



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

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

(11) 
1-0021962

(51)⁷ **C07C 237/22, A61K 31/16, 31/38,**
31/40, 31/41, 31/495, A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2014-02757

(22) 21.01.2013

(86) PCT/CN2013/000068 21.01.2013

(87) WO2013/107291 25.07.2013

(30) PCT/CN2012/07060 19.01.2012 CN

(45) 25.10.2019 379

(43) 25.03.2015 324

(73) AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (US)

88 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139, United States of America.

(72) Rene M. LEMIEUX (US), Janeta POPOVICI-MULLER (US), Jeremy TRAVINS (US), Zhenwei CAI (US), Dawei CUI (CN), Ding ZHOU (CN)

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

(54) **HỢP CHẤT CÓ TÁC DỤNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có tác dụng để điều trị bệnh ung thư liên quan đến sự có mặt của alen đột biến của ID1/2 và dược phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất theo sáng chế được dùng cho đối tượng cần điều trị bệnh.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất và chế phẩm để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH1 hoặc IDH2.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Isoxitrat dehydrogenaza (IDH) xúc tác quá trình loại bỏ nhóm carboxyl của isoxitrat theo cách oxy hóa thành 2-oxoglutarat (tức là α -ketoglutarat). Các enzym này thuộc hai phân nhóm tách biệt nhau, một trong số hai phân nhóm đó sử dụng NAD(+) làm chất nhận điện tử và phân nhóm còn lại sử dụng NADP(+). Năm isoxitrat dehydrogenaza đã được thông báo: ba isoxitrat dehydrogenaza phụ thuộc vào NAD(+), mà định vị về phía nền ty thể, và hai isoxitrat dehydrogenaza phụ thuộc vào NADP(+), một trong số các enzym này ở ty thể và enzym còn lại chủ yếu ở dung dịch bào tương. Mỗi isozym phụ thuộc vào NADP(+) đều là homodime.

IDH1 (isoxitrat dehydrogenaza 1 (NADP+), dung dịch bào tương) còn được gọi là IDH; IDP; IDCD; IDPC hoặc PICD. Protein được mã hóa bởi gen này là isoxitrat dehydrogenaza phụ thuộc vào NADP(+) tìm thấy ở tế bào chất và thể peroxi. Nó có trình tự tín hiệu hướng đích thể peroxi PTS-1. Sự có mặt của enzym này trong thể peroxi gợi ý vai trò trong việc tái tạo NADPH để khử trong thể peroxi, như bước chuyển hóa 2,4-dienoyl-CoA thành 3-enoyl-CoA, cũng như trong các phản ứng xảy ra trong thể peroxi mà tiêu thụ 2-oxoglutarat, cụ thể là hydroxyl hóa tại vị trí alpha của axit phytanic. Enzym trong tế bào chất có vai trò đáng kể trong việc tạo ra NADPH trong tế bào chất.

Gene IDH1 của người mã hóa protein có 414 axit amin. Trình tự nucleotit và trình tự axit amin IDH1 của người có thể được thấy lần lượt ở mục NM_005896.2 và NP_005887.2 của GenBank. Trình tự nucleotit và trình tự axit amin của IDH1 cũng đã được bộc lộ, ví dụ, trong: Nekrutenko *et al.*, Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998); Geisbrecht *et al.*, J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999); Wiemann *et al.*, Genome Res. 11:422-435(2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004); Lubec

et al., Submitted (DEC-2008) to UniProtKB; Kullmann *et al.*, Submitted (JUN-1996) to the EMBL/GenBank/DDBJ databases; và Sjöblom *et al.*, Science 314:268-274(2006).

IDH1 không đột biến, ví dụ, kiểu dại, xúc tác quá trình loại bỏ nhóm carboxyl của isoxitrat theo cách oxy hóa thành α -ketoglutarat, bằng cách đó khử NAD^+ (NADP^+) thành NADH (NADPH), ví dụ, trong phản ứng xuôi:



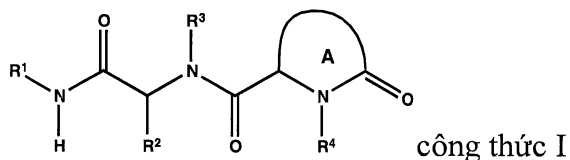
Đã phát hiện ra rằng các đột biến của IDH1 có mặt trong một số tế bào ung thư gây ra khả năng mới của enzym là xúc tác quá trình khử α -ketoglutarat theo cách phụ thuộc vào NADPH thành *R*(-)-2-hydroxyglutarat (2HG). Việc sản sinh 2HG được tin là góp phần vào sự hình thành và tiến triển của bệnh ung thư (Dang, L et al, Nature 2009, 462:739-44).

Các hợp chất hữu ích trong điều trị bệnh ung thư kháng thuốc được mô tả trong, ví dụ WO 2009/150248A1. Hợp chất để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư đặc trưng ở chỗ có đột biến IDH được mô tả trong, ví dụ WO 2011/072174A1.

Do đó, việc ức chế IDH1 đột biến và hoạt tính mới của nó là cách điều trị tiềm năng đối với bệnh ung thư. Do đó, đang có nhu cầu về các chất ức chế các thể đột biến IDH1 có hoạt tính mới alpha hydroxyl.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất và chế phẩm để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH1 hoặc IDH2. Việc điều trị này bao gồm bước cho đối tượng có nhu cầu điều trị bệnh dùng hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng, chất hỗ biến, dạng đồng vị hoặc hydrat của nó, trong đó:



R^1 là $\text{C}_4\text{-C}_6$ carboxyclyl tùy ý được thế;

mỗi nhóm R^2 và R^3 độc lập được chọn từ aryl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

R^4 là alkyl, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, aralkyl tùy ý được thế, hoặc heteroaralkyl tùy ý được thế;

vòng A là vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh, có 0 đến 1 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O hoặc S, trong đó vòng A tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^5 ;

mỗi nhóm R^5 độc lập là halo; $-CF_3$; $-CN$; $-OR^6$; $-N(R^6)_2$; $-C(O)C_1-C_4$ alkyl; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng $-OR^6$ hoặc $-N(R^6)_2$; $-O-C_1-C_4$ alkyl tùy ý được thế bằng halo, $-OR^6$ hoặc $-N(R^6)_2$; $-SO_2N(R^6)_2$; $-SO_2(C_1-C_4$ alkyl); $-NR^6SO_2R^6$; C_3-C_5 carboxycyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 ; $-O-(C_3-C_6$ carboxycyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6); heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; $-C_1-C_4$ alkyl- $C(O)O-C_1-C_4$ alkyl; hoặc $-C(O)O-C_1-C_4$ alkyl; hoặc

mỗi nhóm R^6 độc lập là H hoặc C_1-C_3 alkyl.

Hợp chất có công thức I ức chế IDH1/2 đột biến, đặc biệt là IDH1 đột biến có hoạt tính mới alpha hydroxyl. Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm chứa hợp chất có công thức I.

Mô tả chi tiết sáng chế

Chi tiết về cấu trúc và sự bố trí của các thành phần nêu trong bản mô tả dưới đây hoặc được minh họa bằng các hình vẽ không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các phương án khác và các cách khác để thực hiện sáng chế hoàn toàn được bao gồm. Ngoài ra, các cụm từ và các thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này nhằm mục đích mô tả và không nên được xem là nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế. việc sử dụng “bao gồm”, “chứa, hoặc “có”, “gồm”, “kể cả”, và các biến thể của chúng trong bản mô tả này, bao hàm cả các đối tượng được liệt kê dưới đây và các phương án tương đương của chúng cũng như các đối tượng bổ sung.

Định nghĩa:

Thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” được dùng để chỉ gốc bất kỳ chứa flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ “alkyl” được dùng để chỉ mạch hydrocacbon mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa số nguyên tử cacbon quy định. Ví dụ, C_1 - C_{12} alkyl biểu thị nhóm có thể có 1 đến 12 (kể cả 12) nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “haloalkyl” được dùng để chỉ alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng halo, và bao gồm cả các gốc alkyl trong đó tất cả các nguyên tử hydro được thế bằng halo (ví dụ, perfloalkyl). Các thuật ngữ “arylalkyl” hoặc “aralkyl” được dùng để chỉ gốc alkyl, trong đó nguyên tử hydro của alkyl được thế bằng nhóm aryl. Arylalkyl hoặc aralkyl bao gồm các nhóm, trong đó nhiều hơn một nguyên tử hydro đã được thế bằng nhóm aryl. Các ví dụ về “arylalkyl” hoặc “aralkyl” bao gồm các nhóm benzyl, 2-phenyletyl, 3-phenylpropyl, 9-florenyl, benzhydryl, và trityl. Các thuật ngữ “heteroarylalkyl” hoặc “heteroaralkyl” được dùng để chỉ gốc alkyl, trong đó nguyên tử hydro của alkyl được thế bằng nhóm heteroaryl. Heteroarylalkyl hoặc heteroaralkyl bao gồm các nhóm, trong đó nhiều hơn một nguyên tử hydro đã được thế bằng nhóm heteroaryl.

Thuật ngữ “alkylen” được dùng để chỉ alkyl hóa trị hai, ví dụ, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, và $-CH_2CH_2CH_2-$.

Thuật ngữ “alkenyl” được dùng để chỉ hydrocacbon mạch nhánh hoặc mạch thẳng chứa 2 đến 12 nguyên tử cacbon và có một hoặc nhiều liên kết đôi. Các ví dụ về nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm alyl, propenyl, 2-butenyl, 3-hexenyl và 3-octenyl. Một trong số các nguyên tử cacbon của liên kết đôi có thể tùy ý là điểm gắn của phần tử thế alkenyl. Thuật ngữ “alkynyl” để chỉ hydrocacbon mạch nhánh hoặc mạch thẳng chứa 2 đến 12 nguyên tử cacbon và được đặc trưng ở việc có một hoặc nhiều liên kết ba. Các ví dụ về nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, propargyl, và 3-hexynyl. Một trong số các nguyên tử cacbon của liên kết ba có thể tùy ý là điểm gắn của phần tử thế alkynyl.

Thuật ngữ “alkoxy” được dùng để chỉ gốc $-O$ -alkyl. Thuật ngữ “haloalkoxy” được dùng để chỉ alkoxy, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng halo, và bao gồm các gốc alkoxy, trong đó tất cả các nguyên tử hydro được thế bằng halo (ví dụ, perfloalkoxy).

Thuật ngữ “carboxycyl” được dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng mà không hoàn toàn thơm, trong đó nguyên tử bất kỳ trên vòng có

khả năng thay thế có thể được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Carboxyclyl có thể là no hoàn toàn hoặc no một phần. Carboxyclyl hai vòng hoặc ba vòng có thể chứa một (trong trường hợp hai vòng) hoặc đến hai (trong trường hợp ba vòng) vòng thơm, chừng nào ít nhất một vòng trên carboxyclyl là không thơm. Trừ khi có quy định khác, nguyên tử vòng bất kỳ để thế trên carboxyclyl có thể được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Thuật ngữ “aryl” được dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon một vòng, hai vòng, hoặc ba vòng hoàn toàn thơm. Các ví dụ về gốc aryl là phenyl, naphtyl, và antraxenyl. Trừ khi có quy định khác, nguyên tử vòng bất kỳ của nhóm aryl có thể được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Thuật ngữ “xycloalkyl” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm hydrocacbon no một vòng, hai vòng, ba vòng hoặc đa vòng. Trừ khi có quy định khác, nguyên tử vòng bất kỳ có thể được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Các nhóm xycloalkyl có thể chứa các vòng ngưng tụ. Các vòng ngưng tụ là các vòng có chung cùng một nguyên tử cacbon. Các ví dụ về gốc xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclohexyl, metylxyclohexyl, adamantyl, và norbornyl. Trừ khi có quy định khác, nguyên tử vòng bất kỳ có thể được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Thuật ngữ "heteroxyclyl" được dùng để chỉ cấu trúc vòng dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng mà không hoàn toàn thơm và chứa một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, hoặc S trong một hoặc nhiều vòng. Heteroxyclyl có thể là no hoàn toàn hoặc no một phần. Heteroxyclyl hai vòng hoặc ba vòng có thể chứa một (trong trường hợp hai vòng) hoặc đến hai (trong trường hợp ba vòng) vòng thơm, chừng nào ít nhất một vòng trong heteroxyclyl là không thơm. Trừ khi có quy định khác, nguyên tử vòng bất kỳ để thế trong heteroxyclyl có thể được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Các nhóm heteroxyclyl bao gồm, ví dụ, thiophen, thiantren, furan, pyran, isobenzofuran, chromen, xanten, phenoxathiin, pyrol, imidazol, pyrazol, isothiazol, isoxazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, indolizin, isoindol, indol, indazol, purin, quinolizin, isoquinolin, quinolin, phtalazin, naphtyridin, quinoxalin, quinazolin, xinolin, pteridin, carbazol, carbolin, phenanthridin, acridin, pyrimidin, phenanthrolin, phenazin, phenarsazin, phenothiazin, furazan, phenoxazin, pyrrolidin, oxolan, thiolan, oxazol,

piperidin, piperazin, morpholin, lacton, lactam như azetidinon và pyrolidinon, sultam, sulton, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “heteroaryl” được dùng để chỉ hệ vòng một vòng, hai vòng, hoặc ba vòng có 1 đến 3 nguyên tử khác loại nếu là một vòng, 1 đến 6 nguyên tử khác loại nếu là hai vòng, hoặc 1 đến 9 nguyên tử khác loại nếu là ba vòng, nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ O, N, hoặc S, trong đó mỗi vòng trên heteroaryl là hoàn toàn thơm. Trừ khi có quy định khác, nguyên tử vòng bất kỳ để thế trên heteroaryl có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Các thuật ngữ “hetaralkyl” và “heteroaralkyl” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm heteroaryl. Các nguyên tử khác loại trên vòng của các hợp chất theo sáng chế bao gồm N-O, S(O), và S(O)₂.

Thuật ngữ “được thế” chỉ sự thay thế nguyên tử hydro bằng gốc khác. Các phần tử thế thường bao gồm alkyl (ví dụ, alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12), xycloalkyl, haloalkyl (ví dụ, perfloalkyl như CF₃), aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, heteroxyclyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkenyl, heteroxycycloalkenyl, alkoxy, haloalkoxy (ví dụ, perfloalkoxy như OCF₃), halo, hydroxy, carboxy, carboxylat, xyano, nitro, amino, alkyl amino, SO₃H, sulfat, phosphat, metylendioxy (-O-CH₂-O- trong đó các nguyên tử oxy được gắn vào các nguyên tử lân cận), etylendioxy, oxo (không phải là phần tử thế trên heteroaryl), thioxo (ví dụ, C=S) (không phải là phần tử thế trên heteroaryl), imino (alkyl, aryl, aralkyl), S(O)_nalkyl (trong đó n bằng 0 đến 2), S(O)_n aryl (trong đó n bằng 0 đến 2), S(O)_n heteroaryl (trong đó n bằng 0 đến 2), S(O)_n heteroxyclyl (trong đó n bằng 0 đến 2), amin (mono-, di-, alkyl, xycloalkyl, aralkyl, heteroaralkyl, aryl, heteroaryl, và hỗn hợp của chúng), este (alkyl, aralkyl, heteroaralkyl, aryl, heteroaryl), amit (mono-, di-, alkyl, aralkyl, heteroaralkyl, aryl, heteroaryl, và hỗn hợp của chúng), sulfonamit (mono-, di-, alkyl, aralkyl, heteroaralkyl, và hỗn hợp của chúng). Theo một khía cạnh, các phần tử thế trên một nhóm độc lập là một phần tử thế bất kỳ, hoặc phân nhóm phần tử thế bất kỳ trong số các phần tử thế nêu trên. Theo khía cạnh khác, có thể chính phần tử thế được thế bằng phần tử thế bất kỳ trong số các phần tử thế nêu trên.

Thuật ngữ “chất hổ biến” được dùng để chỉ mỗi trong số hai hoặc nhiều chất đồng phân của hợp chất (ví dụ, hợp chất theo sáng chế này) mà có thể tồn tại cân bằng cùng

với nhau, và dễ dàng hoán đổi lẫn nhau bằng cách di trú nguyên tử hydro hoặc proton, kết hợp việc chuyển liên kết đơn và liên kết đôi bên cạnh.

Thuật ngữ “lượng 2HG tăng” được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là 10%, 20% 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% hoặc nhiều 2HG hơn có mặt trong đối tượng mà không mang alen IDH1 hoặc IDH2 đột biến. Thuật ngữ “lượng 2HG tăng” có thể chỉ lượng 2HG trong tế bào, trong khối u, trong cơ quan chứa khối u, hoặc trong dịch thể.

Thuật ngữ “dịch thể” bao gồm một hoặc nhiều dịch ối xung quanh bào thai, thể dịch chứa nước, máu (ví dụ, huyết thanh), huyết thanh, dịch não tủy, ráy tai, dưỡng chấp, dịch Cowper, tinh dịch nữ, dịch kẽ, bạch huyết, sữa từ vú, dịch nhầy (ví dụ, nước mũi hoặc đờm dãi), dịch màng phổi, mủ, nước bọt, bả nhờn, tinh dịch, huyết thanh, mồ hôi, nước mắt, nước tiểu, dịch tiết từ âm đạo, hoặc chất nôn.

Thuật ngữ “ức chế” hoặc “phòng ngừa” được dùng trong bản mô tả này bao gồm cả việc ức chế và ngăn ngừa hoàn toàn và một phần. Chất ức chế có thể ức chế hoàn toàn hoặc một phần.

Thuật ngữ “điều trị bệnh” có nghĩa là làm giảm, ngăn chặn, làm suy giảm, làm giảm bớt, làm ngừng, hoặc làm ổn định sự phát triển hoặc diễn tiến của bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư được bộc lộ trong bản mô tả này), làm giảm bớt mức độ nặng của bệnh ung thư hoặc cải thiện các triệu chứng liên quan đến bệnh ung thư.

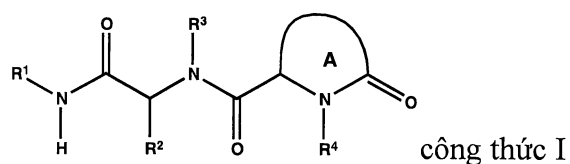
Thuật ngữ lượng của hợp chất hữu hiệu để điều trị rối loạn bệnh lý, hoặc “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh”, được dùng trong bản mô tả này để chỉ lượng của hợp chất có hiệu quả, sau khi dùng một hoặc nhiều liều cho đối tượng, trong việc điều trị tế bào, hoặc để chữa bệnh, làm giảm, làm dịu hoặc cải thiện cho đối tượng mắc rối loạn nặng hơn mức độ mong đợi khi không điều trị theo cách này.

Thuật ngữ “đối tượng” được dùng trong bản mô tả này nhằm bao gồm người và động vật không là người. Đối tượng là người được lấy ví dụ, bao gồm bệnh nhân mắc rối loạn, ví dụ, rối loạn được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc đối tượng bình thường. Thuật ngữ “động vật không phải là người” theo sáng chế bao gồm tất cả các động vật có xương sống, ví dụ, động vật không phải là động vật có vú (như gà, động vật lưỡng cư, loài bò sát) và động vật có vú, như các động vật linh trưởng không phải là người, động vật đã

được thuần hóa và/hoặc động vật hữu dụng trong nông nghiệp, ví dụ, cừu, chó, mèo, bò, lợn, v.v.

Các hợp chất

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng, chất hồ biến, dạng đồng vị hoặc hydrat của nó, trong đó:



R^1 là C_4 - C_6 carboxycyllyl tùy ý được thế;

mỗi nhóm R^2 và R^3 độc lập được chọn từ aryl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

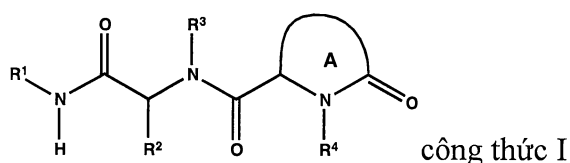
R^4 là alkyl, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, aralkyl tùy ý được thế, hoặc heteroaralkyl tùy ý được thế;

vòng A là vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh, có 0 đến 1 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O hoặc S, trong đó vòng A tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^5 ;

mỗi nhóm R^5 độc lập là halo; $-CF_3$; $-CN$; $-OR^6$; $-N(R^6)_2$; $-C(O)C_1-C_4$ alkyl; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng $-OR^6$ hoặc $-N(R^6)_2$; $-O-C_1-C_4$ alkyl tùy ý được thế bằng halo, $-OR^6$ hoặc $-N(R^6)_2$; $-SO_2N(R^6)_2$; $-SO_2(C_1-C_4$ alkyl); $-NR^6SO_2R^6$; C_3-C_5 carboxycyllyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 ; $-O-(C_3-C_6$ carboxycyllyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6); heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; $-C_1-C_4$ alkyl- $C(O)O-C_1-C_4$ alkyl; hoặc $-C(O)O-C_1-C_4$ alkyl; hoặc

mỗi nhóm R^6 độc lập là H hoặc C_1-C_3 alkyl.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng hoặc hydrat của nó, trong đó:



R^1 là C_4 - C_6 carboxycylt tùy ý được thế;

mỗi nhóm R^2 và R^3 độc lập được chọn từ aryl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

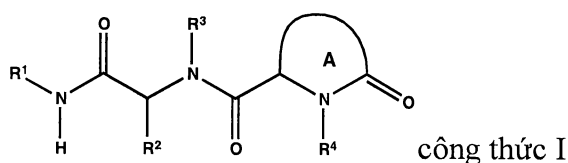
R^4 là alkyl, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, aralkyl tùy ý được thế, hoặc heteroaralkyl tùy ý được thế;

vòng A là vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh, có 0 đến 1 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O hoặc S, trong đó vòng A tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^5 ;

mỗi nhóm R^5 độc lập là halo, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^6$, $-N(R^6)_2$, $-C(O)CH_3$; C_1 - C_3 haloalkyl, C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng $-OR^6$ hoặc $-N(R^6)_2$; hoặc

mỗi nhóm R^6 độc lập là H hoặc C_1 - C_3 alkyl.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, dạng đồng vị hoặc hydrat của nó, trong đó:



R^1 là C_4 - C_6 carboxycylt tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R^7 ;

mỗi nhóm R^2 và R^3 độc lập được chọn từ aryl hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này độc lập tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R^7 ;

R^4 là alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, hoặc heteroaralkyl, trong đó aryl, heteroaryl, aralkyl, và heteroaralkyl này độc lập tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R^7 ;

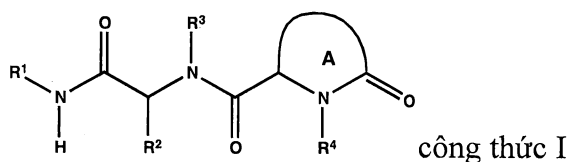
vòng A là vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh, có 0 đến 1 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O hoặc S, trong đó vòng A tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^5 ;

mỗi nhóm R^5 và R^7 độc lập là halo; $-CF_3$; $-CN$; $-OR^6$; $-N(R^6)_2$; $-C(O)C_1$ - C_4 alkyl; C_1 - C_4 haloalkyl; C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng $-OR^6$ hoặc $-N(R^6)_2$; $-O$ - C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng halo, $-OR^6$ hoặc $-N(R^6)_2$; $-SO_2N(R^6)_2$; $-SO_2(C_1$ - C_4 alkyl); $-S(O)$ - $C_{1,4}$ alkyl, $-NR^6SO_2R^6$; C_3 - C_5 carboxycylt tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 ; $-O$ -

(C₃-C₆ carboxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R⁶); heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; -C₁-C₄ alkyl-C(O)O-C₁-C₄ alkyl; hoặc -C(O)O-C₁-C₄ alkyl; hoặc

mỗi nhóm R⁶ độc lập là H hoặc C₁-C₄ alkyl.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, dạng đồng vị hoặc hydrat của nó, trong đó:



R¹ là C₄-C₆ carboxyclyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R⁷;

mỗi nhóm R² và R³ độc lập được chọn từ aryl hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này độc lập tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R⁷;

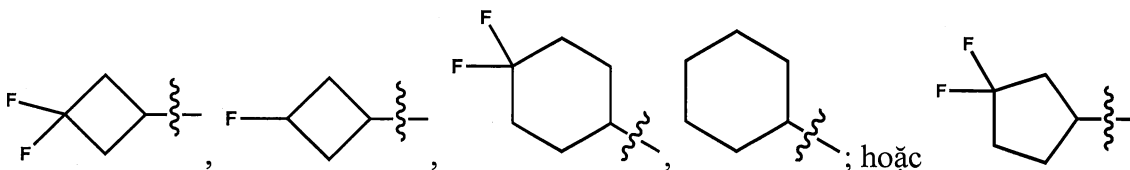
R⁴ là alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, hoặc heteroaralkyl, trong đó aryl, heteroaryl, aralkyl, và heteroaralkyl này độc lập tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R⁷;

vòng A là vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh, có 0 đến 1 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O hoặc S, trong đó vòng A tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R⁵;

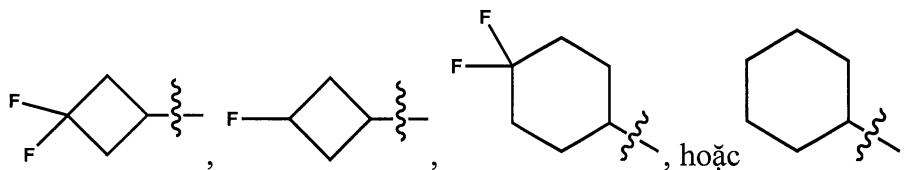
mỗi nhóm R⁵ và R⁷ độc lập là halo, -CF₃, -CN, -OR⁶, -N(R⁶)₂, -C(O)CH₃; C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ alkyl tùy ý được thế bằng -OR⁶ hoặc -N(R⁶)₂; hoặc

mỗi nhóm R⁶ độc lập là H hoặc C₁-C₃ alkyl.

Theo một phương án, R¹ là tùy ý được thế C₄-C₆ xycloalkyl. Theo một khía cạnh của phương án này, R¹ là C₄-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R⁷. Theo khía cạnh khác của phương án này, R¹ là C₄, C₅, hoặc C₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm R⁷ và R⁷ là halo. Theo khía cạnh khác của phương án này, R¹ là C₄ hoặc C₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm R⁷ và R⁷ là halo. Theo khía cạnh khác nữa của phương án này, R¹ có công thức



Theo khía cạnh khác nữa của phương án này, R^1 có công thức

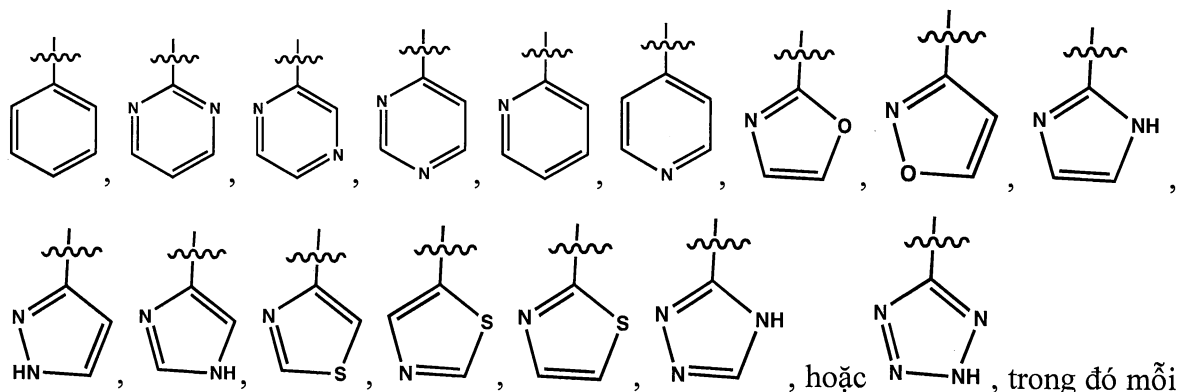


Theo phương án khác, R^2 là aryl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh của phương án này, R^2 là aryl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R^7 . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^2 là phenyl tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm R^7 và R^7 là -Cl.

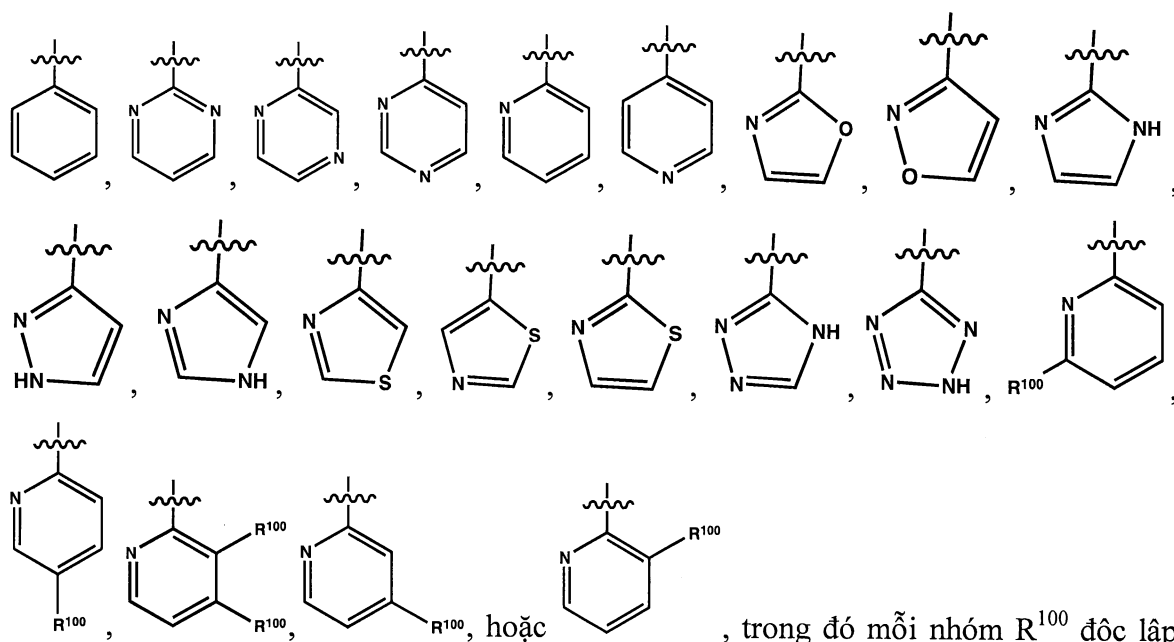
Theo phương án khác, R^3 là aryl tùy ý được thế hoặc aryl heteroaryl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh của phương án này, R^3 heteroaryl tùy ý được thế. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^3 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R^7 . Theo khía cạnh khác nữa của phương án này, R^3 là pyridinyl, indazolyl, benzoimidazolyl, indolyl, hoặc N-metylindolyl, trong đó mỗi nhóm R^3 tùy ý được thế bằng một R^7 , trong đó R^7 là -F. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^3 aryl tùy ý được thế. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^3 là aryl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R^7 . Theo khía cạnh khác nữa của phương án này, R^3 là phenyl tùy ý được thế bằng một R^7 , trong đó R^7 là -F. Theo khía cạnh khác nữa của phương án này, R^3 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^7 , trong đó mỗi nhóm R^7 độc lập là halo; -CN; -N(R^6)₂; C₁-C₄ alkyl tùy ý được thế bằng -OR⁶; -O-C₁-C₄ alkyl tùy ý được thế bằng halo, hoặc -OR⁶; -SO₂N(R^6)₂; -SO₂(C₁-C₄ alkyl); -S(O)-C₁₋₄ alkyl, -NR⁶SO₂R⁶; C₃-C₅ carboxycyl tùy ý được thế bằng một R^6 ; -O-(C₃-C₆ carboxycyl); heteroaryl có 5 cạnh. Theo khía cạnh khác nữa của phương án này, R^3 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^7 , trong đó mỗi nhóm R^7 độc lập là -F, -SO₂NH₂, -SO₂CH₃, -S(O)CH₃, -CN, metoxy, -OCH₂OH, -CH₂OH, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂NHCH₃, -NH₂SO₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -N(CH₃)₂, t-butyl, xyclopropyl, -C(OH)(CH₃)₂, -OCF₃, -OCHF₂, -O-xyclopropyl, -1-metyl-xyclopropyl, hoặc pyrazolyl.

Theo phương án khác, R^4 là aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, aralkyl tùy ý được thế, hoặc heteroaralkyl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh của phương án này, R^4 là aryl, heteroaryl, aralkyl, hoặc heteroaralkyl, trong đó aryl, heteroaryl, aralkyl, và heteroaralkyl này độc lập tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R^7 . Theo khía cạnh

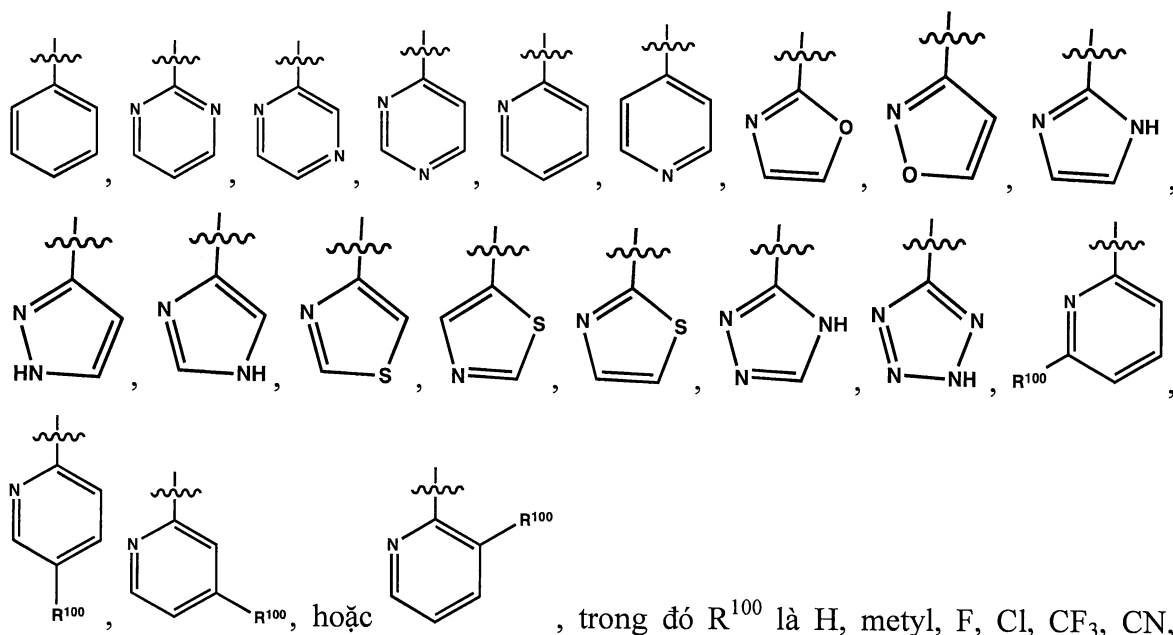
khác của phương án này, R^4 là aryl hoặc heteroaryl, mỗi aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R^7 . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^4 là aryl có 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R^7 . Theo khía cạnh khác nữa của phương án này, R^4 là nhóm có công thức:



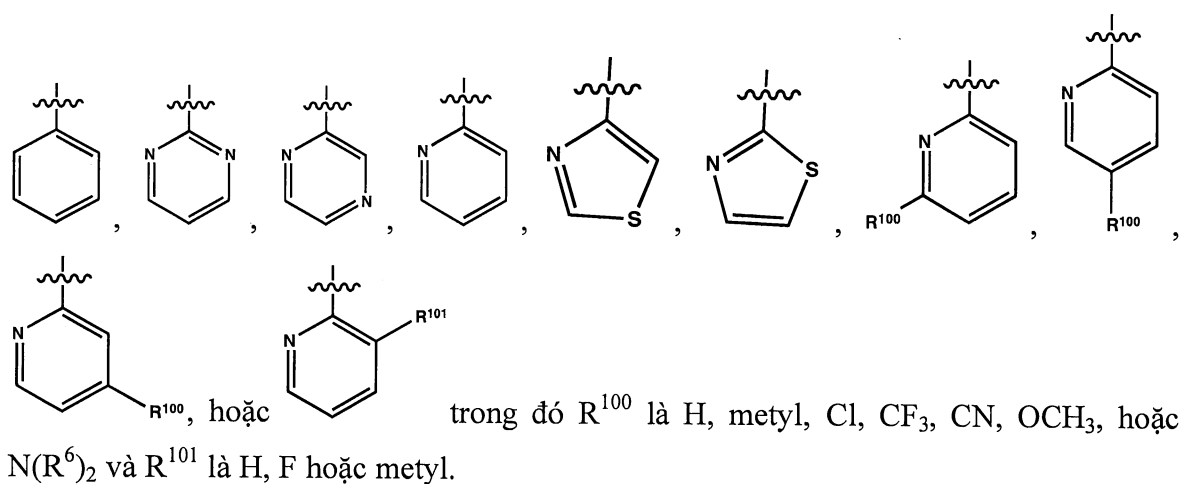
thành phần của R^4 tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^7 và mỗi nhóm R^7 độc lập là F, Cl, metyl, CF_3 , CN, OMe, hoặc $N(R^6)_2$. Theo khía cạnh khác nữa của phương án này, R^4 có công thức:



là H, metyl, F, Cl, CF_3 , CN, OCH_3 , hoặc $N(R^6)_2$. Theo khía cạnh khác nữa của phương án này, R^4 có công thức:

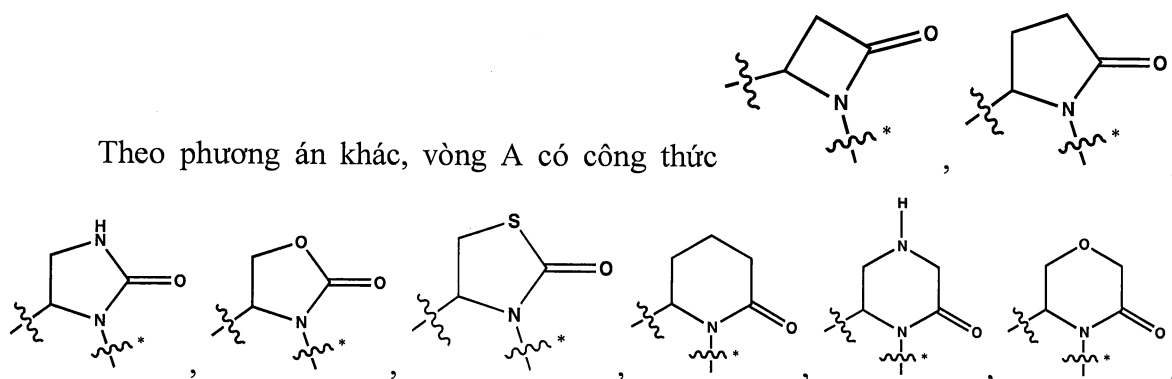


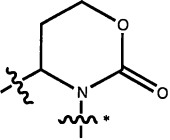
, trong đó R^{100} là H, metyl, F, Cl, CF_3 , CN, OCH_3 , hoặc $N(R^6)_2$. Theo phương án khác nữa, R^4 có công thức:

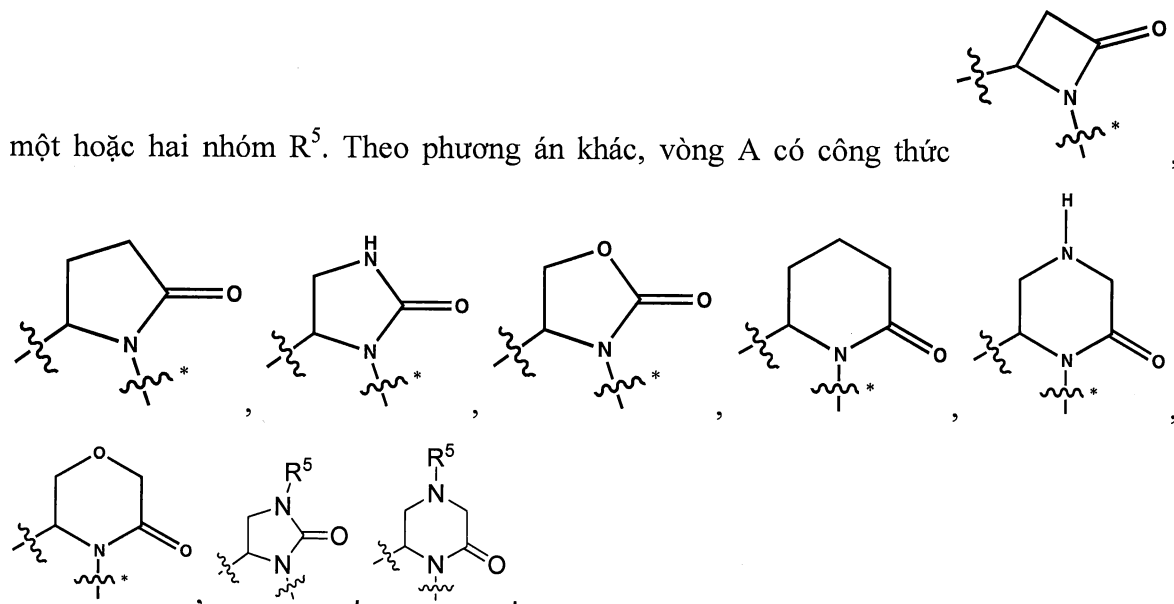


trong đó R^{100} là H, metyl, Cl, CF_3 , CN, OCH_3 , hoặc $N(R^6)_2$ và R^{101} là H, F hoặc metyl.

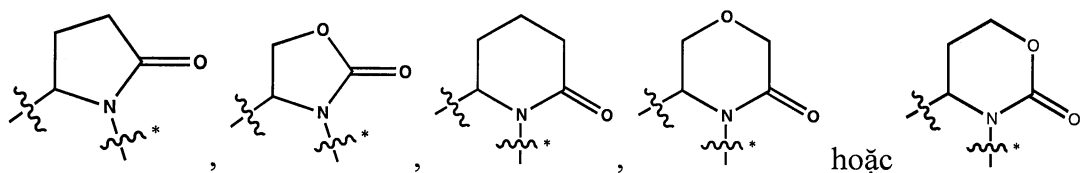
Theo phương án khác, vòng A có công thức



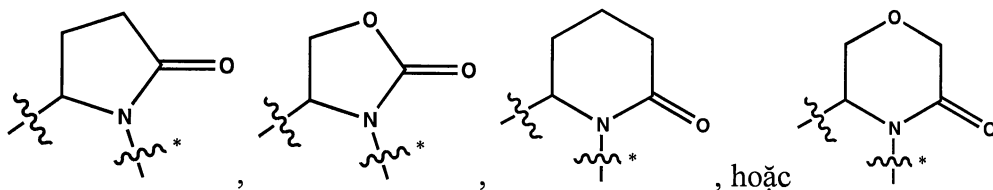
hoặc , trong đó  biểu thị phần gắn vòng A vào gốc amit của công thức và  biểu thị vòng A gắn vào R⁴; và mỗi thành phần của vòng A tùy ý được thế bằng



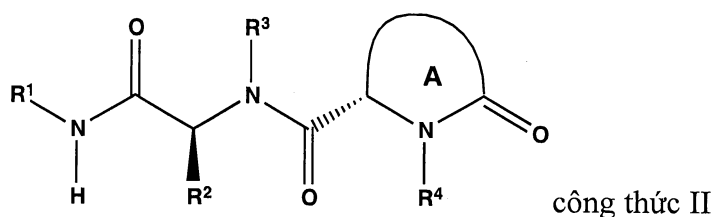
trong đó  biểu thị phần gắn vòng A vào gốc amit có công thức và  biểu thị vòng A gắn vào R⁴; và mỗi thành phần của vòng A tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R⁵. Theo một khía cạnh của phương án này, mỗi nhóm R⁵ độc lập là halo; -OR⁶; -C(O)C₁-C₄ alkyl; C₁-C₄ alkyl tùy ý được thế bằng -OR⁶; -C₃-C₅ carboxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R⁶; -C₁-C₄ alkyl-C(O)O-C₁-C₄ alkyl; hoặc -C(O)O-C₁-C₄ alkyl. Theo một khía cạnh của phương án này, mỗi nhóm R⁵ độc lập là -OH, -F, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(O)OCH₂CH₃, -C(O)O-t-butyl, xyclopropyl, methyl hoặc -C(O)CH₃. Theo một khía cạnh của phương án này, mỗi nhóm R⁵ độc lập là methyl hoặc -C(O)CH₃. Theo khía cạnh khác của phương án này, vòng A có công thức:



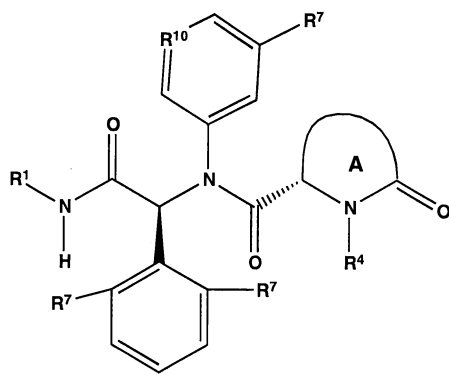
Theo khía cạnh khác của phương án này, vòng A có công thức:



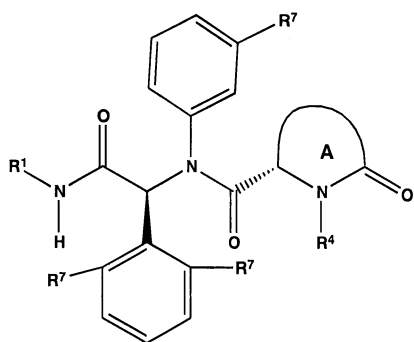
Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức II hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , vòng A và R^4 là như được xác định trong công thức I hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên.



Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức II-a hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, trong đó R^1 , R^4 , vòng A và R^7 là như được xác định trong công thức I hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên.

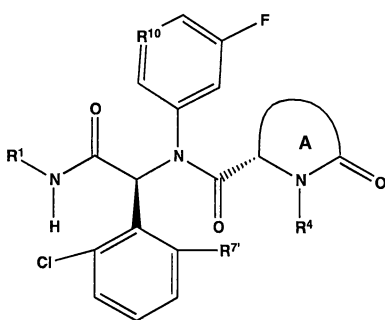


Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức II-a-1 hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, trong đó R^1 , R^4 , vòng A và R^7 là như được xác định trong công thức I hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên và R^{10} là CR^{11} hoặc N trong đó R^{11} là -F, -SO₂NH₂, -SO₂CH₃, -CN, metoxy, -OCH₂OH, -CH₂OH, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂NHCH₃, -NHSO₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -N(CH₃)₂, t-butyl, xyclopropyl, -C(OH)(CH₃)₂, -OCF₃, -OCHF₂, -O-xyclopropyl, -1-metyl-xyclopropyl, hoặc pyrazolyl.



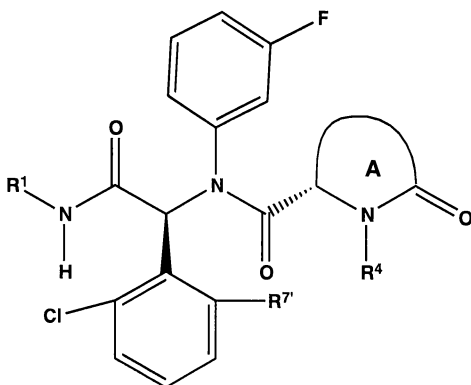
công thức II-a-1

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức II-b hoặc muối được dụng hoặc hydrat của nó, trong đó R^1 , R^4 , và vòng A là như được xác định trong công thức I hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên; $R^{7'}$ là H hoặc Cl; và R^{10} là CR^{11} hoặc N trong đó R^{11} là -F, -SO₂NH₂, -SO₂CH₃, -CN, metoxy, -OCH₂OH, -CH₂OH, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂NHCH₃, -NH-SO₂-CH₃, -CH₂CH₂OH, -N(CH₃)₂, t-butyl, xyclopropyl, -C(OH)(CH₃)₂, -OCF₃, -OCHF₂, -O-xyclopropyl, -1-metyl-xyclopropyl, hoặc pyrazolyl.



công thức II-b

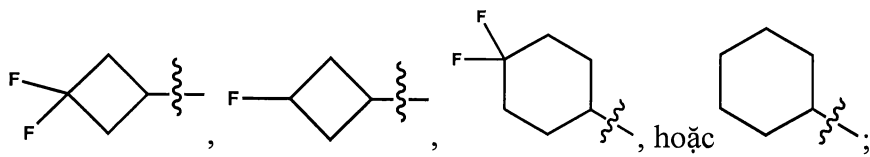
Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức II-b-1 hoặc muối được dụng hoặc hydrat của nó, trong đó R^1 , R^4 , và vòng A là như được xác định trong công thức I hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên và $R^{7'}$ là H hoặc Cl.



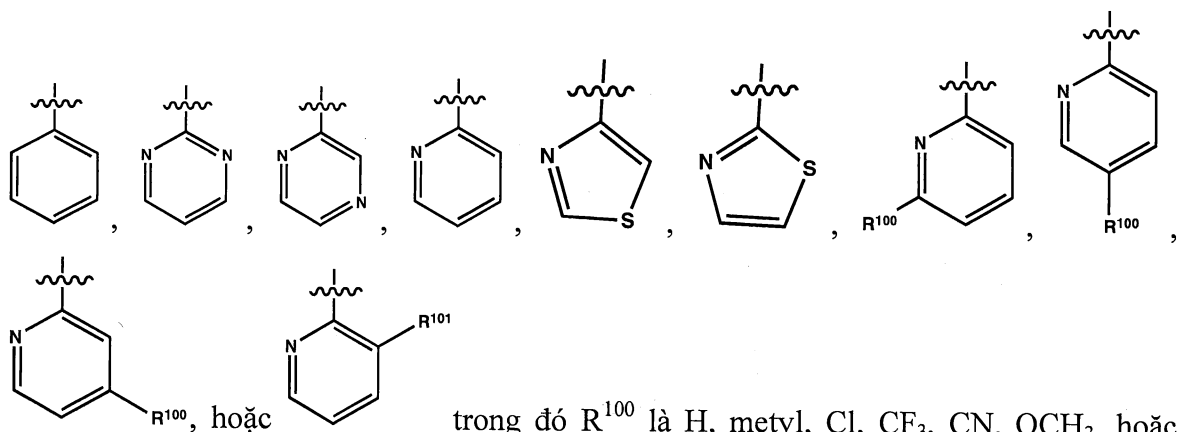
công thức II-b-1

Theo phương án khác có công thức II, II-a, II-a-1, II-b, hoặc II-b-1,

R^1 có công thức:

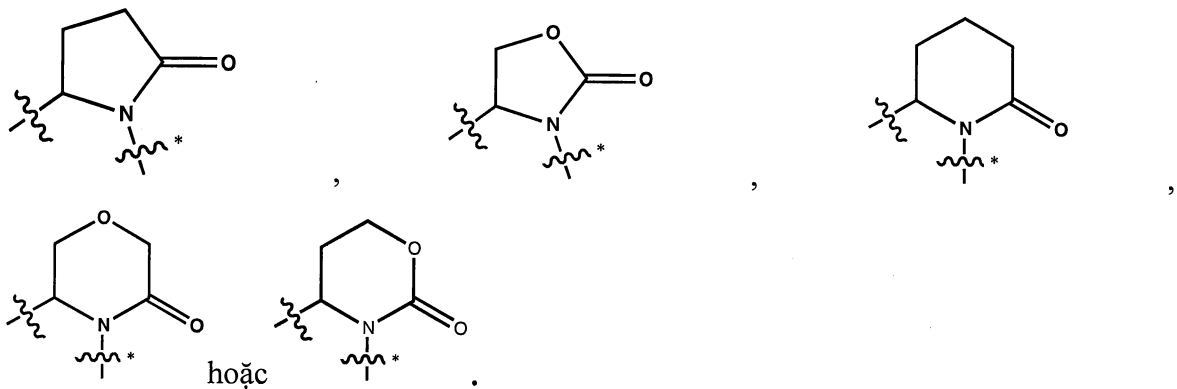


R^4 có công thức:



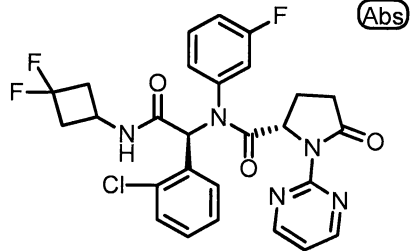
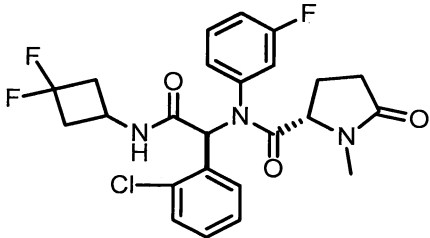
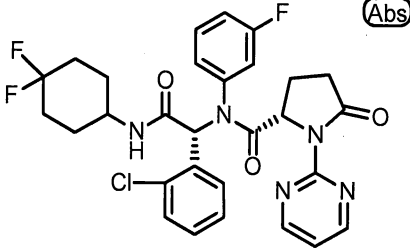
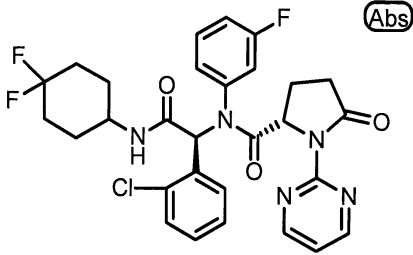
trong đó R^{100} là H, methyl, Cl, CF_3 , CN, OCH_3 , hoặc $N(R^6)_2$ và R^{101} là H, F hoặc methyl;

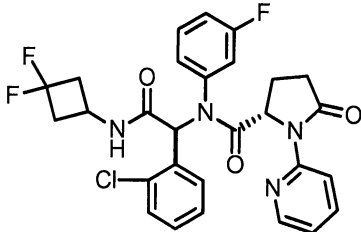
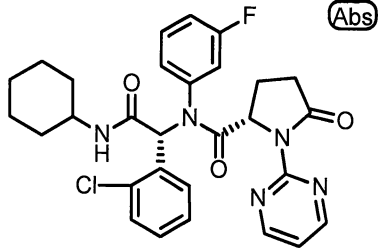
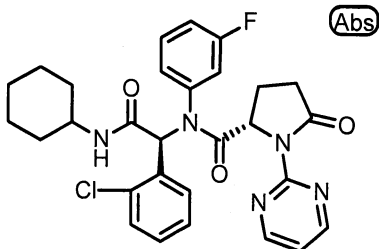
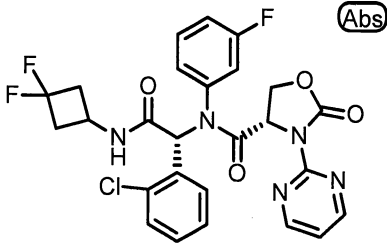
vòng A có công thức:

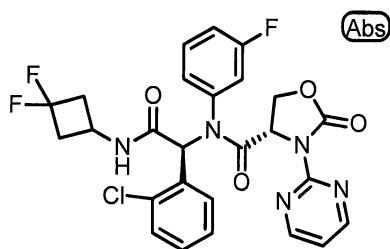
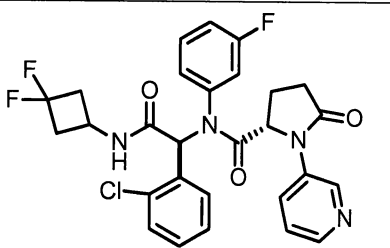
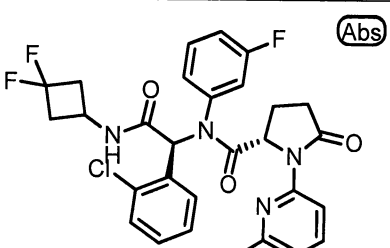
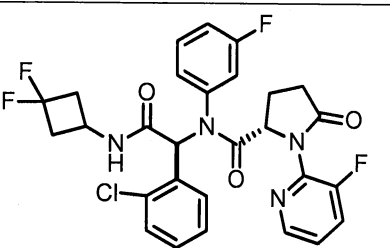


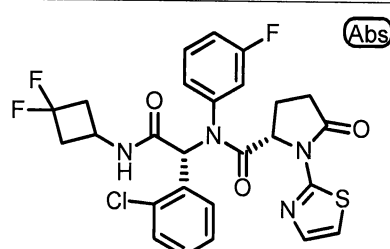
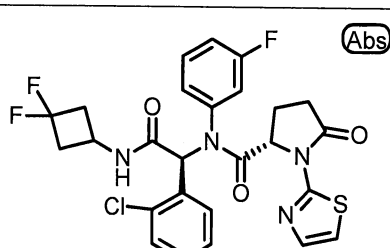
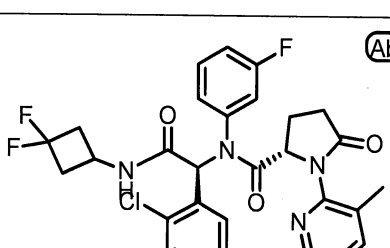
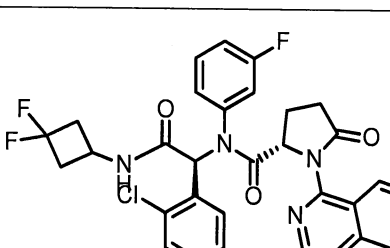
Các phương án khác nữa theo sáng chế bao gồm tổ hợp một hoặc nhiều phương án cụ thể nêu trên.

Theo phương án khác, các hợp chất làm ví dụ có công thức I được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây.

Hợp chất số	Cấu trúc
1	
2	
3	
4	

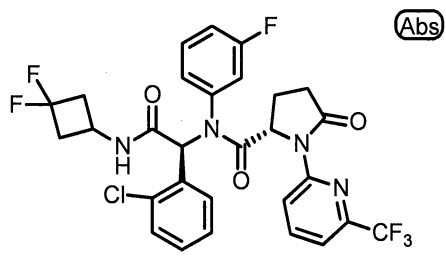
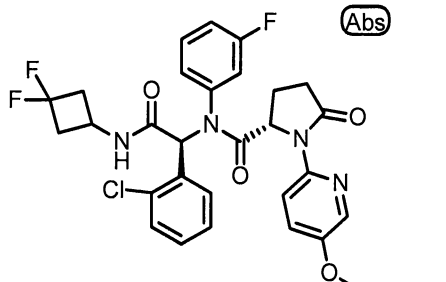
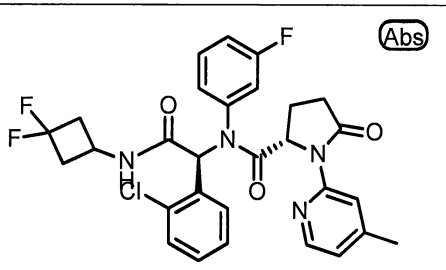
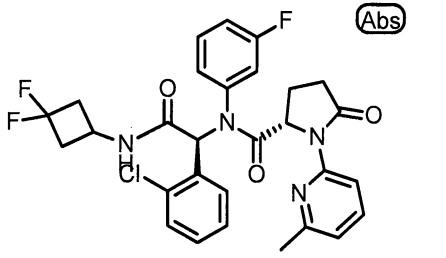
Hợp chất số	Cấu trúc
5	
6	
7	
8	

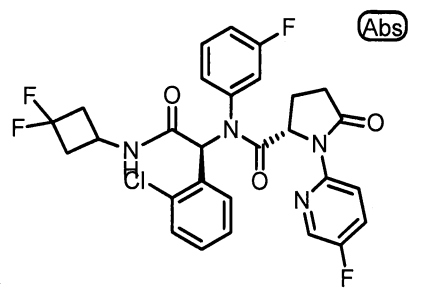
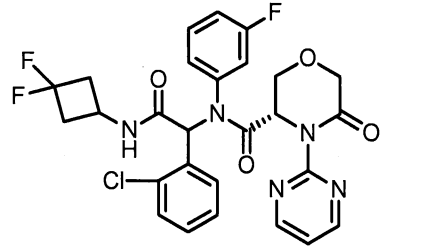
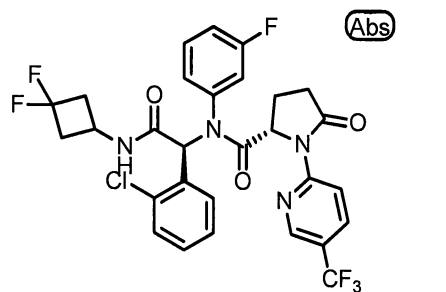
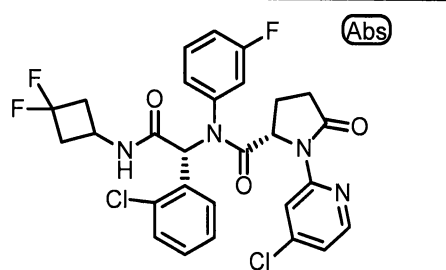
Hợp chất số	Cấu trúc
9	 (Abs)
10	 (Abs)
11	 (Abs)
12	 (Abs)

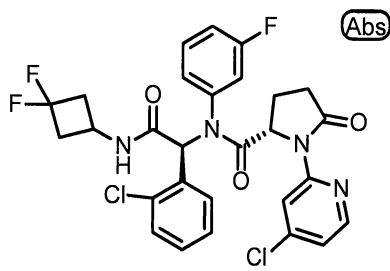
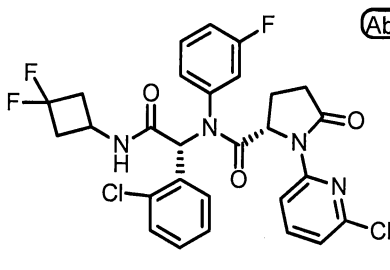
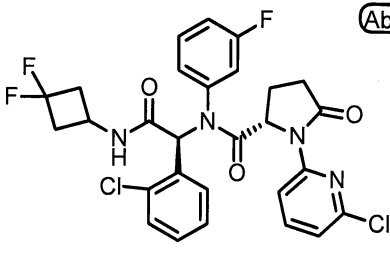
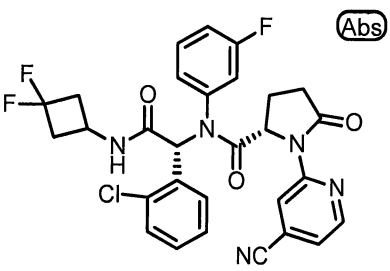
Hợp chất số	Cấu trúc
13	 (Abs)
14	 (Abs)
15	 (Abs)
16	 (Abs)

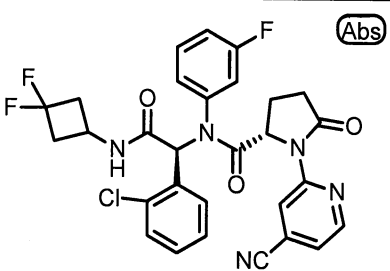
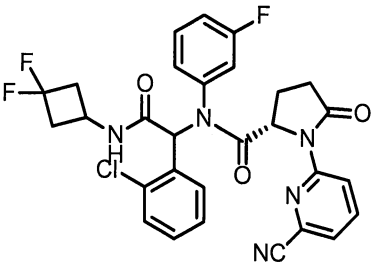
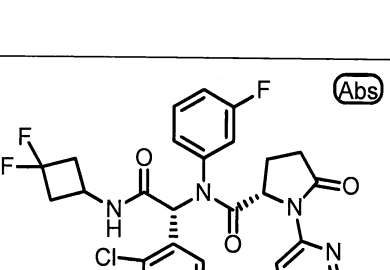
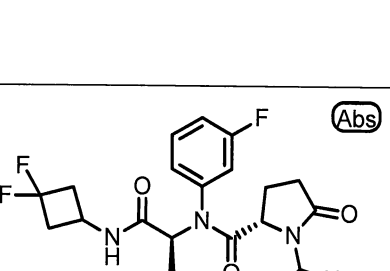
Hợp chất số	Cấu trúc
17	
18	
19	
20	

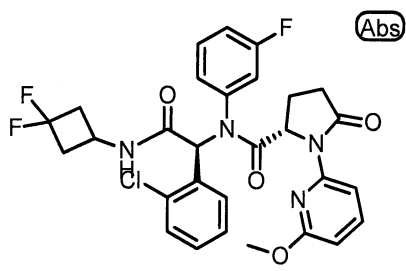
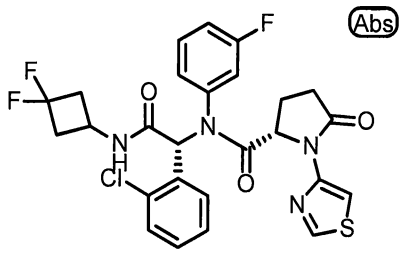
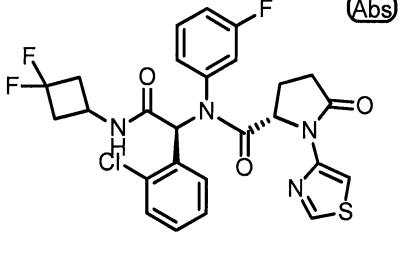
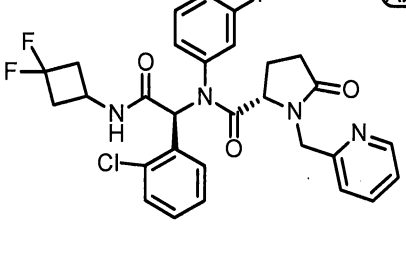
Hợp chất số	Cấu trúc
21	
22	
23	
24	

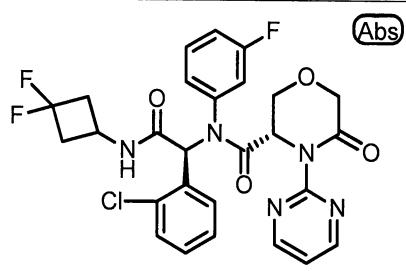
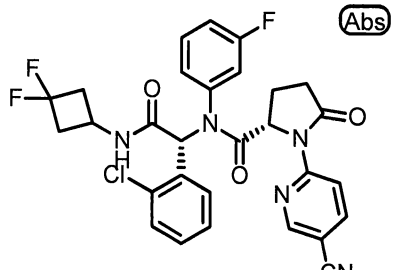
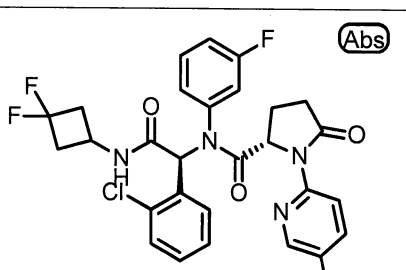
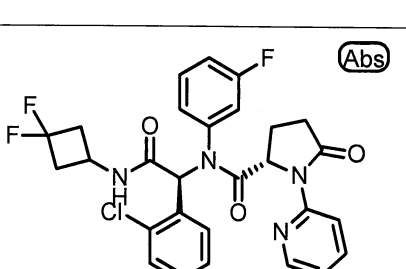
Hợp chất số	Cấu trúc
25	
26	
27	
28	

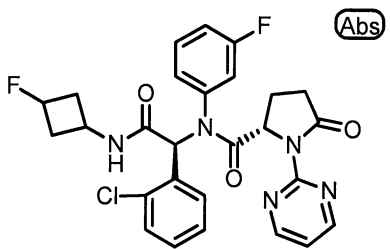
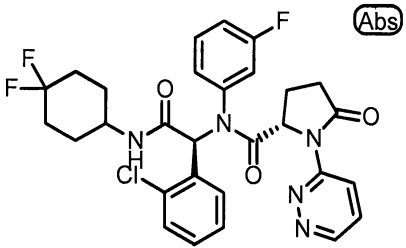
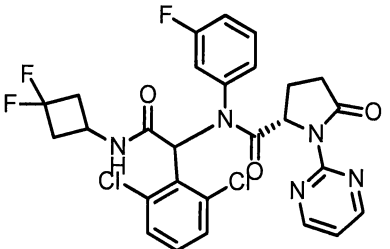
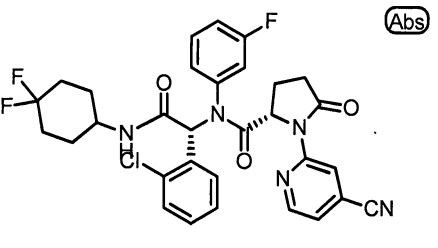
Hợp chất số	Cấu trúc
29	
30	
31	
32	

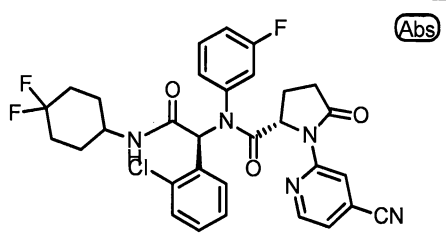
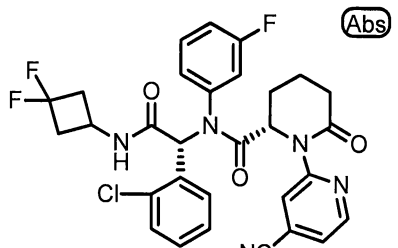
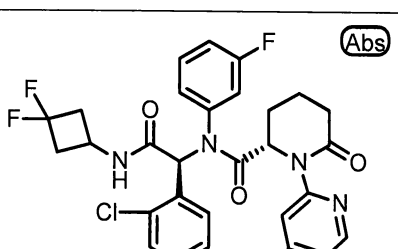
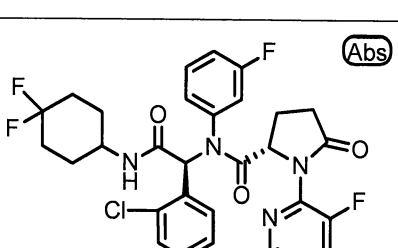
Hợp chất số	Cấu trúc
33	
34	
35	
36	

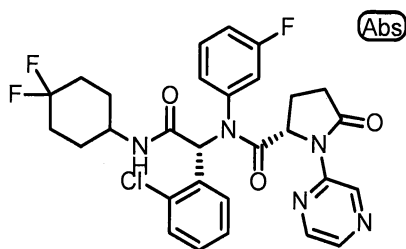
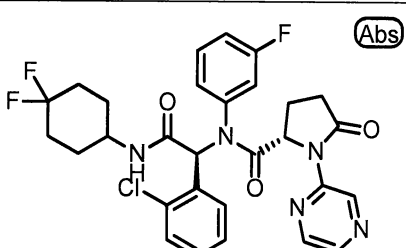
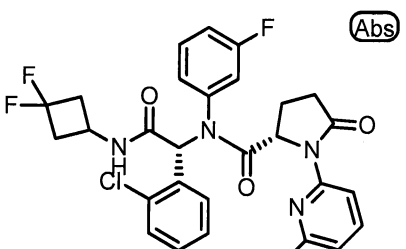
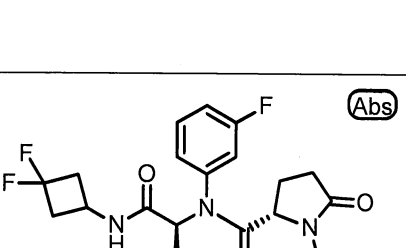
Hợp chất số	Cấu trúc
37	
38	
39	
40	

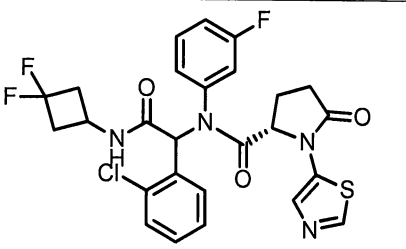
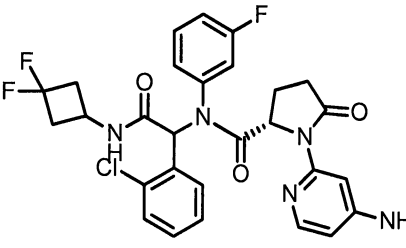
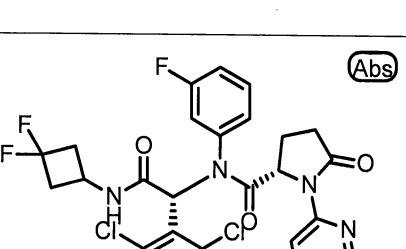
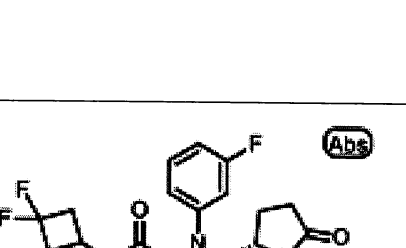
Hợp chất số	Cấu trúc
41	
42	
43	
44	

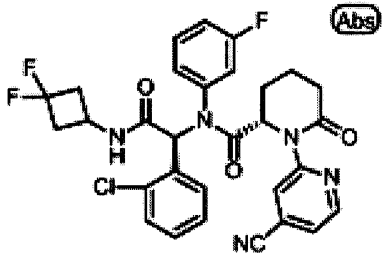
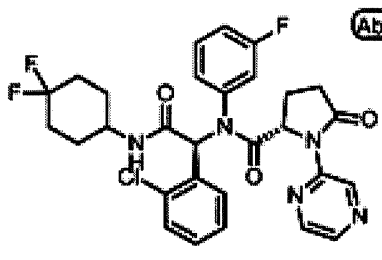
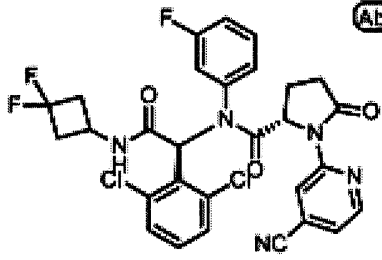
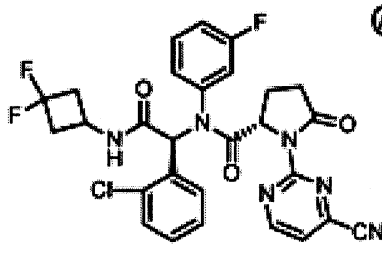
Hợp chất số	Cấu trúc
45	
46	
47	
48	

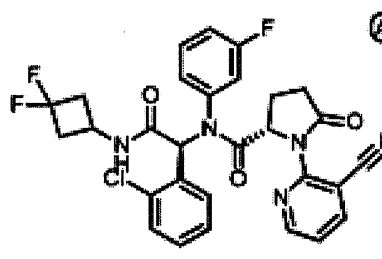
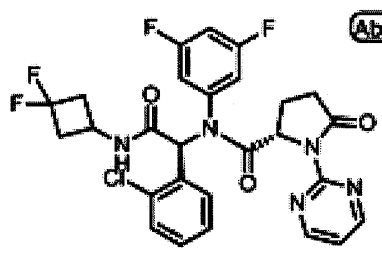
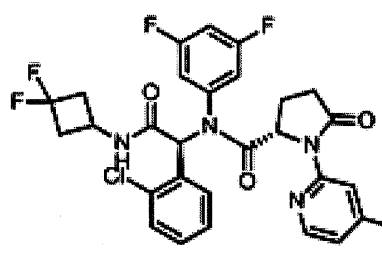
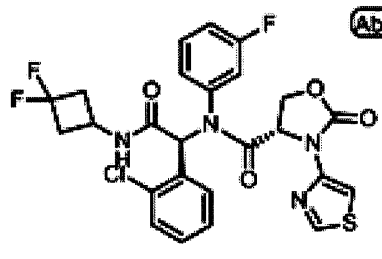
Hợp chất số	Cấu trúc
49	
50	
51	
52	

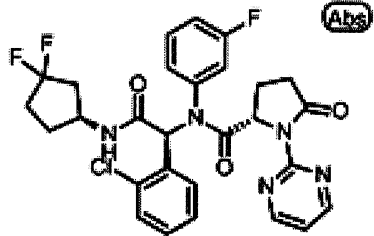
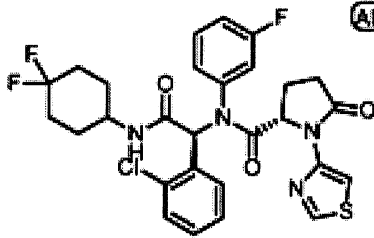
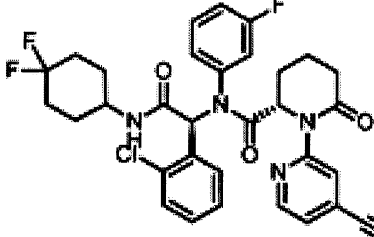
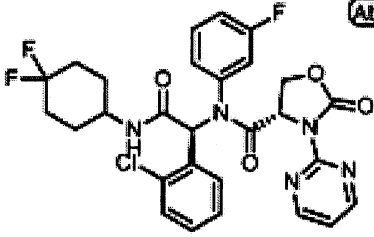
Hợp chất số	Cấu trúc
53	
54	
55	
56	

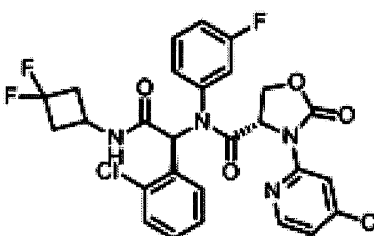
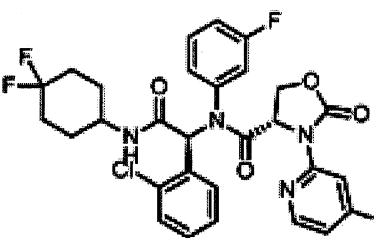
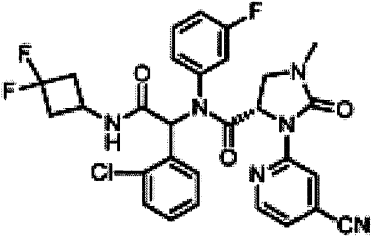
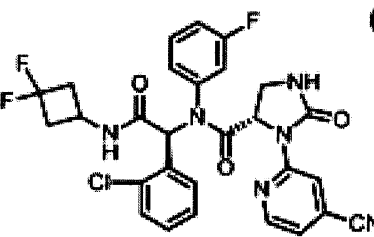
Hợp chất số	Cấu trúc
57	
58	
59	
60	

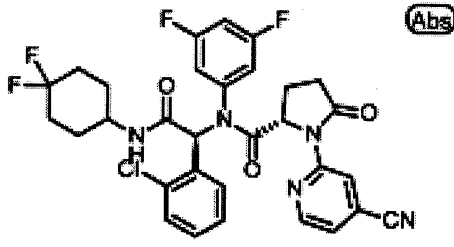
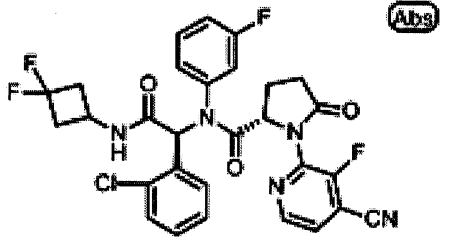
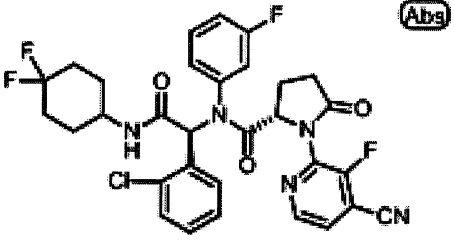
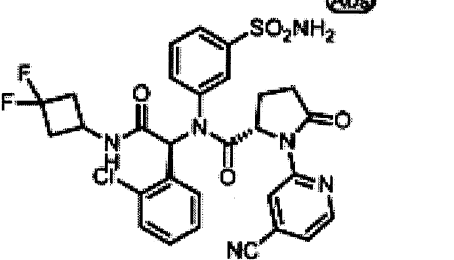
Hợp chất số	Cấu trúc
61	
62	
63	
64	

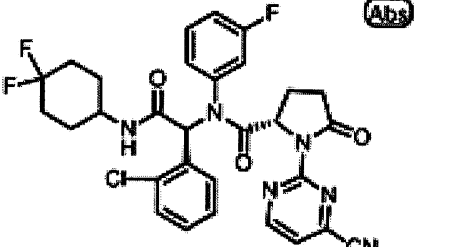
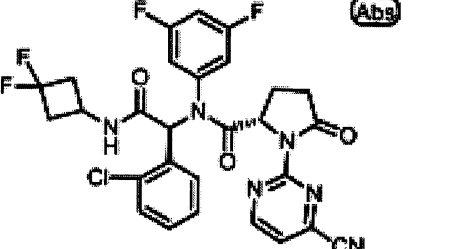
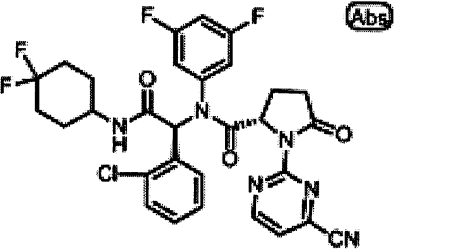
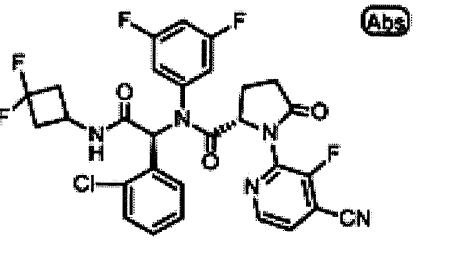
Hợp chất số	Cấu trúc
65	
66	
67	
68	

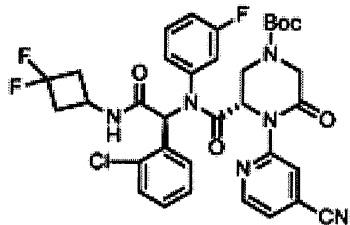
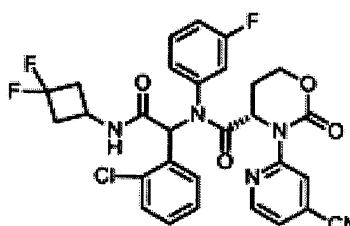
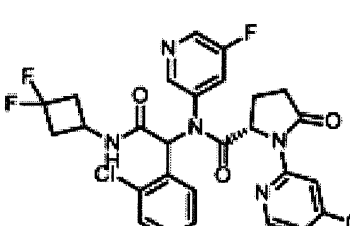
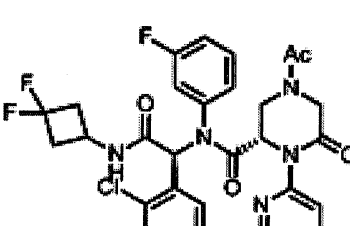
Hợp chất số	Cấu trúc
69	
70	
71	
72	

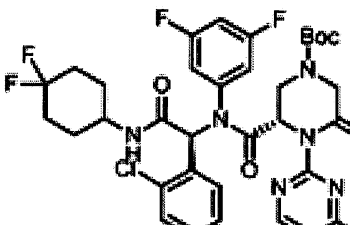
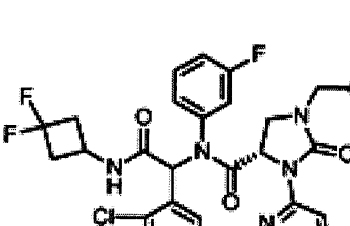
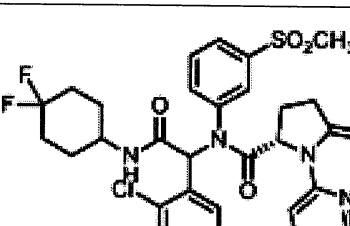
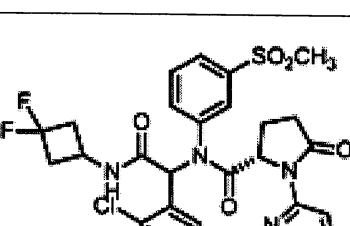
Hợp chất số	Cấu trúc
73	
74	
75	
76	

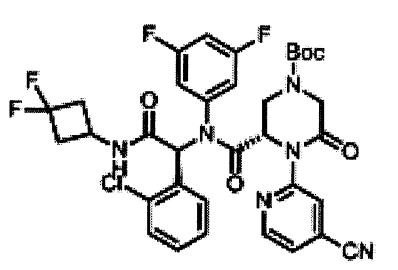
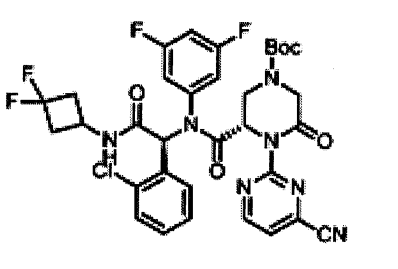
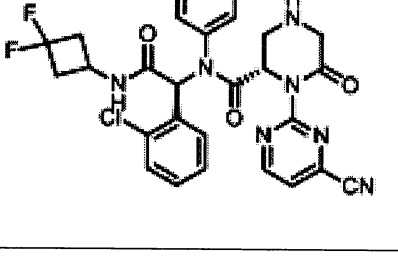
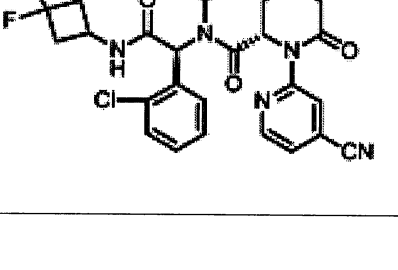
Hợp chất số	Cấu trúc
77	
78	
79	
80	

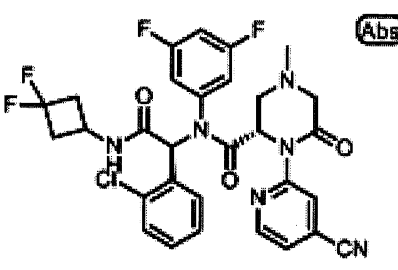
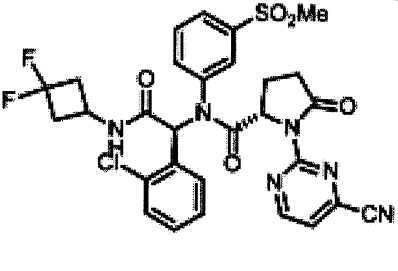
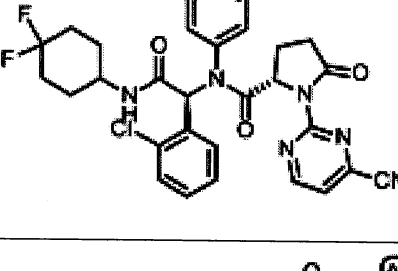
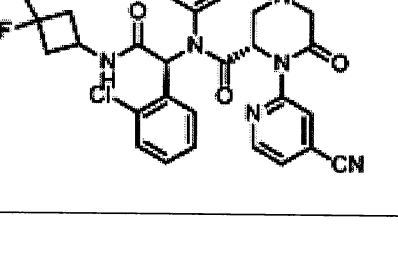
Hợp chất số	Cấu trúc
81	
82	
83	
84	

Hợp chất số	Cấu trúc
85	
86	
87	
88	

Hợp chất số	Cấu trúc
89	(Abs) 
90	
91	
92	(Abs) 

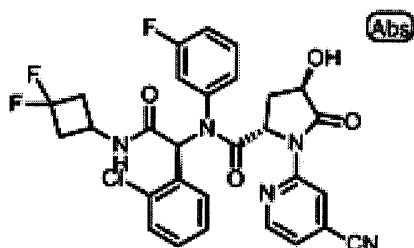
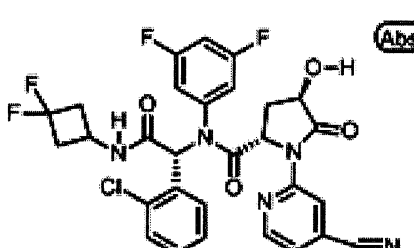
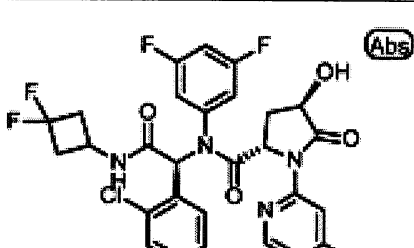
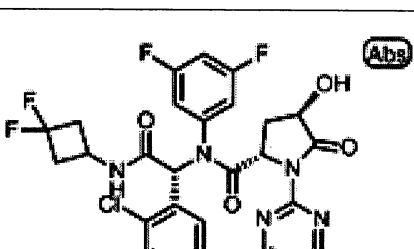
Hợp chất số	Cấu trúc
93	(Abs) 
94	
95	
96	

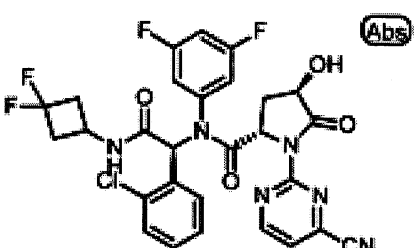
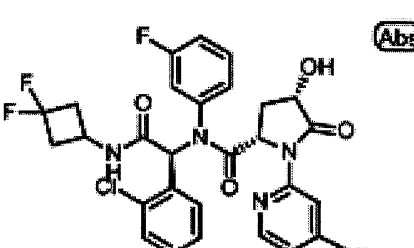
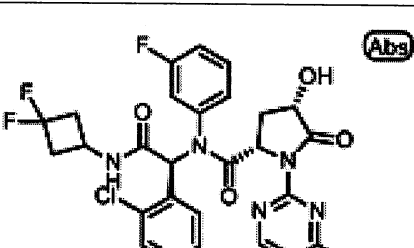
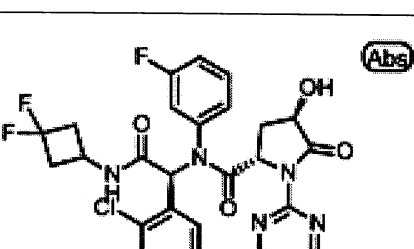
Hợp chất số	Cấu trúc
97	
98	
99	
100	

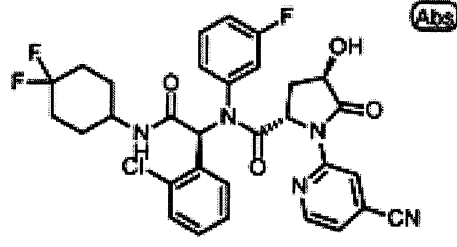
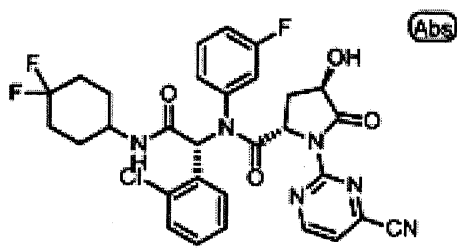
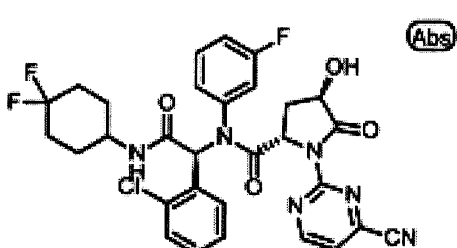
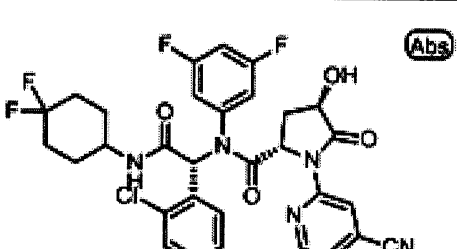
Hợp chất số	Cấu trúc
101	
102	
103	
104	

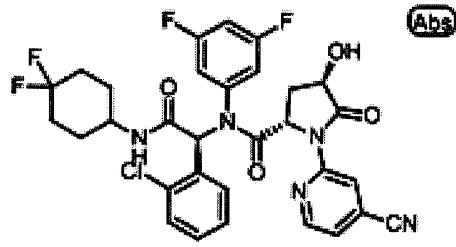
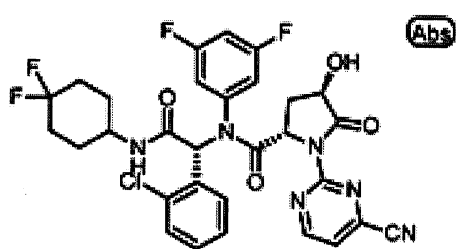
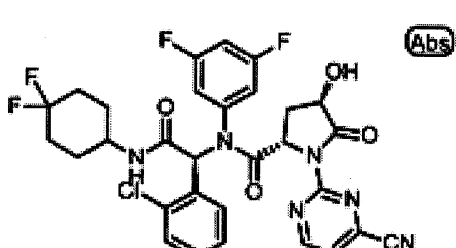
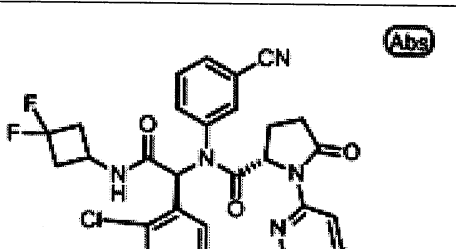
Hợp chất số	Cấu trúc
105	
106	
107	
108	

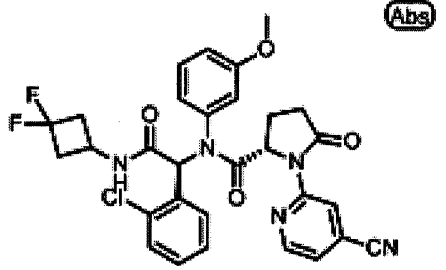
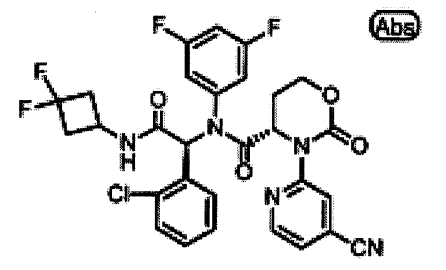
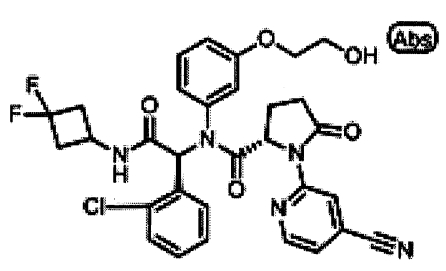
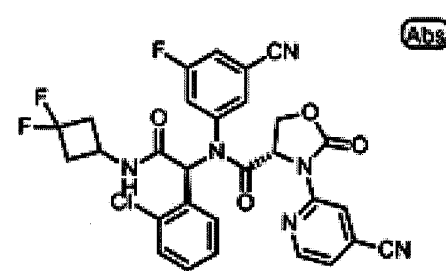
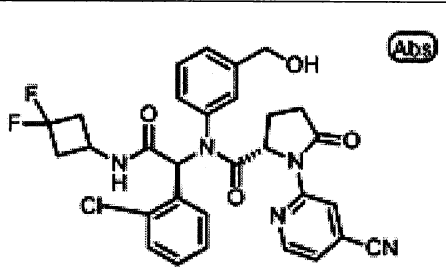
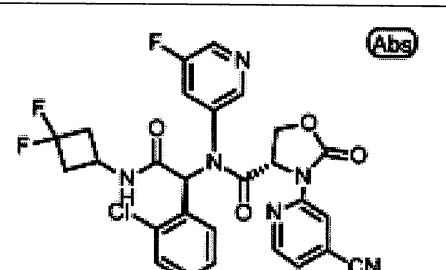
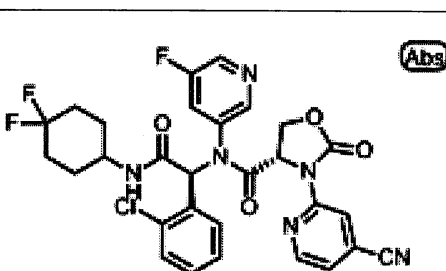
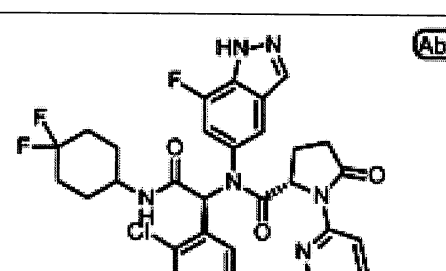
Hợp chất số	Cấu trúc
109	
110	
111	
112	

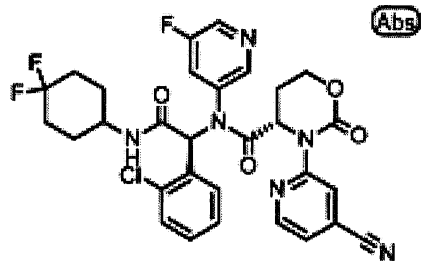
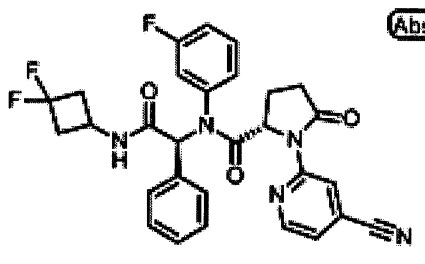
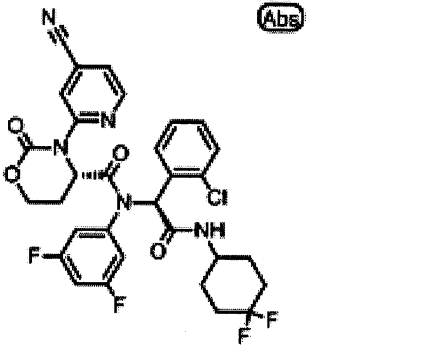
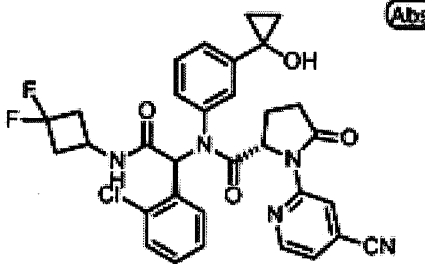
Hợp chất số	Cấu trúc
113	
114	
115	
116	

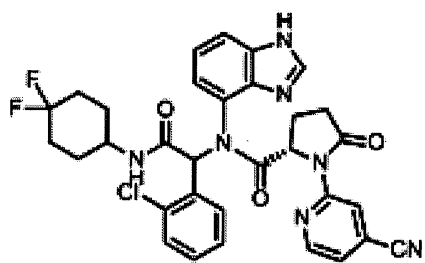
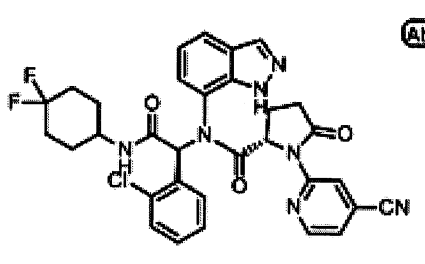
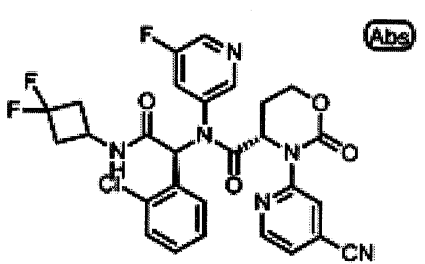
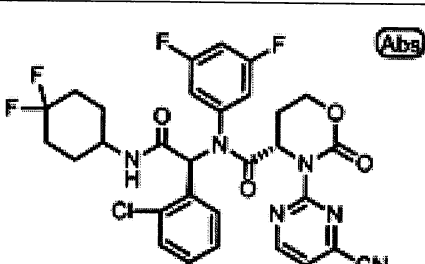
Hợp chất số	Cấu trúc
117	
118	
119	
120	

Hợp chất số	Cấu trúc
121	
122	
123	
124	

Hợp chất số	Cấu trúc
125	
126	
127	
128	

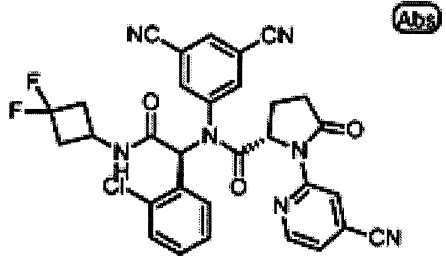
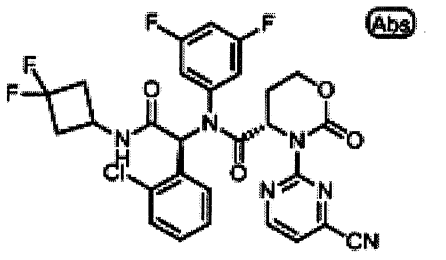
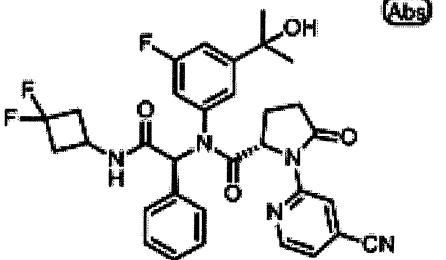
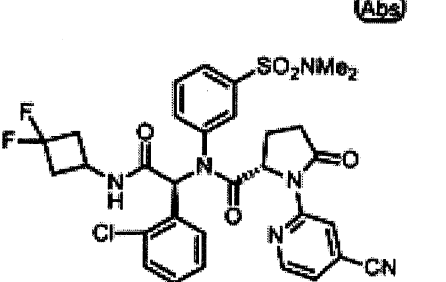
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
129		133	
130		134	
131		135	
132		136	

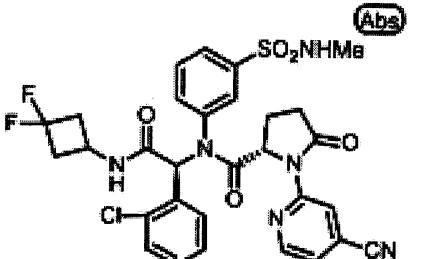
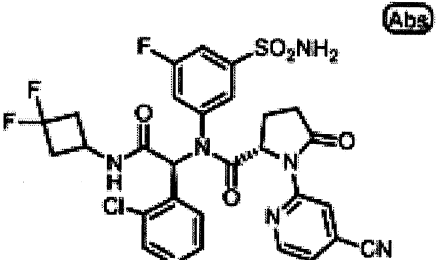
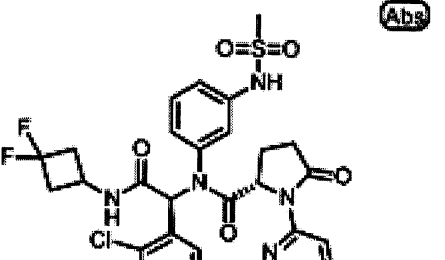
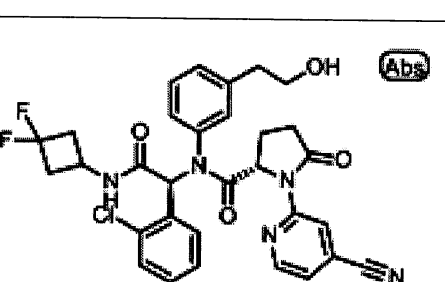
Hợp chất số	Cấu trúc
137	
138	
139	
140	

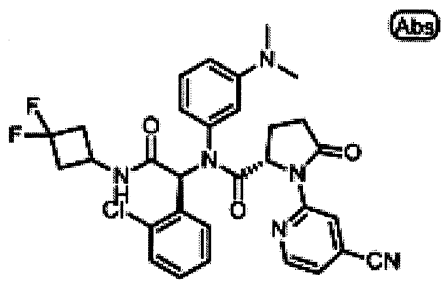
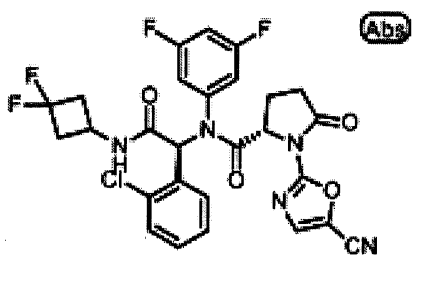
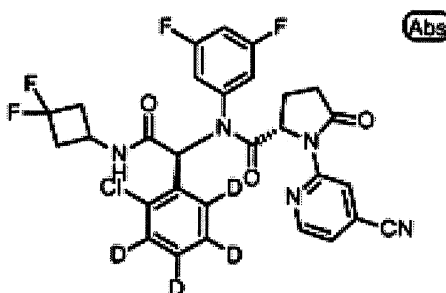
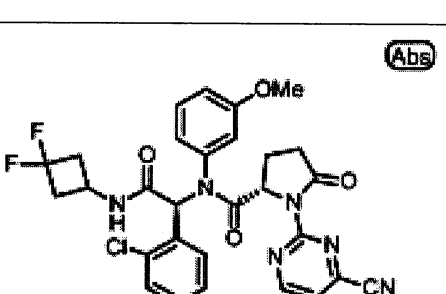
Hợp chất số	Cấu trúc
141	
142	
143	
144	

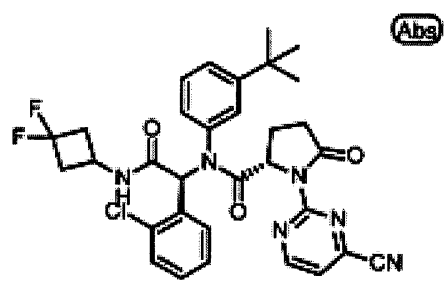
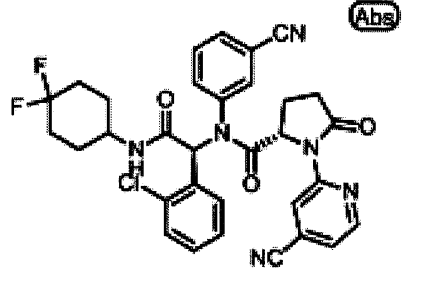
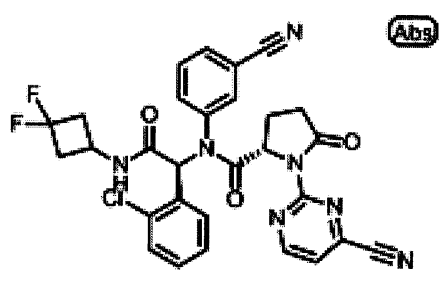
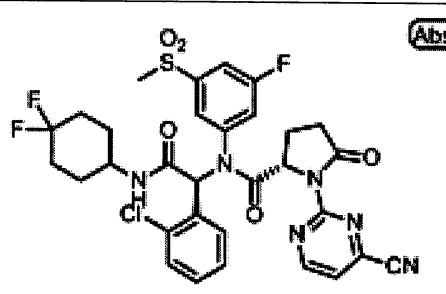
Hợp chất số	Cấu trúc
145	
146	
147	
148	

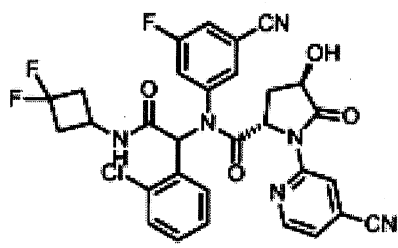
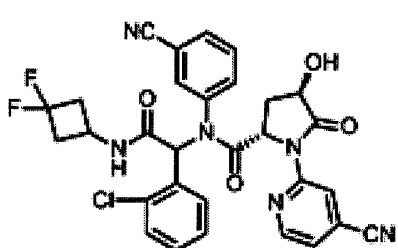
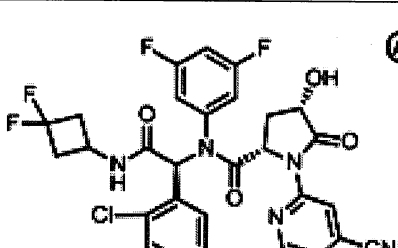
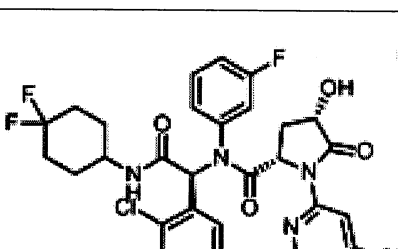
Hợp chất số	Cấu trúc
149	
150	
151	
152	

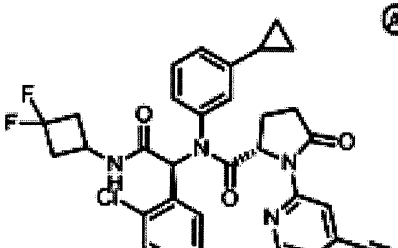
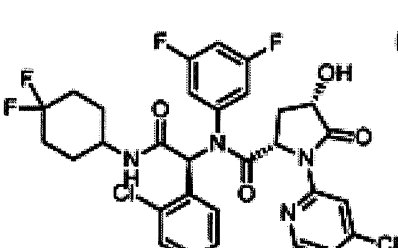
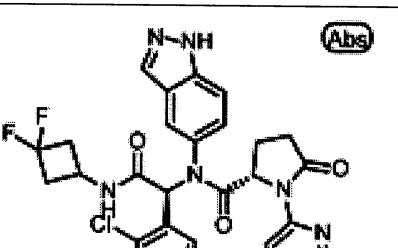
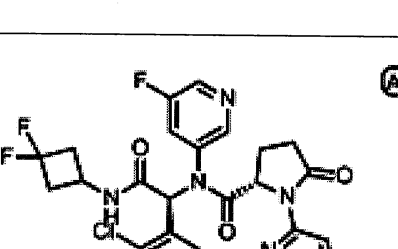
Hợp chất số	Cấu trúc
153	
154	
155	
156	

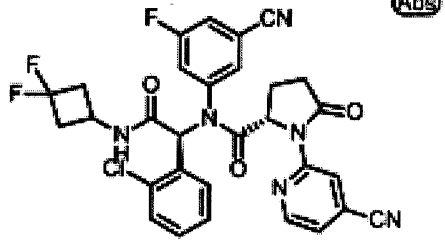
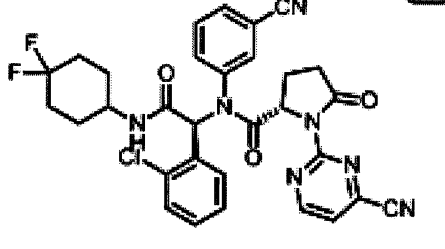
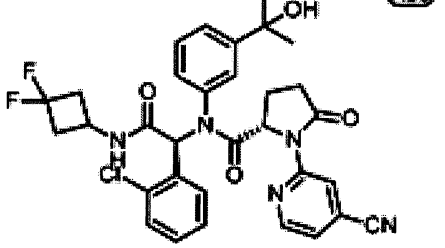
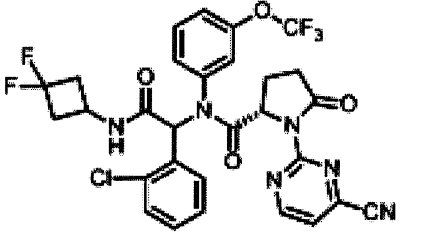
Hợp chất số	Cấu trúc
157	
158	
159	
160	

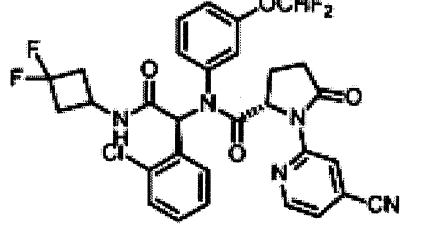
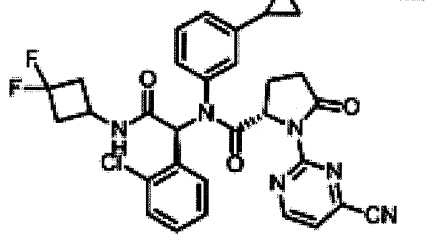
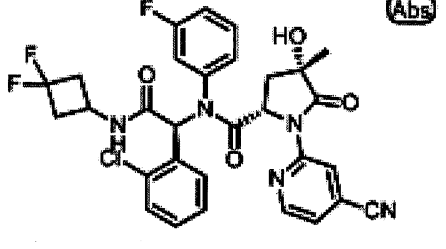
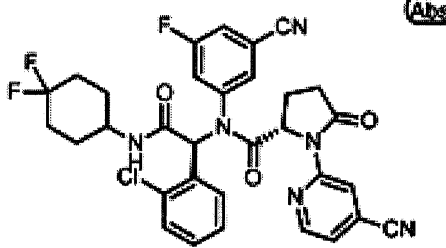
Hợp chất số	Cấu trúc
161	
162	
163	
164	

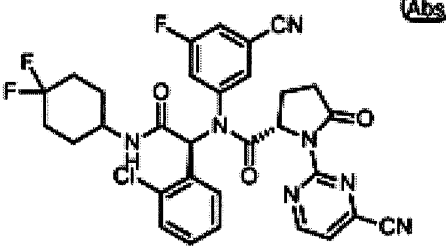
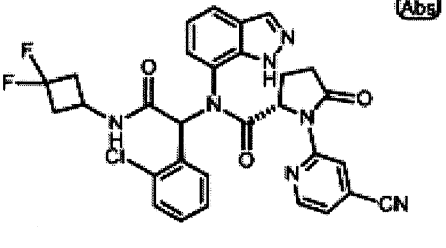
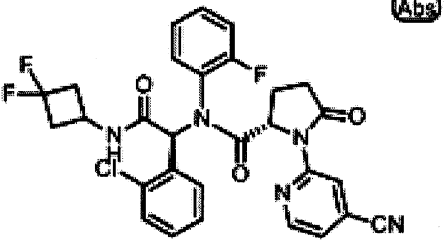
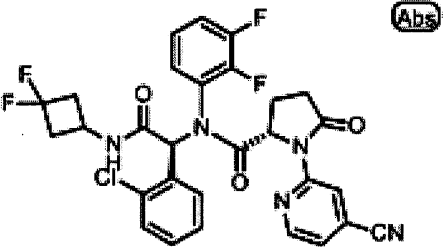
Hợp chất số	Cấu trúc
165	
166	
167	
168	

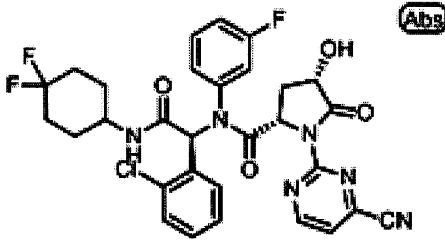
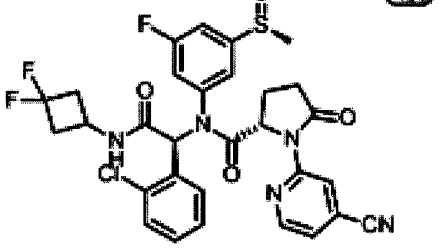
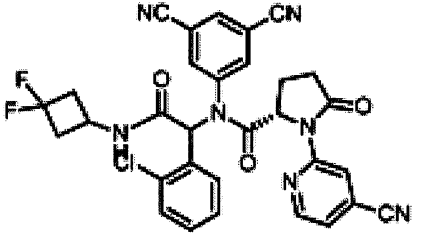
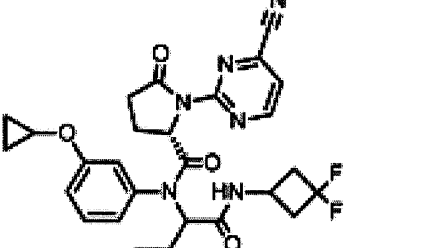
Hợp chất số	Cấu trúc
169	
170	
171	
172	

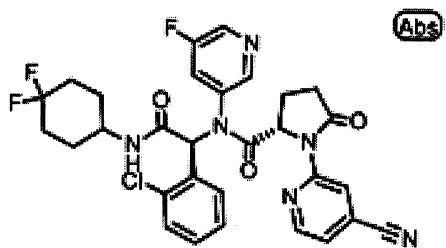
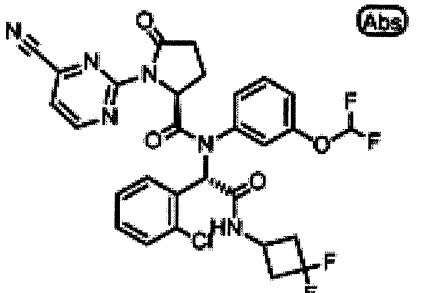
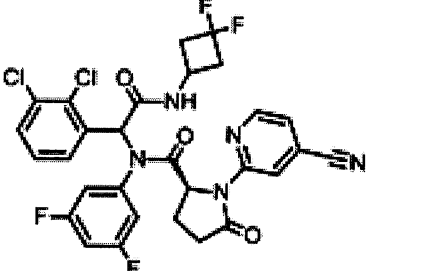
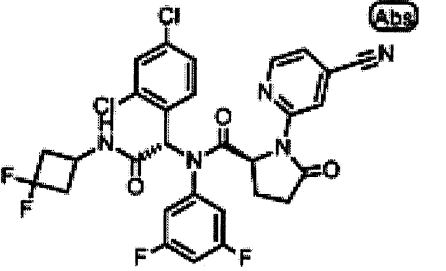
Hợp chất số	Cấu trúc
173	
174	
175	
176	

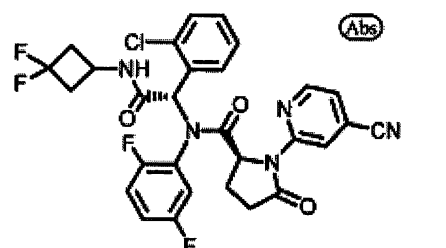
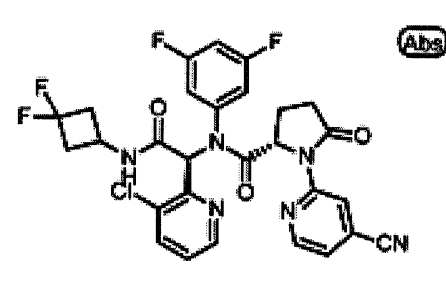
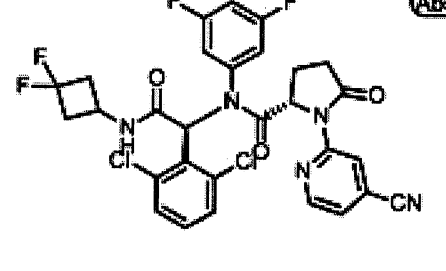
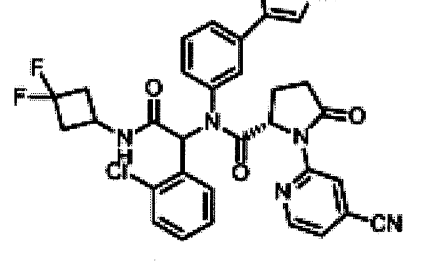
Hợp chất số	Cấu trúc
177	 (Abs)
178	 (Abs)
179	 (Abs)
180	 (Abs)

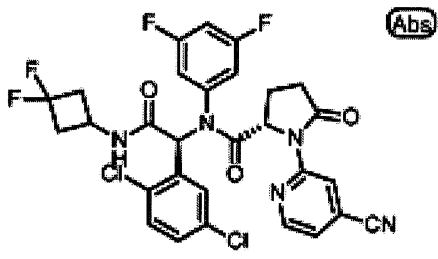
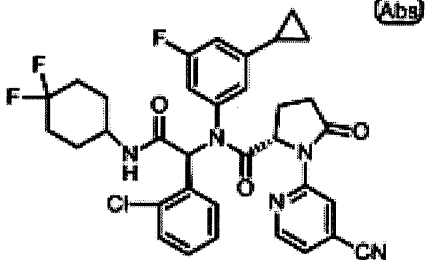
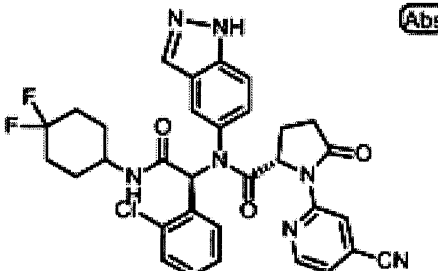
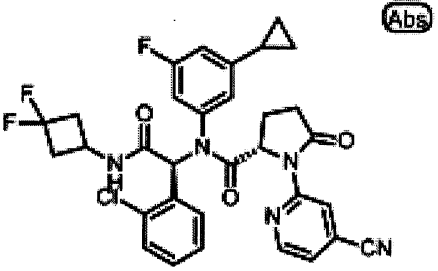
Hợp chất số	Cấu trúc
181	 (Abs)
182	 (Abs)
183	 (Abs)
184	 (Abs)

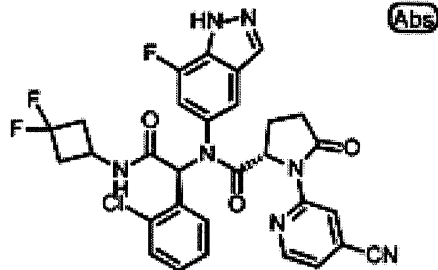
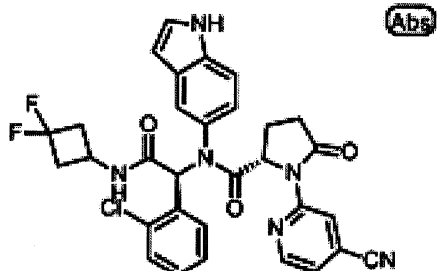
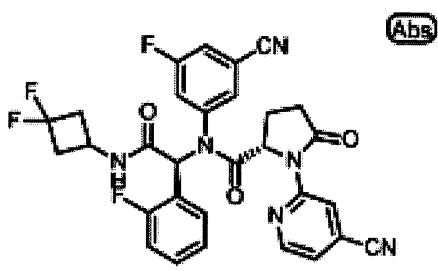
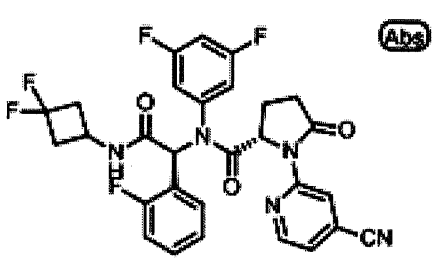
Hợp chất số	Cấu trúc
185	
186	
187	
188	

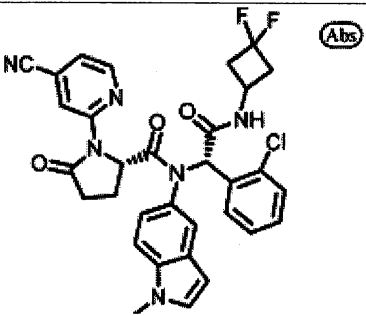
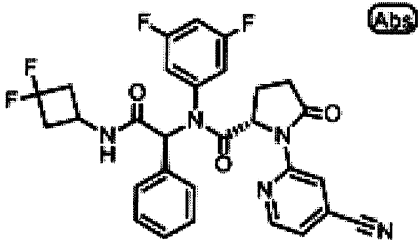
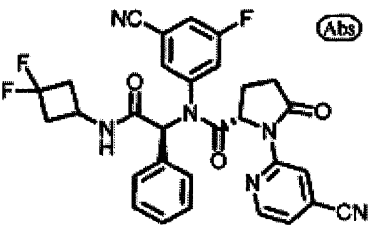
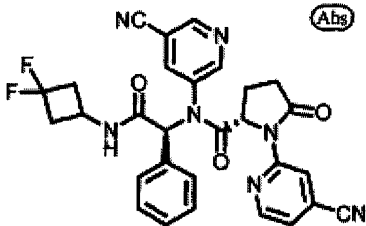
Hợp chất số	Cấu trúc
189	
190	
191	
192	

Hợp chất số	Cấu trúc
193	
194	
195	
196	

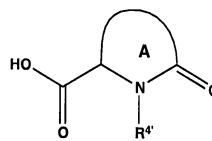
Hợp chất số	Cấu trúc
197	
198	
199	
200	

Hợp chất số	Cấu trúc
201	 (Abs)
202	 (Abs)
203	 (Abs)
204	 (Abs)

Hợp chất số	Cấu trúc
205	 (Abs)
206	 (Abs)
207	 (Abs)
208	 (Abs)

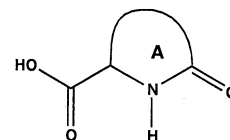
Hợp chất số	Cấu trúc
209	
210	
211	
212	

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế các hợp chất có công thức I hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này, bao

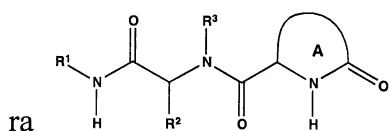


gồm việc cho R^1NC phản ứng với R^2CHO , R^3NH_2 và $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^4 \end{array}$, trong đó R^4 là H hoặc R^4 và R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và vòng A như được xác định trong công thức I hoặc theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một khía cạnh của các phương pháp này, R^4 là alkyl.

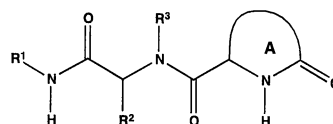
Sáng chế còn đề xuất các phương pháp để tạo ra các hợp chất có công thức I hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này,



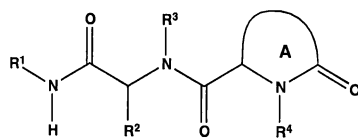
bao gồm bước (1) cho R^1NC phản ứng với R^2CHO , R^3NH_2 và $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{array}$, để tạo



và (2) cho



phản ứng với R^4-



halogenua để tạo ra $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ \text{R}^2 \\ | \\ \text{O} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$; trong đó R⁴ aryl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế; và R¹, R², R³, R⁴ và vòng A như được xác định trong công thức I hoặc theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một khía cạnh của các phương pháp này, R⁴ là aryl hoặc heteroaryl, mỗi nhóm được thế một cách độc lập bằng một đến ba nhóm R⁷. Theo khía cạnh khác của phương pháp nêu trên, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ và vòng A là như được xác định trong phương án bất kỳ nêu trong bản mô tả này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều tâm bất đối xứng và do đó tồn tại ở dạng các chất triệt quang, các hỗn hợp triệt quang, hỗn hợp đồng phân đối ảnh không đều, và hỗn hợp gồm các chất đồng phân, cũng như các chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ hoặc từng chất đồng phân lập thể mà hầu như không chứa chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân lập thể có thể có khác. Thuật ngữ “hầu như không chứa các chất đồng phân lập thể khác” được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là chế phẩm được làm

giàu hợp chất có hóa học lập thể đã chọn ở một hoặc nhiều tâm không đối xứng đã chọn ít nhất khoảng 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%. Thuật ngữ “được làm giàu” có nghĩa là lượng hợp chất có hóa học lập thể đã chọn ở một hoặc nhiều tâm không đối xứng đã chọn ít nhất bằng tỷ lệ phần trăm đã chỉ định của chế phẩm. Các phương pháp để thu nhận hoặc tổng hợp chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân lập thể cụ thể của hợp chất nhất định là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được áp dụng một cách thích hợp đối với các hợp chất cuối cùng hoặc nguyên liệu ban đầu hoặc các chất trung gian.

Theo một phương án, hợp chất được làm giàu chất đồng phân lập thể cụ thể ít nhất khoảng 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%.

Các hợp chất có công thức I, II, II-a, II-a-1, II-b hoặc II-b-1 còn có thể chứa một hoặc nhiều thay thế đồng vị. Ví dụ, H có thể là ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^1H , ^2H (D hoặc đơteri), và ^3H (T hoặc triti); C có thể là ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{12}C , ^{13}C , và ^{14}C ; O có thể là ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{16}O và ^{18}O ; và các đồng vị tương tự. Ví dụ, hợp chất này được làm giàu dạng đồng vị cụ thể của H, C và/hoặc O ít nhất khoảng 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%.

Trừ khi có quy định khác, nếu hợp chất được bộc lộ được gọi tên hoặc được thể hiện bằng cấu trúc mà không nêu cụ thể hóa học lập thể và có một hoặc nhiều tâm không đối xứng, thì cần phải hiểu rằng nó biểu thị tất cả các chất đồng phân lập thể có thể của hợp chất này.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được thể hiện ở nhiều dạng hỗn biến, trong các trường hợp này, sáng chế rõ ràng bao gồm tất cả các dạng hỗn biến của các hợp chất theo sáng chế này, mặc dù chỉ một dạng hỗn biến có thể được thể hiện (ví dụ, việc alkyl hóa hệ vòng có thể xảy ra tại nhiều vị trí, sáng chế rõ ràng bao gồm tất cả các sản phẩm phản ứng này). Tất cả các dạng đồng phân của các hợp chất này rõ ràng được bao gồm trong sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế này có thể được điều chế theo các quy trình bộc lộ chi tiết trong các ví dụ và các phương pháp tương tự khác mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Các hợp chất tạo ra theo sơ đồ bất kỳ trong số các sơ đồ được nêu dưới đây còn có thể được cải biến (ví dụ, thông qua bổ sung các phần tử thế vào vòng, v.v.) để

tạo ra các hợp chất bổ sung. Các hướng điều chế cụ thể này và các hợp chất thể hiện trong bản mô tả này không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế. Tính thích hợp của một nhóm hóa học trong cấu trúc của một hợp chất để dùng trong quy trình tổng hợp của hợp chất khác thuộc phạm vi kiến thức của chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Việc biến nạp hóa học tổng hợp và các phương pháp học về nhóm bảo vệ (bảo vệ và khử bảo vệ) có thể áp dụng trong quy trình tổng hợp các hợp chất thích hợp là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, ví dụ, các phương pháp đã được bộc lộ trong Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene, TW et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L et al., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); và Paquette, L, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) và các phiên bản tiếp theo của chúng.

Các tổ hợp phân tử thể và biến được phác thảo theo sáng chế này chỉ là các tổ hợp tạo ra các hợp chất ổn định.

Có thể là thuận tiện hoặc mong muốn điều chế, tinh chế, và/hoặc xử lý muối tương ứng của hoạt chất, ví dụ, muối được dụng. Các ví dụ về muối được dụng đã được bàn luận đến trong: Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19.

Ví dụ, nếu hợp chất này là anion, hoặc có nhóm chức mà có thể là anion (ví dụ, -COOH có thể là -COO^-), thì muối có thể được tạo ra với cation thích hợp. Các ví dụ về các cation vô cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các ion kim loại kiềm như Na^+ và K^+ , các cation kiềm thổ như Ca^{2+} và Mg^{2+} , và các cation khác như Al^{3+} . Các ví dụ về các cation hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ion amoni (tức là NH_4^+) và các ion amoni được thế (ví dụ, NH_3R^+ , NH_2R^{2+} , NHR^{3+} , NR^{4+}). Các ví dụ về một vài ion amoni được thế thích hợp là các ion thu được từ: etylamin, dietylamín, đixyclohexylamin, trietylamin, butylamin, etylendi amin, etanolamin, dietanolamin, piperazin, benzylamin, phenylbenzylamin, cholin, meglumin, và tromethamin, cũng như axit amin, như lysin và arginin. Ví dụ về ion amoni bậc bốn thông thường là $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Nếu hợp chất là cation, hoặc có nhóm chức mà có thể là cation (ví dụ, -NH_2 có thể là -NH_3^+), thì muối có thể được tạo ra với anion thích hợp. Các ví dụ về anion vô cơ thích

hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các anion thu được từ các axit vô cơ sau: clohydric, bromhydric, iohydric, sulfuric, sulfuro, nitric, nitơ, phosphoric, và phospho.

Các ví dụ về anion hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các anion thu được từ các axit hữu cơ sau: 2-axetyoxybenzoic, axetic, ascorbic, aspartic, benzoic, camphorsulfonic, xinamic, xitric, edetic, etandisulfonic, etansulfonic, fumaric, glucoheptonic, gluconic, glutamic, glycolic, hydroxymaleic, hydroxynaphtalen carboxylic, isethionic, lactic, lactobionic, lauric, maleic, malic, metansulfonic, mucic, oleic, oxalic, palmitic, pamoic, pantothenic, phenylaxetic, phenylsulfonic, propionic, pyruvic, salixylic, stearic, suxinic, sulfanilic, tartaric, toluensulfonic, và valeric. Các ví dụ về anion polyme hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các anion thu được từ các axit polyme sau: axit tanic, carboxymetyl xenluloza.

Trừ khi có quy định khác, việc đề cập đến hợp chất cụ thể còn bao gồm các dạng muối của nó.

Dược phẩm và đường dùng

Các hợp chất được dùng theo các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được bào chế cùng với chất mang dược dụng hoặc tá dược thành các chế phẩm dược dụng trước khi được dùng cho đối tượng. Theo phương án khác, các chế phẩm dược dụng này còn chứa các tác nhân bổ sung điều trị bệnh với lượng hữu hiệu để đạt được tác dụng điều biến bệnh hoặc các triệu chứng của bệnh, kể cả các loại đã được bộc lộ trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “chất mang hoặc tá dược dược dụng” được dùng để chỉ chất mang hoặc tá dược mà có thể cho đối tượng dùng, cùng với hợp chất theo sáng chế, và không phá hủy dược tính của chúng và là không độc khi được dùng với liều đủ để phân phối lượng thích hợp của hợp chất.

Các chất mang, các tá dược và các chất dẫn dược dụng mà có thể được dùng trong các dược phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất trao đổi ion, nhôm oxit, nhôm stearat, lexitin, hệ phân phối thuốc tự nhũ hóa (SEDDS) như d- α -tocopherol polyetylglycol 1000 suxinat, chất hoạt động bề mặt được dùng trong các dạng liều dược phẩm như Tweens hoặc nền polyme phân phối tương tự khác, protein

huyết thanh, như albumin huyết thanh người, chất đệm như phosphat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, hỗn hợp glyxerit bán phần gồm axit béo thực vật no, nước, muối hoặc chất điện ly, như protamin sulfat, đinatri hydrophosphat, kali hydrophosphat, natri clorua, muối kẽm, silic dioxit dạng keo, magie trisilicat, polyvinyl pyrrolidon, các chất trên cơ sở xenluloza, polyetylen glycol, natri carboxymetyl xenluloza, polyacrylat, sáp, polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, polyetylen glycol và mỡ lỏng cừu. Xyclodextrin như α -, β -, và γ -xyclodextrin, hoặc các chất dẫn xuất được cải biến về mặt hóa học như hydroxyalkylxyclodextrin, bao gồm 2- và 3-hydroxypropyl- β -xyclodextrin, hoặc các chất dẫn xuất hòa tan khác cũng có thể được sử dụng theo cách có lợi để làm tăng mức độ phân phối hợp chất có công thức đã được bộc lộ trong bản mô tả này.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, bằng cách xông xịt, qua đường khu trú, qua đường trực tràng, qua đường mũi, qua má, qua đường âm đạo hoặc qua vật chứa cấy ghép, tốt hơn là bằng cách dùng qua đường miệng hoặc dùng bằng cách tiêm. Các dược phẩm theo sáng chế có thể chứa chất mang, tá dược hoặc chất dẫn dược dụng không độc thông thường. Trong một số trường hợp, độ pH của chế phẩm có thể được điều chỉnh bằng axit, bazơ hoặc dung dịch đệm dược dụng để nâng cao độ ổn định của hợp chất được bào chế hoặc dạng phân phối của nó. Thuật ngữ ngoài đường tiêu hóa được dùng trong bản mô tả này bao gồm dưới da, trong da, qua đường tĩnh mạch, tiêm bắp, trong khớp, trong động mạch, trong hoạt dịch, trong xương ức, nội tủy mạc, trong vết thương và trong sọ tiêm hoặc các kỹ thuật truyền.

Các dược phẩm có thể ở dạng chế phẩm vô trùng để tiêm, ví dụ, ở dạng huyền phù nước hoặc dầu vô trùng để tiêm. Huyền phù này có thể được bào chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách sử dụng tác nhân thấm ướt hoặc tác nhân phân tán thích hợp (ví dụ, Tween 80) và tác nhân tạo huyền phù. Dược phẩm vô trùng để tiêm còn có thể là dung dịch hoặc huyền phù vô trùng để tiêm trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc được chấp nhận để dùng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, ở dạng dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các chất dẫn và các dung môi chấp nhận được mà có thể sử dụng được có manitol, nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu vô trùng không bay hơi thường được dùng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Nhằm mục đích này, dầu nhẹ không bay hơi bất kỳ có thể được sử dụng

bao gồm monoglyxerit hoặc diglyxerit tổng hợp. Các axit béo, như axit oleic và chất dẫn xuất glyxerit của nó, có thể được dùng để bào chế thuốc tiêm, như dầu tự nhiên được dụng, như dầu oliu hoặc dầu thầu dầu, đặc biệt là ở các dạng đã được polyoxyetyl hóa của chúng. Dung dịch hoặc huyền phù trong dầu này còn có thể chứa chất pha loãng hoặc chất phân tán là rượu mạch dài, hoặc carboxymetyl xenluloza hoặc tác nhân phân tán tương tự mà thường được dùng để bào chế các dạng liều được phẩm như nhũ tương và hoặc các loại huyền phù. Các chất hoạt động bề mặt khác thường được dùng như Tween hoặc Span và/hoặc các tác nhân nhũ hóa tương tự khác hoặc các chất tăng cường độ sinh khả dụng mà thường được dùng để bào chế các dạng liều được phẩm rắn, lỏng, hoặc các dạng liều khác còn có thể được sử dụng cho mục đích bào chế.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng ở dạng liều bất kỳ chấp nhận được qua đường miệng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nang, viên nén, nhũ tương và huyền phù nước, dịch phân tán và dung dịch. Trong trường hợp của viên nén để dùng qua đường miệng, chất mang mà thường được sử dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô. Tác nhân làm trơn, như magie stearat, cũng thường được bổ sung vào. Để dùng qua đường miệng ở dạng viên nang, chất pha loãng hữu dụng bao gồm lactoza và làm khô tinh bột ngô. Nếu huyền phù nước và/hoặc nhũ tương được dùng qua đường miệng, hoạt chất có thể được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong dầu pha được kết hợp với tác nhân nhũ hóa và/hoặc tác nhân tạo huyền phù. Nếu muốn, một số chất tạo ngọt và/hoặc chất điều vị và/hoặc tác nhân tạo màu có thể được bổ sung vào.

Các dược phẩm theo sáng chế còn có thể được dùng ở dạng viên đặt hậu môn để dùng qua đường trực tràng. Các dược phẩm này có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế với tá dược thích hợp không kích ứng mà là rắn ở nhiệt độ trong phòng nhưng lại là lỏng ở nhiệt độ trong trực tràng và do đó sẽ tan chảy trong trực tràng để giải phóng hoạt chất. Các nguyên liệu này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bơ cacao, sáp ong và polyetylen glycol.

Việc dùng theo cách khu trú các dược phẩm theo sáng chế là hữu dụng nếu việc điều trị mong muốn là vùng hoặc bộ phận dễ tiếp cận bằng cách dùng khu trú. Để dùng khu trú lên da, dược phẩm cần được bào chế với dầu bôi thích hợp chứa hoạt chất được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong chất mang. Các chất mang để dùng khu trú hợp

chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu khoáng, dầu mỏ lỏng, dầu mỏ trắng, propylen glycol, hợp chất polyoxyetylen polyoxypropylen, sáp nhũ hóa và nước. Theo cách khác, dược phẩm có thể được bào chế với nước xúc hoặc kem bôi thích hợp chứa hoạt chất được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong chất mang với tác nhân nhũ hóa thích hợp. Chất mang thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu khoáng, sorbitan monostearat, polysorbate 60, sáp xetyl este, rượu xeterarylic, 2-octyldodecanol, rượu benzylic và nước. Các dược phẩm theo sáng chế còn có thể được dùng khu trú lên đường tiêu hóa dưới nhờ dược phẩm đặt hậu môn hoặc ở dạng chế phẩm thích hợp để thụt. Cao dán khu trú qua da cũng được bao gồm trong sáng chế.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng bằng sol khí qua đường mũi hoặc xông/khí dung. Các dược phẩm này được bào chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm và có thể được bào chế ở dạng dung dịch trong nước muối, sử dụng rượu benzylic hoặc chất bảo quản thích hợp khác, chất thúc đẩy hấp thụ để nâng cao độ sinh khả dụng, florua cacbon, và/hoặc chất hòa tan hoặc chất phân tán khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Nếu dược phẩm theo sáng chế chứa tổ hợp hợp chất có công thức đã bộc lộ trong bản mô tả này và một hoặc nhiều tác nhân điều trị bệnh hoặc phòng bệnh bổ sung, thì cả hợp chất này và tác nhân bổ sung cần có mặt ở mức liều lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 100%, và tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 5% đến 95% liều lượng thường được dùng theo phác đồ điều trị đơn. Các tác nhân bổ sung có thể được dùng riêng rẽ, là một phần của phác đồ nhiều liều, từ các hợp chất theo sáng chế. Theo cách khác, các tác nhân mà có thể là một phần của dạng liều đơn, được trộn cùng với các hợp chất theo sáng chế trong một dược phẩm.

Các hợp chất theo sáng chế này có thể được dùng, ví dụ, bằng cách tiêm, qua đường tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong khoang màng bụng, tiêm bắp, hoặc dưới da; hoặc qua đường miệng, qua má, qua đường mũi, qua màng nhầy, qua đường khu trú, trong dược phẩm dùng cho mắt, hoặc bằng cách xông, với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,5mg/kg đến 100mg/kg thể trọng, theo cách khác liều lượng nằm trong khoảng từ 1mg/liều và 1000mg/liều, từ 4 giờ đến 120 giờ một lần, hoặc theo các yêu cầu của thuốc cụ thể. Các phương pháp theo sáng chế dự tính dùng hợp chất hoặc dược phẩm chứa hợp chất này với lượng hữu hiệu để đạt được tác dụng mong muốn hoặc tác dụng đã

nêu. Nói chung, các dược phẩm theo sáng chế sẽ được dùng từ 1 đến 6 lần mỗi ngày hoặc theo cách khác, ở dạng truyền liên tục. Cách dùng này có thể được dùng cho việc điều trị mạn tính hoặc điều trị cấp tính. Lượng hoạt chất mà có thể được kết hợp với nguyên liệu chất mang để tạo ra dạng liều đơn thay đổi tùy theo vật chủ được điều trị bệnh và cách dùng cụ thể. Chế phẩm thông thường sẽ chứa 5% đến 95% hoạt chất (trọng lượng). Theo cách khác, các chế phẩm này chứa 20% đến 80% hoạt chất.

Liều lượng thấp hơn hoặc liều lượng cao hơn liều lượng nêu trên có thể là cần thiết. Liều lượng và các phác đồ điều trị cụ thể đối với đối tượng cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều loại yếu tố, bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, lứa tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe chung, giới tính, chế độ dinh dưỡng, thời gian dùng thuốc, tốc độ bài tiết, kết hợp thuốc, mức độ nghiêm trọng và tiến triển của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc các triệu chứng, khuynh hướng của đối tượng đối với bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc các triệu chứng, và quyết định của thầy thuốc điều trị.

Sau khi tình trạng của đối tượng đã được cải thiện, hợp chất, dược phẩm hoặc tổ hợp theo sáng chế có thể được dùng với liều duy trì, nếu cần thiết. Sau đó, liều lượng hoặc tần suất dùng, hoặc cả hai, có thể giảm, theo các triệu chứng, đến mức tình trạng cải thiện được duy trì khi các triệu chứng thuyên giảm đến mức mong muốn. Tuy nhiên, đối tượng có thể cần điều trị không liên tục về lâu dài khi tái phát các triệu chứng của bệnh.

Các dược phẩm nêu trên chứa hợp chất có công thức I, II, II-a, II-a-1, II-b, hoặc II-b-1 hoặc hợp chất đã được bộc lộ theo phương án bất kỳ trong số các phương án của sáng chế, có thể còn chứa dược chất khác hữu dụng để điều trị bệnh ung thư.

Phương pháp sử dụng

Sáng chế đề xuất các hợp chất và chế phẩm để sử dụng trong việc ức chế hoạt tính IDH1 hoặc IDH2 đột biến, trong đó việc ức chế này gồm bước cho đối tượng có nhu cầu điều trị tiếp xúc với hợp chất (kể cả các chất hỗ biến và/hoặc các dạng đồng vị của nó) có công thức cấu trúc I, II, II-a, II-a-1, II-b, hoặc II-b-1 hoặc hợp chất đã được bộc lộ theo phương án bất kỳ trong số các phương án của sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó. Theo một phương án, bệnh ung thư cần được điều trị được đặc trưng bởi alen đột biến của IDH1 hoặc IDH2, trong đó đột biến ở IDH1 hoặc IDH2 dẫn đến khả năng mới của enzym trong việc xúc tác quá trình phụ thuộc vào NAPH khử α -ketoglutarat thành R(-)-

2-hydroxyglutarat ở đối tượng. Theo một khía cạnh của phương án này, IDH1 thể đột biến có đột biến R132X. Theo một khía cạnh của phương án này, đột biến R132X được chọn từ R132H, R132C, R132L, R132V, R132S và R132G. Theo khía cạnh khác, đột biến R132X là R132H hoặc R132C. Theo khía cạnh khác nữa, đột biến R132X là R132H.

Sáng chế còn đề xuất các hợp chất và chế phẩm để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH1, trong đó việc điều trị này bao gồm bước cho đối tượng có nhu cầu điều trị dùng (a) hợp chất có công thức I, II, II-a, II-a-1, II-b, hoặc II-b-1, hoặc hợp chất đã được bộc lộ theo phương án bất kỳ trong số các phương án của sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, hoặc (b) dược phẩm chứa (a) và chất mang được dụng.

Theo một phương án, bệnh ung thư cần được điều trị được đặc trưng bởi alen đột biến của IDH1, trong đó đột biến ở IDH1 dẫn đến khả năng mới của enzym trong việc xúc tác quá trình khử α -ketoglutarat phụ thuộc vào NAPH thành *R*(-)-2-hydroxyglutarat ở bệnh nhân. Theo một khía cạnh của phương án này, đột biến ở IDH1 là đột biến R132X. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến R132X được chọn từ R132H, R132C, R132L, R132V, R132S và R132G. Theo khía cạnh khác, đột biến R132X là R132H hoặc R132C. Bệnh ung thư có thể được phân tích bằng cách xác định trình tự của mẫu tế bào để xác định sự có mặt và bản chất cụ thể của (ví dụ, axit amin đã thay đổi có mặt ở) đột biến tại axit amin 132 của IDH1.

Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, các tác giả sáng chế tin rằng các alen đột biến của IDH1, trong đó đột biến ở IDH1 dẫn đến khả năng mới của enzym trong việc xúc tác quá trình khử α -ketoglutarat phụ thuộc vào NAPH thành *R*(-)-2-hydroxyglutarat, và cụ thể là đột biến R132H của IDH1, đặc trưng cho phân nhóm của tất cả các loại của các bệnh ung thư, không liên quan đến bản chất tế bào hay vị trí của chúng trong cơ thể. Do đó, các hợp chất và các phương pháp theo sáng chế là hữu dụng để điều trị loại bệnh ung thư bất kỳ mà đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH1 mang lại hoạt tính đó và cụ thể là đột biến R132H hoặc R132C của IDH1.

Theo một khía cạnh của phương án này, hiệu quả của việc điều trị bệnh ung thư được theo dõi bằng cách đo lượng 2HG ở đối tượng. Thông thường, lượng 2HG được đo

trước khi điều trị, theo đó hiện tượng tăng nồng độ là chỉ báo về việc sử dụng hợp chất có công thức I, II, II-a, II-a-1, II-b, hoặc II-b-1 hoặc hợp chất đã được bộc lộ theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này để điều trị bệnh ung thư. Một khi nồng độ cao đã được thiết lập, thì nồng độ của 2HG được xác định trong quá trình và/hoặc sau khi kết thúc việc điều trị để xác lập hiệu quả. Theo các phương án nhất định, nồng độ của 2HG chỉ được xác định trong quá trình và/hoặc sau khi kết thúc việc điều trị. Hiện tượng giảm nồng độ 2HG trong quá trình điều trị và sau khi điều trị là dấu hiệu chỉ báo về hiệu quả. Tương tự, việc xác định được rằng nồng độ 2HG không tăng trong quá trình hoặc sau khi điều trị cũng là dấu hiệu chỉ báo về hiệu quả. Nói chung, các số đo về 2HG này sẽ được sử dụng cùng với các cách khác xác định hiệu quả của việc điều trị bệnh ung thư, như giảm số lượng và kích thước của các loại u và/hoặc tổn thương khác kèm theo bệnh ung thư, cải thiện tình trạng sức khỏe chung đối tượng, và thay đổi về các chất đánh dấu sinh học khác mà liên quan đến hiệu quả điều trị bệnh ung thư.

2HG có thể được dò thấy trong mẫu theo phương pháp LC/MS. Mẫu này được trộn theo tỷ lệ 80:20 với metanol, và được ly tâm với tốc độ 3.000 vòng/phút trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 4 độ Bách phân. Dịch nổi tạo ra có thể được gom và bảo quản ở -80 độ Bách phân trước khi phân tích theo phương pháp LC-MS/MS để đánh giá nồng độ của 2-hydroxyglutarat. Nhiều cách tách theo phương pháp sắc ký lỏng (LC) có thể được áp dụng. Mỗi phương pháp có thể được liên hợp theo ion hóa phun điện tử âm (ESI, -3,0kV) với quang phổ kế khối tam-tứ cực vận hành theo cách theo dõi đa phản ứng (multiple reaction monitoring - MRM), trong đó các thông số MS đã được tối ưu hóa trên dung dịch chuẩn chứa chất chuyển hóa đã ngậm. Các chất chuyển hóa có thể được tách theo phương pháp sắc ký đảo pha bằng cách sử dụng 10mM tributyl-amin làm tác nhân ghép đôi ion trong pha động nước, theo biến thể của phương pháp đã được thông báo trước đây (Luo *et al.* *J Chromatogr A* 1147, 153-64, 2007). Một phương pháp cho phép phân giải các chất chuyển hóa TCA: t = 0, 50% B; t = 5, 95% B; t = 7, 95% B; t = 8, 0% B, trong đó B là pha động hữu cơ 100% metanol. Phương pháp khác là đặc hiệu đối với 2-hydroxyglutarat, chạy gradien tuyến tính nhanh từ 50% đến 95% B (chất đệm được xác định như đã nêu trên) trong thời gian 5 phút. Synergi Hydro-RP, 100mm × 2mm, cỡ hạt 2,1µm (Phenomenex) có thể được dùng làm cột, như nêu trên. Các chất chuyển hóa có thể được định lượng bằng cách so sánh diện tích pic với chuẩn chuyển hóa tinh khiết ở

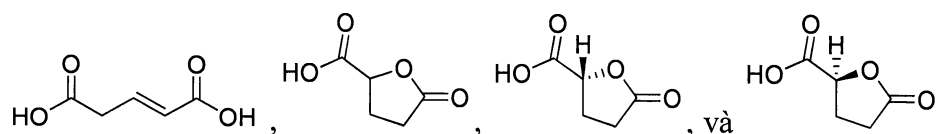
nồng độ đã biết. Các nghiên cứu thử nghiệm dòng chuyển hóa từ ^{13}C -glutamin có thể được thực hiện như đã được mô tả, ví dụ, trong: Munger *et al.* Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

Theo một phương án, 2HG được đánh giá một cách trực tiếp.

Theo phương án khác, chất dẫn xuất của 2HG tạo thành trong quy trình thực hiện phương pháp phân tích được đánh giá. Ví dụ, chất dẫn xuất này có thể là chất dẫn xuất tạo ra trong quá trình phân tích MS. Các chất dẫn xuất có thể bao gồm muối cộng, ví dụ, chất cộng Na, biến thể hydrat hóa, hoặc biến thể hydrat hóa mà đồng thời là muối cộng, ví dụ, chất cộng Na, ví dụ, như được tạo ra trong phân tích MS.

Theo phương án khác, chất dẫn xuất chuyển hóa của 2HG được đánh giá. Các ví dụ bao gồm các loại mà được tạo ra hoặc nâng lên, hoặc khử, là kết quả của sự có mặt của 2HG, như glutarat hoặc glutamat mà có liên quan đến 2HG, ví dụ, R-2HG.

Các chất dẫn xuất 2HG làm ví dụ bao gồm các chất dẫn xuất đã được loại nước như các hợp chất có công thức dưới đây hoặc muối cộng của chúng:



Theo một phương án, bệnh ung thư là khối u trong đó ít nhất 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% hoặc 90% tế bào của khối u mang đột biến IDH1, và cụ thể là đột biến R132H hoặc R132C của IDH1, tại thời điểm chẩn đoán hoặc thời điểm điều trị.

Đã biết rằng đột biến R132X của IDH1 xảy ra ở một số loại bệnh ung thư như nêu trong Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2. Đột biến IDH liên quan đến một số bệnh ung thư

Loại bệnh ung thư	Đột biến R132X ở IDH1	Loại khối u
u não	R132H	u nguyên phát
	R132C	u nguyên phát
	R132S	u nguyên phát

	R132G	u nguyên phát
	R132L	u nguyên phát
	R132V	u nguyên phát
sacôm sợi	R132C	dòng tế bào sacôm sợi HT1080
Bệnh bạch cầu thể tủy cấp tính (AML)	R132H	u nguyên phát
	R132G	u nguyên phát
	R132C	u nguyên phát
Bệnh ung thư tiền liệt tuyến	R132H	u nguyên phát
	R132C	u nguyên phát
Bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL)	R132C	u nguyên phát
u cận hạch	R132C	u nguyên phát

Các đột biến R132H ở IDH1 đã được xác định ở u nguyên bào đệm, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, sacôm, u hắc tố, bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, bệnh ung thư biểu mô đường mật, bệnh ung thư sụn ác tính, hội chứng loạn sản tủy (MDS), khối u tân tạo tăng sinh tủy (MPN), bệnh ung thư ruột, và u bạch huyết không là thể Hodgkin miễn dịch mạch (NHL). Do đó, theo một phương án, các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này được dùng để điều trị u thần kinh đệm (u nguyên bào đệm), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, sacôm, u hắc tố, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC) hoặc bệnh ung thư biểu mô đường mật, bệnh ung thư sụn ác tính, hội chứng loạn sản tủy (MDS), khối u tân tạo tăng sinh tủy (MPN), bệnh ung thư ruột, hoặc u bạch huyết không là thể Hodgkin miễn dịch mạch (NHL) ở bệnh nhân.

Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư được chọn từ các bệnh ung thư liệt kê trong Bảng 2, và đột biến R132X ở IDH là một hoặc nhiều đột biến R132X ở IDH1 liệt kê trong Bảng 2 cho loại bệnh ung thư cụ thể.

Các phương pháp điều trị bệnh được bộc lộ trong bản mô tả này còn có thể bao gồm các bước đánh giá khác nhau trước khi và/hoặc sau khi điều trị bệnh bằng hợp chất có công thức I, II, II-a, II-a-1, II-b, hoặc II-b-1 hoặc hợp chất đã được bộc lộ theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một phương án, trước khi và/hoặc sau khi điều trị bệnh bằng hợp chất có công thức cấu trúc I, II, II-a, II-a-1, II-b, hoặc II-b-1 hoặc hợp chất đã được bộc lộ theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này, phương pháp còn bao gồm bước đánh giá mức độ sinh trưởng, kích thước, cân nặng, mức độ xâm lấn, giai đoạn và/hoặc kiểu hình khác của bệnh ung thư.

Theo một phương án, trước khi và/hoặc sau khi điều trị bệnh bằng hợp chất có công thức I, II, II-a, II-a-1, II-b, hoặc II-b-1 hoặc hợp chất đã được bộc lộ theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này, phương pháp còn bao gồm bước đánh giá kiểu di truyền IDH1 của bệnh ung thư. Điều này có thể đạt được theo các phương pháp thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này, như xác định trình tự ADN, phân tích miễn dịch, và/hoặc đánh giá sự có mặt, mức độ phân phối hoặc nồng độ của 2HG.

Theo một phương án, trước khi và/hoặc sau khi điều trị bệnh bằng hợp chất có công thức I, II, II-a, II-a-1, II-b, hoặc II-b-1 hoặc hợp chất đã được bộc lộ theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này, phương pháp còn bao gồm bước xác định nồng độ 2HG ở đối tượng. Điều này có thể đạt được theo phân tích quang phổ, ví dụ, phân tích trên cơ sở cộng hưởng từ, ví dụ, đo MRI và/hoặc đo MRS, phân tích mẫu dịch thể, như phân tích huyết thanh hoặc phân tích dịch tủy, hoặc theo phân tích chất liệu phẫu thuật, ví dụ, theo phương pháp phổ khối.

Điều trị kết hợp

Theo một số phương án, các điều trị được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm bước bổ sung áp dụng đồng thời phép điều trị thứ hai cho đối tượng có nhu cầu điều trị, ví dụ, tác nhân bổ sung điều trị bệnh ung thư hoặc việc điều trị bệnh ung thư bổ sung. Các tác nhân bổ sung điều trị bệnh ung thư làm ví dụ bao gồm, ví dụ, hóa học trị liệu, điều trị hướng đích, điều trị bằng kháng thể, phép điều trị miễn dịch, và điều trị hormon.

Các cách điều trị bệnh ung thư bổ sung bao gồm, ví dụ: phẫu thuật, và điều trị bằng phóng xạ. Các ví dụ về từng cách điều trị này được nêu dưới đây.

Thuật ngữ “dùng đồng thời” được dùng trong bản mô tả này liên quan đến các tác nhân bổ sung điều trị bệnh ung thư có nghĩa là tác nhân bổ sung điều trị bệnh ung thư có thể được dùng cùng với hợp chất theo sáng chế ở dạng một phần của một dạng liều (như được phẩm theo sáng chế chứa hợp chất theo sáng chế và tác nhân điều trị bệnh thứ hai như nêu trên) hoặc ở dạng đa liều riêng rẽ. Theo cách khác, tác nhân bổ sung điều trị bệnh ung thư có thể được dùng trước khi, lần lượt, hoặc sau khi dùng hợp chất theo sáng chế. Trong các phép điều trị kết hợp này, cả hợp chất theo sáng chế và (các) tác nhân điều trị bệnh thứ hai được dùng theo các phương pháp thông thường. Việc cho đối tượng dùng được phẩm theo sáng chế, chứa cả hợp chất theo sáng chế và tác nhân điều trị bệnh thứ hai, không loại trừ việc cho đối tượng này dùng riêng chính tác nhân điều trị bệnh đó, tác nhân điều trị bệnh thứ hai bất kỳ khác hoặc hợp chất bất kỳ theo sáng chế tại thời điểm khác trong quá trình điều trị bệnh. Thuật ngữ “dùng đồng thời” được dùng trong bản mô tả này liên quan đến việc điều trị bệnh ung thư bổ sung có nghĩa là việc điều trị bổ sung đối với bệnh ung thư có thể xảy ra trước khi, lần lượt, đồng thời với hoặc sau khi dùng hợp chất theo sáng chế.

Theo một số phương án, tác nhân bổ sung điều trị bệnh ung thư là tác nhân hóa trị liệu. Các ví dụ về tác nhân hóa trị liệu được dùng trong việc điều trị bệnh ung thư bao gồm, ví dụ, chất chống chuyển hóa (ví dụ, các chất dẫn xuất của axit folic, purin, và pyrimidin), tác nhân alkyl hóa (ví dụ, nitơ mù tạt, nitrosoure, platin, alkyl sulfonat, hydrazin, triazen, aziridin, chất độc tác dụng vào vùng thoi của nhiễm sắc thể, tác nhân độc tế bào, chất ức chế topoisomeraza và các chất khác) và tác nhân hypometyl hóa (ví dụ, dexitabin (5-aza-deoxyxytidin), zebularin, isothioxyanat, azaxitidin (5-azaxytidin, 5-flo-2'-deoxyxytidin, 5,6-dihydro-5-azaxytidin và các chất khác). Các tác nhân làm ví dụ bao gồm Aclarubixin, Actinomyxin, Alitretinoin, Altretamin, Aminopterin, axit aminolevulinic, Amrubixin, Amsacrin, Anagrelide, arsen trioxit, Asparaginaza, Atrasentan, Belotecan, Bexaroten, bendamustin, Bleomycin, Bortezomib, Busulfan, Camptothecin, Capexitabin, Carboplatin, Carboquon, Carmofur, Carmustin, Celecoxib, Clorambuxil, Chlormethine, Cisplatin, Cladribine, Clofarabin, Crisantaspase,

Xyclophosphamit, Xytarabin, Dacarbazin, Dactinomycin, Daunorubixin, Dexitabin, Demecolxin, Doxetaxel, Doxorubixin, Efaproxiral, Elesclomol, Elsamitrucin, Enoxitabin, Epirubixin, Estramustin, Etoglucid, Etoposit, Floxuridin, Fludarabin, Floraxil (5FU), Fotemustin, Gemxitabin, vật cấy dưới da Gliadel, Hydroxycarbamit, Hydroxyurê, Idarubixin, Ifosfamid, Irinotecan, Irofulven, Ixabepilon, Larotaxel, Leucovorin, Liposomal doxorubixin, Liposomal daunorubixin, Lonidamin, Lomustin, Lucanthone, Mannosulfan, Masoprocol, Melphalan, Mercaptopurin, Mesna, Metotrexat, Metyl aminolevulinat, Mitobronitol, Mitoguazon, Mitotan, Mitomyxin, Mitoxantron, Nedaplatin, Nimustin, Oblimersen, Omacetaxine, Ortataxel, Oxaliplatin, Paclitaxel, Pegaspargase, Pemetxed, Pentostatin, Pirarubixin, Pixantrone, Plicamycin, Porfimer natri, Prednimustin, Procarbazin, Raltitrexed, Ranimustin, Rubitecan, Sapaxitabin, Semustin, Sitimagene ceradenovec, Strataplatin, Streptozoxin, Talaporfin, Tegafururaxil, Temoporfin, Temozolomide, Teniposit, Tesetaxel, Testolacton, Tetranitrat, Thiotepa, Tiazofurine, Tioguanin, Tipifarnib, Topotecan, Trabectedin, Triaziquon, Trietylenmelamin, Triplatin, Tretinoin, Treosulfan, Trofosfamid, Uramustin, Valrubixin, Verteporfin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinflunine, Vinorelbin, Vorinostat, Zorubixin, và tác nhân kìm hãm tế bào hoặc tác nhân độc tế bào khác được liệt kê trong bản mô tả này.

Vì một số thuốc cùng với nhau có tác dụng tốt hơn riêng lẻ, nên hai hoặc nhiều thuốc thường được dùng tại cùng một thời điểm. Thông thường, hai hoặc nhiều tác nhân hóa trị liệu được dùng làm phương pháp hóa trị liệu kết hợp.

Theo một số phương án, tác nhân bổ sung điều trị bệnh ung thư là tác nhân biệt hóa. Các tác nhân biệt hóa này bao gồm retinoit (như axit tất cả-trans-retinoic (ATRA), axit 9-cis retinoic, axit 13-cis-retinoic (13-cRA) và 4-hydroxy-phenretinamid (4-HPR)); arsen trioxit; chất ức chế histon deacetylaza HDAC (như azacytidin (Vidaza) và butyrat (ví dụ, natri phenylbutyrat)); hợp chất phân cực lai (như hexametylen bisaxetamid ((HMBA)); vitamin D; và xytokin (như yếu tố kích thích khuẩn lạc bao gồm G-CSF và GM-CSF, và interferon).

Theo một số phương án, tác nhân bổ sung điều trị bệnh ung thư là tác nhân điều trị đích. Điều trị đích là việc sử dụng các tác nhân đặc hiệu với các protein điều biến giảm

của tế bào ung thư. Các thuốc của phép điều trị đích bằng phân tử nhỏ thường là các chất ức chế của miền enzym trên protein đột biến, protein biểu hiện quá mức, protein tới hạn theo cách khác trong tế bào ung thư. Các ví dụ nổi bật là các chất ức chế tyrosin kinaza như Axitinib, Bosutinib, Cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, Lestaurtinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib, và Vandetanib, và cả các chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin như Alvocidib và Seliciclib. Điều trị bằng kháng thể đơn dòng là cách khác, trong đó tác nhân điều trị bệnh là kháng thể mà liên kết đặc hiệu với protein trên bề mặt của tế bào ung thư. Các ví dụ bao gồm kháng thể kháng-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®) thường được dùng đối với bệnh ung thư vú, và kháng thể kháng CD20 rituximab và Tositumomab thường được dùng đối với nhiều loại khối u ác tính tế bào B. Các kháng thể làm ví dụ khác bao gồm Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab, và Gemtuzumab. Các protein dung hợp làm ví dụ bao gồm Aflibercept và Denileukin diftitox. Theo một số phương án, điều trị đích có thể được áp dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế này, ví dụ, biguanit như metformin hoặc phenformin, tốt hơn là phenformin.

Điều trị đích còn có thể bao gồm các peptit nhỏ làm “các thiết bị về nhà” mà có thể liên kết với thụ thể bề mặt tế bào hoặc ảnh hưởng đến nền ngoại bào xung quanh khối u. Các đồng vị phóng xạ mà được gắn vào các peptit này (ví dụ, RGD) cuối cùng sẽ diệt tế bào ung thư nếu nuclit này phân rã trong vùng lân cận của tế bào. Ví dụ về cách điều trị này bao gồm BEXXAR®.

Theo một số phương án, tác nhân bổ sung điều trị bệnh ung thư là tác nhân điều trị miễn dịch. Bệnh ung thư phép điều trị miễn dịch để chỉ cách điều trị đa dạng được thiết kế để khiến hệ miễn dịch của chính đối tượng chống lại khối u. Các phương pháp hiện nay để tạo ra đáp ứng miễn dịch chống lại các loại u bao gồm phép điều trị miễn dịch BCG trong túi đối với bệnh ung thư bàng quang bề mặt, và việc sử dụng các interferon và các xytokin khác để gây đáp ứng miễn dịch ở các đối tượng mắc bệnh ung thư biểu mô tế bào thận và u hắc tố.

Cấy tế bào gốc sinh huyết dị sinh có thể được xem xét là một dạng của phép điều trị miễn dịch, vì các tế bào miễn dịch của người cho thường tấn công khối u với tác dụng

vật ghép-chống-khối u. Theo một số phương án, các tác nhân điều trị miễn dịch có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế.

Theo một số phương án, tác nhân bổ sung điều trị bệnh ung thư là tác nhân điều trị hormon. Sự phát triển của một số bệnh ung thư có thể được ức chế bằng cách cung cấp hoặc phong bế một số hormon. Các ví dụ thông thường về các loại u nhạy đối với hormon bao gồm một số loại bệnh ung thư vú và bệnh ung thư tuyến tiền liệt nhất định. Loại bỏ hoặc phong bế estrogen hoặc testosterone thường là điều trị bổ sung quan trọng. Đối với một số bệnh ung thư, việc dùng các chất chủ vận hormon, như progestogen có thể có lợi về mặt điều trị. Theo một số phương án, các tác nhân điều trị hormon có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất hoặc chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này.

Các cách thức bổ sung để điều trị bệnh có thể khác bao gồm imatinib, điều trị gen, peptit và vaccin tế bào đuôi gai, độc tố tổng hợp chứa clo, và thuốc đã được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ và các kháng thể.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tên hóa học của mỗi hợp chất được mô tả dưới đây được tạo ra theo phần mềm ChemBioOffice.

DCM = diclometan

TEA = trietylamin

DPPA = diphenylphosphoryl azit

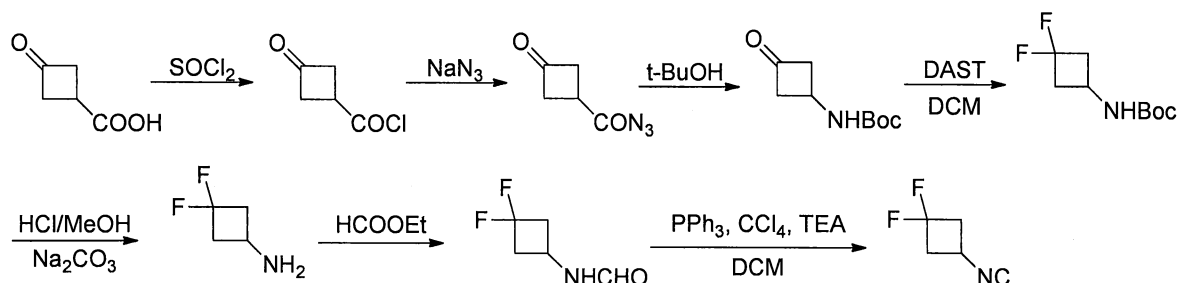
TFA = axit trifloaxetic

DIPEA = *N,N*-diisopropyletylamin

TFAA = trifloaxetic anhydrit

Các quy trình chung để điều chế 1,1-diflo-3-isoxyanocyclobutan

Phương pháp A:



Bước A: Tert-butyl 3-oxoxyclobutylcacbammat. SOCl_2 (20ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa axit 3-oxoxyclobutanecarboxylic (10g, 88mmol) trong DCM khan (60ml) ở 0°C . Hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 1,5 giờ và sau đó được làm bay hơi trong chân không. Hỗn hợp thu được được làm bay hơi đồng thời hai lần với toluen (2x8ml) và cặn được hòa tan trong axeton (30ml), tiếp theo bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa NaN_3 (12g, 185,0mmol) trong H_2O (35ml) ở 0°C . Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ nữa và sau đó được dừng bằng nước đá (110g). Hỗn hợp thu được chiết bằng Et_2O (2 x 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Mg_2SO_4 khan và cô đến khoảng 15ml dung dịch. Toluene (2 x 30ml) được bổ sung vào cặn và hỗn hợp này được làm bay hơi đồng thời hai lần để loại bỏ Et_2O (khoảng 30ml dung dịch còn lại mỗi lần để tránh nổ). Dung dịch toluen tạo ra được tăng nhiệt độ đến 90°C cho đến khi sự thoát khí N_2 dừng. Tiếp theo, 40ml t-BuOH được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở 90°C . Hỗn hợp này được làm nguội và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng ete dầu mỏ / EtOAc (thể tích (V:V), theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 7:1 đến 5:1) làm chất rửa giải để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng. MS: 186,1 ($\text{M}+1$)⁺.

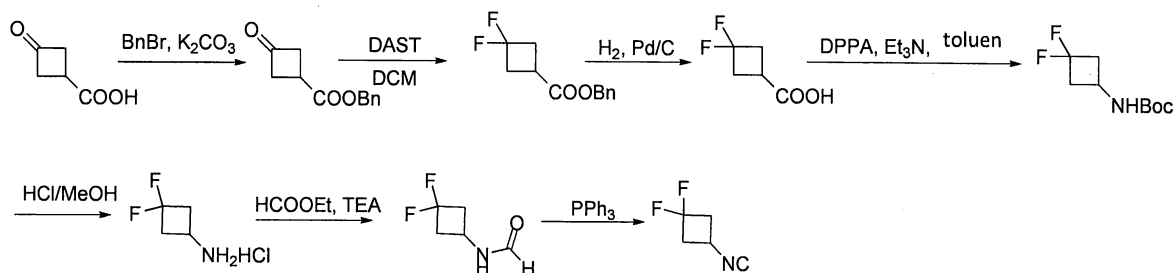
Bước B: Tert-butyl 3,3-difloxyclobutylcacbammat. DAST (diethylaminosulfur triflorua) (41,0ml, 222,14mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa tert-butyl-3-oxoxyclobutylcacbammat (2,56g, 111,07mmol) trong DCM khan (190ml), ở 0°C trong môi trường khí N_2 . Sau đó, hỗn hợp này được được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng (rt) và khuấy qua đêm. Hỗn hợp thu được bổ sung từ từ vào dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa đã được làm mát trước và chiết bằng DCM (3 x 200ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 khan, và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng ete dầu mỏ / EtOAc (thể tích (V:V), theo tỷ lệ 15:1) làm chất rửa giải để tạo ra sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4,79 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,58 – 2,29 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). MS: 208,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước C: N-(3,3-difloxyclobutyl)formamit. Tert-butyl 3,3-diflo-xyclobutylcacbammat (12,1g, 58,42mmol) được bổ sung nhỏ giọt một phần vào dung dịch chứa MeOH (170ml)

và CH_3COCl (65ml), ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 20 phút, và sau đó được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1,5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được cô và hòa tan trong H_2O (200ml). Hỗn hợp thu được được chiết bằng Et_2O (150ml) và lớp nước được điều chỉnh độ pH=11 bằng Na_2CO_3 rắn và chiết bằng DCM (2 x 150ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO_4 khan, lọc và cô trong chân không bằng cách sử dụng bể nước đá lạnh ($<20^\circ\text{C}$). Cặn được hòa tan trong HCOOEt (90ml), và chuyển vào ống nghiệm chịu áp bịt kín. Hỗn hợp này phản ứng được tăng nhiệt độ đến 80°C và khuấy qua đêm. Dung môi được loại bỏ, và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng ete dầu mỏ / EtOAc (thể tích (V:V), theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:3) làm chất rửa giải để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS: 136,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước D: 1,1-diflo-3-isoxyanoxyclobutan. CCl_4 (1,43ml, 14,81mmol) và TEA (2,06ml, 14,81mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(3,3-difloxyclobutyl)-formamit (2,0g, 14,81mmol) và PPh_3 (4,27g, 16,29mmol) trong DCM (35ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 45°C qua đêm trong môi trường khí N_2 . Hỗn hợp thu được làm bay hơi trong chân không ở 0°C . Cặn được tạo huyền phù trong Et_2O (25ml) ở 0°C trong thời gian 30 phút và sau đó được lọc. Dịch lọc được làm bay hơi đến 5ml ở 0°C trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng Et_2O làm chất rửa giải để tạo ra sản phẩm mong muốn mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Phương pháp B:



Bước A: Benzyl 3-oxocyclobutanecarboxylat. Hỗn hợp gồm axit 3-oxocyclobutanecarboxylic (5g, 44mmol), kali cacbonat (12g, 88mmol) và benzyl bromua (11,2g, 66mmol) trong axeton (50ml) được hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được phân bố giữa etyl axetat và

nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO_4 khan, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel rửa giải bằng gradien 100% hexan đến 96% hexan / EtOAc để tạo ra hợp chất mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,45 – 7,27 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 3,55 – 3,36 (m, 2H), 3,33 – 3,11 (m, 3H).

Bước B: Benzyl 3,3-difloxyclobutancarboxylat. DAST (0,8ml, 6,03mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa benzyl 3-oxoxyclobutancarboxylat (1,23g, 6,03mmol) trong DCM (35ml) trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ và sau đó được pha loãng bằng DCM. Sau khi rửa lần lượt bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, dung dịch nước axit hydroclorua 1N, và nước muối, lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel bằng 93% hexan / EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất mong muốn ở dạng dầu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,47 – 7,27 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 3,09 – 2,95 (m, 1H), 2,90 – 2,60 (m, 4H).

Bước C: Axit 3,3-difloxyclobutancarboxylic. Benzyl 3,3-difloxyclobutancarboxylat (0,84g, 3,72mmol) được hòa tan trong etanol (40ml), và khoảng 0,02g paladi trên than hoạt tính được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ trong môi trường khí H_2 và sau đó được lọc qua đệm xelit. Các dịch lọc được cô và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3,16 – 2,55 (m, 5H).

Bước D: Tert-butyl 3,3-difloxyclobutylcacbamat. Benzyl axit 3,3-difloxyclobutancarboxylic (3,7g, 27,3mmol), DPPA (7,87g, 27mmol) và TEA (2,87g, 28,4mmol) được hòa tan trong *t*-BuOH (25ml). Hỗn hợp này được hồi lưu trong thời gian 5 giờ và sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (khoảng 200ml). Lớp hữu cơ được rửa hai lần lần lượt bằng dung dịch axit xitric 5% và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa, làm khô trên Mg_2SO_4 khan và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel bằng 50% hexan / EtOAc để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS: 208,1 ($\text{M}+1$)⁺.

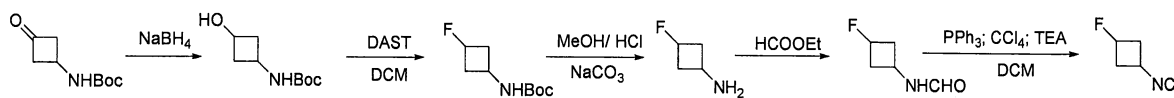
Bước E: 3,3-difloxyclobutanamin hydroclorua. tert-butyl 3,3-difloxyclobutylcacbamat (12,1g, 58,4mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch lạnh chứa MeOH (170ml) và CH_3COCl (65ml) ở 0°C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở

0°C trong thời gian 20 phút và sau đó được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1,5 giờ nữa và sau đó được cô để tạo ra sản phẩm thô mà được làm kết tủa trong ete để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng. MS: 108,1 (M+1)⁺.

Bước F: N-(3,3-difloxybutyl)formamit. Hỗn hợp gồm 3,3-difloxybutanamin hydroclorua (6,5g, 60,7mmol) và TEA (3 đương lượng) trong HCOOEt (90ml) được khuấy ở 80°C qua đêm trong ống nghiệm chịu áp bịt kín. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng 50% ete dầu mỏ / EtOAc đến 25% ete dầu mỏ / EtOAc để tạo ra sản phẩm mong muốn. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,54 (s, 1H), 8,01 – 7,89 (m, 1H), 4,16 – 3,84 (m, 1H), 3,06 – 2,73 (m, 2H), 2,72 – 2,33 (m, 2H). MS: 136,1 (M+1)⁺.

Bước G: 1,1-diflo-3-isoxyanoxyclobutan. Hợp chất này được tổng hợp như đã được bộc lộ ở bước D của phương pháp A nêu trên.

Các quy trình chung để điều chế 1-flo-3-isoxyanoxyclobutan



Bước A: Tert-butyl 3-hydroxycyclobutylcarbamate. NaBH₄ (204mg, 1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-oxocyclobutylcarbamate (2g, 10,8mmol, 2 đương lượng) trong EtOH (20ml) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp này được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng ete dầu mỏ / EtOAc (thể tích (V:V), theo tỷ lệ 2:1 đến EtOAc tinh khiết) làm chất rửa giải để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng. MS: 188,1 (M+1)⁺.

Bước B: Tert-butyl 3-floxybutylcarbamate. DAST (1g, 0,85ml, 1,17 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch tert-butyl 3-hydroxycyclobutylcarbamate (1g, 5,35mmol) trong DCM khan (20ml) ở -70°C trong môi trường khí N₂. Sau đó, hỗn hợp này được từ từ được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp thu được được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ loãng. Lớp hữu cơ được làm khô trên Mg₂SO₄ khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh bằng

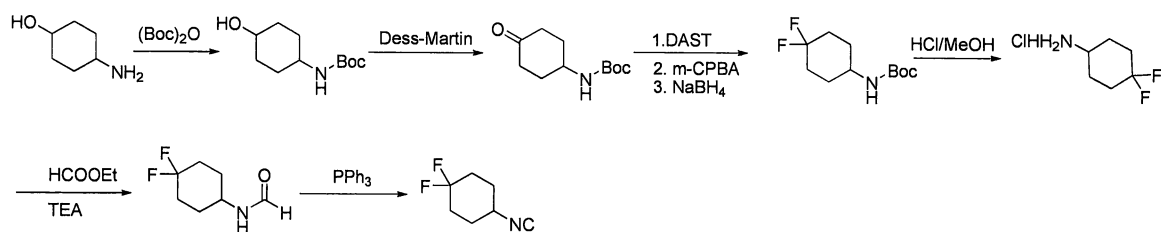
cách sử dụng ete dầu mỏ / EtOAc (thể tích (V:V), theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 20:1 đến 2:1) làm chất rửa giải để tạo ra chất rắn màu trắng là sản phẩm mong muốn. MS: 190,1 (M+1)⁺.

Bước C: 3-Floxylobutanamin. Hợp chất này được tổng hợp như đã được bộc lộ ở bước E của phương pháp A nêu trên.

Bước D: N-(3-floxylobutyl)formamit. Hợp chất này được tổng hợp như đã được bộc lộ ở bước F của phương pháp A nêu trên. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (s, 1H), 5,94-5,89 (brs, 1H), 5,32-5,25 (m, 0,5H), 5,18-5,11 (m, 0,5H), 4,63-4,42 (m, 1H), 2,76-2,62 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 2H).

Bước E: 1-Flo-3-isoxyanoxycyclobutan. Hợp chất này được tổng hợp theo quy trình chung như bước G trong phương pháp A nêu trên.

Các quy trình chung để điều chế 1,1-diflo-4-isoxyanoxycyclohexan



Bước A: Tert-butyl 4-hydroxycyclohexylcarbamate. (Boc)₂O (87g, 0,4mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-aminocyclohexanol (23g, 0,2mol) và Et₃N (60g, 0,6mol) trong THF (230ml). Dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được chiết bằng EtOAc (3 x 200ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 x 200ml) và nước muối (200ml), làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng DCM/ MeOH (thể tích (V:V), theo tỷ lệ 20:1) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng. MS: 216,2 (M+1)⁺.

Bước B: Tert-butyl 4-oxocyclohexylcarbamate. Periodinan Dess-Martin (39,4g, 92,9mmol) được bổ sung thành từng phần vào dung dịch chứa tert-butyl 4-hydroxycyclohexylcarbamate (10,0g, 46,5mmol) trong DCM (100ml). Dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được làm dừng bằng dung dịch nước Na₂S₂O₃ và chiết bằng DCM (3 x 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 x 100ml) và

nước muối (100ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ / EtOAc (thể tích (V:V), theo tỷ lệ 10:1) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng.

Bước C: Tert-butyl 4,4-difloxyclohexylcacbamat. DAST (2,58g, 16mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-oxocyclohexylcacbamat (2,13g, 10mmol) trong DCM khan (25ml) ở -5°C trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rót từ từ vào nước đá và chiết bằng DCM (3 x 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 2N và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng ete dầu mỏ / EtOAc (thể tích (V:V), 5:1) làm chất rửa giải để tạo ra hỗn hợp gồm hợp chất nêu ở đề mục này (~70%) và sản phẩm phụ *tert*-butyl 4-floxyclohex-3-enylcacbamat (~30%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

m-CPBA (2,20g, 12,9mmol) được bổ sung thành từng phần vào hỗn hợp nêu trên (2,52g, 10,7mmol) trong DCM (25ml) ở 0°C trong khi trong khi giữ nhiệt độ bên trong thấp hơn 5°C . Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa (8,0ml) vào hỗn hợp phản ứng được bổ sung ở 0°C . Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 40 phút, và sau đó được chiết bằng DCM (3 x 5,0ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và làm bay hơi trong chân không. Cặn được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

NaBH_4 (0,202g, 5,35mmol) được bổ sung vào cặn nêu trên trong MeOH (15ml) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (0,38g) được bổ sung nhỏ giọt vào để làm dừng hỗn hợp phản ứng ở 0°C . Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút, và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng DCM làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất tinh khiết ở dạng rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,46 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 2,25 – 1,69 (m, 6H), 1,61 – 1,20 (m, 11H). MS: 236,2 ($\text{M}+1$)⁺.

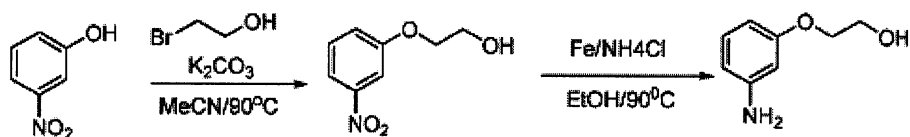
Bước D: 4,4-difloxyclohexanamin hydroclorua. Hỗn hợp gồm *tert*-butyl 4,4-difloxyclohexylcacbamat (6,0g, 25,5mmol) và dung dịch HCl 6N/MeOH (60ml) được khuấy ở

nhệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra sản phẩm thô mà được dùng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 4,89 (s, 2H), 3,32-3,26 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 4H), 2,02-1,85 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 2H). MS: 136,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Bước E: N-(4,4-difloxylohexyl)formamit. Hỗn hợp gồm 4,4-difloxylohexanamin (thô, 3,4g, 25,2mmol), TEA (3 đương lượng) và etyl format (35ml) được khuấy ở 110°C qua đêm trong bình bịt kín. Dung môi được loại bỏ và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng DCM / MeOH (thể tích (V:V), theo tỷ lệ 10:1) làm chất rửa giải để tạo ra sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,93 (m, 1H), 2,54 – 2,19 (m, 1H), 2,15 – 1,39 (m, 7H). MS: 164,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Bước F: 1,1-diflo-4-isoxyanoxyclohexan. Hỗn hợp gồm N-(4,4-difloxylohexyl)-formamit (2,5g, 15,3mmol), PPh_3 (4,4g, 16,8mmol), CCl_4 (2,3g, 15,1mmol), Et_3N (1,5g, 14,9mmol) và DCM (50ml) được tăng nhiệt độ đến 45°C và khuấy qua đêm. Hỗn hợp thu được làm bay hơi trong chân không và cặn được tạo huyền phù trong Et_2O (125ml) ở 0°C. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng Et_2O để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng dầu màu vàng mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Các quy trình chung để điều chế 2-(3-aminophenoxy)etanol

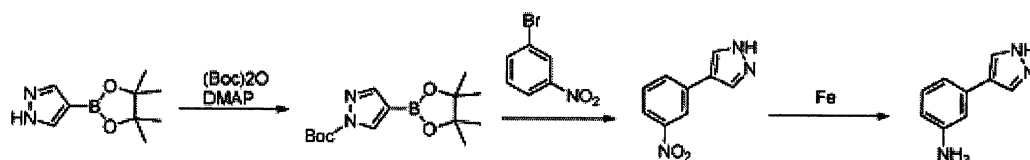


Bước A: 2-(3-Nitrophenoxy)etanol. Huyền phù chứa 3-nitrophenol (1g, 7,2mmol), 2-brometanol (1,2g, 9,6mmol) và K_2CO_3 (2g, 14,4mmol) trong MeCN (12ml) được khuấy ở 90°C qua đêm. Chất kết tủa được gom bằng cách lọc để tạo ra mẻ sản phẩm đầu tiên. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra mẻ sản phẩm mong muốn khác ở dạng rắn màu vàng.

Bước B: 2-(3-aminophenoxy)etanol. Bột sắt (900mg, 16,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(3-nitrophenoxy)etanol (500mg, 2,7mmol) và NH_4Cl (720mg, 13,5mmol) trong EtOH (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở

90°C trong thời gian 2 giờ và sau đó được làm nguội. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu vàng. MS: 154,1 (M+1)⁺.

Các quy trình chung để điều chế 3-(1H-pyrazol-4-yl)anilin



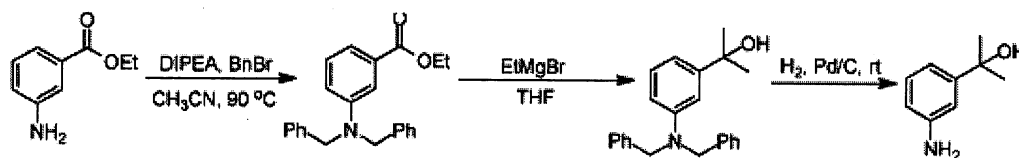
Bước A: Tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat. DMAP (63mg, 0,52mmol) được bổ sung một lần vào dung dịch chứa 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (500mg, 2,57mmol) và (Boc)₂O (672mg, 3,08mmol) trong DMF(1,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và sau đó được phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước NH₄Cl bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, và cô để tạo ra sản phẩm thô.

Bước B: 4-(3-Nitrophenyl)-1H-pyrazol. Pd(PPh₃)₂Cl₂ (24mg, 0,034mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (300mg, 0,82mmol), 1-bromo-3-nitrobenzen (137mg, 0,68mmol) và Na₂CO₃ (216mg, 2,04mmol) trong DME/H₂O (theo tỷ lệ 5ml/1ml) trong N₂. Hỗn hợp này được khuấy ở 85°C qua đêm, và sau đó được làm dừng bằng H₂O. Hỗn hợp thu được chiết bằng EtOAc (3 x 25ml). Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, và cô. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS: 190,2 (M+1)⁺.

Bước C: 3-(1H-pyrazol-4-yl)anilin. Bột sắt (296mg, 5,30mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazol(200mg, 1,06mmol) trong AcOH/EtOH (2ml/3ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 90°C trong thời gian 2 giờ và sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit. Bánh lọc được rửa bằng H₂O. Dịch lọc được trung hòa bằng dung dịch NaOH 1N đến độ pH=8 và chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước

muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS: 160,2 ($\text{M}+1$)⁺.

Các quy trình chung để điều chế 2-(3-aminophenyl)propan-2-ol

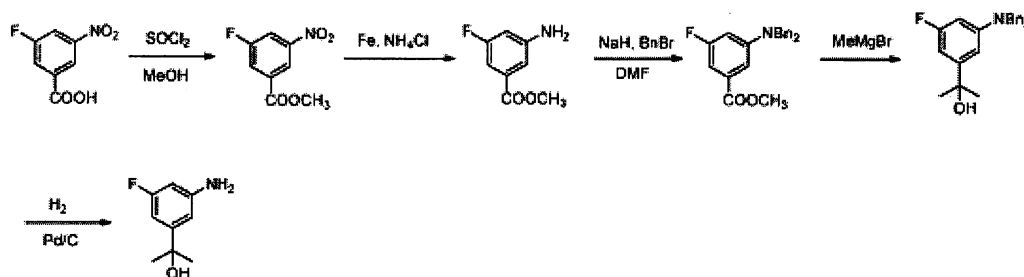


Bước A: Ethyl 3-(dibenzylamino)benzoat 2. BnBr (4,32ml, 0,036mmol) được bổ sung một lần vào dung dịch chứa ethyl 3-aminobenzoat (2g, 0,012mmol) và Et_3N (5,26ml, 0,036mmol) trong CH_3CN (30ml). Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 18 giờ và sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô đến khô trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (tỷ lệ PE:EtOAc = 10:1 làm chất rửa giải) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng. MS: 346,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước B: 2-(3-(dibenzylamino)phenyl)propan-2-ol. MeMgBr (dung dịch 3M trong THF, 5,58ml, 16,7mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa ethyl 3-(dibenzylamino)benzoat (1,85g, 5,58mmol) trong THF khan (15ml) ở 0°C trong khí quyển nitơ trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa vào. Hỗn hợp thu được chiết bằng ethyl axetat (3 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng NaHCO_3 , nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và sau đó được cô đến khô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (tỷ lệ PE: EtOAc = 2 : 1 làm chất rửa giải) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng dầu không màu. MS: 332,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước C: 2-(3-aminophenyl)propan-2-ol. Pd/C 10% (27mg) được bổ sung một lần vào dung dịch chứa 2-(3-(dibenzylamino)phenyl)propan-2-ol (268mg, 0,81mmol) trong MeOH (5ml). Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong môi trường khí hydro. Chất xúc tác được lọc bỏ thông qua xelit và dịch lọc được cô đến khô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (tỷ lệ PE:EtOAc = 1:2 làm chất rửa giải) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu vàng. MS: 152,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Các quy trình chung để điều chế 2-(3-amino-5-flophenyl)propan-2-ol



Bước A. Metyl 3-flo-5-nitrobenzoat. Thionyl clorua (488mg, 4,1mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa axit 3-flo-5-nitrobenzoic (500mg, 2,7mmol) trong metanol khan (10ml) ở 0°C trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được metyl este hydroclorua tương ứng ở dạng sáp rắn mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. MS: 200 (M+1)⁺.

Bước B. Metyl 3-amino-5-flobenzoat. Bột sắt (560mg, 10mmol) và amoni clorua (540mg, 10mmol) được bổ sung thành một lần vào dung dịch chứa metyl 3-flo-5-nitrobenzoat (400mg, 2mmol) trong etanol (10ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được lọc qua xelit. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS: 170 (M+1)⁺.

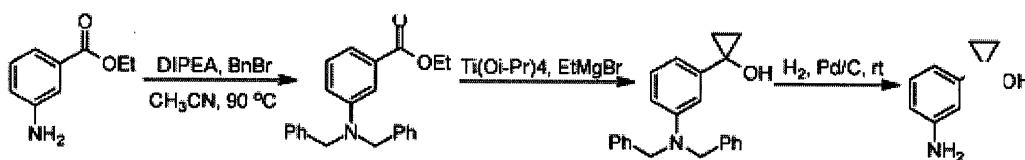
Bước C. Metyl 3-(dibenzylamino)-5-flobenzoat. NaH (187mg, 7,8mmol) được bổ sung thành từng phần vào dung dịch chứa metyl 3-amino-5-flobenzoat (440mg, 2,6mmol) trong DMF khô (10ml), tiếp theo bổ sung benzyl bromua (1,1g, 6,5mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C trong thời gian 16 giờ và cô. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS: 350 (M+1)⁺.

Bước D. 2-(3-(dibenzylamino)-5-flophenyl)propan-2-ol. Metylmagie bromua (1M trong THF, 2,4ml, 2,4mmol) được hòa tan trong THF (5ml) và đặt trong bể làm lạnh bằng nước đá. Sau đó, metyl 3-(dibenzylamino)-5-flobenzoat (280mg, 0,8mmol) trong THF (5ml) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 3 giờ trong khi duy trì nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng từ 15°C đến 25°C. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C và xử lý bằng amoni clorua dung dịch, sau đó được chiết bằng etyl axetat (3 x 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên

Na_2SO_4 khan, và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS: 350 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước E. 2-(3-amino-5-flophenyl)propan-2-ol. Pd/C 10% (15mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(3-(dibenzylamino)-5-flophenyl)propan-2-ol (150mg, 0,43mmol) trong ethanol (5ml) trong môi trường khí hydro. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau đó, huyền phù được lọc qua xelit và dịch lọc được cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS : 170 ($\text{M}+1$)⁺.

Các quy trình chung để điều chế etyl 1-(3-aminophenyl)xyclopropanol



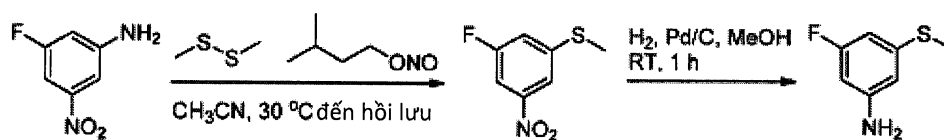
Bước A. Etyl 3-(dibenzylamino)benzoat. BnBr (4,32ml, 0,036mmol) được bổ sung một phần vào dung dịch chứa etyl 3-aminobenzoat (2g, 0,012mmol) và Et_3N (5,26ml, 0,036mmol) trong CH_3CN (30ml). Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 18 giờ và làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng. MS: 346,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước B.1-(3-(dibenzylamino)phenyl)xyclopropanol. Titan tetraisopropoxit (0,25ml, 0,84mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa etyl 3-(dibenzylamino)benzoat (1,85g, 5,58mmol) trong THF khan (20ml) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N_2 trong thời gian 10 phút. Sau một giờ khuấy, EtMgBr (dung dịch THF, 4,1ml, 12,3mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp thu được được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, và chiết bằng etyl axetat (3 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng NaHCO_3 , nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (tỷ lệ PE:EtOAc = 5:1 làm chất rửa giải) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,33 - 7,28 (m, 5H), 7,25 - 7,18 (m, 5H), 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 -

6,75 (m, 1H), 6,61 - 6,56 (m, 2H), 4,65 (s, 4H), 1,17 - 1,13 (m, 2H), 0,93 - 0,90 (m, 2H). MS: 330,1 (M+1)⁺.

Bước C. Ethyl 1-(3-aminophenyl)xyclopropanol. Pd/C 10% (200mg) được bổ sung một phần vào dung dịch chứa 1-(3-(dibenzylamino)phenyl)xyclopropanol (1,8g, 5,45mmol) trong MeOH (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí hydro qua đêm. Huyền phù này được lọc qua xelit, và dịch lọc được cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (tỷ lệ PE:EtOAc =2:1 làm chất rửa giải) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,10 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,63 - 6,60 (m, 1H), 6,56 - 6,53 (m, 1H), 1,22 - 1,19 (m, 2H), 1,01 - 0,98 (m, 2H). MS: 150,1 (M+1)⁺.

Các quy trình chung để điều chế 3-flo-5-(metylthio)anilin

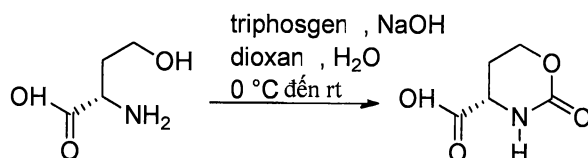


Bước A.(3-Flo-5-nitrophenyl)(metyl)sulfan. Dung dịch chứa 3-flo-5-nitroanilin (200mg, 1,28mmol), 1,2-dimetyldisulfan (121mg, 1,29mmol) và CH₃CN (3ml) được khuấy ở 30°C. Isoamyl nitrit nguyên chất (150mg, 1,28mmol) được bổ sung từ từ vào qua xi lanh trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng từ từ để hồi lưu trong thời gian 10 phút và được duy trì hồi lưu nhẹ cho đến khi dừng thoát khí N₂ (30 phút ~60 phút). Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra dầu màu tối. Dầu tạo thành được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu vàng nhạt.

Bước B:3-Flo-5-(metylthio)anilin. Pd/C 10% (9mg) được bổ sung một phần vào dung dịch chứa (3-flo-5-nitrophenyl)(metyl)sulfan (90mg, 0,48mmol) trong MeOH (10ml). Hỗn hợp thu được được sục H₂ ba lần và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Huyền phù này được lọc qua xelit, và bánh lọc được rửa bằng MeOH (5ml). Dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn mà được sử dụng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo. MS: 158,0(M+1)⁺.

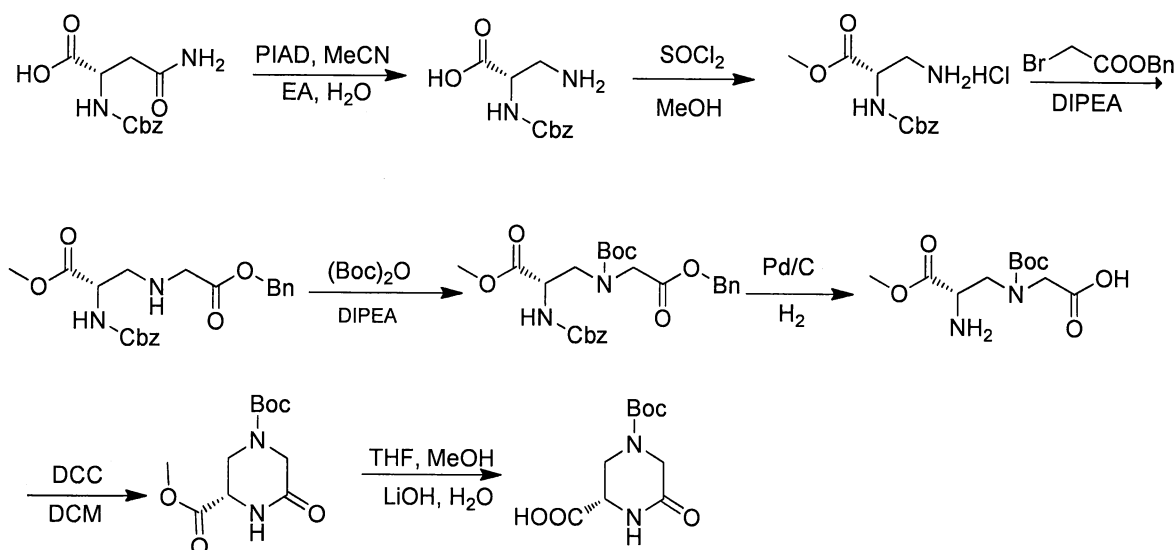
Quy trình chung để điều chế axit (S)-2-oxo-1,3-oxazinan-4-carboxylic

triphosgen, NaOH,
dioxan, H₂O,
0°C đến rt



Dung dịch chứa triphosgen trong dioxan (25,3g trong 125ml dioxan) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp gồm axit (S)-2-amino-4-hydroxybutanoic (10g, 84,0mmol) và 250ml dung dịch nước NaOH (2mol/l, 20,4g, 510mmol) ở 0°C trong thời gian 1 giờ. Nhiệt độ bên trong được giữ thấp hơn 5°C trong khi bổ sung. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 ngày. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được được cô trong chân không, tiếp theo bổ sung 200ml CH₃CN. Sau đó, hỗn hợp thu được được làm nóng đến 60°C và khuấy kỹ trong thời gian 0,5 giờ. Hỗn hợp nóng này được lọc ngay lập tức. Sau đó, dịch lọc được cô đến 100ml và sản phẩm mong muốn được làm kết tủa ra. Sản phẩm thô được gom bằng cách lọc và sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS: 146,0(M+1)⁺.

Quy trình chung để điều chế axit (S)-4-(tert-butoxycarbonyl)-6-oxopiperazin-2-carboxylic



Bước A: Axit (S)-3-amino-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)propanoic. PIAD (4,38g, 13,5mmol) được bổ sung một lần vào hỗn hợp gồm axit (S)-4-amino-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-oxobutanoic (3g, 11,3mmol) trong MeCN (20ml), EtOAc (20ml) và H₂O (10ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được được lọc, và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS: 239,1 (M+1)⁺.

Bước B: (S)-Metyl 3-amino-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)propanoat hydroclorua. SOCl₂ (5ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch được khuấy chứa MeOH (50ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 0,5 giờ trước khi axit (S)-3-amino-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)propanoic (2,6g, 10mmol) được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS: 253,1 (M+1)⁺.

Bước C: (S)-Metyl 3-((2-(benzyloxy)-2-oxoetyl)amino)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)propanoat. DIPEA (4,0g, 0,03mol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-metyl 3-amino-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)propanoat hydroclorua (2,6g, 0,01mol) trong THF (40ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong thời gian 5 phút, tiếp theo bổ sung benzyl 2-bromaxetat (4,7g, 0,02mol) vào. Sau đó, hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung H₂O và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 x 40ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, và cô. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS: 401,2 (M+1)⁺.

Bước D: (S)-Metyl 3-((2-(benzyloxy)-2-oxoetyl)(tert-butoxycarbonyl)amino)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)propanoat. DIPEA (2,9g, 22,5mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-metyl 3-((2-(benzyloxy)-2-oxoetyl)amino)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)propanoat (3,0g, 7,5mmol) trong THF (40ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong thời gian 5 phút, tiếp theo là bổ sung di-tert-butyl dicacbonat (3,27g, 15mmol). Sau đó, hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Sau khi dừng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, hỗn hợp thu được chiết bằng EtOAc (3 x 60ml) và cô. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS: 501,2 (M+1)⁺.

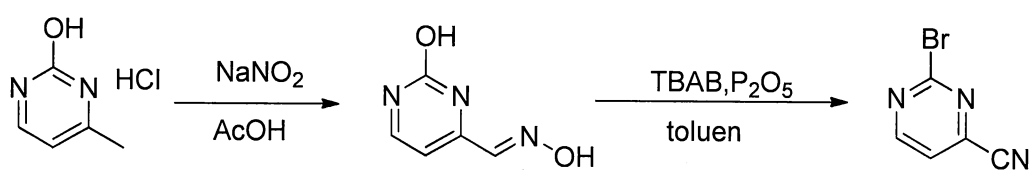
Bước E: Axit (S)-2-((2-amino-3-metoxo-3-oxopropyl)(tert-butoxycarbonyl)amino)axetic. Pd/C 10% (250mg) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-metyl 3-((2-(benzyloxy)-2-oxoetyl)(tert-butoxycarbonyl)amino)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)propanoat (2,5g,

5mmol) trong MeOH (30ml). Hỗn hợp này được khuấy trong môi trường khí hydro ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Huyền phù thu được lọc qua xelit, và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS: 277,1 (M+1)⁺.

Bước E: (S)-1-tert-butyl 3-metyl 5-oxopiperazin-1,3-dicarboxylat. DCC (1,34g, 6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit(S)-2-((2-amino-3-metoxi-3-oxopropyl)(tert-butoxycarbonyl)amino)axetic (1,2g, 4mmol) trong DCM (100ml) ở 5°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 10°C trong thời gian 4 giờ, tiếp theo là bổ sung Et₃N (0,88g, 8mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ và sau đó được cô. Cặn được bổ sung vào EtOAc (20ml) và chất kết tủa được lọc. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS: 259,1 (M+1)⁺.

Bước F: Axit (S)-4-(tert-butoxycarbonyl)-6-oxopiperazin-2-carboxylic. Dung dịch chứa LiOH•H₂O (159mg, 3,8mmol) trong H₂O (10ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm (S)-1-tert-butyl 3-metyl 5-oxopiperazin-1,3-dicarboxylat (500mg, 1,9mmol) trong MeOH (20ml) và THF (20ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó được phân bố giữa EtOAc (25ml) và H₂O. Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch HCl 2N đến độ pH=3 đến 4 và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn mà được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. MS: 245,1 (M+1)⁺.

Quy trình chung để điều chế 2-brompyrimidin-4-carbonitril

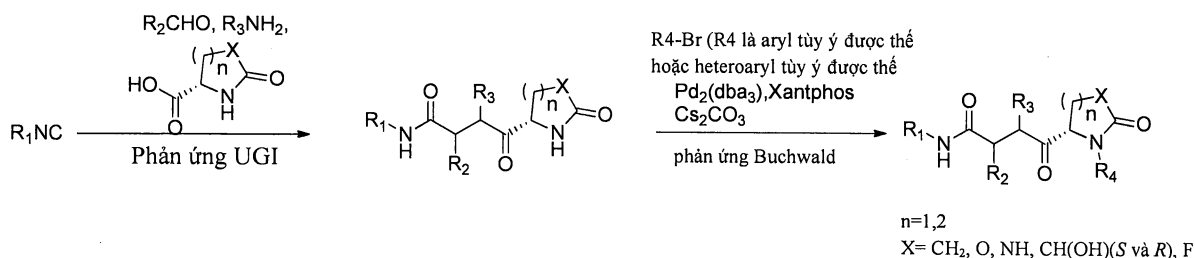


Bước A: 2-Hydroxy-4-carboxyaldehyt oxim. 2-Hydroxy-4-metyl pyrimidin hydroclorua (25,0g 171mmol) và natri nitrat (17,7mg, 260mmol) được bổ sung từ từ vào 200ml dung dịch axit axetic 50% ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Huyền phù thu được và các chất rắn được lọc, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,42 (s,

1H), 11,89 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,43 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H). MS: 140,0 ($M+1$)⁺.

Bước B: 2-brompyrimidin-4-carbonitril. Hỗn hợp gồm 2-hydroxy-4-carboxyaldehyt oxim (9g, 28,8mmol), tetrabutyl amoni bromua (10g, 71,9mmol) và phospho pentoxit (2g, 14,4mmol) trong toluen (300ml) được khuấy ở 120°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp thu được lọc và dịch lọc được cô. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất mong muốn ở dạng rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,82 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H). MS: 185,0 ($M+1$)⁺.

Các quy trình chung tổng hợp để tạo ra các hợp chất có công thức I:



Các quy trình chung cho phản ứng UGI:

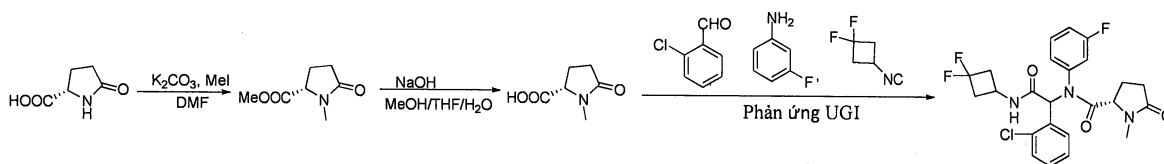
Hỗn hợp gồm aldehyt (3,5mmol) và anilin (3,5mmol) trong MeOH (8ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Tiếp đó, axit (3,5mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút nữa, tiếp theo bổ sung isoxyanua (3,5mmol) vào. Sau đó, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được dừng bằng H₂O. Hỗn hợp thu được phân bố giữa EtOAc và H₂O. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, và sau đó được cô. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Các quy trình chung cho phản ứng Buchwald:

Hỗn hợp gồm amin (0,30mmol), aryl bromua (0,30mmol), Cs₂CO₃ (129mg, 0,39mmol), Pd₂(dba)₃ (18mg, 0,02mmol) và Xant-Phos (9,4mg, 0,02mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) được khuấy trong khí quyển N₂ ở 80°C qua đêm. Sau khi lọc, dịch lọc được cô trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra các sản phẩm mong muốn.

Ví dụ 1. Điều chế (S)-metyl 1-metyl-5-oxopyrrolidin-2-carboxylat.

Hợp chất 2 được điều chế theo sơ đồ dưới đây, bằng cách áp dụng quy trình dưới đây.



Bước A: (S)-Metyl 1-metyl-5-oxopyrrolidin-2-carboxylat. K_2CO_3 khan (16g, 116mmol) và iôdometan (16,4g, 116mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit (S)-5-oxopyrrolidin-2-carboxylic (5,0g, 38,8mmol) trong DMF (50ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến $40^\circ C$, được khuấy trong thời gian 24 giờ và cô trong chân không. Cặn được làm kết tủa bằng EtOAc (80ml) và lọc. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc (2 x 10ml). Các dịch lọc kết hợp này được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,18 – 4,11 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,56 – 2,29 (m, 3H), 2,16 – 2,04 (m, 1H). MS: 158,1 ($M+1$)⁺.

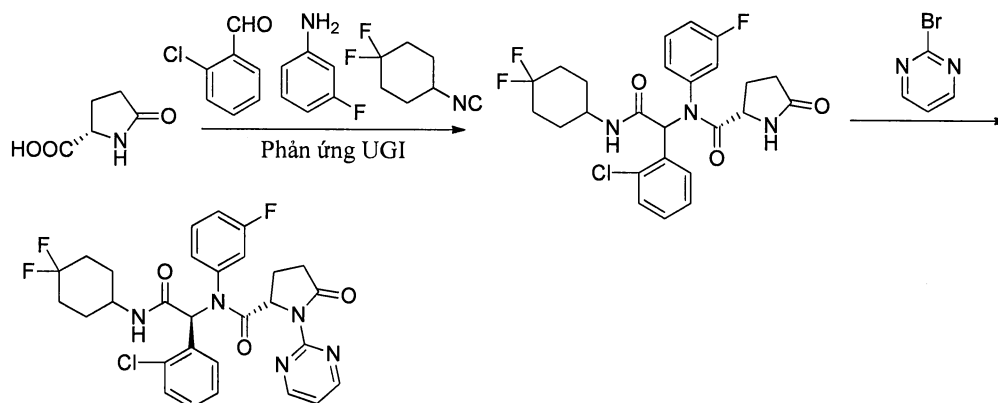
Bước B: Axit (S)-1-metyl-5-oxopyrrolidin-2-carboxylic. THF (2ml), H_2O (2ml) và NaOH (0,45g, 11,4mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-metyl 1-metyl-5-oxopyrrolidin-2-carboxylat (0,6g, 3,8mmol) trong MeOH (6ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ và sau đó được axit hóa bằng dung dịch HCl 2N đến độ pH=3 đến 4 ở $0^\circ C$. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 30ml), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để tạo ra sản phẩm thô ở dạng rắn màu vàng (0,8g) mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. MS: 142,1 ($M-1$)⁻.

Bước C: Hợp chất 2. 2-Clobenzaldehyt (117mg, 0,83mmol), 3-floanilin (92,5mg, 0,83mmol), axit (S)-1-metyl-5-oxopyrrolidin-2-carboxylic thô (200mg, độ tinh khiết ~60%, 0,83mmol) và 1,1-diflo-3-isoxyanoxyclobutan (119mg, độ tinh khiết 90%, 1,0mmol) được dùng trong phản ứng UGI để tạo ra sản phẩm mong muốn (hỗn hợp đồng phân không đối quang). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,52 (d, $J = 4,9$ Hz, 0,2H), 8,16 (m, 0,3H), 7,87 – 7,47 (m, 2H), 7,42 – 7,31 (m, 1H), 7,25 – 7,11 (m, 2H), 7,08 – 6,89 (m, 3,3H), 6,74 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,7H), 6,57 (m, 2H), 4,42 – 4,26 (m, 1,3H), 4,20 – 4,08 (m,

0,5H), 4,00 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,74 (m, 3H), 2,63 – 1,82 (m, 6H). MS: 494,1 (M+1)⁺.

Ví dụ 2. Điều chế (S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxylohexyl)amino)-2-oxoetyl)-N-(3-flophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit.

Các hợp chất có công thức 3 và 4 được điều chế theo sơ đồ dưới đây, bằng cách áp dụng quy trình dưới đây.



Hợp chất có công thức 4

Bước A. (S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxylohexyl)amino)-2-oxoetyl)-N-(3-flophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit. 3-Floanilin (86mg, 0,78mmol), 2-clobenzaldehyt (109mg, 0,78mmol), axit (S)-5-oxopyrolidin-2-carboxylic (100mg, 0,78mmol) và 1,1-diflo-4-isoxyanoxyclohexan (135mg, 0,91mmol) được dùng trong phản ứng UGI để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS: 508,1 (M+1)⁺.

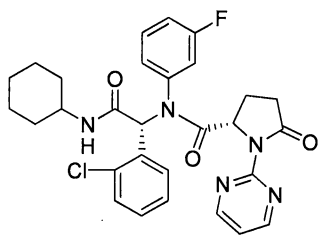
Bước B. (S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxylohexyl)amino)-2-oxoetyl)-N-(3-flophenyl)-5-oxo-1-(pyrimidin-2-yl)pyrolidin-2-carboxamit và (S)-N-((R)-1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxylohexyl)amino)-2-oxoetyl)-N-(3-flophenyl)-5-oxo-1-(pyrimidin-2-yl)pyrolidin-2-carboxamit. Hỗn hợp gồm (S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxylohexyl)amino)-2-oxoetyl)-N-(3-flophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (100mg, 0,20mmol), 2-brompyrimidin (47mg, 0,30mmol), Cs₂CO₃ (129mg, 0,39mmol), Pd₂(dba)₃ (18mg, 0,02mmol) và Xant-Phos (9,4mg, 0,02mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) được khuấy trong khí quyển N₂ ở 80°C qua đêm. Sau khi lọc, dịch lọc được cô trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra các sản phẩm mong muốn.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxyclohexyl)amino)-2-oxoethyl)-N-(3-flo-phenyl)-5-oxo-1-(pyrimidin-2-yl)pyrolidin-2-carboxamit. Hợp chất có công thức 4 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,71 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,09 – 6,87 (m, 5H), 6,47 (s, 1H), 5,61 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,01 – 2,84 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 1,93 (m, 7H), 1,47 (m, 2H); MS: 586,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((R)-1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxyclohexyl)amino)-2-oxoethyl)-N-(3-flophenyl)-5-oxo-1-(pyrimidin-2-yl)pyrolidin-2-carboxamit. Hợp chất có công thức 3. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (dd, $J = 4,8, 2,0$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,23 (s, 3H), 7,08 (dt, $J = 11,3, 6,3$ Hz, 3H), 6,99 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,13 – 5,92 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,67 – 2,46 (m, 1H), 2,44 – 2,19 (m, 2H), 2,00 (m, 8H). MS: 586,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

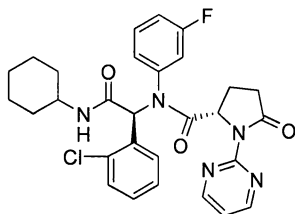
Các chất tương tự dưới đây được tổng hợp theo các quy trình nêu trên, bằng cách sử dụng aldehyt, amin, axit carboxylic, isoxyanua thích hợp và vòng thơm hoặc vòng thơm khác loại đã được thế halo bằng cách sử dụng các chất phản ứng và các dung môi nêu trên hoặc các chất phản ứng tương tự và các dung môi của chúng, và tinh chế theo các phương pháp chuẩn.

Hợp chất 6



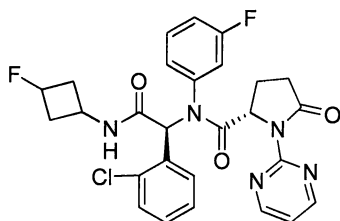
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,25 – 6,81 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 5,84 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,98 – 3,59 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,35 – 2,20 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,46 – 1,17 (m, 4H). MS: 550,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất 7



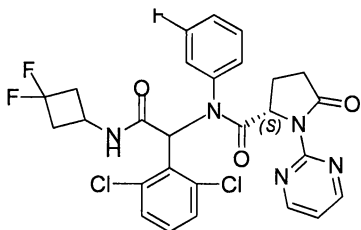
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,73 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 – 6,72 (m, 6H), 6,47 (s, 1H), 5,49 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,74 – 4,42 (m, 1H), 3,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,19 – 2,77 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,44 – 2,21 (m, 1H), 2,13 – 1,73 (m, 4H), 1,60 (s, 2H), 1,26 (m, 4H). MS: 550,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất 49



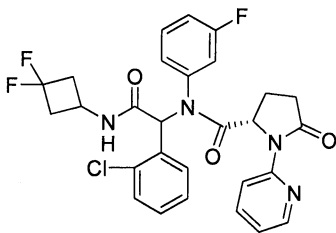
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,69 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,49 – 6,68 (m, 7H), 6,44 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,93 (m, 3H), 2,23 (m, 8H). MS: 540,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất 51



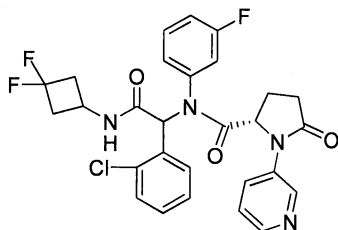
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,04 – 7,79 (m, 1H), 7,49 – 7,31 (m, 1H), 7,13 – 6,92 (m, 6H), 6,60 (m, 1H), 6,25 – 5,95 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,73 (dd, $J = 16,0, 6,9$ Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,98 (m, 3H), 2,53 (m, 4H), 2,14 – 1,93 (m, 1H). MS: 592,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất 5



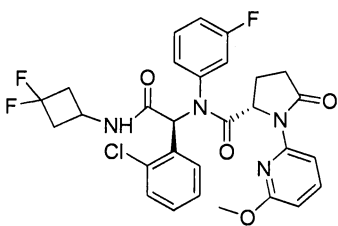
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,46 – 8,32 (m, 1,7H), 7,78 – 7,61 (m, 1,5H), 7,39 (m, 1,5H), 7,23 (m, 1,6H), 7,13 – 6,88 (m, 4H), 6,40 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,01 – 4,77 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,51 (d, $J = 5,5$ Hz, 0,3H), 3,13 – 2,75 (m, 3H), 2,61 – 2,22 (m, 3H), 2,17 – 1,90 (m, 1H). MS: 557,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất 10



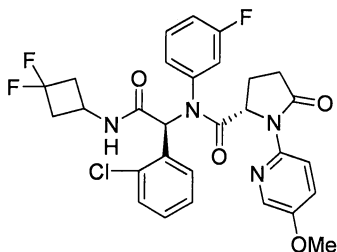
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,56 (m, 2H), 8,16 (s, 1,3H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (s, 2,6H), 7,19 (s, 1H), 7,12 – 6,82 (m, 3H), 6,52 (m, 2H), 6,19 (m, 1H), 4,65 – 4,48 (m, 1H), 4,26 (m, 1,3H), 3,90 – 3,82 (m, 0,3H), 2,87 (m, 3H), 2,64 – 1,98 (m, 6H). MS: 557,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất 41



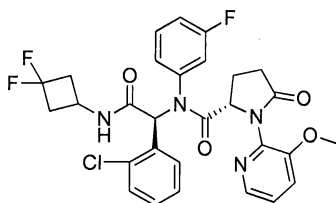
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,98 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44 – 7,30 (m, 2H), 7,03 (m, 6H), 6,51 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,12 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,10 – 2,63 (m, 3H), 2,60 – 2,00 (m, 5H). MS: 587,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất 26



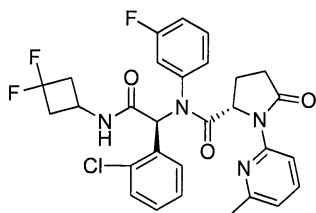
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,32 (m, 1H), 8,05 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 1H), 7,25 – 6,78 (m, 6H), 6,38 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,11 – 2,72 (m, 3H), 2,66 – 2,29 (m, 3H), 2,23 – 1,86 (m, 2H). MS: 587,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất 17



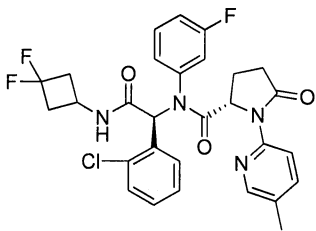
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,93 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,10 – 6,87 (m, 3H), 6,42 (m, 3H), 5,04 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,97 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 3,10 – 2,69 (m, 3H), 2,60 – 2,15 (m, 4H), 2,12 – 1,87 (m, 1H). MS: 587,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất 28



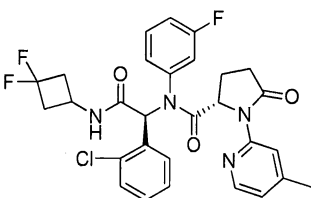
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,19 (m, 1H), 7,79 – 7,33 (m, 3H), 7,28 – 7,06 (m, 4H), 7,06 – 6,83 (m, 4H), 6,47 – 6,32 (m, 2H), 5,09 – 4,91 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,09 – 2,60 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,53 – 1,99 (m, 5H). MS: 571,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất 21



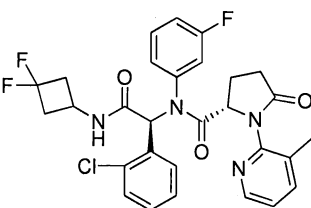
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,04 – 6,83 (m, 3H), 6,40 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 2,89 (m, 3H), 2,48 (m, 2H), 2,40 – 2,27 (m, 3H), 2,26 – 1,84 (m, 3H). MS: 571,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất 27



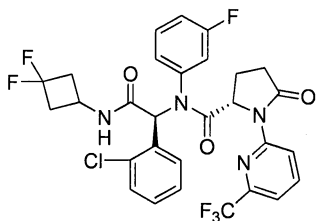
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,30 – 8,15 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,24 – 6,85 (m, 6H), 6,46 – 6,16 (m, 2H), 4,94 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,10 – 2,74 (m, 3H), 2,60 – 2,43 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,23 – 1,91 (m, 2H). MS: 571,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất 15



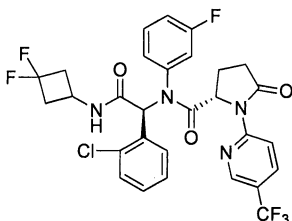
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,17 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,25 – 6,96 (m, 5H), 6,89 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,12 – 4,96 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,14 – 2,74 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,51 – 2,28 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,05 – 1,87 (m, 1H). MS: 571,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất 25



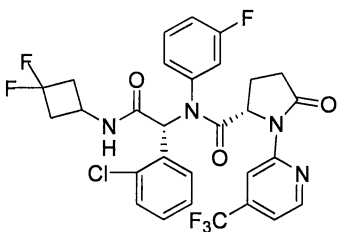
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,72 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 – 7,30 (m, 2H), 7,23 – 7,09 (m, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,96 – 6,83 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,05 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,31 – 4,93 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,63 – 2,45 (m, 2H), 2,44 – 2,23 (m, 2H), 2,01 (m, 1H). MS: 625,1($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất 31



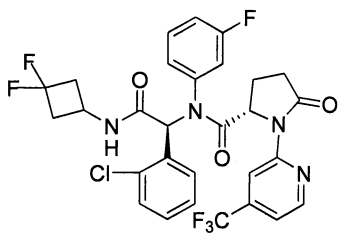
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,91 – 8,34 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,79 – 7,34 (m, 3H), 7,22 – 6,75 (m, 5H), 6,46 (s, 1H), 6,02 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,95 (dd, $J = 9,4, 3,1$ Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,13 – 2,76 (m, 3H), 2,68 – 1,83 (m, 5H). MS: 625,1($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất 39



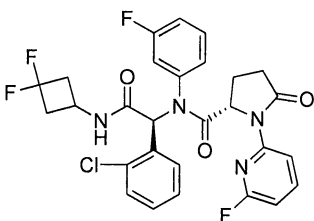
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,65 (d, $J = 23,6$ Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,59 – 7,29 (m, 3H), 7,26 – 6,71 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,10 – 2,62 (m, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,36 – 1,84 (m, 4H). MS : 625,1($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất 40



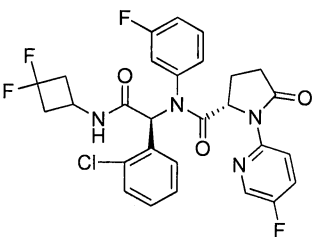
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,25 – 6,80 (m, 6H), 6,44 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,15 – 2,76 (m, 3H), 2,66 – 2,17 (m, 4H), 2,03 (s, 1H). MS : 625,1(M+1) $^+$.

Hợp chất 11



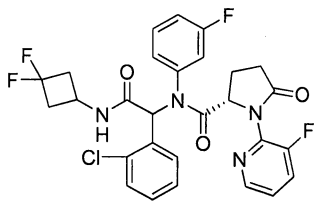
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,29 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,67 (dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,06 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,93 (m, 3H), 2,59 – 2,39 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,02 (m, 1H). MS: 575,1 (M+1) $^+$.

Hợp chất 29



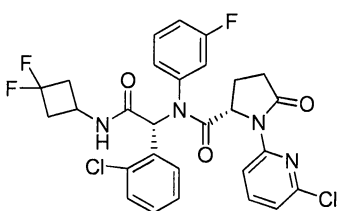
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,40 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,49 – 7,30 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,04 – 6,88 (m, 3H), 6,67 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,07 – 2,76 (m, 3H), 2,58 – 2,29 (m, 3H). MS: 575,0 (M+1) $^+$.

Hợp chất 12



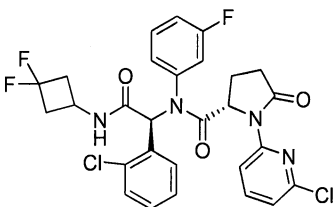
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,27 (m, 1H), 7,64 – 7,30 (m, 3H), 7,27 – 6,62 (m, 7H), 6,47 – 6,30 (m, 1H), 6,28 – 6,07 (m, 1H), 5,00 – 4,55 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,12 – 2,67 (m, 3H), 2,65 – 2,36 (m, 3H), 2,22 (m, 2H). MS: 575,1(M+1) $^+$.

Hợp chất 34



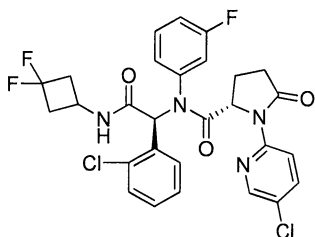
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,37 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,49 – 6,84 (m, 8H), 6,44 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,07 – 4,74 (m, 1H), 4,25 (d, J = 51,6 Hz, 1H), 3,10 – 2,67 (m, 3H), 2,63 – 1,85 (m, 5H), 1,25 (s, 1H). MS: 591,1(M+1) $^+$.

Hợp chất 35



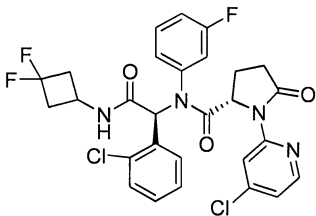
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 – 7,34 (m, 4H), 7,25 – 6,79 (m, 6H), 6,46 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,12 – 2,70 (m, 3H), 2,63 – 1,87 (m, 6H). MS: 591,1(M+1) $^+$.

Hợp chất 48



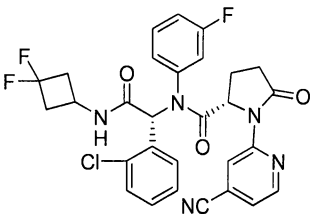
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,59 – 8,19 (m, 2H), 7,82 – 7,57 (m, 2H), 7,45 – 7,34 (m, 2H), 7,01 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,89 (dd, $J = 9,3, 3,1$ Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,21 – 2,69 (m, 3H), 2,61 – 1,88 (m, 5H). MS: 591,1(M+1) $^+$.

Hợp chất 33



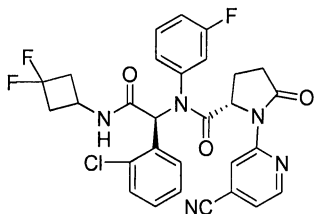
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,63 – 8,03 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,23 – 6,65 (m, 8H), 6,45 – 5,93 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,04 – 2,65 (m, 4H), 2,65 – 1,83 (m, 5H). MS: 591,1(M+1) $^+$.

Hợp chất 36



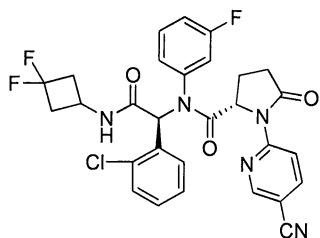
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,79 – 8,51 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,51 – 7,29 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,51 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,02 – 2,66 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,33 – 1,99 (m, 4H). MS: 582,1(M+1) $^+$.

Hợp chất 37



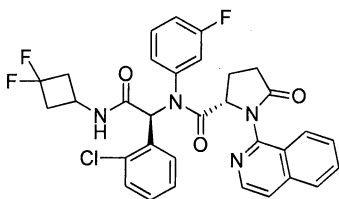
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,85 – 7,30 (m, 3H), 7,24 – 6,79 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,90 (m, 3H), 2,64 – 2,46 (m, 1H), 2,46 – 2,11 (m, 3H), 1,97 (m, 1H). MS : 582,1(M+1) $^+$.

Hợp chất 47



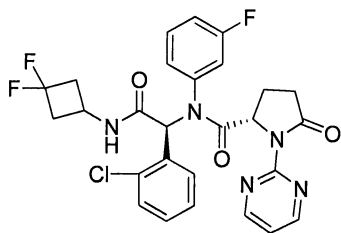
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,66 – 8,38 (m, 2H), 7,90 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,25 – 6,80 (m, 6H), 6,44 (s, 1H), 5,97 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,30 – 2,78 (m, 4H), 2,41 (m, 4H), 2,02 (s, 1H). MS : 582,1(M+1) $^+$.

Hợp chất 16



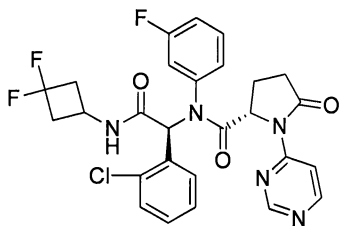
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,58 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,86 – 7,59 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 6,97 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,09 – 2,77 (m, 3H), 2,67 – 2,44 (m, 2H), 2,36 – 2,21 (m, 2H), 2,10 – 1,92 (m, 1H). MS: 607,2 (M+1) $^+$.

Hợp chất 1



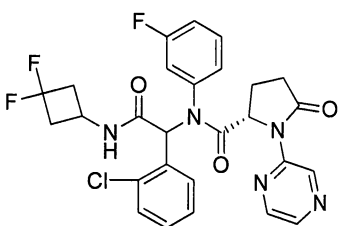
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,69 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,13 – 6,77 (m, 6H), 6,46 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,00 – 4,62 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,19 – 2,71 (m, 3H), 2,69 – 1,83 (m, 5H). MS: 451,2 (M+1) $^+$.

Hợp chất 22



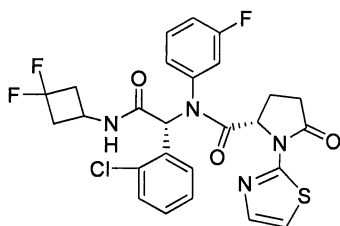
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,15-8,01 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,31-6,69 (m, 9H), 6,24 (s, 1H), 5,65-4,66 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 3H), 1,76-0,83 (m, 4H). MS: 451,2 ($M+1$) $^+$.

Hợp chất 18



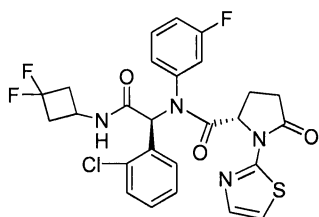
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,70 (s, 1H), 8,48 – 8,26 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,46 – 7,31 (m, 1H), 7,28 – 7,15 (m, 2H), 7,13 – 6,89 (m, 3H), 6,55 – 6,14 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 2,90 (m, 3H), 2,64 – 2,40 (m, 2H), 2,34 – 1,99 (m, 3H). MS: 558,1 ($M+1$) $^+$.

Hợp chất 13



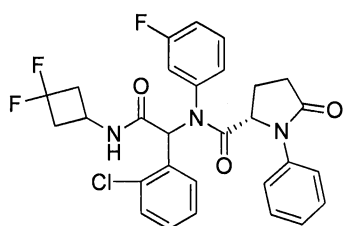
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,54 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,45 – 7,29 (m, 3H), 7,28 – 6,95 (m, 6H), 6,44 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,11 – 2,79 (m, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 2H), 2,27 – 2,11 (m, 1H). MS: 563,1 ($M+1$) $^+$.

Hợp chất 14



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,66 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26 – 6,82 (m, 8H), 6,43 (s, 1H), 6,09 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,08 – 2,84 (m, 2H), 2,63 – 2,36 (m, 4H), 2,32 (m, 1H), 2,15 (m, 1H). MS: 563,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

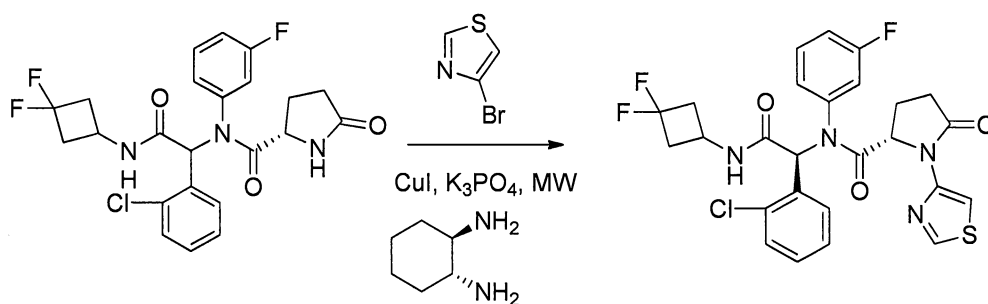
Hợp chất 23



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,78 – 7,49 (m, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,24 – 6,82 (m, 4H), 6,38 (m, 3H), 5,94 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,10 – 2,59 (m, 3H), 2,59 – 1,99 (m, 6H). MS: 556,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 3. Điều chế (S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-N-(3-flophenyl)-5-oxo-1-(thiazol-4-yl)pyrolidin-2-carboxamit

Hợp chất có công thức 42 và hợp chất có công thức 43 được điều chế theo sơ đồ dưới đây, bằng cách áp dụng quy trình dưới đây.

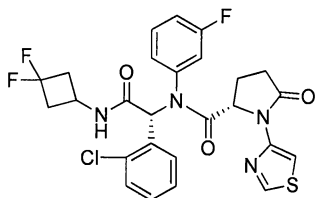


Hợp chất 43

Hỗn hợp gồm (2S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-N-(3-flophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (200mg, 0,417mmol), 4-bromthiazol (0,045ml, 0,626mmol, 1,5 đương lượng), K_3PO_4 (124mg, 0,585mmol, 1,4 đương lượng), CuI (8mg, 0,1 đương lượng) và trans-1,2-diaminoxyclohexan (0,24 đương lượng) trong

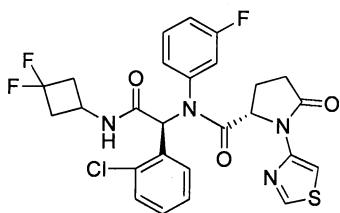
dioxan (2ml) được khuấy ở 110°C trong điều kiện vi sóng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp thu được lọc qua đệm Celite. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn.

(S)-N-((R)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-N-(3-flophenyl)-5-oxo-1-(thiazol-4-yl)pyrolidin-2-carboxamit (Hợp chất 42)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,68 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,65 (m, 5H), 7,30 – 6,90 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,88 (dd, $J = 9,3, 3,0$ Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,17 – 2,63 (m, 3H), 2,58 – 1,99 (m, 5H). MS: 563,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

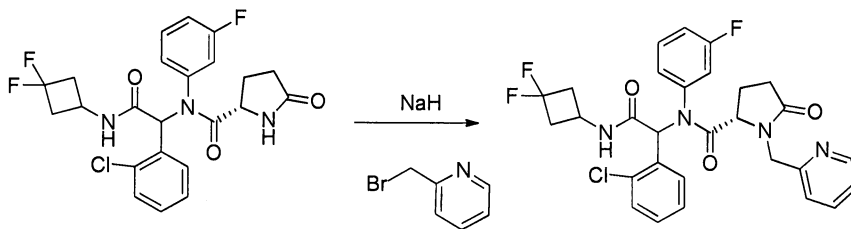
(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-N-(3-flophenyl)-5-oxo-1-(thiazol-4-yl)pyrolidin-2-carboxamit (Hợp chất 43)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,60 (s, 1H), 8,06 – 7,56 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,22 – 6,79 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,96 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,14 – 2,70 (m, 4H), 2,63 – 2,21 (m, 4H). MS: 563,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 4. Điều chế (S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-N-(3-flophenyl)-5-oxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)pyrolidin-2-carboxamit

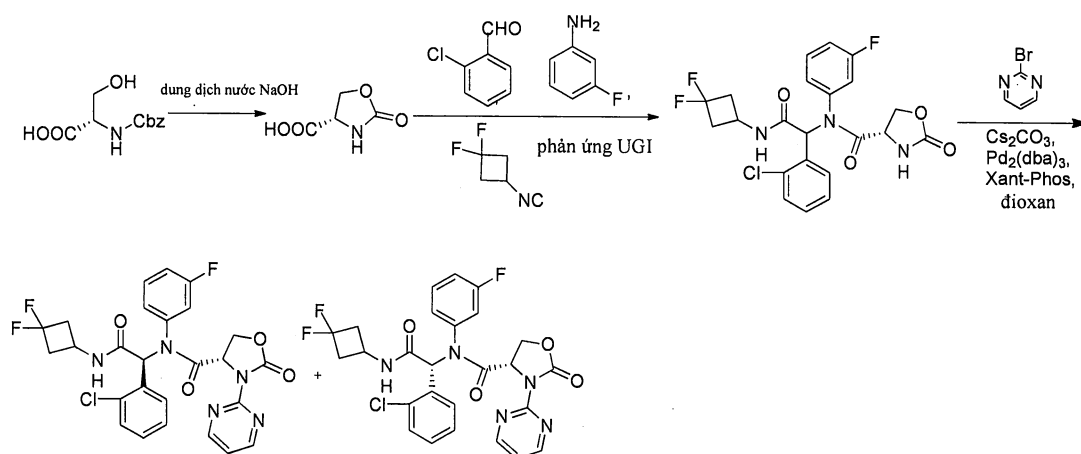
Hợp chất 44 được điều chế theo sơ đồ dưới đây, bằng cách áp dụng quy trình dưới đây.



Hợp chất 44. NaH (20mg, 0,84mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (2S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutyl-amino)-2-oxoetyl)-N-(3-flophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (200mg, 0,42mmol) trong DMF khô (20ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 0,5 giờ, tiếp theo là bổ sung 2-(bromometyl)pyridin (106mg, 0,42mmol) vào. Sau đó, hỗn hợp này được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp thu được bổ sung từ từ nhỏ giọt vào 100ml nước, và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước LiCl bão hòa, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,51 (s, 1H), 7,88 – 7,37 (m, 3H), 7,19 – 5,95 (m, 10H), 5,14 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,81 – 1,57 (m, 6H). MS: 571,2 (M+1)⁺.

Ví dụ 5. Điều chế (S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-N-(3-flophenyl)-3-hydroxy-2-(pyrimidin-2-ylamino)propanamit.

Hợp chất 9 được điều chế theo sơ đồ dưới đây, bằng cách áp dụng quy trình dưới đây.



Bước A: Axit (S)-2-oxooxazolidin-4-carboxylic. Axit (S)-2-(benzyloxycarbonylamino)-3-hydroxypropanoic (1g, 4,2mmol) được bổ sung thành từng phần vào dung dịch chứa

NaOH (0,8g, 20mmol) trong nước (4ml) ở 0°C trong 3 phút. Dung dịch thu được được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm lạnh đến 0°C, dung dịch được điều chỉnh độ pH=1 đến 2 bằng dung dịch HCl 2N. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (4 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,93 – 12,30 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 4,49 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,32 (m, 2H); MS: 130,0 (M-1)⁻.

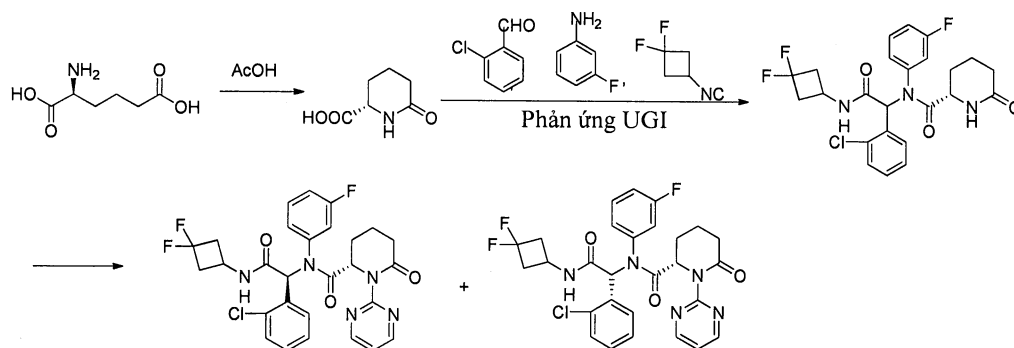
Bước B: (4S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-N-(3-flophenyl)-2-oxooxazolidin-4-carboxamit. 2-Clobenzaldehyt (160mg, 1,14mmol), 3-floanilin (127mg, 1,14mmol), axit (S)-2-oxooxazolidin-4-carboxylic (150mg, 1,14mmol) và 1,1-diflo-3-isoxyanoxyclobutan (181mg, độ tinh khiết 90%, 1,37mmol) được dùng trong phản ứng UGI để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,15-8,01 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,31-6,69 (m, 9H), 6,24 (s, 1H), 5,65-4,66 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 3H), 1,76-1,51 (m, 5H), 1,29-0,83 (m, 5H); MS: 482,1 (M+1)⁺.

Bước C: (S)-N-((R)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-N-(3-flophenyl)-2-oxo-3-(pyrimidin-2-yl)oxazolidin-4-carboxamit và (S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-N-(3-flophenyl)-2-oxo-3-(pyrimidin-2-yl)oxazolidin-4-carboxamit. Hỗn hợp gồm (4S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-N-(3-flophenyl)-2-oxooxazolidin-4-carboxamit (350mg, 0,73mmol), 2-brompyrimidin (150mg, 0,94mmol), Cs₂CO₃ (500mg, 1,52mmol), Pd₂(dba)₃ (66mg, 0,07mmol) và Xant-Phos (42mg, 0,07mmol) trong 1,4-dioxan (15ml) được khuấy trong khí quyển N₂ ở 80°C trong thời gian 18 giờ và sau đó được lọc qua đệm Celite. Dịch lọc được cô trong chân không và cặn được tinh chế phương pháp chuẩn tạo ra (S)-N-((R)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-N-(3-flophenyl)-2-oxo-3-(pyrimidin-2-yl)oxazolidin-4-carboxamit (8). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,73 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,95 (s, 0,8H), 7,74 (s, 0,2H), 7,41 (d, *J* = 7,5 Hz, 1,6H), 7,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,17 – 6,94 (m, 4,3H), 6,73 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 73,8 Hz, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,41 (dd, *J* = 8,6, 4,8 Hz, 1H), 4,29 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,21 (s, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 1H); MS: 560,1 (M+1)⁺, và (S)-N-

((*S*)-1-(2-clo-phenyl)-2-(3,3-difloxy-clo-butyl-amino)-2-oxoethyl)-*N*-(3-flo-phenyl)-2-oxo-3-(pyrimidin-2-yl)oxazolidin-4-carboxamit (9). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,68 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,13 – 6,86 (m, 5H), 6,50 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 8,7, 4,8 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,50 (m, 2H). MS: 560,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 6. Điều chế (*S*)-*N*-((*S*)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxy-clo-butyl)-amino)-2-oxoethyl)-*N*-(3-flophenyl)-6-oxo-1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-2-carboxamit

Các hợp chất có công thức 19 và 20 được điều chế theo sơ đồ dưới đây, bằng cách áp dụng quy trình dưới đây.



Bước A. Axit (*S*)-6-oxopiperidin-2-carboxylic. Dung dịch chứa axit (*S*)-2-amino-2-oxohexanedioic (470mg, 2,9mmol) trong 20% AcOH (5ml) được khuấy ở 110°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được hòa tan trong EtOH (10ml). Axit amin chưa phản ứng được làm kết tủa và lọc bỏ. Dịch lọc được cô để tạo ra sản phẩm thô mong muốn mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. MS: 142,1 ($\text{M}-1$) $^-$.

Bước B. (*S*)-*N*-(1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxy-clo-butyl)amino)-2-oxoethyl)-*N*-(3-flophenyl)-6-oxopiperidin-2-carboxamit. 3-Floanilin (217mg, 1,96mmol), 2-clobenzaldehyt (274mg, 1,96mmol), axit (*S*)-6-oxopiperidin-2-carboxylic (280mg, 1,96mmol) và 1,1-diflo-3-isoxyanocyclobutan (280mg, 1,96mmol) được dùng trong phản ứng UGI để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS: 494,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Bước C. (*S*)-*N*-((*S*)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxy-clo-butyl)amino)-2-oxoethyl)-*N*-(3-flophenyl)-6-oxo-1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-2-carboxamit và (*S*)-*N*-((*R*)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxy-clo-butyl)amino)-2-oxoethyl)-*N*-(3-flophenyl)-6-oxo-1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-2-carboxamit. Hỗn hợp bao gồm (*1R*)-*N*-(1-(2-clophenyl)-2-((3,3-

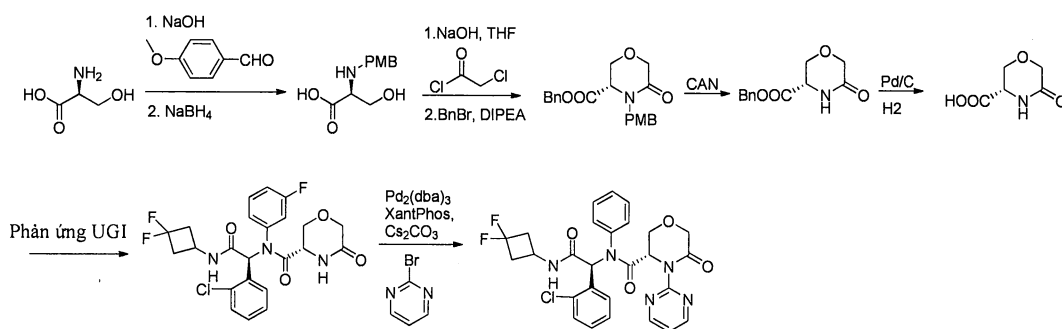
difloxyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-*N*-(3-flophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-2-yl)xyclohexancarboxamit (250mg, 0,51mmol), 2-brompyrimidin (121mg, 0,76mmol), Cs₂CO₃ (331mg, 1,01mmol), Pd₂(dba)₃ (46mg, 0,05mmol) và Xant-Phos (29mg, 0,04mmol) trong 1,4-dioxan (15ml) được khuấy trong khí quyển N₂ ở nhiệt độ 80°C qua đêm và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra các sản phẩm mong muốn.

(*S*)-*N*-((*S*)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-*N*-(3-flo-phenyl)-6-oxo-1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-2-carboxamit (Hợp chất 19). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,73 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,26 – 6,95 (m, 6H), 6,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,77 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,01 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,85 – 2,28 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,81 (s, 2H). MS: 571,1 (M+1)⁺.

(*S*)-*N*-((*R*)-1-(2-clo-phenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-*N*-(3-flo-phenyl)-6-oxo-1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-2-carboxamit (Hợp chất 20). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,74 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,56 – 7,32 (m, 1H), 7,27 – 6,85 (m, 6H), 6,72 (s, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,67 – 4,48 (m, 1H), 4,34 – 4,01 (m, 1H), 2,95 – 2,60 (m, 2H), 2,59 – 2,40 (m, 1H), 2,40 – 2,19 (m, 2H), 2,15 – 2,00 (m, 2H), 1,97 – 1,59 (m, 4H). MS: 571,1 (M+1)⁺.

Ví dụ 7. Điều chế(*S*)-*N*-((*S*)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-*N*-(3-flophenyl)-5-oxo-4-(pyrimidin-2-yl)morpholin-3-carboxamit

Hợp chất 30 được điều chế theo sơ đồ dưới đây, bằng cách áp dụng quy trình dưới đây.



Bước A: Axit (*S*)-3-hydroxy-2-(4-metoxybenzylamino)propanoic. Axit (*S*)-2-amino-3-hydroxy-propanoic (8,4g, 80mmol) được hòa tan trong dung dịch chứa NaOH (3,2g,

80mmol) trong H₂O (40ml). Sau khi làm nguội đến 10°C, 4-metoxymethylbenzaldehyt (21,7g, 160mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó được làm lạnh đến 0°C. NaBH₄ (1,67g, 44mmol) được bổ sung thành từng phần và hỗn hợp thu được được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng Et₂O (2 x 50ml). Pha nước được điều chỉnh đến độ pH=4,5 bằng dung dịch HCl 2N ở 0°C. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng ete dầu mỏ (20ml) và làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng. MS: 226,1 (M+1)⁺.

Bước B: (S)-Benzyl 4-(4-metoxymethylbenzyl)-5-oxomorpholin-3-carboxylat. Axit (S)-3-Hydroxy-2-((4-metoxymethylbenzyl)amino)propanoic (5,0g, 22mmol) được hòa tan trong dung dịch chứa NaOH (1,15g, 29mmol) trong H₂O (60ml). Sau khi làm lạnh đến 0°C, 2-chloroethyl chlorua (3,6ml, 44mmol) được bổ sung nhỏ giọt tiếp theo là dung dịch nước NaOH (30% trọng lượng) để giữ pH=13. Sau khi khuấy trong thời gian 4 giờ nữa, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và axit hóa bằng dung dịch HCl 2N để điều chỉnh độ pH=2 đến 3. Hỗn hợp thu được chiết bằng EtOAc (2 x 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô. Cặn được hòa tan trong axeton (150ml) và sau đó được xử lý bằng BnBr (9,7g, 51mmol) và DIPEA (19ml, 111mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng. MS: 356,1 (M+1)⁺.

Bước C: (S)-Benzyl 5-oxomorpholin-3-carboxylat. CAN (xeri amoni nitrat) (1,5g, 2,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-benzyl 4-(4-metoxymethylbenzyl)-5-oxomorpholin-3-carboxylat (200mg, 0,56mmol) trong CH₃CN (5ml) và H₂O (5ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ. DIPEA được bổ sung vào ở 0°C để điều chỉnh độ pH đến 6 đến 7 và hỗn hợp này được cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng. MS: 236,1 (M+1)⁺.

Bước D: Axit (S)-5-Oxomorpholin-3-carboxylic. 10% Pd/C (khoảng 5mg) được bổ sung vào hỗn hợp gồm (S)-benzyl 5-oxomorpholin-3-carboxylat (160mg, 0,7mmol) trong MeOH (8ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí quyển hydro trong thời gian

30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm xelit và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng. MS: 146,1 (M+1)⁺.

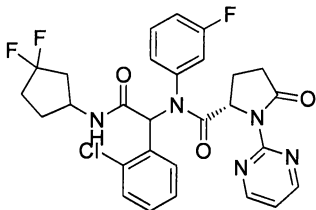
Bước E: (S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxy-cyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-N-(3-flophenyl)-5-oxomorpholin-3-carboxamit. 3-Clobenzaldehyt (104mg, 0,74mmol), 3-floanilin (83mg, 0,74mmol), axit (S)-5-oxomorpholin-3-carboxylic (108mg, 0,74mmol) và 1,1-diflo-3-isoxyanoxyclobutan (248mg, 1,48mmol) được dùng trong phản ứng UGI để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS: 496,1 (M+1)⁺.

Bước F: hợp chất 30. Hỗn hợp gồm (S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxy-cyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-N-(3-flophenyl)-5-oxomorpholin-3-carboxamit (100mg, 0,2mmol), 2-brompyrimidin (36mg, 0,22mmol), Pd₂(dba)₃ (28mg, 0,03mmol), XantPhos (16mg, 0,03mmol) và Cs₂CO₃ (160mg, 0,5mmol) trong 1,4-dioxan (4ml) được khuấy ở 100°C trong 3,5 giờ trong môi trường khí N₂. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Chất rắn được rửa bằng DCM (2 x 20ml). Dịch lọc được làm bay hơi và cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,77 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 7,21 – 7,10 (m, 2H), 7,09 – 6,90 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 6,68 – 6,33 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,43 – 4,22 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,63 – 2,26 (m, 2H). MS: 474,1 (M+1)⁺.

Ví dụ 8

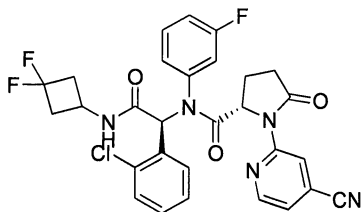
Các chất tương tự dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trên, bằng cách sử dụng aldehyt, amin, axit carboxylic, isoxyanua thích hợp và vòng thơm hoặc vòng dị vòng (thơm khác loại) được thế bằng halogen bằng cách sử dụng các chất phản ứng và các dung môi nêu trên, và tinh chế theo các phương pháp chuẩn.

(2S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxy-cyclopentyl)amino)-2-oxoethyl)-N-(3-flophenyl)-5-oxo-1-(pyrimidin-2-yl)pyrolidin-2-carboxamit (triệt quang) – Hợp chất 73



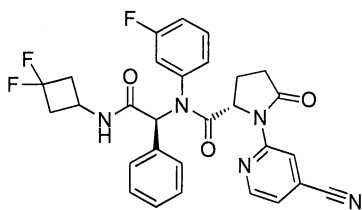
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,71 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 – 6,85 (m, 5H), 6,47 (s, 1H), 5,70 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,64 – 2,47 (m, 2H), 2,40 – 1,65 (m, 8H). MS: 572,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-(3,3-difloxyclobutylamino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(3-fluorophenyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamid (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 64



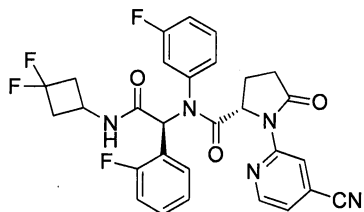
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,13 – 6,81 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,37-4,28 (m, 1H), 3,10 – 2,82 (m, 3H), 2,59-2,49 (m, 2H), 2,42-2,36 (m, 1H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,06-1,88 (m, 2H). MS: 582,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-1-(4-Xyanopyridin-2-yl)-N-((S)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxo-1-phenyletyl)-N-(3-flophenyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 138



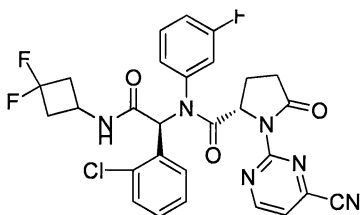
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39 – 7,15 (m, 6H), 7,14 – 6,92 (m, 4H), 6,65 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,15 – 2,77 (m, 3H), 2,68 – 1,91 (m, 5H). MS: 548,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-1-(4-Xyanopyridin-2-yl)-N-((S)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-1-(2-flophenyl)-2-oxoethyl)-N-(3-flophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 149



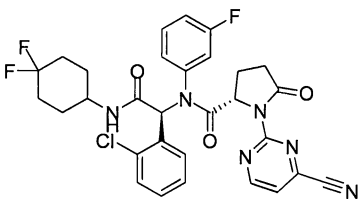
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (m, 1H), 8,50 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 – 7,14 (m, 4H), 7,13 – 6,69 (m, 5H), 6,25 (m, 2H), 4,88 (dd, $J = 9,2, 3,1$ Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,21 – 2,72 (m, 3H), 2,65 – 1,88 (m, 5H). MS: 566,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 68



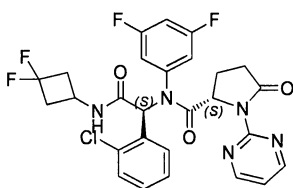
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,95 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 3,6$ Hz, 3H), 6,92 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,81 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,91 (m, 3H), 2,64 – 2,26 (m, 4H), 2,01 (s, 1H). MS: 583,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxylohexyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 85



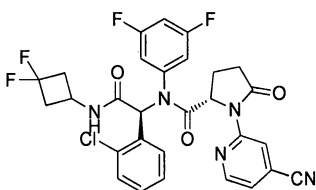
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,98 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,38 (dd, $J = 11,2, 5,7$ Hz, 2H), 7,06 (m, 5H), 6,52 (s, 1H), 5,47 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,93 (dd, $J = 18,6, 8,9$ Hz, 1H), 2,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,36 (s, 1H), 1,97 (m, 7H), 1,57 – 1,38 (m, 2H). MS: 611,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-N-(3,5-diflophenyl)-5-oxo-1-(pyrimidin-2-yl)pyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 70



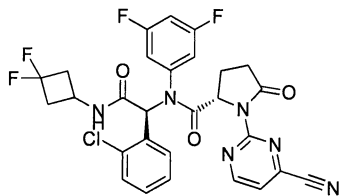
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 7,13 – 7,04 (m, 2H), 7,03 – 6,97 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,69 (dd, $J = 9,8, 7,6$ Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,07 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,87 (dd, $J = 9,1, 3,1$ Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,11 – 2,83 (m, 3H), 2,64 – 2,34 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,10 – 1,97 (m, 1H). MS: 576,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3,5-diflophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 71



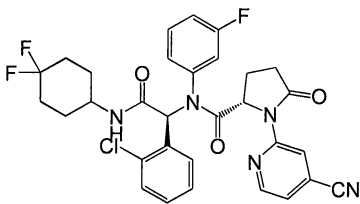
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,73 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,60-8,46 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,14-7,00 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,02 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,98-4,74 (m, 1H), 4,39-4,10 (m, 1H), 3,11-2,67 (m, 3H), 2,64-1,95 (m, 5H). MS : 600,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-N-(3,5-diflophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 86



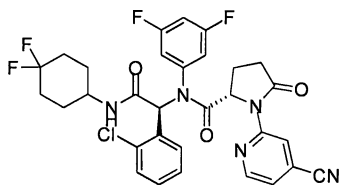
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,98 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,01 – 6,84 (m, 2H), 6,71 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,00 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,85 (dd, $J = 9,3, 2,7$ Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,15 – 2,80 (m, 3H), 2,67 – 2,26 (m, 4H), 2,08 (dt, $J = 9,7, 8,1$ Hz, 1H). MS: 601 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-5-oxo-N-(3-sulfamoylphenyl)pyrrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 53



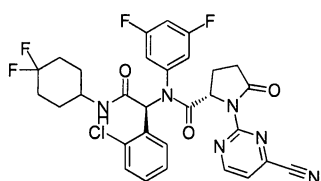
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,25 – 6,80 (m, 6H), 6,40 (s, 1H), 5,61 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,99 – 2,79 (m, 1H), 2,55 (dd, $J = 13,7, 9,9$ Hz, 1H), 2,25 (t, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,03 – 1,74 (m, 5H), 1,56 – 1,36 (m, 2H). MS: 610,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-(4,4-difloxylohexylamino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-N-(3,5-diflophenyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 81



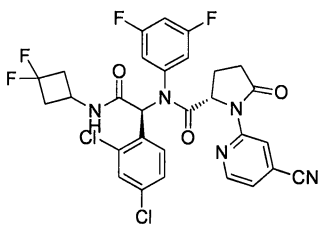
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,69 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,95 (dd, $J = 9,3, 3,2$ Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 2,95 – 2,84 (m, 1H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,05 – 2,12 (m, 1H), 2,03 (s, 2H), 1,94 – 1,78 (m, 2H), 1,68 – 1,35 (m, 3H), 0,85 – 0,95 (m, 1H). MS: 628,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxylohexyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-N-(3,5-diflophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 87



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,97 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,46 – 7,34 (m, 2 H), 7,22 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,06 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,00 – 6,87 (m, 2 H), 6,70 (t, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 5,64 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 4,86 (dd, $J = 9,3, 2,7$ Hz, 1 H), 3,98 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 2,96 – 2,86 (m, 1 H), 2,63 – 2,55 (m, 1 H), 2,37 – 2,29 (m, 1 H), 2,15 – 1,99 (m, 5 H), 1,96 – 1,77 (m, 2 H), 1,61 – 1,34 (m, 2 H). MS: 629,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

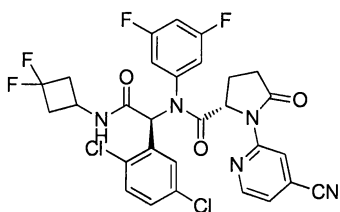
(S)-1-(4-Xyanopyridin-2-yl)-N-((S)-1-(2,4-diclophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-N-(3,5-diflophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 196



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,79 – 6,72 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,93 (dd, $J = 9,3,$

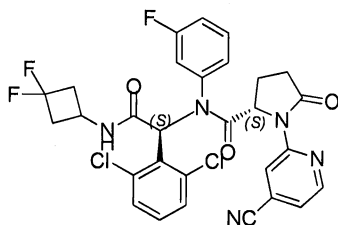
3,1 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,12 – 2,95 (m, 2H), 2,95 – 2,83 (m, 1H), 2,66 – 2,32 (m, 3H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,12 – 1,99 (m, 1H). MS: 634,1 (M+1)⁺.

(S)-1-(4-Xyanopyridin-2-yl)-N-((S)-1-(2,5-diclophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-N-(3,5-diflophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh)- Hợp chất 201



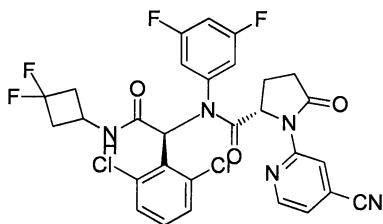
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,76 (s, 1H), 8,49 (dd, *J* = 5,0, 0,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 7,22 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,76 (tt, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,94 (dd, *J* = 9,3, 3,2 Hz, 1H), 4,43 – 4,28 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,65 – 2,32 (m, 3H), 2,27 – 2,16 (m, 1H), 2,14 – 2,00 (m, 1H). MS: 634,1 (M+1)⁺.

(S)-1-(4-Xyanopyridin-2-yl)-N-((S)-1-(2,6-diclophenyl)-2-(3,3-difloxyclobutylamino)-2-oxoethyl)-N-(3-flophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh)- Hợp chất 63



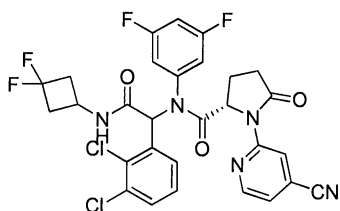
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,77 (s, 1H), 8,45 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,10 – 7,05 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,84 – 4,75 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,06 – 2,92 (m, 3H), 2,65 – 2,42 (m, 4H), 2,18 – 2,02 (m, 1H). MS: 616,1 (M+1)⁺.

(S)-1-(4-Xyanopyridin-2-yl)-N-((S)-1-(2,6-diclophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-N-(3,5-diflophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 199



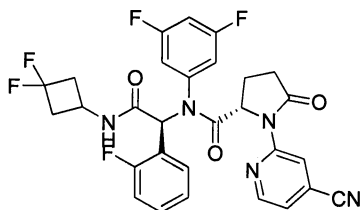
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,80 – 7,22 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 6,81 (tt, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,56 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,83 (dd, $J = 9,4, 2,7$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,23 – 2,92 (m, 3H), 2,69 – 2,39 (m, 4H), 2,23 – 2,02 (m, 1H). MS: 634,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S)-1-(4-Xyanopyridin-2-yl)-N-(1-(2,3-diclophenyl)-2-(3,3-diflo-xy-clobutylamino)-2-o-xoetyl)-N-(3,5-diflophenyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (triệt quang) – hợp chất 195



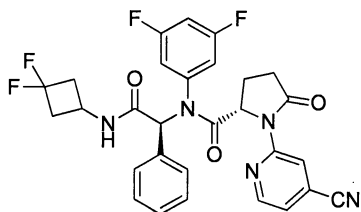
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,72 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,9$, 1H), 7,32 – 7,29 (m, 1H), 7,17 – 6,68 (m, 4H), 6,53 – 6,41 (m, 1H), 6,32 – 6,12 (m, 1H), 4,90 – 4,65 (m, 1H), 4,41 – 4,05 (m, 1H), 3,13 – 2,01 (m, 8H). MS: 634,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-1-(4-Xyanopyridin-2-yl)-N-((S)-2-(3,3-difloxy-clobutylamino)-1-(2-flophenyl)-2-oxoe-tyl)-N-(3,5-diflophenyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 208



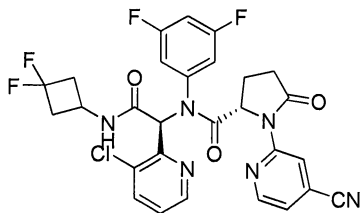
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,63 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,90 (t, $J = 8,2$ Hz, 3H), 6,62 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,14 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,81 (dd, $J = 9,1, 2,9$ Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,85 – 2,70 (m, 1H), 2,56 – 2,22 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,04 – 1,90 (m, 1H). MS: 584,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-1-(4-Xyanopyridin-2-yl)-N-((S)-2-(3,3-difloxyclobutylamino)-2-oxo-1-phenyletyl)-N-(3,5-diflophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 210



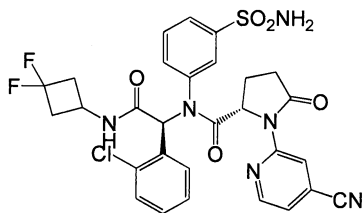
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,2, 5,0$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 6,71 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,70 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,86 (dd, $J = 9,3, 2,8$ Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,38 – 2,25 (m, 2H), 2,07 (m, 1H). MS: 566,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(3-Clopyridin-2-yl)-2-(3,3-difloxyclobutylamino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3,5-diflophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 198



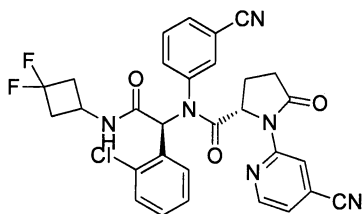
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,76 - 6,56 (m, 2H), 6,11 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,04 - 5,01 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,05 - 2,98 (m, 2H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,51 - 2,37 (m, 2H), 2,37 - 2,27 (m, 1H), 2,07 - 2,02 (m, 1H). MS: 601,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxyclobutylamino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-5-oxo-N-(3-sulfamoylphenyl)pyrrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 84



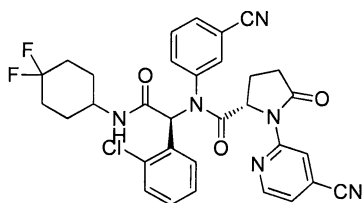
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,73 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 8,57 – 8,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,83-7,76 (m, 2H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,48-7,32 (m, 1H), 7,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,05 – 6,87 (m, 2H), 6,82 – 6,81 (m, 1H), 6,55 – 6,43 (m, 1H), 6,27 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,84 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,98-2,87 (m, 3H), 2,63 – 2,24 (m, 4H), 2,09 – 2,00 (m, 1H). MS: 643,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-N-(3-cyanophenyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamid (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 128



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,76 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,58-7,27 (m, 4H), 6,93 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,10 – 2,82 (m, 3H), 2,37-2,52 (m, 3H), 2,21-2,23 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H). MS: 589,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

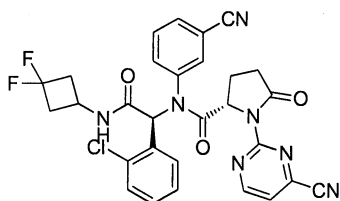
(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((4,4-difluorocyclohexyl)amino)-2-oxoethyl)-N-(3-cyanophenyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamid (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 166



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 8,22-8,32 (m, 1H), 7,61 – 7,27 (m, 4H), 7,17-7,19 (m, 2H), 6,90-7,00 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,50 (s,

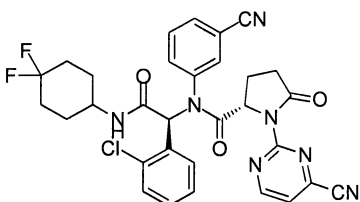
¹H), 4,80 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,99 – 2,80 (m, 1H), 2,56-2,58 (m, 1H), 2,21 – 2,24 (m, 1H), 1,70-2,10 (m, 6H), 1,41-1,44 (m, 2H). MS: 617,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-N-(3-xyanohenyl)-1-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 167



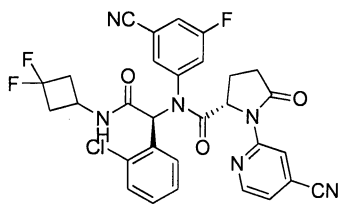
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,91-9,00 (m, 1H), 8,33 – 8,17 (m, 1H), 7,62 – 7,32 (m, 5H), 7,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 6,95 – 6,83 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,05 – 5,88 (m, 1H), 4,72 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,91-3,05 (m, 3H), 2,70 – 2,25 (m, 4H), 2,13 – 1,92 (m, 1H). MS: 590,1 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxylohexyl)amino)-2-oxoetyl)-N-(3-xyanophenyl)-1-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 178



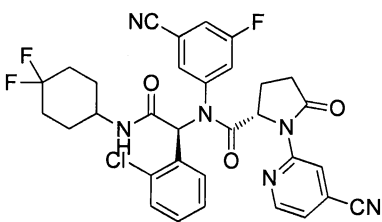
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,99 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,54 – 7,28 (m, 2H), 7,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 7,04 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,64 – 5,44 (m, 1H), 4,74 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,94 (dd, $J = 17,8, 9,4$ Hz, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,41 – 2,24 (m, 1H), 2,10 – 1,82 (m, 7H). MS: 618,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-N-(3-xyano-5-flophenyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 177



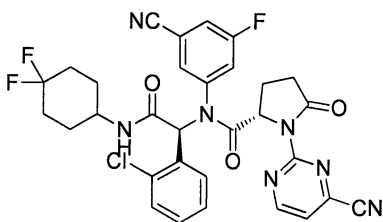
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 7,44 – 7,27 (m, 2H), 7,23 (dd, $J = 12,6, 6,3$ Hz, 2H), 7,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,93 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,14 (dd, $J = 13,9, 6,7$ Hz, 1H), 4,81 (dd, $J = 9,0, 2,3$ Hz, 1H), 4,42 – 4,28 (m, 1H), 3,12 – 2,94 (m, 2H), 2,94 – 2,80 (m, 1H), 2,67 – 2,29 (m, 3H), 2,23 – 1,92 (m, 2H). MS: 607,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-(4,4-difloxycyclohexylamino)-2-oxoethyl)-N-(3-cyano-5-florophenyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 184



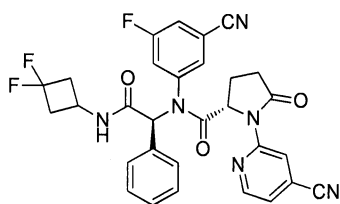
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25 – 8,03 (m, 1H), 7,52 – 7,28 (m, 2H), 7,22 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,01 (dt, $J = 14,1, 10,1$ Hz, 2H), 6,42 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,58 (t, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,83 (dd, $J = 9,1, 2,3$ Hz, 1H), 4,05 – 3,86 (m, 1H), 3,04 – 2,81 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,36 – 1,70 (m, 7H), 1,58 – 1,31 (m, 3H). MS: 636,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((4,4-difloxycyclohexyl)amino)-2-oxoethyl)-N-(3-cyano-5-florophenyl)-1-(4-cyanopyrimidin-2-yl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 185



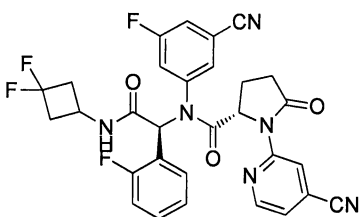
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,97 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,50 – 7,32 (m, 3H), 7,23 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,72 – 2,49 (m, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,17 – 1,67 (m, 7H), 1,43 (m, 2H). MS: 637,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-(3-xyano-5-flophenyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-((S)-2-(3,3-difloxylobutyl-amino)-2-oxo-1-phenyletyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 211



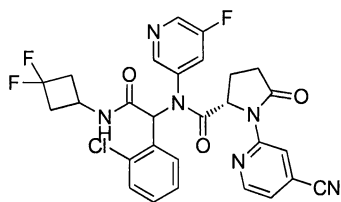
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,71 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,23 (m, 5H), 6,97 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 6,20 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,70 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,85 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 2,59 – 2,48 (m, 1H), 2,49 – 2,29 (m, 2H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H). MS: 573,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-(3-Xyano-5-flophenyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-((S)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-1-(2-flophenyl)-2-oxoetyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 207



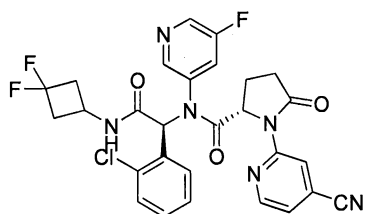
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,78 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,04 – 7,83 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 4,00 – 3,82 (m, 1H), 3,09 – 2,67 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,27 – 1,05 (m, 1H). MS: 591,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(5-flopyridin-3-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (triệt quang) – Hợp chất 91



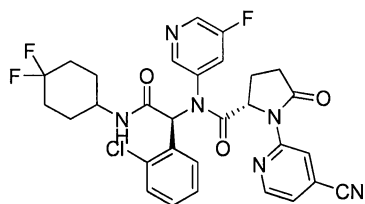
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,10 – 8,03 (m, 4H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,27 – 6,84 (m, 3H), 6,51-6,01 (m, 2H), 4,84-4,70 (m, 1H), 4,36-4,20 (m, 1H), 3,25 – 1,86 (m, 8H). MS: 583,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-(3,3-difluorocyclobutylamino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(5-flopyridin-3-yl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 176



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,95-8,70 (m, 1H), 8,49 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,36-8,11 (m, 1H), 8,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,48-6,41 (m, 1H), 6,30-6,21 (m, 1H), 4,84-6,79 (m, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 3,11 – 2,74 (m, 3H), 2,65 – 1,91 (m, 5H). MS: 583,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

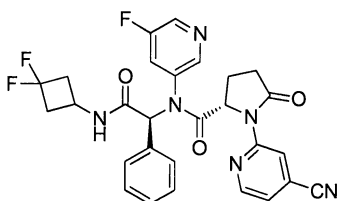
(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-(4,4-difluorocyclohexylamino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(5-flopyridin-3-yl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 193



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,40 – 8,27 (m, 1H), 8,21 – 8,04 (m, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 7,20 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,52 – 6,34 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,84 (d, $J =$

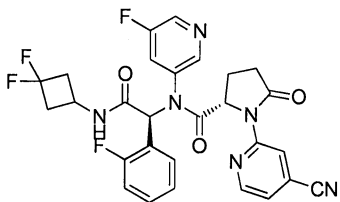
7,4 Hz, 1H), 4,01 – 3,94 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,22-1,71 (m, 7H), 1,31 (s, 3H). MS: 611,2 (M+1)⁺.

(S)-1-(4-Xyanopyridin-2-yl)-N-((S)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxo-1-phenyletyl)-N-(5-flopyridin-3-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 147



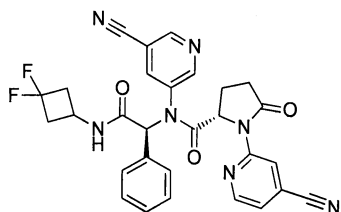
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,86 (m, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,9 Hz, 4H), 6,98 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,26 – 2,82 (m, 3H), 2,69 – 1,88 (m, 5H). MS: 549,2 (M+1)⁺.

(S)-1-(4-Xyanopyridin-2-yl)-N-((S)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-1-(2-flophenyl)-2-oxoethyl)-N-(5-flopyridin-3-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 148



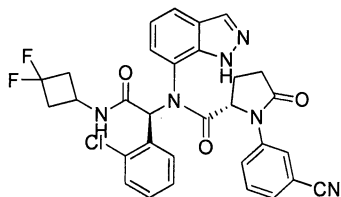
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,99 – 8,60 (m, 1H), 8,55 – 7,97 (m, 3H), 7,35 – 7,19 (m, 3H), 7,07 – 6,89 (m, 3H), 6,36 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,22 – 2,79 (m, 3H), 2,64 – 1,85 (m, 5H). MS: 567,2 (M+1)⁺.

(S)-1-(4-Xyanopyridin-2-yl)-N-((S)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxo-1-phenyletyl)-N-(5-isoxyanopyridin-3-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 212



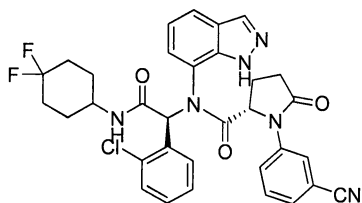
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,34 (s, 1H), 8,87 – 8,56 (m, 4H), 8,41 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,54 (s, 7H), 7,01 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 6,35 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,99 (m, 5H), 2,73 – 2,20 (m, 7H), 2,07 (s, 2H). MS: 556,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxyclobutylamino)-2-oxoethyl)-1-(3-xyano-phenyl)-N-(1H-indazol-7-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 186



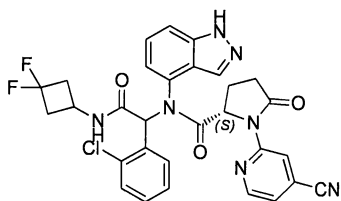
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,72 – 8,71 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 – 7,49 (m, 1H), 7,36 – 7,34 (m, 1H), 7,11–7,07 (m, 1H), 7,00–6,96 (m, 1H), 6,83–6,76 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,07 – 5,07 (m, 1H), 4,38 – 4,33 (m, 1H), 3,05 – 2,91(m, 2H), 2,80 – 2,71(m, 1H), 2,65 – 2,60(m, 1H), 2,53 – 2,46(m, 2H), 2,03–1,99(m, 1H), 1,75 – 1,67(m, 1H). MS: 603,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(4,4-difloxyclohexylamino)-2-oxoethyl)-3-(3-xyanophenyl)-N-(1H-indazol-7-yl)-2-oxooxazolidin-4-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 142



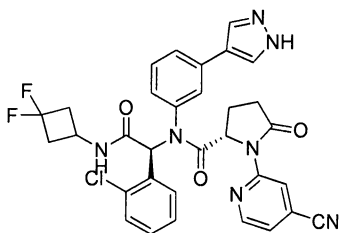
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 13,03 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,55 – 8,54 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,58–8,56 (m, 1H), 8,50–8,48 (m, 1H), 7,27–7,24 (m, 2H), 7,03 – 6,99 (m, 1H), 6,91 – 6,87 (m, 1H), 6,80–6,78 (m, 1H), 6,72–6,68 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,70 – 5,69 (m, 1H), 4,99 – 4,97 (m, 1H), 4,05 – 4,03 (m, 1H), 2,78 – 2,95(m, 1H), 2,47 – 2,40 (m, 1H), 2,08 – 4,99 (m, 6H), 1,90– 1,82 (m, 2H), 1,67 – 1,63(m, 1H), 1,58 – 1,62 (m, 1H). MS: 633,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(1H-indazol-4-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (triệt quang) – hợp chất 152



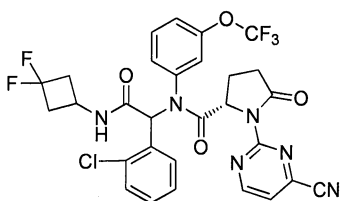
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,05 (m, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,54 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,18 – 6,97 (m, 1H), 6,92 – 6,79 (m, 1H), 6,77 – 6,70 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,20 – 4,01 (m, 1H), 3,05 – 2,78 (m, 2H), 2,68 – 2,52 (m, 2H), 2,49 – 2,26 (m, 2H), 2,22 – 1,53 (m, 2H). MS : 604,2 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-(3-(1H-Pyrazol-4-yl)phenyl)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 200



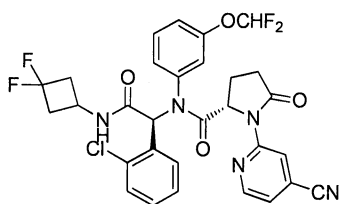
^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,73-8,54 (m, 2H), 8,14 – 7,91 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,56 – 7,28 (m, 4H), 7,25 – 6,92 (m, 4H), 6,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,54 – 6,39 (m, 1H), 5,03 (dd, $J = 9,4, 2,9$ Hz, 1H), 4,31 – 4,05 (m, 1H), 3,00 – 2,73 (m, 3H), 2,64 – 2,00 (m, 5H). MS: 630,2 ($M+1$) $^+$.

(2S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-5-oxo-N-(3-(triflometoxy)phenyl)pyrolidin-2-carboxamit (triệt quang) – hợp chất 180



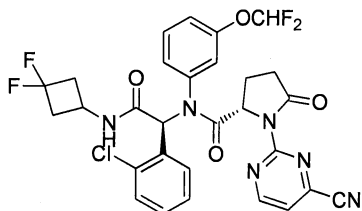
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,96 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,10 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,04 – 6,95 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,89 – 4,67 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,22 – 2,75 (m, 3H), 2,70 – 1,92 (m, 5H). MS: 649,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-(diflometoxy)phenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 181



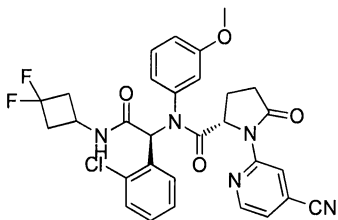
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 7,76 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,21 – 6,83 (m, 6H), 6,44 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,28 – 6,13 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,10 – 2,66 (m, 3H), 2,65 – 1,84 (m, 5H). MS: 630,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-N-(3-(diflometoxy)phenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 194



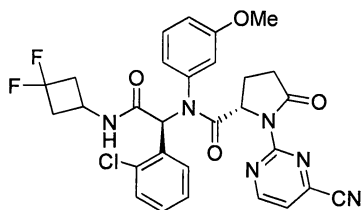
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,04 – 8,59 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 4H), 6,96 (m, 3H), 6,36 (m, 2H), 4,81 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,06 – 3,89 (m, 1H), 3,15 – 2,69 (m, 2H), 2,69 – 1,86 (m, 5H). MS: 631,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2C)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-metoxyphenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 129



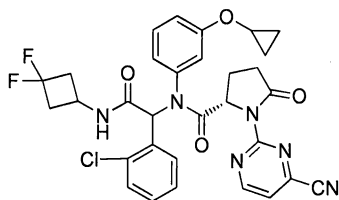
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,38 – 7,08 (m, 3H), 6,99 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 6,89 – 6,66 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,97 (dd, $J = 9,3, 3,2$ Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,72 (m, 3H), 3,01 (dd, $J = 7,5, 4,0$ Hz, 3H), 2,65 – 2,23 (m, 4H), 2,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H). MS: 594,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-(3,3-difloxyclobutyl-amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyrimidin-2-yl)-N-(3-methoxyphenyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 164



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,92 (s, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,22 – 7,08 (m, 2H), 7,04 – 6,82 (m, 3H), 6,73 (s, 2H), 6,48 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,88 – 4,85 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,01 – 2,81 (m, 3H), 2,58 – 2,49 (m, 2H), 2,42 – 2,30 (m, 2H), 2,09 – 1,98 (m, 1H). MS: 595 ($\text{M}+1$) $^+$.

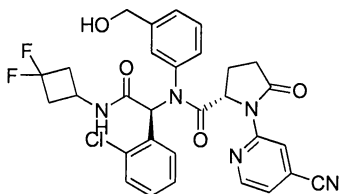
(2S)-N-(1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyrimidin-2-yl)-N-(3-cyclopropoxyphenyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (triệt quang) – hợp chất 192



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,06 – 8,88 (m, 1H), 7,61 – 7,30 (m, 4H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 7,18 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,08 – 6,92 (m, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 6,78 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,04 (m, 3H), 5,57 – 5,14 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,77 –

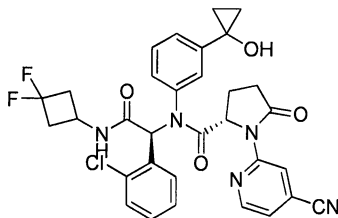
4,10 (m, 3H), 3,15 – 2,75 (m, 3H), 2,68 – 2,47 (m, 2H), 2,45 – 2,21 (m, 3H), 2,20 – 1,90 (m, 1H). MS: 621,1 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-(hydroxymetyl)phenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 131



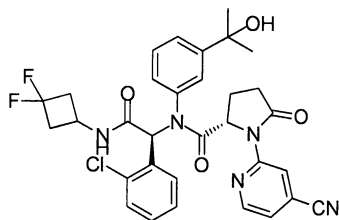
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,73 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,94 – 7,70 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,22-7,10 (m, 4H), 7,02 – 6,87 (m, 2H), 6,44 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,91 (dd, *J* = 9,3, 3,2 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,42 – 4,26 (m, 1H), 3,07-2,85 (m, 3H), 2,65 – 2,17 (m, 4H), 2,01 (s, 2H). MS: 594,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Xhlorophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-(1-hydroxyxyclopropyl)phenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 140



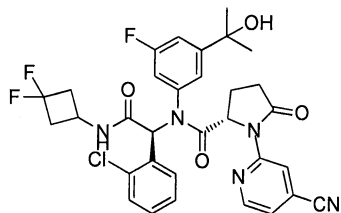
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,73 (s, 1H), 8,52 - 8,44 (m, 1H), 7,64 - 7,30 (m, 3H), 7,22 - 6,90 (m, 5H), 6,42 - 6,38 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,05 – 2,82 (m, 3H), 2,60 - 1,88 (m, 5H), 1,21 (d, *J* = 3,2 Hz, 4H). MS: 620,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2C)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 179



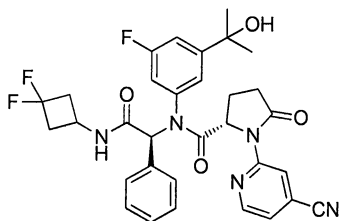
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,69 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,93 - 7,70 (m, 1H), 7,40 - 7,19 (m, 4H), 7,11 (m, 2H), 7,01 - 6,72 (m, 2H), 6,45 (m, 2H), 5,05 - 4,76 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,13 - 2,58 (m, 3H), 2,42 (m, 4H), 2,09 - 1,83 (m, 1H), 1,33 (s, 6H). MS: 622,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-(3,3-difloxyclobutylamino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(3-fluoro-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamidit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 150



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,66 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,73 - 7,48 (m, 1H), 7,26 - 6,83 (m, 7H), 6,53 - 6,42 (m, 2H), 4,91 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,02 - 2,72 (m, 3H), 2,58 - 1,85 (m, 6H), 1,63 (s, 2H), 1,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 4H). MS: 640,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

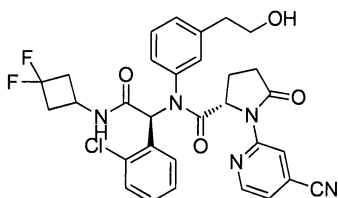
(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(3-fluoro-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamidit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 155



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,80 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,06 (s, 3H), 6,64 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,01 (m,

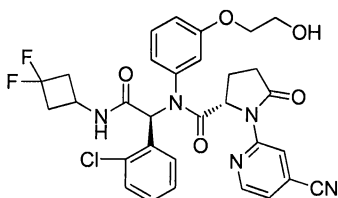
3H), 2,68 – 2,27 (m, 4H), 2,12 (s, 1H), 1,44 (s, 1H), 1,29 (d, $J = 9,0$ Hz, 6H). MS: 639,2 (M+1)⁺

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-(2-hydroxyetyl)phenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 160



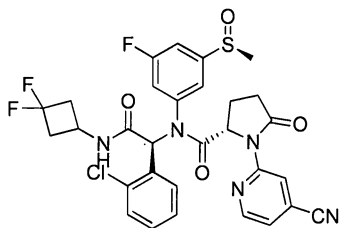
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,76 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,27 – 7,11 (m, 2H), 7,09 – 6,87 (m, 4H), 6,39-6,45 (m, 1H), 6,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,12 – 2,79 (m, 4H), 2,74 – 2,16 (m, 5H), 1,99-2,07 (m, 1H). MS: 608,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-(2-hydroxyetoxi)phenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 130



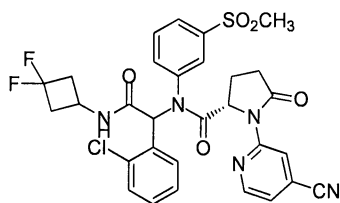
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,72 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,54 – 7,28 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,01 – 6,94 (m, 2H), 6,75-6,77 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,94 (dd, $J = 9,3, 3,4$ Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,79-4,06 (m, 4H), 3,07 – 2,80 (m, 3H), 2,58 – 2,21 (m, 4H), 1,87-2,00 (m, 2H). MS: 624,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flo-5-((S)-metylsulfinyl)phenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 190



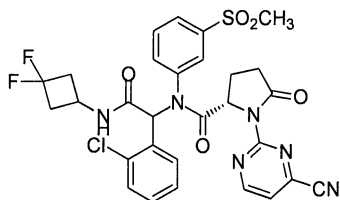
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,02 – 7,78 (m, 1H), 7,33 (s, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,16 – 2,82 (m, 3H), 2,71 (s, 1H), 2,65 – 2,47 (m, 2H), 2,41 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,09 (m, 1H). MS: 644,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S)-N-(1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(3-(methylsulfonyl)phenyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamid (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 96



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,84 – 8,11 (m, 3H), 7,93 – 7,35 (m, 4H), 7,25 – 6,75 (m, 2H), 6,64 – 5,94 (m, 2H), 4,89 – 4,69 (m, 1H), 4,28 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,13 – 2,74 (m, 6H), 2,68 – 2,48 (m, 2H), 2,46 – 2,15 (m, 3H), 2,04 (s, 1H). MS: 642,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

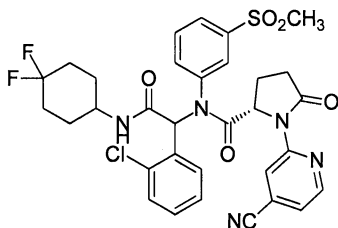
(2S)-N-(1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyrimidin-2-yl)-N-(3-(methylsulfonyl)phenyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamid (triệt quang) – hợp chất 102



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,93 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,50 – 8,15 (m, 1H), 7,94 – 7,71 (m, 2H), 7,66 – 7,46 (m, 1H), 7,38 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,20 – 7,07 (m, 1H), 7,05 – 6,87 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,72 (dd, $J = 9,2, 2,5$ Hz,

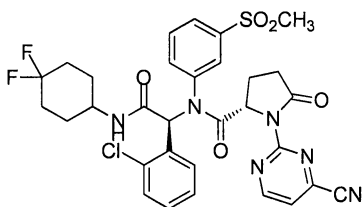
1H), 4,34 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,90 – 2,75 (m, 3H), 2,56 – 2,19 (m, 5H), 1,98 (m, 1H). MS: 643,1 (M+1)⁺.

(2S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxylohexyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (triệt quang) – Hợp chất 95



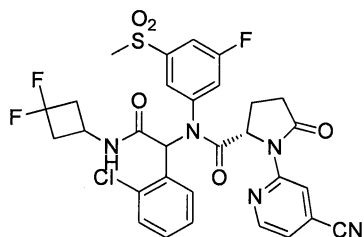
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,87 – 8,13 (m, 3H), 8,02 – 7,37 (m, 4H), 7,24 – 6,87 (m, 2H), 6,51 – 6,39 (m, 1H), 5,77 – 5,28 (m, 1H), 4,89 – 4,65 (m, 1H), 3,94 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,16 – 2,73 (m, 4H), 2,68 – 2,53 (m, 1H), 2,44 – 2,20 (m, 1H), 2,03 (m, 8H), 1,44 (m, 2H). MS: 670,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2C)-2-((4,4-difloxylohexyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-N-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 103



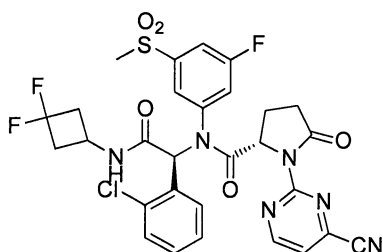
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,94 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 8,56 – 8,15 (m, 1H), 7,97 – 7,62 (m, 2H), 7,56 – 7,29 (m, 3H), 7,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,06 – 6,84 (m, 2H), 6,51 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 6,10 (dd, $J = 3,2, 7,4$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,93 – 2,72 (m, 3H), 2,52 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,37 – 2,20 (m, 1H), 2,13 – 1,78 (m, 7H), 1,63 – 1,40 (m, 2H). MS: 671 (M+1)⁺.

(2S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flo-5-(metylsulfonyl)phenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (triệt quang) – hợp chất 110



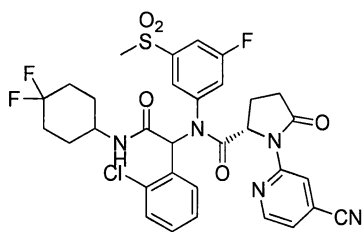
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,45-8,79 (m, 2H), 8,40 – 8,13 (s, 1H), 8,09-7,67 (m, 1H), 7,63-7,30 (m, 2H), 7,23-6,87 (m, 3H), 6,55-6,30 (m, 1H), 6,22 – 5,94 (m, 1H), 4,96 – 4,61 (m, 1H), 4,26 (m, 4H), 3,16-1,87 (m, 7H), 1,27 (d, 1H). MS: 660,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyrimidin-2-yl)-N-(3-(5-(methylsulfonyl)phenyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 109



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,96 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 7,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 7,37 (d, $J = 4,9$ Hz, 5H), 7,19 (t, $J = 7,7$ Hz, 3H), 7,01 (dt, $J = 7,1$ Hz, 6H), 6,40-6,60 (m, 3H), 6,06 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 4,76 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,35 (m, 4H), 3,14-1,87 (m, 8H). MS: 661,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

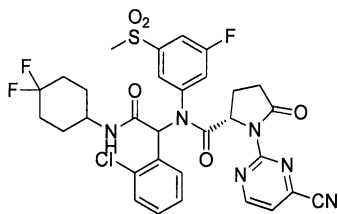
(2S)-N-(1-(2-chlorophenyl)-2-((4,4-difluorocyclohexyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(3-(5-(methylsulfonyl)phenyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (triệt quang) – hợp chất 105



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,96 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,53-7,36 (m, 3H), 7,23 (m, $J = 7,8$, 1,5 Hz, 1H), 7,14-6,94 (m, 3H), 6,68 (m, $J = 8,6$, 2,3 Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 3,1$ Hz,

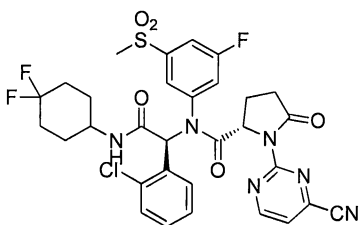
1H), 6,07 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,75 (q, $J = 4,0, 2,1$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,26-2,92 (m, 3H), 2,67-2,36 (m, 2H). MS: 688,1 (M+1)⁺.

(2S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxylohexyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-N-(3-flo-5-(metylsulfonyl)phenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 108



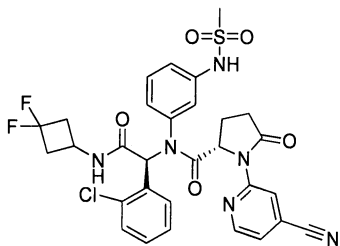
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,97 (s, 1H), 8,20-8,60 (m, 1H), 8,09 -7,68 (m, 1H), 7,63-7,32 (m, 5H), 7,22-6,93 (m, 3H), 6,64-6,03 (m, 2H), 5,62 (s, 1H), 4,60-4,85 (m, 1H), 3,21-1,70 (m, 12H), 1,50-1,14 (m, 2H). MS: 689,1 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxylohexyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-N-(3-flo-5-(metylsulfonyl)phenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 168



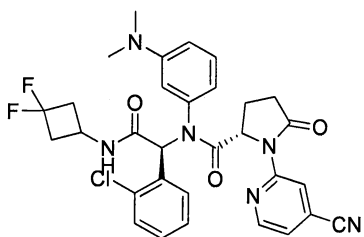
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,0 (s, 1H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,56-7,00 (m, 7H), 6,58 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,00-0,88 (m, 15H). MS: 689,1 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-N-(3-(metylsulfonamido)phenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 159



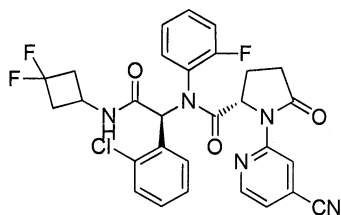
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,78 (s, 1H), 8,84 – 8,61 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,49 – 7,15 (m, 3H), 7,15 – 6,79 (m, 4H), 6,25 (m, 1H), 4,89 – 4,74 (m, 1H), 4,19 – 4,04 (m, 1H), 3,03 – 2,83 (m, 3H), 2,72 – 2,59 (m, 3H), 2,54 (m, 2H), 2,44 – 2,28 (m, 1H), 1,99 (m, 2H). MS : 657,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-(3,3-difloxyclobutylamino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(3-(dimethylamino)phenyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamide (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 161



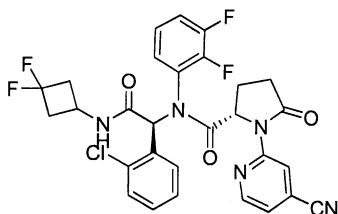
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,71 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 8,50 – 8,41 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,18 – 7,05 (m, 2H), 6,99-6,86 (m, 3H), 6,56-6,47 (m, 2H), 6,37 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,01 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 3,07 – 2,70 (m, 8H), 2,61 – 2,42 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H), 2,01-1,97 (m, 1H). MS: 607,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(2-fluorophenyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamide (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 187



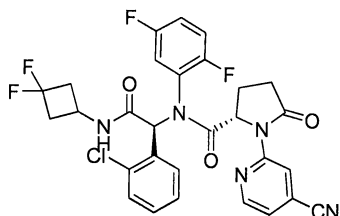
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,28 – 6,72 (m, 7H), 6,59-5,79 (m, 2H), 4,86-4,78 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,04-2,90 (m, 3H), 2,66 – 2,01 (m, 5H). MS: 582,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(2,3-diflophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 188



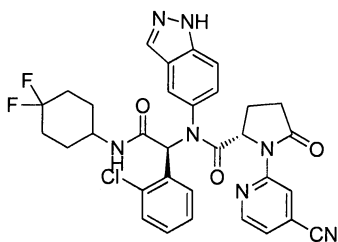
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,73 (m, 1H), 8,47 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,13 (dd, $J = 8,2, 4,4$ Hz, 2H), 7,01-6,83 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,42 – 5,85 (m, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,13 – 2,78 (m, 3H), 2,68 – 2,28 (m, 4H), 2,25 – 2,04 (m, 1H). MS: 600,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(2,5-diflophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 197



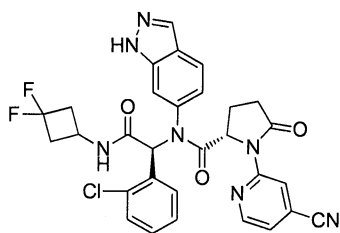
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,73 (m, 1H), 8,54 – 8,41 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 7,13 – 6,88 (m, 3H), 6,81-6,80 (m, 1H), 6,61 – 6,31 (m, 1H), 5,91 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,86-4,79 (m, 1H), 4,29 (dd, $J = 8,2, 6,7$ Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,12 – 2,85 (m, 3H), 2,68 – 2,56 (m, 1H), 2,54 – 2,45 (m, 1H), 2,43 – 2,24 (m, 2H), 2,23 – 2,06 (m, 1H). MS: 600,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxylohexyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(1H-indazol-5-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 203



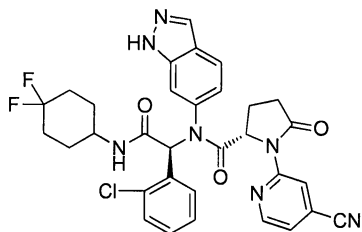
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,13 – 7,88 (m, 1H), 7,44-7,32(m, 2H), 7,28 – 7,00 (m, 4H), 6,99 – 6,79 (m, 2H), 6,48 (m, 1H), 5,75 – 5,48 (m, 1H), 5,06 – 4,75 (m, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,10 – 2,77 (m, 1H), 2,63 – 2,44 (m, 1H), 2,37 – 2,20 (m, 1H), 2,15 – 1,77 (m, 7H), 1,42 (m, 2H). MS: 632,2 ($\text{M}+1$)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(1H-indazol-6-yl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamid (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 205



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H), 8,57 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,23 – 7,76 (m, 2H), 7,54 – 7,30 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,04 – 6,86 (m, 3H), 6,47 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,97 (m, 3H), 2,65 – 2,20 (m, 4H), 1,99 (m, 1H). MS: 604,2 ($\text{M}+1$)⁺.

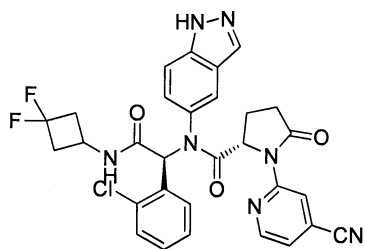
(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((4,4-difluorocyclohexyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(1H-indazol-6-yl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamid (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 136



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,41 – 9,94 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,57 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,28 – 8,09 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,33 (d, J

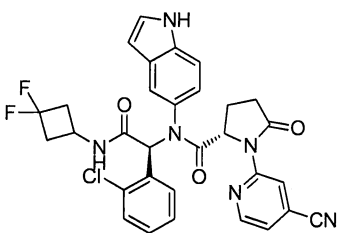
= 7,5 Hz, 1H), 7,15 – 6,98 (m, 1H), 6,46 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,06 – 4,76 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,63 – 2,49 (m, 1H), 2,31 (s, 1H), 2,03 (m, 6H), 1,45 (s, 2H). MS: 632,2 ($M+1$)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(1H-indazol-5-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 175



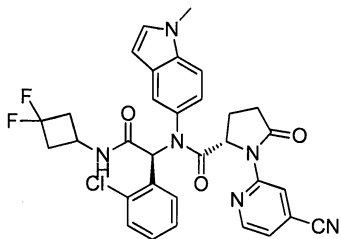
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (s, 1H), 8,64 – 8,46 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,24 – 7,02 (m, 2H), 6,94-6,85 (m, 2H), 6,49-6,45 (m, 1H), 6,08-6,06 (m, 1H), 5,00 – 4,76 (m, 1H), 4,35-4,31 (s, 1H), 3,00-2,85 (m, 3H), 2,64 – 2,11 (m, 4H), 2,01-1,93 (m, 1H). MS: 604,2 ($M+1$)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(1H-indol-5-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 206



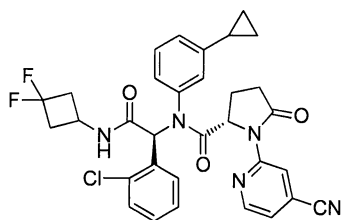
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,74 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,12 (d, $J = 13,8$ Hz, 2H), 7,52 – 7,29 (m, 2H), 7,18 – 6,80 (m, 5H), 6,46 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,08 – 4,81 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,92 (m, 3H), 2,64 – 2,16 (m, 4H), 2,01 (m, 1H). MS: 603,2 ($M+1$)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 209



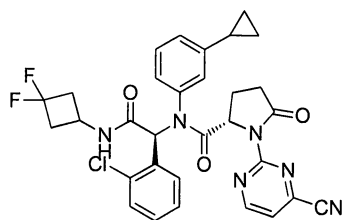
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,83 – 8,39 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,68 – 7,32 (m, 1H), 7,28 – 6,72 (m, 8H), 6,55 – 6,38 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,00 – 4,73 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,80 – 3,62 (m, 3H), 2,91 (m, 3H), 2,62 – 1,78 (m, 5H). MS: 617,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(3-cyclopropylphenyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamid (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 173



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,76 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,14 – 6,94 (m, 2H), 6,62-6,79 (m, 1H), 6,26 – 6,07 (m, 2H), 4,86 (dd, $J = 9,3, 2,9$ Hz, 1H), 4,16-4,19 (m, 1H), 3,02 – 2,76 (m, 3H), 2,57-2,59 (m, 1H), 2,40 – 2,16 (m, 3H), 2,02-2,12 (m, 1H), 1,28-1,29 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H). MS: 604,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

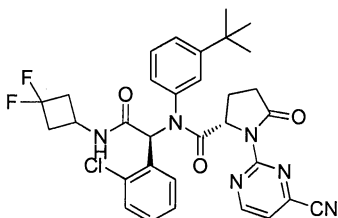
(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyrimidin-2-yl)-N-(3-cyclopropylphenyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamid (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 182



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,94 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 1H), 7,43 – 7,28 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,05 – 6,79 (m, 4H), 6,51-6,46 (m, 1H), 6,00-5,97 (m, 1H),

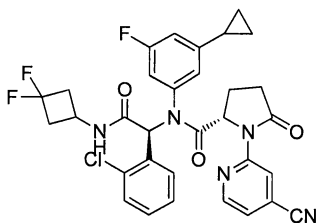
4,82-4,80 (m, 1H), 4,32-4,33 (m, 1H), 3,09 – 2,81 (m, 3H), 2,64 – 2,24 (m, 4H), 2,05-1,72 (m, 2H), 0,99 – 0,76 (m, 4H). MS: 605,2 (M+1)⁺.

(S)-N-(3-(tert-butyl)phenyl)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 165



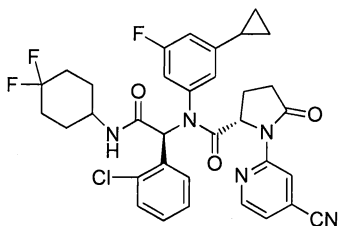
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,94 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,00 – 7,54 (m, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 7,14 – 7,02 (m, 2H), 6,97 – 6,81 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,20 (dd, *J* = 12,7, 6,8 Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,15 – 2,80 (m, 3H), 2,63 – 2,27 (m, 4H), 2,13 – 1,92 (m, 1H), 1,29 (s, 9H). MS: 621,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-xyclopropyl-5-flophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 204



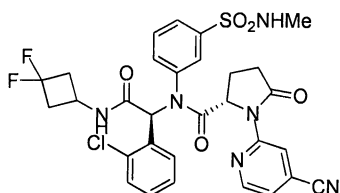
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,50 – 7,33 (m, 2H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,68 (m, 2H), 6,39 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,15 – 2,83 (m, 3H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,40-2,37 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,27 (s, 1H), 1,05 (s, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 0,67 (s, 1H), 0,43 (m, 1H). MS: 622,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxylohexyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-xyclopropyl-5-flophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 202



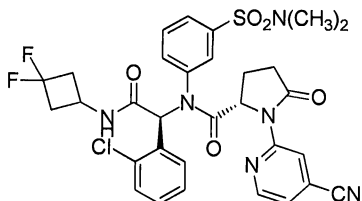
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,79 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,84 – 6,56 (m, 2H), 6,38 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,05 (m, 5H), 1,92 – 1,77 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 0,67 (s, 2H). MS: 650,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

((S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-(3,3-difloxyclobutylamino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(3-(N-methylsulfamoyl)phenyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamid (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 157



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,89 – 8,59 (m, 3H), 8,50 – 8,01 (m, 2H), 7,69 – 7,31 (m, 5H), 7,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,03 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,95 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,01 – 2,45 (m, 7H), 2,35 (s, 3H), 2,10 – 2,05 (m, 1H). MS: 657,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

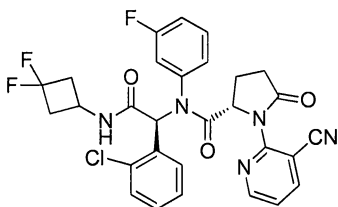
(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-(3,3-difloxyclobutylamino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(3-(N,N-dimethylsulfamoyl)phenyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamid (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 156



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63 – 7,55 (m, 1H), 7,49 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 – 6,92

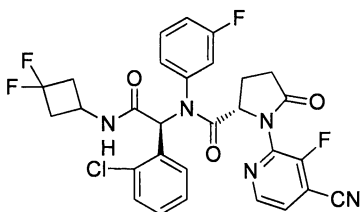
(m, 4H), 6,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,79 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,05 – 2,75 (m, 4H), 2,60 – 1,90 (m, 10H). MS: 671,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(3-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 69



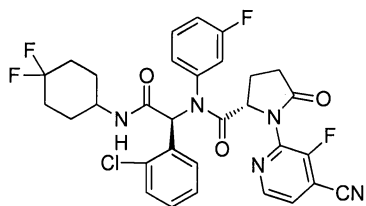
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,17-7,28 (m, 4H), 6,91-7,04 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,87-4,91 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,97-3,02 (m, 2H), 2,79 – 2,86 (m, 1H), 2,45-2,57 (m, 3H), 2,23 – 2,26 (m, 1H), 2,09 – 2,11 (m, 1H). MS: 582,1 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyano-3-flopyridin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 82



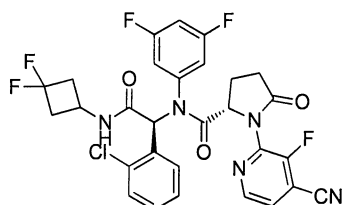
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,36 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,25-6,63 (m, 5H), 6,39 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,12-2,69 (m, 3H), 2,64-2,01 (m, 5H). MS : 600,0 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxylohexyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyano-3-flopyridin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 83



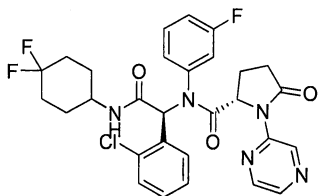
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,37 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,24-6,89 (m, 4H), 6,87-6,65 (d, 1H), 6,50-6,27 (m, 1H), 5,59-5,40 (m, 1H), 4,92-4,75 (m, 1H), 4,05-3,87 (m, 1H), 2,95-2,68 (m, 1H), 2,62-2,43 (m, 1H), 2,41-2,25 (m, 1H), 2,25-2,09 (m, 2H), 2,05-1,74 (m, 4H), 1,59-1,24 (m, 3H). MS : 628,0 ($M+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyano-3-fluoropyridin-2-yl)-N-(3,5-difluorophenyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamide (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 88



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,73 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,59-7,30 (m, 3H), 7,26-6,68 (m, 6H), 6,52-6,12 (m, 1H), 5,96 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,14 -4,02 (m, 1H), 3,46-2,65 (m, 4H), 2,55-2,00 (m, 2H), 1,69-1,49 (m, 2H). MS : 618,1 ($M+1$) $^+$.

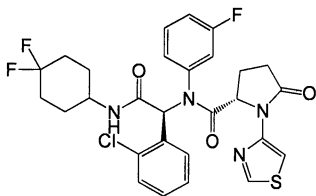
(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-(4,4-difluorocyclohexylamino)-2-oxoethyl)-N-(3-fluorophenyl)-5-oxo-1-(pyrazin-2-yl)pyrrolidin-2-carboxamide (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 58



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,32 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,97 (m, 4H), 6,41 (s, 1H), 5,44 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,85 (d, J =

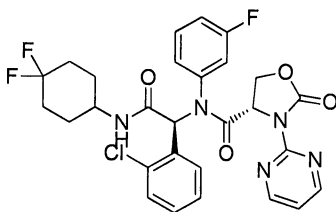
6,0 Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 2,98 – 2,82 (m, 1H), 2,61 – 2,48 (m, 1H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 2,02 (m, 5H), 1,88 (m, 2H), 1,47 – 1,19 (m, 2H). MS : 586,2 (M+1)⁺.

2-(((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)(3-flophenyl)carbamo-
yl)-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 74



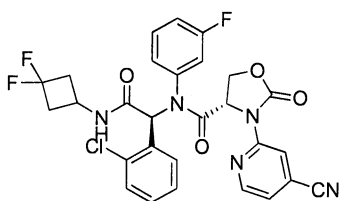
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,60 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45 – 7,29 (m, 2H), 7,25 – 6,86 (m, 5H), 6,41 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,16 – 2,66 (m, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,98 (m, 7H), 1,55 (m, 3H). MS: 591,1 (M+1)⁺.

(S)-N-(((S)-1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxylohexyl)amino)-2-oxoetyl)-N-(3-flophenyl)-
2-oxo-3-(pyrimidin-2-yl)oxazolidin-4-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) –
Hợp chất 76



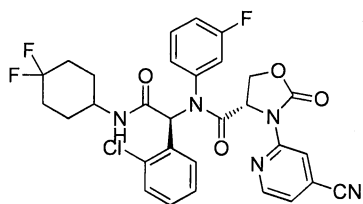
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,13 – 6,86 (m, 5H), 6,46 (s, 1H), 5,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 8,7, 5,0 Hz, 1H), 4,24-4,13 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,14 – 1,79 (m, 6H), 1,57-1,41 (m, 2H). MS: 588,2 (M+1)⁺.

(S)-N-(((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-3-(4-xyanopyridin-
2-yl)-N-(3-flophenyl)-2-oxooxazolidin-4-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) –
Hợp chất 77



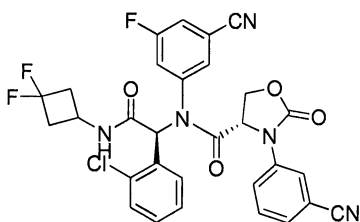
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,10 – 6,85 (m, 5H), 6,44 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,20 – 6,08 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,46 (dd, $J = 8,7, 4,7$ Hz, 1H), 4,31-4,20 (m, 2H), 3,09 – 2,91 (m, 2H), 2,58 – 2,30 (m, 2H). MS : 584,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxyclohexyl)amino)-2-oxoethyl)-3-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-2-oxooxazolidin-4-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 78



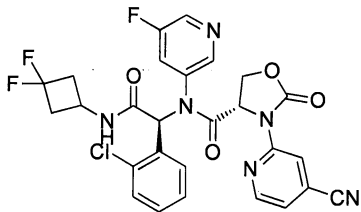
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,55 (s, 1H), 8,50 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,43 – 7,29 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,15 – 6,89 (m, 4H), 6,43 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,54 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,51 (dd, $J = 8,8, 5,0$ Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,19 – 1,74 (m, 6H), 1,49 (m, 2H). MS: 612,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoethyl)-N-(3-xyano-5-flophenyl)-3-(3-xyanophenyl)-2-oxooxazolidin-4-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất có công thức 134



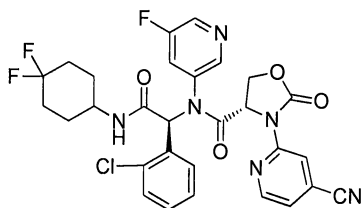
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,51 – 8,47 (m, 1H), 8,39–8,37 (d, 0,5H), 8,07–7,99 (m, 1H), 7,38 (s, 0,5H), 7,33 – 7,31 (m, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 7,08–7,07 (m, 1H), 6,90–6,87 (m, 1H), 6,53–6,46 (m, 2H), 4,94 – 4,91 (m, 1H), 4,44 – 4,40 (m, 1H). 4,34 – 4,32(m, 1H), 4,28 – 4,23(m, 1H), 3,00 – 2,99(m, 2H), 2,50 – 2,43(m, 2H). MS: 608,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoethyl)-3-(4-
xyanopyridin-2-yl)-N-(5-flopyridin-3-yl)-2-oxooxazolidin-4-carboxamit (chỉ một chất
đồng phân đối ảnh) – hợp chất 135



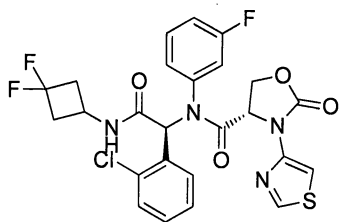
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,58 – 8,28 (m, 3H), 8,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 5,1, 1,0$ Hz, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,66 – 6,22 (m, 2H), 5,05 – 4,85 (m, 1H), 4,57 – 4,09 (m, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,69 – 2,30 (m, 2H). MS: 585,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxylohexyl)amino)-2-oxoethyl)-3-(4-
xyanopyridin-2-yl)-N-(5-flopyridin-3-yl)-2-oxooxazolidin-4-carboxamit (chỉ một chất
đồng phân đối ảnh) – hợp chất 132



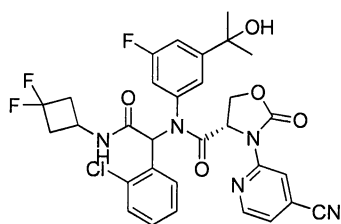
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,91 (s, 1H), 8,41 (m, 4H), 8,11 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 1,71 (m, 10H). MS: 613,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoethyl)-N-(3-flophenyl)-
2-oxo-3-(thiazol-4-yl)oxazolidin-4-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp
chất 72



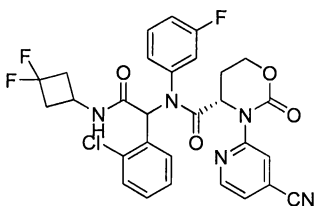
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70-8,47 (m, 1H), 7,69-7,52 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,42-7,26 (m, 1H), 7,25-6,84 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 6,21-6,02 (m, 1H), 5,03 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,38- 4,05 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,64-2,29 (m, 2H). MS : 565,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(4S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-3-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-oxooxazolidin-4-carboxamit (triệt quang) – hợp chất 145



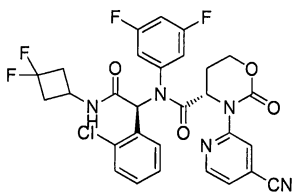
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,63 - 8,50 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,14 - 6,95 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,54 - 6,42 (m, 1H), 5,11 - 4,96 (m, 1H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 4,32 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,24 - 4,09 (m, 1H), 3,12 - 2,73 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,32 (d, $J = 9,0$ Hz, 4H). MS: 642,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(4S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-3-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-2-oxo-1,3-oxazinan-4-carboxamit (triệt quang) – Hợp chất 90



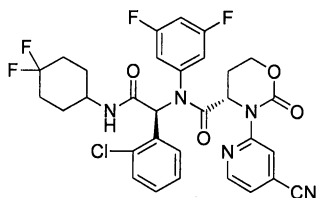
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,57 (s, 1H), 8,40(s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,25 - 6,91 (m, 8H), 6,48 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,51 - 4,46 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,53 - 2,50 (m, 2H), 2,29 - 2,13 (m, 2H). MS: 598,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-3-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3,5-diflophenyl)-2-oxo-1,3-oxazinan-4-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 133



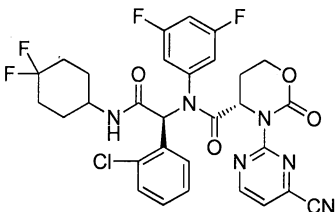
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,55 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 5,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 7,13 – 7,04 (m, 1H), 6,98 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,72 – 6,63 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,44 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J = 6,4, 3,5$ Hz, 1H), 4,51 – 4,22 (m, 3H), 2,98-3,04 (m, 2H), 2,67 – 2,41 (m, 2H), 2,33 – 2,09 (m, 2H). MS: 627,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((4,4-difloxyethyl)amino)-2-oxoethyl)-3-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(3,5-difluorophenyl)-2-oxo-1,3-oxazinan-4-carboxamid (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 139



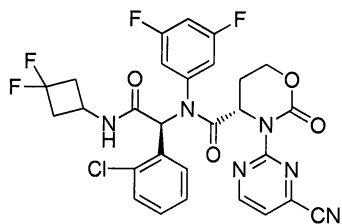
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,64 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,05 – 4,88 (m, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,42 – 4,30 (m, 1H), 3,87 (s, 1H), 2,35 – 2,15 (m, 2H), 1,97-1,79 (m, 5H), 1,40 (m, 2H). MS: 643,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((4,4-difloxyethyl)amino)-2-oxoethyl)-3-(4-cyanopyrimidin-2-yl)-N-(3,5-difluorophenyl)-2-oxo-1,3-oxazinan-4-carboxamid (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 144



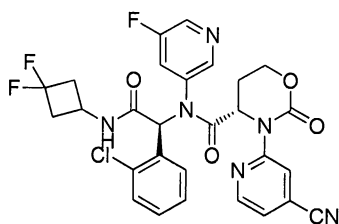
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,96 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 9,7, 6,4$ Hz, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,14 – 6,95 (m, 3H), 6,70 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,96 (dd, $J = 7,8, 4,0$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,31 (dd, $J = 10,7, 5,1$ Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,49 – 2,31 (m, 1H), 2,29 – 2,01 (m, 5H), 1,98 – 1,78 (m, 2H), 1,49 (dd, $J = 17,9, 8,5$ Hz, 1H). MS: 645,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoethyl)-3-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-N-(3,5-diflophenyl)-2-oxo-1,3-oxazinan-4-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 154



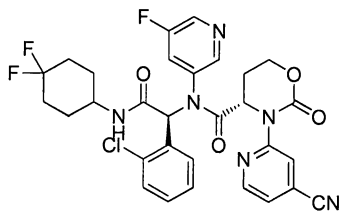
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,89 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,16-7,15 (m, 1H), 7,08 – 6,97 (m, 2H), 6,94 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 9,7, 7,4$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,91 (dd, $J = 8,3, 4,5$ Hz, 1H), 4,41-4,33 (m, 2H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,06 – 2,86 (m, 2H), 2,66 – 2,42 (m, 2H), 2,39 – 2,25 (m, 1H), 2,24 – 2,12 (m, 1H). MS: 617,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoethyl)-3-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(5-flopyridin-3-yl)-2-oxo-1,3-oxazinan-4-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 143



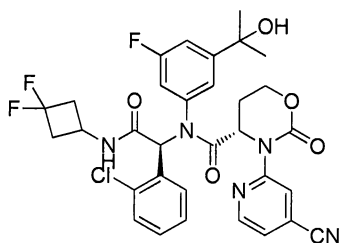
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,08 – 7,79 (m, 3H), 7,62 – 6,70 (m, 5H), 6,50 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,62 – 4,03 (m, 3H), 2,99 (s, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,18 (m, 2H). MS: 599,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxylohexyl)amino)-2-oxoetyl)-3-(4-xyano-pyridin-2-yl)-N-(5-flopyridin-3-yl)-2-oxo-1,3-oxazinan-4-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 137



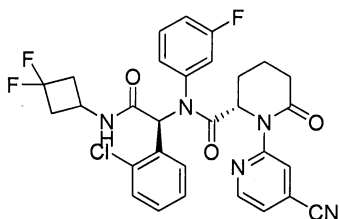
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,43-8,90 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 7,49-8,13 (m, 1H), 7,29-7,31 (m, 2H), 7,17-7,21 (m, 1H), 6,94-7,08 (m, 2H), 6,45-6,53 (m, 1H), 5,80-5,93 (m, 1H), 4,96-5,00 (m, 1H), 4,47-4,51 (m, 1H), 4,30 – 4,33 (m, 1H), 3,96-3,98 (m, 1H), 2,09 – 2,28 (m, 6H), 1,83 – 1,95 (m, 2H), 1,49 – 1,63 (m, 2H). MS: 627,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-3-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-oxo-1,3-oxazinan-4-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 146



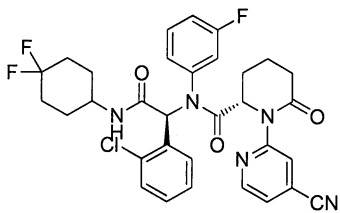
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,56 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,72 - 7,45 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,06 - 6,86 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,17 - 5,01 (m, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 2,99 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,62 - 2,37 (m, 2H), 2,36 - 2,06 (m, 2H), 1,49 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,32 (m, 4H). MS: 656,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-6-oxopiperidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 55



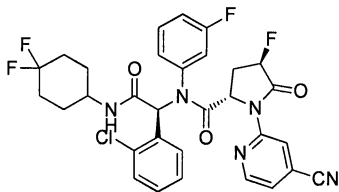
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,59 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 1H), 7,26 – 7,12 (m, 2H), 7,11 – 6,96 (m, 2H), 6,89 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,00 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,37-4,28 (m, 1H), 3,13 – 2,95 (m, 2H), 2,78 – 2,69 (m, 1H), 2,62 – 2,35 (m, 3H), 2,15 – 2,09 (m, 1H), 2,05 – 1,92 (m, 1H), 1,89 – 1,70 (m, 3H). MS: 596,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((4,4-difloxycyclohexyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(3-fluorophenyl)-6-oxopiperidin-2-carboxamid (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 75



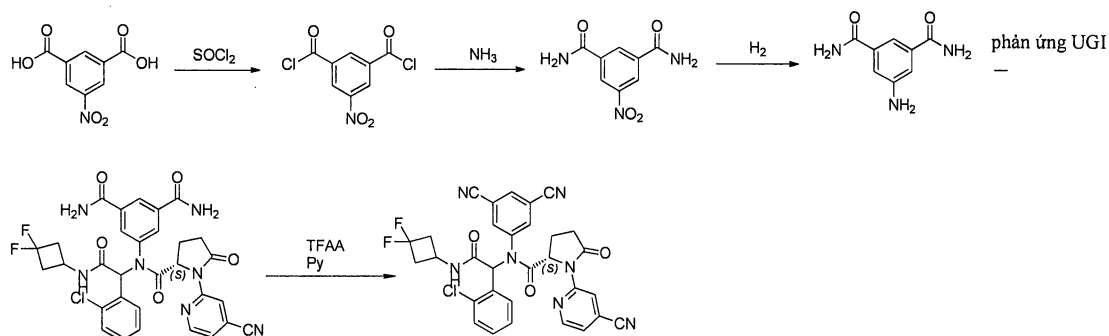
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,60 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,00-7,17 (m, 5H), 6,87-6,91 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,50 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,00-5,02 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 2,60 – 2,74 (m, 1H), 2,58-2,60 (m, 1H), 2,01 – 2,14 (m, 6H), 1,83 – 1,92 (m, 4H), 1,42 – 1,46 (m, 3H). MS: 624,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((4,4-difloxycyclohexyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(3-fluorophenyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamid (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 151



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,06 (m, 6H), 6,39 (s, 1H), 5,51 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,69 – 2,26 (m, 2H), 2,05 (m, 6H), 1,53 – 1,38 (m, 2H). MS: 628,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 9. Điều chế (2S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3,5-đixyanophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (triệt quang) – hợp chất 191



Bước A: 5-Nitroisophthaloyl diclorua. Một giọt DMF được bổ sung vào dung dịch chứa axit 5-nitroisophthalic (2,3g, 11mmol) trong SOCl_2 (6ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được cô để tạo ra sản phẩm thô mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước B: 5-Nitroisophthalamit. 5-Nitroisophthaloyl diclorua (2,7g, 9,7mmol) được bổ sung thành từng phần vào dung dịch lạnh chứa $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40ml) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm và chất kết tủa màu trắng tạo ra. Sau đó, hỗn hợp này được lọc, rửa bằng lượng dư nước, và làm khô ở 110°C để tạo ra sản phẩm thô mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước C: 5-aminoisophthalamit. Pd/C (200mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-nitroisophthalamit (2g, 9,6mmol) trong MeOH (200ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm trong môi trường khí hydro. Huyền phù này được lọc và dịch lọc được cô để tạo ra sản phẩm mong muốn mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

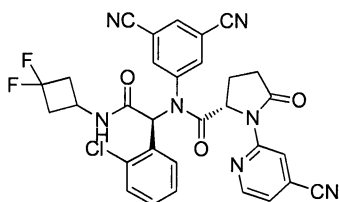
Bước D: 5-((2S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4xyano pyridin-2-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamido)isophthalamit. Hỗn hợp gồm 2-clobenzaldehyt (1,0ml, 7,3mmol) và 5-aminoisophthalamit (1,3g, 7,3mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút trong N_2 , tiếp theo bổ sung axit (S)-1-(4-

xyanopyridin-2-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxylic (1,7g, 7,3mmol). Sau khi khuấy trong thời gian 10 phút, 1,1-diflo-3-isoxyanoxyclobutan (854 mg, 7,3mmol) được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy qua đêm và lọc và tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này.

Bước E: (2S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyano pyridin-2-yl)-N-(3,5-đixyanophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit. TFAA (0,9ml, 6,5mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 5-((2S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyano pyridin-2-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamido)isophtalamit (850mg, 1,3mmol) trong pyridin (0,62ml, 7,8mmol) và DCM (10ml). Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được cô và cạn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,62 – 8,42 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,11 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,73 (dd, $J = 9,4, 2,7$ Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,14 – 2,82 (m, 3H), 2,68–2,31 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,09–1,91 (m, 1H). MS : 614,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Các chất tương tự dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trên, bằng cách sử dụng aldehyt, amin, axit carboxylic, isoxyanua thích hợp và vòng thơm hoặc vòng dị vòng (thơm khác loại) đã được thế bằng halogen bằng cách sử dụng các chất phản ứng và các dung môi nêu trên, và tinh chế theo các phương pháp chuẩn.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3,5-dixyanophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 153

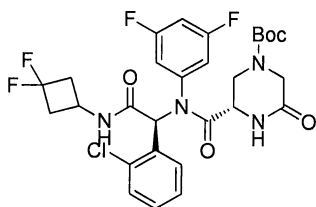


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,53 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,48 – 7,16 (m, 4H), 7,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,17 (d, $J = 6,7$ Hz,

1H), 4,72 (dd, $J = 9,1, 2,3$ Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,18 – 2,71 (m, 3H), 2,68 – 1,83 (m, 5H). MS : 614,1 (M+1)⁺.

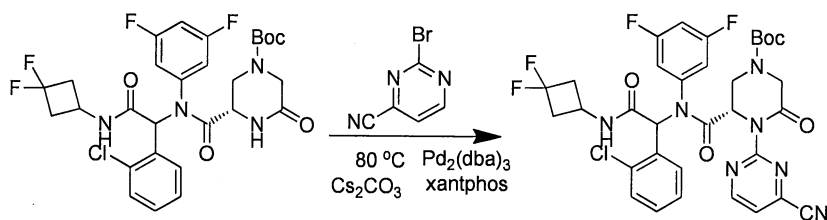
Ví dụ 10. Điều chế (S)-tert-butyl 3-(((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)(3,5-diflophenyl)carbamoyl)-5-oxopiperazin-1-carboxylat (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 97

Hợp chất 97 được tổng hợp theo quy trình phản ứng UGI bậc lộ trong bản mô tả này, bằng cách sử dụng aldehyt, amin, axit carboxylic, isoxyanua thích hợp và vòng thơm hoặc vòng dị vòng (thơm khác loại) đã được thế bằng halogen và tinh chế theo các phương pháp chuẩn.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,75 – 8,44 (m, 2H), 7,81-7,41 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,16 – 6,97 (m, 2H), 6,84-6,75 (m, 2H), 6,43 – 5,82 (m, 1H), 5,09-4,98 (m, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,48 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,27-4,07 (m, 2H), 3,45-2,76 (m, 4H), 1,54 (s, 9H). MS : 613,2 (M+1)⁺.

Ví dụ 11. Điều chế (3S)-tert-butyl 3-((1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)(3,5-diflophenyl)carbamoyl)-4-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-5-oxopiperazin-1-carboxylat (triệt quang) – Hợp chất 98

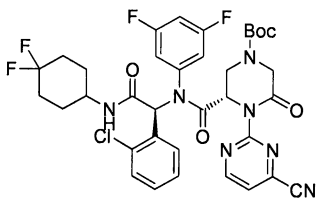


Hỗn hợp gồm (3S)-tert-butyl 3-((1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)(3,5-diflophenyl)carbamoyl)-5-oxopiperazin-1-carboxylat (200mg, 0,326mmol), 2-bromopyrimidin-4-carbonitril (0,489mmol), Pd₂(dba)₃ (30,2mg, 0,0323mmol), XantPhos (19,1mg, 0,03mmol) và Cs₂CO₃ (148,7mg, 0,46mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) được khuấy ở 80°C trong thời gian 3 giờ trong môi trường khí N₂. Hỗn

hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,97 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,85-7,55 (d, 1H), 7,51-7,39 (m, 2H), 7,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,13-6,26 (m, 6H), 5,91 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,92-4,08 (m, 5H), 3,38 (t, $J = 14,9$ Hz, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,83-2,22 (d, 2H), 1,61 (s, 9H). MS: 716,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

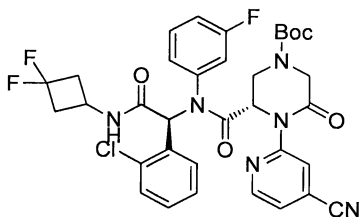
Các chất tương tự dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trên, bằng cách sử dụng aldehyt, amin, axit carboxylic, isoxyanua thích hợp và vòng thơm được thế bằng halogen hoặc vòng dị vòng (thơm khác loại) bằng cách sử dụng các chất phản ứng và các dung môi nêu trên, và tinh chế theo các phương pháp chuẩn.

(S)-tert-butyl 3-(((S)-1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxylohexyl)amino)-2-oxoethyl)(3,5-diflophenyl)carbamoyl)-4-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-5-oxopiperazin-1-carboxylat (không đối xứng) – Hợp chất 93



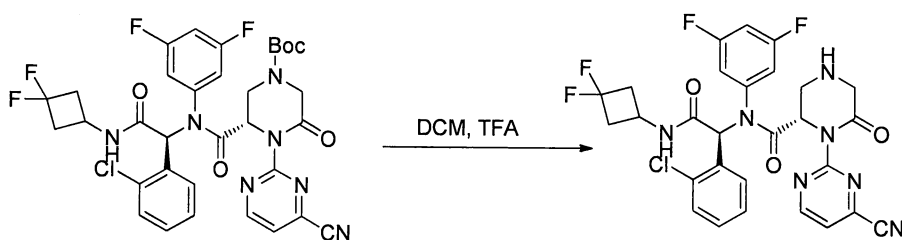
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,96 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,21 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,08 – 6,62 (m, 4H), 6,63 – 6,37 (m, 1H), 5,93 (m, 1H), 4,85 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,63 – 4,23 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,24 – 1,91 (m, 5H), 1,79 (m, 3H), 1,60 (m, 1H). MS : 744,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(3S)-tert-butyl 3-(((1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoethyl)(3-flophenyl)carbamoyl)-4-(4-xyanopyridin-2-yl)-5-oxopiperazin-1-carboxylat (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 89



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,80-8,37 (m, 1H), 8,05-7,57 (m, 1H), 7,58-7,31 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,16-6,89 (m, 3H), 6,90-6,68 (m, 1H), 6,67-6,30 (m, 1H), 6,22-5,84 (m, 1H), 5,09-4,87 (m, 1H), 5,83-4,57 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,50-2,70 (m, 4H), 2,60-2,10 (m, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,54 (m, 1H). MS : 697,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

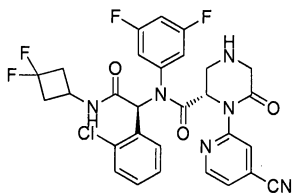
Ví dụ 12. Điều chế (S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-N-(3,5-diflophenyl)-6-oxopiperazin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 99



TFA (0,3ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-tert-butyl 3-(((R)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)(3,5-diflophenyl)carbamoyl)-4-(4-xyanopyridin-2-yl)-5-oxopiperazin-1-carboxylat (60mg, 0,08mmol) trong DCM (1,0ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ, và sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,94 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,48-7,36 (m, 3H), 7,21 (m, $J = 7,8$, 1,5 Hz, 1H), 7,12-6,94 (m, 3H), 6,71-6,55 (m, 2H), 6,05 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,73 (q, $J = 4,0$, 2,1 Hz, 1H), 4,36 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,77-3,65 (m, 2H), 3,50-3,35 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,12 – 2,96 (m, 2H), 2,64-2,35 (m, 2H). MS : 616,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất sau được tổng hợp theo quy trình nêu trên, bằng cách sử dụng aldehyt, amin, axit carboxylic, isoxyanua thích hợp và vòng thơm được thế bằng halogen hoặc vòng dị vòng (thơm khác loại) bằng cách sử dụng các chất phản ứng và các dung môi nêu trên, và tinh chế theo các phương pháp chuẩn.

(S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3,5-diflophenyl)-6-oxopiperazin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 100



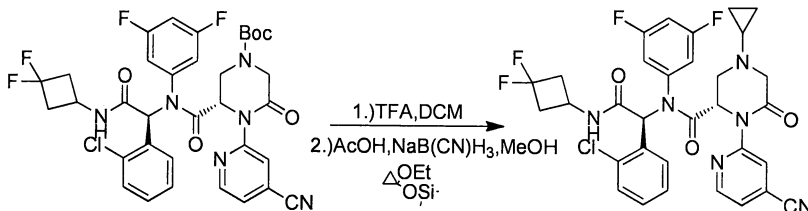
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,68 – 8,28 (m, 1H), 7,61 – 7,28 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 0H), 7,02 – 6,90 (m, 1H), 6,66 (tt, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,7 Hz, 0H), 6,09 (m, 1H), 4,90 (dd, J = 3,8, 2,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,16 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,50 – 3,23 (m, 1H), 3,18 – 2,78 (m, 2H), 2,63 – 2,13 (m, 2H). MS : 615,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 13. (S)-4-Axetyl-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-6-oxopiperazin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 92



TFA (1ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa (3S)-tert-butyl 3-((1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)(3-flophenyl)carbamoyl)-4-(4-xyanopyridin-2-yl)-5-oxopiperazin-1-carboxylat (100mg, 0,14mmol) trong DCM (3ml) ở 0°C . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong DCM và làm lạnh đến 0°C . DIPEA (0,055ml, 0,34mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này, tiếp theo là Ac_2O (0,031ml, 0,34mmol) ở 0°C . Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch này được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,54 (s, 2H), 7,70 -744 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,20 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,14 – 6,99 (m, 2H), 6,94 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,58 – 6,42 (m, 1H), 5,09 (dt, J = 5,2, 3,1 Hz, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,54 – 4,41 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,12 – 2,96 (m, 3H), 2,86 (s, 1H), 2,25 (s, 3H). MS: 639,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 14. Điều chế (S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-4-xyclopropyl-N-(3,5-diflophenyl)-6-oxopiperazin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 106



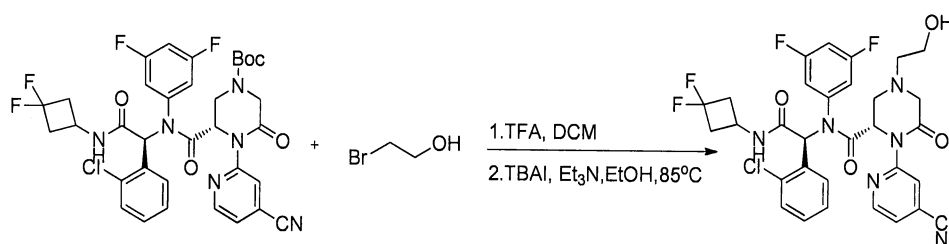
TFA (0,3ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-tert-butyl 3-(((R)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)(3,5-diflophenyl)carbamoyl)-4-(4-xyanopyridin-2-yl)-5-oxopiperazin-1-carboxylat (60mg, 0,084mmol) trong DCM (1,0ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong MeOH (2ml), tiếp theo là bổ sung (1-etoxyxyclopropoxy)trimetylsilan (88mg, 0,50mmol), AcOH (50mg, 0,84mmol) và NaBH₃(CN) (27mg, 0,42mmol). Huyền phù thu được khuấy ở 80°C trong môi trường khí N₂ trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc và H₂O. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ7,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (s, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,76 – 3,59 (m, 1H), 3,46 – 3,33 (m, 1H), 3,08-2,89 (m, 4H), 2,59 – 2,31 (m, 2H), 0,94 (s, 1H), 0,61-0,37 (m, 4H). MS: 655,2 (M+1)⁺.

Ví dụ 15. Điều chế (S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3,5-diflophenyl)-4-metyl-6-oxopiperazin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 101



TFA (0,6ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S)-tert-butyl 3-((1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)(3,5-diflophenyl)carbamoyl)-4-(4-xyanopyridin-2-yl)-5-oxopiperazin-1-carboxylat (30mg, 0,042mmol) trong DCM (2ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong MeCN (4ml), tiếp theo là bổ sung K₂CO₃ (10mg, 0,072mmol) và iodometan (2ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,60 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 6,74 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,48 – 5,91 (m, 3H), 4,92 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,61 – 3,40 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,02 – 2,77 (m, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,42 – 2,26 (m, 5H), 2,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H). MS: 629 (M+1)⁺.

Ví dụ 16. Điều chế (S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3,5-diflophenyl)-4-(2-hydroxyetyl)-6-oxopiperazin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 107

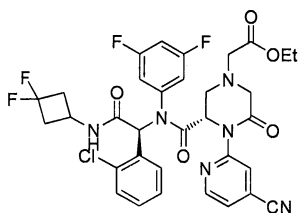


TFA (1ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-tert-butyl 3-(((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl) amino)-2-oxoetyl)(3,5-diflophenyl)carbamoyl)-4-(4-xyanopyridin-2-yl)-5-oxopiperazin-1-carboxylat (30mg, 0,04mmol) trong DCM (3ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong EtOH (3ml), tiếp theo là bổ sung TBAI (16mg, 0,04mmol), Et₃N (10mg, 0,1mol) và 2-brometanol (7mg, 0,056mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 85°C trong thời gian 3 giờ và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,96 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,53-7,36 (m, 3H), 7,23 (m, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,14-6,94 (m, 3H), 6,68 (m, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,07 (d, *J*

= 6,7 Hz, 1H), 4,75 (q, $J = 4,0, 2,1$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,26-2,92 (m, 3H), 2,67-2,36 (m, 2H). MS : 659,2 (M+1)⁺.

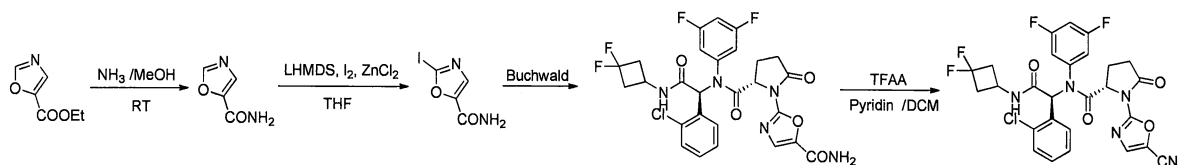
Hợp chất sau được tổng hợp theo quy trình nêu trên, bằng cách sử dụng aldehyt, amin, axit carboxylic, isoxyanua thích hợp và vòng thơm hoặc vòng dị vòng (thơm khác loại) đã được thế bằng halogen bằng cách sử dụng các chất phản ứng và các dung môi nêu trên, và tinh chế theo các phương pháp chuẩn.

Hợp chất 104



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,60-8,56 (m, 2H), 7,47-7,28 (m, 3H), 7,22-7,01 (m, 4H), 6,72-6,67 (m, 1H), 6,54-6,44 (m, 2H), 5,24 (m, 1H), 4,37-4,13 (m, 3H), 3,63-2,97 (m, 8H), 2,44-2,06 (m, 2H), 1,34-1,28 (m, 3H). MS : 701,2 (M+1)⁺.

Ví dụ 17. Điều chế (S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(5-xyanooxa-zol-2-yl)-N-(3,5-diflophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 162



Bước A : Oxazol-5-carboxamit. Etyl oxazol-5-carboxylat (2g, 14,2mmol) được hòa tan trong dung dịch NH₃ (7M trong MeOH, 25ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và lọc. Chất rắn được làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,5g, hiệu suất 92%) ở dạng bột màu trắng mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước B : 2-Iđođooxazol-5-carboxamit. Oxazol-5-carboxamit (560mg, 5,0mmol) được hòa tan trong THF khan (7,5ml) và sục N₂. Dung dịch này được làm lạnh đến -42°C và xử lý bằng LiHMDS mới (15ml, 1M trong THF). Dung dịch chuyển thành màu vàng sẫm được

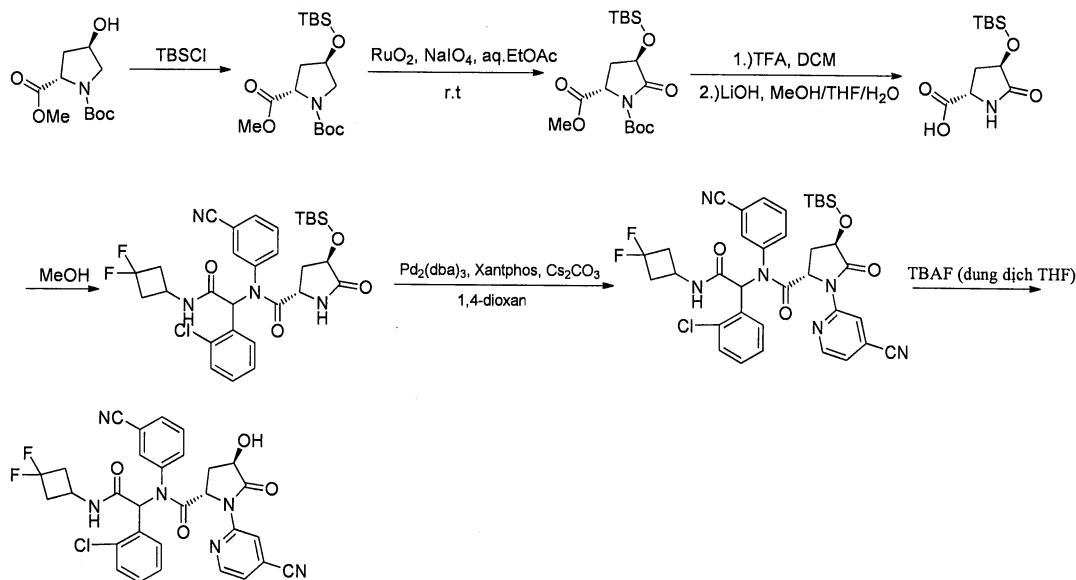
khuấy trong thời gian 20 phút và tiếp theo là bổ sung dung dịch chứa ZnCl_2 (30ml, 0,5M trong THF). Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi iot rắn (1,65g, 6,5mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ nữa và sau đó được rót vào dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa chứa dung dịch nước NH_3 25%. Hỗn hợp thu được chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS : 239,0 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước C : 2-((S)-2-(((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoetyl)(3,5-diflophenyl)carbamoyl)-5-oxopyrolidin-1-yl)oxazol-5-carboxamit. Sản phẩm được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng Buchwald. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,68 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,36 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,82 (dd, $J = 9,3, 2,6$ Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,16 – 4,09 (m, 1H), 3,03-3,00 (m, 2H), 2,90 – 2,77 (m, 1H), 2,62 – 2,35 (m, 3H), 2,29-2,28 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H). MS: 608,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước D : (S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(5-x-yanooxazol-2-yl)-N-(3,5-diflophenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit.

2-((S)-2-(((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoetyl)(3,5-diflophenyl)carbamoyl)-5-oxopyrolidin-1-yl)oxazol-5-carboxamit (100mg, 0,16mmol) được hòa tan trong DCM (3ml) và pyridin khan (0,8ml). TFAA (0,1ml) được bổ sung vào và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 25 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong EtOAc và rửa bằng H_2O , dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,25 (td, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,98 – 6,91 (m, 1H), 6,80 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 9,7, 7,4$ Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J = 9,3, 2,8$ Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,92 – 2,79 (m, 1H), 2,62 – 2,29 (m, 4H), 2,18-2,12 (m, 1H). MS: 590,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Ví dụ 18. Điều chế (2S,4R)-N-(1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-N-(3-xyano-phenyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-4-hydroxy-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (triệt quang) – hợp chất 170



Bước A: (2S,4R)-1-tert-butyl 2-metyl 4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)pyrolidin-1,2-dicarboxylat. Imidazol (2,8g, 40,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (2S,4R)-1-tert-butyl 2-metyl 4-hydroxypyrolidin-1,2-dicarboxylat (5,0g, 20,4mmol) và TBSCl (4,6g, 30,6mmol) trong DMF khan (100ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được phân bố giữa EtOAc và H₂O. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng dung dịch nước LiCl (10%) và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, và sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng dầu không màu. MS: 360,2 (M+1)⁺.

Bước B : (2S,4R)-1-tert-butyl 2-metyl 4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-oxopyrolidin-1,2-dicarboxylat. RuO₂ (370mg, 2,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa NaIO₄ (7,5g, 35,0mmol) trong nước (80ml) trong môi trường khí nitơ. Dung dịch tạo ra màu vàng xanh được khuấy trong thời gian 5 phút, tiếp theo là bổ sung một phần (2S,4R)-1-tert-butyl-2-metyl-4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)pyrolidin-1,2-dicarboxylat (5,0g, 14,0mmol) trong EtOAc (44ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp thu được được pha loãng bằng EtOAc và lọc qua đệm xelit. Lớp hữu cơ được tách và rửa bằng dung dịch nước NaHSO₃ bão hòa, mà làm kết tủa Ru đen.

Sau đó, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 khan. Làm bay hơi dung môi tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng dầu không màu. MS: 374,2 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước C: Axit (2S,4R)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-oxopyrrolidin-2-carboxylic. TFA (6ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (2S,4R)-1-tert-butyl 2-methyl 4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-oxopyrrolidin-1,2-dicarboxylat (2,5g, 6,68mmol) trong DCM (18ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong MeOH/THF (10ml/10ml), tiếp theo là bổ sung dung dịch chứa LiOH (842mg, 20,1mmol) trong nước (5ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó được phân bố giữa EtOAc và H_2O . Lớp nước được tách và sau đó được điều chỉnh đến độ pH=6 bằng dung dịch nước HCl 1N và chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và sau đó được cô để tạo ra sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,87 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 4,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,39 – 2,23 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 0,84 (s, 9H), 0,07 (s, 6H). MS: 260,1 ($\text{M}+1$)⁺.

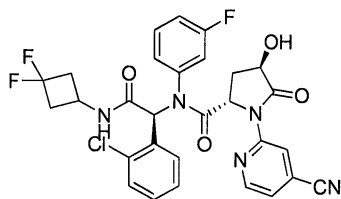
Bước D: Quy trình giống quy trình chung đối với phản ứng UGI đã được bộc lộ trong bản mô tả này.

Bước E: Quy trình giống quy trình chung đối với phản ứng Buchwald đã được bộc lộ trong bản mô tả này.

Bước F: (2S,4R)-N-(1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-N-(3-xyano-phenyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-4-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit. TBAF trong THF (1N, 0,3ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (2S,4R)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-N-(1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-N-(3-xyanophenyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (0,15mmol) trong THF ở 0°C và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp thu được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,82 – 8,43 (m, 2H), 8,40 – 8,17 (m, 1H), 7,63 – 7,30 (m, 3H), 7,26 – 6,66 (m, 4H), 6,68 – 6,34 (m, 2H), 6,65 – 6,31 (m, 2H), 4,87 – 4,56 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,01 – 3,76 (m, 1H), 3,15 – 1,96 (m, 6H). MS: 605,1 ($\text{M}+1$)⁺.

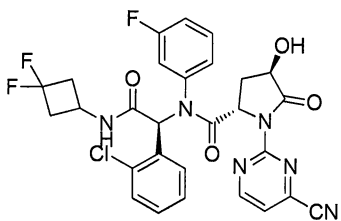
Các chất tương tự dưới đây được tổng hợp theo quy trình bộc lộ trong bản mô tả này, bằng cách sử dụng aldehyt, amin, axit carboxylic, isoxyanua thích hợp và vòng thơm hoặc vòng dị vòng (thơm khác loại) đã được thế bằng halogen bằng cách sử dụng các chất phản ứng và các dung môi bộc lộ trong bản mô tả này, và tinh chế thông qua các phương pháp chuẩn khác nhau.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxyclobutylamino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyano-pyridin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-4-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 113



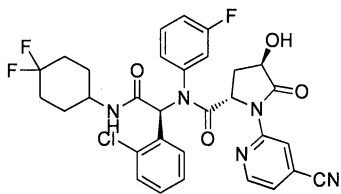
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,09 – 6,85 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 6,20 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,74 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,11 – 2,87 (m, 2H), 2,77 – 2,14 (m, 3H), 2,03-1,91 (m, 1H). MS: 598,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-4-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit – hợp chất 120



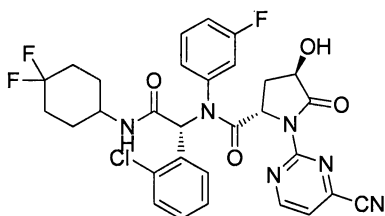
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,98 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,20 – 6,86 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,92 – 4,63 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 2,91 (m, 3H), 2,21 (m, 4H). MS: 599,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxyclohexyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-4-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 121



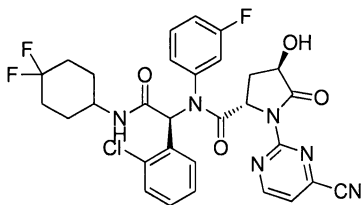
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 2H), 7,25 – 6,83 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 5,49 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,25 – 1,74 (m, 7H), 1,56 – 1,33 (m, 2H). MS : 626,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((R)-1-(2-chlorophenyl)-2-((4,4-difluorocyclohexyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyrimidin-2-yl)-N-(3-fluorophenyl)-4-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carboxamide (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 122



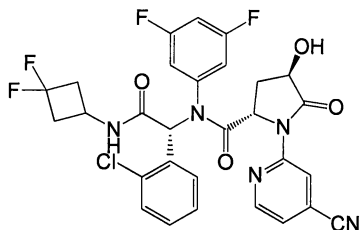
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,00 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,42 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,18 – 7,08 (m, 1H), 7,08 – 6,67 (m, 2H), 6,17 (m, 1H), 5,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,93 – 4,66 (m, 2H), 3,88 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,03 (m, 5H), 1,88 – 1,64 (m, 4H). MS : 627,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((4,4-difluorocyclohexyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyrimidin-2-yl)-N-(3-fluorophenyl)-4-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carboxamide – hợp chất 123



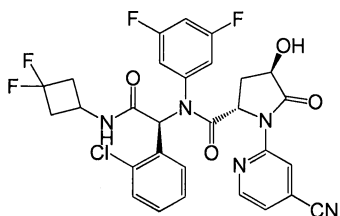
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,99 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,47 – 7,29 (m, 3H), 7,08 (m, 6H), 6,51 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,81 (m, 2H), 4,02 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,38 (s, 1H), 2,89 – 2,65 (m, 1H), 2,23 – 1,81 (m, 8H), 1,58 – 1,48 (m, 1H). MS : 627,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((R)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3,5-diflophenyl)-4-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 114



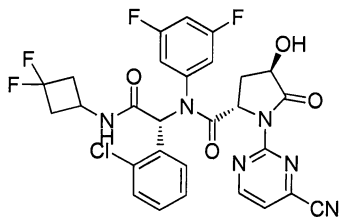
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,71 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,64 – 8,50 (m, 1H), 7,94 – 7,56 (m, 1H), 7,47 – 7,31 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 1H), 7,16 – 6,95 (m, 2H), 6,88 – 6,65 (m, 1H), 6,44 – 6,35 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,11 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,40 – 4,08 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 3,09 – 2,58 (m, 3H), 2,54 – 2,12 (m, 2H), 2,10 – 1,95 (m, 1H). MS: 616 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3,5-diflophenyl)-4-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 115



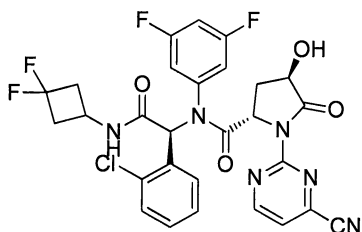
^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,65 – 8,50 (m, 2H), 7,54 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 6,84 – 6,75 (m, 2H), 6,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,65 – 4,49 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 2,93 – 2,72 (m, 2H), 2,57 – 2,26 (m, 3H), 1,85 (m, 1H). MS: 616,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((R)-1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-N-(3,5-diflophenyl)-4-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 116



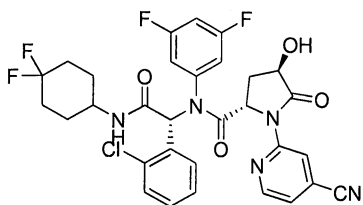
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,98 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50 – 7,37 (m, 2H), 7,33 – 7,20 (m, 2H), 7,19 – 7,06 (m, 2H), 6,83 – 6,66 (m, 1H), 6,48 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,35 – 2,02 (m, 3H). MS: 617,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyrimidin-2-yl)-N-(3,5-difluorophenyl)-4-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carboxamide – hợp chất 117



^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,88 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,34 (dd, $J = 8,0$, 1,1 Hz, 1H), 7,16 (td, $J = 7,8$, 1,6 Hz, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 1H), 6,98 – 6,85 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,59 – 4,42 (m, 2H), 4,27 – 4,09 (m, 1H), 2,98 – 2,74 (m, 2H), 2,46 (m, 3H), 2,02 – 1,76 (m, 1H). MS: 617,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

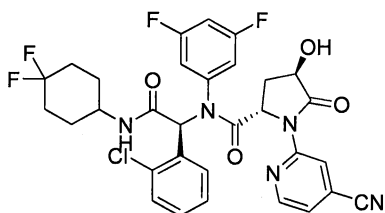
(2S,4R)-N-((R)-1-(2-chlorophenyl)-2-(4,4-difluorocyclohexylamino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyrimidin-2-yl)-N-(3,5-difluorophenyl)-4-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carboxamide (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 124



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,71 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 5,0$, 1,0 Hz, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 1H), 6,79–6,68 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,87 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H),

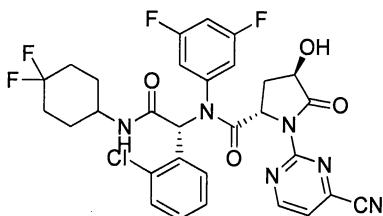
4,82 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,74 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,90 – 3,71 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,15 – 1,72 (m, 8H), 1,57-1,43 (m, 1H). MS: 644,2 (M+1)⁺.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(4,4-difloxylohexylamino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3,5-diflophenyl)-4-hydroxy-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 125



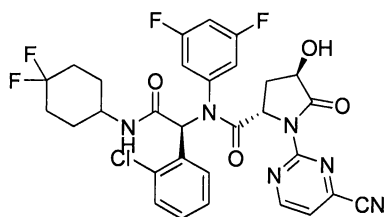
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,83 – 8,47 (m, 2H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,68 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,62 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,96 – 4,70 (m, 2H), 4,01 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,14 – 1,74 (m, 8H), 1,55-1,41 (m, 1H). MS: 644,2 (M+1)⁺.

(2S,4R)-N-((R)-1-(2-clophenyl)-2-(4,4-difloxylohexylamino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-N-(3,5-diflophenyl)-4-hydroxy-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 126



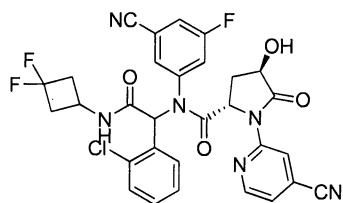
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,98 (dd, $J = 4,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,50 – 7,33 (m, 2H), 7,28 – 6,87 (m, 3H), 6,84 – 6,38 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,82 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,94 – 4,65 (m, 2H), 3,86 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,57-3,49 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,16 – 1,86 (m, 6H), 1,81-1,77 (m, 2H). MS: 645,2 (M+1)⁺.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(4,4-difloxylohexylamino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-N-(3,5-diflophenyl)-4-hydroxy-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 127



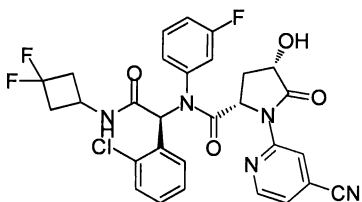
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,99 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,49 – 7,35 (m, 2H), 7,22 (td, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,72 (tt, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,64 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,94 – 4,69 (m, 2H), 4,11 – 3,91 (m, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,19 – 1,85 (m, 7H), 1,61 – 1,40 (m, 2H). MS: 645,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-(1-(2-chlophenyl)-2-(3,3-difloxyclobutylamino)-2-oxoethyl)-N-(3-xyano-5-flop-phenyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-4-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (triệt quang) – hợp chất 169



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,87-8,72 (m, 1H), 8,67 – 8,48 (m, 1H), 8,26 – 8,01 (m, 1H), 7,56 – 7,30 (m, 4H), 7,27 – 7,17 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,52 – 6,28 (m, 1H), 6,21 – 5,95 (m, 1H), 4,88 – 4,64 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,21 – 2,81 (m, 3H), 2,74 – 2,19 (m, 3H), 2,13 – 1,91 (m, 1H). MS: 623,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

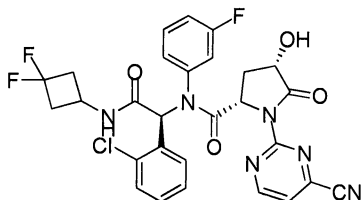
(2S,4S)-N-((S)-1-(2-chlophenyl)-2-(3,3-difloxyclobutylamino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flopphenyl)-4-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 118



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,97 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,81 – 7,62 (m, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,26 – 6,96 (m, 5H), 6,46 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,81 – 4,75 (m, 1H), 4,37 –

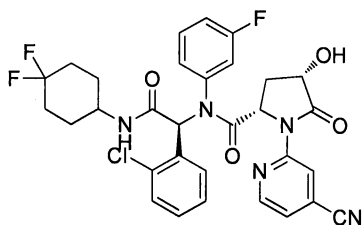
4,28 (m, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,60 – 2,37 (m, 3H), 2,00 – 1,87 (m, 1H). MS: 598,1 (M+1)⁺.

(2S,4S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxyclobutylamino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyano-pyrimidin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-4-hydroxy-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 119



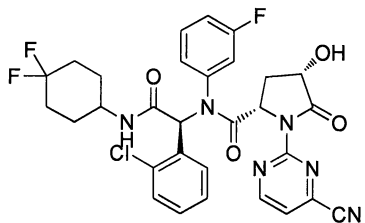
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,97 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,81 – 7,62 (m, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,26 – 6,96 (m, 5H), 6,46 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,81 – 4,75 (m, 1H), 4,37 – 4,28 (m, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,60 – 2,37 (m, 3H), 2,00 – 1,87 (m, 1H). MS: 599,1 (M+1)⁺.

(2S,4S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxyclohexyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyano-pyridin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-4-hydroxy-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 172



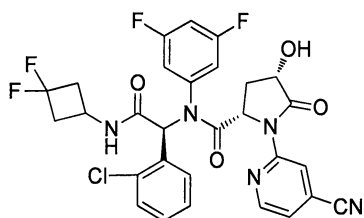
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,87 – 8,57 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,50 – 7,30 (m, 3H), 7,26 – 7,12 (m, 2H), 7,09 – 6,96 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,74 (dd, *J* = 8,1, 4,6 Hz, 1H), 4,42–4,36 (m, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,54 – 2,41 (m, 1H), 2,22–1,76 (m, 8H), 1,50–1,32 (m, 2H). MS: 626,2 (M+1)⁺.

(2S,4S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxyclohexyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-4-hydroxy-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 189



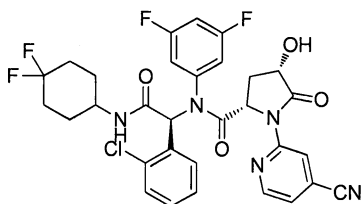
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,00 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,47 – 7,30 (m, 2H), 7,24 – 6,88 (m, 6H), 6,47 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,72 (d, $J = 34,8$ Hz, 1H), 2,58 – 2,18 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,56-1,42 (m, 2H). MS: 627,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(3,5-difluorophenyl)-4-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carboxamid (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 171



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,68 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,45 – 7,17 (m, 4H), 7,15 – 6,91 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,69 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,54 – 6,36 (m, 2H), 4,87 – 4,60 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,99 – 3,77 (m, 1H), 3,15 – 2,78 (m, 2H), 2,62 – 2,26 (m, 3H), 2,26 – 2,08 (m, 1H). MS: 616,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

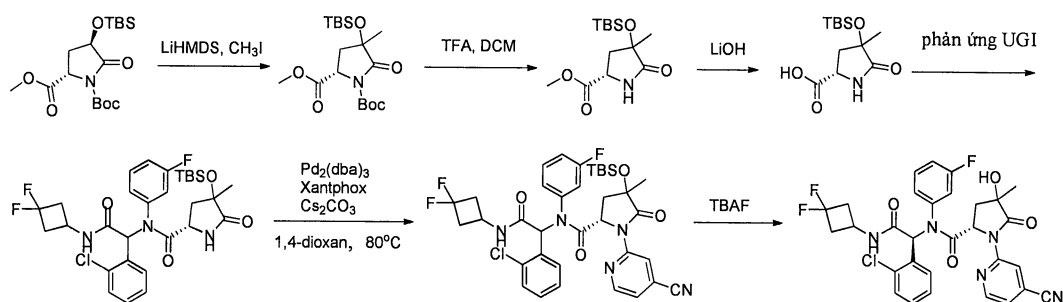
(2S,4S)-N-((S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((4,4-difloxyclohexyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(3,5-difluorophenyl)-4-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-carboxamid (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 174



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44 – 7,18 (m, 3H), 7,09 – 6,96 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,71 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,58 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J = 8,0, 5,2$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,96 (s,

1H), 3,61 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,62 – 2,29 (m, 1H), 2,13 (m, 6H), 1,48 (m, 2H). MS: 644,2 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 19. Điều chế (2S)-N-((R)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-4-hydroxy-4-metyl-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – hợp chất 183



Bước A. (2S)-1-tert-butyl 2-metyl 4-(tert-butyldimetylsilyloxy)-4-metyl-5-oxopyrolidin-1,2-dicarboxylat. LiHMDS (1M trong THF, 22,6ml, 22,6mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm (2S,4R)-1-tert-butyl 2-metyl 4-(tert-butyldimetylsilyloxy)-5-oxopyrolidin-1,2-dicarboxylat (6,5g, 17,4mmol) trong THF (60ml) ở -78°C trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong thời gian 1 giờ. Dung dịch chứa iodometan (2,7g, 19,1mmol) trong THF (10ml) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp nêu trên trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch này được khuấy ở -78°C trong thời gian 25 phút nữa. Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được làm dừng bằng NH₄Cl và chiết bằng etyl axetat (60ml x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS: 388 ($M+1$)⁺.

Bước B. (2S,4S)-Metyl 4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-oxopyrolidin-2-carboxylat. Dung dịch chứa (2S)-1-tert-butyl 2-metyl 4-(tert-butyldimetylsilyloxy)-4-metyl-5-oxopyrolidin-1,2-dicarboxylat (960mg, 25mmol) trong TFA/DCM (theo tỷ lệ thể tích (V:V) = 1:3) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô để tạo ra sản phẩm mong muốn mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. MS: 288 ($M+1$)⁺.

Bước C. Axit (2S)-4-(tert-butyldimetylsilyloxy)-4-metyl-5-oxopyrolidin-2-carboxylic. LiOH (50mg, 2,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (2S)-metyl 4-(tert-

butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-oxopyrrolidin-2-carboxylat (400mg, 1,4mmol) trong MeOH/THF/H₂O (theo tỷ lệ thể tích (V:V:V) = 2:2:1). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó được cô. Cặn được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha nước được tách và được điều chỉnh đến độ pH=3-4 bằng dung dịch HCl 1N. Sau đó, lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS: 274 (M+1)⁺.

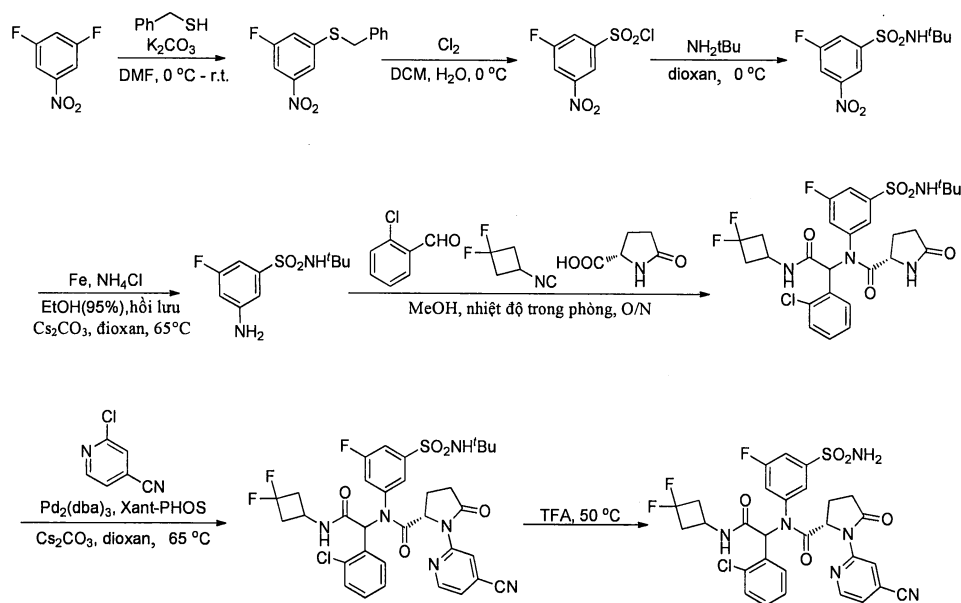
Bước D. (2S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-N-(1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-N-(3-flophenyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit. Dung dịch chứa 3-floanilin (83mg, 0,75mmol) và 2-clobenzaldehyt (105mg, 0,75mmol) trong MeOH (5ml) được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo axit (2S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-oxopyrrolidin-2-carboxylic (205mg, 0,75mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 10 phút và tiếp theo là bổ sung 1,1-diflo-3-isoxyanoxyclobutan (105mg, 0,9mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô, và sau đó cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS: 624 (M+1)⁺.

Bước E. (2S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-N-(1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit. Hỗn hợp bao gồm (2S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-N-(1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-N-(3-flophenyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (200mg, 0,32mmol), 2-bromisonicotinonitril (88mg, 0,48mmol), Cs₂CO₃ (146mg, 0,45mmol), Pd₂(dba)₃ (29mg, 0,032mmol), Xant-Phos (19mg, 0,032mmol) và 1,4-dioxan (5ml) được khuấy trong môi trường khí N₂ ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi lọc, dịch lọc được cô trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS: 726 (M+1)⁺.

Bước F. (2S)-N-((R)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-4-hydroxy-4-methyl-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit. TBAF (36mg, 0,14mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (2S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-N-(1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidin-2-carboxamit (50mg, 0,07mmol) trong THF (2ml)

ở 0°C. Dung dịch này được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút và sau đó được phân bố giữa nước và EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được tách, sấy khô, và cô trong chân không. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,57 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,54 – 7,17 (m, 5H), 6,98 – 6,84 (m, 3H), 6,67 (dd, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,08 – 6,01 (m, 1H), 4,55 – 4,48 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,22 – 2,35 (m, 6H), 1,93 – 1,80 (m, 1H), 1,27 (s, 3H). MS: 612,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 20. Điều chế (2S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxo-etyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flo-5-sulfamoylphenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (triệt quang) – hợp chất 158



Bước A. Benzyl(3-flo-5-nitrophenyl)sulfan. K_2CO_3 (15,8g, 110mmol) và phenylmetanthiol (12,4g, 100mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1, 3-diflo-5-nitrobenzen (15,9g, 100mmol) trong DMF (160ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó được dừng bằng H_2O . Hỗn hợp thu được chiết bằng EtOAc (3x 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô ở dạng dầu màu vàng mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước B. 3-Flo-5-nitrobenzen-1-sulfonyl clorua. Nước đã khử ion (30ml) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl(3-flo-5-nitrophenyl)sulfan (3,0g) trong DCM (30ml). Tiếp

đó, clo được sục từ từ vào hỗn hợp này cho đến khi quan sát thấy tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu (theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)). Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa, sấy khô và cô để tạo ra sản phẩm thô mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước C. N-tert-butyl-3-flo-5-nitrobenzensulfonamit. *Tert*-butylamin (10ml) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 3-flo-5-nitrobenzen-1-sulfonyl clorua trong dioxan khan (30ml) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,43 (s, 1H), 8,40 – 8,32 (m, 1H), 8,10 – 8,05 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 1,12 (s, 9H).

Bước D. 3-amino-N-tert-butyl-5-flobenzensulfonamit. *N*-tert-butyl-3-flo-5-nitrobenzensulfonamit (1,0g, 3,6mmol), bột sắt (1,0g, 18mmol) và NH_4Cl (1,0g, 18mmol) được trộn trong EtOH (95%, 10ml). Hỗn hợp này được hồi lưu trong thời gian 16 giờ, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,45 (s, 1H), 6,88 – 6,85 (m, 1H), 6,66 – 6,62 (m, 1H), 6,48 – 6,42 (m, 1H), 5,89 (s, 2H), 1,11 (s, 9H).

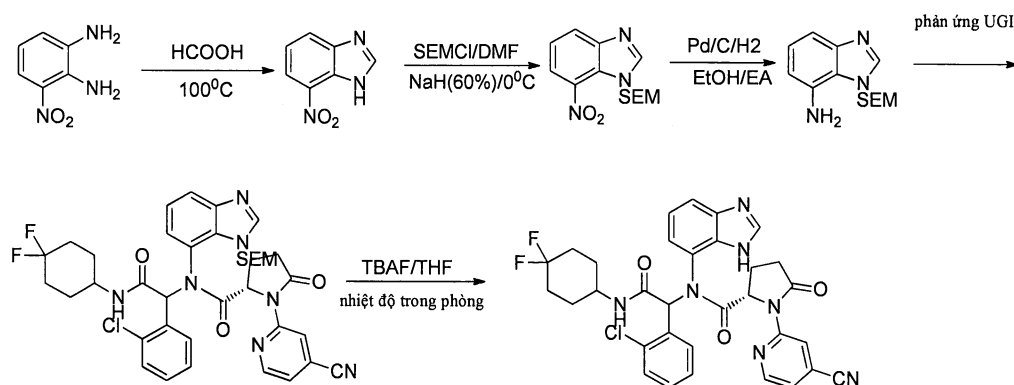
Bước E. Giống như quy trình chung đối với phản ứng UGI đã được bộc lộ trong bản mô tả này.

Bước F. Giống như quy trình chung đối với phản ứng Buchwald đã được bộc lộ trong bản mô tả này.

Bước G. (S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flo-5-sulfamoylphenyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit. TFA (1ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (2S)-N-(3-(N-tert-butylsulfamoyl)-5-flophenyl)-N-(1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylo-butylamino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (80mg, 0,11mmol) trong DCM (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ và trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra đích hợp chất. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,90 – 8,84 (m, 1H), 8,67 – 8,62 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,87 – 7,76 (m, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 2H), 7,45 – 7,40 (m,

3H), 7,21 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,11 – 7,04 (m, 1H), 6,93 – 6,86 (m, 1H), 6,33 – 6,26 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,63 – 2,53 (m, 3H), 2,42 – 2,32 (m, 1H), 1,97 (s, 2H). MS: 661 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 21. Điều chế (2S)-N-(1H-benzo[d]imidazol-7-yl)-N-(1-(2-clophenyl)-2-((4,4-diflo-xyclohexyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit (triệt quang) – hợp chất 141



Bước A: 7-Nitro-1H-benzo[d]imidazol. Dung dịch chứa 3-nitrobenzen-1,2-diamin (900mg, 5,88mmol) trong AcOH (12ml) được khuấy ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO₃ đến độ pH=8 ở 0°C và chất kết tủa được gom bằng cách lọc. Chất kết tủa được làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Bước B: 7-Nitro-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-benzo[d]imidazol. NaH (331mg, 8,28mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-nitro-1H-benzo[d]imidazol (900mg, 5,52mmol) trong DMF (7ml) ở 0°C trong môi trường khí N₂. Sau khi khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ, SEMCl (1,38g, 8,28mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng H₂O và chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng dầu màu vàng.

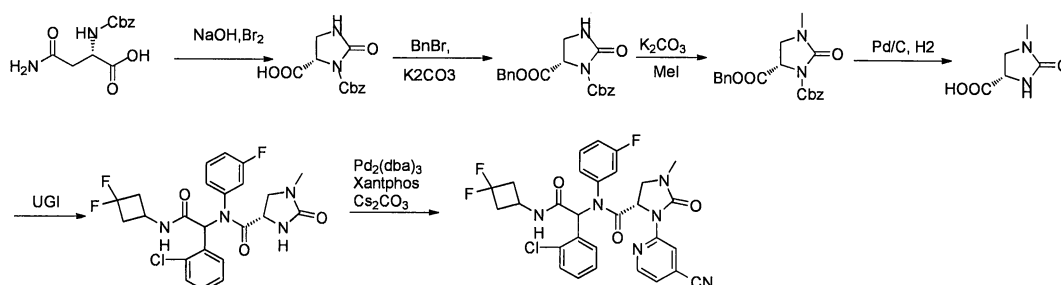
Bước C: 1-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-amin. Bổ sung Pd/C (60mg) vào dung dịch chứa 7-nitro-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-benzo[d]imidazol (600mg, 2,05mmol) trong EtOH/EtOAc (10ml/2ml). Sau khi khuấy

trong môi trường khí hydro ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được lọc và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Bước D: Giống như quy trình chung đối với phản ứng quy trình chung tạo ra phản ứng UGI đã được bộc lộ trong bản mô tả này.

Bước E: (2S)-N-(1H-Benzo[d]imidazol-7-yl)-N-(1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxy-cyclohexyl)\ amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit. TBAF (1M trong THF, 3ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (2S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-((4,4-difloxy-cyclohexyl)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-5-oxo-N-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)-metyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)pyrolidin-2-carboxamit trong THF (0,5ml) ở 0°C trong môi trường khí N₂. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 7 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước ở 0°C. Hỗn hợp thu được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13,08 (s, 1H), 8,92 – 8,39 (m, 2H), 8,19 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,51 – 7,31 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,13 – 6,70 (m, 3H), 6,41 (m, 1H), 6,20 – 5,29 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,86 (s, 1H), 2,97 – 2,39 (m, 2H), 2,36 – 1,70 (m, 9H), 1,40 (m, 2H). MS: 632,2 (M+1)⁺.

Ví dụ 22. Điều chế (4S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxy-clobutyl)amino)-2-oxoetyl)-3-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-1-metyl-2-oxoimidazolidin-4-carboxamit (triệt quang) – Hợp chất 79



Bước A: Axit(S)-3-(benzyloxycarbonyl)-2-oxoimidazolidin-4-carboxylic. 8,8g brom được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 6,6g natri hydroxit trong 140ml nước ở 0°C, tiếp theo bổ sung axit (S)-4-amino-2-(benzyloxycarbonylamino)-4-oxobutanoic (13,4g,

50mmol) thành từng phần vào trong 3 phút. Dung dịch màu vàng thu được được tăng nhiệt độ đến 50°C trong thời gian 1 giờ và sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung natri thiosulfat (2,0g) vào xong, hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng ete (2 x 30ml). Lọc nước được axit hóa đến độ pH=1 đến 2 bằng dung dịch HCl 6N. Sau khi chất kết tủa được tạo ra, huyền phù được lọc. Nguyên liệu dính này được gom và được kết tinh lại trong MeOH để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,29 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 4H), 5,27 – 5,04 (m, 2H), 4,66 (dd, J = 10,2, 3,2 Hz, 1H), 3,63 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 9,7, 3,2 Hz, 1H).

Bước B: (S)-dibenzyl 2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxylat. Axit (S)-3-(benzyloxycarbonyl)-2-oxoimidazolidin-4-carboxylic (5,3g, 20mmol), BnBr (2,8ml, 23mmol), K_2CO_3 (8,28g, 60mmol), và axetonitril (250ml) được bổ sung vào bình loại dung tích 500ml. Dung dịch phản ứng này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 6 giờ, được làm nguội và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô trong chân không và cần được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,41 – 7,25 (m, 10H), 6,36 (s, 1H), 5,30 – 5,05 (m, 4H), 4,80 (dd, J = 10,2, 3,6 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 9,7, 3,7 Hz, 1H).

Bước C: (S)-dibenzyl 3-metyl-2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxylat. (S)-dibenzyl 2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxylat (1,5g, 4,24mmol), K_2CO_3 (1,17g, 8,47mmol), MeI (5,2ml, 84,7mmol), và axeton (50ml) được bổ sung vào bình khô loại dung tích 100ml. Dung dịch phản ứng này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được làm nguội và lọc. Dịch lọc được cô trong chân không và cần được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,40 – 7,26 (m, 10H), 5,27 – 5,07 (m, 4H), 4,70 (dd, J = 10,2, 3,8 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 10,1, 9,7 Hz, 1H), 3,31 (dd, J = 9,6, 3,8 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H). MS : 369(M+1) $^+$.

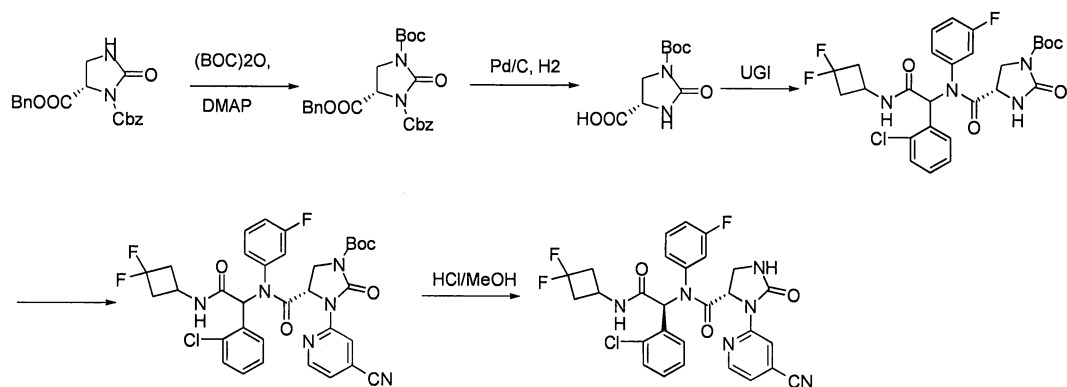
Bước D: Axit (S)-1-metyl-2-oxoimidazolidin-4-carboxylic. (S)-dibenzyl 2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxylat (0,5g, 1,36mmol), Pd/C (10%, 100mg) và MeOH (15ml) được bổ sung vào bình khô loại dung tích 50ml. Huyền phù này được khuấy qua

đêm ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí hydro. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được lọc. Dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng đục. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 4,21 (dd, $J = 9,9, 4,8$ Hz, 1H), 3,70 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 9,3, 4,8$ Hz, 1H), 2,74 (s, 3H). MS : 145($\text{M}+1$) $^+$.

Bước E: (4S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-N-(3-flophenyl)-1-metyl-2-oxoimidazolidin-4-carboxamit. Hỗn hợp gồm 2-clobenzaldehyt (165mg, 1,18mmol) và 3-flobenzenamin (131mg, 1,18mmol) trong MeOH (3ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Tiếp đó, axit (S)-1-metyl-2-oxoimidazolidin-4-carboxylic (170mg, 1,18mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 15 phút nữa, tiếp theo bổ sung 1,1-diflo-3-isoxyanoxyclobutan (138mg, 1,18mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS: 495($\text{M}+1$) $^+$.

Bước F: Quy trình giống như quy trình phản ứng Buchwald đã được bộc lộ trong bản mô tả này. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,64 – 8,34 (m, 2H), 7,94 – 7,59 (m, 1H), 7,50 – 6,61 (m, 8H), 6,34 – 6,07 (m, 1H), 4,94 – 4,67 (m, 1H), 4,3-4,2 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,46 – 3,22 (m, 1H), 3,02-2,83 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,5-2,2 (m, 2H). MS : 597($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 23. Điều chế (S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-3-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-2-oxoimidazolidin-4-carboxamit (chỉ một chất đồng phân đối ảnh) – Hợp chất 80



Bước A: (S)-3,4-dibenzyl 1-tert-butyl 2-oxoimidazolidin-1,3,4-tricarboxylat. (S)-dibenzyl 2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxylat (40mg, 0,11mmol), (BOC) $_2$ O (26mg, 0,12mmol), TEtOAc (0,06ml, 0,3mmol), DMAP (lượng vừa đủ để xúc tác) và CH_2Cl_2

(2ml) được bổ sung vào bình loại dung tích 25ml. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,39 – 7,27 (m, 10H), 5,24(s, 2H), 5,16(s, 2H), 4,67 (dd, $J = 10,2, 3,5$ Hz, 1H), 3,94 (dd, $J = 11,1, 10,3$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J = 11,2, 3,5$ Hz, 1H), 1,51 (s, 9H).

Bước B: Axit (S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-oxoimidazolidin-4-carboxylic. (S)-3,4-dibenzyl 1-tert-butyl 2-oxoimidazolidin-1,3,4-tricarboxylat (1,24g, 2,73mmol), Pd/C (10%, 200mg) và MeOH (30ml) được bổ sung vào bình khô loại dung tích 50ml. Huyền phù này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí hydro. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,06 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,25 – 3,94 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

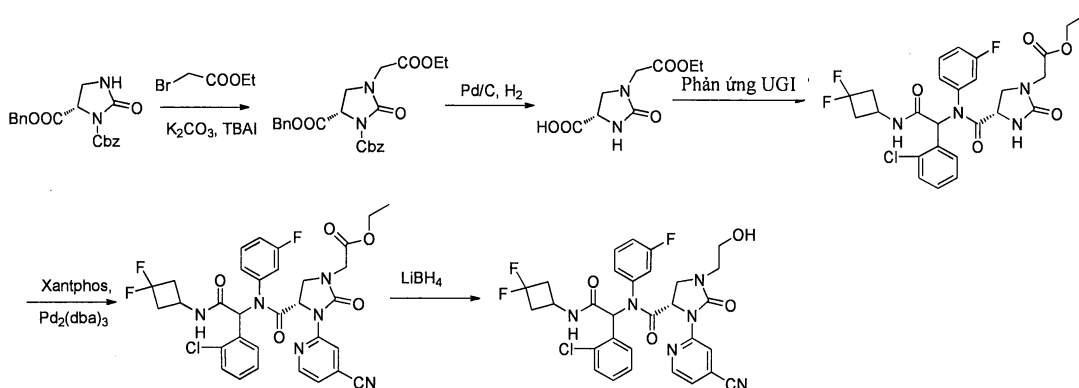
Bước C: (4S)-tert-butyl 4-((1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxyclobutylamino)-2-oxoetyl)(3-flophenyl)carbamoyl)-2-oxoimidazolidin-1-carboxylat. Hỗn hợp gồm 2-clobenzaldehyt (122mg, 0,87mmol) và 3-flobenzenamin (97mg, 0,87mmol) trong MeOH (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Tiếp đó, (S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-oxoimidazolidin-4-axit carboxylic (200mg, 0,87mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 15 phút nữa, tiếp theo là bổ sung 1,1-diflo-3-isoxyanoxyclobutan (102mg, 0,87mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tiếp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,46 – 6,59 (m, 8H), 6,45 (s, 1H), 4,41 – 4,04 (m, 2H), 4,01 – 3,78 (m, 1H), 3,64 – 3,30 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,71 – 2,27 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). MS : 581(M+1) $^+$.

Bước D: (4S)-tert-butyl 4-((1-(2-clophenyl)-2-(3,3-diflo xyclo butylamino)-2-oxoetyl)(3-flophenyl)carbamoyl)-3-(4-xyanopyridin-2-yl)-2-oxoimidazolidin-1-carboxylat. (4S)-tert-butyl 4-((1-(2-clophenyl)-2-(3,3-diflo xyclo butylamino)-2-oxoetyl)(3-flophenyl)carbamoyl)-2-oxoimidazolidin-1-carboxylat (250mg, 0,43mmol), 2-bromisonicotinonitril (122mg, 0,65mmol), Cs_2CO_3 (281mg, 0,862mmol), Xant-Phos (25mg, 0,043mmol) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40mg, 0,043mmol) được bổ sung vào bình loại dung

tích 25ml đã nạp 1,4-dioxan (4,5ml). Hỗn hợp này được loại khí và được nạp lại nitơ, và sau đó được tăng nhiệt độ đến 100°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp thu được làm nguội và lọc. Dịch lọc được cô trong chân không và cần được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra cả hai epime. Các epime này được tách tiếp theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,58 (s, 1H), 8,48 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,37 – 7,16 (m, 4H), 7,15 – 6,76 (m, 4H), 6,56 – 6,31 (m, 2H), 4,95 – 4,75 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,86 (dd, $J = 10,8, 5,1$ Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,61 – 2,27 (m, 2H), 1,56 (s, 9H). MS : 683(M+1)⁺.

Bước E: (S)-N-((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxyclo butylamino)-2-oxoetyl)-3-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-2-oxoimidazolidin-4-carboxamit. 50mg (S)-tert-butyl-4-(((S)-1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxyclobutylamino)-2-oxoetyl)(3-flophenyl) carbamoyl)-3-(4-xyanopyridin-2-yl)-2-oxoimidazolidin-1-carboxylat được bổ sung vào dung dịch chứa HCl 2N/MeOH (2ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cần được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,50 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,50 – 6,81 (m, 8H), 6,47 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,04 – 4,92 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,59 – 3,46 (m, 1H), 3,39 (dd, $J = 9,9, 4,5$ Hz, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,63 – 2,36 (m, 2H). MS : 583(M+1)⁺.

Ví dụ 24. Điều chế(4S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxyclobutyl-amino)-2-oxoetyl)-3-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-1-(2-hydroxyetyl)-2-oxoimidazolidin-4-carboxamit (triệt quang)



Bước A: (S)-dibenzyl 3-(2-etoxy-2-oxoethyl)-2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxylat. (S)-dibenzyl 2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxylat (200mg, 0,56mmol), K_2CO_3 (156mg, 1,13mmol), và etyl 2-bromaxetat (0,13ml, 1,13mmol) được bổ sung vào bình khô loại dung tích 50ml đã được nạp DME (5ml). Hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và lọc. Dịch lọc được cô trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng dầu không màu. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,45 – 7,25 (m, 10H), 5,41 – 5,05 (m, 4H), 4,80 (dd, $J = 10,2, 3,5$ Hz, 2H), 4,29 – 4,08 (m, 3H), 3,90 (dd, $J = 12,2, 7,2$ Hz, 2H), 3,45 (dd, $J = 9,2, 3,5$ Hz, 1H), 1,28 (td, $J = 7,1, 2,1$ Hz, 3H).

Bước B: Axit (S)-1-(2-etoxy-2-oxoethyl)-2-oxoimidazolidin-4-carboxylic. (S)-dibenzyl 3-(2-etoxy-2-oxoethyl)-2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxylat (170mg, 0,386mmol), Pd/C (10%, 35mg) và MeOH (4ml) được bổ sung vào bình khô loại dung tích 50ml. Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong môi trường khí hydro. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng đục. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 4,30 (dd, $J = 10,0, 4,8$ Hz, 1H), 4,20 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,05 – 3,91 (m, 2H), 3,91 – 3,85 (m, 1H), 3,69 (dd, $J = 9,0, 4,8$ Hz, 1H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: Etyl 2-((4S)-4-((1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxyclobutylamino)-2-oxoethyl)(3-flophenyl)carbamoyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)axetat. Hỗn hợp gồm 2-clobenzaldehyt (518mg, 3,70mmol) và 3-flobenzenamin (411mg, 3,7mmol) trong MeOH (12ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Tiếp đó, axit (S)-1-(2-etoxy-2-oxoethyl)-2-oxoimidazolidin-4-carboxylic (800mg, 3,7mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút nữa, tiếp theo bổ sung 1,1-diflo-3-isoxyanoxyclobutan (600mg, 3,7mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS : 567 : $(M+1)^+$.

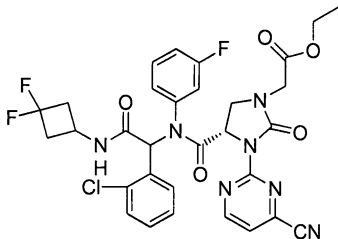
Bước D: Etyl 2-((4S)-4-((1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)(3-flophenyl)carbamoyl)-3-(4-xyanopyridin-2-yl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)axetat – Hợp chất 94. Etyl 2-((4S)-4-((1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxyclobutylamino)-2-oxoethyl) (3-flo-

phenyl)carbamoyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)axetat (50mg, 0,0882mmol), 2-bromisonicotinonitril (21mg, 0,115mmol), Cs_2CO_3 (58mg, 0,176mmol), Xant-Phos (5,2mg, 0,009mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8,2mg, 0,009mmol) và 1,4-dioxan (1ml) được bổ sung vào bình loại dung tích 25ml. Hỗn hợp này được loại khí và được nạp lại nitơ, và sau đó được tăng nhiệt độ đến 100°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp thu được làm nguội và lọc và sau đó dịch lọc được cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra cả hai epime. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,63-8,57 (s, 1H), 8,55 – 8,38 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 – 6,84 (m, 8H), 6,45-6,37 (m, 1H), 6,22 – 5,94 (m, 1H), 5,06 – 4,77 (m, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 4,21 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,82 – 3,46 (m, 3H), 3,12 – 2,82 (m, 2H), 2,66 – 2,25 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS : 669(M+1)⁺.

Bước E: (4S)-N-(1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutyl-amino)-2-oxoetyl)-3-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(3-flophenyl)-1-(2-hydroxyetyl)-2-oxoimidazolidin-4-carboxamit– hợp chất 112. LiBH_4 (22mg) được bổ sung thành hai phần vào dung dịch chứa etyl 2-((4S)-4-((1-(2-clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)(3-flophenyl)carbamoyl)-2-oxo-3-(pyrimidin-2-yl)imidazolidin-1-yl)axetat (100mg, 0,155mmol) trong DME (2ml) ở 0°C . Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 0,5 giờ, sau đó được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ nữa và được dừng bằng H_2O (2ml) ở 0°C . Hỗn hợp thu được chiết bằng EtOAc (2 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,62-8,55 (m, 2H), 7,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,40 – 6,85 (m, 8H), 6,47 – 6,2 (m, 2H), 4,90 – 4,69 (m, 1H), 4,30 – 4,15 (m, 1H), 3,87 – 3,72 (m, 2H), 3,71 – 3,19 (m, 5H), 3,08 – 2,85 (m, 2H), 2,63 – 2,35(m, 2H). MS : 603(M+1)⁺.

Hợp chất sau được tổng hợp theo quy trình nêu trên, bằng cách sử dụng aldehyt, amin, axit carboxylic, isoxyanua thích hợp và vòng thơm hoặc vòng dị vòng (thơm khác loại) đã được thế bằng halogen bằng cách sử dụng các chất phản ứng và các dung môi nêu trên, và tinh chế theo các phương pháp chuẩn.

Etyl 2-((4S)-4-((1-(2-clophenyl)-2-((3,3-difloxylobutyl)amino)-2-oxoetyl)(3-flophenyl)-carbamoyl)-3-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)axetat (triệt quang) – hợp chất 111



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,90-8,82 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,46 – 6,82 (m, 8H), 6,52-6,48(m, 1H), 6,15 – 5,85 (m, 2H), 4,88-4,82 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,32-4,13 (m, 2H), 3,86 – 3,46 (m, 3H), 3,05-2,85(m, 2H), 2,56-2,32 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS : 670(M+1) $^+$.

Ví dụ A: Thử nghiệm *in vitro* về các chất ức chế IDH1 đột biến (R132H hoặc R132C)

Hợp chất thử nghiệm được điều chế ở dạng dung dịch gốc 10mM trong DMSO và được pha loãng đến nồng độ cuối cùng 50X trong DMSO, để có được hỗn hợp phản ứng với nồng độ 50 μl . Hoạt tính enzym của IDH chuyển hóa alpha-ketoglutarat thành axit 2-hydroxyglutaric được đo bằng cách áp dụng thử nghiệm làm kiệt NADPH. Trong thử nghiệm này, yếu tố hỗ trợ còn lại được đo vào cuối quá trình phản ứng có bổ sung lượng diaphoraza và resazurin dư để xúc tác, để tạo ra tín hiệu huỳnh quang tỷ lệ với lượng NADPH còn lại. Enzym homodime IDH1-R132 được pha loãng đến nồng độ 0,125 $\mu\text{g}/\text{ml}$ trong 40 μl dung dịch đệm thử nghiệm (150mM NaCl, 20mM Tris-Cl pH 7,5, 10mM MgCl_2 , 0,05% BSA, 2mM b-mercaptoetanol); 1 μl dịch pha loãng hợp chất thử nghiệm trong DMSO được bổ sung vào và hỗn hợp này được ủ trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung 10 μl hỗn hợp cơ chất (20 μl NADPH, 5mM alpha-ketoglutarat, trong dung dịch đệm thử nghiệm) vào và hỗn hợp này được ủ trong thời gian 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung 25 μl dung dịch đệm phát hiện (36 $\mu\text{g}/\text{ml}$ diaphoraza, 30mM resazurin, trong 1X dung dịch đệm thử nghiệm), và ủ trong thời gian 1 phút trước khi đọc trên đầu đọc đĩa SpectraMax ở Ex544/Em590.

Các hợp chất được thử nghiệm về hoạt tính của chúng đối với IDH1R132C theo cùng cách thử nghiệm như trên với các cải biến sau: dung dịch đệm thử nghiệm là (kali phosphat 50mM, độ pH = 6,5; natri cacbonat 40mM, MgCl₂ 5mM, glyxerol 10%, b-mercaptoetanol 2mM, và BSA 0,03%). Nồng độ của NADPH và alpha-ketoglutarat trong dung dịch đệm cơ chất lần lượt là 20μM và 1mM.

Các hợp chất đại diện có công thức I nêu trong Bảng 1 được thử nghiệm trong thử nghiệm nghiên cứu này hoặc thử nghiệm nghiên cứu tương tự và các kết quả được nêu trong Bảng 2 dưới đây. Trong số các ký hiệu được dùng trong Bảng 2, “A” chỉ hoạt tính ức chế đối với R132H IDH1 hoặc R132C IDH1 với $IC_{50} \leq 0,1 \mu M$; “B” để chỉ hoạt tính ức chế đối với R132H IDH1 hoặc R132C IDH1 với IC_{50} nằm trong khoảng từ 0,1μM đến 0,5μM; “C” chỉ hoạt tính ức chế đối với R132H IDH1 hoặc R132C IDH1 với IC_{50} nằm trong khoảng từ 0,5μM đến 1μM; “D” chỉ hoạt tính ức chế đối với R132H IDH1 hoặc R132C IDH1 với IC_{50} nằm trong khoảng từ 1μM đến 2μM.

Bảng 2. Hoạt tính ức chế của các hợp chất có công thức I đại diện

Hợp chất số	IC50 của R132C IDH(uM)	IC50 của R132H IDH(uM)	IC50 của HT1080 (uM)	IC50 của U87MG (uM)
1	A	A	A	B
2	D	B		
3	B	B	B	
4	A	A	A	A
5	A	A	A	B
6	A	B	B	
7	A	A	A	A
8	B	C		
9	A	A	A	A
10	B	B		
11	B	B		
12	A	B	B	
13	C	C		
14	A	A	A	B
15	A	A	B	B
16	B	B	B	C
17	B	B	C	D
18	A	A	A	A
19	B	C		
20	A	A	B	B
21	A	A	A	B
22	B	B		
23	A	B	B	B
24	C	D		
25	B	C		
26	A	B	B	

Hợp chất số	IC50 của R132C IDH(uM)	IC50 của R132H IDH(uM)	IC50 của HT1080 (uM)	IC50 của U87MG (uM)
27	A	A		
28	A	B	A	
29	A	A		A
30	A	A		B
31	A	B	C	
32	B	D		
33	A	A	A	B
34	A	B	C	
35	A	B	B	
36	B	B		
37	A	A	A	A
38	C	D		
39	C	D		
40	A	A	B	B
41	A	B	C	
42	B	C		
43	A	A	A	A
44	B	B		
45	A	A	B	B
46	C	D		
47	A	A	A	B
48	A	A	B	B
49	A	A	B	B
50	C	D		
51	A	B	B	B
52	A	A		

Hợp chất số	IC50 của R132C IDH(uM)	IC50 của R132H IDH(uM)	IC50 của HT1080 (uM)	IC50 của U87MG (uM)
53	A	A	A	A
54	B	B		
55	A	A	A	A
56	A	A		
57	B	C		
58	A	A	A	A
59	B	C		
60	B	B		
61	B	B		
62	A	B		
63	A	A	A	A
64	A	A	A	A
68	A	A	A	A
69	A	A	A	A
70	A	A	A	A
71	A	A	A	A
72	A	A	A	A
73	A	A	A	A
74	A	A	A	A
75	A	A	A	A
76	A	A	A	A
77	A	A	A	A
78	A	A	A	A
79	A	A	A	A
80	A	A	A	A
81	A	A	A	A

Hợp chất số	IC50 của R132C IDH(uM)	IC50 của R132H IDH(uM)	IC50 của HT1080 (uM)	IC50 của U87MG (uM)
82	A	A	A	A
83	A	A	A	A
84	A	A	A	B
85	A	A	A	A
86	A	A	A	A
87	A	A	A	A
88	A	A	A	A
89	A	A	A	A
90	A	A	A	A
91	A	A	A	A
92	A	A	A	A
93	A	A	A	A
94	A	A	A	A
95	A	A	A	A
96	A	A	A	A
97	A	A	A	A
98	A	A	A	A
99	A	A	A	A
100	A	A	A	A
101	A	A	A	A
102	A	A	A	B
103	A	A	A	B
104	A	A	A	A
105	A	A	A	A
106	A	A	A	A
107	A	A	A	A

Hợp chất số	IC50 của R132C IDH(uM)	IC50 của R132H IDH(uM)	IC50 của HT1080 (uM)	IC50 của U87MG (uM)
108	A	A	A	A
109	A	A	A	B
110	A	A	A	A
111	A	A	A	A
112	A	A	A	A
113	A	A	A	A
114	A	A	A	A
115	A	A	A	A
116	A	A	A	B
117	A	A	A	A
118	A	A	A	A
119	A	A	A	B
120	A	A	A	B
121	A	A	A	A
122	A	A	A	B
123	A	A	A	A
124	A	A	A	A
125	A	A	A	A
126	A	A	A	B
127	A	A	A	A
128	A	A	A	A
129	A	A	A	A
130	A	A	A	A
131	A	A	A	A
132	A	A	A	A
133	A	A	A	A

Hợp chất số	IC50 của R132C IDH(uM)	IC50 của R132H IDH(uM)	IC50 của HT1080 (uM)	IC50 của U87MG (uM)
134	A	A	A	A
135	A	A	A	A
136	A	A	A	A
137	A	A	A	A
138	A	A	A	A
139	A	A	A	A
140	A	A	A	A
141	A	A	A	A
142	A	A	A	A
143	A	A	A	A
144	A	A	A	A
145	A	A	A	A
146	A	A	A	A
147	A	A	A	A
148	A	A	A	A
149	A	A	A	A
150	A	A	A	A
151	A	A	A	A
152	A	A	A	A
153	A	A	A	A
154	A	A	A	A
155	A	A	A	A
156	A	A	A	A
157	A	A	A	A
158	A	A	A	A
159	A	A	A	A

Hợp chất số	IC50 của R132C IDH(uM)	IC50 của R132H IDH(uM)	IC50 của HT1080 (uM)	IC50 của U87MG (uM)
160	A	A	A	A
161	A	A	A	A
162	A	A	A	A
163	A	A	A	A
164	A	A	A	A
165		A	A	A
166	A	A	A	A
167		A	A	A
168	A	A	A	A
169		A	A	A
170		A	A	A
171		A	A	A
172		A	A	A
173		A	A	A
174	A	A	A	A
175	A	A	A	A
176	A	A	A	A
177	A	A	A	A
178	A	A	B	A
179	A	A	A	A
180	A	A	A	A
181	A	A	A	A
182	A	A	A	A
183		A	A	A
184	A	A	A	A
185	A	A	A	A

Hợp chất số	IC50 của R132C IDH(uM)	IC50 của R132H IDH(uM)	IC50 của HT1080 (uM)	IC50 của U87MG (uM)
186	A	A	A	A
187	A	A	A	A
188	A	A	A	A
189		A	A	A
190	A	A	A	A
191	A	A	A	A
192		A	A	A
193	A	A	A	A
194		A	A	A
195		A	A	A
196		A	A	A
197	A	A	A	A
198	A	A	A	A
199	A	A	A	A
200	A	A	A	A
201	A	A	A	A
202		A	A	A
203		A	A	A
204	A	A	A	A
205	A	A	A	A
206		A	A	A
207	A	A	A	A
208	A	A	A	A
209	A	A	A	A
210	A	A	A	A
211	A	A	A	A

Hợp chất số	IC50 của R132C IDH(uM)	IC50 của R132H IDH(uM)	IC50 của HT1080 (uM)	IC50 của U87MG (uM)
212	A	A	A	A

Ví dụ B: Thử nghiệm tế bào về các chất ức chế IDH1 đột biến (R132H hoặc R132C).

Tế bào (HT1080 hoặc U87MG) được cho sinh trưởng trong bình T125 trong môi trường DMEM chứa FBS 10%, 1x penixilin/streptomycin và 500ug/ml G418 (chỉ có trong các tế bào U87MG). Chúng được thu gom bằng trypsin và được cấy vào các đĩa đáy trắng loại 96 lỗ ở mật độ 5000 tế bào/lỗ trong 100ul/lỗ trong DMEM có 10% FBS. Không tế bào nào được đặt vào cột 1 và cột 12. Các tế bào được ủ qua đêm ở 37°C trong điều kiện 5% CO₂. Ngày tiếp theo, các hợp chất thử nghiệm được xử lý đến nồng độ cuối cùng 2x và 100ul được bổ sung vào từng lỗ chứa tế bào. Nồng độ cuối cùng DMSO bằng 0,2% và các lỗ đối chứng DMSO được cấy vào hàng G. Sau đó, các đĩa này được đặt trong buồng ủ trong thời gian 48 giờ. Tại thời điểm 48 giờ, 100ul môi trường được lấy ra khỏi từng lỗ và phân tích theo phương pháp LC-MS về nồng độ 2-HG. Đĩa tế bào được đặt trở lại vào thiết bị ủ trong thời gian 24 giờ nữa. 72 giờ sau khi bổ sung hợp chất vào, chất phản ứng Promega Cell Titer Glo được rải bằng và được trộn ở nồng độ 10ml/đĩa. Đĩa tế bào được lấy ra khỏi buồng ủ và để cân bằng đến nhiệt độ trong phòng. Tiếp đó, 100ul chất phản ứng Promega Cell Titer Glo được bổ sung vào từng lỗ chứa môi trường. Sau đó, đĩa tế bào được đặt lên máy lắc theo quỹ đạo trong thời gian 10 phút và sau đó được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau đó, đĩa này được đọc độ phát quang theo thời gian tích hợp 500 phần nghìn giây (ms).

IC₅₀ về mức độ ức chế sản sinh 2-HG (nồng độ của hợp chất thử nghiệm để làm giảm mức độ sản sinh 2HG 50% so với đối chứng) ở hai dòng tế bào này đối với các hợp chất khác nhau có công thức I được nêu trong Bảng 2 trên đây. Trong số các ký hiệu được dùng trong Bảng 2, “A” chỉ IC₅₀ đối với sự ức chế sản sinh 2-HG $\leq 0,1\mu\text{M}$; “B” chỉ IC₅₀ đối với sự ức chế sản sinh 2-HG nằm trong khoảng từ 0,1 μM đến 0,5 μM ; “C” chỉ IC₅₀ đối với sự ức chế sản sinh 2-HG nằm trong khoảng từ 0,5 μM đến 1 μM ; “D” chỉ IC₅₀ đối với sự ức chế sản sinh 2-HG nằm trong khoảng từ 1 μM đến 2 μM .

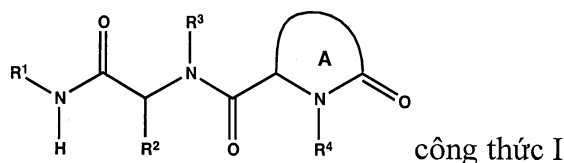
Ví dụ C: Tính ổn định chuyển hóa các hợp chất có công thức I

Tính ổn định chuyển hóa của các hợp chất có công thức I có thể được thử nghiệm theo thử nghiệm nghiên cứu dưới đây tỷ lệ chiết (Eh) và tiểu thể gan (LM) đặc hiệu loài có thể được tính như sau:

1. Dung dịch đệm A: 1,0l dung dịch đệm kali phosphat monobazơ 0,1M chứa 1,0mM EDTA; dung dịch đệm B: 1,0l dung dịch đệm kali phosphat diaxit 0,1M chứa 1,0mM EDTA; dung dịch đệm C: dung dịch đệm kali phosphat 0,1M, EDTA 1,0mM, độ pH=7,4 bằng cách chuẩn độ 700ml dung dịch đệm B bằng dung dịch đệm A trong khi theo dõi dụng cụ đo độ pH.
2. Các hợp chất quy chiếu (Ketanserin) và các hợp chất thử nghiệm dung dịch pha mạnh: dung dịch pha mạnh 500 μ M: bổ sung 10 μ l dung dịch gốc DMSO 10mM vào 190 μ l CAN; dung dịch pha mạnh 1,5 μ M trong tiểu thể (0,75mg/ml): bổ sung 1,5 μ l dung dịch pha mạnh 500 μ M và 18,75 μ l tiểu thể gan 20mg/ml vào 479,75 μ l dung dịch đệm C.
3. NADPH dung dịch gốc (6mM) được điều chế bằng cách hòa tan NADPH vào dung dịch đệm C.
4. Phân tán 30 μ l 1,5X hợp chất/dung dịch tiểu thể gan trong đĩa loại 96 lỗ và ngay lập tức bổ sung 135 μ l ACN chứa IS vào trước khi bổ sung 15 μ l dung dịch đệm C vào để điều chế mẫu thực tại thời điểm 0 phút.
5. Bổ sung 15 μ l dung dịch gốc NADPH (6mM) vào các lỗ được gọi là Thời điểm 30, và bắt đầu tính giờ.
6. Vào cuối quá trình ủ (0 phút), bổ sung 135 μ l ACN chứa chất nội chuẩn Osalmid) vào tất cả các lỗ (30 phút, và 0 phút). Tiếp đó, bổ sung 15 μ l dung dịch gốc NADPH (6mM) vào các lỗ được gọi là Thời điểm 0.
7. Sau khi dừng phản ứng, ly tâm hỗn hợp phản ứng với tốc độ 3220g trong thời gian 10 phút.
8. Chuyển 50 μ l dịch nổi từ từng lỗ vào đĩa mẫu loại 96 lỗ chứa 50 μ l nước siêu tinh khiết (Millipore) để phân tích theo phương pháp LC/MS.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng, chất hồ biến, chất đồng vị hoặc hydrat của nó, trong đó:



R^1 là C_4 - C_6 carboxyclyl được thế tùy ý;

mỗi R^2 và R^3 độc lập được chọn từ aryl được thế tùy ý hoặc heteroaryl được thế tùy ý;

R^4 là alkyl, aryl được thế tùy ý, heteroaryl được thế tùy ý, aralkyl được thế tùy ý, hoặc heteroaralkyl được thế tùy ý;

vòng A là vòng không thơm 4 đến 6 cạnh, có 0 đến 1 nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O hoặc S, trong đó vòng A tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^5 ;

mỗi R^5 độc lập là halo; CF_3 ; CN ; OR^6 ; $N(R^6)_2$; $C(O)C_1-C_4$ alkyl; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng OR^6 hoặc $N(R^6)_2$; $-O-C_1-C_4$ alkyl tùy ý được thế bằng halo, OR^6 hoặc $N(R^6)_2$; $-SO_2N(R^6)_2$; $-SO_2(C_1-C_4$ alkyl); $NR^6SO_2R^6$; C_3-C_5 carboxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 ; $-O-(C_3-C_6$ carboxyclyl) tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 ; heteroaryl 5-6 cạnh; $-C_1-C_4$ alkyl- $C(O)O-C_1-C_4$ alkyl; hoặc $-C(O)O-C_1-C_4$ alkyl; hoặc

mỗi R^6 độc lập là H hoặc C_1-C_3 alkyl.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng, chất hồ biến, chất đồng vị hoặc hydrat của nó theo điểm 1, trong đó:

R^1 là C_4 - C_6 carboxyclyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R^7 ;

mỗi R^2 và R^3 độc lập được chọn từ aryl hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này độc lập tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R^7 ;

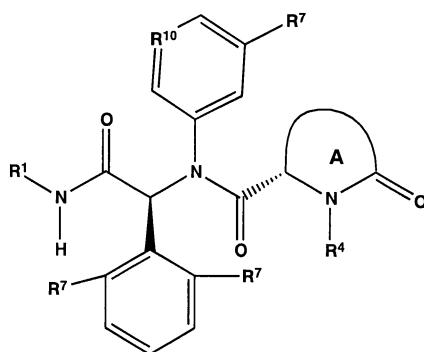
R^4 là alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, hoặc heteroaralkyl, trong đó mỗi aryl, heteroaryl, aralkyl, và heteroaralkyl này độc lập tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R^7 ;

mỗi R^5 và R^7 độc lập là halo; CF_3 ; CN ; OR^6 ; $N(R^6)_2$; $C(O)C_1-C_4$ alkyl; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng OR^6 hoặc $N(R^6)_2$; $-O-C_1-C_4$ alkyl tùy ý được thế bằng halo, OR^6 hoặc $N(R^6)_2$; $SO_2N(R^6)_2$; $-S(O)-C_{1-4}$ alkyl; $SO_2(C_1-C_4$ alkyl); $NR^6SO_2R^6$; C_3-C_5 carboxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 ; $-O-(C_3-C_6$ carboxyclyl) tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^6 ; heteroaryl 5 đến 6 cạnh; C_1-C_4 alkyl- $C(O)O-C_1-C_4$ alkyl; hoặc $-C(O)O-C_1-C_4$ alkyl; hoặc

mỗi R^6 độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng, chất hồ biến, chất đồng vị hoặc hydrat của nó theo điểm 1 hoặc 2, trong đó mỗi R^2 và R^3 độc lập là aryl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R^7 .

4. Hợp chất hoặc muối được dụng, chất hồ biến, chất đồng vị hoặc hydrat của nó theo điểm 1 có công thức II-a,

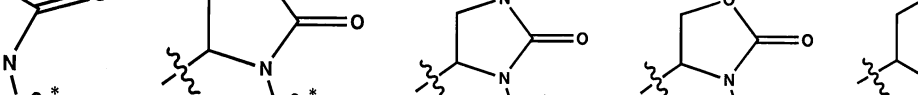


công thức II-a

trong đó R^{10} là CR^{11} hoặc N; và R^{11} là -F, $-SO_2NH_2$, $-SO_2CH_3$, $-S(O)CH_3$, $-CN$, metoxy, $-OCH_2OH$, $-CH_2OH$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, t-butyl, xyclopropyl, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-O-xyclopropyl$, $-1-methyl-xyclopropyl$, hoặc pyrazolyl.

5. Hợp chất hoặc muối được dụng, chất hồ biến, chất đồng vị hoặc hydrat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^1 là C_4 hoặc C_6 xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm R^7 và R^7 đi kèm với R^1 là halo.

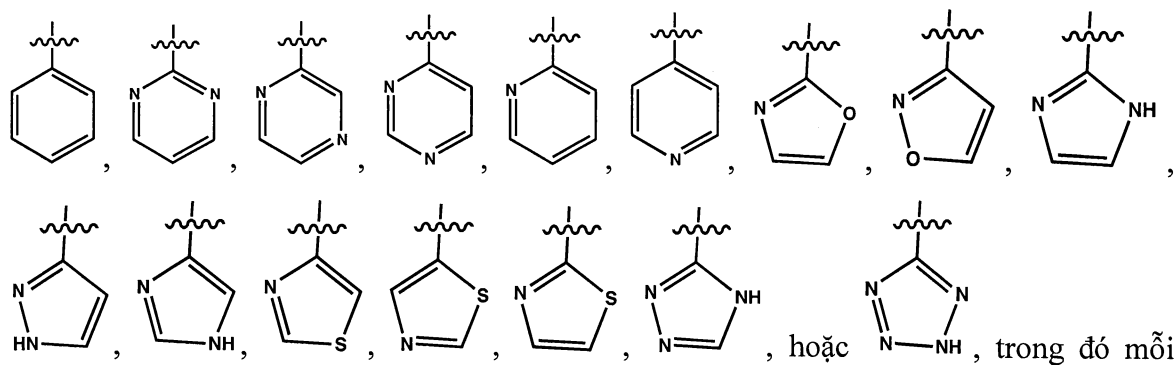
6. Hợp chất hoặc muối được dụng, chất hồ biến, chất đồng vị hoặc hydrat của nó theo điểm 5, trong đó R^1 là



, hoặc , trong đó  biểu thị điểm gắn của vòng

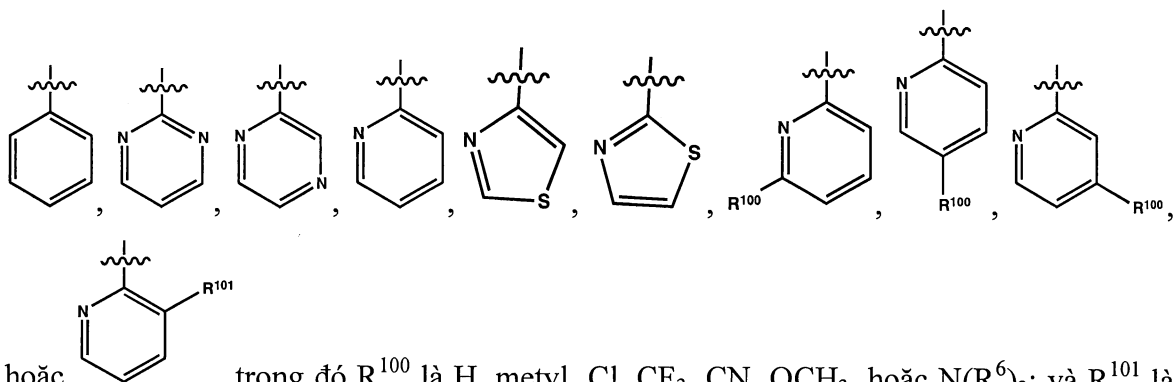


-185-



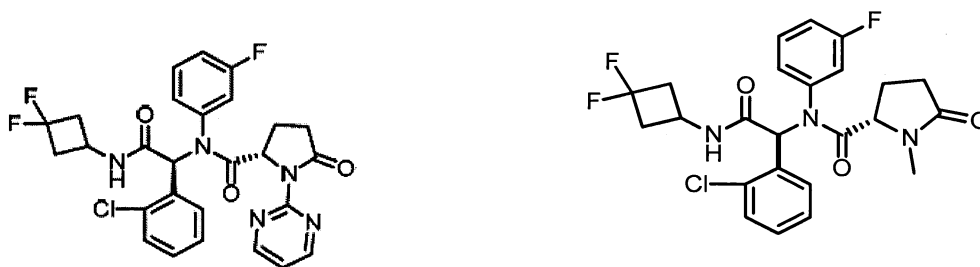
thành phần của R^4 tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^7 và mỗi R^7 độc lập là F, Cl, metyl, CF_3 , CN, OMe, hoặc $N(R^6)_2$.

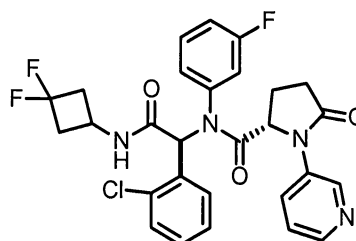
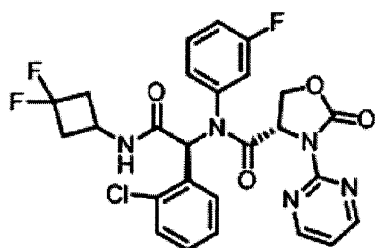
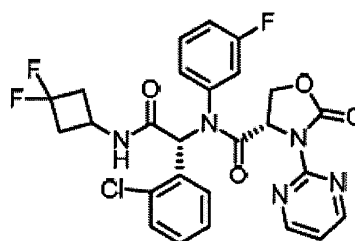
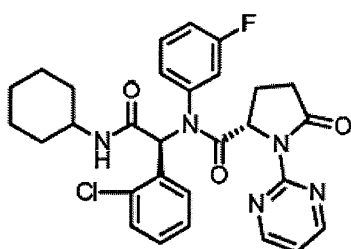
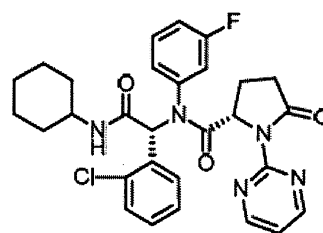
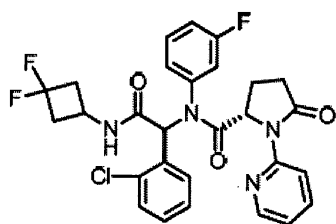
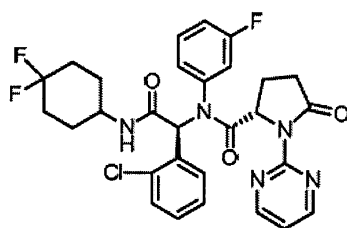
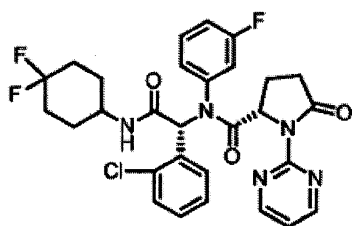
11. Hợp chất hoặc muối được dụng, chất hồ biến, chất đồng vị hoặc hydrat của nó theo điểm 10, trong đó R^4 là:

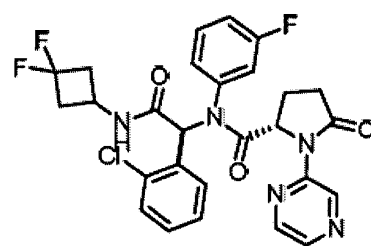
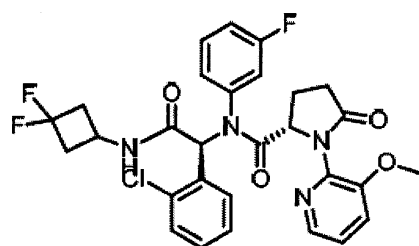
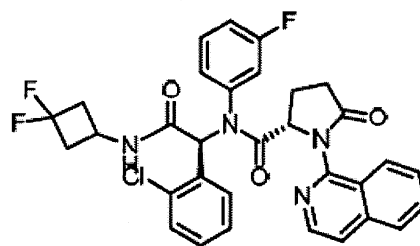
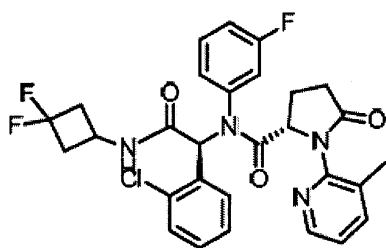
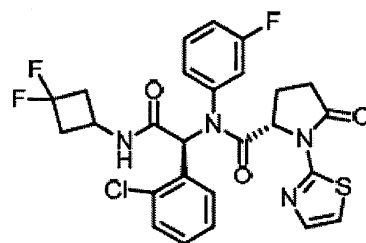
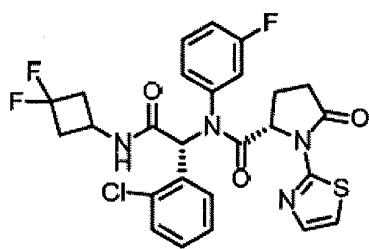
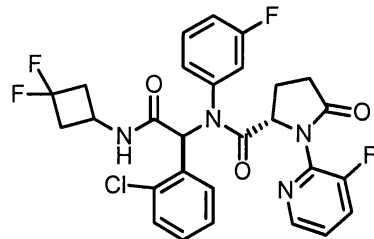
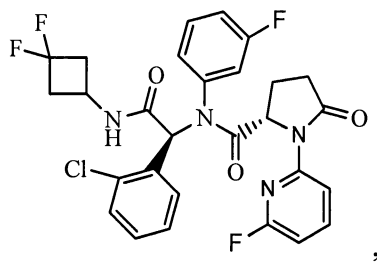


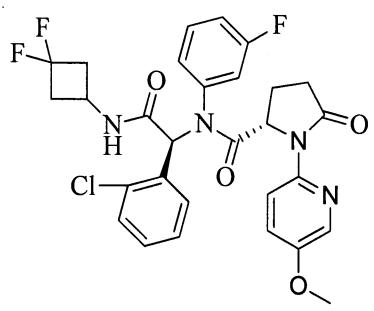
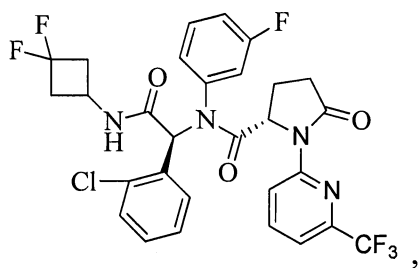
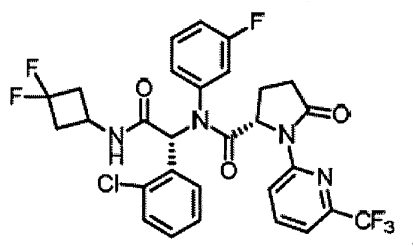
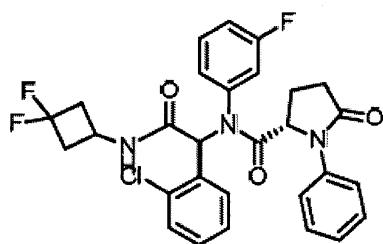
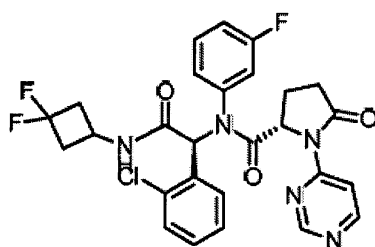
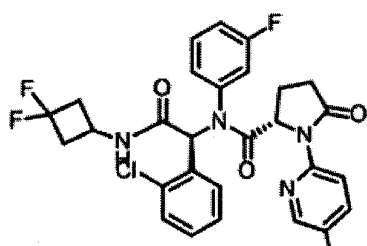
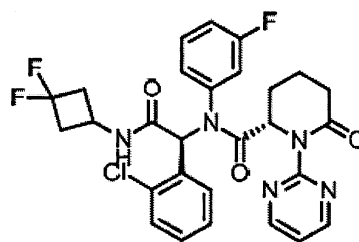
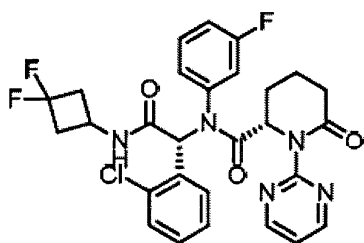
H, F hoặc metyl.

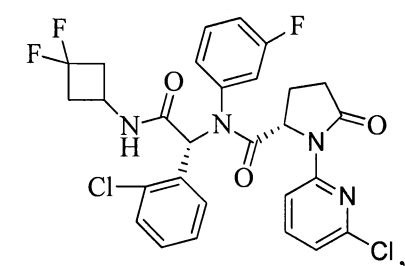
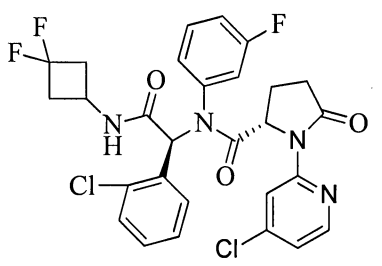
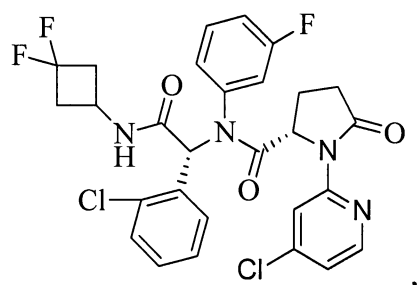
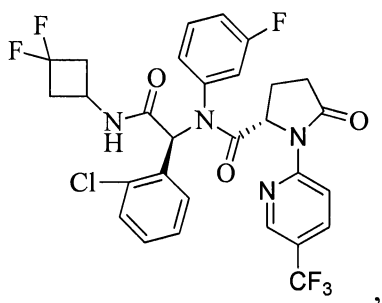
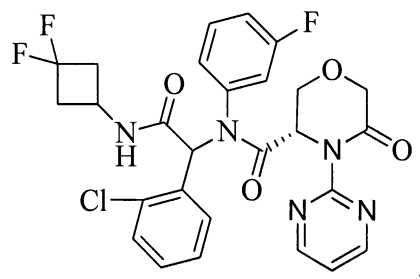
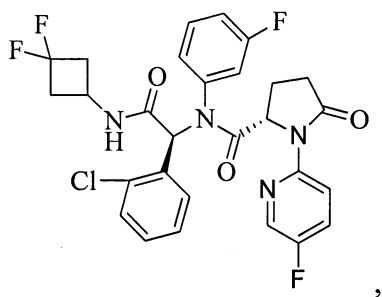
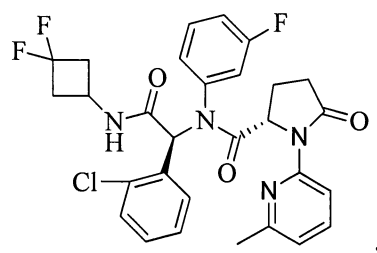
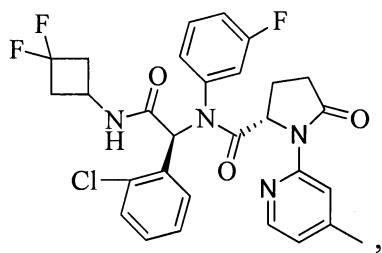
12. Hợp chất hoặc muối được dụng, chất hồ biến, chất đồng vị hoặc hydrat của nó theo điểm 1 được chọn từ:

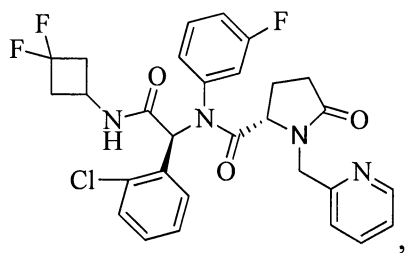
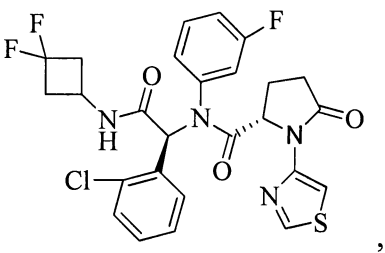
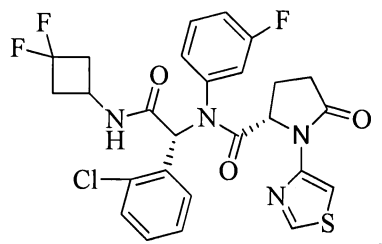
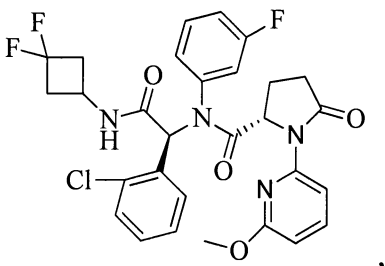
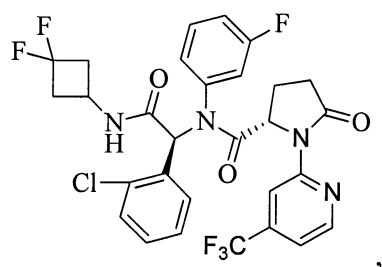
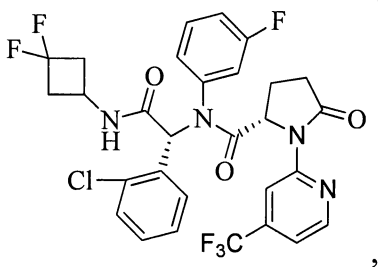
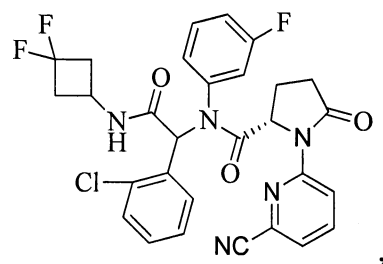
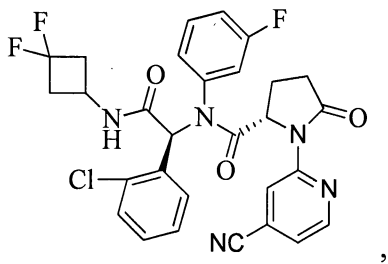
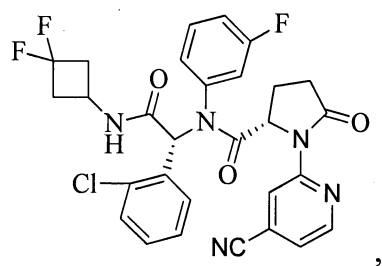
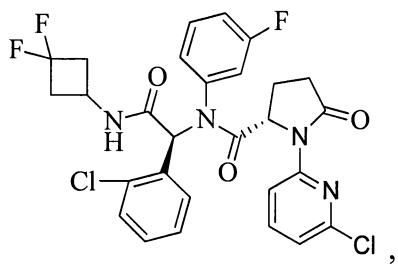


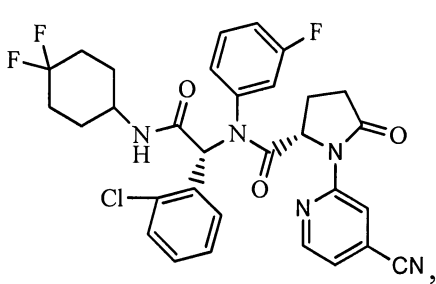
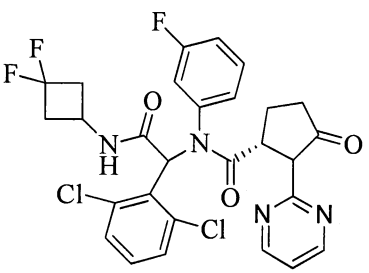
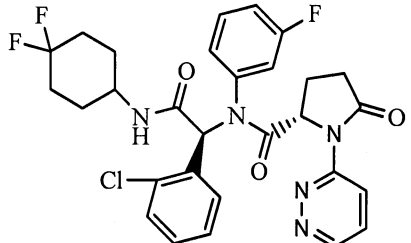
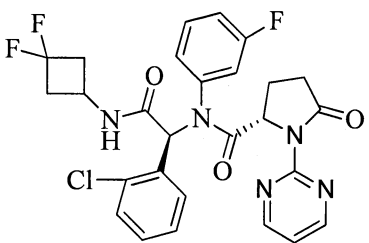
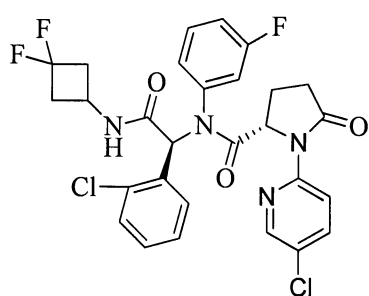
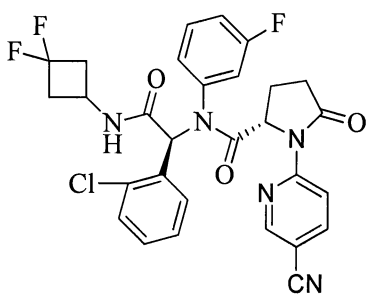
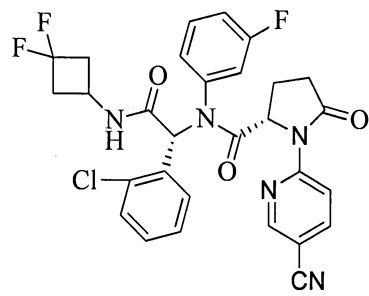
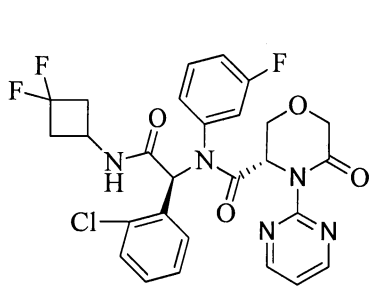


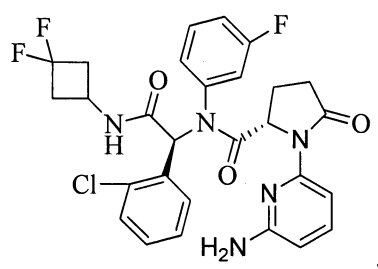
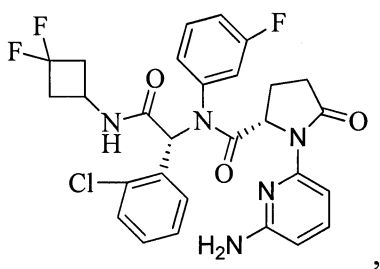
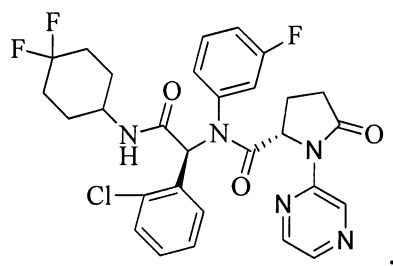
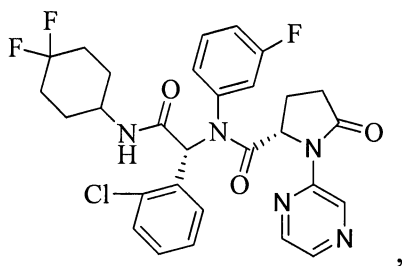
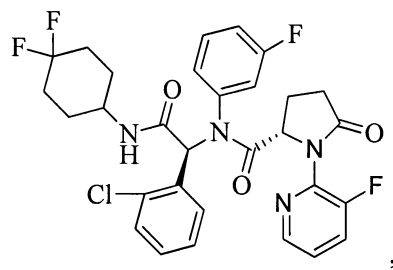
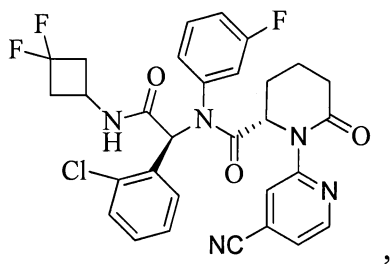
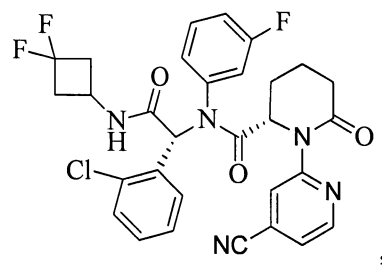
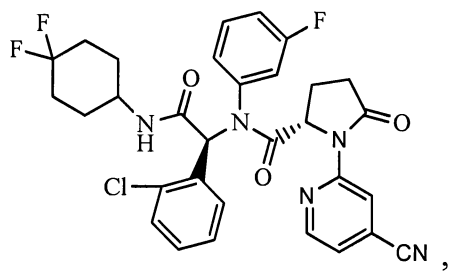


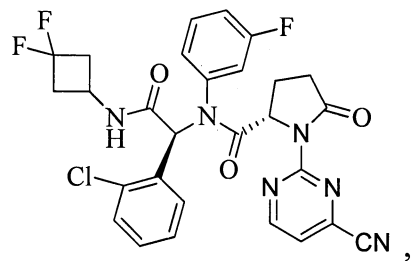
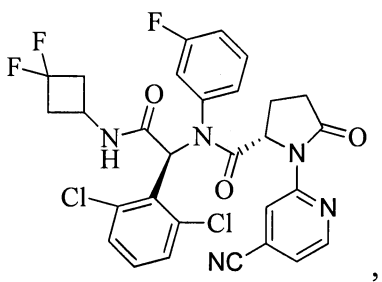
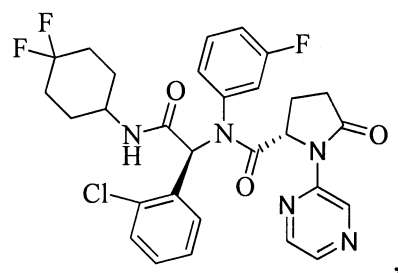
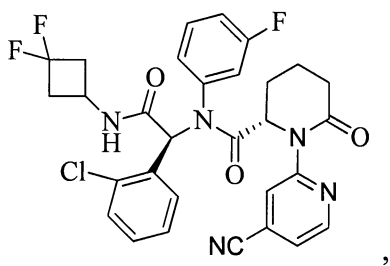
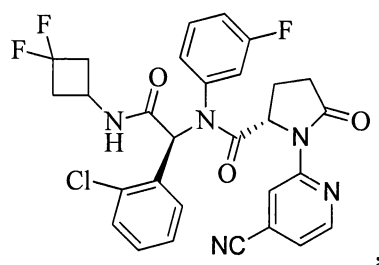
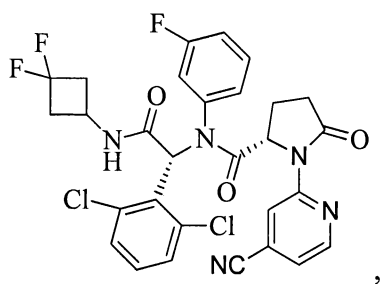
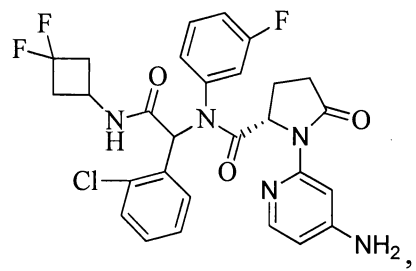
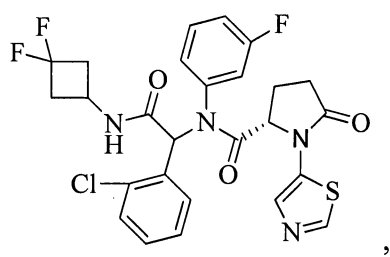


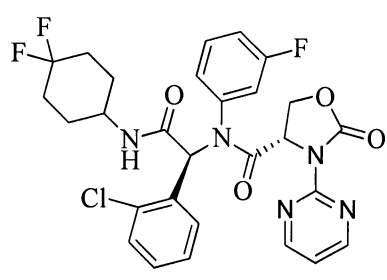
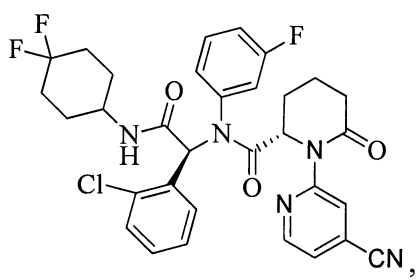
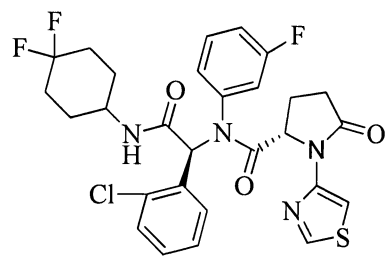
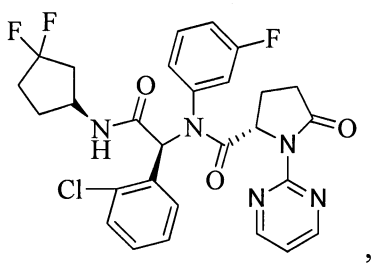
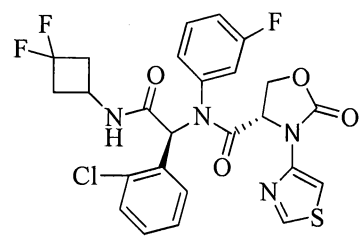
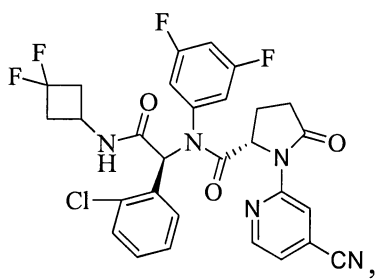
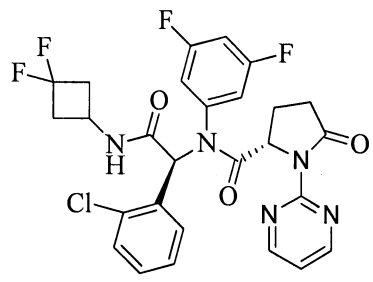
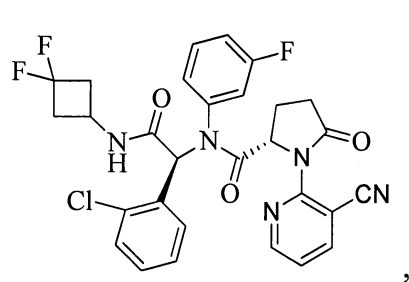


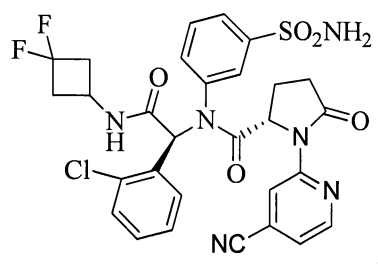
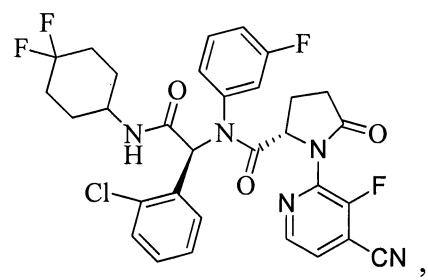
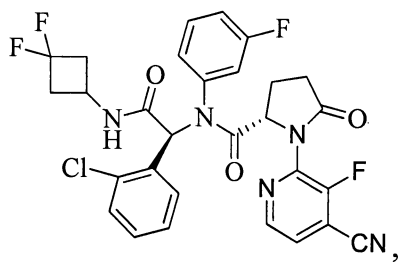
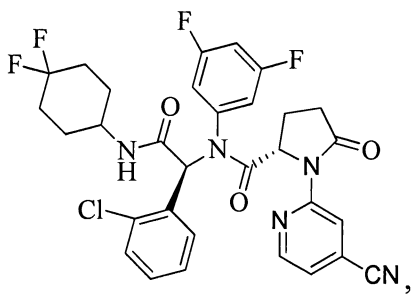
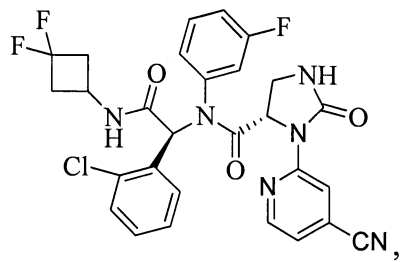
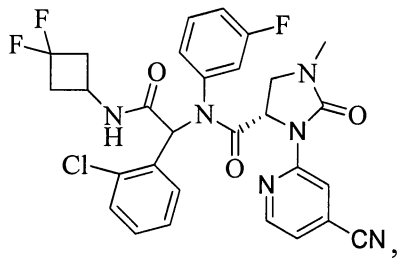
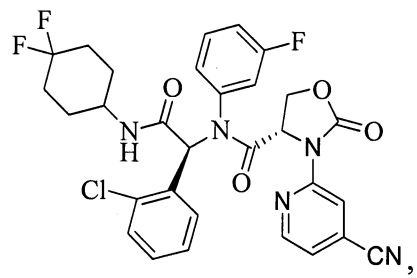
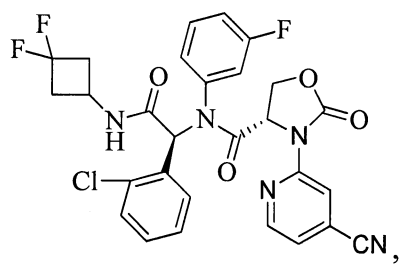


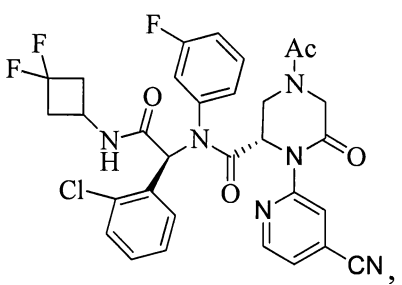
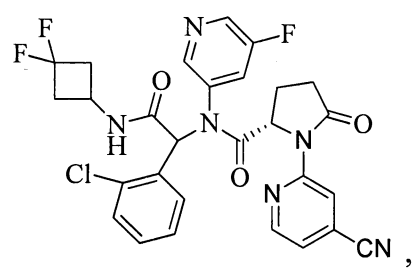
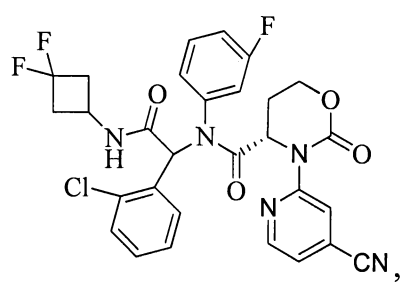
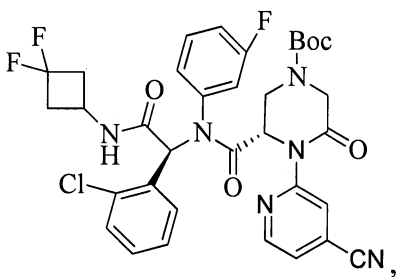
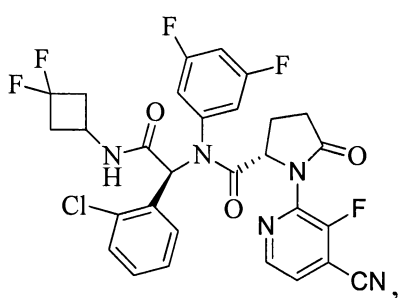
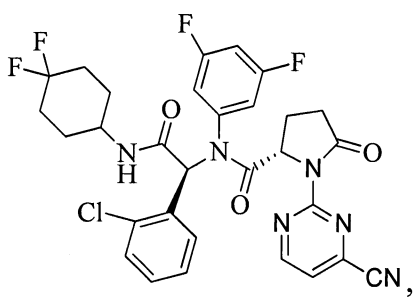
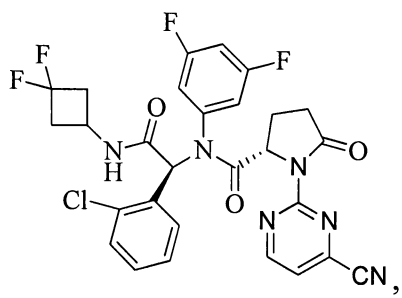
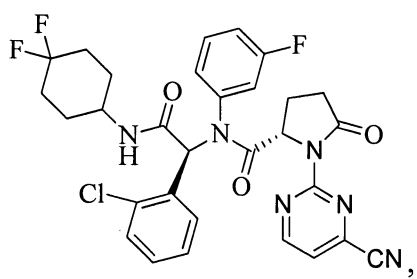


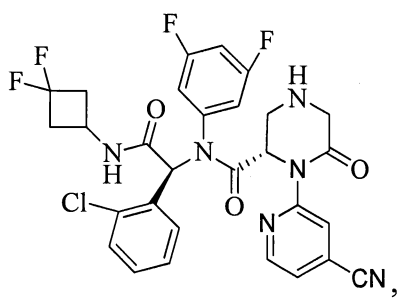
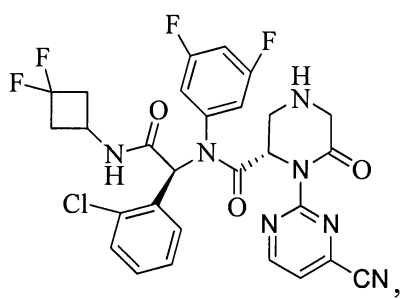
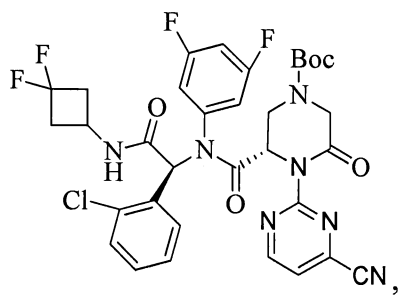
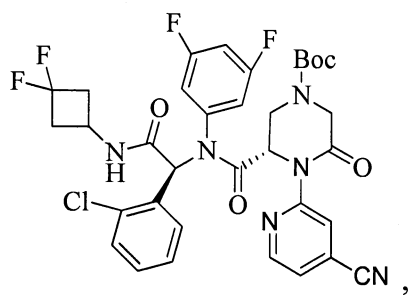
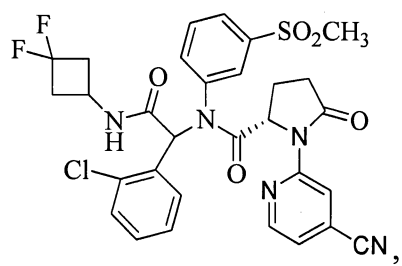
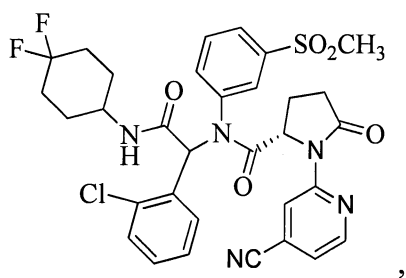
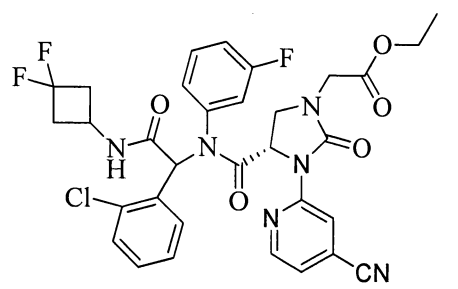
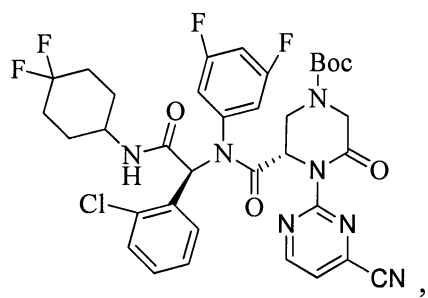


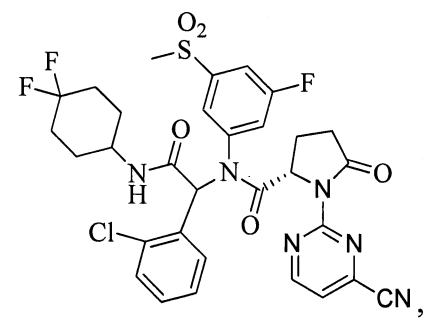
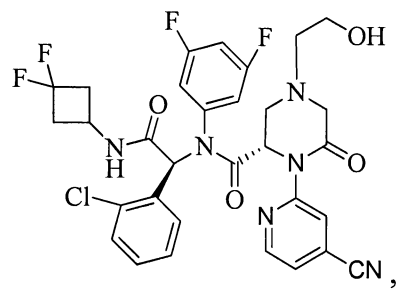
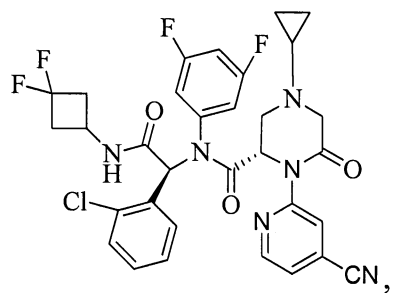
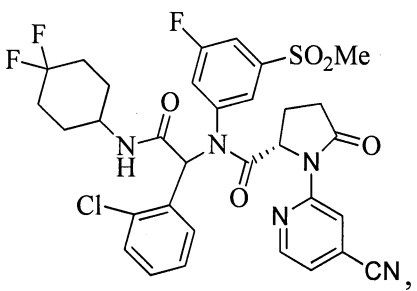
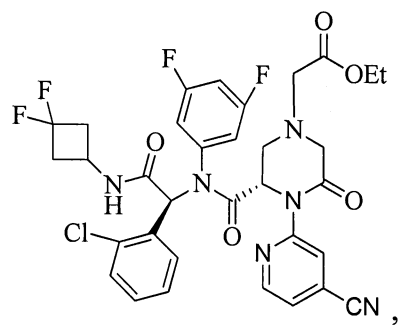
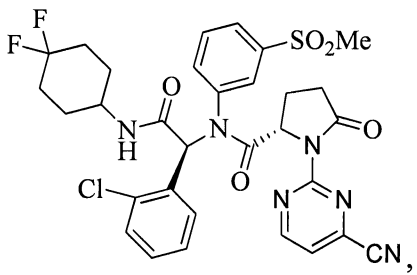
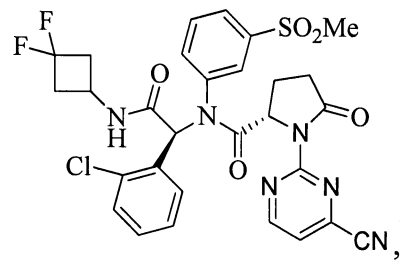
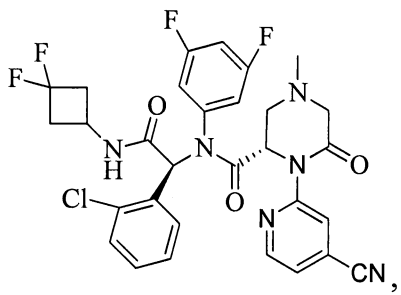


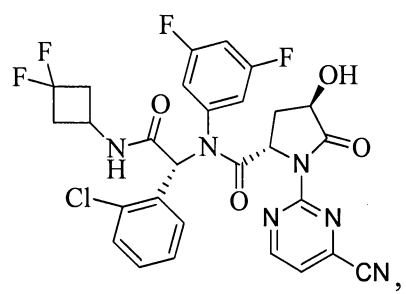
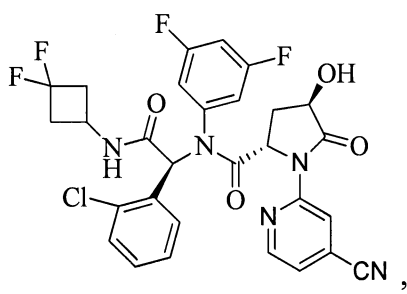
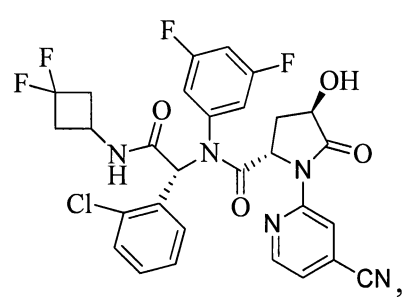
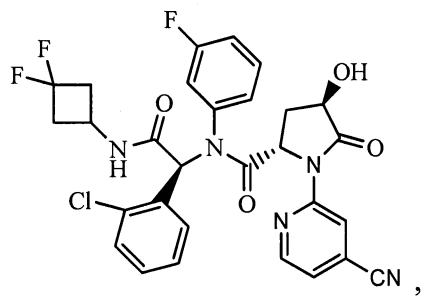
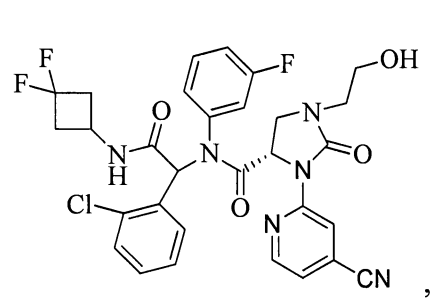
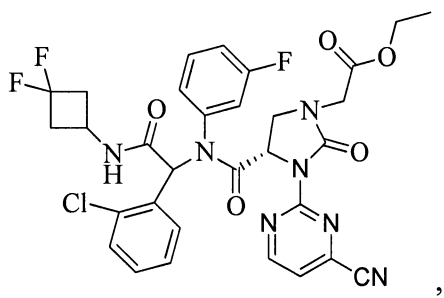
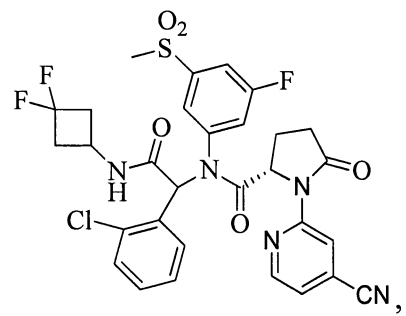
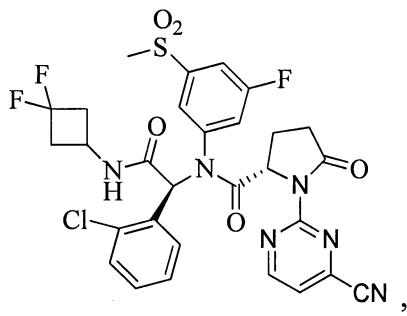


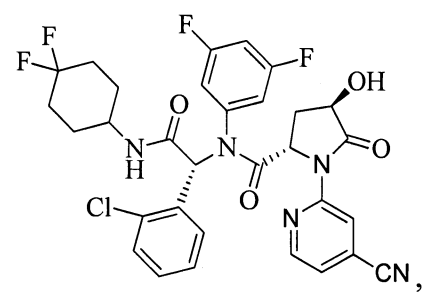
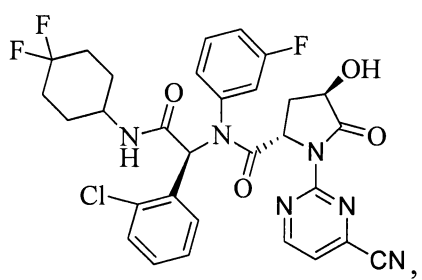
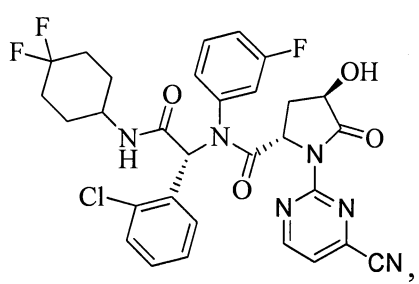
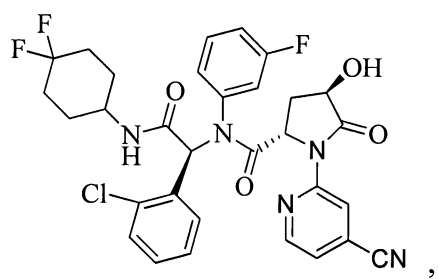
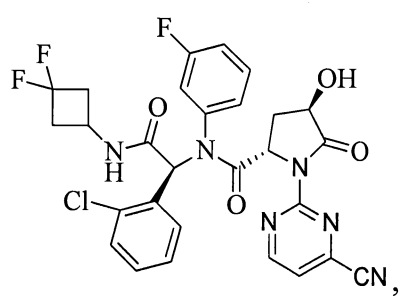
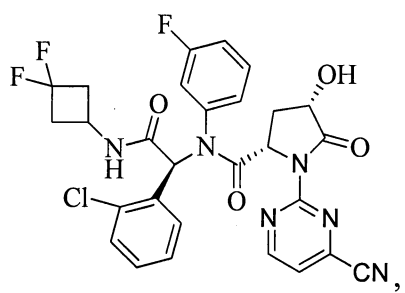
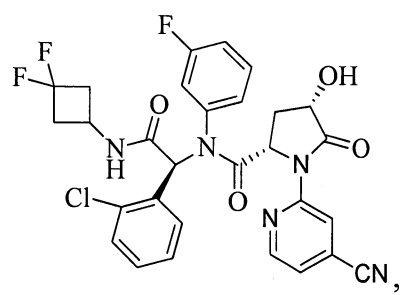
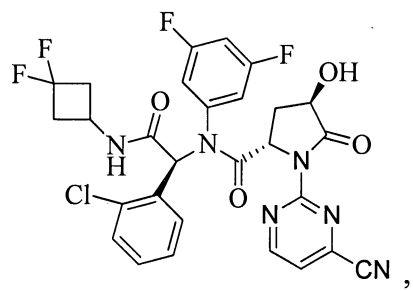


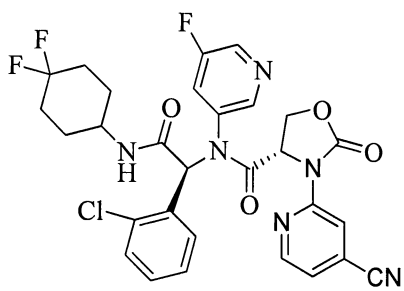
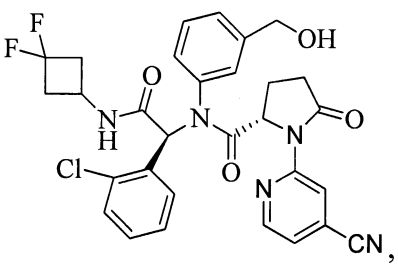
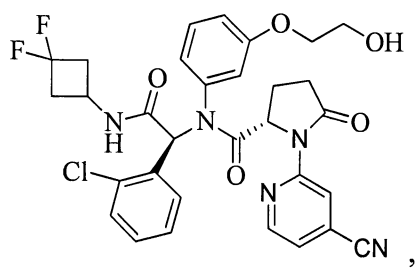
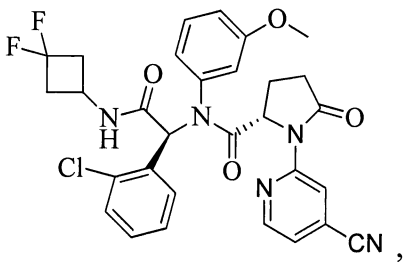
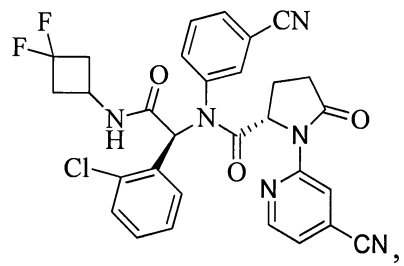
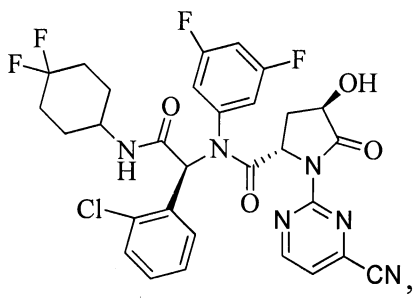
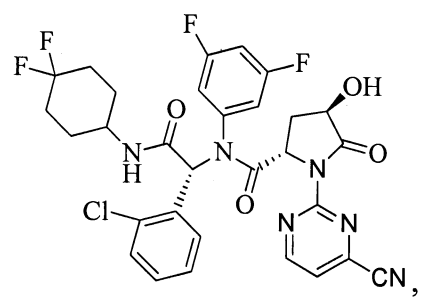
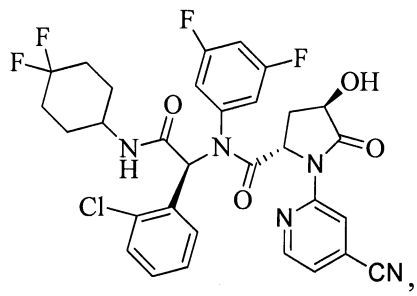


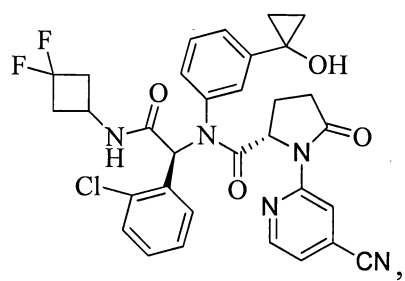
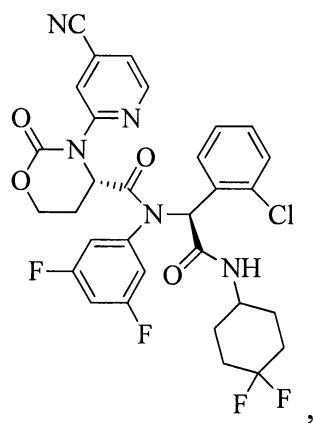
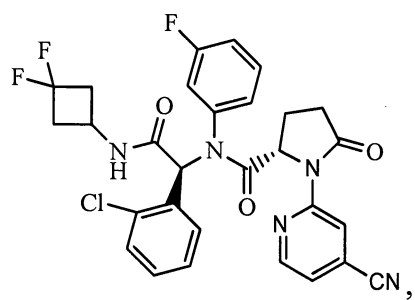
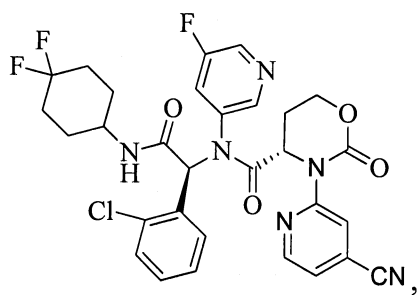
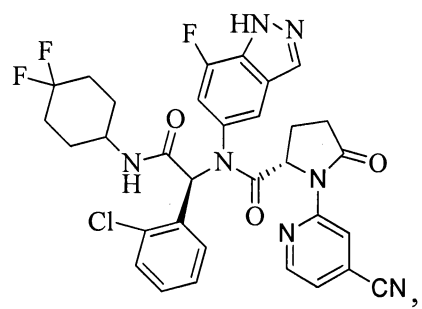
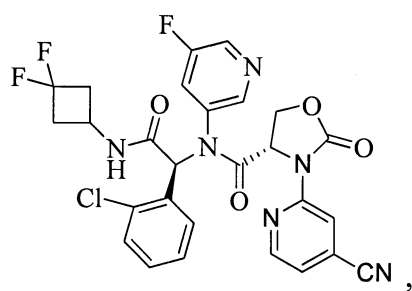
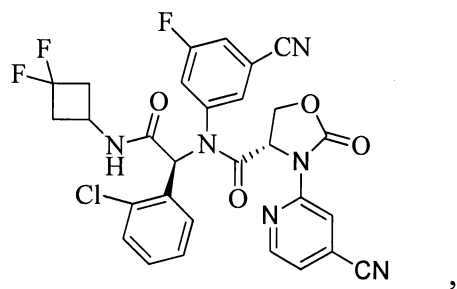
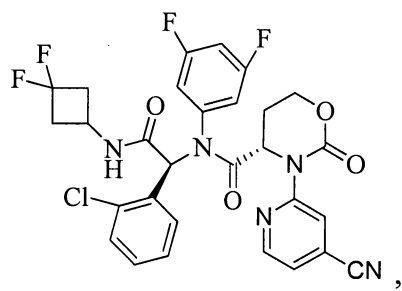


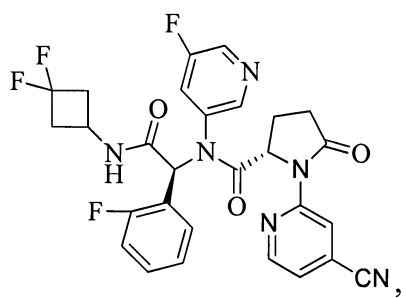
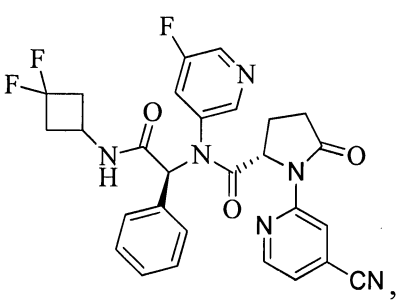
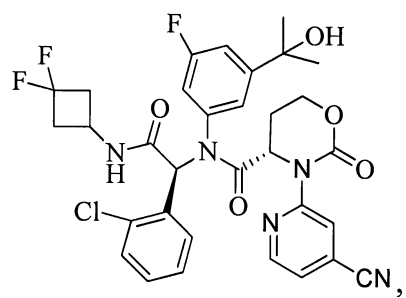
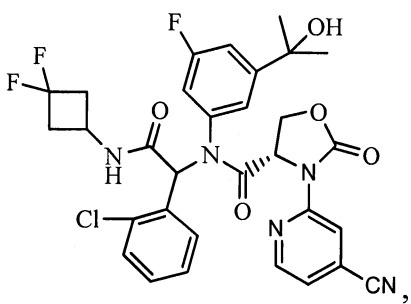
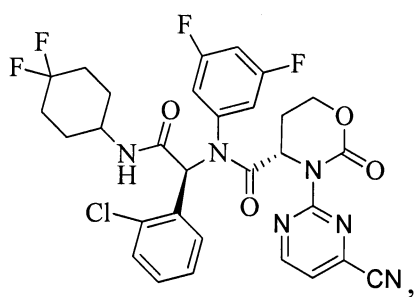
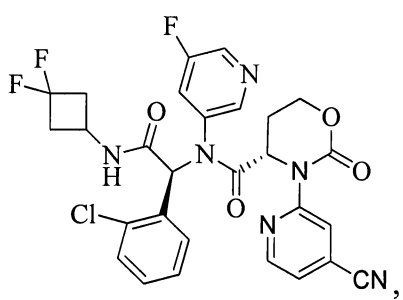
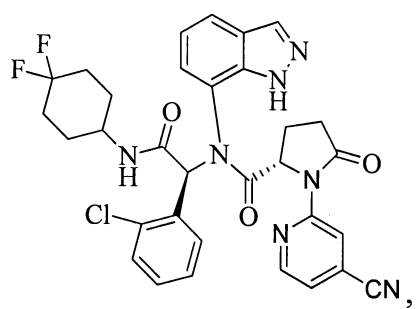
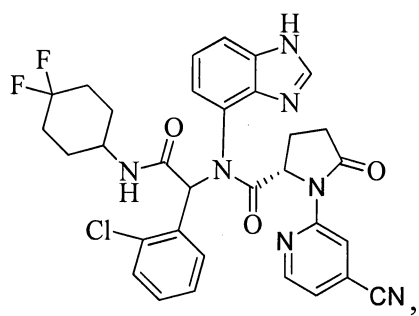


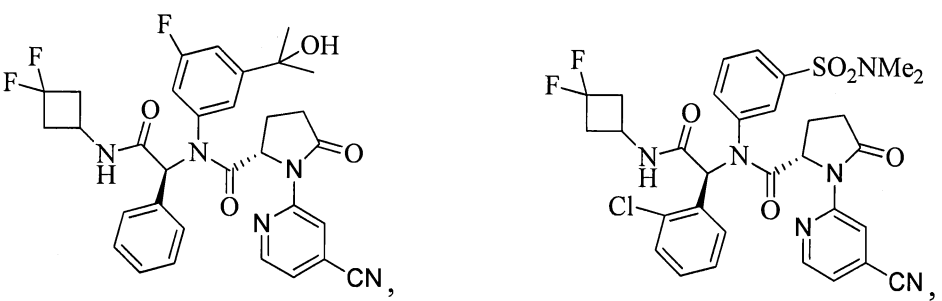
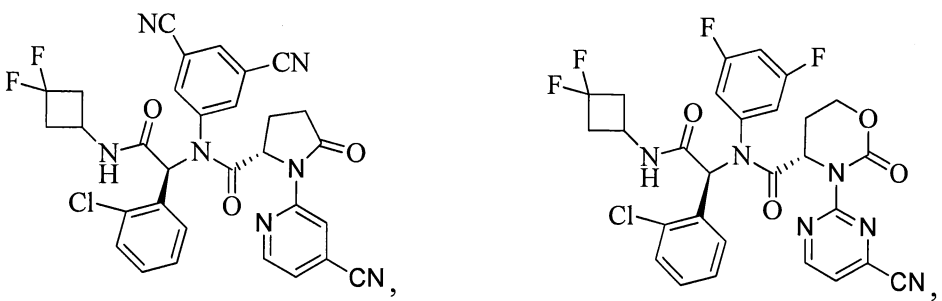
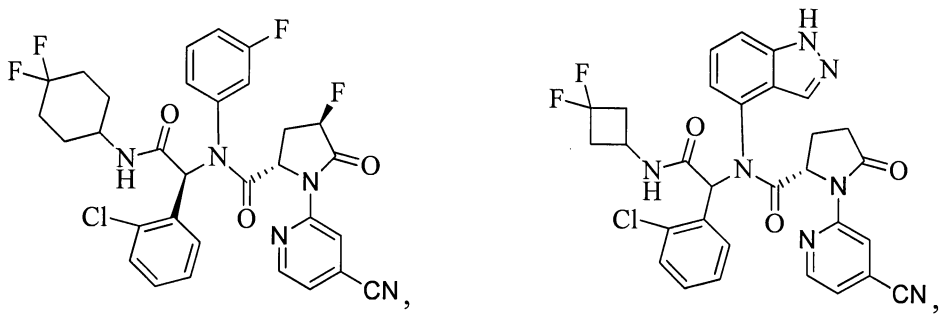
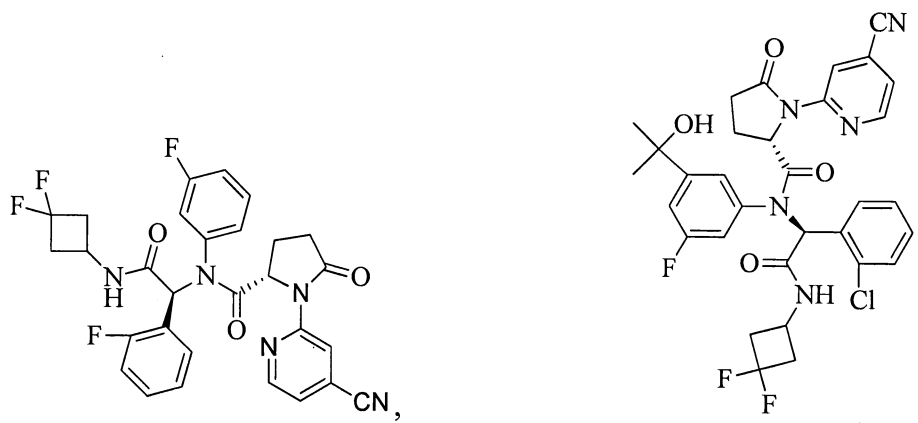


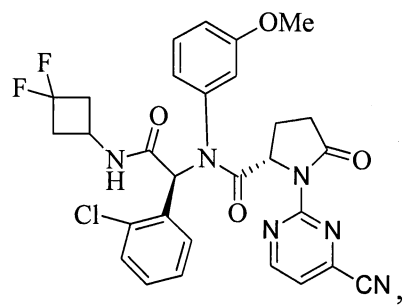
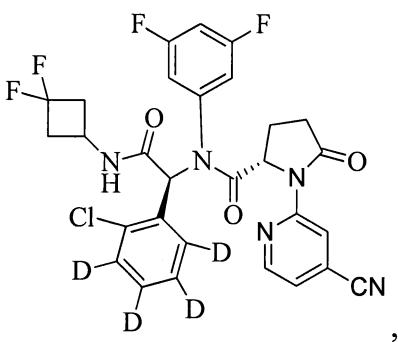
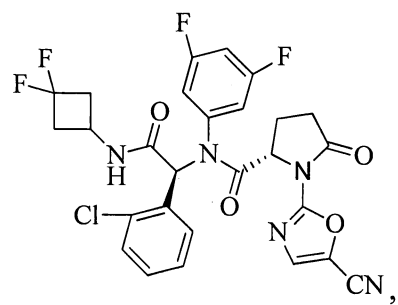
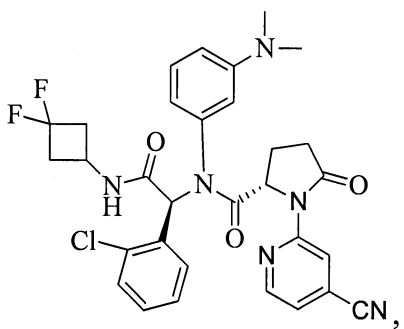
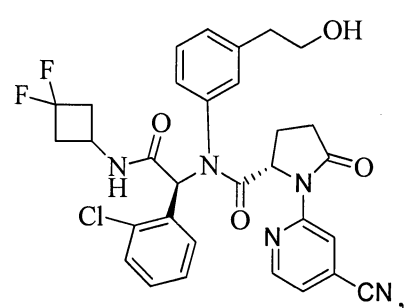
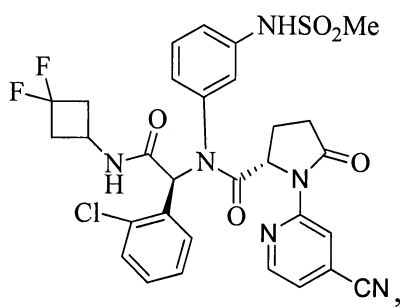
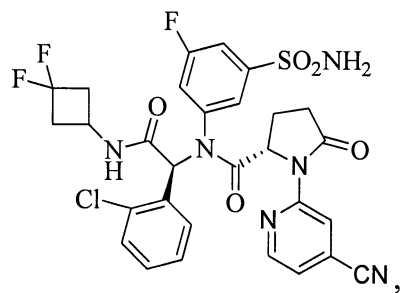
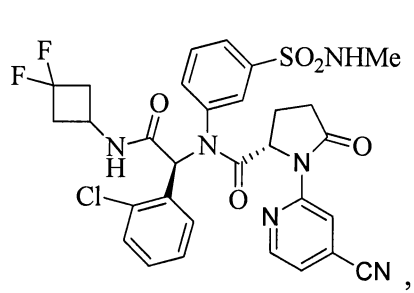


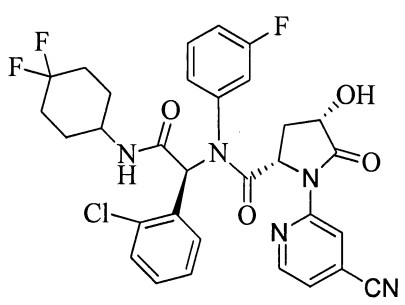
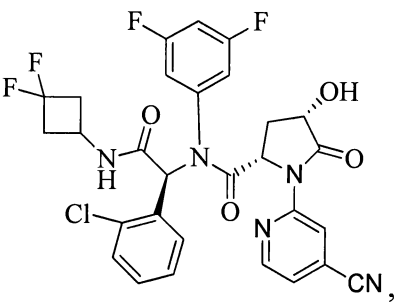
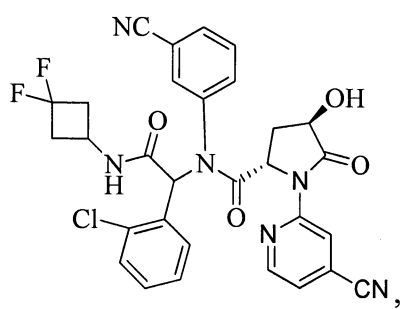
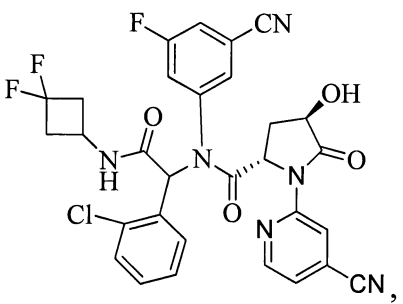
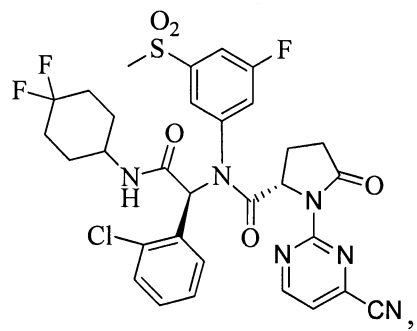
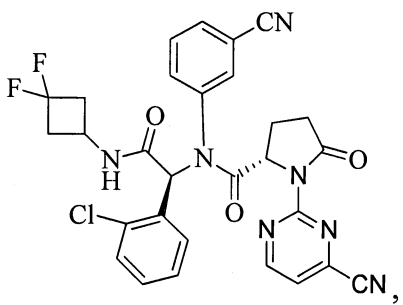
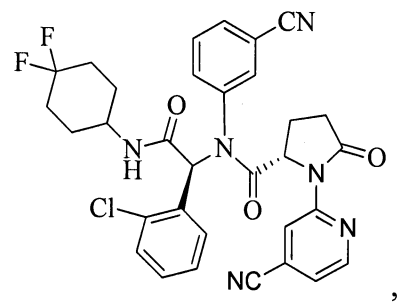
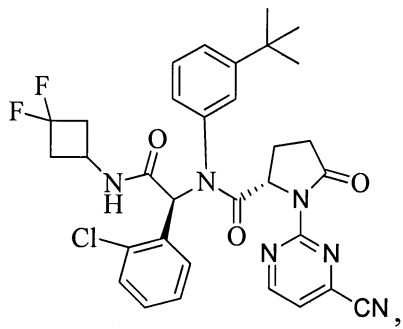


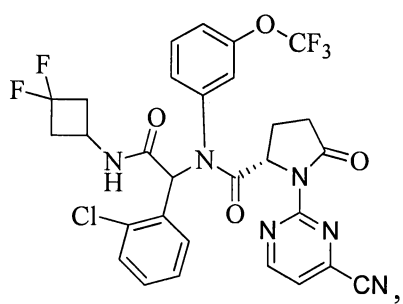
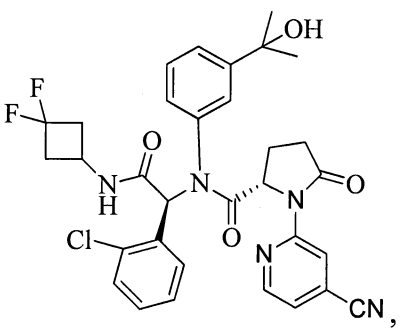
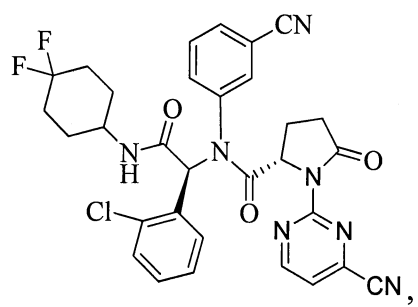
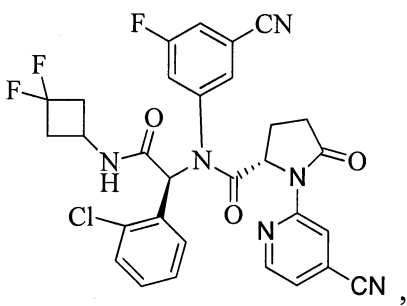
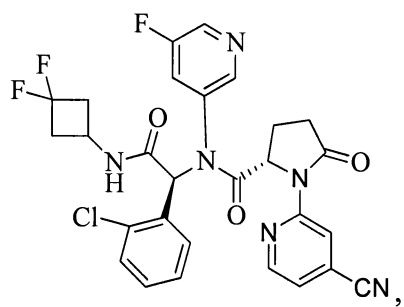
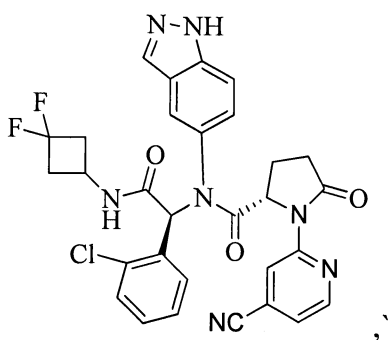
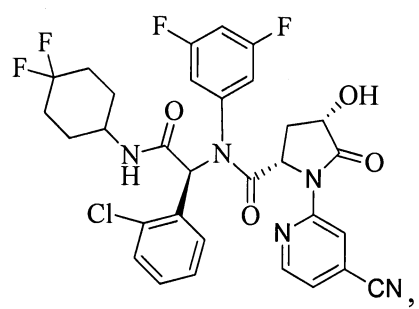
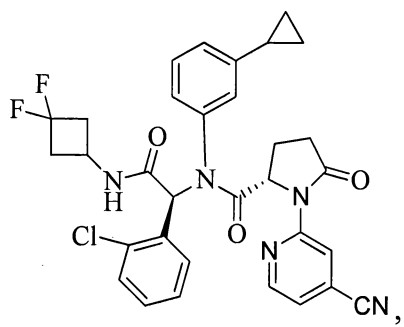


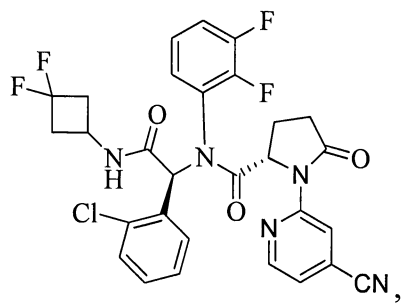
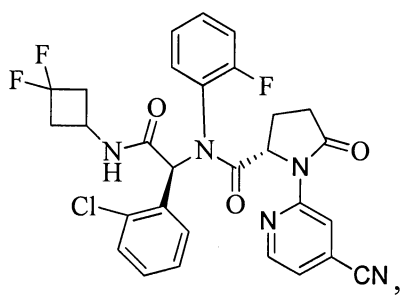
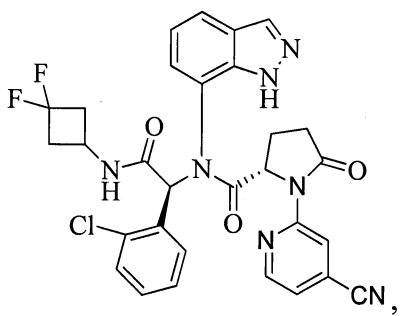
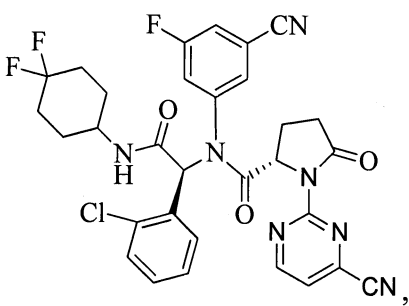
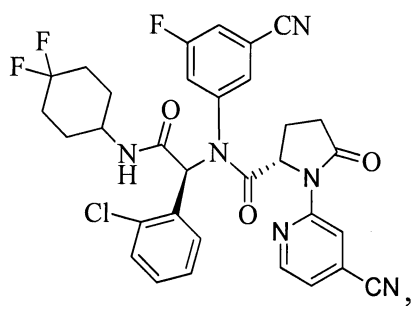
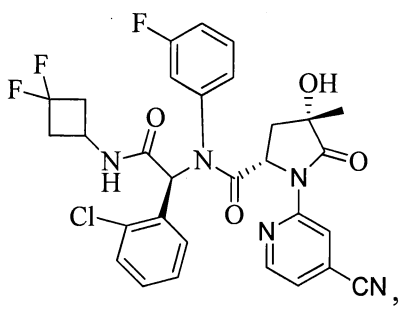
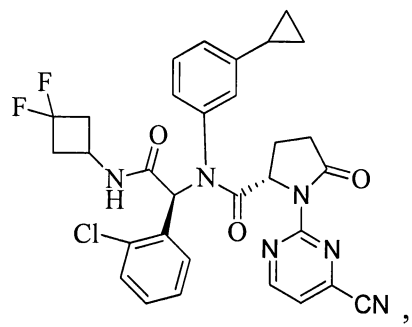
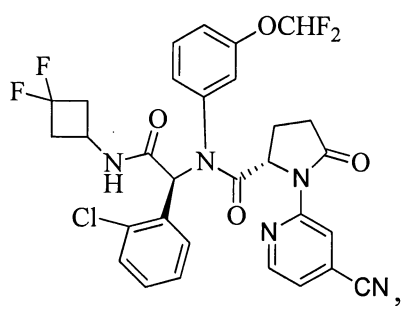


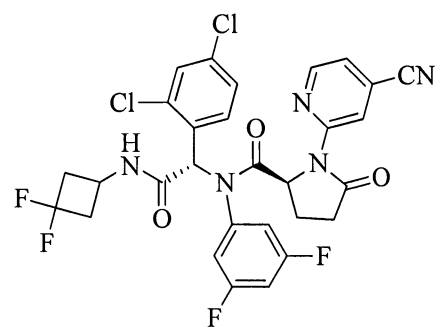
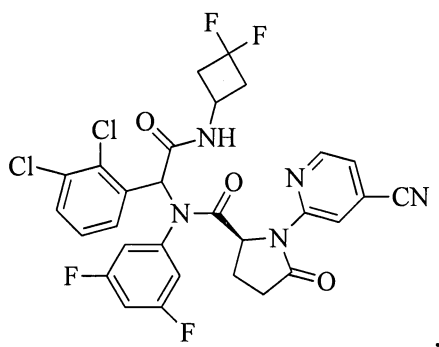
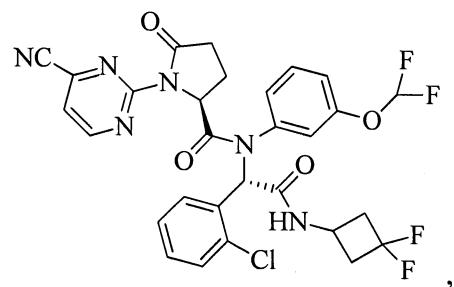
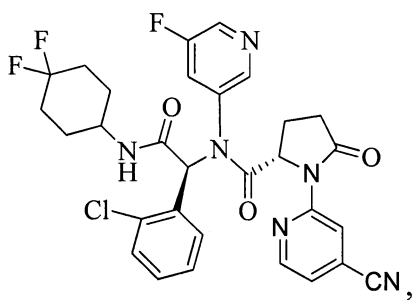
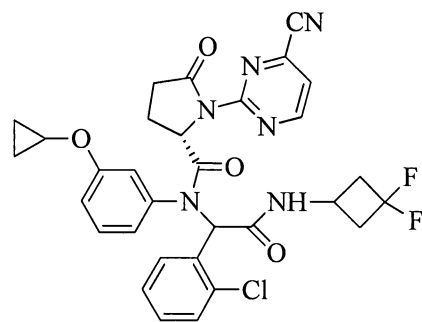
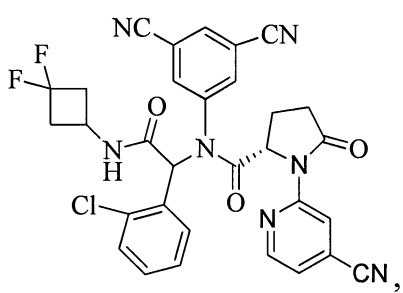
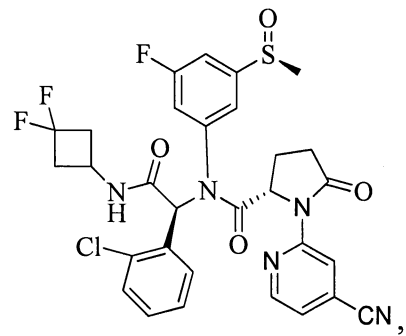
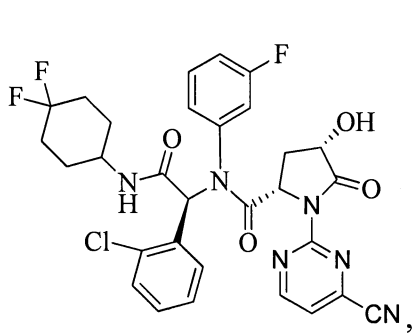


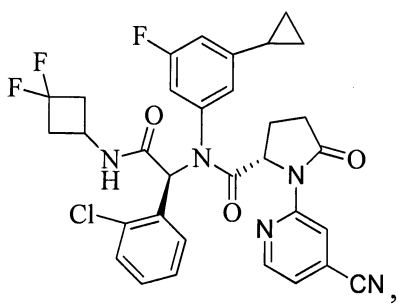
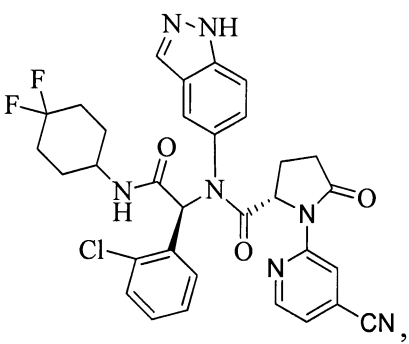
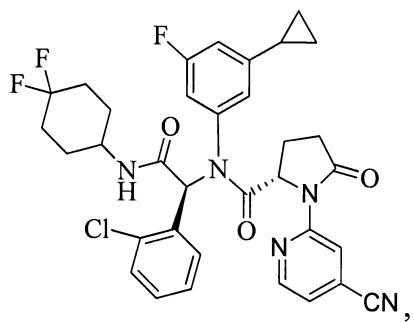
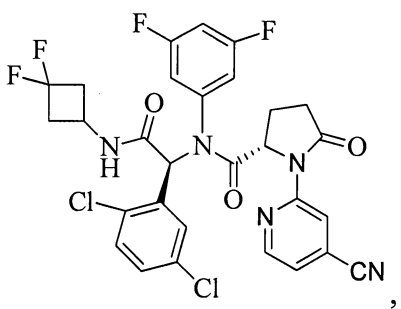
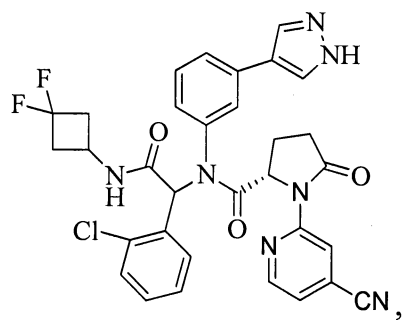
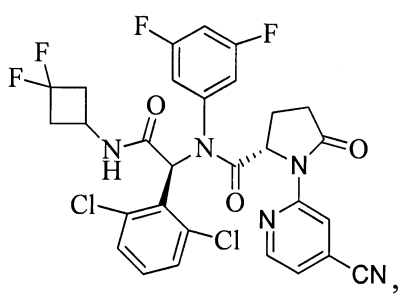
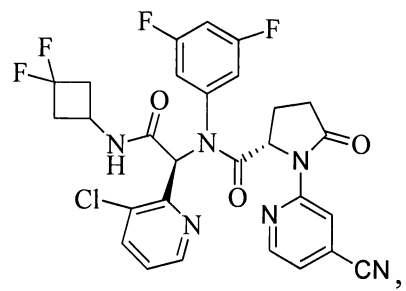
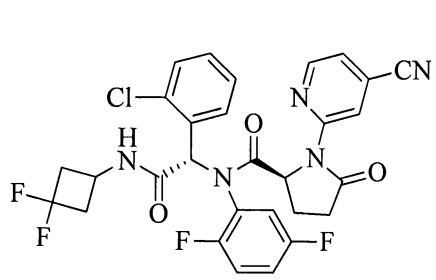


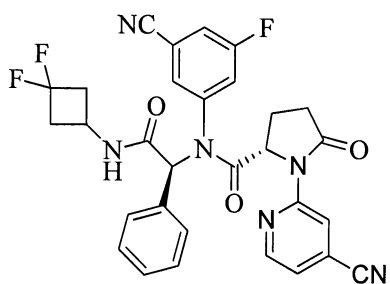
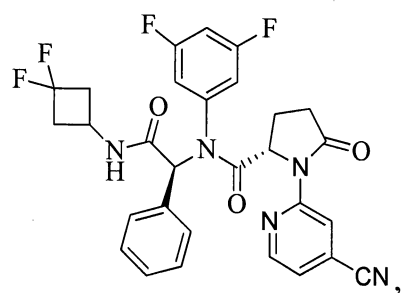
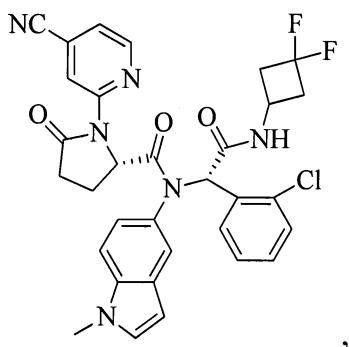
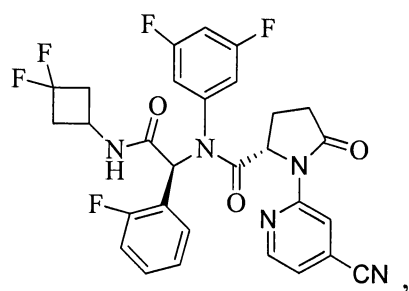
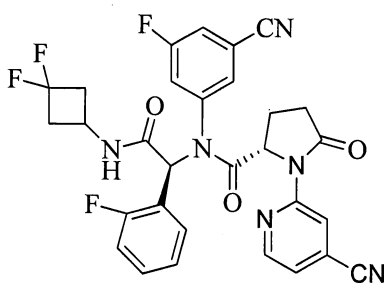
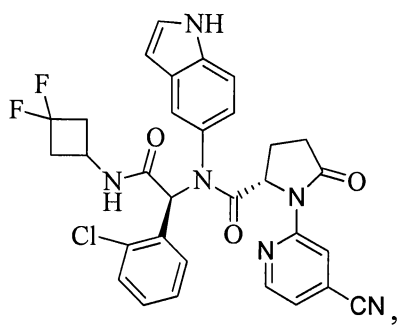
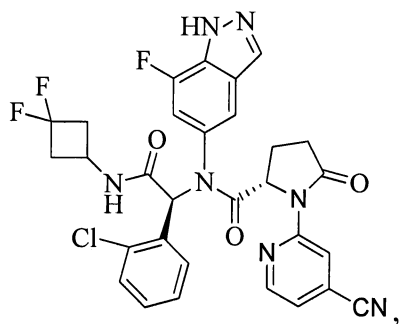




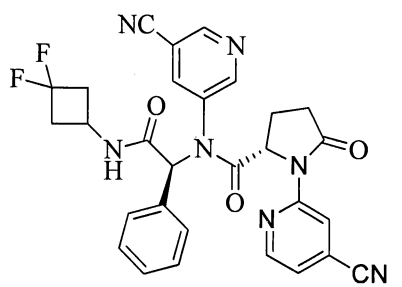








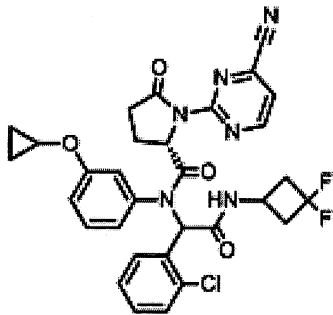
hoặc



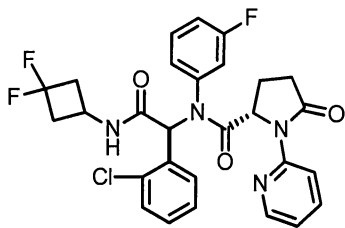
13. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng, chất hồ biến, chất đồng vị hoặc hydrat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12; và chất mang dược dụng, tùy ý còn chứa tác nhân điều trị bệnh thứ hai, hữu ích để điều trị bệnh ung thư, được

chọn từ: chất hóa trị liệu; chất biệt hóa; chất điều trị nhằm đích; chất điều trị miễn dịch; chất điều trị dạng hormon; imatinib; liệu pháp gen; vắcxin peptit và tế bào hình cây; độc tố clo tổng hợp; và thuốc và kháng thể đánh dấu phóng xạ.

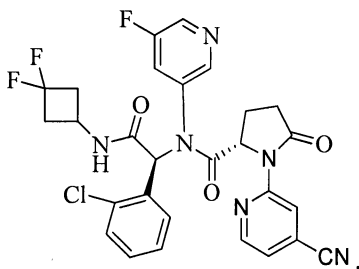
14. Hợp chất hoặc muối được dụng, chất hồ biến, chất đồng vị hoặc hydrat của nó theo điểm 12, là



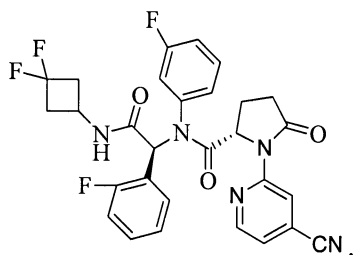
15. Hợp chất hoặc muối được dụng, chất hồ biến, chất đồng vị hoặc hydrat của nó theo điểm 12, là



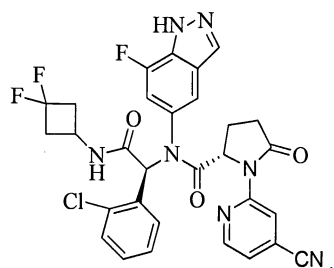
16. Hợp chất hoặc muối được dụng, chất hồ biến, chất đồng vị hoặc hydrat của nó theo điểm 12, là



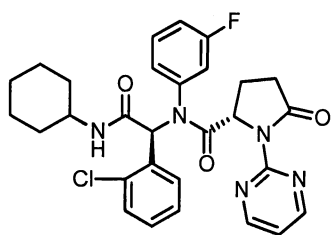
17. Hợp chất hoặc muối được dụng, chất hồ biến, chất đồng vị hoặc hydrat của nó theo điểm 12, là



18. Hợp chất hoặc muối được dụng, chất hồ biến, chất đồng vị hoặc hydrat của nó theo điểm 12, là



19. Hợp chất hoặc muối được dụng, chất hồ biến, chất đồng vị hoặc hydrat của nó theo điểm 12, là



20. Hợp chất hoặc muối được dụng, chất hồ biến, chất đồng vị hoặc hydrat của nó theo điểm 12, là

