H), 1,17 (m, 1H); ES^+ MS: 550 ($\text{M}+1$).

b) (4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-11,13-dioxo-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamit raxemic

(4aR,6aR,14aR)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-11,13-dioxo-12-[(phenylmetyl)oxy]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamit raxemic (13mg, 0,0236mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran và 10% trọng lượng Pd/C (13mg) được thêm vào. Hydro được cho đi qua dung dịch vài lần và hỗn hợp được khuấy ở áp suất hydro là 1atm (100Kpa) trong 18 giờ cho tới khi phản ứng được xác nhận là hoàn thành bằng phương pháp TLC (5% metanol/diclometan). Hỗn hợp được lọc qua xelit, rửa giải bằng metanol/chloroform và phần lọc được cô dưới áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (7,3mg, 73%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 12,45 (m, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,83-6,76 (m, 2H), 5,23 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,12-4,01 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,67-1,40 (m, 5H), 1,20 (m, 1H); ES^+ MS: 460 ($\text{M}+1$).

Ví dụ Z-36

(4aR,6aR,14aS)-N-[(4-Flophenyl)metyl]-12-hydroxy-11,13-dioxo-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamit raxemic



a) (4aR,6aR,14aS)-N-[(4-Flophenyl)metyl]-11,13-dioxo-12-[(phenylmetyl)oxy]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamit raxemic

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-35, từ cis-2-hydroxymetyl-1-xyclohexylamin hydroclorua raxemic (50mg, 0,303mmol) và hợp chất có công thức 16 (45mg, 0,0995mmol) thu được (4aR,6aR,14aS)-N-[(4-flophenyl)metyl]-11,13-dioxo-12-[(phenylmetyl)oxy]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamit raxemic (48mg, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,42 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,38-7,24 (m, 5H), 6,98 (m, 2H), 5,26-5,18 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,62-4,51 (m, 2H), 4,20 (dd, $J=13,6$, 4Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,71 (dd, $J=11,3$, 4,8Hz, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,62-1,56 (m, 2H), 1,48 (, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,14 (m, 1H); ES^+ MS: 532 ($\text{M}+1$).

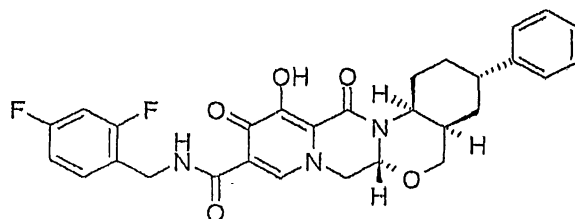
b) (4aR,6aR,14aS)-N-[(4-Flophenyl)metyl]-12-hydroxy-11,13-dioxo-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamit raxemic

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-37, từ (4aR,6aR,14aS)-N-[(4-flophenyl)metyl]-11,13-dioxo-12-[(phenylmetyl)oxy]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamit raxemic (37mg, 0,0696mmol) và 10% trọng lượng Pd/C (3mg) được điều chế hợp chất nêu ở đề mục này (18mg, 58%) dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng phương pháp HPLC. ^1H NMR (CDCl_3) δ 12,47 (s, 1H), 10,39 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,28 (dd,

$J=13,2$, 4Hz, 1H), 4,12-3,98 (m, 2H), 3,81 (dd, $J=11,6$, 4,8Hz, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,91-1,19 (m, 8H); ES^+ MS: 442 ($M+1$).

Ví dụ Z-37

(3*S*,4*aR*,6*aR*,14*aS*)-*N*-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-11,13-dioxo-3-phenyl-1,3,4,4*a*,5,6*a*,7,11,13,14*a*-decahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-*a*][3,1]benzoxazin-10-carboxamit raxemic



a) (3*S*,4*aR*,6*aR*,14*aS*)-*N*-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-11,13-dioxo-3-phenyl-12-[(phenylmetyl)oxy]-1,3,4,4*a*,5,6*a*,7,11,13,14*a*-decahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-*a*][3,1]benzoxazin-10-carboxamit raxemic

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-35, từ [(1*R*,2*S*,5*S*)-2-amino-5-phenylxyclohexyl]metanol hydroclorua (32mg, 0,160mmol) và hợp chất có công thức 16a (30mg, 0,064mmol) thu được (3*S*,4*aR*,6*aR*,14*aS*)-*N*-[(2,4-diflophenyl)metyl]-11,13-dioxo-3-phenyl-12-[(phenylmetyl)oxy]-1,3,4,4*a*,5,6*a*,7,11,13,14*a*-decahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-*a*][3,1]benzoxazin-10-carboxamit raxemic (35mg, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 10,41 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,40-7,26 (m, 6H), 6,81 (m, 3H), 5,32-5,25 (m, 2H), 5,17 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,66-4,62 (m, 2H), 4,26 (dd, $J=13,6$, 4Hz, 1H), 4,13-4,04 (m, 2H), 3,85 (dd, $J=11,2$, 4,4Hz, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,03-1,64 (m, 6H); ES^+ MS; 626 ($M+1$),

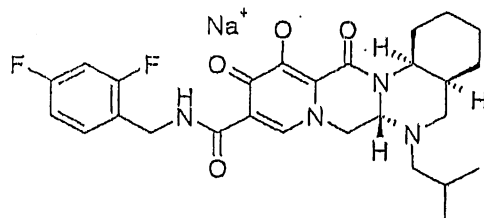
b) (3*S*,4*aR*,6*aR*,14*aS*)-*N*-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-11,13-dioxo-3-phenyl-1,3,4,4*a*,5,6*a*,7,11,13,14*a*-decahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-*a*][3,1]benzoxazin-10-carboxamit raxemic

(3*S*,4*aR*,6*aR*,14*aS*)-*N*-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-11,13-dioxo-3-phenyl-

12-[(phenylmetyl)oxy]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamit raxemic (27mg, 0,0432mmol) được tạo huyền phù trong metanol, 10% trọng lượng Pd/C (3mg) được thêm vào và hydro được sục qua hệ phản ứng vài lần cho tới khi phản ứng này được xác nhận là hoàn thành bằng phương pháp TLC (5% metanol/diclometan). Huyền phù được lọc qua xelit rửa giải bằng metanol/cloform và phân lọc được cô dưới áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (13mg, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (CDCl_3) δ 12,40 (br s, 1H), 10,37 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,24-7,15 (m, 4H), 6,79 (m, 2H), 5,78 (br s, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,92 (dd, $J = 11,6, 4,8\text{Hz}$, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,07-1,64 (m, 7H); ES^+ MS: 536 (M+1).

Ví dụ Z-38

Natri (4aS,6aS,14aS)-10-([(2,4-diflophenyl)metyl]amino)carbonyl)-6-(2-metyl propyl)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-12-olat raxemic



a) 1,1-Dimetyletyl [(1S,2R)-2-(hydroxymetyl)xyclohexyl]carbamat raxemic

[(1R,2S,5S)-2-Amino-5-phenylxyclohexyl]metanol hydroclorua raxemic (800mg, 4,82mmol) được hoà tan trong MeOH (40ml) và bis(1,1-dimetyletyl) dicacbonat (1,16g, 5,30mmol) và trietylamin (4ml, 28,92mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, etyl axetat và dung dịch natri bicacbonat bão hoà trong nước được thêm vào và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Phần hữu cơ thu gom được làm khô bằng natri sulfat và

dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (gradien rửa giải từ hexan:ethyl axetat=9:1 đến ethyl axetat) tạo ra 1,1-dimetyletyl [(1S,2R)-2-(hydroxymetyl)xyclohexyl]carbamate raxemic (934mg, 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (CDCl_3) δ 4,87 (m, 1H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,73-1,48 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,27-1,15 (m, 3H), 0,887 (m, 1H).

b) 1,1-Dimetyletyl [(1S,2R)-2-formylxyclohexyl]carbamate raxemic

Dung dịch chứa dimetylsulfoxit (0,2ml, 2,88mmol) trong diclometan (3ml) ở -78°C được bổ sung nhỏ giọt oxalyl clorua (0,72ml, 1,44mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút và 1,1-dimetyletyl [(1S,2R)-2-(hydroxymetyl)xyclohexyl]carbamate raxemic (220mg, 0,961mmol) trong diclometan được thêm nhỏ giọt vào và khuấy trong 10 phút. Trietylamin (0,53ml, 3,84mmol) được bổ sung từ từ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ và để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ môi trường. Nước được thêm vào và sản phẩm được chiết bằng diclometan. Phần hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối và được làm khô bằng natri sulfat. Loại dung môi dưới áp suất giảm tạo ra 1,1-dimetyletyl [(1S,2R)-2-formylxyclohexyl]carbamate raxemic (223mg, định lượng) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9,61 (s, 1H), 5,19 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,63-1,49 (m, 4H), 1,37-1,16 (m, 12H).

c) 1,1-Dimetyletyl ((1S,2S)-2-[(2-metylpropyl)amino]metyl)xyclohexyl)-carbamate raxemic

1,1-Dimetyletyl [(1S,2R)-2-formylxyclohexyl]carbamate raxemic (223mg, 0,982mmol) được hoà tan trong dicloetan và 2-metylpropylamin (0,15ml, 1,47mmol) và natri triaxetoxybohýdrua (290mg, 1,37mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Dung dịch natri bicacbonat trong nước được thêm vào và sản phẩm được chiết bằng diclometan. Phần chiết thu gom được làm khô bằng natri sulfat và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (gradien rửa giải từ diclometan đến 1% amoni

hydroxit/19% metanol/80% diclometan) tạo ra 1,1-dimetyletyl((1S,2S)-2-[[2-metylpropyl)amino]metyl]-xyclohexyl)-carbamat raxemic (112mg, 40%) dưới dạng dầu không màu trong suốt. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,06 (br s, 1H), 3,76 (br s, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,43-2,37 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 3H), 1,44-1,32 (m, 14H), 1,27-1,19 (m, 2H), 0,866 (m, 6H).

d) (1S,2S)-2-[[2-Metylpropyl)amino]metyl]xyclohexanamin hydroclorua raxemic

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-3, bước e, từ 1,1-dimetyletyl((1S,2S)-2-[[2-metylpropyl)amino]metyl]-xyclohexyl)-carbamat raxemic (112mg, 0,394mmol), thu được (1S,2S)-2-[[2-metylpropyl)-amino]-metyl]xyclohexanamin hydroclorua (130mg, >100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (metanol- d_4 / CDCl_3) δ 8,68-8,28 (m, 1H), 3,62 (brs, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,83-2,78 (m, 3H), 2,54 (br s, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,82-1,66 (m, 3H), 1,53-1,39 (m, 5H), 0,96 (m, 6H), 0,766 (m, 1H).

e) (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-6-(2-metylpropyl)-11,13-dioxo-12-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-35, từ (1S,2S)-2-[[2-metylpropyl)-amino]-metyl]xyclohexanamin hydroclorua raxemic (130mg, 0,508mmol) và hợp chất có công thức 16a (55mg, 0,117mmol), thu được (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-(2-metylpropyl)-11,13-dioxo-12-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic (44mg, 62%) với d.r= 12:1. ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,46 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,59 (m., 2H), 7,37-7,24 (m, 4H), 6,79 (m, 2H), 5,30-5,23 (m, 2H), 4,75-4,56 (m, 3H), 4,23-4,09 (m, 3H), 2,69-2,66 (m, 2H), 2,21-1,98 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,71-1,33 (m, 6H), 1,26-1,19 (m, 2H), 0,810 (m, 3H), 0,720 (m, 3H); ES^+ MS: 605 ($\text{M}+1$).

f) (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-6-(2-metylpropyl)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-37, từ (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-(2-metylpropyl)-11,13-dioxo-12-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic (39mg, 0,064mmol) và 10% trọng lượng Pd/C (7mg), thu được (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-6-(2-metylpropyl)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic (36mg, > 100%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt. ¹H NMR (CDCl₃) δ 12,60 (br s, 1H), 10,43 (br s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,49 (br s, 1H), 4,30-4,13 (m, 2H), 3,63-3,40 (m, 2H), 2,88-2,71 (m, 2H), 2,32-2,21 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,88-1,11 (m, 7H), 0,830 (m, 3H), 0,760 (m, 3H); AP⁺ MS: 515 (M+1).

g) Natri (4aS,6aS,14aS)-10-({[(2,4-diflophenyl)metyl]amino}carbonyl)-6-(2-metylpropyl)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-12-olat raxemic

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-1, từ (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-6-(2-metylpropyl)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic (37mg, 0,071mmol) và dung dịch natri hydroxit 1N (0,07ml), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (26mg, 68%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,73 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,59-4,41 (m, 3H), 4,28 (m, 2H), 4,14 (br s, 1H), 2,63-2,60 (m, 2H), 1,98-1,61 (m, 5H), 1,48-1,36 (m, 4H), 0,997 (m, 3H), 0,760

(m, 3H), 0,660 (m, 2H); AP⁺ MS: 515 (M+1 của axit tự do).

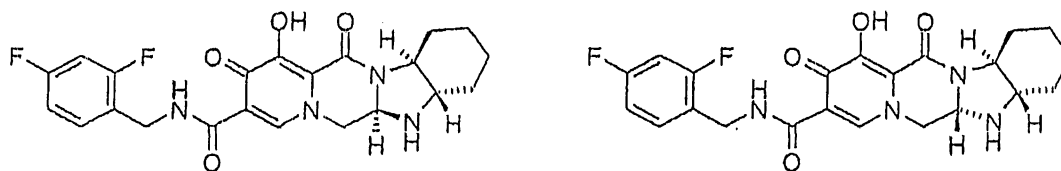
Ví dụ Z-39

(6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-1-hydroxy-2,13-dioxo-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahydro-6H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamit

và

Ví dụ Z-40

(6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-1-hydroxy-2,13-dioxo-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahydro-6H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamit



a) (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-2,13-dioxo-1-[(phenylmetyl)oxy]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahydro-6H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamit và

(6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-2,13-dioxo-1-[(phenylmetyl)oxy]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahydro-6H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamit

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-2, từ [(1S,2S)-2-aminoxyclohexyl]amin (122mg, 1,07mmol) và hợp chất có công thức 16a (200mg, 0,426mmol), thu được (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-2,13-dioxo-1-((phenylmetyl)oxy)-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahydro-6H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamit (58mg) và (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-2,13-dioxo-1-[(phenylmetyl)oxy]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahydro-6H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamit (10,6mg) sau khi tách các chất đồng phân không đối quang bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký silicagel

(0-12% metanol/diclometan). (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-2,13-dioxo-1-[(phenylmetyl)oxy]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahydro-6H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamit (chủ yếu): ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,40 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,40-7,25 (m, 4H), 6,81 (m, 2H), 5,32 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 5,13 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 4,64-4,58 (m, 3H), 4,21 (dd, $J=12,4, 3,2\text{Hz}$, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,01-1,79 (m, 4H), 1,36-1,24 (m, 4H); ES^+ MS: 535 ($\text{M}+1$). (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-2,13-dioxo-1-[(phenylmetyl)oxy]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahydro-6H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamit (chất đồng phân không đối quang thứ yếu): ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,33 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 3H), 6,79 (m, 2H), 5,29 (d, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 5,05 (d, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 3,90-3,84 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,90-1,51 (m, 4H), 1,33-1,19 (m, 4H); số liệu MS phù hợp với số liệu của chất đồng phân không đối quang của nó.

b) Đối với Ví dụ Z-39

(6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-1-hydroxy-2,13-dioxo-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahydro-6H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamit

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-37, từ chất đồng phân không đối quang chủ yếu được điều chế trong bước a (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-2,13-dioxo-1-((phenylmetyl)oxy)-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahydro-6H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamit (7mg, 0,0131mmol) và 10% trọng lượng Pd/C (lượng xúc tác) thu được (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-1-hydroxy-2,13-dioxo-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahydro-6H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamit (2,8mg, 48%) sau khi tinh chế bằng phương pháp HPLC. ^1H NMR (CDCl_3) δ 12,15 (br s, 1H), 10,42 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,01 (m, 1H),

4,63 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,06-2,93 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,60-1,13 (m, 4H), 0,893-0,840 (m, 2H); ES⁺ MS: 445 (M+1).

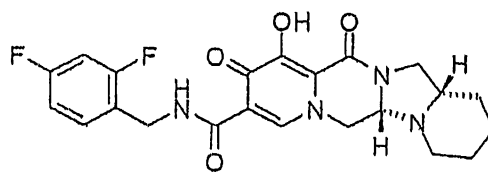
c) Đối với Ví dụ Z-40

(6a*S*,7a*S*,11a*S*)-*N*-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-1-hydroxy-2,13-dioxo-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahydro-6*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-*a*]benzimidazol-3-carboxamit

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-37, từ chất đồng phân không đối quang chủ yếu (30mg, 0,0561mmol), thu được ở bước a và 10% trọng lượng Pd/C (lượng xúc tác), thu được (6a*S*,7a*S*,11a*S*)-*N*-[(2,4-diflophenyl)metyl]-1-hydroxy-2,13-dioxo-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahydro-6*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-*a*]benzimidazol-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (15mg, 60%) sau khi tinh chế bằng phương pháp HPLC. ¹H NMR (metanol-*d*₄/CDCl₃) δ 10,41 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,47-1,33 (m, 4H); ES⁺ MS: 445 (M+1).

Ví dụ Z-41

(5a*S*,14a*S*)-*N*-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-11-hydroxy-10,12-dioxo-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decahydropyrido[1,2-*a*]pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pyrazin-9-carboxamit



a) (5a*S*,14a*S*)-*N*-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-10,12-dioxo-11-[(phenylmetyl)oxy] 1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decahydropyrido[1,2-*a*]pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pyrazin-9-carboxamit

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-18, từ hợp chất

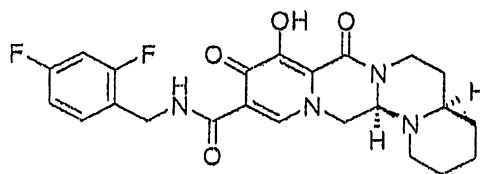
có công thức 16a (50mg, 0,108mmol) và [(2S)-2-piperidinylmetyl]amin hydroclorua (50mg, 0,269mmol) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ Z-18), thu được (5aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-10,12-dioxo-11-[(phenylmetyl)oxy] 1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decahydropyrido[1,2-a]pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-9-carboxamit (40mg, 78%), ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,43 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,59-7,25 (m, 4H), 6,81 (m, 2H), 5,38 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 5,19 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 4,65-4,62 (m, 2H), 4,20 (dd, $J=12, 2,8\text{Hz}$, 1H), 4,00 (dd, $J=12,4, 2,8\text{Hz}$, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,77-1,58 (m, 2H), 1,39-1,24 (m, 2H); ES^+ MS: 535 ($\text{M}+1$).

b) (5aS,14aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-11-hydroxy-10,12-dioxo-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decahydropyrido[1,2-a]pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-9-carboxamit

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-37, từ (5aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-10,12-dioxo-11-[(phenylmetyl)oxy] 1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decahydropyrido[1,2-a]pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pyrazin-9-carboxamit (18mg, 0,0337mmol) và 10% trọng lượng Pd/C (lượng xúc tác) điều chế được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (13mg, 87%) sau khi tinh chế bằng phương pháp HPLC. ^1H NMR (CDCl_3) δ 11,71 (br s, 1H), 10,36 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,64-4,57 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,92-3,89 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,43-1,36 (m, 2H); ES^+ MS: 4,45 ($\text{M}+1$).

Ví dụ Z-42

(4aR,14aR)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-9-hydroxy-8,10-dioxo-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decahydro-1H-pyrido[1,2-c]pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-11-carboxamit



a) Phenylmethyl (2R)-2-(hydroxymethyl)-1-piperidincarboxylat

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-3a, từ axit (2R)-1-[[[(phenylmethyl)oxy]cacbonyl]-2-piperidincarboxylic (4,93g, 18,75mmol), thu được phenylmethyl (2R)-2-(hydroxymethyl)-1-piperidincarboxylat (2,24g, 48%) dưới dạng dầu, dầu này hoá rắn khi để yên thành chất rắn màu trắng. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,36-7,26 (m, 5H), 5,18-5,10 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 2,96 (br s, 1H), 1,71-1,42 (m, 6H).

b) Phenylmethyl (2R)-2-(xyanometyl)-1-piperidincarboxylat

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-3b, từ phenylmethyl (2R)-2-(hydroxymethyl)-1-piperidincarboxylat (1,09g, 4,38mmol), thu được phenylmethyl (2R)-2-([[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy]metyl)-1-piperidincarboxylat (1,05g, 59% không tinh khiết vì chứa sản phẩm phụ không xác định được tính chất) dưới dạng dầu không màu trong suốt sau khi tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký silicagel (10-100% etyl axetat-hexan). Cần sử dụng hợp chất này ở bước tiếp theo ngay khi có thể vì bị biến chất rất nhanh. Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-3c, từ phenylmethyl (2R)-2-([[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy]metyl)-1-piperidincarboxylat (1,05g, 2,61mmol) và natri xyanua (383mg, 7,82mmol), thu được phenylmethyl (2R)-2-(xyanometyl)-1-piperidincarboxylat (171mg, 25%) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,35-7,29 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 1,82-1,67 (m, 4H), 1,54-1,39 (m, 2H).

d) Phenylmethyl (2R)-2-(2-aminoetyl)-1-piperidincarboxylat

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-3d, từ phenylmethyl (2R)-2-(xyanometyl)-1-piperidincarboxylat (171mg, 0,663mmol), thu được phenylmethyl (2R)-2-(2-aminoetyl)-1-

piperidincarboxylat (119mg, 68%) dưới dạng bã không màu trong suốt. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,32-7,25 (m, 5H), 5,08 (m, 2H), 4,39 (br s, 1H), 4,01 (br s, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 3H), 1,63-1,35 (m, 6H).

e) {2-[(2R)-2-Piperidinyl]etyl}amin

Phenylmetyl (2R)-2-(2-aminoetyl)-1-piperidincarboxylat (119mg, 0,454mmol) được hoà tan trong metanol và 10% trọng lượng Pd/C (120mg) được thêm vào. Hydro được sục qua dung dịch trong 15 phút và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở áp suất hydro là 1atm (100Kpa) trong 18 giờ cho tới khi phản ứng được xác định là hoàn thành bằng phương pháp TLC (1% amoni hydroxit/19% metanol/80% diclometan). Huyền phù được lọc qua xelit rửa giải bằng metanol và phân lọc được cô cạn thận dưới áp suất giảm để tạo ra chất lỏng không màu trong suốt (58mg, định lượng). ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,99 (m, 1H), 2,71-2,66 (m, 2H), 2,57-2,48 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,48-1,42 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 2H), 1,05 (m, 1H).

f) (4aR,14aR)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-8,10-dioxo-9-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decahydro-1H-pyrido[1,2-c]pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-11-carboxamit

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-35, từ hợp chất có công thức 16a (50mg, 0,106mmol) và {2-[(2R)-2-piperidinyl]etyl}amin (58mg, 0,454mmol), thu được (4aR,14aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-8,10-dioxo-9-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decahydro-1H-pyrido[1,2-c]pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-11-carboxamit (47mg, 81%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,50 (br s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,38-7,24 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 5,29-5,22 (m, 2H), 4,66-4,56 (m, 3H), 4,30 (m, 1H), 4,19 (m, H), 3,78 (br s, 1H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,18 (br s, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,68-1,36 (m, 6H), 1,23 (br s, 2H); ES^+ MS; 549 (M+1).

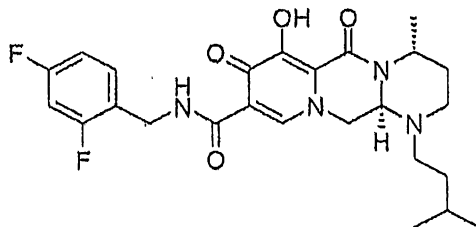
g) (4aR,14aR)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-9-hydroxy-8,10-dioxo-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decahydro-1H-pyrido[1,2-

c]pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-11-carboxamit

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-37, từ (4aR,14aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-8,10-dioxo-9-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decahydro-1H-pyrido[1,2-c]pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-11-carboxamit (47mg, 0,0857mmol) và lượng xúc tác 10% trọng lượng Pd/C, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (19mg, 54%) sau khi tinh chế bằng phương pháp HPLC. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,49 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,67-4,56 (m, 3H), 4,41 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 2,94-2,87 (m, 2H), 2,28 (br s, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 4H), 1,44 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 3H), 0,850 (m, 1H); ES⁺ MS: 459 (M+1).

Ví dụ Z-43

(4R,12aR)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(3-metylbutyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit

*a) [(3R)-3-Aminobutyl](3-metylbutyl)amin dihydroclorua*

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự được mô tả trong Ví dụ Z-32. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 0,87 (d, J=5,2Hz, 6H), 1,32 (m, 3H), 1,61 (m, 3H), 2,10-2,20 (m, 2H), 2,90-3,04 (m, 4H), 3,45 (m, 1H), 8,23 (br, < 1H), 8,96 (br, < 1H).

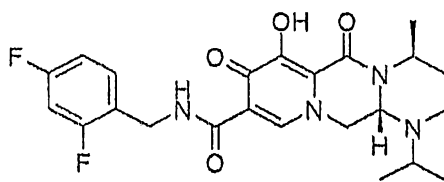
b) (4R,12aR)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(3-metylbutyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng

dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (40mg, 0,085mmol) và [(3R)-3-aminobutyl](3-methylbutyl)amin tự do (46mg, 0,35mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (4R,12aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-4-metyl-1-(3-metylbutyl)-6,8-dioxo-7-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (44mg, 90%) dưới dạng màng mỏng. Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (4R,12aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(3-metylbutyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (11mg, 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0,84 (d, J=6,8Hz, 3H), 0,86 (d, J =6,8Hz, 3H), 1,24-1,36 (m, 5H), 1,47-1,53 (m, 2H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,36-2,43 (m, 1H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,77-2,92 (m, 2H), 4,16-4,26 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,62-4,64 (m, 2H), 4,95-5,02 (m, 1H), 6,75-6,81 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 10,43 (m, 1H), 12,54 (s, 1H); ES⁺ MS: 489 (M+1).

Ví dụ Z-44

(4S,12aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(1-metyletyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit



a) [(3S)-3-Aminobutyl](1-metyletyl)amin dihydroclorua

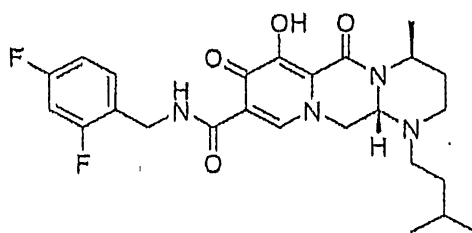
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự được mô tả trong Ví dụ Z-29. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 1,20-1,25 (m, 9H), 1,93-2,02 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,20-3,29 (m, 2H), 8,04 (br, < 1H), 8,64 (br, < 1 H).

b) (4S,12aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(1-metyletyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (60mg, 0,13mmol) và [(3S)-3-aminobutyl](1-metyletyl)amin tự do (55mg, 0,42mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-4-metyl-1-(1-metyletyl)-6,8-dioxo-7-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (40mg, 57%) dưới dạng màng mỏng. Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(1-metyletyl)-6,8-dioxo-1,2,3,1,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (17mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,02 (d, J=6,4Hz, 3H), 1,07 (d, J=6,4Hz, 3H), 1,33 (d, J=7,2Hz, 3H), 1,55-1,58 (m, 1H), 1,94-2,03 (m, 1H), 2,70-2,77 (m, 1H), 2,81-2,86 (m, 1H), 3,11-3,18 (m, 1H), 4,17 (dd, J=3,0, 13,8Hz, 1H), 4,32 (dd, J=3,2, 14,0Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,59-4,69 (m, 2H), 4,97-5,00 (m, 1H), 6,77-6,83 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 10,50 (m, 1H), 12,55 (s, 1H); ES⁺ MS: 461 (M+1).

Ví dụ Z-45

(4S,12aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(3-metylbutyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit



a) [(3S)-3-Aminobutyl](3-methylbutyl)amin dihydrochlorua

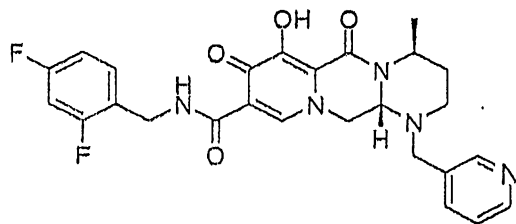
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự được mô tả trong Ví dụ Z-32. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 0,86 (d, J =5,6Hz, 6H), 1,27 (d, J=6,0Hz, 3H), 1,58 (m, 3H), 2,03-2,14 (m, 2H), 2,87-2,99 (m, 4H), 3,38 (m, 1H), 8,15 (br, < 1H), 8,87 (br, < 1H).

b) (4S,12aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(3-methylbutyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (0,1,00g, 0,21mmol) và [(3S)-3-aminobutyl](3-methylbutyl)amin tự do (0,104g, 0,66mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-4-metyl-1-(3-methylbutyl)-6,8-dioxo-7-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (88mg, 72%) dưới dạng màng mỏng. Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(3-methylbutyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (55mg, 74%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0,84 (d, J=6,4Hz, 3H), 0,85 (d, J=6,4Hz, 3H), 1,24-1,37 (m, 5H), 1,45-1,53 (m, 2H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,37-2,44 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,80-2,92 (m, 2H), 4,22-4,29 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,62-4,63 (m, 2H), 4,97-5,00 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 10,48 (m, 1H), 12,53 (br, 1H); ES⁺ MS: 489 (M+1),

Ví dụ Z-46

(4S,12aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1-(3-pyridinylmetyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-

a) pyrimidin-9-carboxamit

a) 1,1-Dimethylethyl {(1S)-1-methyl-3-[(3-pyridinylmethyl)amino]propyl}carbamate

Diamin được bảo vệ được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được cải biến như được mô tả trong Ví dụ Z-32. Dung dịch chứa 1,1-dimethylethyl [(1S)-3-amino-1-methylpropyl]carbamate (0,296g, 1,6mmol) và 3-pyridincarboxaldehyt (120μl, 1,3mmol) trong hỗn hợp bao gồm dicloetan và tetrahydrofuran khan (10ml, 1:1) được xử lý bằng axit axetic (374μl, 6,6mmol) và khuấy trong 30 phút. Natri triaxetoxymethydrat (0,444g, 2,1mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy trong 2 giờ. Chất tạo ra được xử lý và tinh chế như được mô tả trong Ví dụ Z-32 để tạo ra 1,1-dimethylethyl {(1S)-1-methyl-3-[(3-pyridinylmethyl)amino]propyl}carbamate (0,245g, 66%) dưới dạng dầu trong suốt. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,12 (d, 6,4Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,46-1,54 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 2,61-2,75 (m, 2H), 3,73-3,80 (m, 3H), 4,86 (m, 1H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,68 (d, J=8,0Hz, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,53 (m, 1H).

b) [(3S)-3-Aminobutyl](3-pyridinylmethyl)amin dihydrochlorua

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự được mô tả trong Ví dụ Z-29.

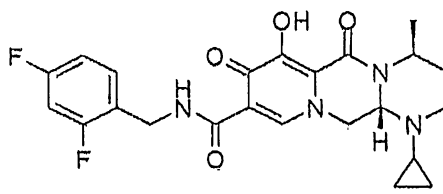
c) (4S,12aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)methyl]-7-hydroxy-4-methyl-6,8-dioxo-1-(3-pyridinylmethyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a] pyrimidin-9-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng

dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (60mg, 0,13mmol) và [(3S)-3-aminobutyl](3-pyridinylmethyl)amin tự do (83mg, 0,47mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-4-metyl-6,8-dioxo-7-[(phenylmetyl)oxy]-1-(3-pyridinylmetyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (72mg, 95%) dưới dạng màng mỏng. Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1-(3-pyridinylmetyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (34mg, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,37 (d, J=6,8Hz, 3H), 1,43-1,47 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,60-2,92 (m, 2H), 3,53 (d, J=14,0Hz, 1H), 3,82 (d, J=14,4Hz, 1H), 4,23-4,31 (m, 2H), 4,55-4,64 (m, 3H), 5,06-5,11 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 10,39 (m, 1H), 12,5 (br, 1H); ES⁺ MS: 510 (M+1).

Ví dụ Z-47

(4S,12aS)-1-Xyclopropyl-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit



a) 1,1-Dimetyletyl [(1S)-1-metyl-3-oxopropyl]carbamat

Dung dịch được khuấy trộn chứa 1,1-dimetyletyl [(1S)-2-xyano-1-metyletyl]carbamat (0,656g, 3,56mmol) trong ete khan đã được làm lạnh đến -40°C được bổ sung nhỏ giọt dung dịch diisobutyl nhôm hydrua 1,0M trong hexan (14,2ml, 14,2mmol) trong 20 phút. Việc khuấy trộn được tiếp tục ở nhiệt độ này trong 20 phút nữa. Dung dịch màu vàng được tôi bằng muối

Rochelle và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất rắn được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, cô, và sắc ký nhanh (10-100% EtOAc/hexan) để tạo ra 1,1-dimetyletyl [(1S)-1-metyl-3-oxopropyl]carbammat (0,193g, 30%) dưới dạng dầu trong suốt. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,22 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 1,41 (s, 9H), 2,53-2,65 (m, 2H), 4,08-4,13 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 9,74-9,75 (m, 1H).

b) 1,1-Dimetyletyl [(1S)-3-(xyclopropylamino)-1-metylpropyl]carbammat

Diamin được bảo vệ được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được cải biến như được mô tả trong Ví dụ Z-32. Dung dịch chứa 1,1-dimetyletyl [(1S)-1-metyl-3-oxopropyl]carbammat (0,178g, 0,95mmol) và xyclopropylamin (197 μl , 2,85mmol) trong dicloetan khan (10ml) được xử lý bằng axit axetic (272ml, 4,8mmol) và khuấy trong 30 phút. Natri triaxetoxibohydrua (0,444g, 2,1mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy trong 20 giờ. Sản phẩm tạo ra được xử lý và tinh chế như được mô tả trong Ví dụ Z-32 để tạo ra 1,1-dimetyletyl [(1S)-3-(xyclopropylamino)-1-metylpropyl]carbammat (0,136g, 63%) dưới dạng dầu trong suốt. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,32-0,42 (m, 4H), 1,12 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 1,39-1,51 (m, 10H), 1,58-1,92 (m, 2H), 2,05-2,10 (m, 1H), 2,67-2,80 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 4,78 (m, 1H).

c) [(3S)-3-Aminobutyl]xyclopropylamin dihydroclorua.

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự được mô tả trong Ví dụ Z-29. ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 0,70-0,75 (m, 2H), 0,90-0,94 (m, 2H), 1,18 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 1,84-1,94 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 2,49-2,54 (m, 1H), 2,99-3,04 (m, 2H), 3,23-3,28 (m, 1H).

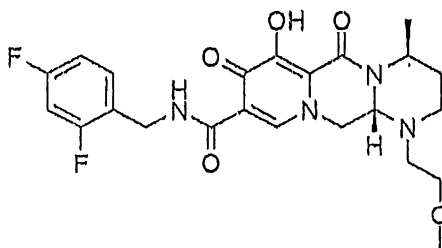
d) (4S,12aS)-1-Xyclopropyl-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất

có công thức 16a (80mg, 0,17mmol) và [(3S)-3-aminobutyl]xyclopropylamin tự do (75mg, 0,59mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (4S,12aS)-1-xyclopropyl-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-4-metyl-6,8-dioxo-7-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (74mg, 80%) dưới dạng màng mỏng. Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (4S,12aS)-1-xyclopropyl-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (32mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0,37-0,54 (m, 3H), 0,64-0,70 (m, 1H), 1,35 (d, J=7,2Hz, 3H), 1,45-1,19 (m, 1H), 1,76-1,80 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,86-2,93 (m, 1H), 2,99-3,04 (m, 1H), 4,30 (dd, J=4,0, 13,6Hz, 1H), 4,49-4,67 (m, 4H), 5,00-5,07 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 10,49 (m, 1H), 12,53 (s, 1H); ES⁺ MS: 459 (M+1).

Ví dụ Z-48

(4S,12aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-[2-(metyloxy)etyl]-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit



a) [(3S)-3-Aminobutyl]/[2-(metyloxy)etyl]amin dihydroclorua

Diamin được bảo vệ, 1,1-dimetyletyl ((1S)-1-metyl-3-[[2-(metyloxy)etyl]amino]propyl)carbamit được điều chế theo cách tương tự được mô tả trong Ví dụ Z-47. Sau đó, [(3S)-3-aminobutyl][2-(metyloxy)etyl]amin dihydroclorua được điều chế theo cách tương tự được mô tả trong Ví dụ Z-29. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 1,21 (d,

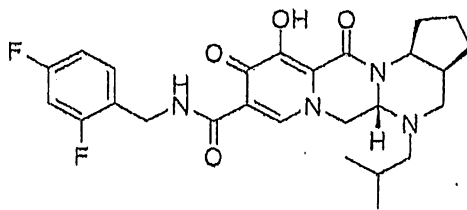
$J=5,6\text{Hz}$, 3H), 1,93 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,98-3,05 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 3,26-3,31 (m, 4H), 8,06 (br, < 1H), 8,81 (br, < 1 H).

b) (4S,12aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-[2-(metyloxy)etyl]-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (60mg, 0,18 mmol) và [(3S)-3-aminobutyl][2-(metyloxy)etyl]amin tự do (53mg, 0,37 mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-4-metyl-1-[2-(metyloxy)etyl]-6,8-dioxo-7-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (47mg, 63%) dưới dạng màng mỏng. Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-[2-(metyloxy)etyl]-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (38mg, 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,34 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,49 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,67-2,70 (m, 1H), 2,81-2,92 (m, 2H), 3,06-3,15 (m, 1H), 3,30-3,37 (m, 4H), 3,58-3,63 (m, 1H), 4,20 (dd, $J=3,4, 14,2\text{Hz}$, 1H), 4,50-4,59 (m, 1H), 4,62-4,65 (m, 3H), 5,00-5,03 (m, 1H), 6,75-6,81 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 12,54 (s, 1H); ES^+ MS; 477 (M+1).

Ví dụ Z-49

(3aS,5aS,13aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-11-hydroxy-5-(2-metylpropyl)-10,12-dioxo-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-decahydro-1H-xyclopenta[e]pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit raxemic



a) (1S,2S)-2-([(2-Metylpropyl)amino]metyl}xyclopentanamin hydroclorua raxemic

Theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ Z-18a-c, từ axit (1R,2S)-2-([(1,1-dimetyletyl)oxy]cacbonyl}amino)xyclopentancarboxylic raxemic (255mg, 1,11mmol), thu được 1,1-dimetyletyl [(1S,2S)-2-(aminometyl)xyclopentyl]carbamate raxemic (153mg, 64% cho 3 bước) dưới dạng bã màu xanh lá cây trắng. Amin hoá khử bằng isobutyraldehyt, tiếp đó loại nhóm bảo vệ như tương ứng được mô tả trong Ví dụ Z-38 bước c và d, tạo ra (1S,2S)-2-([(2-metylpropyl)amino]metyl}xyclopentanamin hydroclorua raxemic (105mg, 39% cho 5 bước từ axit amin). ^1H NMR (metanol- d_4/CDCl_3) 8,90 (br s, <1H), 8,64 (br s, <1H), 8,28 (m, 1H), 3,97 (br s, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,83-2,69 (m, 3H), 2,18-1,69 (m, 7H), 0,996 (m, 6H).

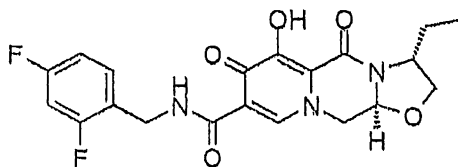
b) (3aS,5aS,13aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-11-hydroxy-5-(2-metylpropyl)-10,12-dioxo-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-decahydro-1H-xyclopenta[e]pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit raxemic

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-35, từ (1S,2S)-2-([(2-metylpropyl)amino]metyl}xyclopentanamin hydroclorua raxemic (105mg, 0,434mmol) và hợp chất có công thức 16a (56mg, 0,119mmol), thu được (3aS,5aS,13aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-5-(2-metylpropyl)-10,12-dioxo-11-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-decahydro-1H-xyclopenta[e]pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit raxemic (52mg, 74%). Hợp chất này được loại nhóm bảo vệ ở bước thứ hai tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-37. Do đó, từ (3aS,5aS,13aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-5-(2-metylpropyl)-10,12-dioxo-11-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-decahydro-1H-

xyclopenta[e]pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit raxemic (48mg, 0,081mmol) và 10% Pd/C (lượng xúc tác), hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng phương pháp HPLC (30mg, 75%). ¹H NMR (CDCl₃) 12,59 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,63-4,58 (m, 3H), 4,29 (m, 1H), 4,1,4 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,46-2,32 (m, 3H), 2,15-2,09 (m, 2H), 1,85-1,61 (m, 5H), 1,39 (m, 1H), 0,88 (m, 6H); ES⁺ MS: 501 (M+1).

Ví dụ Z-50

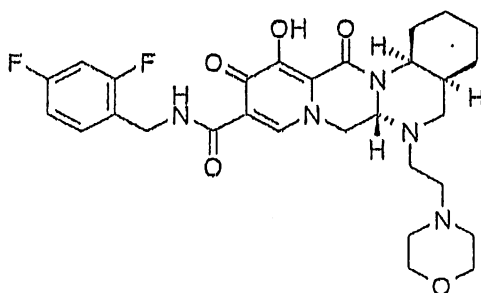
(3R,11aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-3-etyl-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (40mg, 0,09mmol) và (2R)-2-amino-1-butanol (0,02ml, 0,21mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (3R,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3-etyl-5,7-dioxo-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (40mg, 93%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (3R,11aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3-etyl-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (30mg, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (CDCl₃) δ 11,49 (br, 1H), 10,28 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,79 (m, 2), 5,30 (m, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,45-4,32 (m, 3H), 3,93-3,86 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 0,98 (t, J=7,6Hz, 3H); ES⁺ MS: 420 (M+1).

Ví dụ Z-51

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-6-[2-(4-morpholinyl)etyl]-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic



a) 1,1-Dimetyetyl [(1S,2R)-2-formylxyclohexyl]carbamamat

Một phương pháp khác từ phương pháp nêu trong Ví dụ Z-38b như sau: Dung dịch chứa Dess-Martin Periodan (564mg, 1,33mmol) trong diclometan được bổ sung nhỏ giọt 1,1-dimetyetyl [(1S,2R)-2-(hydroxymetyl)xyclohexyl]carbamamat raxemic (305mg, 1,33mmol, xem Ví dụ Z-38a) dưới dạng dung dịch trong diclometan. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường cho tới khi được cho là hoàn thành khi kiểm tra bằng phương pháp TLC (hexan:etyl axetat (1:1), vết KMnO₄). Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch natri bicacbonat trong nước và natri thiosulfat trong nước, chiết bằng diclometan, và phần hữu cơ thu gom được làm khô bằng natri sulfat. Sắc ký silicagel (gradien rửa giải 0-50% etyl axetat/hexan) tạo ra 1,1-dimetyetyl [(1S,2R)-2-formylxyclohexyl]carbamamat raxemic (280, 93%). Xem Ví dụ Z-38b về số liệu NMR.

b) {[(1S,2S)-2-Aminoxyclohexyl]metyl}[2-(4-morpholinyl)etyl]amin hydroclorua raxemic

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-38c-d từ 1,1-dimetyetyl [(1S,2R)-2-formylxyclohexyl]carbamamat raxemic (78mg, 0,344mmol) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình từ Ví dụ Z-38b) và [2-(4-morpholinyl)etyl]amin (67mg, 0,515mmol), thu được {[(1S,2S)-2-

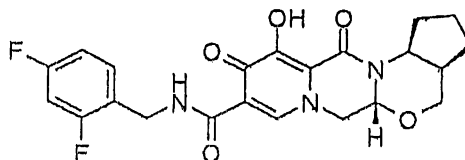
aminocyclohexyl)methyl}[2-(4-morpholinyl)ethyl]amin hydroclorua raxemic (95mg, 78% cho 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (metanol-d₄/CDCl₃) 8,18 (br s, 1H), 3,84-3,493 (m, 11H), 3,19-3,119 (m, 5H), 2,42 (m, 1H), 2,11 (br s, 2H), 1,87-1,17 (m, 10H).

c) (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)methyl]-12-hydroxy-6-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-35, từ {[(1S,2S)-2-aminocyclohexyl)methyl}[2-(4-morpholinyl)ethyl]amin hydroclorua raxemic (95mg, 0,272mmol) và hợp chất có công thức 16a (45mg, 0,0957mmol), thu được (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-6-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-11,13-dioxo-12-[(phenylmethyl)oxy]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic (27mg, 4,3%). Hợp chất này được loại nhóm bảo vệ ở bước thứ hai tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-37. Từ (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-6-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-11,13-dioxo-12-[(phenylmethyl)oxy]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic (27mg, 0,0408mmol) và 10% Pd/C (1mg), hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng phương pháp HPLC. ¹H NMR (CDCl₃) 12,30 (br s, <1H), 10,41 (br s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,62-4,54 (m, 3H), 4,29 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,01 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,58-2,42 (m, 7H), 2,21 (m, 1H), 1,89-1,23 (m, 8H); ES⁺ MS: 572 (M+1).

Ví dụ Z-52

(3aR,5aR,13aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)methyl]-11-hydroxy-10,12-dioxo-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-decahydroxyclopenta[d]pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazin-9-carboxamit raxemic



a) *1,1-Dimethylethyl [(1S,2R)-2-(hydroxymethyl)cyclopentyl]carbamate raxemic*

Axit (1R,2S)-2-({(1,1-dimethylethyl)oxy}carbonyl)amino)-cyclopentanecarboxylic (22mg, 0,096mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran và đặt trong chậu nước đá. Triethylamin được thêm vào, tiếp đó bổ sung từ từ methyl cloformat. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 10 phút trong chậu nước đá và natri bohđrua được thêm vào. Sau đó, metanol được thêm vào từ từ và việc khuấy trộn được tiếp tục trong 2 giờ, trong lúc đó chậu nước đá hết tác dụng. Dung dịch kali hydro sulfat 1M được thêm vào, hỗn hợp phản ứng này được cô từng phần, và sản phẩm được chiết bằng diclometan. Phần hữu cơ thu gom được rửa bằng natri bicacbonat, nước muối, và làm khô bằng natri sulfat. Loại dung môi dưới áp suất giảm tạo ra 1,1-dimethylethyl [(1S,2R)-2-(hydroxymethyl)cyclopentyl]carbamate raxemic (25mg, >100%). ¹H NMR (CDCl₃) 4,50 (br s, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,64 (m, 3H), 1,52 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,11 (m, 2H).

b) *[(1R,2S)-2-Aminocyclopentyl]metanol hydrochlorua raxemic*

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ, từ 1,1-dimethylethyl [(1S,2R)-2-(hydroxymethyl)cyclopentyl]carbamate raxemic và dung dịch HCl 4N, thu được [(1R,2S)-2-aminocyclopentyl]metanol hydrochlorua raxemic (20mg, định lượng). ¹H NMR (metanol-d₄/CDCl₃) 7,76 (br s, <1H), 3,73 (m, 1H), 3,61- 3,28 (m, 3H), 2,27 (br s, 1H), 2,01 (m, 2,01 (m, 1H), 1,74-1,70 (m, 2H), 1,56-1,42 (m, 2H), 1,16 (br s, 1H), 1,05 (br s, 1H).

c) *(3aR,13aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-11-hydroxy-10,12-dioxo-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-decahydroxyclopenta[d]pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazin-9-carboxamit raxemic*

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-35, từ [(1R,2S)-

2-aminoxyclopentyl]metanol hydroclorua raxemic (20mg, 0,132mmol) và hợp chất có công thức 16a (24mg, 0,051mmol), thu được (3aR,13aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-10,12-dioxo-11-[(phenylmetyl)oxy]-

1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-decahydroxyclopenta

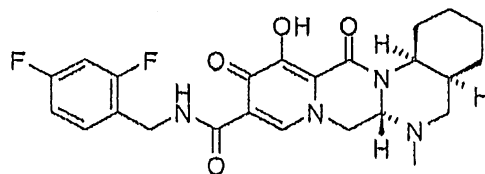
[d]pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazin-9-carboxamit raxemic (7mg, 26%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất này được loại nhóm bảo vệ ở bước thứ hai tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-37. Do đó, từ (3aR,13aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-10,12-dioxo-11-[(phenylmetyl)oxy]-

1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-decahydroxyclopenta

[d]pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazin-9-carboxamit raxemic (7mg, 0,012 mmol) và 10% Pd/C (1mg), thu được (3aR,13aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-11-hydroxy-10,12-dioxo-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-decahydroxyclopenta[d]pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazin-9-carboxamit raxemic (4mg, 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (CDCl₃) 12,20 (br s, 1H), 10,37 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,16 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,49-2,20 (m, 2H), 1,89-1,58 (m, 4H), 0,936-0,840 (m, 1H); ES⁺ MS: 446 (M+1).

Ví dụ Z-53

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-6-metyl-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic



a) {[(1S,2S)-2-Aminoxyclohexyl]metyl}metylamin hydroclorua raxemic

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-38c-d, từ 1,1-dimetyletyl [(1S,2R)-2-formylxyclohexyl]carbamat (0,410mmol) và metyl

amin (0,5ml dung dịch tetrahydrofuran 2M), thu được {[(1S,2S)-2-aminoxyclohexyl]metyl}metylamin hydroclorua raxemic theo 2 bước dưới dạng chất rắn màu trắng (46mg, 53% cho 2 bước). ¹H NMR (metanol-d₄/CDCl₃) 9,05 (br s, <1H), 8,72 (br s, < 1H), 8,24 (br s, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,85 (br s, 1H), 2,66 (br s, 4H), 2,38 (br s, 1H), 2,07-1,83 (m, 2H), 1,67-1,14 (m, 6H).

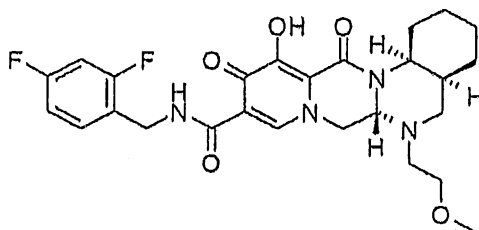
b) (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-6-metyl-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-35, từ {[(1S,2S)-2-aminoxyclohexyl]metyl}metylamin hydroclorua raxemic (46mg, 0,215mmol) và hợp chất có công thức 16a (35mg, 0,0744mmol), thu được (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-metyl-11,13-dioxo-12-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic (17mg, 41%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất này được loại nhóm bảo vệ ở bước thứ 2 tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-37. Do đó, từ (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-metyl-11,13-dioxo-12-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic (17mg, 0,0302mmol) và 10% Pd/C (1mg) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (9mg, 64%). ¹H NMR (CDCl₃) 10,44 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,62 (br s, 2H), 4,29 (br s, 2H), 3,41 (s, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 4H), 1,90-1,74 (m, 2H), 1,67-1,24 (m, 6H); ES⁺ MS: 473 (M+1).

Ví dụ Z-54

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-6-[2-(metyloxy)etyl]-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit

raxemic



a) {[(1S,2S)-2-Aminoxyclohexyl]metyl} [2-(metyloxy)etyl]amin hydroclorua raxemic

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-38c-d, từ 1,1-dinietyletyl {(1S,2R)-2-formylxyclohexyl]carbamat raxemic (93mg, 0,410mmol) và [2-(metyloxy)etyl]amin (0,05ml, 0,615mmol) theo 2 bước, thu được {[(1S,2S)-2-aminoxyclohexyl]metyl} [2-(metyloxy)etyl]amin hydroclorua raxemic (63mg, 60% cho 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (metanol-d₄/CDCl₃) 9,02 (br s, <1H), 8,78 (br s, <1H), 8,29 (br s, 1H), 3,69 (br s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,36-3,18 (m, 4H), 2,97 (br s, 1H), 2,46 (br s, 1H), 1,86-1,40 (m, 8H).

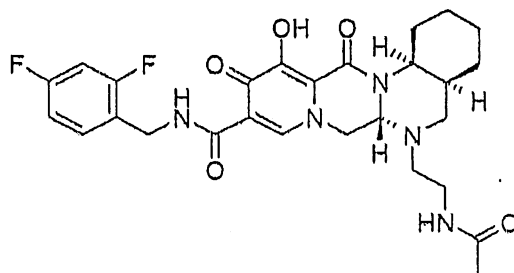
b) (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-6-[2-(metyloxy)-etyl]-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-35, từ {[(1S,2S)-2-aminoxyclohexyl]metyl} [2-(metyloxy)etyl]amin hydroclorua raxemic (63mg, 0,244mmol) và hợp chất có công thức 16a (40mg, 0,0851mmol), thu được (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-[2-(metyloxy)-etyl]-11,13-dioxo-12-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic (44mg, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất này được loại nhóm bảo vệ ở bước thứ hai tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-37. Do đó, từ (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-[2-(metyloxy)-etyl]-11,13-dioxo-12-

[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic (44mg, 0,0726mmol) và 10% Pd/C (1mg) hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng (37mg, định lượng). ¹H NMR (CDCl₃) 12,60 (br s, 1H), 10,47 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 4,64 (m, 3H), 4,51 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,67 (2m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 4H), 1,46-1,24 (m, 3H); ES⁺ MS: 517 (M+1).

Ví dụ Z-55

(4a*S*,6a*S*,14a*S*)-6-[2-(*Axetyl*amino)etyl]-*N*-[(2,4-diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic



a) N-[2-({[(1*S*,2*S*)-2-Aminoxyclohexyl]metyl}amino)etyl]axetamit hydroclorua raxemic

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-38c-d, từ 1,1-dimetyletyl [(1*S*,2*R*)-2-formylxyclohexyl]carbamate raxemic (93mg, 0,41mmol) và *N*-(2-aminoetyl)axetamit (63mg, 0,615mmol), thu được *N*-[2-({[(1*S*,2*S*)-2-aminoxyclohexyl]metyl}amino)etyl]axetamit hydroclorua raxemic theo 2 bước dưới dạng chất rắn màu trắng (82mg, 71% cho 2 bước). ¹H NMR (metanol-*d*₄/CDCl₃) 8,86 (br s, 1H), 8,29 (br s, 1H), 3,62-3,51 (m, 3H), 3,40-3,28 (m, 4H), 3,22-2,93 (m, 3H), 2,47 (m 1H), 2,08-2,06 (m, 4H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 3H), 1,23 (m, 1H).

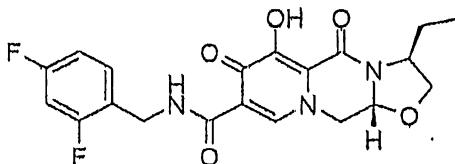
*b) (4a*S*,6a*S*,14a*S*)-6-[2-(*Axetyl*amino)etyl]-*N*-[(2,4-diflophenyl)metyl]-12-*

hydroxy-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-35, từ N-[2-({[(1S,2S)-2-aminoxyclohexyl]metyl}amino)etyl]axetamit hydroclorua raxemic (82mg, 0,349mmol) và hợp chất có công thức 16a (50mg, 0,106mmol), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (24mg, 36%). Hợp chất này được loại nhóm bảo vệ ở bước thứ hai tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-37. Do đó, từ (4aS,6aS,14aS)-6-[2-(axetyl-amino)etyl]-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-11,13-dioxo-12-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic (24mg, 0,0379mmol) và 10% Pd/C (1mg) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng phương pháp HPLC. ¹H NMR (CDCl₃) 12,59 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,61-4,50 (m, 3H), 4,30 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,89-1,23 (m, 12H); ES⁺ MS: 544 (M+1).

Ví dụ Z-56

(3S,11aR)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-3-etyl-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit

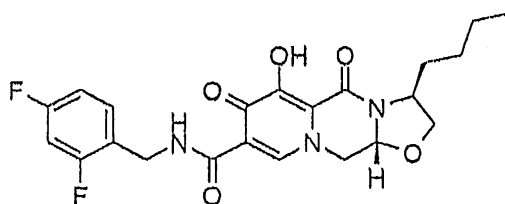


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (40mg, 0,09mmol) và (2S)-2-amino-1-butanol (0,1ml) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra

(3S,11aR)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3-etyl-5,7-dioxo-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (39mg, 90%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (3S,11aR)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-3-etyl-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (37mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng có vạch. ^1H NMR (CDCl_3) δ 11,47 (br, 1H), 10,26 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 5,29 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,47-4,32 (m, 3H), 3,93-3,85 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 0,95 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H); ES^+ MS: 420 ($\text{M}+1$).

Ví dụ Z-57

(3S,11aR)-3-Butyl-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit

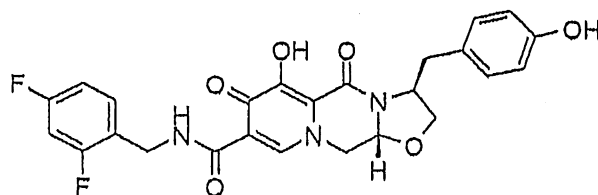


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (40mg, 0,09mmol) và (2S)-2-amino-1-hexanol (100mg) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (3S,11aR)-3-butyl-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-5,7-dioxo-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (43mg, 94%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (3S,11aR)-3-butyl-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit (33mg, 92%) chất rắn màu trắng có vạch. ^1H NMR (CDCl_3) δ 11,48 (br, 1H), 10,27 (br, 1H), 8,36 (br, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 5,28 (m, 1H), 4,59-4,36

(m, 5H), 3,83 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,39-1,23 (m, 4H), 0,90 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H); ES^+ MS: 448 ($\text{M}+1$).

Ví dụ Z-58

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-[(4-hydroxyphenyl)metyl]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazin-8-carboxamit

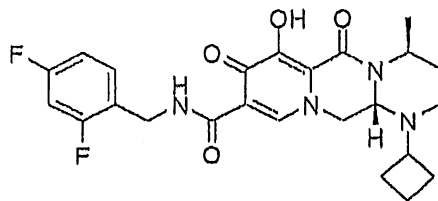


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (40mg, 0,09 mmol) và 4-[(2*S*)-2-amino-3-hydroxypropyl]phenol (43mg, 0,21mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-diflophenyl)metyl]-3-[(4-hydroxyphenyl)metyl]-5,7-dioxo-6-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazin-8-carboxamit (10mg, 20%). Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-hydroxy-3-[(4-hydroxyphenyl)metyl]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazin-8-carboxamit (7mg, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (CD_3OD) δ 10,43 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,00 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 6,82 (m, 2H), 6,71 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 5,05 (m, 1H), 4,67-4,57 (m, 4H), 4,21 (dd, $J=8,8$, 7,2Hz, 1H), 3,94 (dd, $J=8,8$, 6,4Hz, 1H), 3,21 (dd, $J=13,2$, 3,2Hz, 1H), 2,90 (dd, $J=13,6$, 8,8Hz, 1H); ES^+ MS: 498 ($\text{M}+1$).

Ví dụ Z-59

(4*S*,12*aS*)-1-Xyclobutyl-*N*-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-

dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit



a) [(3S)-3-Aminobutyl]xyclobutylamin dihydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự được mô tả trong Ví dụ Z-47. ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,23 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 1,69-2,26 (m, 8H), 2,83 (m, 2H), 3,31-3,33 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 8,08 (br, $<1\text{H}$), 9,07 (br, $<1\text{H}$).

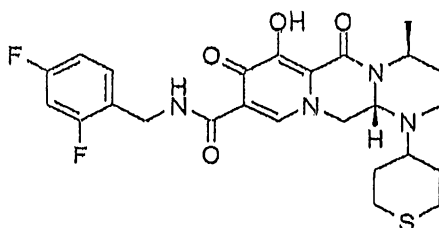
b) (4S,12aS)-1-Xyclobutyl-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (80mg, 0,17mmol) và [(3S)-3-aminobutyl]xyclobutylamin tự do (96mg, 0,68mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (4S,12aS)-1-xyclobutyl-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-4-metyl-6,8-dioxo-7-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (68mg, 70%) dưới dạng màng mỏng. Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (4S,12aS)-1-xyclobutyl-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (57mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,31 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 1,46-1,70 (m, 4H), 1,91-2,12 (m, 4H), 2,52 (m, 1H), 2,90-2,93 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 4,16-4,29 (m, 3H), 4,57-4,66 (m, 2H), 4,99-5,05 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 10,44 (s, 1H),

12,51 (s, 1H); ES⁺ MS: 473 (M+1).

Ví dụ Z-60

(4S,12aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit



a) [(3S)-3-Aminobutyl]tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylamin dihydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự được mô tả trong Ví dụ Z-47. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 1,21 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,56-2,61 (m, 4H), 2,92-2,98 (m, 3H), 3,27-3,31 (m, 1H), 8,05 (br, <1H), 8,90 (br, <1H).

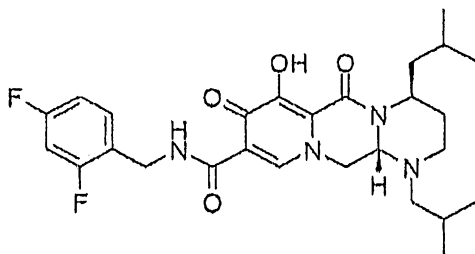
b) (4S,12aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (80mg, 0,17mmol) và [(3S)-3-aminobutyl]tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylamin tự do (108mg, 0,58mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-4-metyl-6,8-dioxo-7-[(phenylmetyl)oxy]-1-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (56mg, 54%) dưới dạng màng mỏng. Hợp chất này được loại nhóm benzyl ở bước thứ hai theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ Z-26 để tạo ra (4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1-(tetrahydro-2H-

thiopyran-4-yl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (56mg, >100%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,30 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 1,54-1,58 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 3H), 1,97-2,11 (m, 2H), 2,60-2,76 (5H), 2,86 (m, 2H), 4,17-4,30 (m, 2H), 4,62-4,66 (m, 3H), 4,92-4,96 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 12,48 (s, 1H); ES^+ MS; 519 (M+1).

Ví dụ Z-61

(4S,12aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-1,4-bis(2-metylpropyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit



a) [(3S)-3-Amino-5-metylhexyl](2-metylpropyl)amin dihydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự được mô tả trong Ví dụ Z-32. ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 0,87 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 6H), 0,97 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 6H), 1,34-1,41 (m, 1H), 1,45-1,52 (m, 1H), 1,58-1,66 (m, 1H), 2,01-2,13 (m, 2H), 2,72-2,73 (m, 2H), 3,03-3,06 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 8,07 (br, <1H), 8,71 (br, <1H).

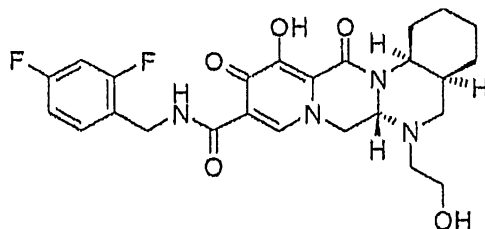
b) (4S,12aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-1,4-bis(2-metylpropyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (80mg, 0,17mmol) và [(3S)-3-amino-5-metylhexyl](2-metylpropyl)amin tự do (117mg, 0,63mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (4S,12aS)-N-[(2,4-

diflophenyl)metyl]-1,4-bis(2-metylpropyl)-6,8-dioxo-7-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (68mg, 66%) dưới dạng màng mỏng. Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-1,4-bis(2-metylpropyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (56mg, 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0,74 (d, *J*=6,4Hz, 3H), 0,84 (d, *J*=6,4Hz, 3H), 0,97-1,00 (m, 6H), 1,37-1,83 (m, 5H), 2,03-2,12 (m, 2H), 2,21-2,28 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,90-2,93 (m, 1H), 4,19-4,40 (m, 3H), 4,59-4,70 (m, 2H), 4,96-4,97 (m, 1H), 6,77-6,83 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 12,59 (br, 1H); ES⁺ MS: 517 (M+1).

Ví dụ Z-62

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-6-(2-hydroxyetyl)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic



a) 2-({[(1S,2S)-2-Aminoxyclohexyl]metyl}amino)etanol hydroclorua raxemic

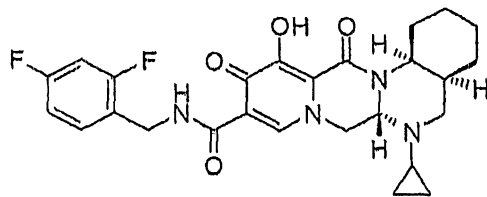
Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-55a, từ 1,1-dimetyletyl [(1S,2R)-2-formylxyclohexyl]carbamat raxemic (112mg, 0,497mmol) và 2-aminoetanol (0,04 ml, 0,746mmol), thu được 2-({[(1S,2S)-2-aminoxyclohexyl]metyl}amino)etanol hydroclorua raxemic theo 2 bước (102mg, 84% cho 2 bước). ¹H NMR (metanol-d₄/CDCl₃) 8,81-8,40 (m, < 2H), 8,16 (br s, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,80 (br s, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,36-2,93 (m, 6H), 2,41 (br s, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,75-1,41 (m, 4H).

b) (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-6-(2-hydroxyetyl)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-35, từ hợp chất có công thức 16a (45mg, 0,0957mmol) và 2-([(1S,2S)-2-aminoxyclohexyl)metyl]amino)etanol hydroclorua raxemic (102mg, 0,418mmol), thu được (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-(2-hydroxyetyl)-11,13-dioxo-12-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic (7mg, 12%) dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi sắc ký trên silicagel (gradient rửa giải 1-12% metanol/dichlorometan). Hợp chất này được loại nhóm bảo vệ ở bước thứ hai tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-37. Do đó, từ (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-(2-hydroxyetyl)-11,13-dioxo-12-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic (7mg, 0,0118mmol) hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế sau khi tinh chế bằng phương pháp HPLC (3mg, 50%). ¹H NMR (CDCl₃) 12,57 (br s, 1H), 10,45 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,62-3,20 (m, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,74-2,71 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,90-1,37 (m, 12H), 1,27-1,23 (m, 3H), 1,12 (m, 1H); ES⁺ MS: 503 (M+1).

Ví dụ Z-63

(4aS,6aS,14aS)-6-Xyclopropyl-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino(1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic



a) (1S,2S)-2-[(Xyclopropylamino)metyl]xyclohexanamin hydroclorua raxemic

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-55a, từ 1,1-dimetyletyl [(1S,2R)-2-formylxyclohexyl]carbamate raxemic (112mg, 0,497mmol) và xyclopropylamin (0,05ml, 0,746mmol), thu được muối (1S,2S)-2-[(xyclopropylamino)metyl]xyclohexanamin bis hydroclorua raxemic theo 2 bước (102mg, 86% cho 2 bước). Hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (metanol- d_4/CDCl_3) 8,31 (br s, 1H), 3,75 (br s, 1H), 3,54 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,76-1,15 (m, 8H), 0,83-0,78 (m, 3H).

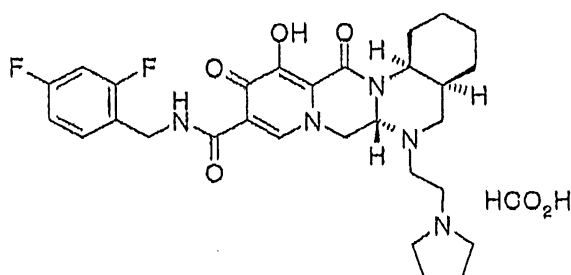
b) (4aS,6aS,14aS)-6-Xyclopropyl-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-35, từ hợp chất có công thức 16a (45mg, 0,0957mmol) và (1S,2S)-2-[(xyclopropylamino)metyl]xyclohexanamin hydroclorua raxemic (102mg, 0,425mmol), thu được (4aS,6aS,14aS)-6-xyclopropyl-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-11,13-dioxo-12-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi sắc ký trên silicagel (gradient rửa giải 1-12% metanol/diclometan). Hợp chất này được loại nhóm bảo vệ ở bước thứ hai tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-37. Do đó, từ (4aS,6aS,14aS)-6-xyclopropyl-N-[(2,4-

diflophenyl)metyl]- 11,13-dioxo-12-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic (56mg, 0,0949mmol), hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng (41mg, 81%). ¹H NMR (CDCl₃) 12,10 (br s, < 1H), 10,45 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,61-4,49 (m, 4H), 4,33 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,86-0,86 (m, 10H), 0,658 (m, 1H), 0,499-0,32 (m, 2H); ES⁺ MS: 499 (M+1).

Ví dụ Z-64

Muối axit formic của (4a*S*,6a*S*,14a*S*)-*N*-[(2,4-diflophenyl)metyl]-12-hydroxy-11,13-dioxo-6-[2-(1-pyrolidinyl)etyl]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic



a) (1*S*,2*S*)-2-({[2-(1-Pyrolidinyl)etyl]amino}metyl)xyclohexanamin hydroclorua raxemic

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-55a, từ 1,1-dimetyetyl [(1*S*,2*R*)-2-formylxyclohexyl]carbamit raxemic (112mg, 0,497mmol) và 2-(1-pyrolidinyl)etanamin (0,09ml, 0,746mmol), thu được (1*S*,2*S*)-2-({[2-(1-pyrolidinyl)etyl]amino}metyl)xyclohexanamin hydroclorua raxemic (88mg, 60% cho 2 bước) dưới dạng muối bis hydroclorua theo 2 bước dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (metanol-d₄/CDCl₃) 9,68 (br s, < 1H), 9,24 (br s, < 1H), 8,25 (br s, 1H), 3,75- 3,04 (m, 11H), 2,37 (br s, 1H), 2,06-1,20 (m, 12H).

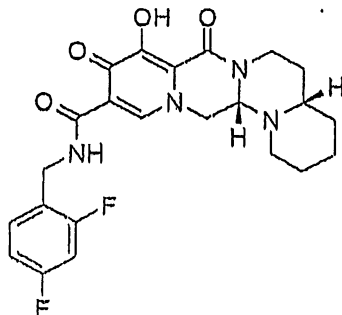
b) Muối axit formic của (4a*S*,6a*S*,14a*S*)-*N*-[(2,4-diflophenyl)metyl]-12-

hydroxy-11,13-dioxo-6-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-35, từ hợp chất có công thức 16a (30mg, 0,0638mmol) và (1S,2S)-2-([2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]amino)methylxyclohexanamin hydroclorua raxemic (88mg, 0,296mmol), thu được (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-11,13-dioxo-12-[(phenylmethyl)oxy]-6-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic dưới dạng chất rắn màu trắng (31mg, 76%) sau khi sắc ký trên silicagel (gradient rửa giải 1-12% metanol/diclometan). Hợp chất này được loại nhóm bảo vệ ở bước thứ hai tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-37. Do đó, từ (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-diflophenyl)methyl]-11,13-dioxo-12-[(phenylmethyl)oxy]-6-[2-(1-pyrrolidinyl)methyl]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamit raxemic (31mg, 0,048mmol) hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng phương pháp HPLC (18mg, 66%). ¹H NMR (CDCl₃) 10,39 (br s, 1H), 8,56 (br s, 1H), 8,39 (br s, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,76-4,40 (m, 6H), 3,26-2,89 (m, 7H), 2,73 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,02-1,18 (m, 14H); ES⁺ MS: 556 (M+1).

Ví dụ Z-65

(4aS,14aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)methyl]-9-hydroxy-8,10-dioxo-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decahydro-1H-pyrido[1,2-c]pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-11-carboxamit



a) {2-[(2*S*)-2-Piperidinyl]ethyl}amin

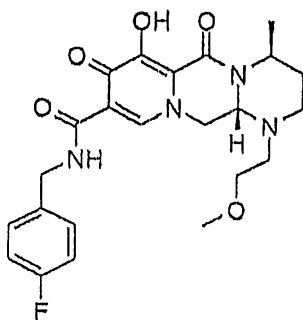
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự như chất đồng phân đối quang của nó được mô tả trong Ví dụ Z-42a.

b) (4*aS*,14*aS*)-*N*-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-9-hydroxy-8,10-dioxo-2,3,4,4*a*,5,6,8,10,14,14*a*-decahydro-1*H*-pyrido[1,2-*c*]pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-11-carboxamit

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-35, từ {2-[(2*S*)-2-piperidinyl]ethyl}amin (28mg, 0,218mmol) và hợp chất có công thức 16a (30mg, 0,0638mmol), thu được (4*aS*,14*aS*)-*N*-[(2,4-diflophenyl)metyl]-8,10-dioxo-9-[(phenylmetyl)oxy]-2,3,4,4*a*,5,6,8,10,14,14*a*-decahydro-1*H*-pyrido[1,2-*c*]pyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-11-carboxamit (29mg, 82%). Hợp chất này được loại nhóm bảo vệ ở bước thứ hai theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-37 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (26mg, định lượng). ¹H NMR (CDCl₃) δ 12,44 (br s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 4,68-4,57 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,63-3,39 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,29 (br s, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,69-1,45 (m, 4H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,12 (br s, 1H); ES⁺ MS: 459 (M+1).

Ví dụ Z-66

(4*S*,12*aS*)-*N*-[(4-Flophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-[2-(metyloxy)etyl]-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-9-carboxamit



a) [(3S)-3-Aminobutyl][2-(metyloxy)etyl]amin bis hydroclorua

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-47, từ 1,1-dimetyletyl [(1S)-1-metyl-3-oxopropyl]carbamát (76mg, 0,406mmol) và 2-(metyloxy)etyl]amin (0,05ml, 0,609mmol), thu được [(3S)-3-aminobutyl][2-(metyloxy)etyl]amin dưới dạng muối bis hydroclorua theo 2 bước (19mg, định lượng). ^1H NMR (metanol- d_4/CDCl_3) δ 9,02 (< 1H), 8,24 (< 1H), 3,68 (br s, 2H), 3,49 (br s, 1H), 3,34 (br s, 4H), 3,15 (br s, 4H), 2,26-2,11 (m, 2H), 1,35 (br s, 3H).

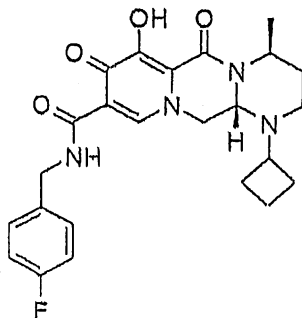
b) (4S,12aS)-N-[(4-Flophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-[2-(metyloxy)etyl]-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-35, từ hợp chất có công thức 16 (15mg, 0,034mmol) và [(3S)-3-aminobutyl][2-(metyloxy)etyl]amin bis hydroclorua (19mg, 0,087mmol), (4S,12aS)-N-[(4-flophenyl)metyl]-4-metyl-1-[2-(metyloxy)etyl]-6,8-dioxo-7-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi sắc ký trên silicagel (1-12% metanol/diclometan). Hợp chất này được loại nhóm bảo vệ ở bước thứ hai theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-37 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (9mg, 60%, cho 2 bước). ^1H NMR (CDCl_3) δ 12,56 (s, 1H), 10,51 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 5,03 (m, 3H), 4,65-4,59 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,61-3,40 (m, 2H), 3,34-3,13 (m, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,68

(m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,35 (d, J=7,2Hz, 3H), 1,14 (m, 1H); ES⁺ MS: 459 (M+1).

Ví dụ Z-67

(4*S*,12*aS*)-1-Xyclobutyl-N-[(4-flophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit



a) [(3*S*)-3-Aminobutyl]xyclobutylamin bis-hydroclorua.

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-47, từ 1,1-dimetyletyl [(1*S*)-1-metyl-3-oxopropyl]carbamat (76mg, 0,406mmol) và xyclobutylamin (0,05ml, 0,609mmol), thu được [(3*S*)-3-aminobutyl]xyclobutylamin bis-hydroclorua theo 2 bước (23mg, 27%). ¹H NMR (metanol-d₄/CDCl₃) δ 8,86 (s, < 1H), 7,97(s, < 1H), 3,46 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,14-2,08 (m, 4H), 1,94-1,62 (m, 5H), 1,13 (d, J=6Hz, 1H).

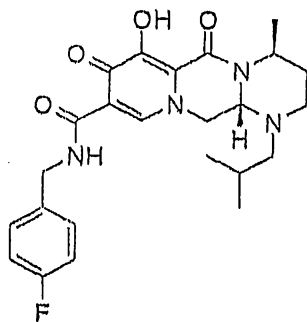
b) (4*S*,12*aS*)-1-Xyclobutyl-N-[(4-flophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-35a, từ hợp chất có công thức 16 (18mg, 0,39mmol) và [(3*S*)-3-aminobutyl]xyclobutylamin bis-hydroclorua (23mg, 0,107mmol), (4*S*,12*aS*)-1-xyclobutyl-N-[(4-flophenyl)metyl]-4-metyl-6,8-dioxo-7-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất này được

loại nhóm bảo vệ ở bước thứ hai theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-37 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng phương pháp HPLC (4,5mg, 25% cho 2 bước). ^1H NMR (CDCl_3) δ 12,54 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 4,61-4,57 (m, 2H), 4,26-4,14 (m, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,05-1,87 (m, 3H), 1,84-1,61 (m, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,32 (m, 3H); ES^+ MS: 455 ($\text{M}+1$).

Ví dụ Z-68

(4S,12aS)-N-[(4-Flophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(2-metylpropyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit



a) [(3S)-3-Aminobutyl](2-metylpropyl)amin bis-hydroclorua

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-47, hợp chất này được điều chế từ 1,1-dimetyletyl [(1S)-1-metyl-3-oxopropyl]carbammat (76mg, 0,406 mmol) và (2-metylpropyl)amin (0,06ml, 0,609mmol) theo 2 bước dưới dạng muối bis-hydroclorua (22mg, 25%). ^1H NMR ($\text{metanol-}d_4/\text{CDCl}_3$) δ 3,25 (br s, 1H), 2,91 (br s, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 3H), 1,17 (m, 3H), 0,88 (m, 6H).

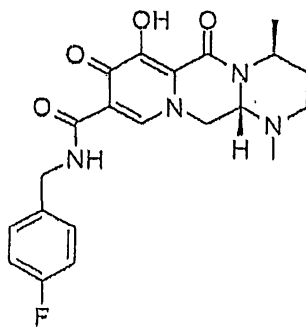
b) (4S,12aS)-N-[(4-Flophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(2-metylpropyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit

Theo cách tương tự to that được mô tả trong Ví dụ Z-35, từ hợp chất có công thức 16 (16mg, 0,035mmol) và [(3S)-3-aminobutyl](2-

methylpropyl)amin bis-hydroclorua (20mg, 0,0925mmol), (4S,12aS)-N-[(4-flophenyl)metyl]-4-metyl-1-(2-metylpropyl)-6,8-dioxo-7-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất này được loại nhóm bảo vệ ở bước thứ hai theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-37 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt (13mg, 68% cho 2 bước). ^1H NMR (CDCl_3) δ 12,57 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,63-4,54 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,26-4,16 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,33 (m, 3H), 1,09 (m, 1H), 0,850 (m, 3H), 0,789 (m, 3H); ES^+ MS: 457 ($\text{M}+1$).

Ví dụ Z-69

(4S,12aS)-N-[(4-Flophenyl)metyl]-7-hydroxy-1,4-dimetyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit



a) [(3S)-3-Aminobutyl]metylamin bis-hydroclorua.

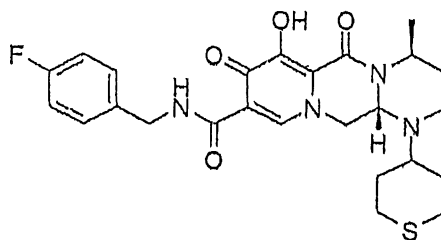
Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-47, hợp chất này được điều chế từ 1,1-dimetyletyl [(1S)-1-metyl-3-oxopropyl]carbamit (76mg, 0,409mmol) và metylamin dư (2M trong tetrahydrofuran) theo 2 bước dưới dạng muối bis hydroclorua (17%, cho 2 bước). ^1H NMR ($\text{metanol-d}_4/\text{CDCl}_3$) δ 3,16 (m, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,09 (m, 3H).

b) (4S,12aS)-N-[(4-Flophenyl)metyl]-7-hydroxy-1,4-dimetyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit

Theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-35, từ hợp chất có công thức 16 (18mg, 0,0398mmol) và [(3S)-3-aminobutyl]metylamin bis-hydroclorua (19mg, 0,109mmol), (4S,12aS)-N-[(4-flophenyl)metyl]-1,4-dimetyl-6,8-dioxo-7-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất này được loại nhóm bảo vệ ở bước thứ hai theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-37 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt (7mg, 44% cho 2 bước). ¹H NMR (CDCl₃) δ 12,53 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 5,04 (1H), 4,60 (m, 2H), 4,23 (s, 3H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,32 (a, 3H), 2,13 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,34 (m, 3H); ES⁺ MS: 415 (M+1).

Ví dụ Z-70

(4S,12aS)-N-[(4-Flophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit

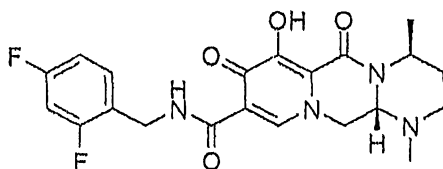


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16 (25mg, 0,055mmol) và [(3S)-3-aminobutyl]tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylamin tự do (48mg, 0,26mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (4S,12aS)-N-[(4-flophenyl)metyl]-4-metyl-6,8-dioxo-7-[(phenylmetyl)oxy]-1-(tetrahydro-2H-

thiopyran-4-yl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (16mg, 49%) dưới dạng màng mỏng. Hợp chất này được loại nhóm benzyl ở bước thứ hai theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ Z-26 để tạo ra (4S,12aS)-N-[(4-flophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-1-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (8mg, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,30 (d, J=7,2Hz, 3H), 1,53-1,58 (m, 1H), 1,72-2,10 (m, 5H), 2,56-2,76 (m, 5H), 2,84-2,87 (m, 2H), 4,18 (dd, J=2,8, 14,0Hz, 1H), 4,26 (dd, J=3,4, 14,2Hz, 1H), 4,92-4,97 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 10,48 (m, 1H), 12,48 (br, 1H); ES⁺ MS: 501 (M+1).

Ví dụ Z-71

(4S,12aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-1,4-dimetyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit



a) [(3S)-3-Aminobutyl]metylamin dihydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự được mô tả trong Ví dụ Z-47. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,18 (d, J=6,8Hz, 3H), 1,82-1,91 (m, 1H), 1,94-2,03 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,89-2,93 (m, 2H), 3,22-3,30 (m, 1H), 8,02 (br, <1H), 8,81 (br, <1H).

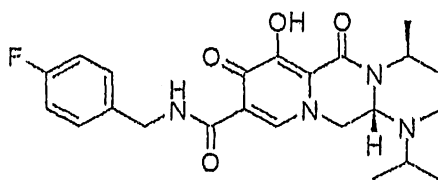
b) (4S,12aS)-N-[(2,4-Diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-1,4-dimetyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử

dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16a (40mg, 0,085mmol) và [(3S)-3-aminobutyl]metylamin tự do (24mg, 0,23mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-1,4-dimetyl-6,8-dioxo-7-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2';4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (39mg, 89%) dưới dạng màng mỏng. Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (4S,12aS)-N-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7-hydroxy-1,4-dimetyl-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2';4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (32mg, 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,33 (d, J=6,4Hz, 3H), 1,46-1,50 (m, 1H), 2,12-2,14 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 4,24 (m, 3H), 4,62 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,77-6,79 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 12,50 (br, 1H); ES⁺ MS: 433 (M+1).

Ví dụ Z-72

(4S,12aS)-N-[(4-Flophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(1-metyletyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit

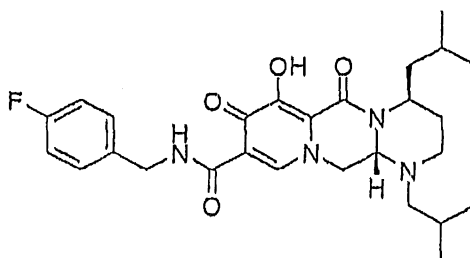


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16 (27mg, 0,060mmol) và [(3S)-3-aminobutyl](1-metyletyl)amin tự do (67mg, 0,51mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (4S,12aS)-N-[(4-flophenyl)metyl]-4-metyl-1-(1-metyletyl)-6,8-dioxo-7-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (18mg, 56%) dưới dạng màng mỏng. Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai

như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (4S,12aS)-N-[(4-flophenyl)metyl]-7-hydroxy-4-metyl-1-(1-metyletyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (15mg, >100%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,02 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 1,07 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 1,32 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 1,54-1,58 (m, 1H), 1,94-2,03 (m, 1H), 2,71-2,76 (m, 1H), 2,82-2,88 (m, 1H), 3,13-3,16 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 4,30-4,33 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,55-4,65 (m, 2H), 4,97-5,00 (m, 1H), 6,97-7,01 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 10,51 (m, 1H), 12,55 (s, 1H); ES^+ MS: 443 (M+1).

Ví dụ Z-73

(4S,12aS)-N-[(4-Flophenyl)metyl]-7-hydroxy-1,4-bis(2-metylpropyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit



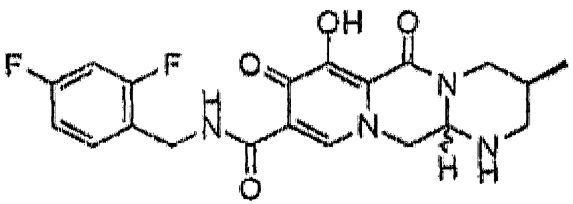
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo hai bước bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ Z-2. Hợp chất có công thức 16 (25mg, 0,055mmol) và [(3S)-3-amino-5-metylhexyl](2-metylpropyl)amin tự do (21mg, 0,11mmol) được cho phản ứng trong diclometan (2ml) cùng với axit axetic để tạo ra (4S,12aS)-N-[(4-flophenyl)metyl]-1,4-bis(2-metylpropyl)-6,8-dioxo-7-[(phenylmetyl)oxy]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (8mg, 25%) dưới dạng màng mỏng. Hợp chất này được hydro hoá ở bước thứ hai như được mô tả trong Ví dụ Z-2 để tạo ra (4S,12aS)-N-[(4-flophenyl)metyl]-7-hydroxy-1,4-bis(2-metylpropyl)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydropyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit (5mg, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR

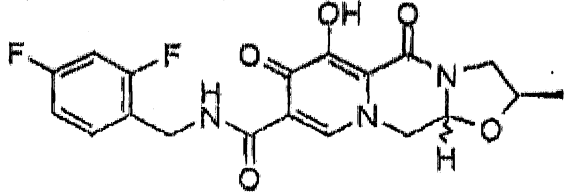
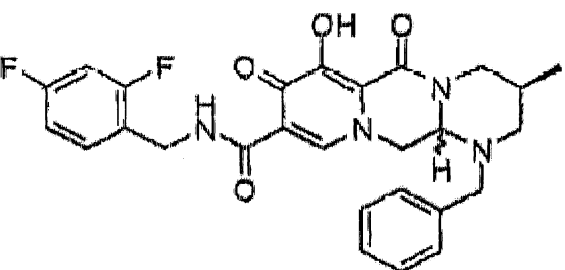
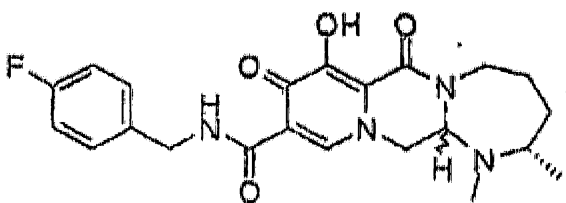
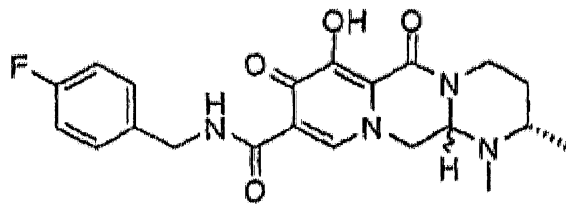
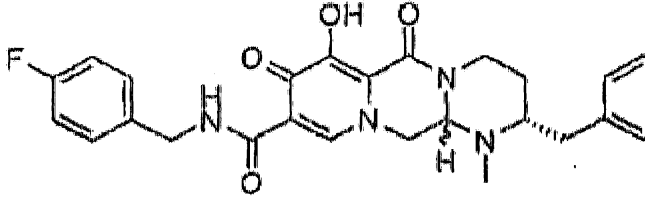
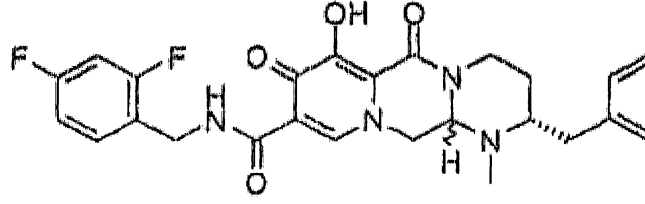
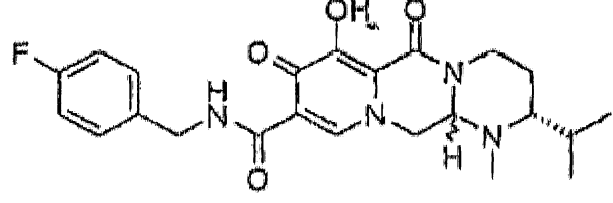
(400MHz, CDCl₃) δ 0,74 (d, J=6,4Hz, 3H), 0,84 (d, J=6,4Hz, 3H), 0,97-1,00 (m, 6H), 1,37-1,66 (m, 5H), 1,75-1,82 (m, 1H), 2,05-2,09 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 1H), 2,72-2,79 (m, 1H), 2,87-2,93 (m, 1H), 4,16-4,26 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,55-4,66 (m, 2H), 4,93-4,99 (m, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,31-7,34 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 10,49 (m, 1H), 12,61 (s, 1H): ES⁺ MS: 499 (M+1).

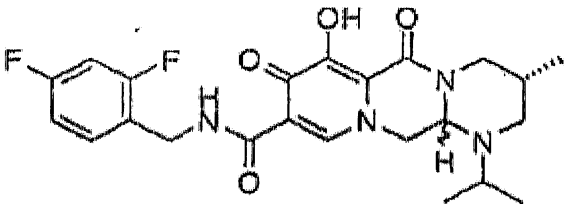
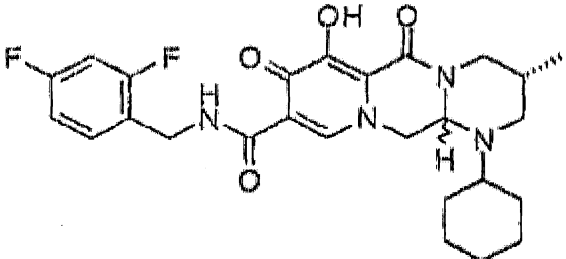
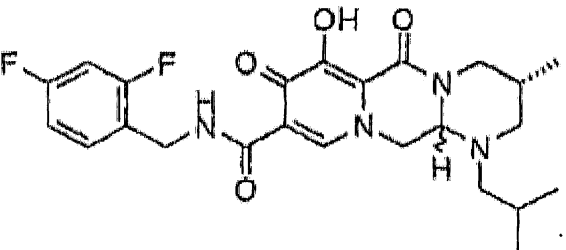
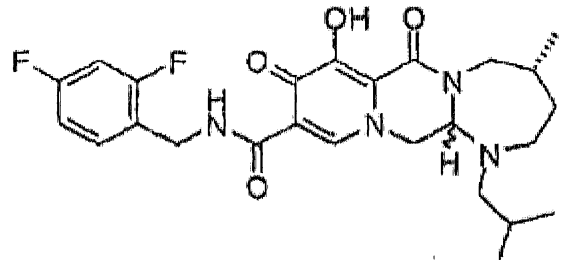
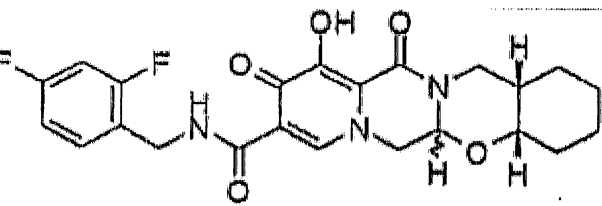
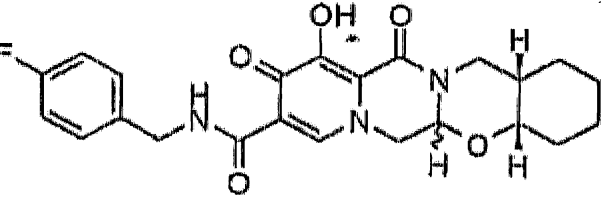
Ví dụ từ ZZ-1 đến ZZ-24

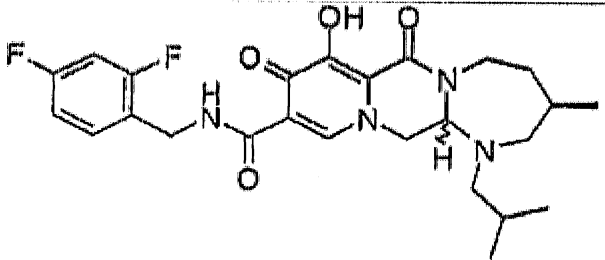
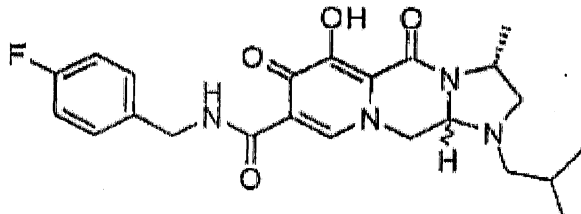
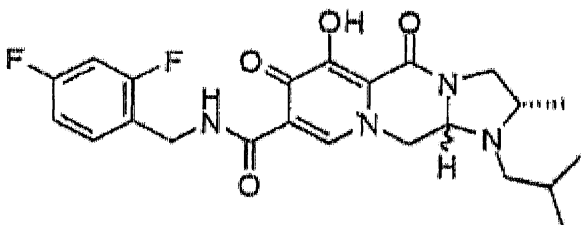
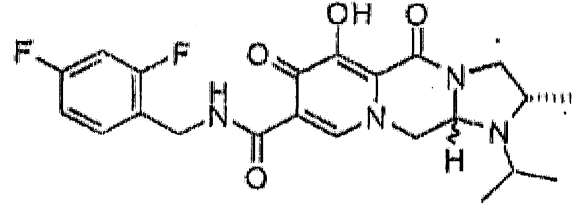
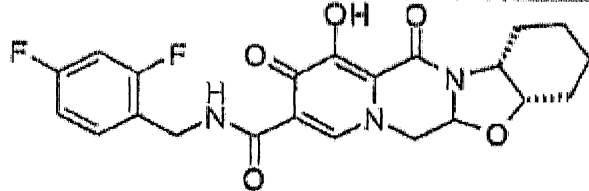
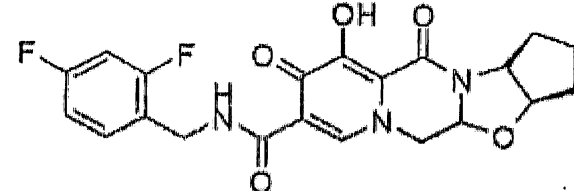
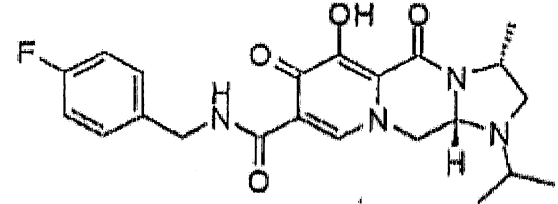
Các Ví dụ trong bảng dưới đây được tách dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang với tỷ lệ chất đồng phân lập thể nằm trong khoảng từ 1:1 đến >10:1 ở tâm được cho là không xác định. Số liệu về tính chất được nêu ở đây bao gồm các tín hiệu phổ khối quan sát được đối với ion phân tử (M+1) của các hợp chất bằng cách sử dụng phương pháp ion hoá phun điện tử theo phương thức dương có sử dụng kỹ thuật LC/MS đã biết trong lĩnh vực này. Thời gian lưu được báo cáo dùng để chỉ đỉnh UV quan sát được được xác nhận bằng phương pháp NMR đối với các Ví dụ dưới đây bằng cách sử dụng gradient sau đây trên cột HPLC pha ngược phenomenex C18 (150nmX4,6mm, 5micron). Dung môi A = nước/0,1% axit formic, dung môi B = axetonitril/0,1% axit formic. Gradient = 10% B trong 1 phút, gradient từ 10% đến 90% B từ 1 đến 9 phút, từ 100% B trong 9,01 phút và giữ ở 100% B trong 2 phút. Trong một vài trường hợp, các chất đồng phân không đối quang không tách được bằng các điều kiện HPLC chuẩn nêu trên và do đó được báo cáo dưới dạng thời gian lưu duy nhất.

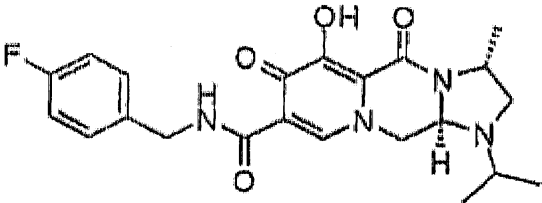
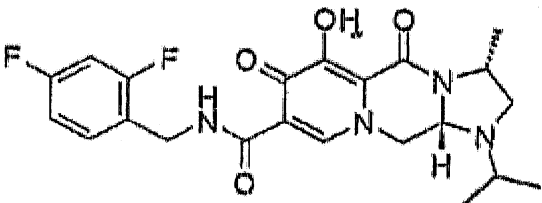
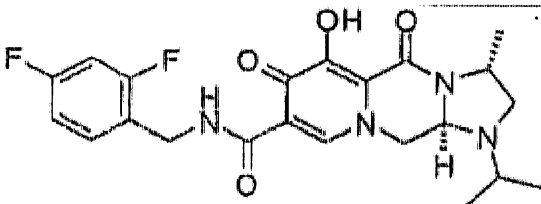
Bảng A

Ví dụ số	Cấu trúc	Số liệu LC/MS hoặc HPLC quan sát được
ZZ-1		ES ⁺ MS: 419 (M+1)

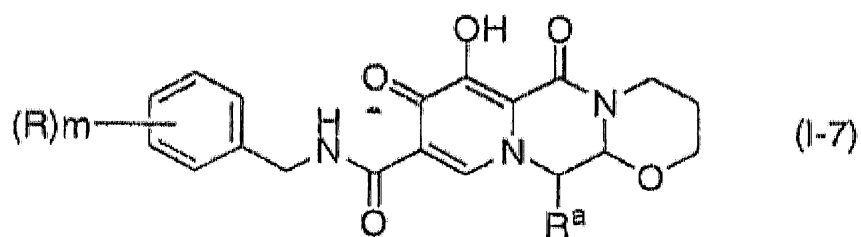
ZZ-2		ES ⁺ MS: 406 (M+1)
ZZ-3		ES ⁺ MS: 509 (M+1)
ZZ-4		ES ⁺ MS: 429 (M+1)
ZZ-5		ES ⁺ MS: 415 (M+1)
ZZ-6		ES ⁺ MS: 491 (M+1)
ZZ-7		ES ⁺ MS: 509 (M+1)
ZZ-8		ES ⁺ MS: 443 (M+1)

ZZ-9		ES ⁺ MS: 461 (M+1)
ZZ-10		ES ⁺ MS: 501 (M+1)
ZZ-11		ES ⁺ MS: 475 (M+1)
ZZ-12		ES ⁺ MS: 489 (M+1)
ZZ-13		ES ⁺ MS: 460 (M+1)
ZZ-14		ES ⁺ MS: 442 (M+1)

ZZ-15		ES ⁺ MS: 489 (M+1)
ZZ-16		8,174 và 8,295 phút
ZZ-17		ES ⁺ MS: 461 (M+1)
ZZ-18		ES ⁺ MS: 447 (M+1)
ZZ-19		ES ⁺ MS: 446 (M+1)
ZZ-20		ES ⁺ MS: 432 (M+1)
ZZ-21		7,368 phút

ZZ-22		7,150 phút
ZZ-23		ES ⁺ MS: 447 (M+1)
ZZ-24		ES ⁺ MS: 447 (M+1)

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất dưới đây:



Bảng B

Số	(R) m	R ^a
1	4-F	-CH ₃
2	4-F	-CH(CH ₃) ₂
3	4-F	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃
4	2,4-F	-CH ₃
5	2,4-F	-CH(CH ₃) ₂
6	2,4-F	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃

7	2-F, 3-Cl	-CH ₃
8	2-F, 3-Cl	-CH(CH ₃) ₂
9	2-F, 3-Cl	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃

Ví dụ thực nghiệm 1

Hoạt tính ức chế integraza của HIV được nghiên cứu dựa trên phương pháp thử nghiệm dưới đây.

(1) Điều chế dung dịch ADN:

Bằng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ thực nghiệm 1 nêu trong công bố đơn quốc tế số WO 2004/024693, dung dịch ADN nền (2pmol/μl) và dung dịch ADN đích (5pmol/μl) được điều chế. Sau khi mỗi dung dịch ADN đích được đun sôi lần nữa và nhiệt độ được để giảm từ từ để tái tạo cấu trúc mạch bổ sung được sử dụng. Mỗi chuỗi của ADN nền và ADN đích là như được mô tả trong phần Ví dụ thực nghiệm.

(2) Đo mức độ ức chế (giá trị IC₅₀)

Streptavidin (sản xuất bởi Vector Laboratories) được hoà tan trong dung dịch đệm cacbonat 0,1M (thành phần: Na₂CO₃ 90mM, NaHCO₃ 10mM) đến nồng độ 40μg/ml. Mỗi 50μl dung dịch này được cho vào một lỗ của đĩa miễn dịch (sản xuất bởi NUNC), đĩa này được để ở 4°C qua đêm để hấp thụ. Sau đó, mỗi lỗ được rửa bằng dung dịch đệm phosphat (thành phần: NaCl 13,7mM, KCl 0,27mM, Na₂HPO₄ 0,43mM, KH₂PO₄ 0,14mM) hai lần, và 300μl dung dịch đệm phosphat chứa 1% sữa gầy để ức chế nó trong 30 phút. Tiếp đó, mỗi lỗ được rửa bằng dung dịch đệm phosphat hai lần, 50μl dung dịch ADN nền (2μmol/μl) được thêm vào để hấp thụ ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, trong lúc đó lắc và lỗ được rửa bằng dung dịch đệm phosphat hai lần và sau đó rửa một lần bằng nước cất.

Sau đó, mỗi lỗ đã được chuẩn bị như được mô tả trên đây được bổ

sung 12 μ l dung dịch đệm (thành phần: MOPS 150mM (độ pH=7,2), $MnCl_2$ 75mM, 2-mercaptoetanol 50mM, glyxerol 25%, phân đoạn V của albumin huyết thanh bò 500 μ g/ml), và 51 μ l dung dịch phản ứng được điều chế từ 39 μ l nước cất. Sau đó, 9 μ l dung dịch integraza (30pmol) được thêm vào và hỗn hợp này được trộn kỹ. Lỗ đối chứng âm (NC - negative control) được bổ sung 9 μ l dung dịch pha loãng (thành phần: MOPS 20mM (pH=7,2), kali glutamet 400mM, EDTA 1mM, NP-40 0,1%, glyxerol 20%, DTT 1mM, ure 4M), và hỗn hợp này được trộn kỹ bằng cách sử dụng máy trộn đĩa.

Sau khi đĩa được ủ ở 30°C trong 60 phút, dung dịch phản ứng được loại đi, tiếp đó rửa bằng 250 μ l dung dịch đệm rửa (thành phần: MOPS 150mM (pH=7,2), 2-mercaptoetanol 50mM, glyxerol 25%, phân đoạn V của albumin huyết thanh bò 500 μ g/ml) ba lần.

Sau đó, mỗi lỗ được bổ sung 12 μ l dung dịch đệm (thành phần: MOPS 150mM (pH=7,2), $MgCl_2$ 75mM, 2-mercaptoetanol 50mM, glyxerol 25%, phân đoạn V của albumin huyết thanh bò 500 μ g/ml), và 53 μ l dung dịch đệm phản ứng được điều chế từ 41 μ l nước cất. Tiếp đó, 6 μ l dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm trong DMSO được thêm vào mỗi lỗ, và 6 μ l DMSO được thêm vào lỗ làm đối chứng dương (PC - positive control), tiếp đó trộn lỗ bằng cách sử dụng máy trộn đĩa. Sau khi đĩa được ủ ở 30°C trong 30 phút, 1 μ l DNA đích (5 μ mol/ μ l) được thêm vào và hỗn hợp này được trộn kỹ bằng cách sử dụng máy trộn đĩa.

Sau khi mỗi đĩa được ủ ở 30°C trong 10 phút, dung dịch phản ứng được loại bỏ, tiếp đó rửa hai lần bằng dung dịch đệm phosphat. Sau đó, kháng thể kháng digoxigenin được đánh dấu bởi phosphataza kiềm (phân đoạn Fab của cừu: được sản xuất bởi Boehringer) được pha loãng 2000 lần bằng dung dịch đệm pha loãng kháng thể, 100 μ l chất pha loãng được thêm vào để gắn kết ở 30°C trong 1 giờ, và lỗ được rửa liên tục hai lần bằng dung dịch đệm phosphat chứa Tween20 0,05%, và một lần bằng dung dịch đệm phosphat. Sau đó, 150 μ l dung dịch tạo màu phosphataza kiềm (thành phần;

paranitrophenyl phosphat 10mM (sản xuất bởi Vector Laboratories), $MgCl_2$ 5mM, NaCl 100mM, Tris-HCl 100mM (pH=9,5)) được thêm vào để phản ứng ở 30°C trong 2 giờ, 50 μ l dung dịch NaOH 1N được thêm vào để dừng phản ứng, mức hấp thu (OD405nm) của mỗi lỗ được đo và mức ức chế (IC_{50}) thu được theo công thức tính toán dưới đây.

$$\text{Mức ức chế (\%)} = 100[1 - \{(C \text{ abs.} - NC \text{ abs.}) / (PC \text{ abs.} - NC \text{ abs.})\}]$$

C abs.: mức hấp thu của lỗ chứa hợp chất

NC abs.: mức hấp thu của NC

PC abs.; mức hấp thu của PC

Các kết quả được thể hiện dưới đây.

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế integraza (IC_{50} , ng/ml)
C-2	3,3
F-2	3,8
H-2	3,2

Hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế integraza mạnh chống lại HIV.

Ví dụ thử nghiệm 2

Dẫn xuất của tế bào 293T biểu hiện yếu tố bám dính để cải thiện mức bám dính vào nhựa được sử dụng trong thử nghiệm này. Vectơ HIV dạng VSV-g pseudo biểu hiện luxiferaza (ở đây được gọi là PHIV) được tạo ra bằng cách chuyển nhiễm tế bào bằng vectơ plasmid pGJ3-Luci (Jármay, G. et al., J. Medical Virology, 64:223-231, 2001) và pVSV-g (Clontech). Các tế bào được trộn với vectơ PHIV và sau đó trộn với hợp chất đã được pha loãng hàng loạt. Sau khi ủ ở 37°C và 5% CO_2 trong 2 ngày, các đĩa được cho phản ứng bằng cách sử dụng chất phản ứng thử nghiệm Steady Glo luxiferaza (Promega) như được khuyến cáo bởi nhà sản xuất. Để đánh giá mức ức chế

đặc hiệu không HIV, một thử nghiệm tương tự được thực hiện, ngoại trừ hỗn hợp vectơ tế bào/PHIV được thay thế bằng tế bào đã được tải nạp trước và chủ yếu biểu hiện luxiferaza.

Ví dụ số	PHIV IC ₅₀ *=<10 nM, **=10-100 nM, ***>100 nM
Z-1	*
Z-2	*
Z-3	*
Z-4	*
Z-5	*
Z-6	*
Z-7	*
Z-8	**
Z-9	*
Z-10	*
Z-11	*
Z-12	*
Z-13	**
Z-14	**
Z-15	*
Z-16	*
Z-17	*
Z-18	*
Z-19	*
Z-20	**
Z-21	*
Z-22	*
Z-23	*

Z-24	*
Z-25	*
Z-26	*
Z-27	***
Z-28	*
Z-29	*
Z-30	*
Z-31	*
Z-32	*
Z-33	*
Z-34	*
Z-35	*
Z-36	*
Z-37	*
Z-38	**
Z-39	*
Z-40	*
Z-41	*
Z-42	*
Z-43	*
Z-44	*
Z-45	*
Z-46	*
Z-47	*
Z-48	*
Z-49	*
Z-50	*
Z-51	*
Z-52	*
Z-53	*
Z-54	*
Z-55	**
Z-59	*
Z-60	*

Ví dụ bào chế

Thuật ngữ “hoạt chất” có nghĩa là hợp chất theo sáng chế, tautome của nó, muối được dụng của nó hoặc solvat của nó.

Ví dụ bào chế 1

Viên nang gelatin rắn được bào chế bằng cách sử dụng các thành phần dưới đây

hàm lượng

(mg/viên nang)

Hoạt chất

250

21670

Tinh bột (khô)	200
Magie stearat	10

21670

Tổng cộng 460mg

Ví dụ bào chế 2

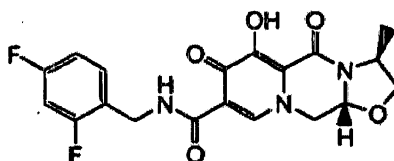
Viên nén được bào chế bằng cách sử dụng các thành phần sau đây

	Hàm lượng (mg/viên nén)
Hoạt chất	250
Xenluloza (vi tinh thể)	400
Silic dioxit (xông khói)	10
Axit stearic	5
Tổng cộng	665mg

Các thành phần được trộn và nén thành viên nén, mỗi viên có trọng lượng 665mg.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất mà là carbamoylpyridon đa vòng có công thức:



hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-metyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó muối được dụng là muối natri.

4. Dược phẩm chứa hợp chất như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3.

5. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó dược phẩm này chứa ít nhất một chất điều trị bổ sung được chọn từ chất ức chế transcriptaza ngược và chất ức chế proteaza.