



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

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

(11) 
1-0022752

(51)⁷ **C07D 498/14, 471/04, 471/14, 471/22, 487/04** (13) **B**

(21) 1-2015-04199

(22) 19.12.2013

(62) 1-2015-02321

(86) PCT/US2013/076367 19.12.2013

(87) WO2014/100323 26.06.2014

(30) 61/745,375 21.12.2012 US

61/788,397 15.03.2013 US

61/845,803 12.07.2013 US

(45) 27.01.2020 382

(43) 25.12.2015 333

(73) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

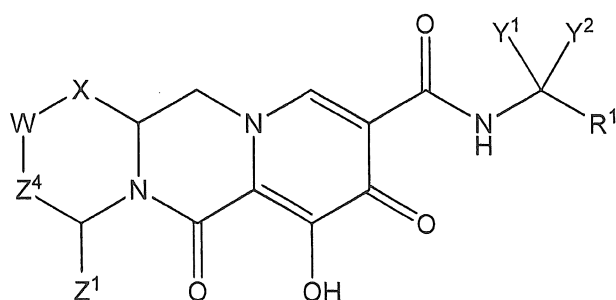
333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America

(72) JIN, Haolun (US), LAZERWITH, Scott, E. (US), Teresa, Alejandra, TREJO MARTIN (US), BACON, Elizabeth, M. (US), COTTELL, Jeromy, J. (US), CAI, Zhenhong, R. (US), PYUN, Hyung-Jung (US), MORGANELLI, Philip, Anthony (US), JI, Mingzhe (US), TAYLOR, James, G. (US), CHEN, Xiaowu (US), MISH, Michael, R. (US), DESAI, Manoj, C. (US)

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

(54) **HỢP CHẤT CARBAMOYLPYRIDON ĐA VÒNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất để sử dụng trong việc điều trị sự lây nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV). Hợp chất theo sáng chế có công thức (I) sau:



(I)

bao gồm các chất đồng phân lập thể và muối dược dụng của chúng, trong đó R¹, X, W, Y¹, Y², Z¹, và Z⁴ như được xác định trong phần mô tả. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất, chế phẩm chứa hợp chất này để dùng trong phương pháp điều trị sự lây nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch (immunodeficiency virus - HIV) ở người. Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất carbamoylpyridon đa vòng mới và phương pháp để điều chế nó để dùng làm chất phòng ngừa và điều trị bệnh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự lây nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người và các bệnh liên quan là vấn đề sức khỏe cộng đồng quan trọng trên toàn thế giới. Virus gây suy giảm miễn dịch ở người typ 1 (HIV-1) mã hóa ba enzym cần cho sự sao chép virus: transcriptaza ngược, proteaza, và integraza. Mặc dù các thuốc nhắm đích transcriptaza ngược và proteaza được sử dụng rộng rãi và thể hiện hiệu quả, đặc biệt là khi dùng kết hợp, nhưng tính độc và sự phát triển các chủng kháng làm giới hạn tính hữu dụng của chúng (Palella, et al. *N. Engl. J Med.* (1998) 338:853–860; Richman, D. D. *Nature* (2001) 410:995–1001).

Thụ thể Pregnane X (Pregnane X receptor - PXR) là thụ thể nhân mà là một trong số các chất điều hòa chính của enzym có liên quan đến sự chuyển hóa và loại trừ các phân tử nhỏ ra khỏi cơ thể. Sự hoạt hóa PXR được biết là điều hòa tăng hoặc kích thích sự sản xuất các enzym chuyển hóa như xytocrom P450 3A4 (CYP3A4) cũng như các enzym có liên quan đến vận chuyển như OATP2 ở gan và ruột (*Endocrine Reviews* (2002) 23(5):687–702). Khi một thuốc gây ra sự điều hòa tăng các enzym này và các enzym khác bởi sự hoạt hóa PXR, điều này có thể làm giảm sự hấp thụ và/hoặc sự tiếp xúc của thuốc được đồng sử dụng mà nhạy với các enzym đã được điều hòa tăng này. Để làm giảm thiểu nguy cơ của loại tương tác thuốc-thuốc này, mong muốn làm giảm thiểu sự hoạt hóa PXR. Ngoài ra, đã biết rằng PXR được hoạt hóa bởi nhiều lớp phân tử khác nhau (*Endocrine Reviews* (2002) 23(5):687–702). Do đó, đối với thuốc mà sẽ được đồng sử dụng với các thuốc khác, điều quan trọng là cần kiểm tra và giảm thiểu sự hoạt hóa PXR.

Các chất vận chuyển đã được nhận diện là đóng vai trò trong profin dược động học, profin độ an toàn và profin công hiệu của thuốc, và một số tương tác thuốc-thuốc

nhất định được điều tiết bởi các chất vận chuyển. Xem, Giacomini KM, *et al.* ““Membrane transporters in drug development,” *Nat.Rev Drug Discov.* 9: 215-236, 2010; Zhang L, *et al.* “Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions,” *Clin. Pharm. Ther.* 89(4):481-484 (2011). Một chất vận chuyển, là chất vận chuyển cation hữu cơ 2 (OCT2; SLC22A2), là thành viên của siêu họ chất mang chất tan (solute carrier - SLC) của các chất vận chuyển và chủ yếu được định vị trên màng đáy bên của ống thận gần. OCT2, phối hợp với chất vận chuyển đẩy độc tố và đa thuốc được biểu hiện ở đỉnh (multidrug and toxin extrusion - MATE) 1 và 2-K, được tin là tạo ra quá trình tiết cation chính ở thận và được thấy là vận chuyển hợp chất nội sinh bao gồm creatinin và các xenobiotic bao gồm metformin. Do đó, sự ức chế OCT2 có thể dẫn đến mức creatinin trong huyết thanh tăng và khả năng tăng mức của các cơ chất OCT2 khác. Điều quan trọng là cũng cần kiểm tra và làm giảm sự ức chế OCT2 của thuốc.

Mục đích của trị liệu kháng retrovirus là để đạt được sự ức chế virus ở bệnh nhân bị lây nhiễm HIV. Hướng dẫn điều trị được công bố bởi Bộ Y Tế và Dịch Vụ Nhân Sinh Hoa Kỳ đưa ra rằng sự ức chế virus đòi hỏi việc sử dụng các trị liệu kết hợp, tức là, một số thuốc từ ít nhất hai hoặc nhiều lớp thuốc. (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Section accessed March 14, 2013). Ngoài ra, quyết định liên quan đến điều trị bệnh nhân bị lây nhiễm HIV là phức tạp khi bệnh nhân đòi hỏi việc điều trị các tình trạng bệnh lý khác (Id. at E-12). Vì tiêu chuẩn chăm sóc đòi hỏi việc sử dụng nhiều thuốc khác nhau để ức chế HIV, cũng như để điều trị các tình trạng bệnh lý khác mà bệnh nhân có thể trải qua, khả năng tương tác thuốc là tiêu chuẩn để lựa chọn chế độ thuốc. Như vậy, có nhu cầu đối với các trị liệu kháng retrovirus có khả năng tương tác thuốc giảm.

Do đó, có nhu cầu đối với các chất mới mà ức chế sự sao chép của HIV và làm giảm thiểu sự hoạt hóa PXR khi được đồng sử dụng với các thuốc khác.

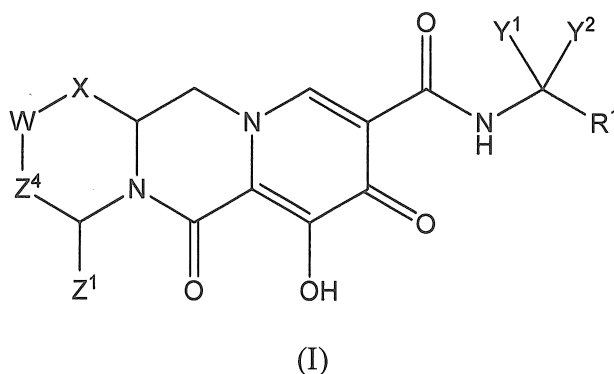
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đáp ứng các nhu cầu nêu trên.

Sáng chế đề xuất hợp chất carbamoylpyridon đa vòng mới, có hoạt tính kháng virus, bao gồm các chất đồng phân lập thể và muối được dụng của nó để dùng trong việc

điều trị sự lây nhiễm HIV. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ức chế hoạt tính của HIV integraza và có thể được sử dụng để làm giảm sự sao chép HIV.

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



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X là -O- hoặc -NZ³- hoặc -CHZ³-;

W là -CHZ²-;

mỗi Z¹, Z² và Z³ độc lập là hydro và C₁₋₃alkyl, hoặc trong đó Z¹ và Z² hoặc Z¹ và Z³, cùng nhau tạo ra -L- trong đó L là -C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, hoặc -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, trong đó ít nhất một trong số Z¹ và Z² hoặc Z¹ và Z³, cùng nhau tạo ra -L-;

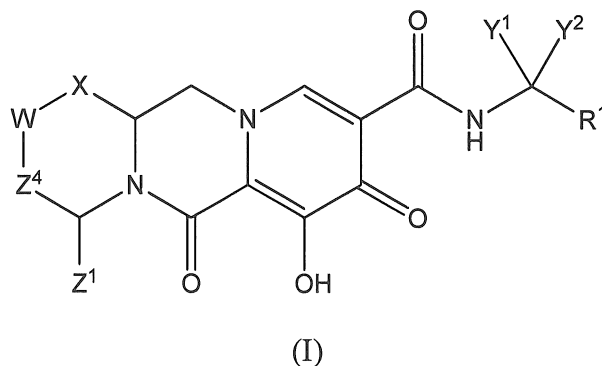
Z⁴ là liên kết, -CH₂-, hoặc -CH₂CH₂-;

mỗi Y¹ và Y² độc lập là hydro, C₁₋₃alkyl hoặc C₁₋₃haloalkyl;

R¹ là phenyl được thế bằng một hoặc ba halogen; và

mỗi R^a độc lập là hydro, halo, hydroxyl hoặc C₁₋₄alkyl.

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



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối được dựng của nó,
trong đó:

X là -O- hoặc -NZ³- hoặc -CHZ³-;

W là -O- hoặc -NZ²- hoặc -CHZ²-;

mỗi Z¹, Z² và Z³ độc lập là hydro và C₁₋₃alkyl, hoặc trong đó Z¹ và Z² hoặc Z¹ và Z³, cùng nhau tạo ra -L- trong đó L là -C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂OC(R^a)₂-, -C(R^a)₂NR^aC(R^a)₂-, -C(R^a)₂SC(R^a)₂-, -C(R^a)₂S(O)C(R^a)₂-, -C(R^a)₂SO₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂OC(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂OC(R^a)₂-, -C(R^a)₂NR^aC(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂NR^aC(R^a)₂-, -C(R^a)₂SC(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂SC(R^a)₂-, -C(R^a)₂S(O)C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂S(O)C(R^a)₂-, -C(R^a)₂SO₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂SO₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂SO₂NR^aC(R^a)₂- hoặc -C(R^a)₂NR^aSO₂C(R^a)₂-;

Z⁴ là liên kết hoặc -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂OCH₂-, -CH₂NR^aCH₂-, -CH₂SCH₂-, -CH₂S(O)CH₂- hoặc -CH₂SO₂CH₂-;

mỗi Y¹ và Y² độc lập là hydro, C₁₋₃alkyl hoặc C₁₋₃haloalkyl, hoặc Y¹ và Y², cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết tạo ra vòng vòng cacbon có 3 đến 6 nguyên tử vòng hoặc vòng dị vòng có 3 đến 6 nguyên tử vòng, trong đó vòng vòng cacbon hoặc vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a;

R¹ là aryl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế; và

mỗi R^a độc lập là hydro, halo, hydroxyl hoặc C₁₋₄alkyl, hoặc trong đó hai nhóm R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết tạo ra =O, và

trong đó ít nhất một trong số: (i) Z¹ và Z² hoặc Z¹ và Z³, cùng nhau tạo ra -L-; hoặc (ii) Y¹ và Y², cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết tạo ra vòng vòng cacbon có 3 đến 6 nguyên tử vòng hoặc vòng dị vòng có 3 đến 6 nguyên tử vòng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối được dựng của nó, và chất mang, chất pha loãng hoặc chất phụ gia được dựng.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng được phẩm như được mô tả trên đây để điều trị sự lây nhiễm HIV ở người có lây nhiễm hoặc có nguy cơ lây nhiễm.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp sử dụng hợp chất có công thức (I) trong điều trị bệnh. Cụ thể, sáng chế mô tả phương pháp điều trị sự tăng sinh của virus

HIV, điều trị AIDS, hoặc làm trễ sự khởi phát của các triệu chứng của AIDS hoặc ARC ở động vật có vú (ví dụ, người), bao gồm bước cho động vật có vú này dùng hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang, chất pha loãng hoặc chất phụ gia dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, để điều trị sự lây nhiễm HIV ở người có lây nhiễm hoặc có nguy cơ lây nhiễm.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, để sản xuất thuốc để điều trị sự lây nhiễm HIV ở người có lây nhiễm hoặc có nguy cơ lây nhiễm.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất vật phẩm bao gồm chế phẩm hữu hiệu để điều trị sự lây nhiễm HIV; và nguyên liệu bao gói bao gồm nhãn biểu thị rằng chế phẩm này có thể được sử dụng để điều trị sự lây nhiễm HIV. Các chế phẩm nêu làm ví dụ chứa hợp chất có công thức (I) theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế sự sao chép của HIV. Phương pháp này bao gồm bước phơi virus này với lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó, trong các điều kiện ở đó sự sao chép của HIV bị ức chế.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để ức chế hoạt tính của enzym HIV integrase.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó, để ức chế sự sao chép của HIV.

Các phương án, đối tượng, đặc điểm và ưu điểm khác sẽ được nêu trong phần mô tả chi tiết sáng chế sau đây, và phần nào sẽ rõ ràng từ phần mô tả này, hoặc có thể được biết thông qua việc thực hành sáng chế như được yêu cầu bảo hộ. Các đối tượng và ưu điểm này sẽ được thấy rõ và đạt được bởi các quy trình và chế phẩm được chỉ ra cụ thể trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ. Cần phải hiểu rằng phần tóm tắt trên đây được xem là phần tóm tắt chung và ngắn gọn của một số phương án được bộc lộ ở đây, được đưa ra chỉ nhằm giúp ích và thuận tiện cho người đọc, và không được dự định là làm giới hạn theo cách bất kỳ phạm vi, hoặc khoảng của các tương đương mà các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm được cho phép theo luật định.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong phần mô tả sau đây, một số chi tiết cụ thể nhất định được đưa ra nhằm mục đích hiểu rõ các phương án khác nhau của sáng chế. Tuy nhiên, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng sáng chế có thể được thực hành mà không cần các chi tiết này. Cần phải hiểu rằng phần mô tả dưới đây của một số phương án chỉ nhằm minh họa đối tượng được yêu cầu bảo hộ, và không được dự định là làm giới hạn các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm ở các phương án cụ thể đã được minh họa. Các tiêu đề được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả này được đưa ra chỉ nhằm mục đích thuận tiện và không được hiểu là làm giới hạn các điểm yêu cầu bảo hộ theo cách bất kỳ. Các phương án được minh họa dưới đề mục bất kỳ có thể được kết hợp với các phương án được minh họa dưới đề mục bất kỳ khác.

Định nghĩa

Trừ khi có quy định khác, trong toàn bộ bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ, cụm từ “bao gồm” và các biến thể ngữ pháp của nó được hiểu theo nghĩa mở, bao hàm, tức là “bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở”.

Toàn bộ bản mô tả này đề cập đến “một phương án” hoặc “phương án” nghĩa là dấu hiệu, cấu trúc hoặc đặc điểm cụ thể được mô tả liên quan đến phương án này được bao gồm trong ít nhất một phương án của sáng chế. Do đó, sự xuất hiện của cụm từ “theo một phương án” hoặc “theo phương án” ở các nơi khác nhau trong toàn bộ bản mô tả này không hoàn toàn nhất thiết đề cập đến cùng phương án. Hơn nữa, các dấu hiệu, cấu trúc hoặc đặc điểm này có thể được kết hợp theo cách thích hợp bất kỳ trong một hoặc nhiều phương án.

Trừ khi có quy định khác, đề cập trong toàn bộ bản mô tả này đến “hợp chất có công thức (I)” hoặc “các hợp chất có công thức (I)” chỉ tất cả các phương án của công thức (I), bao gồm, ví dụ, các hợp chất có công thức (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG), và (IV-BH), cũng như các hợp chất cụ thể được bộc lộ ở đây.

“Amino” chỉ gốc -NH_2 .

“Xyano” chỉ gốc -CN .

“Hydroxy” hoặc “hydroxyl” chỉ gốc -OH .

“Imino” chỉ phần tử thể $=\text{NH}$.

“Nitro” chỉ gốc $-\text{NO}_2$.

“Oxo” chỉ phần tử thể $=\text{O}$.

“Thioxo” chỉ phần tử thể $=\text{S}$.

“Alkyl” chỉ gốc mạch hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ gồm nguyên tử cacbon và hydro, no hoặc chưa no (tức là, chứa một hoặc nhiều liên kết đôi và/hoặc liên kết ba), có một đến mười hai nguyên tử cacbon ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl), tốt hơn là một đến tám nguyên tử cacbon ($\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl) hoặc một đến sáu nguyên tử cacbon ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl), và được gắn với phần còn lại của phân tử bởi liên kết đơn, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, 1-metyletyl (*iso*-propyl), *n*-butyl, *n*-pentyl, 1,1-dimetyletyl (*t*-butyl), 3-metylhexyl, 2-metylhexyl, etenyl, prop-1-enyl, but-1-enyl, pent-1-enyl, penta-1,4-dienyl, ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, và các gốc tương tự. Trừ khi có quy định khác, nhóm alkyl có thể tùy ý được thế.

“Alkylen” hoặc “mạch alkylen” chỉ mạch hydrocacbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh liên kết phần còn lại của phân tử với nhóm gốc, chỉ gồm cacbon và hydro, no hoặc chưa no (tức là, chứa một hoặc nhiều liên kết đôi và/hoặc liên kết ba), và có một đến mười hai nguyên tử cacbon, ví dụ, metylen, etylen, propylen, *n*-butylen, etenylen, propenylen, *n*-butenylen, propynylen, *n*-butynylen, và các nhóm tương tự. Mạch alkylen được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua liên kết đơn hoặc liên kết đôi và với nhóm gốc thông qua liên kết đơn hoặc liên kết đôi. Điểm gắn của mạch alkylen với phần còn lại của phân tử và với nhóm gốc có thể thông qua một cacbon hoặc hai cacbon bất kỳ trong mạch. Trừ khi có quy định khác, mạch alkylen có thể tùy ý được thế.

“Alkoxy” chỉ gốc có công thức $-\text{OR}_A$ trong đó R_A là gốc alkyl như được định nghĩa ở trên chứa một đến mười hai nguyên tử cacbon. Trừ khi có quy định khác, nhóm alkoxy có thể tùy ý được thế.

“Alkylamino” chỉ gốc có công thức $-\text{NHR}_A$ hoặc $-\text{NR}_A\text{R}_A$ trong đó mỗi R_A độc lập là gốc alkyl như được định nghĩa ở trên chứa một đến mười hai nguyên tử cacbon. Trừ khi có quy định khác, nhóm alkylamino có thể tùy ý được thế.

Thioalkyl” chỉ gốc có công thức $-SR_A$ trong đó R_A là gốc alkyl như được định nghĩa ở trên chứa một đến mười hai nguyên tử cacbon. Trừ khi có quy định khác, nhóm thioalkyl có thể tùy ý được thế.

“Aryl” chỉ gốc hệ vòng hydrocacbon đơn vòng bao gồm hydro và 6 đến 18 nguyên tử cacbon. Gốc aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gốc aryl có nguồn gốc từ benzen. Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “aryl” hoặc tiền tố “ar-” (như trong “aralkyl”) nghĩa là bao gồm gốc aryl mà tùy ý được thế.

“Aralkyl” chỉ gốc có công thức $-R_B-R_C$ trong đó R_B là mạch alkylen như được định nghĩa ở trên và R_C là một hoặc nhiều gốc aryl như được định nghĩa ở trên, ví dụ, benzyl. Trừ khi có quy định khác, nhóm aralkyl có thể tùy ý được thế.

“Xycloalkyl” hoặc “vòng dạng vòng cacbon” chỉ gốc hydrocacbon đơn vòng không thơm ổn định chỉ gồm nguyên tử cacbon và hydro, có ba đến mười lăm nguyên tử cacbon, tốt hơn là có ba đến mười nguyên tử cacbon, và no hoặc chưa no và được gắn với phần còn lại của phân tử bởi liên kết đơn. Các gốc đơn vòng bao gồm, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl. Trừ khi có quy định khác, nhóm xycloalkyl có thể tùy ý được thế.

“Xycloalkylalkyl” chỉ gốc có công thức $-R_B R_D$ trong đó R_B là mạch alkylen như được định nghĩa ở trên và R_D là gốc xycloalkyl như được định nghĩa ở trên. Trừ khi có quy định khác, nhóm xycloalkylalkyl có thể tùy ý được thế.

“Halo” hoặc “halogen” chỉ bromo, cloro, flo hoặc iodo.

“Haloalkyl” chỉ gốc alkyl, như được định nghĩa ở trên, mà được thế bởi một hoặc nhiều gốc halo, như được định nghĩa ở trên, ví dụ, triflometyl, diflometyl, triclometyl, 2,2,2-trifloetyl, 1,2-difloetyl, 3-bromo-2-flopropyl, 1,2-dibromoetyl, và các nhóm tương tự. Trừ khi có quy định khác, nhóm haloalkyl có thể tùy ý được thế.

“Heteroxyclyl” hoặc “vòng dị vòng” chỉ gốc vòng không thơm có 3 đến 18 cạnh ổn định gồm hai đến mười hai nguyên tử cacbon và một đến sáu nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh. Theo phương án được bộc lộ ở đây, gốc heteroxyclyl là hệ vòng đơn vòng; và gốc heteroxyclyl có thể no một phần hoặc hoàn toàn. Ví dụ về các gốc heteroxyclyl như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dioxolanyl, thienyl, [1,3]dithianyl, imidazoliny, imidazolidiny, isothiazolidiny, isoxazolidiny, morpholiny, 2-oxopiperaziny, 2-oxopiperidiny, 2-oxopyrrolidiny,

oxazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, thiazolidinyl, tetrahydrofuryl, trithianyl, tetrahydropyranyl, thiomorpholinyl, thiamorpholinyl, 1-oxo-thiomorpholinyl, và 1,1-dioxo-thiomorpholinyl. Trừ khi có quy định khác, nhóm heteroxyclyl có thể tùy ý được thế.

“*N*-heteroxyclyl” chỉ gốc heteroxyclyl như được định nghĩa ở trên chứa ít nhất một nitơ và trong đó điểm gắn của gốc heteroxyclyl với phần còn lại của phân tử là thông qua nguyên tử nitơ trong gốc heteroxyclyl. Trừ khi có quy định khác, nhóm *N*-heteroxyclyl có thể tùy ý được thế.

“Heteroxyclylalkyl” chỉ gốc có công thức $-R_B R_E$ trong đó R_B là mạch alkylen như được định nghĩa ở trên và R_E là gốc heteroxyclyl như được định nghĩa ở trên, và nếu heteroxyclyl là heteroxyclyl chứa nitơ, heteroxyclyl có thể được gắn với gốc alkyl ở nguyên tử nitơ. Trừ khi có quy định khác, nhóm heteroxyclylalkyl có thể tùy ý được thế.

“Heteroaryl” chỉ gốc hệ vòng đơn vòng có 5 đến 14 cạnh bao gồm nguyên tử hydro, một đến mười ba nguyên tử cacbon, một đến sáu nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azepinyl, furanyl, furanonyl, isothiazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, 2-oxoazepinyl, oxazolyl, oxiranyl, 1-oxidopyridinyl, 1-oxidopyrimidinyl, 1-oxidopyrazinyl, 1-oxidopyridazinyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl, thiophenyl, và thienyl. Trừ khi có quy định khác, nhóm heteroaryl có thể tùy ý được thế.

“*N*-heteroaryl” chỉ gốc heteroaryl như được định nghĩa ở trên chứa ít nhất một nitơ và trong đó điểm gắn của gốc heteroaryl với phần còn lại của phân tử là thông qua nguyên tử nitơ trong gốc heteroaryl. Trừ khi có quy định khác, nhóm *N*-heteroaryl có thể tùy ý được thế.

“Heteroarylalkyl” chỉ gốc có công thức $-R_B R_F$ trong đó R_B là mạch alkylen như được định nghĩa ở trên và R_F là gốc heteroaryl như được định nghĩa ở trên. Trừ khi có quy định khác, nhóm heteroarylalkyl có thể tùy ý được thế. Thuật ngữ “được thế” được sử dụng ở đây nghĩa là bất kỳ trong số các nhóm nêu trên (tức là, alkyl, alkylen, alkoxy, alkylamino, thioalkyl, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, *N*-heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl, *N*-heteroaryl và/hoặc heteroarylalkyl) trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng liên kết với nguyên tử không phải

hydro như, nhưng không chỉ giới hạn ở: nguyên tử halogen như F, Cl, Br, và I; nguyên tử oxy trong các nhóm như nhóm hydroxyl, nhóm alkoxy, và nhóm este; nguyên tử lưu huỳnh trong các nhóm như nhóm thiol, nhóm thioalkyl, nhóm sulfon, nhóm sulfonyl, và nhóm sulfoxit; nguyên tử nitơ trong các nhóm như amin, amit, alkylamin, dialkylamin, arylamin, alkylarylamín, diarylamín, N-oxit, imit, và enamin; nguyên tử silic trong các nhóm như nhóm trialkylsilyl, nhóm dialkylarylsilyl, nhóm alkyl diarylsilyl, và nhóm triarylsilyl; và các nguyên tử khác loại khác trong các nhóm khác nhau khác. “Được thế” cũng có nghĩa là bất kỳ trong số các nhóm nêu trên trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng liên kết bậc cao hơn (ví dụ, liên kết đôi hoặc liên kết ba) với nguyên tử khác loại như oxy trong nhóm oxo, carbonyl, carboxyl, và este; và nitơ trong các nhóm như imin, oxim, hydrazon, và nitril. Ví dụ, “được thế” bao gồm bất kỳ trong số các nhóm nêu trên trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng $-NR_G R_H$, $-NR_G C(=O)R_H$, $-NR_G C(=O)NR_G R_H$, $-NR_G C(=O)OR_H$, $-NR_G C(=NR_g)NR_G R_H$, $-NR_G SO_2 R_H$, $-OC(=O)NR_G R_H$, $-OR_G$, $-SR_G$, $-SOR_G$, $-SO_2 R_G$, $-OSO_2 R_G$, $-SO_2 OR_G$, $=NSO_2 R_G$, và $-SO_2 NR_G R_H$. “Được thế” cũng có nghĩa là bất kỳ trong số các nhóm nêu trên trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng $-C(=O)R_G$, $-C(=O)OR_G$, $-C(=O)NR_G R_H$, $-CH_2 SO_2 R_G$, $-CH_2 SO_2 NR_G R_H$. Trong phần nêu trên, R_G và R_H là giống hoặc khác nhau và độc lập là hydro, alkyl, alkoxy, alkylamino, thioalkyl, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, *N*-heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl, *N*-heteroaryl và/hoặc heteroarylalkyl. “Được thế” còn có nghĩa là bất kỳ trong số các nhóm nêu trên trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng liên kết với nhóm amino, xyano, hydroxyl, imino, nitro, oxo, thioxo, halo, alkyl, alkoxy, alkylamino, thioalkyl, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, *N*-heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl, *N*-heteroaryl và/hoặc heteroarylalkyl. Ngoài ra, mỗi trong số các phần tử thế nêu trên cũng có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế nêu trên.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ,” như được sử dụng ở đây, chỉ gốc hóa học không bền mà được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để bảo vệ các nhóm dễ phản ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm hydroxyl và amino, chống lại các phản ứng không mong muốn trong các quy trình tổng hợp. Nhóm hydroxyl và amino được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ được đề cập đến ở đây là “nhóm hydroxyl được bảo vệ” và “nhóm amino

được bảo vệ”, một cách tương ứng. Nhóm bảo vệ thường được sử dụng một cách chọn lọc và/hoặc một cách trực giao để bảo vệ các vị trí trong các phản ứng ở các vị trí dễ phản ứng khác và sau đó có thể được loại bỏ để để lại nhóm chưa được bảo vệ như vậy hoặc có thể dùng được cho các phản ứng khác. Các nhóm bảo vệ đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này nhìn chung được mô tả trong Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Nhìn chung, các nhóm được bảo vệ hoặc có mặt dưới dạng tiền chất mà sẽ trở với phản ứng cải biến các vùng khác của phân tử gốc để chuyển hóa thành nhóm cuối cùng của chúng ở thời điểm thích hợp. Các nhóm tiền chất hoặc bảo vệ đại diện khác được bàn luận trong Agrawal, et al., *Protocols for Oligonucleotide Conjugates*, Eds, Humana Press; New Jersey, 1994; Vol. 26 pp. 1–72. Ví dụ về “nhóm bảo vệ hydroxyl” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, t-butyl, t-butoxymetyl, metoxymetyl, tetrahydropyranyl, 1-etoxyetyl, 1-(2-cloetoxy)etyl, 2-trimetylsilyletyl, p-clophenyl, 2,4-dinitrophenyl, benzyl, 2,6-diclobenzyl, diphenylmetyl, p-nitrobenzyl, triphenylmetyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, t-butyldimetylsilyl, t-butyl-diphenylsilyl (TBDPS), triphenylsilyl, benzoylformat, axetat, cloaxetat, tricloaxetat, trifloaxetat, pivaloat, benzoat, p-phenylbenzoat, 9-fluorenylmetyl cacbonat, mesylat và tosylat. Ví dụ về “nhóm bảo vệ amino” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm bảo vệ carbamat, như 2-trimetylsilyletoxycarbonyl (Teoc), 1-metyl-1-(4-biphenyl)etoxy-carbonyl (Bpoc), t-butoxycarbonyl (BOC), alyloxycarbonyl (Alloc), 9-fluorenylmetyloxycarbonyl (Fmoc), và benzyloxycarbonyl (Cbz); nhóm bảo vệ amit, như formyl, axetyl, trihaloaxetyl, benzoyl, và nitrophenylaxetyl; nhóm bảo vệ sulfonamit, như 2-nitrobenzensulfonyl; và nhóm bảo vệ imin và imit vòng, như phtalimido và dithiasucxinoyl.

Sáng chế được bộc lộ ở đây cũng có nghĩa là bao gồm tất cả các hợp chất có công thức (I) được dùng được đánh dấu bằng đồng vị bằng cách có một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bởi nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng khác nhau. Ví dụ về chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất đã được bộc lộ bao gồm chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, clo, và iot, như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , và ^{125}I , một cách tương ứng. Các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị này có thể hữu ích để giúp xác định hoặc đo tính hiệu quả của các hợp chất, bằng cách xác định đặc điểm, ví dụ, vị trí hoặc cách thức tác dụng,

hoặc ái lực liên kết với vị trí tác dụng quan trọng về mặt dược lý học. Một số hợp chất có công thức (I) được đánh dấu bằng đồng vị nhất định, ví dụ, các hợp chất kết hợp chất đồng vị phóng xạ, là hữu ích trong các nghiên cứu phân phối thuốc hoặc cơ chất trong mô. Chất đồng vị phóng xạ triti, tức là ^3H , và cacbon-14, tức là ^{14}C , là đặc biệt hữu ích cho mục đích này do sự kết hợp dễ dàng của chúng và cách thức phát hiện dễ dàng.

Việc thay thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đơteri, tức là ^2H , có thể thu được một số ưu điểm trị liệu nhất định do độ ổn định chuyển hóa lớn hơn. Ví dụ, chu kỳ bán rã *in vivo* có thể gia tăng hoặc yêu cầu liều lượng có thể được làm giảm. Do đó, các chất đồng vị nặng hơn có thể được ưu tiên trong một số trường hợp.

Việc thay thế bằng chất đồng vị phát positron, như ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O và ^{13}N , có thể hữu ích trong nghiên cứu Kỹ thuật cắt lớp nhờ phát xạ positron (Positron Emission Topography - PET) để kiểm tra độ chiếm chỗ thụ thể cơ chất. Các hợp chất có công thức (I) được đánh dấu bằng đồng vị nhìn chung có thể được điều chế bằng cách kỹ thuật thông thường đã biết với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc bởi các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế như được nêu dưới đây sử dụng chất phản ứng được đánh dấu bằng đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu trước đây.

Sáng chế được bộc lộ ở đây cũng có nghĩa là bao gồm sản phẩm chuyển hóa *in vivo* của các hợp chất đã được bộc lộ. Các sản phẩm này có thể thu được từ, ví dụ, quá trình oxy hóa, khử, thủy phân, amit hóa, este hóa, và các quá trình tương tự của hợp chất đã được sử dụng, chủ yếu là do các quá trình enzym. Do đó, sáng chế bao gồm các hợp chất được sản xuất bởi quy trình bao gồm bước cho động vật có vú dùng hợp chất theo sáng chế trong khoảng thời gian đủ để tạo ra sản phẩm chuyển hóa của nó. Các sản phẩm này thường được nhận diện bằng cách sử dụng hợp chất được đánh dấu phóng xạ theo sáng chế với liều phát hiện được cho động vật, như chuột *rattus*, chuột nhắt, chuột lang, khỉ, hoặc cho người, cho phép khoảng thời gian đủ để sự chuyển hóa xảy ra, và tách sản phẩm chuyển hóa của nó ra khỏi nước tiểu, máu hoặc các mẫu sinh học khác.

“Hợp chất ổn định” và “cấu trúc ổn định” có nghĩa là biểu thị hợp chất đủ mạnh để vẫn còn tồn tại sau khi tách đến mức độ tinh khiết hữu dụng ra khỏi hỗn hợp phản ứng, và tạo chế phẩm thành chất trị liệu có hiệu quả.

“Động vật có vú” bao gồm người và cả động vật nuôi trong nhà như động vật nuôi trong phòng thí nghiệm và thú cưng nuôi trong nhà (ví dụ, mèo, chó, lợn, gia súc, cừu, dê, ngựa, thỏ), và động vật không nuôi trong nhà như động vật hoang dã và các động vật tương tự.

“Tùy ý” hoặc “một cách tùy ý” nghĩa là sự kiện của các tình huống được mô tả sau có thể hoặc không thể xảy ra, và nghĩa là phần mô tả bao gồm các trường hợp trong đó sự kiện hoặc tình huống đã nêu xảy ra và các trường hợp trong đó sự kiện hoặc tình huống đã nêu không xảy ra. Ví dụ, “aryl được thể tùy ý” nghĩa là gốc aryl có thể được thể hoặc không được thể và phần mô tả bao gồm cả các gốc aryl được thể và các gốc aryl không được thể.

“Chất mang, chất pha loãng hoặc chất phụ gia được dụng” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở tá dược, chất mang, chất phụ gia, chất gây trượt, chất làm ngọt, chất pha loãng, chất bảo quản, thuốc nhuộm/chất màu, chất tăng cường hương vị, chất hoạt động bề mặt, chất thấm ướt, chất làm phân tán, chất tạo hỗn dịch, chất làm ổn định, chất đẳng trương, dung môi, hoặc chất nhũ hóa bất kỳ mà đã được phê chuẩn bởi Cơ quan Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ là chấp nhận được để sử dụng cho người hoặc động vật nuôi trong nhà.

“Muối được dụng” chỉ muối của hợp chất mà được dụng và có (hoặc có thể được chuyển hóa thành dạng mà có) hoạt tính dược lý mong muốn của hợp chất gốc. Ví dụ về “muối được dụng” của các hợp chất được bộc lộ ở đây bao gồm muối có nguồn gốc từ bazơ thích hợp, như kim loại kiềm (ví dụ, natri), kim loại kiềm thổ (ví dụ, magie), amoni và NX_4^+ (trong đó X là C_1 – C_4 alkyl). Muối được dụng của nitơ nguyên tử hoặc nhóm amino bao gồm ví dụ muối của axit carboxylic hữu cơ như axetic, benzoic, camphorsulfonic, xitric, glucoheptonic, gluconic, lactic, fumaric, tartaric, maleic, malonic, malic, mandelic, isethionic, lactobionic, succinic, 2-naphtalensulfonic, oleic, palmitic, propionic, stearic, và axit trimetylaxetic; axit sulfonic hữu cơ, như metansulfonic, etansulfonic, benzensulfonic và axit p-toluensulfonic; và axit vô cơ, như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và axit sulfamic. Muối được dụng của hợp chất chứa nhóm hydroxy bao gồm anion của hợp chất này kết hợp với cation thích hợp như Na^+ và NX_4^+ (trong đó X độc lập được chọn từ H hoặc nhóm C_1 – C_4 alkyl). Muối được dụng cũng bao gồm muối được tạo ra khi proton có tính axit có mặt

trong hợp chất gốc được thay thế bằng ion kim loại, ví dụ, ion kim loại kiềm, ion kiềm thổ, hoặc ion nhôm; hoặc phối trí với bazơ hữu cơ như dietanolamin, trietanolamin, N-metylglucamin và các bazơ tương tự. Cũng được bao gồm trong định nghĩa này là muối amoni và muối amoni được thế hoặc muối amoni được thế bốn lần. Danh sách đại diện không giới hạn về muối được dụng có thể được tìm thấy trong S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977), và Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), at p. 732, Table 38-5, cả hai tài liệu này đều được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Để sử dụng trong điều trị bệnh, muối của các thành phần hoạt tính của các hợp chất được bộc lộ ở đây thường sẽ là dược dụng, tức là chúng sẽ là muối có nguồn gốc từ axit hoặc bazơ chấp nhận được về mặt sinh lý. Tuy nhiên, muối của axit hoặc bazơ không được dụng cũng có thể được sử dụng, ví dụ, trong điều chế hoặc tinh chế hợp chất có công thức (I) hoặc hợp chất khác theo sáng chế. Tất cả các muối, cho dù có nguồn gốc từ axit hoặc bazơ chấp nhận được về mặt sinh lý hay không, đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

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

Ngoài ra, muối có thể được tạo ra từ việc cộng axit của các axit hữu cơ và vô cơ nhất định, ví dụ, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 hoặc axit sulfonic hữu cơ, vào các tâm bazơ, thường là amin. Cuối cùng, cần phải hiểu rằng chế phẩm ở đây bao gồm hợp chất được bộc lộ ở đây ở dạng chưa được ion hóa của nó, cũng như dạng ion lưỡng tính, và hỗn hợp với các lượng tỷ lệ của nước như trong các hydrat.

Các quá trình kết tinh thông thường tạo ra solvat của hợp chất theo sáng chế. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “solvat” chỉ khối kết tụ bao gồm một hoặc nhiều phân tử của hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử của dung môi. Dung môi có thể là nước, trong trường hợp này solvat có thể là hydrat. Theo cách khác, dung môi có thể là dung môi hữu cơ. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng hydrat, bao gồm monohydrat, dihydrat, hemihydrat, sesquihydrat, trihydrat, tetrahydrat và các hydrat

tương tự, cũng như dạng được solvat hóa tương ứng. Hợp chất theo sáng chế có thể là solvat thực, mặc dù trong các trường hợp khác, hợp chất theo sáng chế có thể chỉ giữ được nước tự sinh hoặc là hỗn hợp của nước cộng với một số dung môi tự sinh.

“Dược phẩm” chỉ chế phẩm của hợp chất theo sáng chế và môi trường nhìn chung được chấp nhận trong lĩnh vực để phân phối hợp chất có hoạt tính sinh học cho động vật có vú, *ví dụ*, người. Môi trường như vậy bao gồm tất cả các chất mang, chất pha loãng hoặc chất phụ gia được dùng.

“Lượng hữu hiệu” hoặc “lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu” chỉ lượng hợp chất theo sáng chế, mà khi được sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị, đủ để thực hiện điều trị các trạng thái bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn mà hợp chất này có lợi ích. Lượng như vậy sẽ đủ để gọi ra đáp ứng sinh học hoặc y học của hệ mô, hoặc bệnh nhân mà được tìm kiếm bởi nhà nghiên cứu hoặc thầy thuốc lâm sàng. Lượng của hợp chất theo sáng chế mà tạo nên lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu sẽ thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố như hợp chất và hoạt tính sinh học của nó, chế phẩm được sử dụng, thời gian sử dụng, đường sử dụng, tốc độ bài tiết của hợp chất, khoảng thời gian điều trị, loại tình trạng bệnh hoặc rối loạn được điều trị và mức độ nghiêm trọng của nó, thuốc được sử dụng kết hợp với hoặc đồng thời với hợp chất theo sáng chế, và độ tuổi, thể trọng, tình hình sức khỏe chung, giới tính và chế độ ăn uống của bệnh nhân. Lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu như vậy có thể được xác định một cách thông thường bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này dựa vào kiến thức của họ, tình trạng kỹ thuật, và phần bộc lộ này.

Thuật ngữ “điều trị” như được sử dụng ở đây nghĩa là việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế để làm thuyên giảm hoặc loại bỏ các triệu chứng của sự lây nhiễm HIV và/hoặc để làm giảm tải lượng virus ở bệnh nhân. Thuật ngữ “điều trị” cũng bao gồm việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế sau khi cá thể phơi nhiễm với virus nhưng trước khi xuất hiện các triệu chứng của bệnh, và/hoặc trước khi phát hiện virus trong máu, để phòng ngừa sự xuất hiện các triệu chứng của bệnh và/hoặc để phòng ngừa virus đạt đến mức phát hiện được trong máu, và việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế để phòng ngừa sự truyền HIV từ mẹ sang con trong chu kỳ sinh, bằng cách sử dụng cho mẹ trước khi sinh con và cho con trong các ngày đầu tiên sau sinh.

Thuật ngữ "chất kháng virus" như được sử dụng ở đây nghĩa là chất (hợp chất hoặc chất sinh học) hữu hiệu để ức chế sự tạo ra và/hoặc sự sao chép của virus ở người, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chất can thiệp vào cơ chế của vật chủ hoặc virus cần thiết cho sự tạo ra và/hoặc sự sao chép của virus ở người.

Thuật ngữ "chất ức chế sự sao chép HIV" như được sử dụng ở đây được dự định có nghĩa là chất có khả năng làm giảm hoặc loại bỏ khả năng sao chép của HIV ở tế bào chủ, cho dù là *in vitro*, *ex vivo* hoặc *in vivo*.

Hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó có thể làm xuất hiện các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các dạng chất đồng phân lập thể khác mà có thể được xác định, về mặt hóa học lập thể tuyệt đối, dưới dạng (*R*) hoặc (*S*) hoặc, dưới dạng (*D*) hoặc (*L*) đối với các axit amin. Sáng chế được dự định bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể có như vậy, cũng như dạng racemic và tinh khiết về mặt quang học của nó. Các chất đồng phân quang hoạt (+) và (-), (*R*) và (*S*), hoặc (*D*) và (*L*) có thể được điều chế bằng cách sử dụng synthon không đối xứng hoặc chất phản ứng không đối xứng, hoặc được phân giải bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, ví dụ, sắc ký và kết tinh phân đoạn. Các kỹ thuật thông thường để điều chế/tách các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ bao gồm quá trình tổng hợp không đối xứng từ tiền chất tinh khiết về mặt quang học thích hợp hoặc quá trình phân giải racemat (hoặc racemat của muối hoặc dẫn xuất) sử dụng, ví dụ, sắc ký lỏng cao áp (High pressure liquid chromatography - HPLC) không đối xứng. Khi hợp chất được mô tả ở đây chứa liên kết đôi dạng olefin hoặc các tâm không đối xứng hình học khác, và trừ khi có quy định khác, dự định rằng hợp chất này bao gồm cả chất đồng phân hình học E và Z. Tương tự, tất cả các dạng tautome cũng được dự định bao gồm.

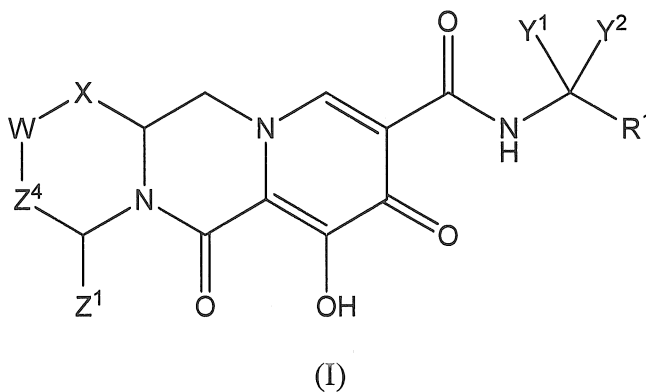
"Chất đồng phân lập thể" chỉ hợp chất được tạo nên từ các nguyên tử giống nhau được liên kết bởi các liên kết giống nhau nhưng có cấu trúc không gian ba chiều khác nhau, các cấu trúc này không thể thay thế lẫn nhau. Sáng chế bao gồm các chất đồng phân lập thể khác nhau và hỗn hợp của nó và bao gồm "chất đồng phân đối ảnh", tức là hai chất đồng phân lập thể mà phân tử của nó là các ảnh đối xứng gương không thể xếp chồng của nhau.

"Tautome" chỉ sự chuyển dịch proton từ một nguyên tử của phân tử đến nguyên tử khác của cùng phân tử. Sáng chế bao gồm tautome của hợp chất bất kỳ đã nêu.

“Tiền dược chất” chỉ hợp chất mà được thiết kế về mặt hóa học để giải phóng một cách có hiệu quả thuốc gốc sau khi vượt qua hàng rào sinh học để phân phối qua đường miệng. Theo các phương án nhất định, sáng chế bao gồm tiền dược chất của các hợp chất có công thức (I).

Hợp chất

Như được lưu ý trên đây, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có hoạt tính kháng virus, hợp chất này có công thức (I) sau:



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

X là -O- hoặc -NZ³- hoặc -CHZ³-;

W là -CHZ²-;

mỗi Z¹, Z² và Z³ độc lập là hydro và C₁₋₃alkyl, hoặc trong đó Z¹ và Z² hoặc Z¹ và Z³, cùng nhau tạo ra -L- trong đó L là -C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, hoặc -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, trong đó ít nhất một trong số Z¹ và Z² hoặc Z¹ và Z³, cùng nhau tạo ra -L-;

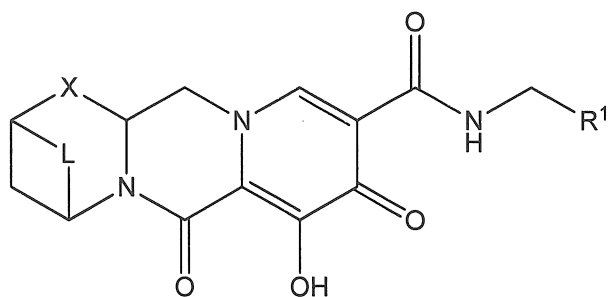
Z⁴ là liên kết, -CH₂-, hoặc -CH₂CH₂-;

mỗi Y¹ và Y² độc lập là hydro, C₁₋₃alkyl hoặc C₁₋₃haloalkyl;

R¹ là phenyl được thế bằng một hoặc ba halogen; và

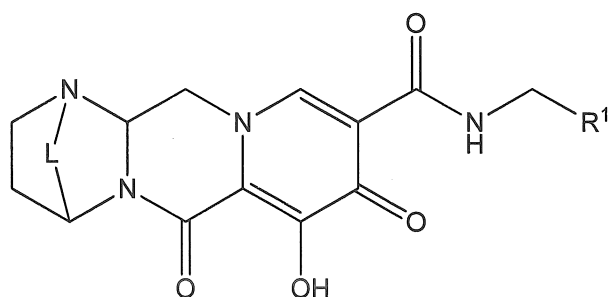
mỗi R^a độc lập là hydro, halo, hydroxyl hoặc C₁₋₄alkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II-A) sau:



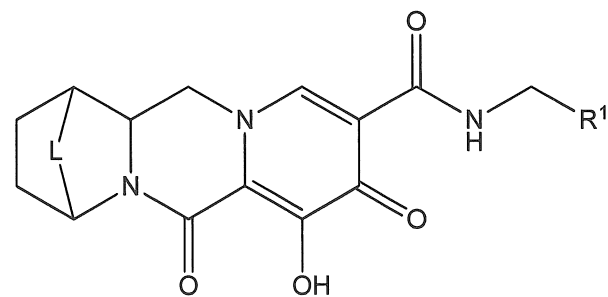
(II-A)

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II-B) sau:



(II-B)

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II-C) sau:



(II-C)

Theo phương án khác, L là $-C(R^a)_2-$. Theo phương án khác, L là $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$. Theo phương án khác nữa, L là $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$. Theo phương án khác nữa, mỗi R^a là hydro. Theo phương án khác nữa, một R^a là metyl và mỗi R^a còn lại là hydro. Theo phương án khác nữa, một R^a là halogen và mỗi R^a còn lại là hydro. Theo phương án khác nữa, hai R^a là halogen và mỗi R^a còn lại là hydro. Theo phương án khác nữa, một R^a là halogen và mỗi R^a còn lại là hydro.

Theo phương án khác, X là -O-. Theo phương án khác, X là -NZ³-. Theo phương án khác, X là -NH-. Theo phương án khác, X là -CHZ³- và Z¹ và Z³, cùng nhau tạo ra -L-. Theo phương án khác, Z² là hydro. Theo phương án khác, X là -CH₂-.

Theo phương án khác, Z⁴ là liên kết hoặc -CH₂-. Theo phương án khác, Z⁴ là -CH₂-. Theo phương án khác, Z⁴ là liên kết.

Theo phương án khác, mỗi Y¹ và Y² độc lập là hydro, metyl hoặc triflometyl.

Theo phương án khác, R¹ được thế bằng một halogen. Theo phương án khác, R¹ là 4-flophenyl hoặc 2-flophenyl.

Theo phương án khác, R¹ được thế bằng hai halogen. Theo phương án khác, R¹ là 2,4-diflophenyl, 2,3-diflophenyl, 2,6-diflophenyl, 3-flo-4-clophenyl, 3,4-diflophenyl, 2-flo-4-clophenyl, hoặc 3,5-diflophenyl. Theo phương án khác nữa, R¹ là 2,4-diflophenyl.

Theo phương án khác, R¹ được thế bằng ba halogen. Theo phương án khác, R¹ là 2,4,6-triflophenyl hoặc 2,3,4-triflophenyl. Theo phương án khác nữa, R¹ là 2,4,6-triflophenyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức bất kỳ trong số các Công thức (I), (II-A), (II-B), hoặc (II-C), như được lưu ý trên đây, hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó, và chất mang, chất pha loãng hoặc chất phụ gia được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị sự lây nhiễm HIV ở người có lây nhiễm hoặc có nguy cơ lây nhiễm bằng cách cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các Công thức (I), (II-A), (II-B), hoặc (II-C), như được lưu ý trên đây, hoặc được phẩm chứa nó. Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm HIV ở người có lây nhiễm hoặc có nguy cơ lây nhiễm bằng cách cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các Công thức (I), (II-A), (II-B), hoặc (II-C), như được lưu ý trên đây, hoặc được phẩm chứa nó.

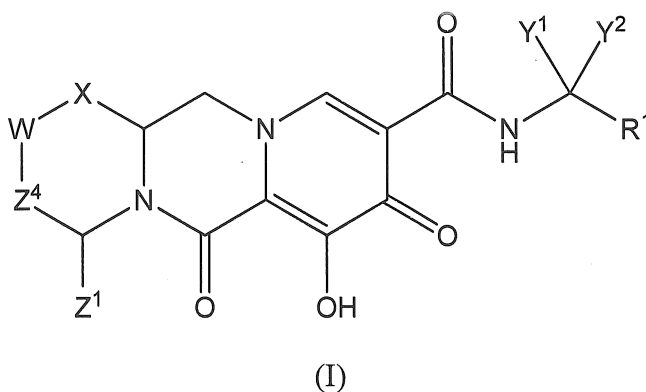
Theo phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các Công thức (I), (II-A), (II-B), hoặc (II-C), như được lưu ý trên đây, hoặc được phẩm chứa nó, để điều trị sự lây nhiễm HIV ở người có lây nhiễm hoặc có nguy cơ lây nhiễm. Theo phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các Công thức (I), (II-A), (II-B), hoặc (II-C), như được lưu ý trên đây, hoặc được

phẩm chứa nó, để điều trị hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm HIV ở người có lây nhiễm hoặc có nguy cơ lây nhiễm.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng trong trị liệu y tế của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các Công thức (I), (II-A), (II-B), hoặc (II-C), như được lưu ý trên đây, hoặc được phẩm chứa nó.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các Công thức (I), (II-A), (II-B), hoặc (II-C), như được lưu ý trên đây, hoặc được phẩm chứa nó, để sử dụng trong việc điều trị sự lây nhiễm HIV. Theo phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các Công thức (I), (II-A), (II-B), hoặc (II-C), như được lưu ý trên đây, hoặc được phẩm chứa nó, để sử dụng trong điều trị phòng ngừa hoặc điều trị chữa trị sự lây nhiễm HIV.

Như được lưu ý thêm trên đây, theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có hoạt tính kháng virus, hợp chất này có công thức (I) sau:



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

X là -O- hoặc -NZ³- hoặc -CHZ³-;

W là -O- hoặc -NZ²- hoặc -CHZ²-;

mỗi Z¹, Z² và Z³ độc lập là hydro, C₁₋₃alkyl hoặc C₁₋₃haloalkyl, hoặc trong đó Z¹ và Z² hoặc Z¹ và Z³, cùng nhau tạo ra -L- trong đó L là -C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂OC(R^a)₂-, -C(R^a)₂NR^aC(R^a)₂-, -C(R^a)₂SC(R^a)₂-, -C(R^a)₂S(O)C(R^a)₂-, -C(R^a)₂SO₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂OC(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂OC(R^a)₂-, -C(R^a)₂NR^aC(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂NR^aC(R^a)₂-,

$-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$,
 $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$,
 $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ hoặc $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$;

Z^4 là liên kết hoặc $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$,
 $-CH_2NR^aCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-CH_2S(O)CH_2-$ hoặc $-CH_2SO_2CH_2-$;

mỗi Y^1 và Y^2 độc lập là hydro và C_{1-3} alkyl, hoặc Y^1 và Y^2 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết tạo ra vòng vòng cacbon có 3 đến 6 nguyên tử vòng hoặc vòng dị vòng có 3 đến 6 nguyên tử vòng, trong đó vòng vòng cacbon hoặc vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a ;

R^1 là aryl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế; và

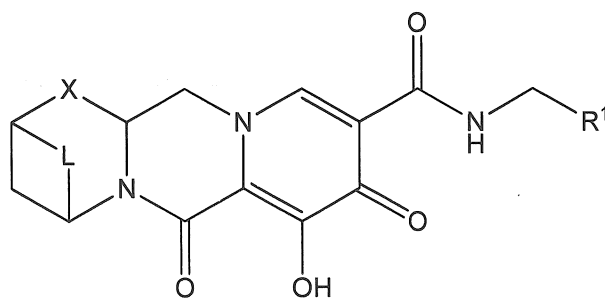
mỗi R^a độc lập là hydro, halo, hydroxyl hoặc C_{1-4} alkyl, hoặc trong đó hai nhóm R^a , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết tạo ra $=O$, và

trong đó ít nhất một trong số: (i) Z^1 và Z^2 hoặc Z^1 và Z^3 , cùng nhau tạo ra $-L-$; hoặc (ii) Y^1 và Y^2 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết tạo ra vòng vòng cacbon có 3 đến 6 nguyên tử vòng hoặc vòng dị vòng có 3 đến 6 nguyên tử vòng.

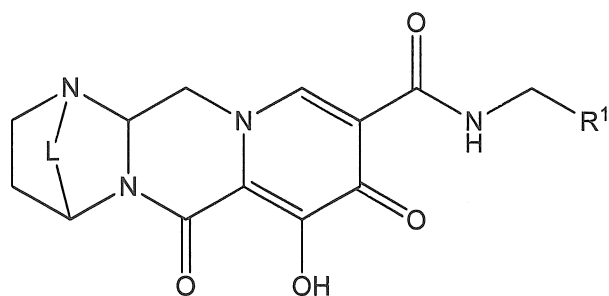
Theo phương án khác, W là $-CHZ^2-$.

Theo phương án khác, Z^1 và Z^2 hoặc Z^1 và Z^3 , cùng nhau tạo ra $-L-$.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có một trong số các công thức (II-A), (II-B), hoặc (II-C) sau:

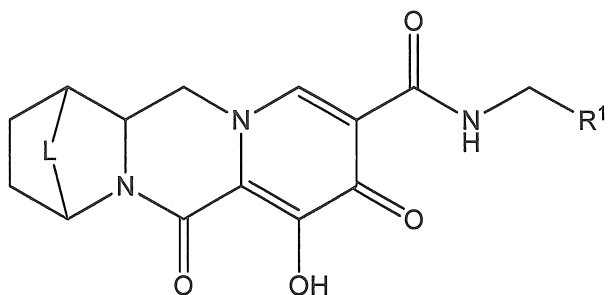


(II-A)



; hoặc

(II-B)



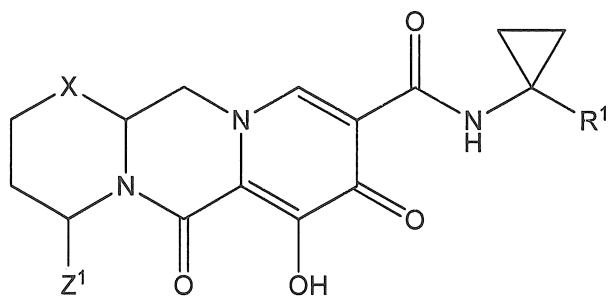
(II-C)

trong đó L là $-\text{C}(\text{R}^a)_2-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{C}(\text{R}^a)_2-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{C}(\text{R}^a)_2\text{C}(\text{R}^a)_2-$,
 $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{C}(\text{R}^a)_2\text{C}(\text{R}^a)_2\text{C}(\text{R}^a)_2-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{OC}(\text{R}^a)_2-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{NR}^a\text{C}(\text{R}^a)_2-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{SC}(\text{R}^a)_2-$,
 $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{S}(\text{O})\text{C}(\text{R}^a)_2-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{SO}_2\text{C}(\text{R}^a)_2-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{OC}(\text{R}^a)_2\text{C}(\text{R}^a)_2-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{C}(\text{R}^a)_2\text{OC}(\text{R}^a)_2-$,
 $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{NR}^a\text{C}(\text{R}^a)_2\text{C}(\text{R}^a)_2-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{C}(\text{R}^a)_2\text{NR}^a\text{C}(\text{R}^a)_2-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{SC}(\text{R}^a)_2\text{C}(\text{R}^a)_2-$,
 $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{C}(\text{R}^a)_2\text{SC}(\text{R}^a)_2-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{S}(\text{O})\text{C}(\text{R}^a)_2\text{C}(\text{R}^a)_2-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{C}(\text{R}^a)_2\text{S}(\text{O})\text{C}(\text{R}^a)_2-$,
 $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{SO}_2\text{C}(\text{R}^a)_2\text{C}(\text{R}^a)_2-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{C}(\text{R}^a)_2\text{SO}_2\text{C}(\text{R}^a)_2-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{SO}_2\text{NR}^a\text{C}(\text{R}^a)_2-$ hoặc
 $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{NR}^a\text{SO}_2\text{C}(\text{R}^a)_2-$.

Theo phương án khác, Y^1 và Y^2 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết tạo ra vòng vòng cacbon có 3 đến 6 nguyên tử vòng hoặc vòng dị vòng có 3 đến 6 nguyên tử vòng.

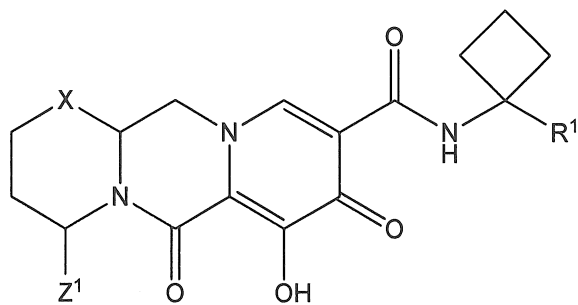
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có một trong số các công thức (III-A), (III-B), (III-C) hoặc (III-D) sau:

22752



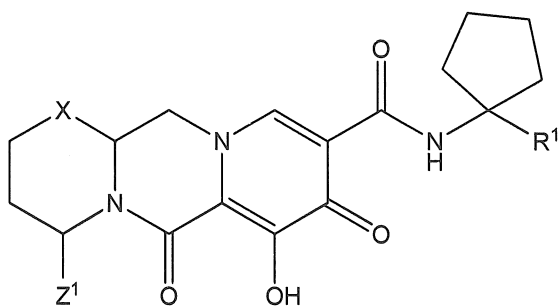
;

(III-A)



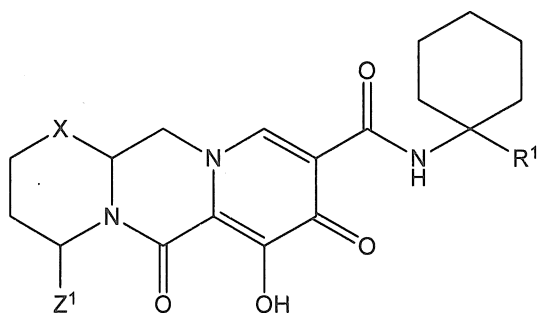
;

(III-B)



; hoặc

(III-C)

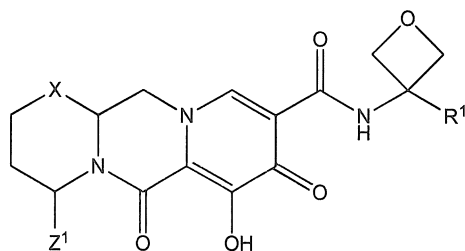


,

(III-D)

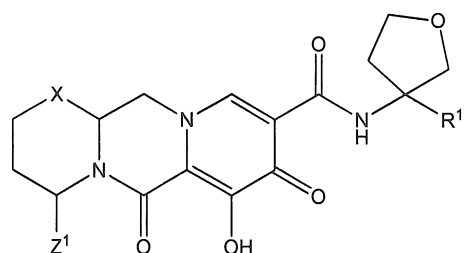
trong đó mỗi Z¹ và Z³ độc lập là hydro và C₁₋₃alkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có một trong số các công thức (III-E), (III-F), (III-G) hoặc (III-H) sau:



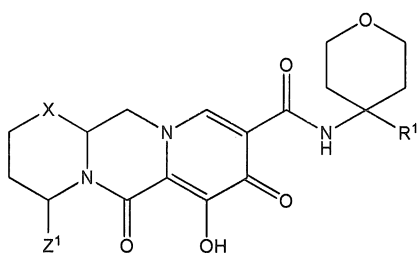
;

(III-E)



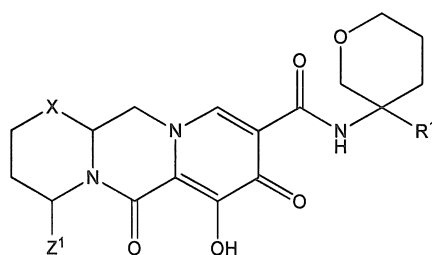
;

(III-F)



; hoặc

(III-G)



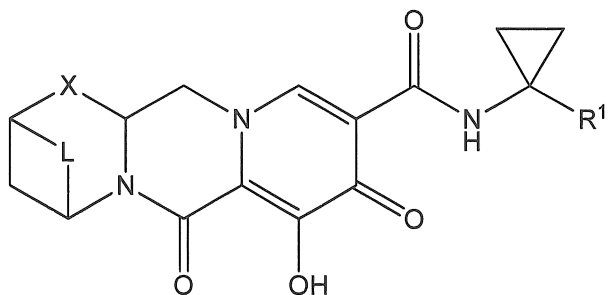
,

(III-H)

trong đó mỗi Z¹ và Z³ độc lập là hydro và C₁₋₃alkyl.

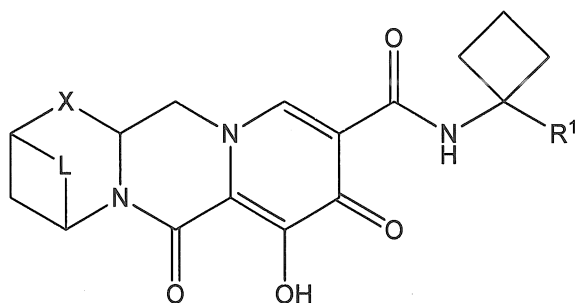
Theo phương án khác, cả (i) Z^1 và Z^2 hoặc Z^1 và Z^3 , cùng nhau tạo ra -L-, và (ii) Y^1 và Y^2 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết tạo ra vòng vòng cacbon có 3 đến 6 nguyên tử vòng hoặc vòng dị vòng có 3 đến 6 nguyên tử vòng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có một trong số các công thức (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG) hoặc (IV-AH) sau:



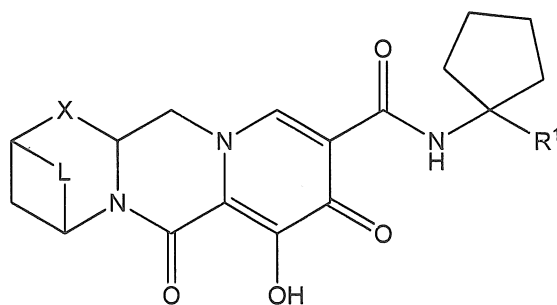
;

(IV-AA)



;

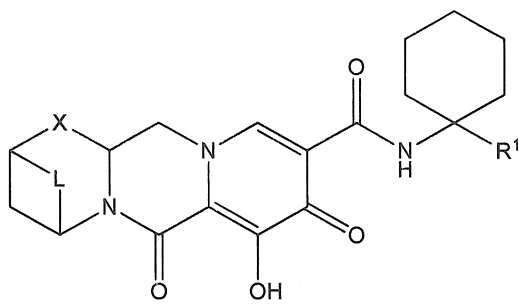
(IV-AB)



;

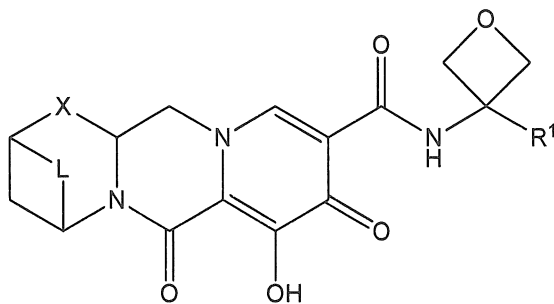
(IV-AC)

22752



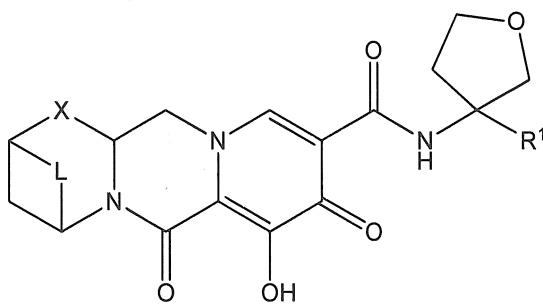
;

(IV-AD)



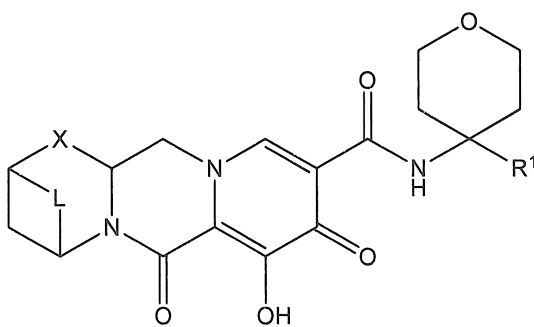
;

(IV-AE)



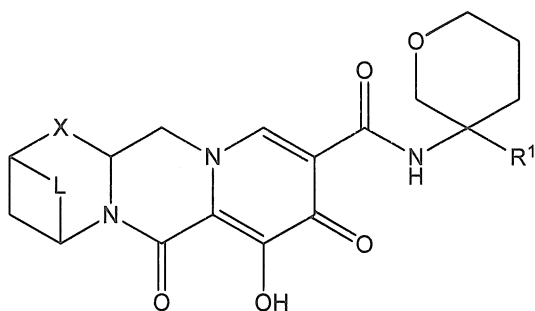
;

(IV-AF)



; hoặc

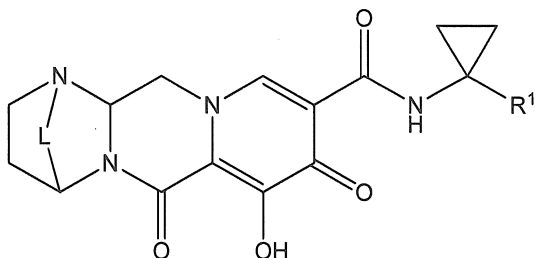
(IV-AG)



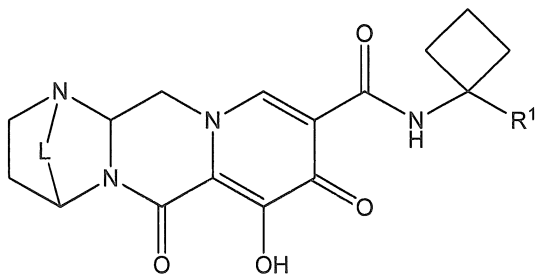
(IV-AH)

trong đó L là $-C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$,
 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$,
 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$,
 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$,
 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$,
 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ hoặc
 $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$.

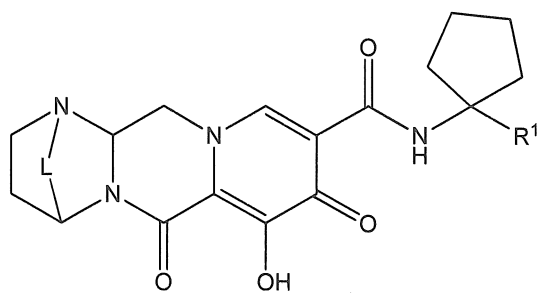
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có một trong số các công thức (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) hoặc (IV-BH) sau:



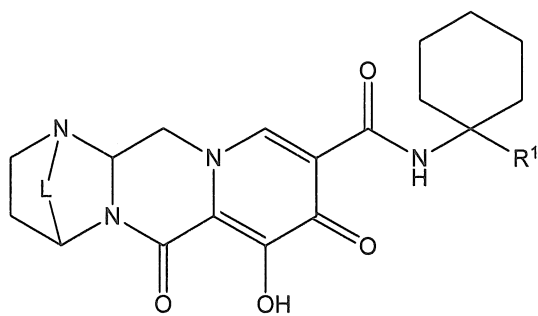
(IV-BA)



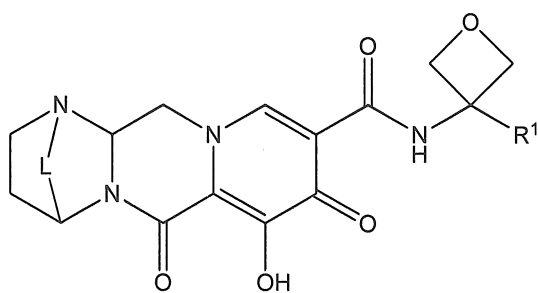
(IV-BB)



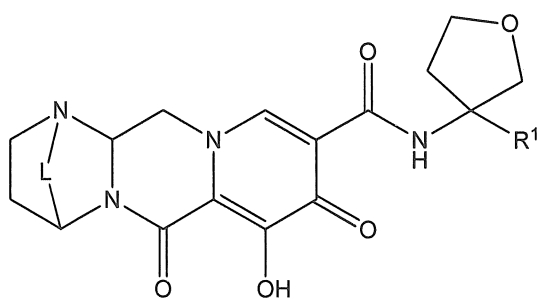
(IV-BC)



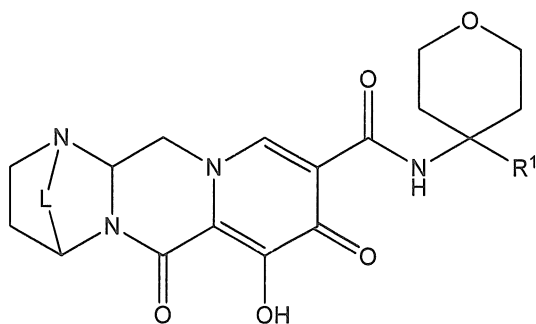
(IV-BD)



(IV-BE)

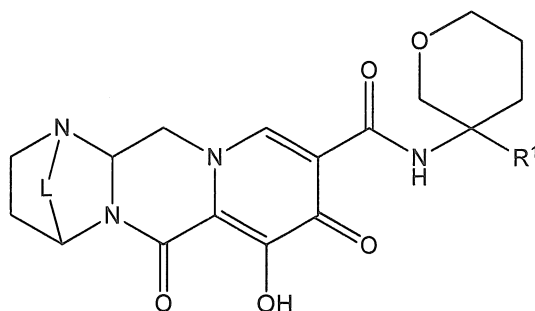


(IV-BF)



; hoặc

(IV-BG)



(IV-BH)

trong đó L là $-C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$,
 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$,
 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$,
 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$,
 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$,
 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ hoặc
 $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$.

Theo phương án khác, L là $-C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$, hoặc
 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$. Theo phương án khác, L là $-C(R^a)_2-$. Theo phương án khác
nữa, L là $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$. Theo phương án khác nữa, L là $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$. Theo
phương án khác nữa, mỗi R^a là hydro. Theo phương án khác nữa, một R^a là metyl và mỗi
 R^a còn lại là hydro. Theo phương án khác nữa, một R^a là halogen và mỗi R^a còn lại là
hydro. Theo phương án khác nữa, hai R^a là halogen và mỗi R^a còn lại là hydro. Theo
phương án khác nữa, một R^a là halogen và mỗi R^a còn lại là hydro.

Theo phương án khác, L là $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$, hoặc $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$. Theo phương án khác, L là $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$. Theo phương án khác nữa, mỗi R^a là hydro. Theo phương án khác nữa, một R^a là methyl và mỗi R^a còn lại là hydro. Theo phương án khác nữa, một R^a là halogen và mỗi R^a còn lại là hydro. Theo phương án khác nữa, hai R^a là halogen và mỗi R^a còn lại là hydro. Theo phương án khác nữa, một R^a là halogen và mỗi R^a còn lại là hydro.

Theo phương án khác, X là $-O-$. Theo phương án nữa, Z^2 là hydro. Theo phương án khác, X là $-NZ^3-$. Theo phương án khác, X là $-NH-$. Theo phương án khác, X là $-CHZ^3-$. Theo phương án khác, X là $-CH_2-$.

Theo phương án khác, Z^4 là liên kết hoặc $-CH_2-$. Theo phương án khác, Z^4 là $-CH_2-$. Theo phương án khác, Z^4 là liên kết.

Theo phương án khác, mỗi Y^1 và Y^2 độc lập là hydro, methyl hoặc triflometyl.

Theo phương án khác, R^1 được thế bằng một halogen. Theo phương án nữa, R^1 là 4-flophenyl hoặc 2-flophenyl.

Theo phương án khác, R^1 là phenyl. Theo phương án khác, R^1 là pyridinyl.

Theo phương án khác, R^1 được thế bằng ít nhất một halogen.

Theo phương án khác, R^1 được thế bằng một halogen. Theo phương án nữa, R^1 là 4-flophenyl hoặc 2-flophenyl.

Theo phương án khác, R^1 được thế bằng hai halogen. Theo phương án nữa, R^1 là 2,4-diflophenyl, 2,3-diflophenyl, 2,6-diflophenyl, 3-flo-4-clophenyl, 3,4-diflophenyl, 2-flo-4-clophenyl, hoặc 3,5-diflophenyl. Theo phương án khác nữa, R^1 là 2,4-diflophenyl.

Theo phương án khác, R^1 được thế bằng ba halogen. Theo phương án nữa, R^1 là 2,4,6-triflophenyl hoặc 2,3,4-triflophenyl. Theo phương án khác nữa, R^1 là 2,4,6-triflophenyl.

Theo phương án khác, R^1 là 3-triflometyl-4-flophenyl hoặc 2-xyclopropoxy-4-flophenyl.

Theo một phương án, được phẩm được đề xuất chứa hợp chất theo công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG),

và (IV-BH), như được lưu ý ở trên, hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó, và chất mang, chất pha loãng hoặc chất phụ gia được dụng.

Phương án khác mô tả phương pháp điều trị sự lây nhiễm HIV ở người có lây nhiễm hoặc có nguy cơ lây nhiễm bằng cách cho người bệnh dùng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG), và (IV-BH), như được lưu ý ở trên, hoặc được phẩm của nó. Phương án khác mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm HIV ở người có lây nhiễm hoặc có nguy cơ lây nhiễm bằng cách cho người bệnh dùng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG), và (IV-BH), như được lưu ý ở trên, hoặc được phẩm của nó.

Theo phương án khác, việc sử dụng chất theo công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG), và (IV-BH), như được lưu ý ở trên, hoặc được phẩm của nó để điều trị sự lây nhiễm HIV ở người có lây nhiễm hoặc có nguy cơ lây nhiễm. Theo phương án khác, việc sử dụng chất theo công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG), và (IV-BH), như được lưu ý ở trên, hoặc được phẩm của nó để điều trị hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm HIV ở người có lây nhiễm hoặc có nguy cơ lây nhiễm.

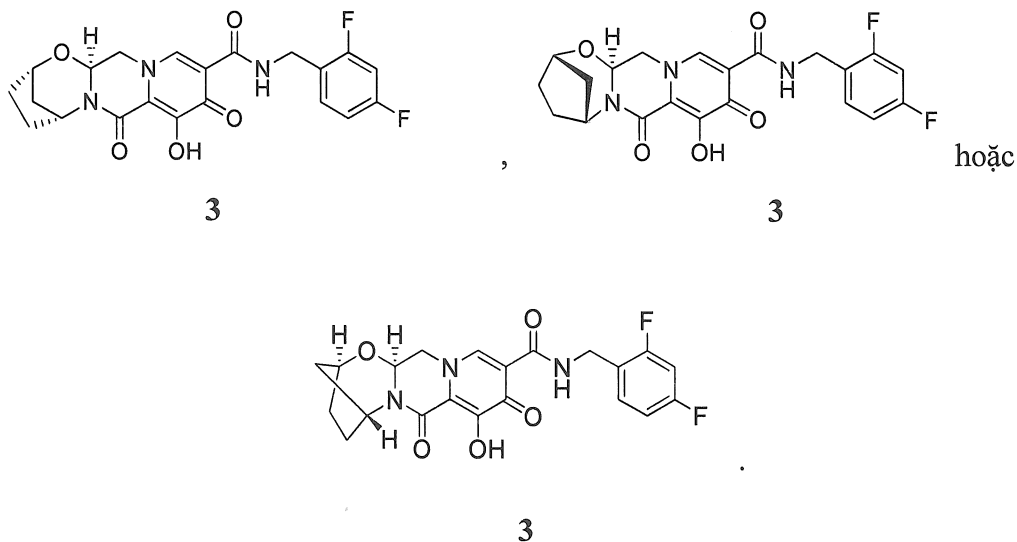
Theo phương án khác, việc sử dụng trong liệu pháp y tế hợp chất theo công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG), và (IV-BH), như được lưu ý ở trên, hoặc được phẩm của nó, được đề xuất.

Theo phương án khác, việc sử dụng hợp chất theo công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG), và (IV-BH), như được lưu ý ở trên, hoặc được phẩm của nó, để sử dụng trong việc điều trị sự lây nhiễm HIV được đề xuất. Theo phương án khác, việc sử dụng hợp chất theo công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG), và (IV-BH), như được lưu ý ở trên, hoặc được phẩm của nó, để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị sự lây nhiễm HIV được đề xuất.

Được hiểu là phương án bất kỳ của các hợp chất có công thức (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG), và (IV-BH), như được nêu ở đây, và phần tử thể cụ thể bất kỳ nêu ở đây đối với nhóm R^1 , R^a , X, W, Y^1 , Y^2 , L, Z^1 , Z^2 , Z^3 , hoặc Z^4 trong các hợp chất có công thức (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG), và (IV-BH), như được nêu ở đây, có thể độc lập được kết hợp với các phương án khác và/hoặc các phần tử khác của các hợp chất có công thức (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG), và (IV-BH), tạo ra các phương án theo sáng chế không được nêu cụ thể ở trên. Ngoài ra, trong trường hợp danh sách các phần tử thể được liệt kê đối với R^1 , R^a , X, W, Y^1 , Y^2 , L, Z^1 , Z^2 , Z^3 , hoặc Z^4 cụ thể bất kỳ trong phương án và/hoặc yêu cầu bảo hộ cụ thể, được hiểu là mỗi phần tử thể riêng lẻ có thể bị xóa khỏi phương án và/hoặc yêu cầu bảo hộ cụ thể và danh sách các phần tử thể còn lại sẽ được xem là nằm trong phạm vi sáng chế.

Chuyên gia trong lĩnh vực này đánh giá rằng các hợp chất có công thức (I), (II-A), (II-B), (II-C), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG),

(IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG), và (IV-BH), trong đó Z^1 và Z^2 hoặc Z^1 và Z^3 , cùng nhau tạo thành -L- có thể được thể hiện theo một số cách khác nhau. Ví dụ, hợp chất 3 của ví dụ 3 có thể được thể hiện ở dạng:



Dược phẩm

Đối với các mục đích sử dụng, theo các phương án nhất định, các hợp chất được mô tả ở đây được dùng làm hóa chất thô hoặc được bào chế ở dạng dược phẩm. Dược phẩm được bộc lộ ở đây bao gồm hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều trong số: chất mang, chất pha loãng hoặc chất phụ gia được dụng. Hợp chất có công thức (I) có mặt trong chế phẩm ở lượng có hiệu quả để điều trị bệnh hoặc tình trạng cụ thể mong muốn. Hoạt tính của các hợp chất có công thức (I) có thể được xác định bởi chuyên gia trong lĩnh vực này, ví dụ, như được mô tả trong phần Ví dụ dưới đây. Các nồng độ và liều lượng thích hợp có thể được xác định dễ dàng bởi chuyên gia trong lĩnh vực này. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) có mặt trong dược phẩm ở lượng khoảng từ 25 mg đến khoảng 500 mg. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) có mặt trong dược phẩm ở lượng khoảng 100 mg đến khoảng 300 mg. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) có mặt trong dược phẩm ở lượng khoảng 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg hoặc khoảng 500 mg.

Việc dùng các hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối được dụng của chúng, ở dạng tinh khiết hoặc trong dược phẩm thích hợp, được thực hiện theo cách bất kỳ trong số các cách dùng các chất được chấp nhận để đáp ứng tính hữu dụng giống nhau. Dược phẩm theo sáng chế được bào chế bằng cách kết hợp hợp chất theo sáng chế với chất

mang, chất pha loãng hoặc chất phụ gia được dụng thích hợp, và theo các phương án cụ thể được bào chế thành chế phẩm ở dạng rắn, bán rắn, lỏng hoặc khí, như viên nén, viên nang, bột, hạt, thuốc mỡ, dung dịch, thuốc đạn, thuốc tiêm, thuốc xông, gel, vi cầu, và sol khí. Các cách dùng làm ví dụ về dược phẩm bao gồm, không giới hạn, dùng qua đường miệng, dùng tại chỗ, dùng áp da, dùng xông, dùng ngoài đường tiêu hóa, dùng đặt dưới lưỡi, dùng đặt trong miệng, dùng qua trực tràng, dùng đặt âm đạo, và dùng trong mũi. Dược phẩm theo sáng chế được bào chế sao cho cho phép các thành phần hoạt tính chứa trong đó là khả dụng sinh học khi dùng chế phẩm cho người bệnh. Chế phẩm sẽ được dùng cho đối tượng hoặc người bệnh ở dạng một hoặc nhiều đơn vị liều lượng, trong đó ví dụ, viên nén có thể là đơn vị liều đơn, và vật chứa hợp chất theo sáng chế ở dạng sol khí có thể giữ phần lớn các đơn vị liều. Các phương pháp bào chế thực tế các dạng liều này là đã biết, hoặc sẽ là rõ ràng, đối với chuyên gia trong lĩnh vực này; ví dụ, xem *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). Chế phẩm được dùng sẽ, trong trường hợp bất kỳ, chứa lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, để điều trị bệnh hoặc tình trạng mong muốn theo sự truyền đạt kiến thức được mô tả ở đây.

Dược phẩm được bộc lộ ở đây được bào chế bằng các phương pháp luận đã biết trong lĩnh vực dược. Ví dụ, theo các phương án nhất định, dược phẩm dự định được dùng bằng cách tiêm được bào chế bằng cách kết hợp hợp chất theo sáng chế với nước được chung cất, vô trùng sao cho tạo ra dung dịch. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt được thêm vào để tạo thuận lợi cho sự hình thành huyền phù hoặc dung dịch đồng nhất. Các chất hoạt động bề mặt là các hợp chất mà tương tác không cộng hóa trị với hợp chất theo sáng chế để tạo thuận lợi cho sự hòa tan hoặc huyền phù đồng nhất chứa hợp chất trong hệ phân phối trong nước.

Các hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối dược dụng của chúng, được dùng ở lượng có hiệu quả điều trị, sẽ thay đổi phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được dùng; độ ổn định chuyển hóa và sự tác động sâu của hợp chất; tuổi tác, thể trọng, sức khỏe chung, giới tính, và chế độ ăn uống của người bệnh; cách dùng và thời gian dùng; tốc độ bài tiết; hỗn hợp dược chất; sự nghiêm trọng của rối loạn hoặc tình trạng bệnh cụ thể; và liệu pháp mà đối tượng phải trải qua.

Liệu pháp kết hợp

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm HIV ở người có lây nhiễm hoặc có nguy cơ lây nhiễm, phương pháp này bao gồm cho người bệnh dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với lượng có hiệu quả điều trị bệnh của một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, và chất mang, chất pha loãng hoặc chất phụ gia được dụng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các được chất kết hợp chứa hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung.

Theo các phương án nêu trên, chất điều trị bổ sung có thể là chất kháng HIV. Ví dụ, theo một số phương án, chất điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV không nucleosit của transcriptaza ngược, chất ức chế HIV nucleosit của transcriptaza ngược, chất ức chế HIV nucleotit của transcriptaza ngược, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế HIV integraza (hoặc allosteric) vị trí không xúc tác, chất ức chế đầu vào (ví dụ, chất ức chế CCR5, chất ức chế gp41 (nghĩa là, chất ức chế dung hợp) và chất ức chế gắn CD4), chất ức chế CXCR4, chất ức chế gp120, chất ức chế G6PD và NADH-oxidaza, các hợp chất tạo đích HIV vỏ protein (“chất ức chế vỏ protein”; ví dụ, chất ức chế vỏ protein polyme hóa hoặc các hợp chất phá vỡ vỏ protein như được bộc lộ trong WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), và WO 2013/006792 (Pharma Resources), chất tăng cường được động học, và các thuốc khác để điều trị HIV, và hỗn hợp của chúng. Theo các phương án khác, chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều trong số:

(1) chất ức chế HIV proteaza được chọn từ nhóm bao gồm amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, và AG 1859;

(2) chất ức chế HIV không nucleosit hoặc chất ức chế không nucleotit của transcriptaza ngược được chọn từ nhóm bao gồm capravirin, emivirin, delaviridin, efavirenz, nevirapin, (+) calanolide A, etravirin, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, rilpiviren, BILR 355 BS, VRX 840773, lersivirin (UK-453061), RDEA806, KM023 và MK-1439;

(3) chất ức chế HIV nucleosit của transcriptaza ngược được chọn từ nhóm bao gồm zidovudin, emtricitabin, didanosin, stavudin, zalcitabin, lamivudin, abacavir, amdoxovir, elvucitabin, alovudin, MIV-210, $\pm$ -FTC, D-d4FC, emtricitabin, phosphazit, fozivudin tidoxil, apricitabin (AVX754), KP-1461, GS-9131 (Gilead Sciences) và fosaltudin tidoxil (trước đây là HDP 99.0003);

(4) chất ức chế HIV nucleotit của transcriptaza ngược được chọn từ nhóm bao gồm tenofovir, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamit fumarat (Gilead Sciences), GS-7340 (Gilead Sciences), GS-9148 (Gilead Sciences), adefovir, adefovir dipivoxil, CMX-001 (Chimerix) hoặc CMX-157 (Chimerix);

(5) chất ức chế HIV integraza được chọn từ nhóm bao gồm curcumin, các dẫn xuất của curcumin, axit chicoric, các dẫn xuất của axit chicoric, axit 3,5-dicaffeoylquinic, các dẫn xuất của axit 3,5-dicaffeoylquinic, axit aurintricarboxylic, các dẫn xuất của axit aurintricarboxylic, phenetyl este của axit caffeic, các dẫn xuất của phenetyl este của axit caffeic, tyrphostin, các dẫn xuất của tyrphostin, quercetin, các dẫn xuất của quercetin, S-1360, AR-177, L-870812, và L-870810, raltegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, elvitegravir, dolutegravir và GSK-744;

(6) các chất ức chế HIV integraza, hoặc allosteric, không xúc tác vị trí (NCINI) bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, BI-224436, CX0516, CX05045, CX14442, các hợp chất được bộc lộ trong WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences) mỗi trong số các tài liệu này được kết hợp ở đây để tham khảo đến toàn bộ tài liệu này;

(7) chất ức chế gp41 được chọn từ nhóm bao gồm enfuvirtide, sifuvirtide, albuvirtide, FB006M, và TRI-1144;

(8) chất ức chế CXCR4 AMD-070;

- (9) chất ức chế đầu vào SP01A;
 - (10) chất ức chế gp120 BMS-488043;
 - (11) chất ức chế G6PD và NADH-oxidaza immunitin;
 - (12) chất ức chế CCR5 được chọn từ nhóm bao gồm aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), và CCR5mAb004;
 - (13) chất ức chế gắn CD4 được chọn từ nhóm bao gồm ibalizumab (TMB-355) và BMS-068 (BMS-663068);
 - (14) chất tăng cường được động học được chọn từ nhóm bao gồm cobicistat và SPI-452; và
 - (15) các thuốc khác để điều trị HIV được chọn từ nhóm bao gồm BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, và PA-1050040 (PA-040),
- và các hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với hai, ba, bốn hoặc nhiều chất điều trị bổ sung. Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với hai chất điều trị bổ sung. Theo các phương án khác, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với ba chất điều trị bổ sung. Theo các phương án khác, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với bốn chất điều trị bổ sung. Hai, ba, bốn hoặc nhiều chất điều trị bổ sung có thể là các chất điều trị khác nhau được chọn từ các chất điều trị cùng loại, hoặc chúng có thể được chọn từ các loại chất điều trị khác nhau. Theo phương án cụ thể, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế HIV nucleotit của transcriptaza ngược và chất ức chế HIV không phải nucleosit của transcriptaza ngược. Theo phương án cụ thể khác, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế HIV nucleotit của transcriptaza ngược, và hợp chất ức chế HIV proteaza. Theo phương án nữa, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng

của nó, được kết hợp với chất ức chế HIV nucleotit của transcriptaza ngược, chất ức chế HIV không nucleosit của transcriptaza ngược, và hợp chất ức chế HIV proteaza. Theo phương án bổ sung, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế HIV nucleotit của transcriptaza ngược, chất ức chế HIV không nucleosit của transcriptaza ngược, và chất tăng cường được động học.

Theo các phương án nhất định, khi hợp chất được bộc lộ ở đây được kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung như được mô tả ở đây, các thành phần của chế phẩm được dùng ở chế độ trị liệu đồng thời hoặc lần lượt. Khi dùng lần lượt, hỗn hợp này có thể được dùng theo hai hoặc nhiều cách dùng.

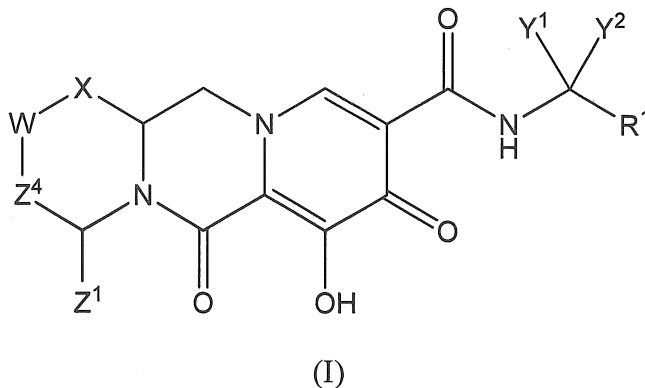
Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ ở đây được kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung ở dạng liều đơn vị để dùng đồng thời cho người bệnh, ví dụ ở dạng liều rắn để dùng qua đường miệng.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ ở đây được dùng với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung. Việc dùng đồng thời hợp chất được bộc lộ ở đây với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung thường đề cập đến việc dùng đồng thời hoặc lần lượt hợp chất được bộc lộ ở đây và một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, sao cho lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất được bộc lộ ở đây và một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung đều có mặt trong cơ thể người bệnh.

Việc dùng đồng thời bao gồm việc dùng liều đơn vị của các hợp chất được bộc lộ ở đây trước hoặc sau khi dùng liều đơn vị của một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, ví dụ, dùng hợp chất được bộc lộ ở đây theo giây, phút, hoặc giờ dùng một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung. Ví dụ, theo một số phương án, liều đơn vị của hợp chất được bộc lộ ở đây được dùng đầu tiên, sau vài giây hoặc phút dùng liều đơn vị của một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung. Theo cách khác, theo các phương án khác, liều đơn vị của một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được dùng đầu tiên, sau đó dùng liều đơn vị của hợp chất được bộc lộ ở đây trong vài giây hoặc phút. Theo một số phương án, liều đơn vị của hợp chất được bộc lộ ở đây được dùng đầu tiên, sau đó, sau khoảng thời gian tính theo giờ (ví dụ, 1-12 giờ), dùng liều đơn vị của một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung. Theo các phương án khác, liều đơn vị của một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được dùng đầu tiên, sau đó,

sau khoảng thời gian tính theo giờ (ví dụ, 1-12 giờ), dùng liều đơn vị của hợp chất được bộc lộ ở đây.

Phần Ví dụ sau minh họa các phương pháp khác nhau tạo ra các hợp chất theo sáng chế, *nghĩa là*, hợp chất có công thức (I):



Trong đó R^1 , X, W, Y^1 , Y^2 , Z^1 , Z^2 , hoặc Z^4 như được xác định ở trên. Được hiểu là chuyên gia trong lĩnh vực này có thể tạo ra các hợp chất này bằng các phương pháp tương tự hoặc bằng cách kết hợp các phương pháp khác đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực này. Cũng được hiểu là chuyên gia trong lĩnh vực này có thể tạo ra, theo cách tương tự như được mô tả dưới đây, các hợp chất có công thức (I) khác không được minh họa cụ thể dưới đây bằng cách sử dụng các thành phần ban đầu thích hợp và làm biến đổi các thông số tổng hợp khi cần. Nói chung, các thành phần ban đầu có thể thu được từ các nguồn như Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, và Flochem USA, v.v.. hoặc được tổng hợp theo các nguồn đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)) hoặc được điều chế như được mô tả ở đây.

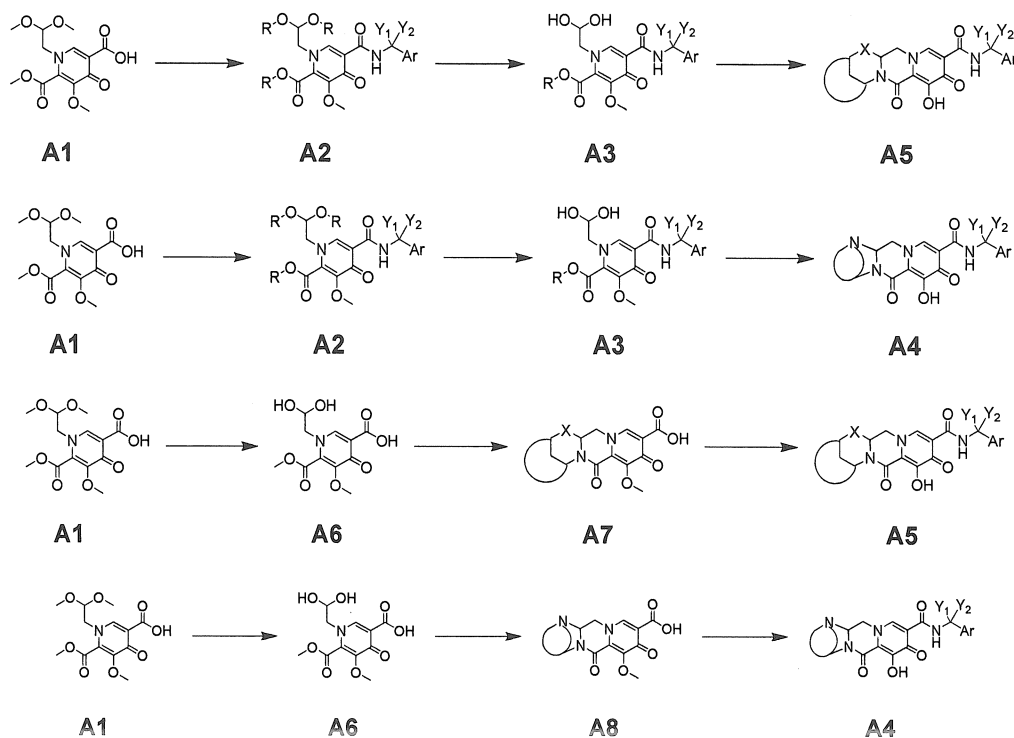
Phần Ví dụ sau được đề xuất nhằm mục đích minh họa sáng chế mà không làm giới hạn sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các sơ đồ tổng hợp chung

Các sơ đồ 1–3 được đề xuất ở dạng các phương án khác của sáng chế và minh họa các phương pháp chung được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (I) và có thể được sử dụng để điều chế hợp chất bổ sung có công thức (I).

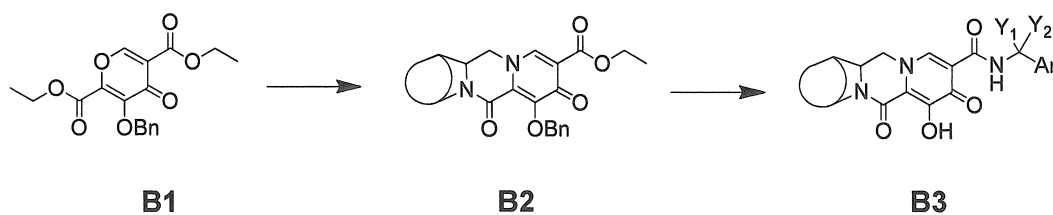
Sơ đồ 1



A1 có thể được chuyển hóa thành amit **A2** bằng amin thích hợp và chất phản ứng ghép đôi như HATU hoặc EDCI. **A2** có thể được chuyển hóa thành **A3** bằng axit mạnh như axit metansulfonic. **A3** có thể được chuyển hóa thành **A5** hoặc **A4** bằng cách gia nhiệt bằng diamin vòng hoặc rượu amino vòng thích hợp tiếp đó khử bảo vệ metyl bằng chất phản ứng như magie bromua.

Theo cách khác, **A1** có thể được chuyển hóa thành **A6** bằng cách xử lý bằng axit mạnh như axit metansulfonic. **A6** có thể được ngưng tụ bằng diamin vòng hoặc rượu amino vòng thích hợp tiếp đó khử bảo vệ metyl bằng chất phản ứng như magie bromua tạo thành **A7** hoặc **A8** tương ứng. **A7** hoặc **A8** có thể được chuyển hóa thành amit **A5** và **A4** bằng cách xử lý bằng amin thích hợp và chất phản ứng ghép đôi như HATU hoặc EDCI tiếp đó khử bảo vệ metyl bằng chất phản ứng như magie bromua.

Sơ đồ 2



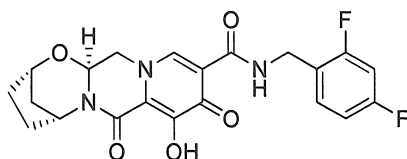
B1 (như được mô tả trong WO2012/018065) được ngưng tụ bằng diamin trong điều kiện hồi lưu tạo ra **B2**. **B2** được thủy phân và ghép đôi với amin bằng phương pháp tạo ra amit tạo ra sản phẩm **B3** khi loại bỏ nhóm bảo vệ benzyl.

Các hợp chất đặc trưng

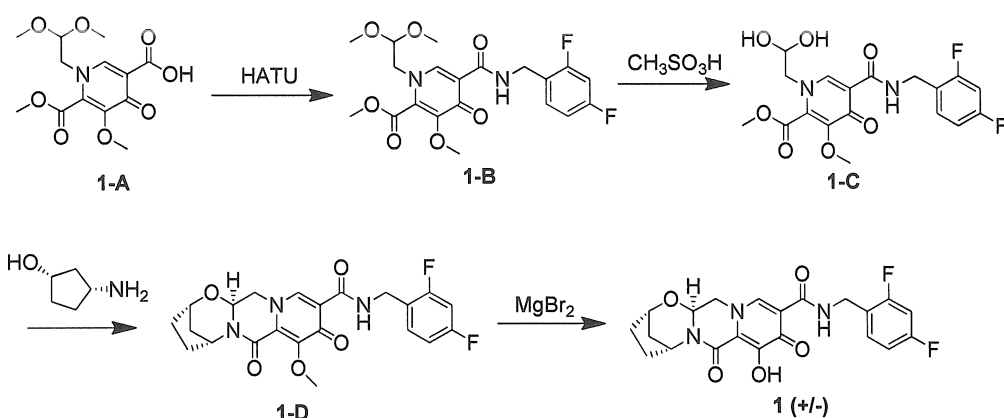
Ví dụ 1

Điều chế hợp chất 1

N-(2,4-diflobenzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



1 (+/-)



Bước 1

Làm bay hơi axit 1-(2,2-dimetoxyetyl)-5-metoxy-6-(metoxycarbonyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic (**1-A**, 0,300 g, 0,95 mmol), được điều chế như được mô tả trong WO2011/119566 A1, một lần ra khỏi toluen khan, tạo huyền phù trong axetonitril (4 mL) và được xử lý bằng N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,329 mL, 1,90 mmol), 2,4-diflobenzylamin (0,125 mL, 1,05 mmol) và HATU (0,433 g, 1,14 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (10 đến 60% etyl axetat:diclometan) tạo ra hợp chất metyl 5-(2,4-diflobenzylcarbamoyl)-1-(2,2-dimetoxyetyl)-3-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-

carboxylat, **1-B**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,28 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,42 (dd, $J = 15,4, 8,6$ Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,52 (m, 3H), 4,22 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,29 (d, 6H). **LCMS-ESI $^+$** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 441,15; tìm thấy: 441,2.

Bước 2

Xử lý metyl 5-(2,4-diflobenzylcarbamoyl)-1-(2,2-dimetoxyetyl)-3-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat (**1-B**, 0,106 g, 0,24 mmol) trong axetonitril (0,9 mL) và axit axetic (0,1 mL) bằng axit metansulfonic (0,005 mL, 0,072 mmol), được đun kín bằng nắp màu vàng, và gia nhiệt đến 70°C . Sau 16 giờ, làm lạnh hỗn hợp tạo ra dung dịch thô chứa metyl 5-(2,4-diflobenzylcarbamoyl)-1-(2,2-dihydroxyetyl)-3-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat, **1-C**. **LCMS-ESI $^+$** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 413,12; tìm thấy: 413,1.

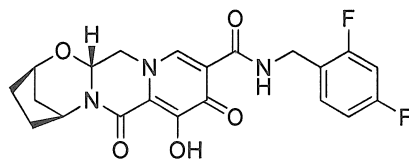
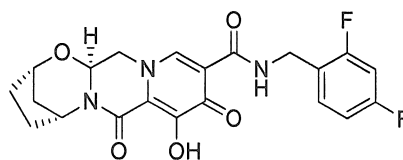
Các bước 3 và 4

Xử lý metyl 5-(2,4-diflobenzylcarbamoyl)-1-(2,2-dihydroxyetyl)-3-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat (**1-C**, 0,65 mL hỗn hợp thô từ bước trước, 0,17 mmol) bằng axetonitril (0,65 mL) và *cis*-3-aminocyclopentanol (0,06 mL). Làm kín hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt đến 90°C . Sau 30 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng và thêm magie bromua (0,063 g, 0,34 mmol) vào. Làm kín lại hỗn hợp và gia nhiệt đến 50°C . Sau 10 phút, tách hỗn hợp phản ứng giữa diclometan và axit clohydric (0,2M trong nước). Loại bỏ lớp hữu cơ và chiết lại lớp trong nước bằng diclormetan. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế HPLC điều chế (30-70% axetonitril:nước, 0,1% TFA) tạo ra hợp chất **1** làm hỗn hợp racemic. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,45 (br s, 1H), 10,35 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,37 (dd, $J = 15,4, 8,6$ Hz, 1H), 7,23 (dt, $J = 2,5, 9,9$ Hz, 1H), 7,05 (dt, $J = 2,2, 8,7$ Hz, 1H), 5,43 (dd, $J = 9,6, 4,0$ Hz, 1H), 5,09 (br s, 1H), 4,68 (dd, $J = 13,2, 4,0$ Hz, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,02 (dd, $J = 12,6, 9,4$ Hz), 1,93 (br s, 4H), 1,83 (d, $J = 12,0$ Hz), 1,57 (dt, $J = 12,2, 3,2$ Hz). **LCMS-ESI $^+$** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 432,14; tìm thấy: 432,2.

Các ví dụ 2 và 3

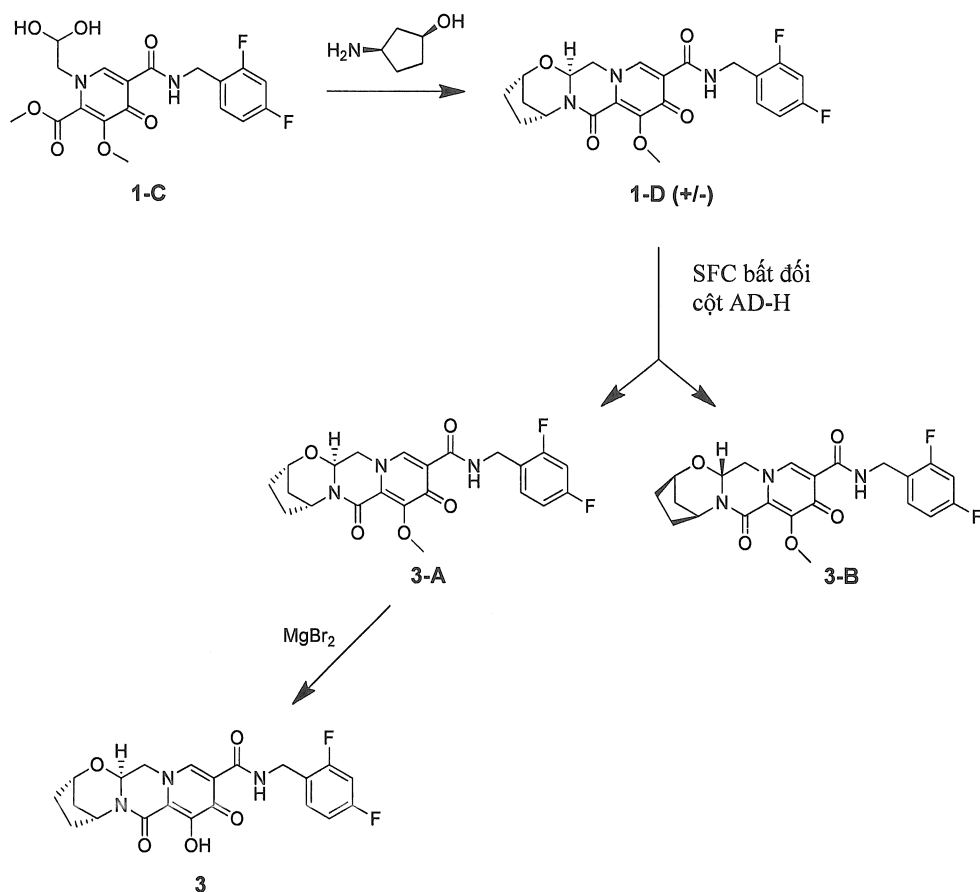
Điều chế các hợp chất **2** và **3**

(2R,5S,13aR)-N-(2,4-diflobenzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit (**2**) và
(2S,5R,13aS)-N-(2,4-diflobenzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit (**3**)

**2****3**

Tách hợp chất **1** (16 mg) bằng HPLC bất đối sử dụng Chiralpak AS-H với 100% ethanol làm chất rửa giải tạo ra các hợp chất **2** và **3** ở dạng được làm giàu đối ảnh. Đối với hợp chất **2**: **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432,14; tìm thấy: 432,2, **HPLC bất đối** thời gian lưu = 4,50 phút (Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 1 mL/phút EtOH). Đối với hợp chất **3**: **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432,14; tìm thấy: 432,2, **HPLC bất đối** thời gian lưu = 6,84 phút (Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 1 mL/phút EtOH). **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,45 (br s, 1H), 10,35 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 15,2, 8,4 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (dt, *J* = 1,8 Hz, 8,7 Hz, 1H), 5,44 (dd, *J* = 9,6, 4,0 Hz), 5,09 (br s, 1H), 4,68 (dd, *J* = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,02 (dd, *J* = 12,6, 9,4 Hz, 1H), 1,93 (br s, 4H), 1,83 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,57 (m, 1H).

Theo cách khác, điều chế hợp chất **3** như sau:



Xử lý methyl 5-(2,4-diflobenzylcarbamoyl)-1-(2,2-dihydroxyetyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat (**1-C**, 1,2 mmol trong 5 mL của axetonitril:axit axetic tỷ lệ 9:1 chứa 0,026 mL axit metansulfonic) bằng axetonitril (5,0 mL) và *cis*-3-aminocyclopentanol (0,24 g, 2,4 mmol). Làm kín hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt đến 90°C. Sau 30 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng, xử lý bằng kali carbonat (0,332 g, 2,4 mmol), làm kín và gia nhiệt lại đến 90°C. Sau 15 phút, làm lạnh hỗn hợp và phân tách giữa diclometan và axit clohydric (0,2M trong nước). Loại bỏ lớp hữu cơ và chiết lại dung dịch chứa nước bằng diclometan. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua natri sulfat (khan), lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột nhanh (0-8% etanol (chứa 11% amoni hydroxit trong nước bão hòa) trong diclometan) tạo ra chất trung gian **1-D**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; tìm thấy: 446,2

Tách chất trung gian **1-D** (270 mg) bằng SFC bất đối trên cột 50 mm Chiralpak AD-H sử dụng 50% (1:1 metanol:axetonitril) trong cacbon dioxit siêu tới hạn làm chất rửa giải tạo ra các chất trung gian **3-A** (đỉnh rửa giải thứ nhất) và **3-B** (đỉnh rửa giải thứ hai) ở dạng được làm giàu đối ảnh. Đối với **3-A**: **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán

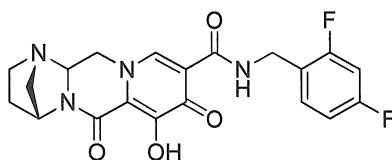
đôi với $C_{22}H_{22}F_2N_3O_5$: 446,15; tìm thấy: 446,2. Đối với **3-B**: LCMS-ESI⁺ (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{22}H_{22}F_2N_3O_5$: 446,15; tìm thấy: 446,2.

Xử lý từng phần chất trung gian **3-A** (0,110 g, 0,247 mmol) trong axetonitril (5 mL) bằng magie bromua (0,091 g, 0,494 mmol), làm kín và gia nhiệt đến 50°C. Sau 10 phút làm lạnh hỗn hợp và phân tách giữa diclometan và axit clohydric (0,2M trong nước). Tách lớp hữu cơ và chiết lại phần trong nước bằng diclometan. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế HPLC điều chế (30-70% axetonitril:nước, 0,1% TFA) tạo ra hợp chất **3** ở dạng được làm giàu đối ảnh. HPLC bất đối thời gian lưu = 6,51 phút (Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 1 mL/phút EtOH). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{21}H_{20}F_2N_3O_5$: 432,14; tìm thấy: 432,2. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,45 (br s, 1H), 10,35 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,37 (dd, $J = 15,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (dt, $J = 1,8$ Hz, 8,7 Hz, 1H), 5,44 (dd, $J = 9,6, 4,0$ Hz), 5,09 (br s, 1H), 4,68 (dd, $J = 12,8, 4,0$ Hz, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,02 (dd, $J = 12,6, 9,4$ Hz, 1H), 1,93 (br s, 4H), 1,83 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,57 (m, 1H).

Ví dụ 4

Điều chế hợp chất 4

(1S,4R)-N-(2,4-diflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-1,4-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit



4

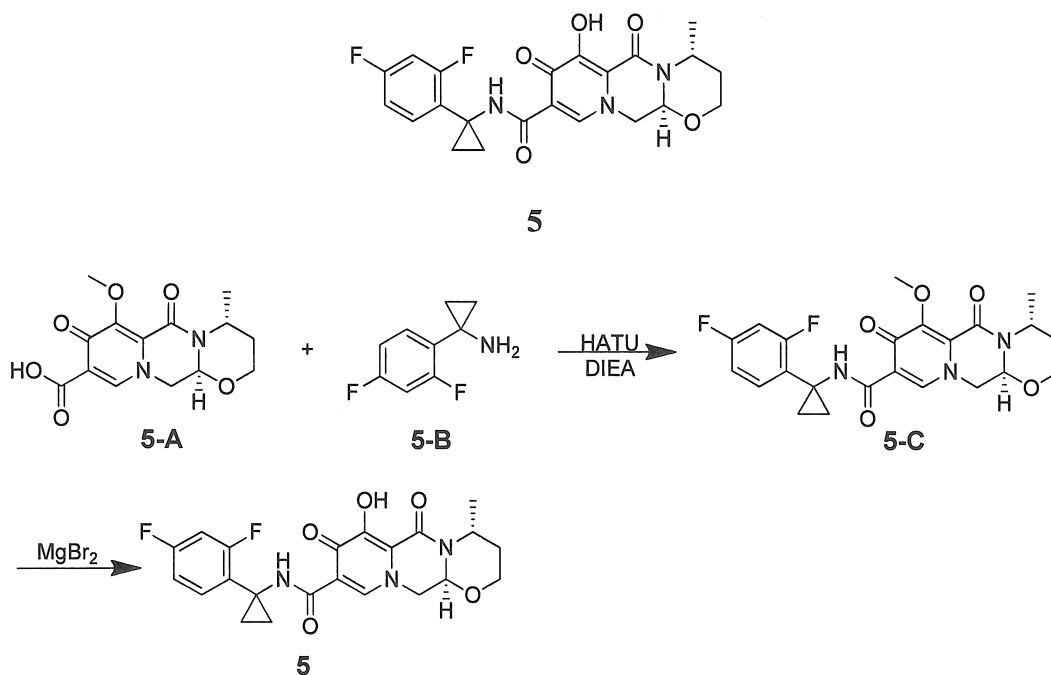
Xử lý methyl 5-(2,4-diflobenzylcarbamoyl)-1-(2,2-dihydroxyetyl)-3-metoxo-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat (**1-C**, 0,12 mmol trong 0,53 mL của axetonitril:axit axetic tỷ lệ 9:1 chứa 0,002 mL axit metansulfonic) bằng axetonitril sau đó là (R)-pyrrolidin-3-amin (0,032 mL, 0,36 mmol). Đậy nắp hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt đến 90°C trong 5,5 giờ. Sau khi làm lạnh, phân tách hỗn hợp giữa diclometan và natri bicarbonat (1M trong nước). Tách lớp hữu cơ và chiết lại phần trong nước bằng etyl axetat. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua natri sulfat (khan), lọc và cô đặc. Hòa tan

phần còn lại trong axetonitril (1 mL), xử lý bằng magie bromua (0,022 g, 0,12 mmol), đậy nắp và gia nhiệt đến 50°C trong 10 phút. Sau khi làm lạnh phân tách hỗn hợp giữa diclometan và amoni clorua (bão hòa). Tách lớp hữu cơ và chiết lại phần trong nước bằng diclometan. Điều chỉnh lớp trong nước đến độ pH = 1 bằng HCl (trong nước) và chiết lại bằng diclometan. Điều chỉnh dung dịch trong nước đến độ pH = 3 bằng NaOH (trong nước) và chiết lại bằng diclometan. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua natri sulfat, lọc, và cô đặc. Tinh chế HPLC điều chế (10-55% axetonitril:nước, 0,1% TFA) tạo ra hợp chất **4**. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8,42 (s, 1H), 7,42, (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,99 – 6,90 (m, 2H), 5,07 (br s, 1H), 4,73 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,51 (br d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,07 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,4- 3,0 (m, 3H), 2,76 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,15-2,0 (m, 1H), 1,9-1,8 (m, 1H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₀H₁₉F₂N₄O₄: 417,14; tìm thấy: 417,2.

Ví dụ 5

Điều chế hợp chất 5

(4R,12aS)-N-(1-(2,4-diflophenyl)xyclopropyl)-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-d]pyrido[1,2-a]pyrazin-9-carboxamit



Bước 1

Điều chế axit (4R,12aS)-7-metoxi-4-metyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-d]pyrido[1,2-a]pyrazin-9-carboxylic (chất trung gian **5-A**) theo cách tương tự với axit (3S,11aR)-6-metoxi-3-metyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydrooxazolo[3,2-d]pyrido[1,2-a]pyrazin-8-carboxylic như được mô tả trong WO2011/119566, thay thế (R)-3-aminobutan-1-ol cho (S)-2-aminopropan-1-ol. WO2011/119566 được kết hợp ở đây để tham khảo đến toàn bộ tài liệu này. Khuấy huyền phù của chất trung gian **5-A** (24,8 mg, 0,080 mmol), 1-(2,4-diflophenyl)xyclopropanamin muối HCl (**5-B**, 21,9 mg, 0,107 mmol), và HATU (48 mg, 0,126 mmol) trong CH₂Cl₂ (2 mL) ở nhiệt độ môi trường khi thêm N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,1 mL, 0,574 mmol) vào. Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat trước khi rửa bằng 10% dung dịch axit xitric trong nước (x1) và dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa (x1). Sau khi chiết các phân đoạn trong nước bằng etyl axetat (x1), gom các phân đoạn hữu cơ, làm khô (MgSO₄), và cô đặc. Tinh chế phân còn lại bằng CombiFlash (cột 12 g) sử dụng hexan, etyl axetat, và 20% metanol trong etyl axetat thu được (4R,12aS)-N-(1-(2,4-diflophenyl)xyclopropyl)-7-metoxi-4-metyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-d]pyrido[1,2-a]pyrazin-9-carboxamit, chất trung gian **5-C**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₃H₂₄F₂N₃O₅: 460,17; tìm thấy 460,2.

Bước 2

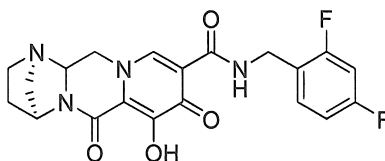
Khuấy huyền phù chứa chất trung gian **5-C** (39 mg, 0,080 mmol) và magie bromua (42 mg, 0,2282 mmol) trong axetonitril (2 mL) ở 50°C. Sau 1 giờ, khuấy hỗn hợp phản ứng ở bể 0°C khi thêm HCl 1N (2 mL) vào. Sau khi pha loãng hỗn hợp thu được bằng nước (~20 mL), chiết sản phẩm bằng diclometan (x3) và làm khô các phần chiết kết hợp (MgSO₄) và cô đặc. Tinh chế phân còn lại bằng HPLC điều chế thu được (4R,12aS)-N-(1-(2,4-diflophenyl)xyclopropyl)-7-hydroxy-4-metyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-d]pyrido[1,2-a]pyrazin-9-carboxamit, hợp chất **5**, ở dạng muối TFA. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,72 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,71-6,81 (m, 2H), 5,23 (dd, J = 5,6 và 4,4 Hz, 1H), 4,98 (br quint, J = ~6,5 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 13,6 và 4,4 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 13,6 và 5,6 Hz, 1H), 4,00-4,06 (m, 2H), 2,16-2,25 (m, 1H), 1,55 (br dd, J = 13,8 và 1,8 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H),

1,22-1,31 (m, 4H). ^{19}F NMR (376.1 MHz, CDCl_3) δ -76,38 (s, 3F), -111,69 ~ -111,645 (m, 2F). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 446,15; tìm thấy: 446,2.

Ví dụ 6

Điều chế hợp chất 6

(1R,4S)-N-(2,4-diflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-1,4-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carboxamit



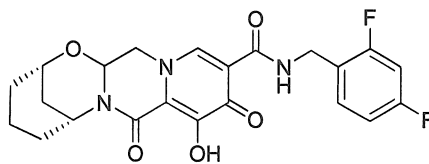
6

Tạo huyền phù methyl 5-(2,4-diflobenzylcarbamoyl)-1-(2,2-dihydroxyetyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat (1-C, 0,100 g, 0,243 mmol), (S)-pyrrolidin-3-amin (0,043 mL, 0,485 mmol) và kali carbonat (0,067 g, 0,485 mmol) trong axetonitril (1,9 mL) và axit axetic (0,1 mL) và gia nhiệt đến 90°C trong 1,5 giờ. Sau khi làm lạnh, xử lý hỗn hợp bằng magie bromua (0,090 g) và gia nhiệt đến 50°C trong 30 phút. Sau khi làm lạnh, phân tách hỗn hợp giữa diclometan và HCl 0,2M. Tách lớp hữu cơ và chiết lại phần trong nước bằng diclometan. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua natri sulfat (khan), lọc và cô đặc. Tinh chế HPLC điều chế (25-50% axetonitril:nước, 0,1% TFA) tạo ra hợp chất 6. ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,33 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,48 – 7,32 (m, 1H), 7,31 – 7,15 (m, 1H), 7,14 – 6,97 (m, 1H), 4,86 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,62 – 4,54 (m, 1H), 4,52 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,01 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 2,99 – 2,76 (m, 3H), 1,96 – 1,81 (m, 1H), 1,71 – 1,53 (m, 1H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$: 417,14; tìm thấy: 417,2.

Ví dụ 7

Điều chế hợp chất 7

(2S,6R)-N-(2,4-diflobenzyl)-9-hydroxy-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10,14,14a-octahydro-2H-2,6-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazocin-11-carboxamit



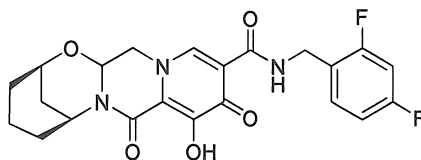
7

Tạo huyền phù methyl 5-(2,4-diflobenzylcarbamoyl)-1-(2,2-dihydroxyetyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat (**1-C**, 0,050 g, 0,121 mmol), (1S,3R)-3-aminoxyclohexanol (0,028 g, 0,243 mmol) và kali carbonat (0,034 g, 0,243 mmol) trong axetonitril (0,95 mL) và gia nhiệt đến 90°C trong 0,5 giờ. Sau khi làm lạnh, thêm axit axetic (0,050 mL) vào và gia nhiệt lại hỗn hợp đến 90°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh xử lý hỗn hợp bằng magie bromua (0,044 g) và gia nhiệt đến 50°C trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh, thêm phần magie bromua thứ hai (0,044 g) vào và gia nhiệt lại hỗn hợp đến 50°C trong 15 phút. Sau khi làm lạnh, phân tách hỗn hợp giữa diclometan và HCl 0,2M. Tách lớp hữu cơ và chiết lại phần trong nước bằng diclometan. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua natri sulfat (khan), lọc và cô đặc. Tinh chế HPLC điều chế (40-80% axetonitril:nước, 0,1% TFA) tạo ra hợp chất **7**. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,40 (s, 1H), 10,36 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,48 – 7,29 (m, 1H), 7,31 – 7,13 (m, 1H), 7,13 – 6,97 (m, 1H), 5,56 (dd, *J* = 10,0, 4,1 Hz, 1H), 4,70 (dd, *J* = 12,7, 4,1 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,40 – 4,29 (m, 2H), 4,06 (dd, *J* = 12,5, 10,2 Hz, 1H), 2,46 – 2,36 (m, 1H), 1,98 – 1,63 (m, 4H), 1,57 – 1,30 (m, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; tìm thấy: 446,2.

Ví dụ 8

Điều chế hợp chất **8**

(2R,6S)-N-(2,4-diflobenzyl)-9-hydroxy-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10,14,14a-octahydro-2H-2,6-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazocin-11-carboxamit



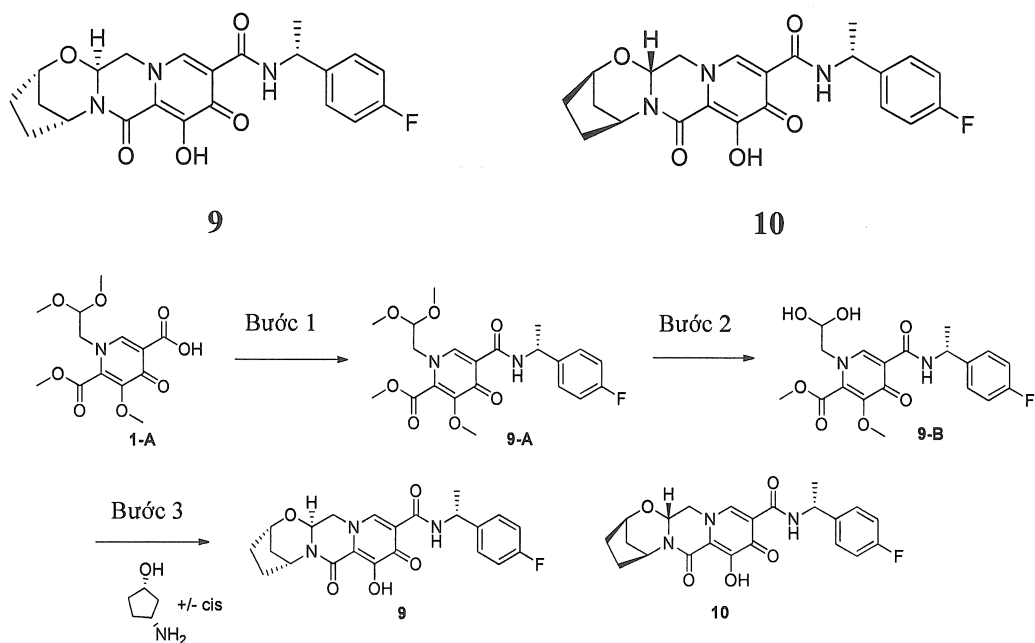
8

Điều chế hợp chất **8** theo cách tương tự như hợp chất **7** sử dụng (1R,3S)-3-aminoxyclohexanol thay cho (1S,3R)-3-aminoxyclohexanol. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,40 (s, 1H), 10,36 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,48 – 7,30 (m, 1H), 7,23 (td, $J = 10,6, 2,7$ Hz, 1H), 7,05 (td, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 5,56 (dd, $J = 10,1, 4,1$ Hz, 1H), 4,70 (dd, $J = 12,8, 3,9$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,39 – 4,27 (m, 2H), 4,06 (dd, $J = 12,6, 10,0$ Hz, 1H), 2,47 – 2,35 (m, 1H), 2,00 – 1,64 (m, 4H), 1,58 – 1,30 (m, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 446,15; tìm thấy: 446,2.

Các ví dụ 9 và 10

Điều chế các hợp chất 9 và 10

(2S,5R,13aS)-N-((R)-1-(4-flophenyl)etyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit **9** và (2R,5S,13aR)-N-((R)-1-(4-flophenyl)etyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit **10**



Bước 1

Tạo huyền phù axit 1-(2,2-dimetoxyetyl)-5-metoxy-6-(metoxycarbonyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic (**1-A**, 0,500 g, 1,59 mmol), trong axetonitril (6 mL) và được xử lý bằng N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,550 mL, 3,17 mmol), (R)-1-(4-

flophenyl)etanamin (0,242 mg, 1,74 mmol) và HATU (0,661 g, 1,74 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ và phân tách giữa ethyl axetat và nước. Tách lớp hữu cơ và rửa bằng HCl (10% trong nước), natri bicarbonat (1M trong nước), làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc tạo ra (R)-metyl 1-(2,2-dimethoxyethyl)-5-(1-(4-flophenyl)ethylcarbamoyl)-3-methoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế: **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₂₆N₂O₇: 437,17; tìm thấy: 437,1.

Bước 2

Tạo huyền phù (R)-metyl 1-(2,2-dimethoxyethyl)-5-(1-(4-flophenyl)ethylcarbamoyl)-3-methoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat trong axetonitril (5,7 mL) và axit axetic (0,6 mL) và được xử lý bằng axit metan sulfonic (0,031 mL, 0,477 mmol). Đậy nắp hỗn hợp và gia nhiệt đến 75°C. Sau 7 giờ, làm lạnh hỗn hợp và sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế: **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₉H₂₂N₂O₇: 409,14; tìm thấy: 409,0.

Bước 3

Pha loãng (R)-metyl 1-(2,2-dihydroxyethyl)-5-(1-(4-flophenyl)ethylcarbamoyl)-3-methoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat (3,6 mL hỗn hợp thô từ Bước 2, 0,8 mmol) bằng axetonitril (3,6 mL) và được xử lý bằng *cis*-3-aminocyclopentanol, muối HCl (0,219 g, 1,6 mmol) và kali carbonat (0,276 g, 2,0 mmol). Đậy nắp hỗn hợp và gia nhiệt đến 90°C. Sau 20 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng và phân tách giữa diclometan và HCl (0,2M trong nước). Tách các lớp và chiết lại lớp trong nước bằng diclometan. Xử lý các lớp hữu cơ kết hợp bằng lượng nhỏ axetonitril, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc.

Tạo huyền phù phần còn lại trong axetonitril (4 mL) và được xử lý bằng magie bromua (0,177 g). Đậy nắp hỗn hợp và gia nhiệt đến 50°C. Sau 10 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng và phân tách giữa diclometan và HCl (0,2M trong nước). Tách các lớp và chiết lại lớp trong nước bằng diclometan. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (0-8% etanol:DCM) tạo ra hỗn hợp đồng phân không đối quang chứa **9** và **10** mong muốn.

Tách hỗn hợp bằng HPLC bất đối sử dụng Chiralpak AD-H với 100% etanol làm chất rửa giải tạo ra các hợp chất **9** và **10** ở dạng được làm giàu đối ảnh:

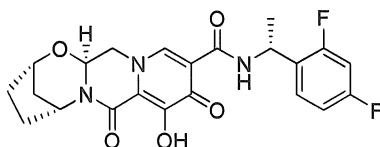
Đối với hợp chất **9**: **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{22}H_{23}FN_3O_5$: 428,16; tìm thấy: 428,1. **HPLC bất đối** thời gian lưu = 10,177 phút (Chiralpak AD-H, 150 x 4,6 mm, 1 mL/phút EtOH). **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,45 (s, 1H), 10,45 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,6, 5,6$ Hz, 2H), 7,15 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,44 (dd, $J = 9,5, 4,2$ Hz, 1H), 5,17 – 5,04 (m, 2H), 4,73 – 4,62 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,00 (dd, $J = 12,7, 9,5$ Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 1,56 (dt, $J = 12,1, 3,4$ Hz, 1H), 1,44 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Đối với hợp chất **10**: **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{22}H_{23}FN_3O_5$: 428,16; tìm thấy: 428,1. **HPLC bất đối** thời gian lưu = 14,061 phút (Chiralpak AD-H, 150 x 4,6 mm, 1 mL/phút EtOH). **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 10,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,6, 5,6$ Hz, 2H), 7,15 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,42 (dd, $J = 9,6, 4,1$ Hz, 1H), 5,18 – 5,02 (m, 2H), 4,67 (dd, $J = 12,8, 4,2$ Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (dd, $J = 12,7, 9,6$ Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,57 (dt, $J = 13,0, 3,5$ Hz, 1H), 1,44 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

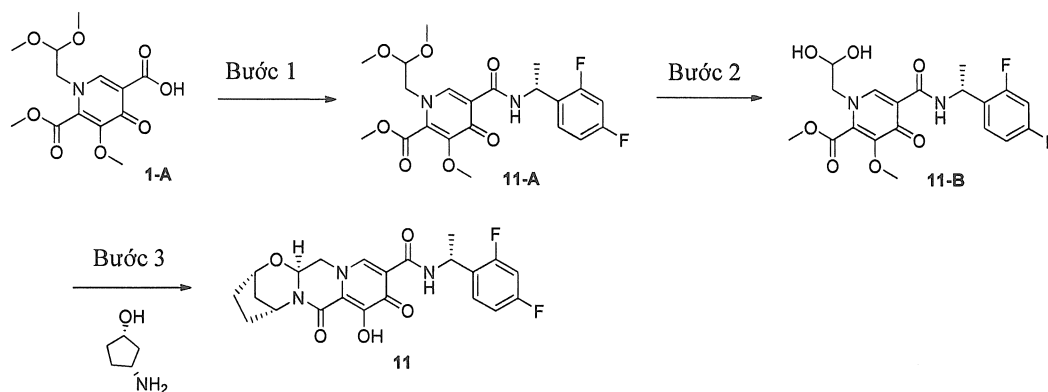
Ví dụ 11

Điều chế hợp chất 11

(2S,5R,13aS)-N-((R)-1-(2,4-diflophenyl)ethyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



11



Bước 1

Tạo huyền phù axit 1-(2,2-dimethoxyetyl)-5-methoxy-6-(methoxycarbonyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic (1-A, 0,315 g, 1,00 mmol), trong axetonitril (4 mL) và được xử lý bằng N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,348 mL, 2,00 mmol), (R)-1-(2,4-diflophenyl)etanamin muối HCl (0,213 mg, 1,10 mmol) và HATU (0,418 g, 1,10 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ và phân tách giữa diclometan và HCl (10% trong nước). Tách lớp hữu cơ và rửa natri bicarbonat (1M trong nước), làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc tạo ra (R)-metyl 5-(1-(2,4-diflophenyl)etylcarbamoyl)-1-(2,2-dimethoxyetyl)-3-methoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₂₅F₂N₂O₇: 455.16; tìm thấy: 455.1.

Bước 2

Tạo huyền phù (R)-metyl 5-(1-(2,4-diflophenyl)etylcarbamoyl)-1-(2,2-dimethoxyetyl)-3-methoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat trong axetonitril (3,6 mL) và axit axetic (0.4 mL) và được xử lý bằng axit metan sulfonic (0,020 mL). Đậy nắp hỗn hợp và gia nhiệt đến 75°C. Sau 16 giờ, làm lạnh hỗn hợp thô và sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₉H₂₁F₂N₂O₇: 427,13; tìm thấy: 427,1.

Bước 3

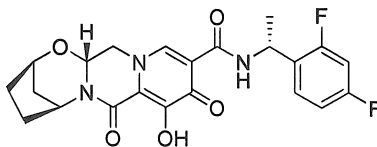
Pha loãng (R)-metyl 5-(1-(2,4-diflophenyl)etylcarbamoyl)-1-(2,2-dihydroxyetyl)-3-methoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat (một nửa hỗn hợp thô từ Bước 2, khoảng 0,5 mmol) bằng axetonitril (2,5 mL) và được xử lý bằng (1S,3R)-3-aminoxyclopentanol (0,110 g, 1,09 mmol) và kali carbonat (0,069 g, 0,50 mmol). Đậy

nắp hỗn hợp và gia nhiệt đến 90°C. Sau 15 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng và thêm magie bromua (0,184 g) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 50°C. Sau 10 phút, làm lạnh hỗn hợp và được xử lý bằng một phần magie bromua bổ sung (0,184 g). Gia nhiệt lại hỗn hợp phản ứng đến 50°C và khuấy trong 10 phút. Sau khi làm lạnh, phân tách hỗn hợp giữa diclometan và HCl (0,2M trong nước). Tách các lớp và chiết lại lớp trong nước bằng diclometan. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế HPLC điều chế (30-60% axetonitril:nước, 0,1% TFA) thu được hợp chất **11** mong muốn. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; tìm thấy: 446,1. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,46 (s, 1H), 10,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (q, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,29 – 7,12 (m, 1H), 7,13 – 6,93 (m, 1H), 5,44 (dd, *J* = 9,8, 4,2 Hz, 1H), 5,28 (p, *J* = 7,3, 6,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,66 (dd, *J* = 13,2, 4,3 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,99 (dd, *J* = 13,1, 9,6 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,56 (dt, *J* = 12,5, 2,9 Hz, 1H), 1,45 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ví dụ 12

Điều chế hợp chất **12**

(2R,5S,13aR)-N-((R)-1-(2,4-diflophenyl)ethyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



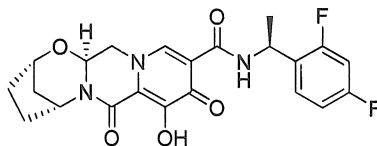
12

Điều chế hợp chất **12** theo cách tương tự như hợp chất **11** sử dụng (1R,3S)-3-aminocyclopentanol thay cho (1S,3R)-3-aminocyclopentanol. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,43 (s, 1H), 10,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 – 7,12 (m, 1H), 7,11 – 6,97 (m, 1H), 5,41 (dd, *J* = 10,0, 4,0 Hz, 1H), 5,35 – 5,20 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,65 (dd, *J* = 13,1, 3,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,01 (dd, *J* = 12,8, 9,5 Hz, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,83 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 1,61 – 1,51 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; tìm thấy: 446,1.

Ví dụ 13

Điều chế hợp chất 13

(2S,5R,13aS)-N-((S)-1-(2,4-diflophenyl)etyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



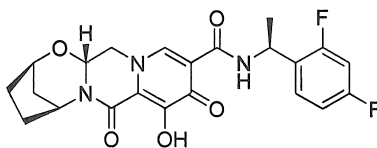
13

Điều chế hợp chất **13** theo cách tương tự như hợp chất **11** sử dụng (S)-1-(2,4-diflophenyl)etanamin thay cho (R)-1-(2,4-diflophenyl)etanamin, và chỉ sử dụng một phần magie bromua đơn lẻ (0,184 g). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,44 (s, 1H), 10,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,39 (q, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,32 – 7,14 (m, 1H), 7,05 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 9,5, 4,2 Hz, 1H), 5,29 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,65 (dd, *J* = 12,9, 4,3 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (dd, *J* = 12,6, 9,8 Hz, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,83 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,61 – 1,52 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; tìm thấy: 446,2.

Ví dụ 14

Điều chế hợp chất 14

(2R,5S,13aR)-N-((S)-1-(2,4-diflophenyl)etyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



14

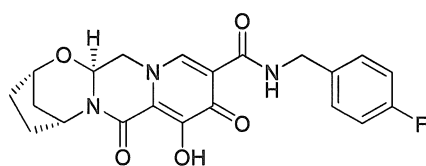
Điều chế hợp chất **14** theo cách tương tự như hợp chất **11** sử dụng (S)-1-(2,4-diflophenyl)etanamin thay cho (R)-1-(2,4-diflophenyl)etanamin và sử dụng (1R,3S)-3-aminocyclopentanol thay cho (1S,3R)-3-aminocyclopentanol. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,46 (s, 1H), 10,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (q, *J* = 8,6 Hz,

1H), 7,28 – 7,14 (m, 1H), 7,05 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,44 (dd, $J = 9,8, 3,8$ Hz, 1H), 5,28 (p, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,66 (dd, $J = 12,9, 4,0$ Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,99 (dd, $J = 12,5, 9,6$ Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,56 (dt, $J = 13,0, 3,3$ Hz, 1H), 1,45 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; tìm thấy: 446,1.

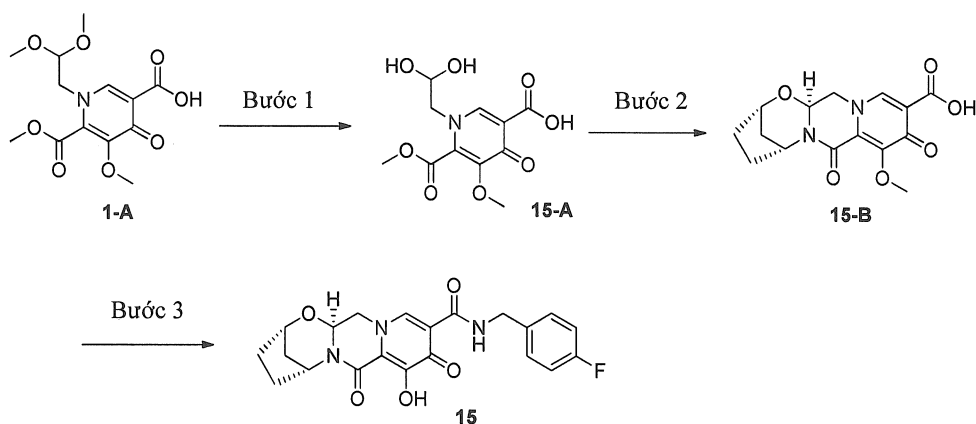
Ví dụ 15

Điều chế hợp chất 15

(2S,5R,13aS)-N-(4-flobenzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



15



Bước 1

Xử lý axit 1-(2,2-dimethoxyetyl)-5-methoxy-6-(methoxycarbonyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic (1-A, 3,15 g, 10,0 mmol), được tạo huyền phù trong axetonitril (36 mL) và axit axetic (4 mL) bằng axit metan sulfonic (0,195 mL). Gia nhiệt hỗn hợp đến 75°C. Sau 7 giờ, làm lạnh hỗn hợp thô và bảo quản ở -10°C trong ba ngày. Gia nhiệt lại hỗn hợp thô đến 75°C trong 2 giờ, làm lạnh sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với C₁₉H₂₁F₂N₂O₇: 288,07; tìm thấy: 288,1.

Bước 2

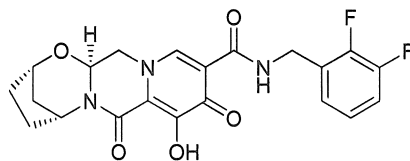
Kết hợp axit 1-(2,2-dihydroxyetyl)-5-metoxi-6-(metoxycarbonyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic (16,8 mL hỗn hợp thô từ Bước 1, khoảng 4 mmol) với (1S,3R)-3-aminocyclopentanol (0,809 g, 8 mmol), pha loãng bằng axetonitril (16,8 mL), và được xử lý bằng kali carbonat (0,553 g, 4 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 85°C, được khuấy trong 15 phút, làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 16 giờ nữa. Thêm HCl (50 mL, 0,2M trong nước) vào và chiết dung dịch màu vàng trong suốt ba lần bằng diclometan. Làm khô các phần hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và cô đặc thành chất rắn màu vàng. Tạo kết tủa nguyên liệu thô này từ diclometan/hexan tạo ra chất trung gian mong muốn **15-B** ở dạng bột màu be nhạt. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,72 (s, 1H), 5,42 (dd, *J* = 9,6, 4,1 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,72 (dd, *J* = 13,0, 3,7 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,09 (dd, *J* = 12,5, 9,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,62 – 1,47 (m, 1H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₅H₁₇N₂O₆: 321,11; tìm thấy: 321,2.

Bước 3

Tạo huyền phù chất trung gian **15-B** (0,040 g, 0,125 mmol) và (4-flophenyl)metanamin (0,017 g, 0,137 mmol) trong axetonitril (1 mL) và được xử lý bằng N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,033 mL, 0,187 mmol) và HATU (0,052 g, 0,137 mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút, xử lý hỗn hợp phản ứng bằng magie bromua (0,046 g, 0,25 mmol) và gia nhiệt đến 50°C. Sau 10 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng và được xử lý bằng HCl (2 mL, 10% trong nước). Sau vài phút, lọc kết tủa và rửa bằng HCl (10% trong nước) và nước. Tinh chế kết tủa bằng HPLC điều chế (20-65% axetonitril:nước, 0,1% TFA) tạo ra hợp chất **15** mong muốn. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,44 (s, 1H), 10,36 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 7,19 – 7,09 (m, 2H), 5,43 (dd, *J* = 9,6, 4,0 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,68 (dd, *J* = 12,8, 4,1 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,58 – 4,42 (m, 3H), 4,02 (dd, *J* = 12,7, 9,6 Hz, 1H), 1,92 (s, 5H), 1,83 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,56 (dt, *J* = 12,0, 3,4 Hz, 1H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₂₁FN₃O₅: 414,15; tìm thấy: 414,2.

Ví dụ 16**Điều chế hợp chất 16**

(2S,5R,13aS)-N-(2,3-diflobenzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



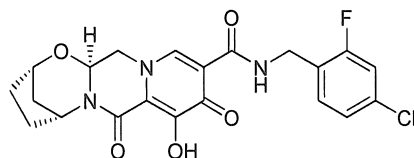
16

Điều chế hợp chất **16** theo cách tương tự như hợp chất **15** sử dụng (2,3-diflophenyl)metanamin thay cho (4-flophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,46 (s, 1H), 10,41 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,43 – 7,25 (m, 1H), 7,25 – 7,05 (m, 2H), 5,44 (dd, $J = 9,5, 3,9$ Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,68 (dd, $J = 12,8, 4,0$ Hz, 1H), 4,65 – 4,53 (m, 3H), 4,02 (dd, $J = 12,7, 9,8$ Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,57 (dt, $J = 11,5, 3,0$ Hz, 1H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 432,14; tìm thấy: 432,2.

Ví dụ 17

Điều chế hợp chất **17**

(2S,5R,13aS)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



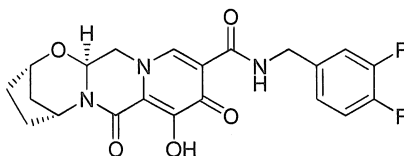
17

Điều chế hợp chất **17** theo cách tương tự như hợp chất **15** sử dụng (4-clo-2-flophenyl)metanamin thay cho (4-flophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,46 (s, 1H), 10,45 – 10,29 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,42 (dd, $J = 10,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 5,50 – 5,38 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,68 (dd, $J = 13,0, 4,0$ Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,02 (dd, $J = 12,8, 9,7$ Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,57 (dt, $J = 11,9, 3,4$ Hz, 1H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFN}_3\text{O}_5$: 448,11; tìm thấy: 448,2.

Ví dụ 18

Điều chế hợp chất 18

(2S,5R,13aS)-N-(3,4-diflobenzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



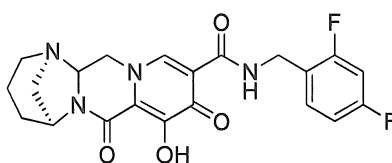
18

Điều chế hợp chất 18 theo cách tương tự như hợp chất 15 sử dụng (3,4-diflophenyl)metanamin thay cho (4-flophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,46 (s, 1H), 10,51 – 10,27 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,50 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,03 (m, 1H), 5,44 (dd, $J = 9,5, 3,6$ Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,75 – 4,63 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,57 – 4,44 (m, 2H), 4,02 (dd, $J = 12,6, 9,8$ Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,57 (dt, $J = 12,0, 3,4$ Hz, 1H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 432,14; tìm thấy: 432,2.

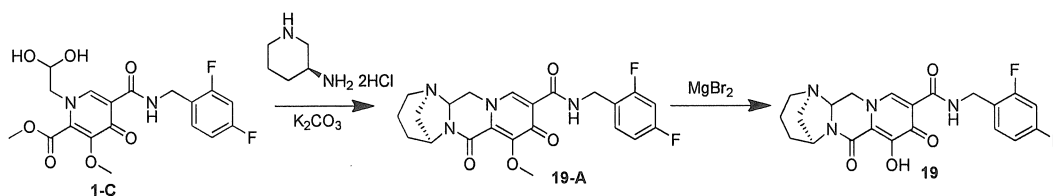
Ví dụ 19

Điều chế hợp chất 19

(1R,5S)-N-(2,4-diflobenzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-1,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a][1,3]diazepin-10-carboxamit



19

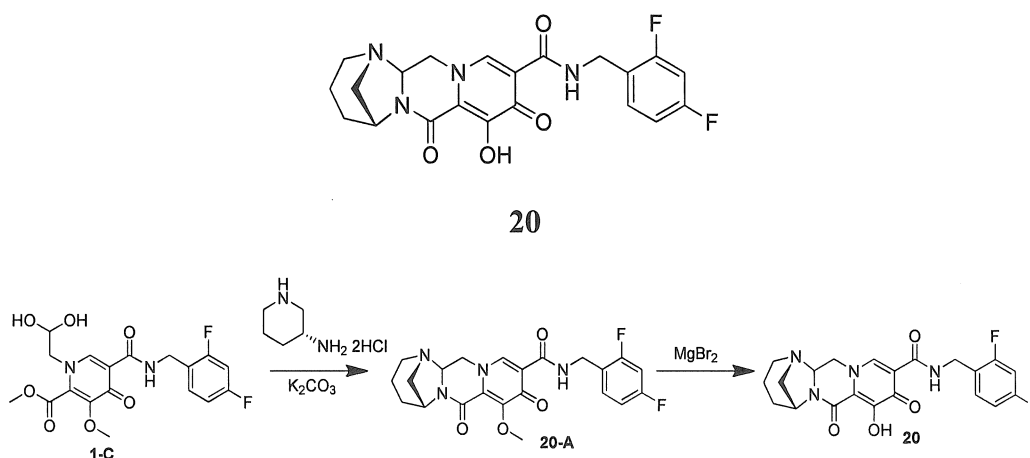


Các bước 1 và 2

Xử lý metyl 5-(2,4-diflobenzylcarbamoyl)-1-(2,2-dihydroxyetyl)-3-metox-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat (**1-C**, 97,5 mg, 0,236 mmol) bằng axetonitril (1,9 mL), axit axetic (0,1 mL), kali carbonat (145 mg, 1,05 mmol), và (S)-piperidin-3-amin dihydroclorua (82 mg, 0,472 mmol). Làm kín hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt đến 90°C. Sau 60 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng, phân tách giữa nước muối và diclometan. Chiết pha trong nước ba lần trong diclometan và gom các pha hữu cơ kết hợp, làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô đặc. Hòa tan sản phẩm thô trong axetonitril (2 mL) và thêm magie bromua (89,1 mg, 0,48 mmol) vào. Làm kín lại hỗn hợp và gia nhiệt đến 50°C. Sau 90 phút, dừng hỗn hợp phản ứng bằng ~5 mL HCl 0,2M (trong nước), điều chỉnh độ pH đến ~10, pha loãng bằng nước muối, và chiết ba lần trong DCM. Tinh chế HPLC (Axetonitril:nước, 0,1% TFA) tạo ra hợp chất **19**. ¹H-NMR (400 MHz, Cloform-d) δ 10,43 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 1H), 6,81 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 4,89 (dd, J = 11,6, 3,8 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,64 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,26 (dd, J = 12,6, 3,8 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 3,20 – 3,10 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,14 – 2,02 (m, 1H), 1,96 – 1,81 (m, 2H), 1,81 – 1,70 (m, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₂₀F₂N₄O₄: 431,15; tìm thấy: 431,2.

Ví dụ 20**Điều chế hợp chất 20**

(1S,5R)-N-(2,4-diflobenzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-1,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-a][1,3]diazepin-10-carboxamit

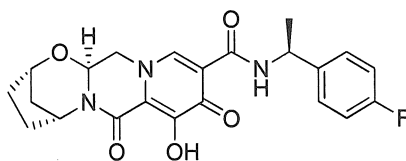
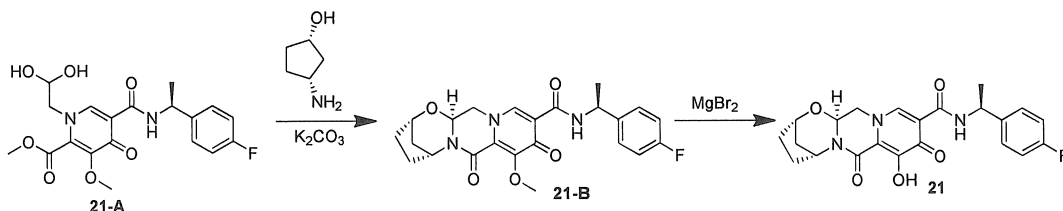


Các bước 1 và 2

Xử lý metyl 5-(2,4-diflobenzylcarbamoyl)-1-(2,2-dihydroxyetyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat (**1-C**, 103,3 mg, 0,25 mmol) bằng axetonitril (1,9 mL), axit axetic (0,1 mL), kali carbonat (159,8 mg, 1,16 mmol), và (R)-piperidin-3-amin dihydroclorua (90 mg, 0,52 mmol). Làm kín hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt đến 90°C. Sau 40 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng, phân tách giữa nước muối và diclometan. Chiết pha trong nước ba lần trong diclometan và gom các pha hữu cơ kết hợp, làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô đặc. Hòa tan sản phẩm thô trong axetonitril (2 mL) và thêm magie bromua (96,5 mg, 0,52 mmol) vào. Làm kín lại hỗn hợp và gia nhiệt đến 50°C. Sau 80 phút, dừng hỗn hợp phản ứng bằng ~5 mL HCl 0,2M (trong nước), điều chỉnh độ pH đến ~10, pha loãng bằng nước muối, và chiết ba lần trong DCM. Tinh chế HPLC (Axetonitril:nước, 0,1% TFA) tạo ra hợp chất **20**. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,35 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 1H), 7,05 (td, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 11,4, 3,5 Hz, 1H), 4,56 – 4,47 (m, 3H), 4,44 (s, 1H), 4,05 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,07 – 2,89 (m, 4H), 1,85 – 1,73 (m, 3H), 1,54 – 1,46 (m, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₂₀F₂N₄O₄: 431,15; tìm thấy: 431,2.

Ví dụ 21**Điều chế hợp chất 21**

(2S,5R,13aS)-N-((S)-1-(4-flophenyl)etyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit

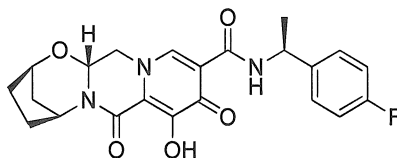
**21**

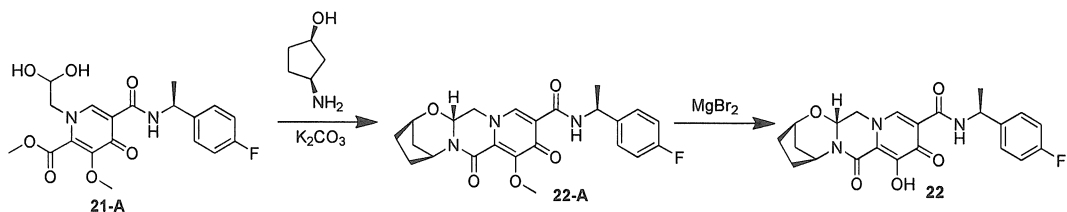
Các bước 1 và 2

Xử lý (S)-metyl 1-(2,2-dihydroxyetyl)-5-(1-(4-flophenyl)etylcarbamoyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat (**21-A**, 1 mL, dung dịch 0,23M trong 19:1 axetonitril:axit axetic, được điều chế ở dạng muối (R)-metyl 1-(2,2-dihydroxyetyl)-5-(1-(4-flophenyl)etylcarbamoyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat **9-A** từ Ví dụ 9 sử dụng (S)-1-(4-flophenyl)etanamin thay cho (R)-1-(4-flophenyl)etanamin) bằng (1S,3R)-3-aminocyclopentanol (62 mg, 0,61 mmol) và kali carbonat (34 mg, 0,25 mmol). Làm kín hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt đến 90°C. Sau 60 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng phân tách giữa nước muối và diclometan. Chiết pha trong nước ba lần trong diclometan và gom các pha hữu cơ kết hợp, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và cô đặc. Hòa tan sản phẩm thô trong axetonitril (2 mL) và thêm magie bromua (74 mg, 0,4 mmol) vào. Làm kín lại hỗn hợp và gia nhiệt đến 50°C. Sau 100 phút, dừng hỗn hợp phản ứng bằng HCl 02M (trong nước), pha loãng bằng nước muối, và chiết ba lần trong DCM. Tinh chế HPLC (axetonitril:nước, 0,1% TFA) tạo ra hợp chất **21**. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (br s, 1H), 10,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,42 (dd, J = 9,6, 4,2 Hz, 1H), 5,15 – 5,04 (m, 2H), 4,72 – 4,55 (m, 2H), 4,02 (dd, J = 12,7, 9,7 Hz, 1H), 1,97 – 1,89 (m, 4H), 1,82 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,56 (dt, J = 11,9, 3,3 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₂H₂₂FN₃O₅: 428,16; tìm thấy: 428,1.

Ví dụ 22**Điều chế hợp chất 22**

(2R,5S,13aR)-N-((S)-1-(4-flophenyl)etyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit

**22**



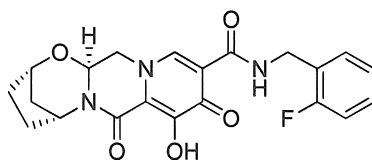
Các bước 1 và 2

Xử lý (S)-metyl 1-(2,2-dihydroxyetyl)-5-(1-(4-flophenyl)etylcarbamoyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat (**21-A**, 1 mL, dung dịch 0,23M trong 19:1 axetonitril:axit axetic) bằng (1R,3S)-3-aminoxyclopentanol (52 mg, 0,51 mmol) và kali carbonat (31 mg, 0,22 mmol). Làm kín hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt đến 90°C. Sau 60 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng phân tách giữa nước muối và diclometan. Chiết pha trong nước ba lần trong diclometan và gom các pha hữu cơ kết hợp, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và cô đặc. Hòa tan sản phẩm thô trong axetonitril (2 mL) và thêm magie bromua (91 mg, 0,49 mmol) vào. Làm kín lại hỗn hợp và gia nhiệt đến 50°C. Sau 100 phút, dừng hỗn hợp phản ứng bằng HCl 0,2M (trong nước), pha loãng bằng nước muối, và chiết ba lần trong DCM. Tinh chế HPLC (axetonitril:nước, 0,1% TFA) tạo ra hợp chất **22**. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (br s, 1H), 10,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,43 (dd, J = 9,6, 4,0 Hz, 1H), 5,15 – 5,06 (m, 2H), 4,66 (dd, J = 12,8, 3,9 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,99 (dd, J = 12,6, 9,5 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,82 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,56 (dt, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₂H₂₂FN₃O₅: 428,16; tìm thấy: 428,1.

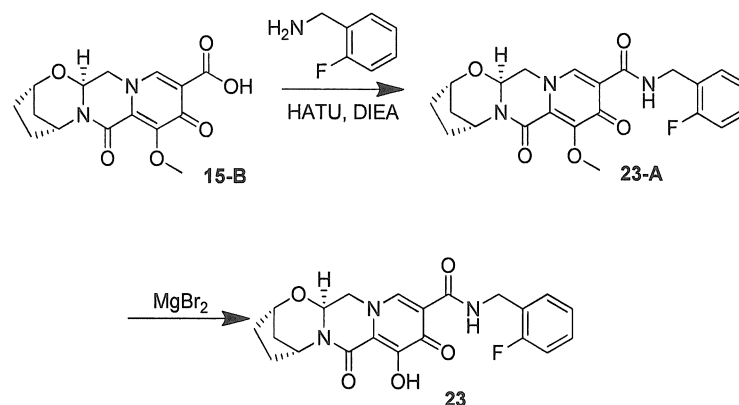
Ví dụ 23

Điều chế hợp chất 23

(2S,5R,13aS)-N-(2-flobenzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



23



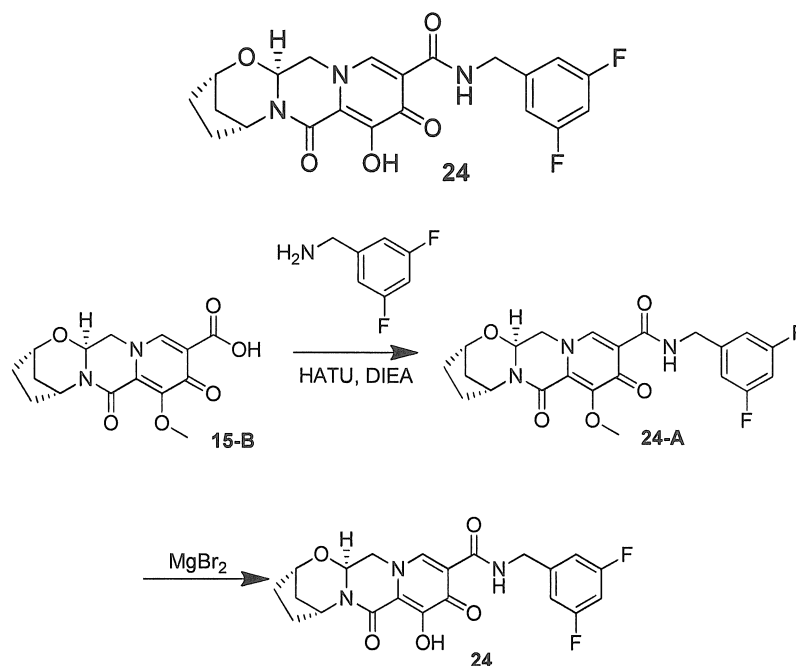
Các bước 1 và 2

Xử lý **15-B** (41 mg, 0,13 mmol) bằng axetonitril (1 mL), (2-flophenyl)metanamin (17 mg, 0,14 mmol), HATU (67 mg, 0,18 mmol), và N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (24 mg, 0,19 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong một giờ và thêm magie bromua (47 mg, 0,26 mmol) vào. Đậy kín hỗn hợp và gia nhiệt đến 50°C. Sau 60 phút, dừng hỗn hợp phản ứng bằng HCl 0,2M (trong nước), pha loãng bằng nước muối, và chiết ba lần trong DCM. Tinh chế HPLC (Axetonitril:nước, 0,1% TFA) tạo ra hợp chất **23**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Cloform-d) δ 10,42 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,36 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 7,12 – 6,97 (m, 2H), 5,40 – 5,32 (m, 1H), 5,29 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,67 (s, 3H), 4,28 – 4,20 (m, 1H), 4,06 – 3,95 (m, 1H), 2,20 – 1,96 (m, 4H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,59 (dt, $J = 12,4, 3,3$ Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_5$: 414,15; tìm thấy: 414,2.

Ví dụ 24

Điều chế hợp chất 24

(2S,5R,13aS)-N-(3,5-diflobenzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



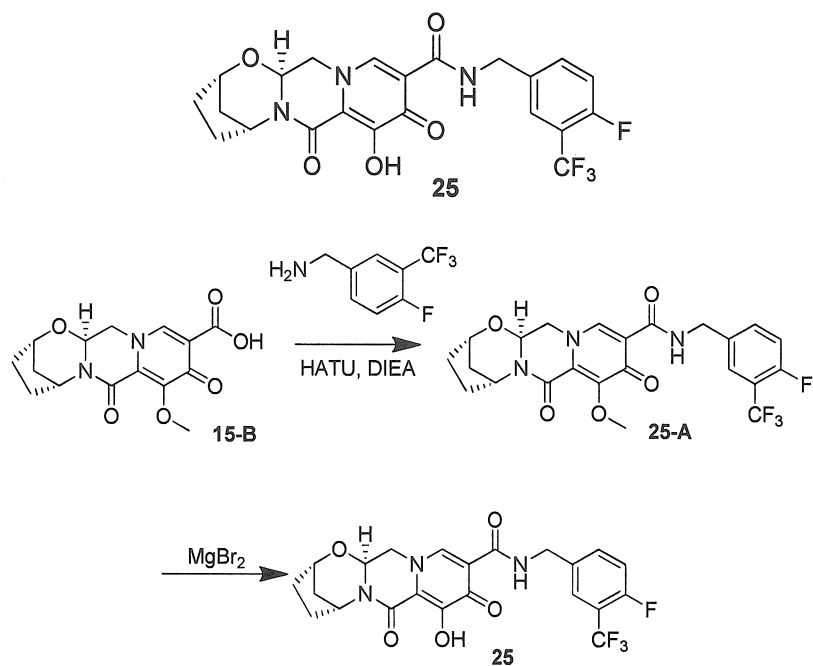
Các bước 1 và 2

Xử lý **15-B** (44 mg, 0,14 mmol) bằng axetonitril (1 mL), (3,5-diflophenyl)metanamin (32 mg, 0,23 mmol), HATU (54 mg, 0,14 mmol), và N,N-diisopropyletylamin (37 mg, 0,29 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ và thêm magie bromua (57 mg, 0,31 mmol) vào. Đậy kín hỗn hợp và gia nhiệt đến 50°C. Sau 60 phút, dừng hỗn hợp phản ứng bằng HCl 0,2M (trong nước), pha loãng bằng nước muối, và chiết ba lần trong DCM. Tinh chế HPLC (Axetonitril:nước, 0,1% TFA) tạo ra hợp chất **24**. ¹H-NMR (400 MHz, Cloform-d) δ 10,39 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,82 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,65 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,78 – 4,41 (m, 3H), 4,32 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,30 – 1,97 (m, 4H), 1,97 – 1,81 (m, 1H), 1,59 (d, J = 12,3 Hz, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₁₉F₂N₃O₅: 432,14; tìm thấy: 432,2.

Ví dụ 25

Điều chế hợp chất 25

(2S,5R,13aS)-N-(4-flo-3-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



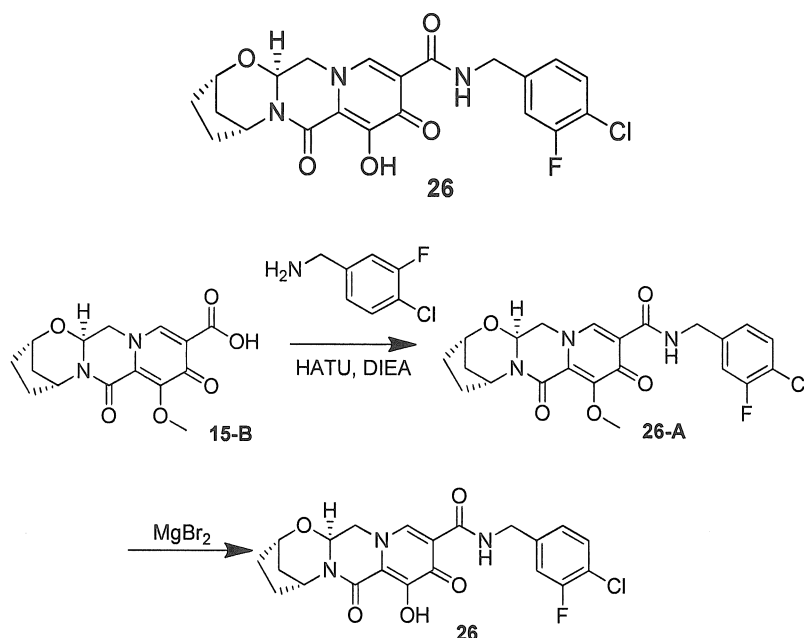
Các bước 1 và 2

Xử lý **15-B** (43 mg, 0,13 mmol) bằng axetonitril (1 mL), (4-flo-3-(triflometyl)phenyl)metanamin (29 mg, 0,15 mmol), HATU (62 mg, 0,16 mmol), và N,N-diisopropyletylamin (26 mg, 0,20 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ và thêm magie bromua (62 mg, 0,34 mmol) vào. Đậy kín hỗn hợp và gia nhiệt đến 50°C. Sau 60 phút, dừng hỗn hợp phản ứng bằng HCl 0,2M (trong nước), pha loãng bằng nước muối, và chiết ba lần trong DCM. Tinh chế HPLC (Axetonitril:nước, 0,1% TFA) tạo ra hợp chất **25**. ¹H-NMR (400 MHz, Cloform-d) δ 10,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,56 – 7,38 (m, 2H), 7,06 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 9,3, 3,5 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,65 – 4,45 (m, 3H), 4,21 (dd, J = 12,8, 3,4 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 12,4, 9,7 Hz, 1H), 2,11 – 1,89 (m, 4H), 1,89 – 1,74 (m, 1H), 1,53 (dt, J = 12,4, 3,2 Hz, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₂H₁₉F₄N₃O₅: 482,14; tìm thấy: 482,2.

Ví dụ 26

Điều chế hợp chất 26

(2S,5R,13aS)-N-(4-clo-3-flobenzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit

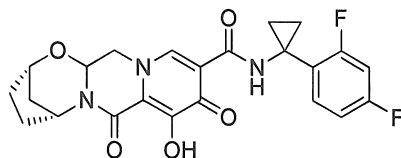
Các bước 1 và 2

Xử lý **15-B** (41 mg, 0,13 mmol) bằng axetonitril (1 mL), (4-clo-3-flophenyl)metanamin (40 mg, 0,25 mmol), HATU (60 mg, 0,16 mmol), và N,N-diisopropyletylamin (28 mg, 0,22 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ và thêm magie bromua (48 mg, 0,26 mmol) vào. Đậy kín hỗn hợp và gia nhiệt đến 50°C. Sau 60 phút, dừng hỗn hợp phản ứng bằng HCl 0,2M (trong nước), pha loãng bằng nước muối, và chiết ba lần trong DCM. Tinh chế HPLC (Axetonitril:nước, 0,1% TFA) tạo ra hợp chất **26**. ¹H-NMR (400 MHz, Cloform-d) δ 10,41 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,24 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,13 – 6,90 (m, 2H), 5,30 (dd, J = 9,1, 3,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,20 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,11 – 1,90 (m, 4H), 1,90 – 1,76 (m, 1H), 1,53 (d, J = 12,2 Hz, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₁₉ClFN₃O₅: 448,11; tìm thấy: 448,2.

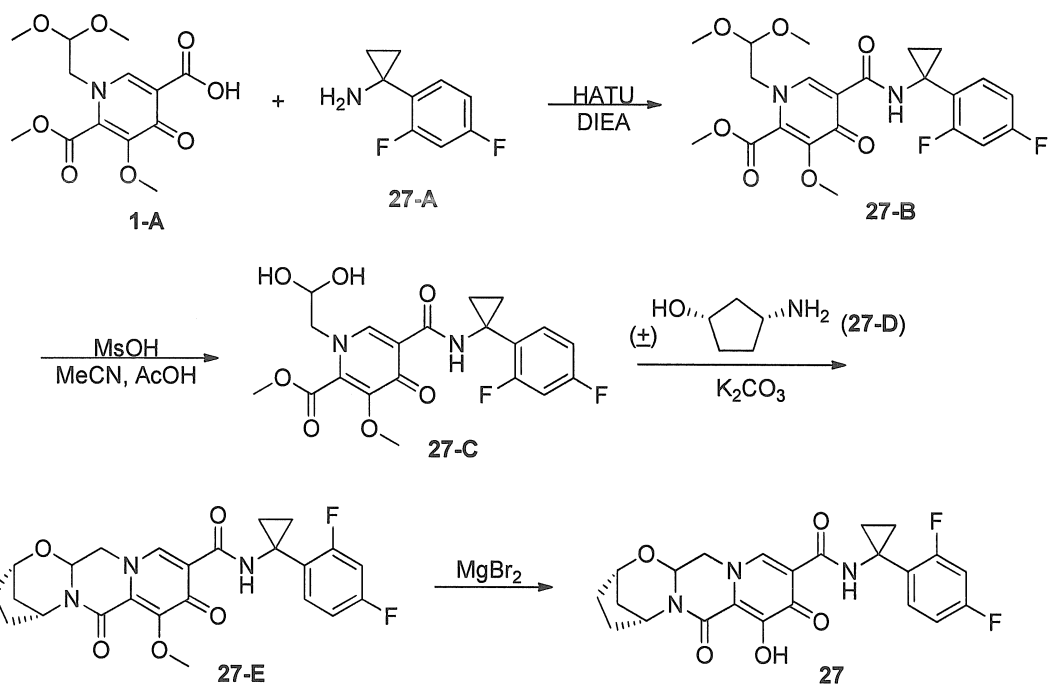
Ví dụ 27

Điều chế hợp chất 27

(2S,5R)-N-(1-(2,4-diflophenyl)cyclopropyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



27

Bước 1

Khuấy huyền phù chứa hợp chất 1-A (1,004 g, 3,19 mmol), amin 27-A (688 mg, 3,35 mmol), và HATU (1,453 g 3,82 mmol) trong CH₂Cl₂ (20 mL) trong bể 0°C khi thêm N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (2 mL, 11,48 mmol) vào. Sau 1 giờ at 0°C, cô đặc hỗn hợp phản ứng thành sirô, pha loãng bằng etyl axetat, và rửa bằng nước (x 2). Sau khi chiết các phân đoạn trong nước bằng etyl axetat (x 1), gom các phân đoạn hữu cơ, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng CombiFlash (cột 120 g) sử dụng hexan-etyl axetat làm chất rửa giải. Định chính được gom lại và cô đặc tạo ra 1,082 g

(73%) sản phẩm **27-B**. Sau khi gom đỉnh nhỏ và cô đặc, hòa tan phần còn lại cô đặc trong CH_2Cl_2 và lọc một số nguyên liệu không tan. Cô đặc phần lọc tạo ra 361 mg (24%) sản phẩm **27-B** bổ sung. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 467,16; tìm thấy: 467,1.

Bước 2 và 3

Hòa tan hợp chất **27-B** (81 mg, 0,174 mmol) trong hỗn hợp (1 mL) axetonitril (22 mL), AcOH (2 mL), và axit metansulfonic (0,14 mL, 2,16 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy dung dịch thu được ở 65°C trong 20 giờ.

Sau khi làm lạnh dung dịch thu được đến nhiệt độ trong phòng, thêm rượu amino **27-D** (50 mg, raxemic, 0,363 mmol), K_2CO_3 (50 mg, 0,362 mmol), và axetonitril (2 mL) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp thu được trong bể 65°C trong 1 giờ. Sau khi làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, axit hóa hỗn hợp phản ứng bằng HCl 1N (~2 mL), pha loãng bằng nước (~8 mL), và chiết bằng CH_2Cl_2 (x 3). Làm khô các phần chiết kết hợp (Na_2SO_4), cô đặc, và tinh chế bằng CombiFlash thu được 67 mg (82%) hợp chất **27-E**. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 10,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,60 (td, $J = 8,5, 6,5$ Hz, 1H), 6,85 – 6,57 (m, 2H), 5,33 (br, 1H), 5,26 (dd, $J = 9,6, 3,9$ Hz, 1H), 4,60 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,18 – 4,06 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (dd, $J = 12,7, 9,6$ Hz, 1H), 2,11 – 1,91 (m, 4H), 1,88 – 1,71 (m, 1H), 1,60 – 1,49 (m, 1H), 1,31 – 1,10 (m, 4H). **¹⁹F-NMR** (376.1 MHz, CDCl_3) δ -111,80 (q, $J = 8,8$ Hz, 1F), -112,05 (p, $J = 7,9$ Hz, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 472,17; tìm thấy: 472,1.

Bước 4

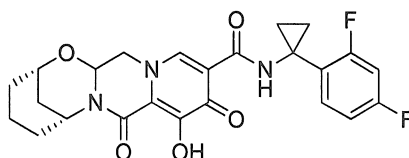
Khuấy hỗn hợp **27-E** (67 mg, 0,142 mmol) và MgBr_2 (66 mg, 0,358 mmol) trong MeCN (3 mL) ở 50°C trong 30 phút và làm lạnh đến 0°C trước khi xử lý bằng HCl 1N (3 mL). Sau khi pha loãng hỗn hợp bằng nước (~30 mL), chiết sản phẩm bằng CH_2Cl_2 (x 3), và làm khô các phần chiết kết hợp (Na_2SO_4) và cô đặc. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế và sấy đông lạnh thu được sản phẩm **27** ở dạng hỗn hợp tỷ lệ 1:1 với axit trifloaxetic. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 10,70 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,57 (q, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,91 – 6,56 (m, 2H), 5,31 (dt, $J = 14,3, 4,0$ Hz, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,22 (dd, $J = 13,2, 3,9$ Hz, 1H), 3,99 (dd, $J = 12,8, 9,3$ Hz, 1H), 2,28 – 1,96 (m, 5H), 1,88 (ddt, $J = 12,1, 8,6, 3,7$ Hz, 1H), 1,71 – 1,49 (m, 1H), 1,38 – 1,11 (m, 4H), **¹⁹F-NMR** (376,1 MHz,

CDCl_3) δ -76,37 (s, 3F), -111,6 ~ -111,75 (m, 2F). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 458,15; tìm thấy: 458,1.

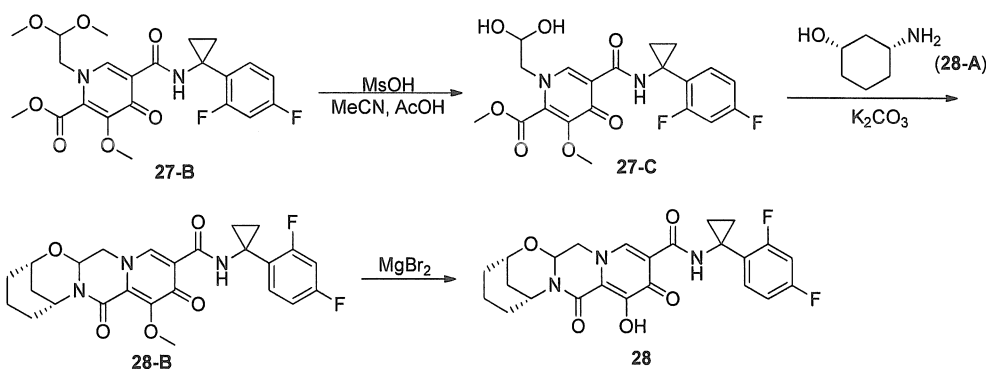
Ví dụ 28

Điều chế hợp chất 28

(2S,6R)-N-(1-(2,4-diflophenyl)xycloropyl)-9-hydroxy-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10,14,14a-octahydro-2H-2,6-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazocin-11-carboxamit



28



Bước 1 và 2

Hòa tan hợp chất **27-B** (87 mg, 0,187 mmol) trong hỗn hợp (2 mL) axetonitril (22 mL), AcOH (2 mL), và axit metansulfonic (0,14 mL, 2,16 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy dung dịch thu được ở 65°C trong 20 giờ.

Sau khi làm lạnh dung dịch thu được đến nhiệt độ trong phòng, thêm rượu amino **28-A** (44 mg, raxemic, 0,382 mmol) và axetonitril (2 mL) vào dung dịch. Sau khuấy hỗn hợp thu được trong bể 65°C trong 30 phút, thêm K_2CO_3 (41 mg, 0,297 mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở 65°C trong 21 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, axit hóa hỗn hợp bằng HCl 1N (~2 mL), pha loãng bằng nước (~8 mL), và chiết bằng CH_2Cl_2 (x 3). Làm khô các phần chiết kết hợp (Na_2SO_4), cô đặc, và tinh chế bằng HPLC điều chế và sấy đông lạnh phân đoạn chứa sản phẩm. Sau khi hòa tan phần còn lại trong etyl axetat, rửa dung dịch bằng NaHCO_3 bão hòa (x 1), làm khô (Na_2SO_4), và cô

đặc thu được 18 mg (20%) hợp chất **28-B** ở dạng hỗn hợp tỷ lệ 1:1 với axit trifloaxetic. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (td, $J = 8,6, 6,6$ Hz, 1H), 6,76 (dddd, $J = 21,9, 11,2, 8,7, 2,3$ Hz, 2H), 5,39 (dd, $J = 9,6, 3,7$ Hz, 1H), 4,53 – 4,36 (m, 2H), 4,09 (dd, $J = 12,8, 3,7$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (dd, $J = 12,7, 9,7$ Hz, 1H), 2,41 – 2,20 (m, 2H), 1,84 (dtd, $J = 19,7, 9,3, 8,8, 4,4$ Hz, 2H), 1,74 (dd, $J = 14,6, 2,5$ Hz, 1H), 1,62 – 1,35 (m, 2H), 1,34 – 1,14 (m, 5H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376,1 MHz, CDCl_3) δ -111,75 (q, $J = 8,9$ Hz, 1F), -112,01 (p, $J = 7,9$ Hz, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 486,18; tìm thấy: 486,2.

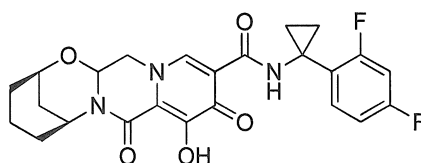
Bước 3

Xử lý hợp chất **28-B** (18 mg, 0,037 mmol) bằng MgBr_2 như được mô tả trong bước 4 trong sự tổng hợp hợp chất **27-E** thu được hợp chất **28**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,66 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,59 (td, $J = 8,5, 6,6$ Hz, 1H), 6,89 – 6,60 (m, 2H), 5,51 (dd, $J = 9,9, 4,0$ Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,48 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,21 (dd, $J = 12,9, 4,1$ Hz, 1H), 3,99 (dd, $J = 12,8, 9,8$ Hz, 1H), 2,56 – 2,35 (m, 1H), 2,14 (dd, $J = 16,1, 5,9$ Hz, 1H), 1,96 – 1,74 (m, 3H), 1,66 – 1,37 (m, 3H), 1,28 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 1,26 – 1,19 (m, 2H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376,1 MHz, CDCl_3) δ -76,41 (s, 3F), -111,79 (m, 2F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 472,17; tìm thấy: 472,1.

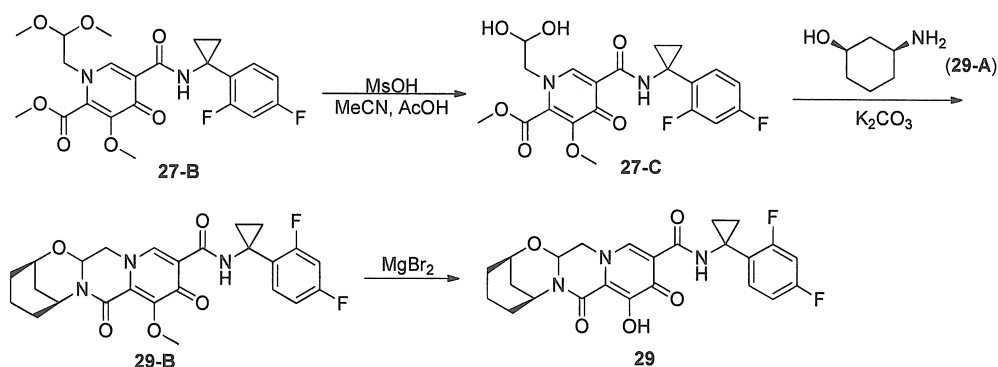
Ví dụ 29

Điều chế hợp chất 29

(2R,6S)-N-(1-(2,4-diflophenyl)xyclopropyl)-9-hydroxy-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10,14,14a-octahydro-2H-2,6-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazocin-11-carboxamit



29



Bước 1 và 2

Điều chế hợp chất **29-B** (13 mg, 14%) từ hợp chất **27-B** (87 mg, 0,187 mmol) và rượu amino **29-A** (45 mg, 0,391 mmol) theo cách tương tự với cách được mô tả ở bước 1 của quá trình tổng hợp hợp chất **28-B**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (td, $J = 8,6, 6,6$ Hz, 1H), 6,76 (dddd, $J = 21,9, 11,2, 8,7, 2,3$ Hz, 2H), 5,39 (dd, $J = 9,6, 3,7$ Hz, 1H), 4,53 – 4,36 (m, 2H), 4,09 (dd, $J = 12,8, 3,7$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (dd, $J = 12,7, 9,7$ Hz, 1H), 2,41 – 2,20 (m, 2H), 1,84 (dtd, $J = 19,7, 9,3, 8,8, 4,4$ Hz, 2H), 1,74 (dd, $J = 14,6, 2,5$ Hz, 1H), 1,62 – 1,35 (m, 2H), 1,34 – 1,14 (m, 5H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376.1 MHz, CDCl_3) δ -111,75 (q, $J = 8,9$ Hz, 1F), -112,01 (p, $J = 7,9$ Hz, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 486,18; tìm thấy: 486,2.

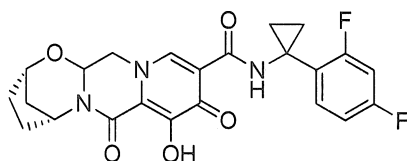
Bước 3

Điều chế hợp chất **29** từ hợp chất **29-B** theo cách tương tự với cách được mô tả ở bước 2 của quá trình tổng hợp hợp chất **16**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,66 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,59 (td, $J = 8,5, 6,6$ Hz, 1H), 6,89 – 6,60 (m, 2H), 5,51 (dd, $J = 9,9, 4,0$ Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,48 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,21 (dd, $J = 12,9, 4,1$ Hz, 1H), 3,99 (dd, $J = 12,8, 9,8$ Hz, 1H), 2,56 – 2,35 (m, 1H), 2,14 (dd, $J = 16,1, 5,9$ Hz, 1H), 1,96 – 1,74 (m, 3H), 1,66 – 1,37 (m, 3H), 1,28 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 1,26 – 1,19 (m, 2H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376,1 MHz, CDCl_3) δ -76,41 (s, 3F), -111,79 (m, 2F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 472,17; tìm thấy: 472,1.

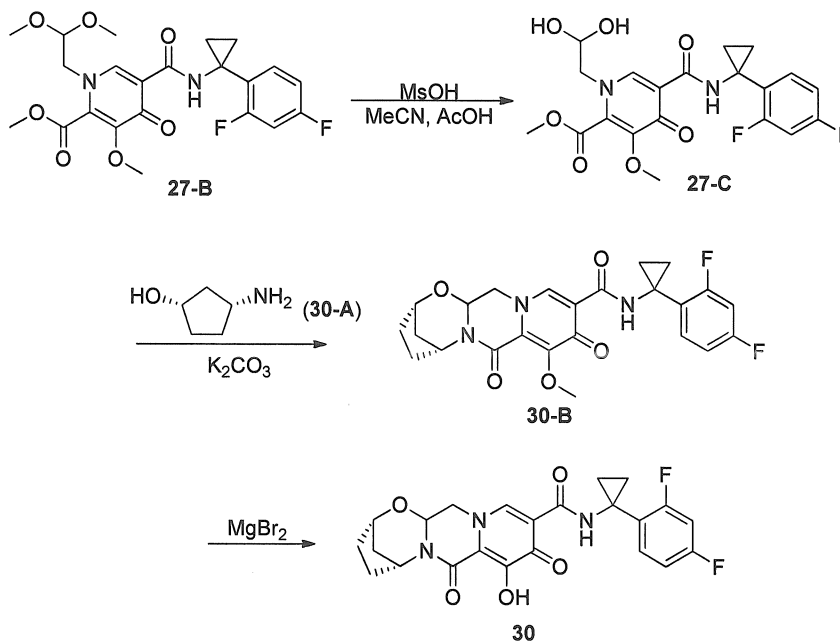
Ví dụ 30

Điều chế hợp chất **30**

(2S,5R,13aS)-N-(1-(2,4-diflophenyl)xyclopropyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



30



Bước 1 và 2

Hòa tan hợp chất **27-B** (150 mg, 0,322 mmol) trong axetonitril (2 mL), AcOH (0,2 mL), và axit metansulfonic (0,007 mL, 0,108 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy dung dịch thu được ở 65°C trong 20 giờ. Sau khi làm lạnh dung dịch thu được đến nhiệt độ trong phòng, rượu amino **30-A** (72,1 mg, bất đối, 0,713 mmol), thêm K₂CO₃ (89,4 mg, 0,647 mmol), và axetonitril (2 mL) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp thu được trong bể 65°C trong 0,5 giờ. Sau khi làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, axit hóa hỗn hợp bằng HCl 1N (~3 mL), pha loãng bằng nước (~12 mL), và chiết bằng CH₂Cl₂ (x 3). Làm khô các phần chiết kết hợp (Na₂SO₄), cô đặc, và tinh chế bằng CombiFlash thu được 128 mg (84%) hợp chất **30-B**. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,61 (td, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 6,85 - 6,65 (m, 2H), 5,33 (t, J =

4,1 Hz, 1H), 5,25 (dd, $J = 9,5, 3,9$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,18 - 4,08 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,99 - 3,87 (m, 1H), 2,12 - 1,91 (m, 4H), 1,85 - 1,69 (m, 1H), 1,55 (ddd, $J = 12,3, 4,1, 2,8$ Hz, 1H), 1,31 - 1,14 (m, 4H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376.1 MHz, CDCl_3) δ -111,79 (q, $J = 8,8$ Hz, 1F), -112,05 (p, $J = 7,9$ Hz, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 472,17; tìm thấy: 472,2.

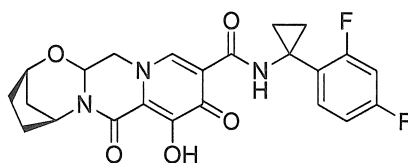
Bước 3

Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **30-B** (128 mg, 0,272 mmol) và MgBr_2 (130 mg, 0,706 mmol) trong MeCN (5 mL) ở 50°C trong 30 phút và làm lạnh đến 0°C trước khi xử lý bằng HCl 1N (4 mL). Sau khi pha loãng hỗn hợp bằng nước, chiết sản phẩm bằng CH_2Cl_2 (x 3), và làm khô các phần chiết kết hợp (Na_2SO_4) và cô đặc. Tinh chế sản phẩm bằng CombiFlash thu được sản phẩm **30**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 12,27 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,61 (td, $J = 8,6, 6,6$ Hz, 1H), 6,96 - 6,54 (m, 2H), 5,36 - 5,23 (m, 2H), 4,66 (t, $J = 3,1$ Hz, 1H), 4,18 - 4,06 (m, 1H), 3,94 (dd, $J = 12,8, 9,4$ Hz, 1H), 2,20 - 1,95 (m, 4H), 1,89 (td, $J = 11,4, 9,8, 6,7$ Hz, 1H), 1,70 - 1,54 (m, 1H), 1,32 - 1,15 (m, 4H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376,1 MHz, CDCl_3) δ -111,87 (q, $J = 8,9$ Hz, 1F), -112,21 (p, $J = 7,9$ Hz, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 458,15; tìm thấy: 458,2.

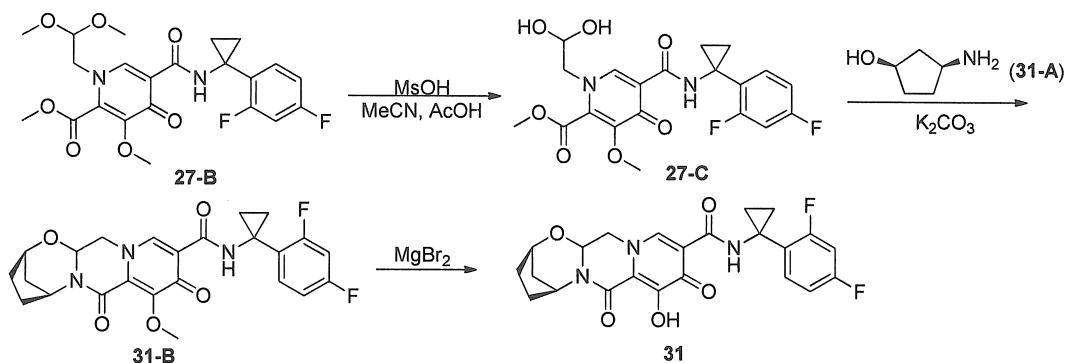
Ví dụ 31

Điều chế hợp chất 31

(2R,5S)-N-(1-(2,4-diflophenyl)xyclopropyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



31



Bước 1 và 2

Điều chế hợp chất **31-B** (123 mg, 81%) từ hợp chất **27-B** (150 mg, 0,322 mmol) và rượu amino **31-A** (70,3 mg, 0,695 mmol) theo cách tương tự với cách được mô tả ở bước 1 và 2 của quá trình tổng hợp hợp chất **30-B**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,62 (td, $J = 8,6, 6,6$ Hz, 1H), 6,91 - 6,63 (m, 2H), 5,33 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 5,25 (dd, $J = 9,5, 3,9$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (dd, $J = 12,7, 9,5$ Hz, 1H), 2,12 - 1,91 (m, 4H), 1,85 - 1,69 (m, 1H), 1,55 (ddd, $J = 12,3, 4,1, 2,8$ Hz, 1H), 1,31 - 1,14 (m, 4H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376,1 MHz, CDCl_3) δ -111,79 (q, $J = 9,2, 8,7$ Hz, 1F), -112,03 (h, $J = 8,1, 7,5$ Hz, 1F). LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 472,17; tìm thấy: 472,1.

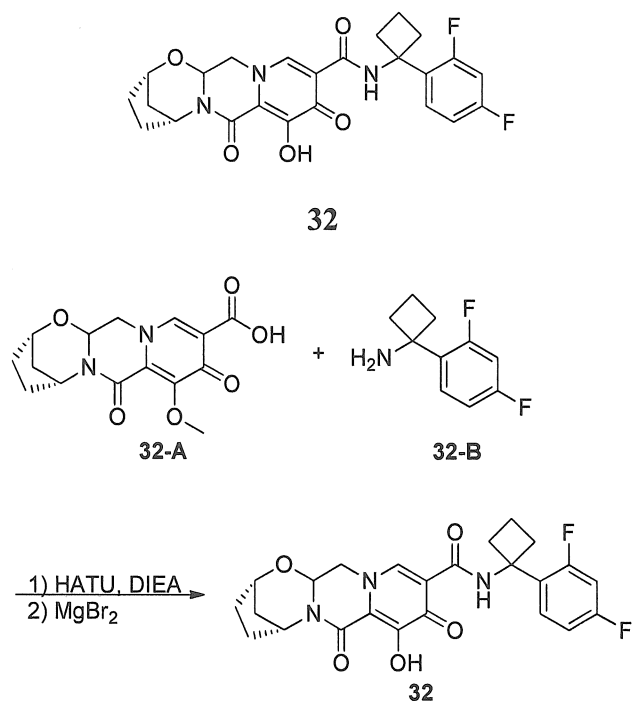
Bước 3

Điều chế hợp chất **31** từ hợp chất **31-B** theo cách tương tự với cách được mô tả ở bước 3 của quá trình tổng hợp hợp chất **30**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 12,26 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,58 (td, $J = 8,6, 6,5$ Hz, 1H), 6,90 - 6,56 (m, 2H), 5,32 (dd, $J = 9,4, 4,1$ Hz, 1H), 5,27 - 5,22 (m, 1H), 4,64 (t, $J = 3,1$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 12,8, 4,0$ Hz, 1H), 4,01 - 3,79 (m, 1H), 2,28 - 1,95 (m, 4H), 1,95 - 1,80 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,42 - 1,08 (m, 4H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376,1 MHz, CDCl_3) δ -111,95 (q, $J = 8,9$ Hz, 1F), -112,22 (p, $J = 7,9$ Hz, 1F). LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 458,15; tìm thấy: 458,1.

Ví dụ 32

Điều chế hợp chất 32

(2S,5R)-N-(1-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



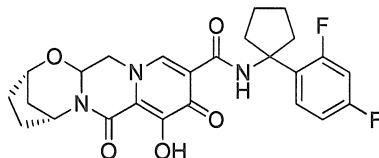
Khuấy dung dịch chứa hợp chất **32-A** (22,2 mg, 0,069 mmol), hợp chất **32-B** (18,7 mg, 0,102 mmol), và HATU (43 mg, 0,113 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng khi thêm N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,075 mL, 0,431 mmol) vào. Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa bằng nước (x 2). Sau khi chiết các phân đoạn trong nước bằng EA (x 1), gom các phân đoạn hữu cơ, làm khô, cô đặc, và làm khô trong chân không.

Khuấy hỗn hợp chứa sản phẩm thô nói trên và MgBr_2 (35 mg, 0,190 mmol) trong MeCN (2 mL) vào trong bể 50°C trong 1 giờ và làm lạnh đến 0°C trước khi xử lý bằng HCl 1N (~ 1 mL). Pha loãng dung dịch thu được bằng nước, và chiết bằng CH_2Cl_2 (x 3). Làm khô các phân chiết kết hợp (Na_2SO_4), và cô đặc. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế và sấy đông lạnh thu được hợp chất **32**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,87 (s, 1H), ~9,3 (br, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,50 (td, $J = 8,7, 6,3$ Hz, 1H), 6,89 - 6,78 (m, 1H), 6,72 (ddd, $J = 11,2, 8,9, 2,6$ Hz, 1H), 5,48 - 5,12 (m, 2H), 4,72 - 4,60 (m, 1H), 4,22 (dd, $J = 13,0, 4,1$ Hz, 1H), 3,98 (dd, $J = 12,9, 9,4$ Hz, 1H), 2,68 (m, 4H), 2,33 - 1,98 (m, 6H), 1,90 (m, 2H), 1,60 (ddd, $J = 12,4, 4,1, 2,7$ Hz, 1H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376,1 MHz, CD_3CN) δ -76,39 (s, 3F), -110,50 (q, $J = 9,2$ Hz, 1F), -112,65 (p, $J = 7,8$ Hz, 1F). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 472,17; tìm thấy: 472,0.

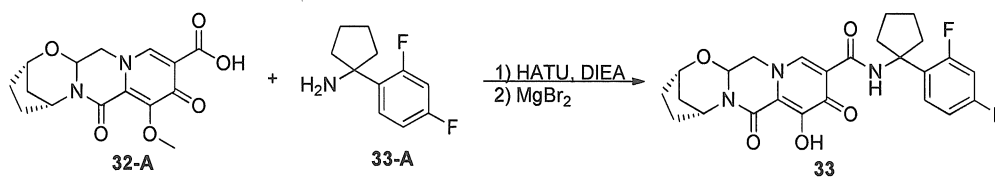
Ví dụ 33

Điều chế hợp chất 33

(2S,5R)-N-(1-(2,4-diflophenyl)xyclopentyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



33

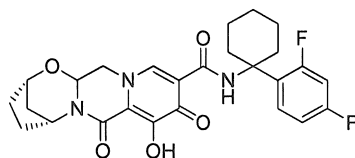


Thu được hợp chất 33 từ hợp chất 32-A và hợp chất 33-A như được mô tả trong quá trình tổng hợp hợp chất 32. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,70 (s, 1H), ~9,5 (br, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,43 (td, *J* = 8,9, 6,4 Hz, 1H), 6,85 - 6,76 (m, 1H), 6,72 (ddd, *J* = 11,5, 8,8, 2,6 Hz, 1H), 5,48 - 5,18 (m, 2H), 4,68 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 13,0, 4,1 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J* = 13,0, 9,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,45 (m, 2H), 2,22 - 1,96 (m, 6H), 1,96 - 1,75 (m, 5H), 1,60 (ddd, *J* = 12,5, 4,1, 2,7 Hz, 1H). ¹⁹F-NMR (376,1 MHz, CD₃CN) δ -76,41 (s, 3F), -107,86 (q, *J* = 9,4 Hz, 1F), -113,13 (p, *J* = 8,0 Hz, 1F). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₅H₂₆F₂N₃O₅: 486,18; tìm thấy: 485,9.

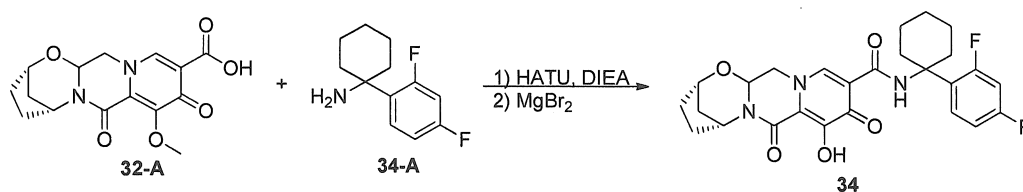
Ví dụ 34

Điều chế hợp chất 34

(2S,5R)-N-(1-(2,4-diflophenyl)xyclohexyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



34

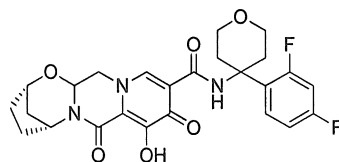


Thu được hợp chất **34** từ hợp chất **32-A** và hợp chất **34-A** như được mô tả trong quá trình tổng hợp hợp chất **32**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,83 (s, 1H), ~9,6 (br, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,37 (td, $J = 9,0, 6,4$ Hz, 1H), 6,97 - 6,76 (m, 1H), 6,69 (ddd, $J = 11,9, 8,8, 2,7$ Hz, 1H), 5,48 - 5,18 (m, 2H), 4,68 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,28 (dd, $J = 13,1, 4,1$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 13,0, 9,4$ Hz, 1H), 2,60 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 2,29 - 1,96 (m, 4H), 1,95 - 1,77 (m, 4H), 1,77 - 1,65 (m, 4H), 1,61 (ddd, $J = 12,5, 4,1, 2,7$ Hz, 1H), 1,30 (br, 1H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376,1 MHz, CD_3CN) δ -76,41 (s, 3F), -107,86 (q, $J = 9,4$ Hz, 1F), -113,13 (p, $J = 8,0$ Hz, 1F). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 500,20; tìm thấy: 500,0.

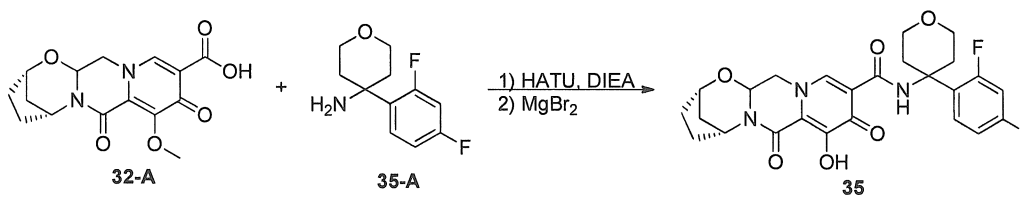
Ví dụ 35

Điều chế hợp chất **35**

(2S,5R)-N-(4-(2,4-diflophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



35



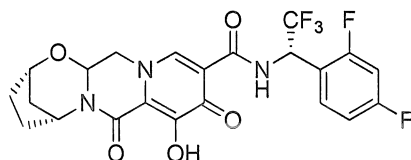
Thu được hợp chất **35** từ hợp chất **32-A** và hợp chất **35-A** như được mô tả trong quá trình tổng hợp hợp chất **32**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,95 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), ~7,6 (br, 1H), 7,38 (td, $J = 9,0, 6,3$ Hz, 1H), 6,85 (td, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 6,73

(ddd, $J = 11,7, 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 5,32 (dt, $J = 14,4, 4,0$ Hz, 2H), 4,68 (t, $J = 3,1$ Hz, 1H), 4,24 (dd, $J = 13,0, 3,9$ Hz, 1H), 4,11 - 3,81 (m, 5H), 2,60 (d, $J = 13,7$ Hz, 2H), 2,33 - 2,17 (m, 2H), 2,18 - 1,97 (m, 4H), 1,87 (m, 1H), 1,61 (dt, $J = 12,5, 3,3$ Hz, 1H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376,1 MHz, CD_3CN) δ -76,40 (s, 3F), -108,78 (q, $J = 10,3, 9,8$ Hz, 1F), -112,63 (p, $J = 8,0$ Hz, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$: 502,18; tìm thấy: 502,0.

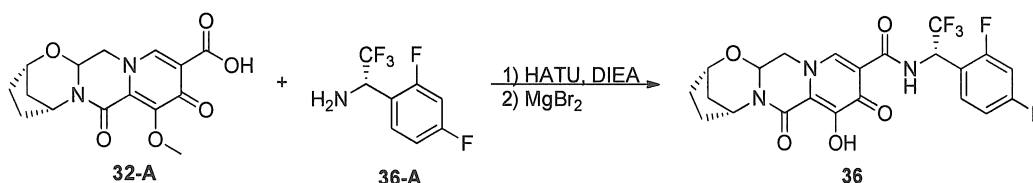
Ví dụ 36

Điều chế hợp chất 36

(2S,5R)-N-((S)-1-(2,4-diflophenyl)-2,2,2-trifloetyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



36

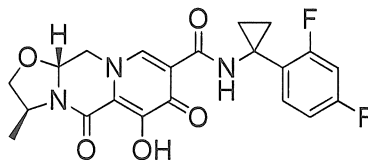


Thu được hợp chất **36** từ hợp chất **32-A** và hợp chất **36-A** như được mô tả trong quá trình tổng hợp hợp chất **32**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,31 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,65 - 7,44 (m, 1H), 6,95 (ddd, $J = 9,6, 5,6, 2,0$ Hz, 1H), 6,92 - 6,79 (m, 1H), 6,15 (h, $J = 7,4$ Hz, 1H), ~6 (br, 1H), 5,41 (dd, $J = 9,5, 4,0$ Hz, 1H), 5,31 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,34 (dd, $J = 12,8, 3,9$ Hz, 1H), 4,05 (dd, $J = 12,9, 9,4$ Hz, 1H), 2,26 - 1,99 (m, 4H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,62 (dt, $J = 12,6, 3,4$ Hz, 1H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376,1 MHz, CDCl_3) δ -75,23 (t, $J = 6,9$ Hz, 3F), -76,33 (s, 3F), -108,31 (m, 1F), -112,30 (p, $J = 8,0$ Hz, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_5$: 500,12; tìm thấy: 500,1.

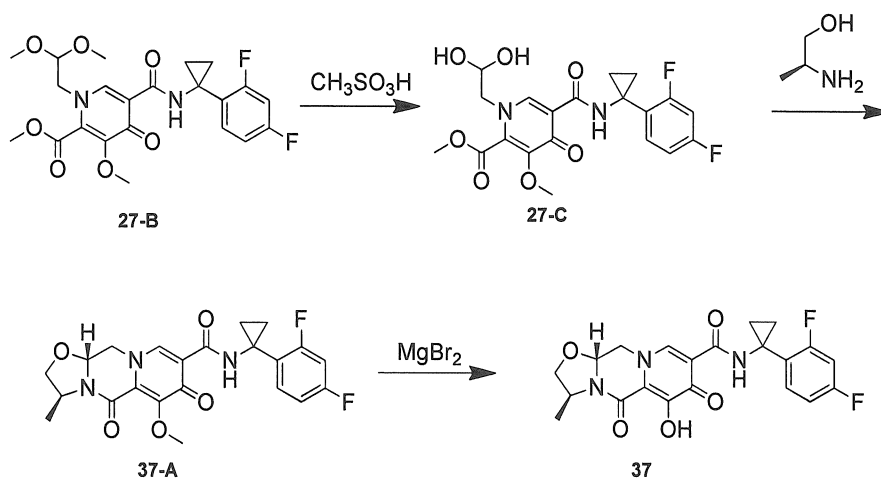
Ví dụ 37

Điều chế hợp chất 37

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



37

Bước 1

Xử lý metyl 5-(1-(2,4-diflophenyl)xyclopropylcarbamoyl)-1-(2,2-dimetoxyetyl)-3-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat (**27-B**, 0,150 g, 0,32 mmol) trong axetonitril (1,5 mL) và axit axetic (0,2 mL) bằng axit metansulfonic (0,05 mL), được đun kín bằng nắp màu vàng, và gia nhiệt đến 70°C. Sau 16 giờ, làm lạnh hỗn hợp tạo ra dung dịch thô chứa metyl 5-(1-(2,4-diflophenyl)xyclopropylcarbamoyl)-1-(2,2-dihydroxyetyl)-3-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat **27-C**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 439; tìm thấy: 439.

Các Bước 2 và 3

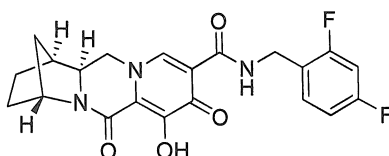
Hòa tan metyl 5-(1-(2,4-diflophenyl)xyclopropylcarbamoyl)-1-(2,2-dihydroxyetyl)-3-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat (**27-C**, 0,32 mmol, hỗn hợp thô từ bước trước) trong axetonitril (1,5 mL) và axit axetic (0,2 mL). Thêm (S)-2-

aminopropan-1-ol (0,048 g, 0,64 mmol) và K_2CO_3 (0,088 g, 0,64 mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Làm kín hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt đến $70^\circ C$. Sau 3 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng và thêm magie bromua (0,081 g, 0,44 mmol) vào. Làm kín lại hỗn hợp và gia nhiệt đến $50^\circ C$. Sau 10 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng đến $0^\circ C$ và thêm axit clohydric 1N (0,5 mL) vào. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH (2 mL). Sau khi lọc, tinh chế phần thô bằng HPLC điều chế (30-70% axetonitril:nước, 0,1% TFA) tạo ra hợp chất **37** ở dạng muối TFA. 1H -NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,31 (s, 1H), 7,62 (td, $J = 9,2, 8,7, 6,5$ Hz, 1H), 7,02 – 6,78 (m, 2H), 5,53 – 5,20 (m, 1H), 4,68 (dd, $J = 12,3, 4,2$ Hz, 1H), 4,40 (dq, $J = 19,1, 6,7$ Hz, 2H), 3,98 (dd, $J = 12,2, 10,0$ Hz, 1H), 3,71 (dd, $J = 8,3, 6,3$ Hz, 1H), 1,41 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 1,22 (s, 4H). ^{19}F -NMR (376 MHz, Metanol- d_4) δ -113,66 – -113,95 (m, 1F), -113,94 – -114,29 (m, 1F). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{21}H_{20}F_2N_3O_5$: 432.; tìm thấy: 432.

Ví dụ 38

Điều chế hợp chất **38**

(1S,4R,12aR)-N-(2,4-diflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



38

Bước 1

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **38-A** (1562 mg, 5,799 mmol) (xem Ví dụ 41b trong WO 97/05139) trong THF (10 mL) ở $-78^\circ C$ khi thêm $LiBH_4$ 2,0M trong THF (3,2 mL) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, thêm $LiBH_4$ 2,0M bổ sung trong THF (3,2 mL) vào và khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 17,5 giờ. Sau khi pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và thêm chậm nước, tách hai pha, và chiết phân đoạn trong nước được phân tách bằng etyl axetat (x 1). Rửa hai phân đoạn hữu cơ bằng nước (x 1), gom lại, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc. Tinh chế phân

còn lại bằng CombiFlash (cột 40 g) sử dụng hexan - etyl axetat làm chất rửa giải tạo ra hợp chất **38-B**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Cloform-*d*) δ 4,11 (s, 1H), 3,65 - 3,52 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,32 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 2,20 (s, 1H), 1,75 - 1,64 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,49 - 1,41 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,28 - 1,23 (d, $J = 10$ Hz, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 228,16; tìm thấy: 227,7.

Bước 2

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **38-B** (589 mg, 2,591 mmol) và NEt_3 (0,47 mL, 3,369 mmol) trong CH_2Cl_2 (6 mL) ở 0°C khi thêm MsCl (0,22 mL, 2,842 mmol) vào. Sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat và rửa bằng nước (x 2). Chiết các phân đoạn trong nước bằng etyl axetat (x 1), và gom các phân đoạn hữu cơ, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng Combi Flash (cột 40 g) sử dụng hexan - etyl axetat làm chất rửa giải tạo ra hợp chất **38-C**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Cloform-*d*) δ 4,39 - 4,28 (m, 1H), 4,16 (s, 0,4H), 4,06 (s, 0,6H), 3,98 (dd, $J = 10,0, 8,7$ Hz, 0,6H), 3,86 (t, $J = 9,6$ Hz, 0,4H), 3,51 (dd, $J = 9,3, 3,7$ Hz, 0,6H), 3,43 (dd, $J = 9,3, 3,6$ Hz, 0,4H), 3,02 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 1,82 - 1,58 (m, 4H), 1,51 - 1,44 (m, 9H), 1,41 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 1,31 (s, 0,6H), 1,29 (s, 0,4H).

Bước 3

Thêm natri azit (819 mg, 12,6 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **38-C** (769 mg, 2,518 mmol,) trong DMF (5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 15 giờ, ở 80°C trong 5 giờ, và ở 100°C trong 19 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch LiCl 5% và chiết sản phẩm bằng etyl axetat (x 2). Sau khi rửa các phân đoạn hữu cơ bằng nước (x 1), gom hai phân đoạn hữu cơ, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng CombiFlash (cột 40 g) sử dụng hexan - etyl axetat làm chất rửa giải tạo ra hợp chất **38-D**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Cloform-*d*) δ 4,16 (s, 0,4H), 4,06 (s, 0,6H), 3,61 (dd, $J = 12,2, 3,6$ Hz, 0,6H), 3,51 (dd, $J = 12,1, 3,2$ Hz, 0,4H), 3,38 (dd, $J = 9,4, 3,4$ Hz, 0,6H), 3,26 (dd, $J = 9,8, 3,3$ Hz, 0,4H), 3,06 (dd, $J = 12,2, 9,4$ Hz, 0,6H), 3,01 - 2,92 (m, 0,4H), 2,48 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 1,82 - 1,57 (m, 4H), 1,46 (d, $J = 3,0$ Hz, 9H), 1,42 (m, 1H), 1,28 (m, 0,6H), 1,27 - 1,23 (m, 0,4H).

Bước 4

Thêm 10% Pd/C (52 mg) vào dung dịch chứa hợp chất **38-D** (507 mg, 2,009 mmol,) trong etyl axetat (10 mL) và EtOH (10 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí quyển H₂ trong 1,5 giờ. Lọc hỗn hợp qua xelit và cô đặc phần lọc tạo ra hợp chất thô **38-E**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₂H₂₃N₂O₂: 227,18; tìm thấy: 226,8.

Bước 5

Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất thô **38-E** (206 mg, 0,910 mmol), hợp chất **38-F** (330 mg, 0,953 mmol), và NaHCO₃ (154 mg, 1,833 mmol) trong nước (3 mL) và EtOH (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Sau khi pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat (x 2), rửa các phần chiết bằng nước (x 1), gom lại, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc tạo ra sản phẩm pyridin thô.

Hòa tan phần còn lại thô (388 mg) trong CH₂Cl₂ (4 mL) và HCl 4N trong dioxan (4 mL). Sau 1,5 giờ, thêm HCl 4N bổ sung trong dioxan (4 mL) thêm và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô đặc hỗn hợp đến khô, làm bay hơi đồng thời với toluene (x1) và làm khô trong chân không trong 30 phút.

Khuấy phần còn lại thô và 1,8-diazabicycloundec-7-en (DBU) (1,06 mL, 7,088 mmol) trong toluen (10 mL) ở bể 110°C. Sau 30 phút, cô đặc hỗn hợp và tinh chế phần còn lại bằng CombiFlash (cột 40 g) sử dụng etyl axetat - 20% MeOH/etyl axetat làm chất rửa giải thu được hợp chất **38-G**. ¹H-NMR (400 MHz, Cloform-d) δ 8,03 (s, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 3H), 5,53 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 2H), 3,89 (dd, J = 12,2, 3,3 Hz, 1H), 3,73 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 11,9, 3,3 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 1,87 - 1,67 (m, 4H), 1,55 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,51 - 1,45 (m, 1H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₃H₂₅N₂O₅: 409,18; tìm thấy: 409,2.

Bước 6

Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **38-G** (232 mg, 0,568 mmol) trong THF (3 mL) và MeOH (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng khi thêm KOH 1N (3 mL) vào. Sau 1 giờ, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng HCl 1N (~3,1 mL), cô đặc, và cô đặc phần còn lại bằng toluen (x 3). Sau khi làm khô phần còn lại trong chân không trong 30 phút, khuấy huyền phù chứa phần còn lại thô, 2,4-diflobenzylamin (86 mg, 0,601 mmol), và HATU (266

mg, 0,700 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL) và DMF (4 mL) ở 0°C khi thêm N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,7 mL, 4,019 mmol) vào. Sau 45 phút, thêm 2,4-diflobenzylamin (86 mg, 0,559 mmol), HATU (266 mg, 0,700 mmol), và N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,7 mL, 4,019 mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1.25 giờ, cô đặc hỗn hợp để loại bỏ hầu hết CH_2Cl_2 , pha loãng bằng etyl axetat, và rửa bằng 5% LiCl (x 2). Sau khi chiết các phân đoạn trong nước bằng etyl axetat (x 1), gom các phân đoạn hữu cơ, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng CombiFlash (cột 40 g) sử dụng etyl axetat -20%MeOH/etyl axetat làm chất rửa giải tạo ra hợp chất **38-H**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Cloform-d) δ 10,48 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,40 - 7,27 (m, 4H), 6,87 - 6,75 (m, 2H), 5,39 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,68 - 4,53 (m, 2H), 3,97 (dd, $J = 12,5, 3,4$ Hz, 1H), 3,77 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 12,1, 3,3$ Hz, 1H), 2,53 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 1,88 - 1,62 (m, 4H), 1,59 - 1,42 (m, 2H), $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, Cloform-d) δ -112,17 (q, $J = 7,6$ Hz, 1F), -114,79 (q, $J = 8,6$ Hz, 1F). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 506,19; tìm thấy: 506,2.

Bước 7

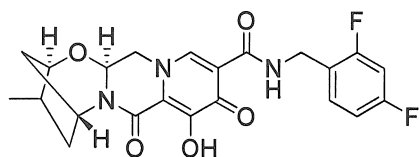
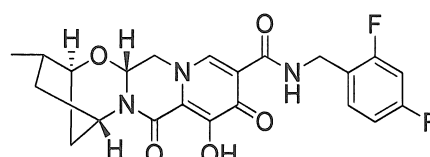
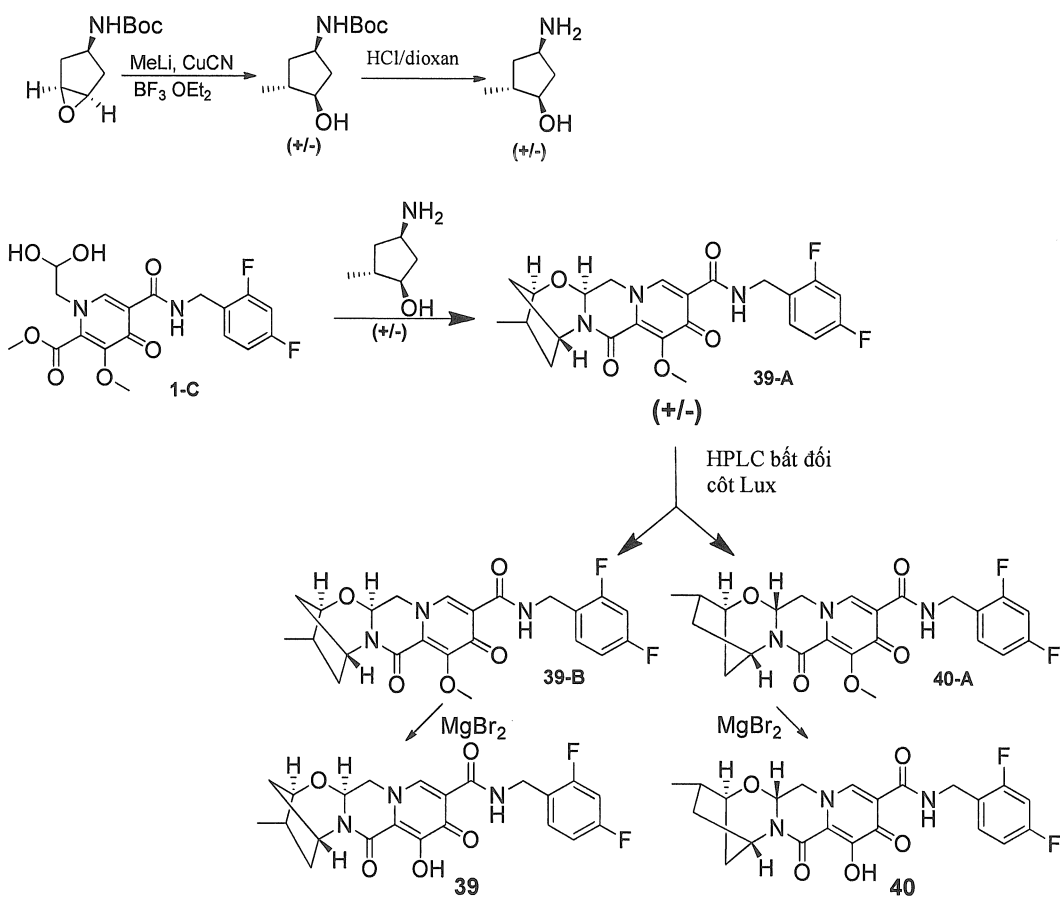
Hòa tan hợp chất **38-H** (240 mg, 0,475 mmol) trong TFA (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và cô đặc dung dịch. Tinh chế phần còn lại bằng CombiFlash (cột 40 g) sử dụng CH_2Cl_2 -20% MeOH trong CH_2Cl_2 làm chất rửa giải. Sau khi cô đặc các phân đoạn sản phẩm thu được, nghiền phần còn lại trong MeCN (~2 mL) ở 0°C trong 15 phút, và lọc các chất rắn và rửa bằng MeCN. Làm khô các chất rắn thu được trong chân không tạo ra hợp chất **38**.

Cô đặc phân lọc, và hòa tan phần còn lại trong MeCN (~1 mL) và nước (~1 mL) bằng cách gia nhiệt. Làm lạnh chậm dung dịch đến nhiệt độ trong phòng và sau đó trong bể đá trong 15 phút. Lọc chất rắn và rửa bằng MeCN, và làm khô trong chân không tạo ra hợp chất bổ sung **38**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Cloform-d) δ 11,68 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 1H), 6,86 - 6,73 (m, 2H), 4,90 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,71 - 4,53 (m, 2H), 4,07 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 3,90 - 3,67 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,97 - 1,80 (m, 3H), 1,80 - 1,62 (m, 2H), $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, Cloform-d) δ -112,28 (m, 1F), -114,74 (m, 1F). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 416,14; tìm thấy: 416,3.

Các ví dụ 39 và 40

Điều chế các hợp chất 39 và 40

(2R,3S,5R,13aS)-N-(2,4-diflobenzyl)-8-hydroxy-3-metyl-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit **39** và (2S,3R,5S,13aR)-N-(2,4-diflobenzyl)-8-hydroxy-3-metyl-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit **40**

**39****40**Bước 1

Tạo huyền phù đồng xyanua (290 mg, 3,27 mmol) trong 3,3 mL THF và làm lạnh đến -78°C . Thêm nhỏ giọt dung dịch 1,6M chứa MeLi (4,1 mL, 6,56 mmol) trong dietyl

ete, cho phép làm ấm dung dịch phản ứng đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và làm lạnh lại đến -78°C . Thêm nhỏ giọt tert-butyl (1R,3R,5S)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarbamate (330 mg, 1,66 mmol) trong 3,3 mL THF, tiếp đó là boron triflorua diethyl eterat (0,25 mL, 1,99 mmol), cho phép làm ấm đến -30°C trong 30 phút, và khuấy giữa -35°C và -25°C trong một giờ. Sau đó, làm ấm dung dịch phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và dừng phản ứng bằng hỗn hợp NH_3 bão hòa (trong nước)/ NH_4 (trong nước), chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc, cô đặc, và tinh chế bằng SGC (0-10% EtOH/DCM) tạo ra raxemic tert-butyl (1S,3S,4S)-3-hydroxy-4-methylxyclopentylcarbamate. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Cloform-*d*) δ 5,16 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,74 (q, $J = 4,3$ Hz, 1H), 3,65 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,23 (dt, $J = 14,0, 7,0$ Hz, 1H), 1,98 (dt, $J = 13,3, 7,0$ Hz, 1H), 1,89 – 1,79 (m, 1H), 1,58 – 1,44 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 0,91 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Bước 2

Thêm 3 mL HCl/dioxan (4M, 12 mmol) vào dung dịch chứa raxemic tert-butyl (1S,3S,4S)-3-hydroxy-4-methylxyclopentylcarbamate (182 mg, 0,85 mmol) trong 3 mL dioxan. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, cô đặc và đuổi khí hai lần bằng toluen tạo ra raxemic (1S,2S,4S)-4-amino-2-methylxyclopentanol.

Bước 3

Đưa methyl 5-(2,4-diflobenzylcarbamoyl)-1-(2,2-dihydroxyetyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat (**1-C**, 310 mg, 0,75 mmol), raxemic (1S,2S,4S)-4-amino-2-methylxyclopentanol (115 mg, 0,76 mmol), và kali carbonat (232 mg, 1,68 mmol) vào 3,8 mL axetonitril/0,2 mL axit axetic và khuấy ở 90°C trong 2 giờ, sau khi tách hỗn hợp phản ứng giữa DCM và nước muối, chiết pha trong nước bằng DCM, làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng MgSO_4 , lọc, cô đặc, và tinh chế bằng SGC (0-10% EtOH/DCM) tạo ra chất trung gian **39-A**.

Bước 4

Tách chất trung gian **39-A** (190 mg) bằng Prep-HPLC bất đối trên cột Lux Xenluloza-2 sử dụng 9:1 ACN:MeOH làm chất rửa giải tạo ra các chất trung gian **39-B** (đỉnh rửa giải thứ nhất) và **40-A** (đỉnh rửa giải thứ hai) ở dạng được làm giàu đối ảnh. Đối với chất trung gian **39-B**: (hóa học lập thể tuyệt đối được xác định bởi tinh thể học

tia X), **HPLC bất đối** thời gian lưu = 3,98 phút (Lux Xenluloza-2 IC, 150 x 4,6 mm, 2 mL/phút 9:1 ACN:MeOH). Đối với chất trung gian **40-A**: (hóa học lập thể tuyệt đối được xác định bởi tinh thể học tia X), **HPLC bất đối** thời gian lưu = 6,35 phút (Lux Xenluloza-2 IC, 150 x 4,6 mm, 2 mL/phút 9:1 ACN:MeOH).

Bước 5a

Thêm magie bromua (68 mg, 0,37 mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian **39-B** (83 mg, 0,18 mmol) trong 2 mL axetonitril. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 1 giờ, axit hóa bằng 10% HCl trong nước, phân tách giữa phần trong nước và diclometan, và chiết pha trong nước thành diclometan. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄, lọc, cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-10% EtOH/DCM) tạo ra hợp chất **39**. ¹H-NMR (400 MHz, Cloform-d) δ 12,32 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 1H), 6,88 – 6,76 (m, 2H), 5,37 (dd, *J* = 9,5, 4,1 Hz, 1H), 5,28 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,23 (d, *J* = 23,0 Hz, 2H), 3,99 (dd, *J* = 12,7, 9,5 Hz, 1H), 3,72 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,51 (dq, *J* = 13,7, 6,8, 6,1 Hz, 1H), 2,15 (ddd, *J* = 14,7, 8,3, 2,3 Hz, 1H), 1,94 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,77 (ddd, *J* = 12,7, 4,0, 2,9 Hz, 1H), 1,61 (dt, *J* = 14,6, 5,2 Hz, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,09 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; tìm thấy: 446,2.

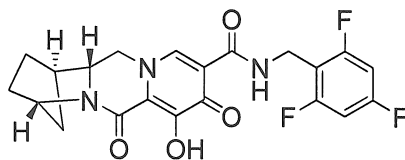
Bước 5b

Thêm magie bromua (59 mg, 0,32 mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian **40-A** (70 mg, 0,15 mmol) trong 2 mL axetonitril. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 1 giờ, axit hóa bằng 10% HCl trong nước, phân tách giữa phần trong nước và diclometan, và chiết pha trong nước với diclometan. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄, lọc, cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-10% EtOH/DCM) tạo ra hợp chất **40**. ¹H-NMR (400 MHz, Cloform-*d*) δ 12,32 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 1H), 6,88 – 6,76 (m, 2H), 5,37 (dd, *J* = 9,5, 4,1 Hz, 1H), 5,28 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,23 (d, *J* = 23,0 Hz, 2H), 3,99 (dd, *J* = 12,7, 9,5 Hz, 1H), 3,72 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,51 (dq, *J* = 13,7, 6,8, 6,1 Hz, 1H), 2,15 (ddd, *J* = 14,7, 8,3, 2,3 Hz, 1H), 1,94 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,77 (ddd, *J* = 12,7, 4,0, 2,9 Hz, 1H), 1,61 (dt, *J* = 14,6, 5,2 Hz, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,09 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; tìm thấy: 446,2.

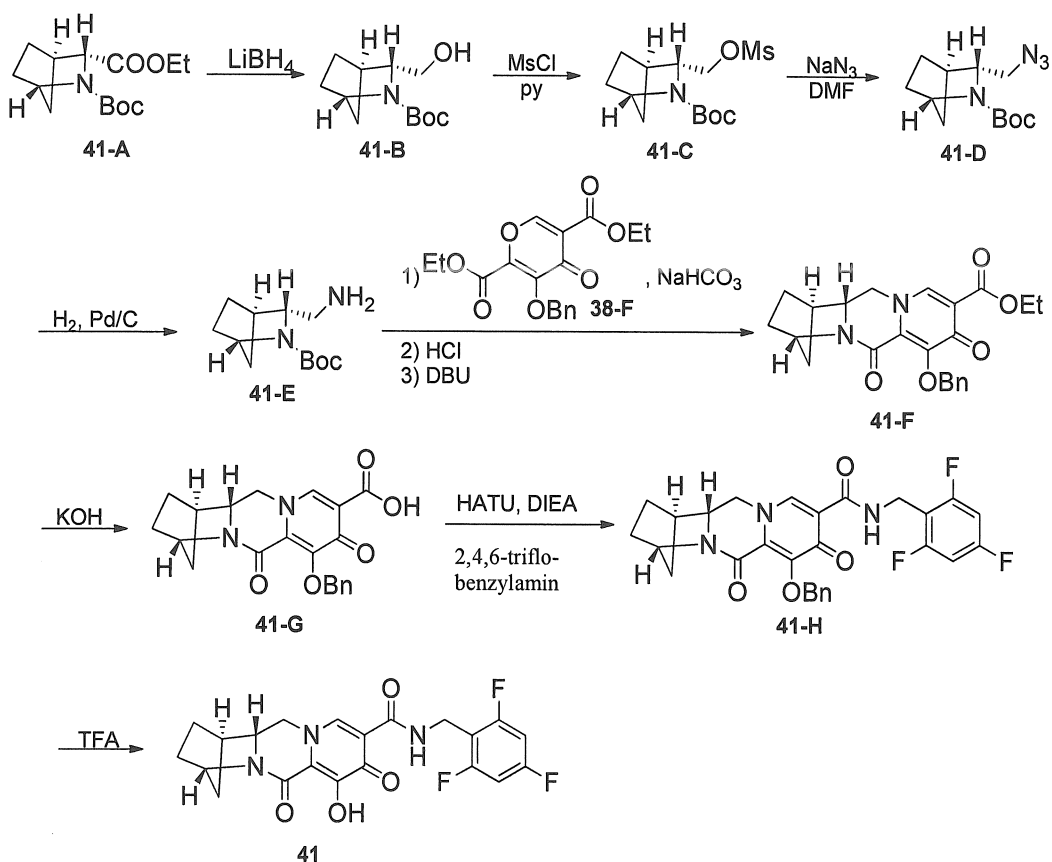
Ví dụ 41

Điều chế hợp chất 41

(1R,4S,12aR)-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



41

Bước 1

Khuấy dung dịch chứa 41-A (2020 mg, 7,463 mmol) (được điều chế bằng cùng phương pháp như 38-A) trong THF (14 mL) ở 0°C khi thêm LiBH₄ 2,0M trong THF (7,5 mL, 15 mmol) vào. Sau khuấy hỗn hợp thu được ở rt trong 21 giờ, làm lạnh hỗn hợp ở 0°C và pha loãng bằng EA trước khi thêm chậm nước vào để dừng phản ứng. Sau khi tách hai pha, chiết phân đoạn trong nước bằng EA (x 1) và rửa hai phân đoạn hữu cơ

bằng nước (x 1), gom lại, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng CombiFlash (cột 120 g) sử dụng hexan - EA làm chất rửa giải tạo ra **41-B**. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_3$: 172,10; tìm thấy: 171,95.

Bước 2

Nạp chất phản ứng **41-B** (1,6 g, 7,05 mmol) và triethylamin (0,94 g, 9,3 mmol) trong DCM (20 mL) vào bình đáy tròn thể tích 100 ml. Thêm metansulfonyl clorua (0,91 g, 8,0 mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng EA (100 mL) và rửa bằng nước (2x). Chiết các phân đoạn trong nước bằng EA (1x), và gom các phân đoạn hữu cơ, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng Combi Flash (cột 120 g, sử dụng hộp) sử dụng hexan - EA làm chất rửa giải tạo ra **41-C**. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 306; tìm thấy: 306.

Bước 3

Nạp chất phản ứng **41-C** (2,1 g, 6,9 mmol) và natri azit (2,3 g, 34,5 mmol) trong DMF (10 mL) vào bình đáy tròn thể tích 100 ml. Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp bằng EA (100 mL) và rửa bằng nước (2x). Chiết các phân đoạn trong nước bằng EA (1x), và gom các phân đoạn hữu cơ, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng Combi Flash (cột 120 g, sử dụng hộp) sử dụng hexan - EA làm chất rửa giải tạo ra **41-D**. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 253; tìm thấy: 253.

Bước 4

Thêm Pd/C (130 mg) vào dung dịch (được làm sạch bằng N_2) chứa chất phản ứng **41-D** (1,3 g) trong EA (20 mL) và EtOH (20 mL). Khuấy hỗn hợp trong H_2 trong 3 giờ. Lọc hỗn hợp qua xelit và cô đặc phần lọc tạo ra hợp chất **41-E**. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 227; tìm thấy: 227.

Bước 5

Nạp chất phản ứng **41-E** (1,05 g, 4,62 mmol) và chất phản ứng **38-F** (1,6 g, 4,62 mmol) trong etanol (20 mL) vào bình đáy tròn thể tích 100 ml. Thêm natri bicarbonat (0,77 g, 9,2 mmol) trong nước (20 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó khuấy hỗn hợp

phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp bằng EA (100 mL) và rửa bằng nước (2x). Chiết các phân đoạn trong nước bằng EA (1x), và gom các phân đoạn hữu cơ, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc. Sử dụng sản phẩm thô (2,4 g) cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 556; tìm thấy: 556.

Nạp sản phẩm thô từ phản ứng trước trong HCl 4N/dioxan (24,7 mL) vào bình đáy tròn thể tích 100 ml. Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi cô đặc, gia nhiệt chất trung gian (2,1 g) và DBU (3,27 g, 21,5 mmol) trong toluen (30 mL) đến 110°C kèm khuấy trong 1 giờ. Sau khi cô đặc, tinh chế phân còn lại bằng CombiFlash (cột 120 g) sử dụng hexan - etyl axetat làm chất rửa giải tạo ra **41-F**. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 409; tìm thấy: 409.

Bước 6

Nạp chất phản ứng **41-F** (0,5 g, 1,22 mmol) trong THF (5 mL) và MeOH (5 mL) vào bình đáy tròn thể tích 100 ml. Thêm KOH 1N (3,7 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Axit hóa hỗn hợp phản ứng bằng cách thêm HCl 1N (3,7 mL), cô đặc để loại bỏ hầu hết dung môi hữu cơ, và chiết bằng EtOAc (2 X). Gom các lớp hữu cơ, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc tạo ra hợp chất **41-G**.

Bước 7

Nạp chất phản ứng **41-G** (0,14 g, 0,37 mmol), (2,4,6-triflophenyl)metanamin (0,12 g, 0,73 mmol), N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,24 g, 1,84 mmol) và HATU (0,28 g, 0,74 mmol) được hòa tan trong DCM (5 mL) vào bình đáy tròn thể tích 100 ml. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng EA (100 mL) và rửa bằng NaHCO_3 (2x) bão hòa, NH_4Cl (2x) bão hòa và làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau khi cô đặc, tinh chế phân thô bằng sắc ký cột trên silica gel với hexan-EtOAc tạo ra hợp chất **41-H**. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 524,5; tìm thấy: 524,5.

Bước 8

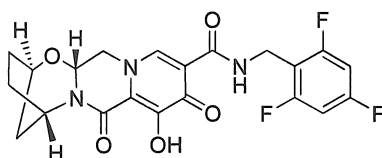
Nạp chất phản ứng **41-H** (0,13 g, 0,25 mmol) trong TFA (2 mL) vào bình đáy tròn thể tích 50-mL. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi

cô đặc, tinh chế phần thô bằng sắc ký cột trên silica gel với EtOAc-MeOH tạo ra hợp chất **41**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Cloform-d) δ 11,61 (s, 1H), 10,70 - 10,01 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,65 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,65 (dd, $J = 6,1, 2,4$ Hz, 2H), 4,07 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 3,93 - 3,58 (m, 2H), 2,67 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 2,08 - 1,41 (m, 7H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, Cloform-d) δ -109,22 (d, $J = 11,6$ Hz, 1F), -111,04 - -112,79 (m, 2F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 434.; tìm thấy: 434.

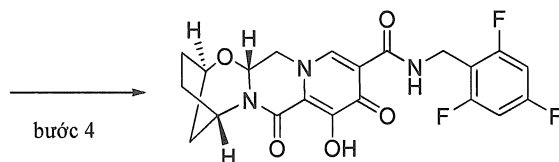
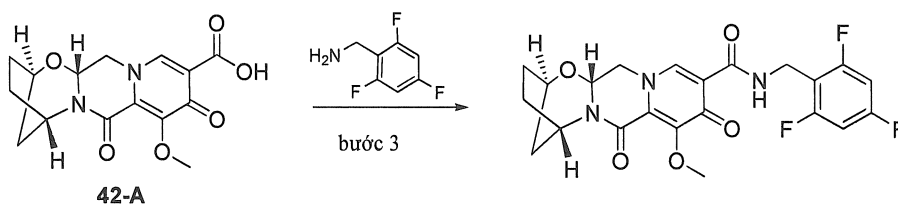
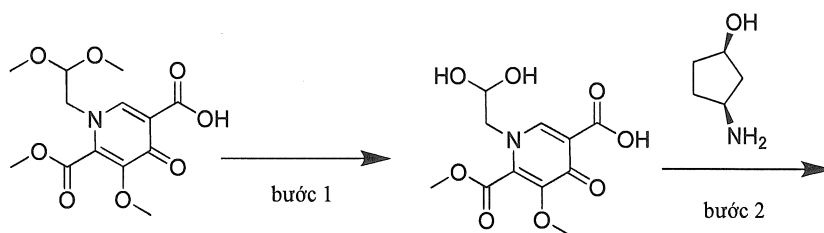
Ví dụ 42

Điều chế hợp chất **42**

(2R,5S,13aR)-8-hydroxy-7,9-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



42



Bước 1

Xử lý axit 1-(2,2-dimetoxyetyl)-5-metoxy-6-(metoxycarbonyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic (3,15 g, 10 mmol) trong axetonitril (36 mL) và axit axetic (4 mL) bằng axit metansulfonic (0,195 mL, 3 mmol) và đặt trong bể 75°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 7 giờ, làm lạnh và bảo quản ở -10°C trong 3 ngày và gia nhiệt lại đến 75°C trong 2 giờ nữa. Làm lạnh nguyên liệu này và tiếp tục sản phẩm thô cho bước tiếp theo.

Bước 2

Chuyển hỗn hợp phản ứng thô từ Bước 1 (20 mL, 4,9 mmol) vào bình chứa (1R,3S)-3-aminocyclopentanol (0,809 g, 8 mmol). Pha loãng hỗn hợp bằng axetonitril (16,8 mL), xử lý bằng kali carbonat (0,553 g, 4 mmol) và gia nhiệt đến 85°C. Sau 2 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm. Thêm HCl 0,2M (50 mL) vào, và chiết dung dịch màu vàng trong suốt bằng diclometan (2x150 mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua natri sulfat, lọc và cô đặc thành 1,49 g chất rắn màu cam nhạt. Tái kết tinh từ diclometan:hexan tạo ra chất trung gian mong muốn **42A**: LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₅H₁₇N₂O₆: 321,11; tìm thấy: 321,3.

Bước 3

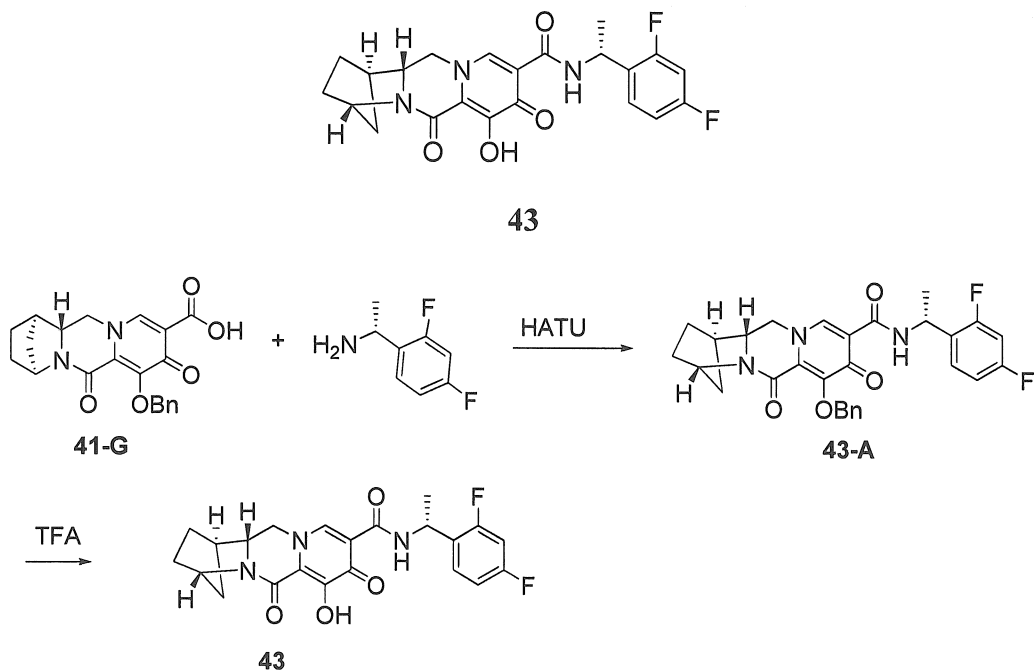
Tạo huyền phù chất trung gian **42-A** (0,225 g, 0,702 mmol) và (2,4,6-triflophenyl)metanamin (0,125 g, 0,773 mmol) trong axetonitril (4 mL) và được xử lý bằng N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,183 mmol, 1,05 mmol). Thêm (dimethylamino)-N,N-dimetyl(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)metanimin hexaflophosphat (HATU, 0,294 g, 0,774 mmol) vào huyền phù này. Sau 1,5 giờ, dùng hỗn hợp phản ứng thô cho bước tiếp theo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₂H₂₁F₃N₃O₅: 464,14; tìm thấy: 464,2.

Bước 4

Thêm MgBr_2 (0,258 g, 1,40 mmol) vào hỗn hợp phản ứng thô của bước trước. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 10 phút, axit hóa bằng 10% HCl trong nước, và chiết hai lần bằng diclometan. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng MgSO_4 , lọc, cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOH /diclometan) tiếp đó bằng HPLC ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ với 0,1% chất biến đổi TFA) tạo ra hợp chất **42**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,43 (s, 1H), 10,34 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,19 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,43 (dd, $J = 9,5, 4,1$ Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,66 (dd, $J = 12,9, 4,0$ Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,56 – 4,45 (m, 2H), 4,01 (dd, $J = 12,7, 9,7$ Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,56 (dt, $J = 12,0, 3,4$ Hz, 1H). LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$: 450,13; tìm thấy: 450,2.

Ví dụ 43**Điều chế hợp chất 43**

(12aR)-N-((R)-1-(2,4-diflophenyl)etyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



Bước 1

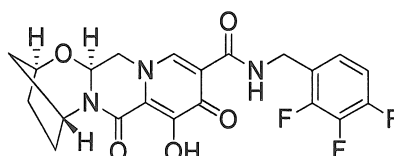
Nạp chất phản ứng **41-G** (0,14 g, 0,37 mmol), (R)-1-(2,4-diflophenyl)etanamin (0,12 g, 0,74 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (0,24 g, 1,84 mmol) và HATU (0,28 g, 0,74 mmol) vào bình đáy tròn thể tích 100 ml và hòa tan trong DCM (5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng EA (100 mL) và rửa bằng NaHCO₃ (2x) bão hòa, NH₄Cl (2x) bão hòa và làm khô bằng Na₂SO₄. Sau khi cô đặc, tinh chế phân thô bằng sắc ký cột trên silica gel với hexan-EtOAc tạo ra hợp chất **43-A**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 520; tìm thấy: 520.

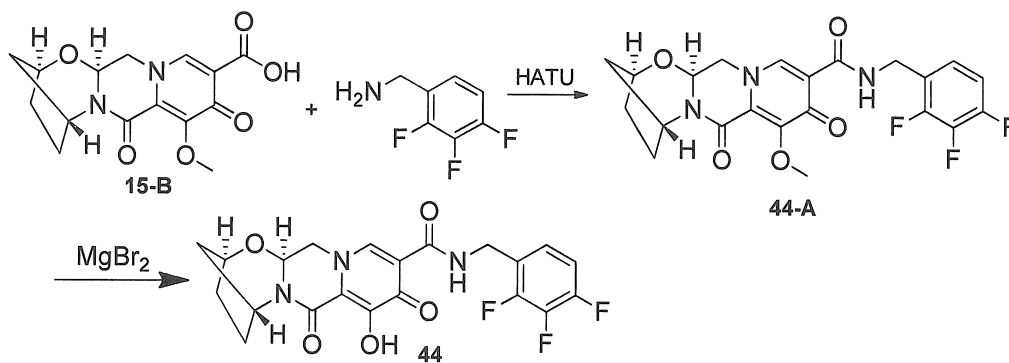
Các bước 2

Nạp chất phản ứng **43-A** (0,14 g, 0,27 mmol) trong TFA (2 mL) vào bình đáy tròn thể tích 50-mL. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi cô đặc, tinh chế phân thô bằng sắc ký cột trên silica gel với EtOAc-MeOH tạo ra hợp chất **43**. ¹H-NMR (400 MHz, Cloform-d) δ 11,65 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,99 - 6,62 (m, 2H), 5,64 - 5,32 (m, 1H), 4,90 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,93 - 3,63 (m, 2H), 2,67 (s, 1H), 2,08 - 1,40 (m, 9H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, Cloform-d) δ -113,09 (m, 1F), -115,01 (m, 1F). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 430.; tìm thấy: 430.

Ví dụ 44**Điều chế hợp chất 44**

(13a*S*)-8-hydroxy-7,9-dioxo-*N*-(2,3,4-triflobenzyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazepin-10-carboxamit

**44**



Bước 1

Đưa hợp chất **15-B** (40 mg, 0,12 mmol) vào 1 mL axetonitril và được xử lý bằng 2,3,4-triflobenzylamin (29 mg, 0,18 mmol), HATU (53 mg, 0,14 mmol), N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (20 mg, 0,16 mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau khi phép phân tích LCMS bộc lộ sự tiêu thụ hoàn toàn hợp chất **15-B** và hình thành chất trung gian **44-A**. Hỗn hợp phản ứng được dùng cho bước tiếp theo.

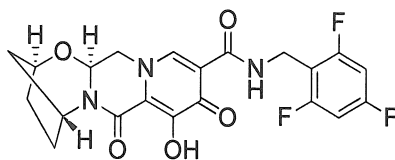
Bước 2

Thêm MgBr₂ (63 mg, 0,34 mmol) vào dung dịch phản ứng thô của bước trước. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong một giờ, axit hóa bằng 10% HCl trong nước, tách giữa pha trong nước và diclometan, và chiết pha trong nước thành diclometan. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄, lọc, cô đặc, và tinh chế bằng HPLC (ACN/H₂O với 0,1% chất biến đổi TFA) thành hợp chất **44**. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,45 (s, 1H), 10,38 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,27 (q, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,16 (q, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 9,5, 4,0 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,76 – 4,47 (m, 4H), 4,01 (dd, *J* = 12,8, 9,7 Hz, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,82 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,55 (dt, *J* = 12,2, 2,9 Hz, 1H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₁₉F₃N₃O₅: 450,13; tìm thấy: 450,2.

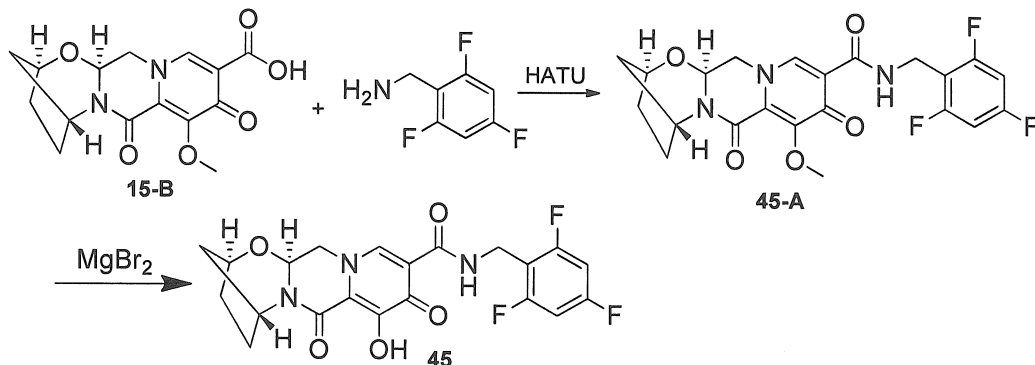
Ví dụ 45

Điều chế hợp chất 45

(13a*S*)-8-hydroxy-7,9-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazepin-10-carboxamit



45

Bước 1

Đưa hợp chất **15-B** (38 mg, 0,12 mmol) vào 1 mL axetonitril và được xử lý bằng 2,4,6-triflobenzylamin (34 mg, 0,21 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol), N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (23 mg, 0,18 mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau khi phép phân tích LCMS bộc lộ sự tiêu thụ hoàn toàn hợp chất **15-B** và sự hình thành chất trung gian **45-A**. Hỗn hợp phản ứng được dùng cho bước tiếp theo.

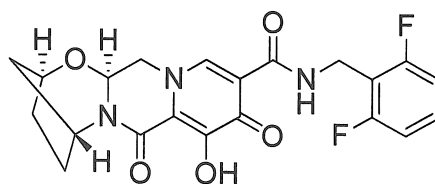
Bước 2

Thêm MgBr_2 (55 mg, 0,30 mmol) vào dung dịch phản ứng thô của bước trước. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong một giờ, axit hóa bằng 10% HCl trong nước, phân tách giữa phần trong nước và diclometan, và chiết pha trong nước bằng diclometan. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng MgSO_4 , lọc, cô đặc, và tinh chế bằng HPLC (ACN/ H_2O với 0,1% chất biến đổi TFA) tạo ra hợp chất **45**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,37 (s, 1H), 10,37 – 10,25 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,14 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,37 (dd, $J = 9,5, 4,0$ Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,66 – 4,40 (m, 4H), 3,95 (dd, $J = 12,8, 9,6$ Hz, 1H), 1,87 (s, 4H), 1,77 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,50 (đt, $J = 11,8, 3,2$ Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$: 450,13; tìm thấy: 450,2.

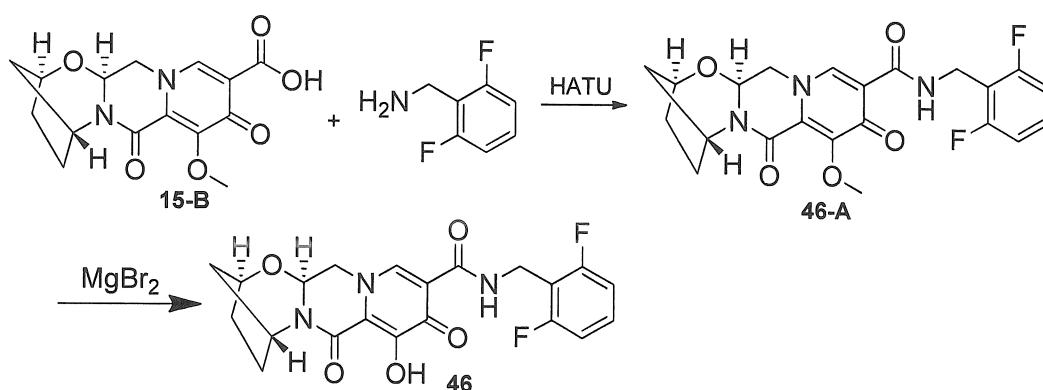
Ví dụ 46

Điều chế hợp chất 46

(13a*S*)-N-(2,6-diflobenzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



46

Bước 1

Đưa hợp chất **15-B** (38 mg, 0,12 mmol) vào 1 mL axetonitril và được xử lý bằng 2,6-diflobenzylamin (19 mg, 0,14 mmol), HATU (56 mg, 0,15 mmol), N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (20 mg, 0,15 mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút, sau khi phép phân tích LCMS bộc lộ sự tiêu thụ hoàn toàn hợp chất A và sự hình thành chất trung gian **46-A**. Hỗn hợp phản ứng được dùng cho bước tiếp theo.

Bước 2

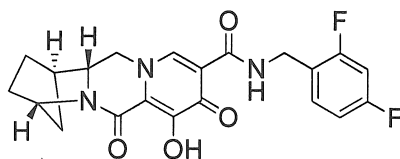
Thêm MgBr₂ (50 mg, 0,27 mmol) vào dung dịch phản ứng thô của bước trước. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong một giờ, axit hóa bằng 10% HCl trong nước, phân tách giữa phần trong nước và diclometan, và chiết pha trong nước bằng diclometan. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄, lọc, cô đặc, và tinh chế bằng HPLC (ACN/H₂O với 0,1% chất biến đổi TFA) tạo ra hợp chất **46**. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,37 (s, 1H), 10,33 – 10,26 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 1H), 7,05 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H),

5,37 (dd, $J = 9,5, 4,1$ Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,66 – 4,45 (m, 4H), 3,95 (dd, $J = 12,7, 9,6$ Hz, 1H), 1,87 (s, 4H), 1,77 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,50 (dt, $J = 12,2, 3,5$ Hz, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432,14; tìm thấy: 432,2.

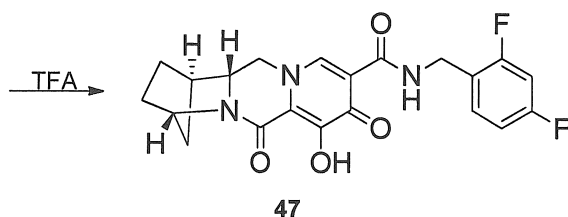
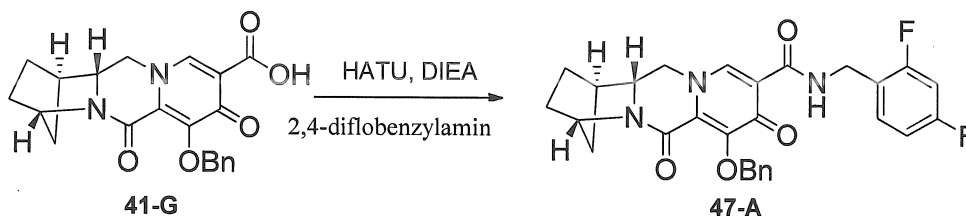
Ví dụ 47

Điều chế hợp chất 47

(1R,4S,12aR)-N-(2,4-diflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



47



47

Bước 1

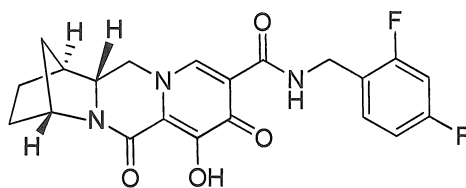
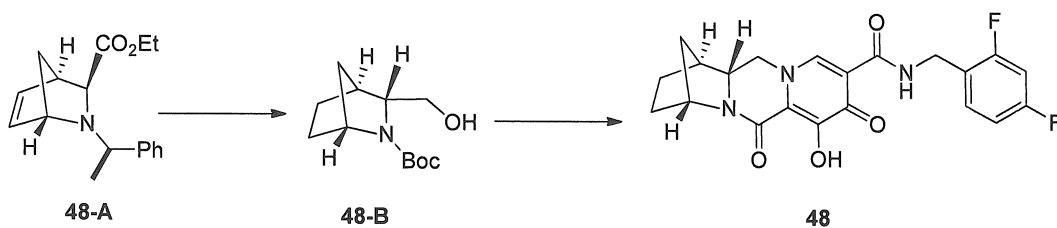
Hòa tan axit thô **41-G** (0,45 g, 1,18 mmol), 2,4-difluorobenzylamin (0,35 g, 2,44 mmol), N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,79 g, 6,11 mmol) và HATU (0,93 g, 2,44 mmol) trong DCM (10 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng EA (100 mL) và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (2x), NH₄Cl bão hòa (2x) và làm khô bằng Na₂SO₄. Sau khi cô đặc, tinh chế phần thô bằng sắc ký cột trên silica gel with hexan-EtOAc tạo ra hợp chất **47-A**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 506; tìm thấy: 506.

Bước 2

Nạp chất phản ứng **47-A** (0,5 g, 0,99 mmol) trong TFA (6 mL) vào bình đáy tròn thể tích 50-mL. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi cô đặc, tinh chế phần thô bằng sắc ký cột trên silica gel với EtOAc-MeOH tạo ra hợp chất **47**. ^1H NMR (400 MHz, Cloform-d) δ 11,70 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,60 - 7,29 (m, 1H), 6,95 - 6,58 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 4,02 - 3,54 (m, 3H), 2,68 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 2,00 - 1,40 (m, 8H). ^{19}F NMR (376 MHz, Cloform-d) δ -112,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1F), -114,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 1F). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 416.; tìm thấy: 416.

Ví dụ 48**Điều chế hợp chất 48**

(1S,4R,12aS)-N-(2,4-diflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodiprido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit

**48**

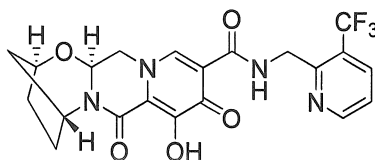
Điều chế **48-B** tương tự như **55-H** trong Ví dụ 55, thay thế **48-A** cho **55-A**. Điều chế hợp chất **48** như được mô tả đối với hợp chất **38** trong Ví dụ 38, thay thế **48-B** cho **38-B** tạo ra hợp chất **48**. ^1H -NMR (400 MHz, Cloform-d) δ 11,79 (s, 1H), 10,44 (m, 1H),

8,33 (s, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 1H), 6,86 – 6,74 (m, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,63 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,07 – 4,03 (m, 2H), 2,83 (s, 1H), 1,92 – 1,68 (m, 6H), ^{19}F NMR (376 MHz, Cloform-d) δ -112,3 (m, 1F), -114,8 (m, 1F). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 416,14.; tìm thấy: 416,07.

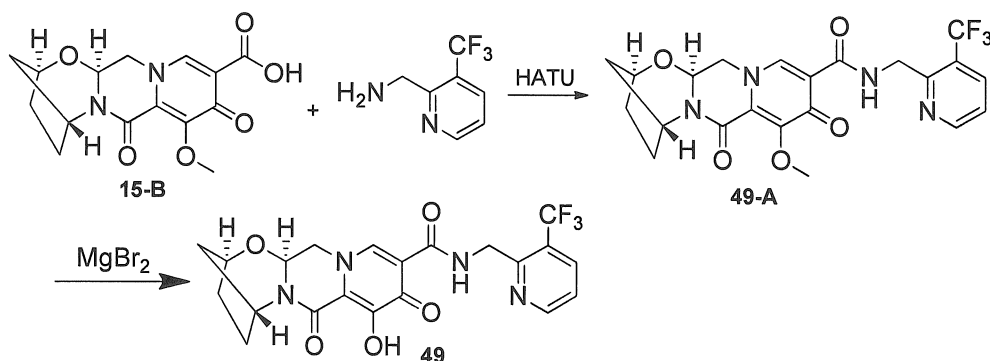
Ví dụ 49

Điều chế hợp chất 49

(2S,5R,13aS)-8-hydroxy-7,9-dioxo-N-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)metyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



49



Bước 1

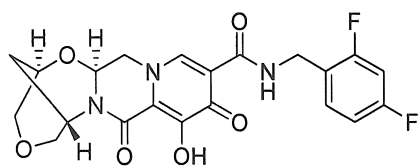
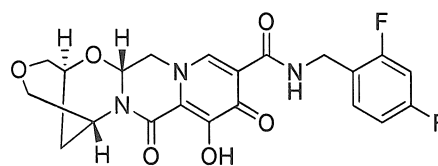
Đưa hợp chất **15-B** (44 mg, 0,14 mmol) vào 1 mL axetonitril và được xử lý bằng (3-(triflometyl)pyridin-2-yl)metanamin (38 mg, 0,18 mmol, muối HCl), HATU (69 mg, 0,18 mmol), N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,07 mL, 0,40 mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau khi phép phân tích LCMS bộc lộ sự tiêu thụ hoàn toàn hợp chất **15-B** và sự hình thành chất trung gian **49-A**. Hỗn hợp phản ứng được dùng cho bước tiếp theo.

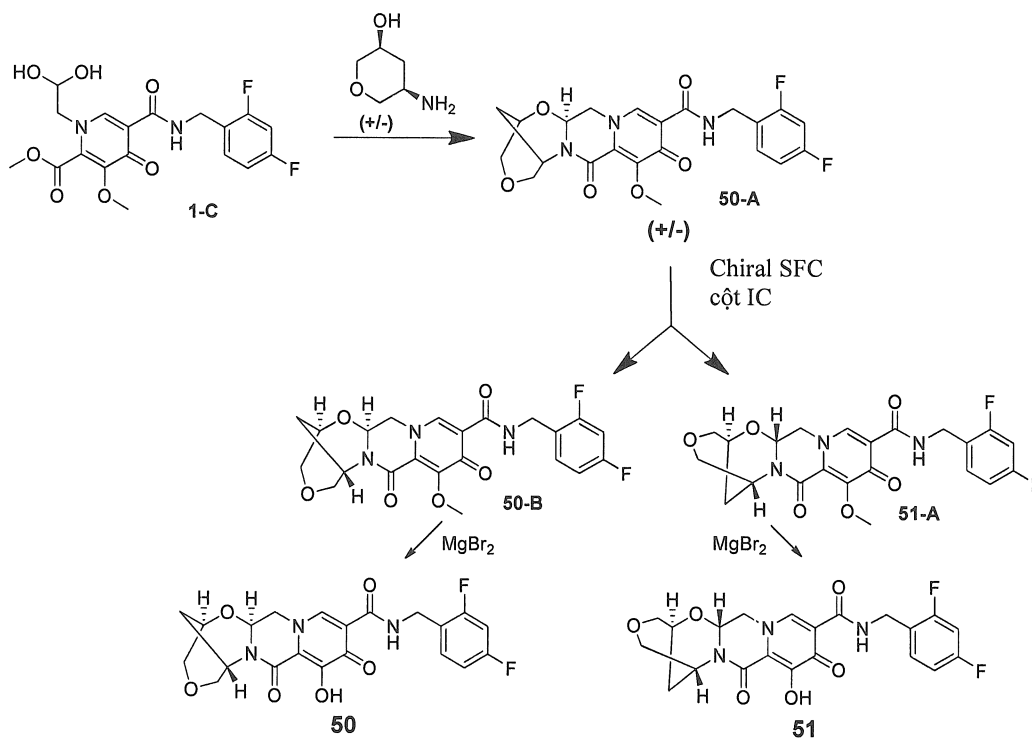
Bước 2

Thêm MgBr_2 (51 mg, 0,28 mmol) vào dung dịch phản ứng thô của bước trước. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 90 phút, axit hóa bằng 10% HCl trong nước, phân tách giữa phần trong nước và diclometan, và chiết pha trong nước bằng diclometan. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng MgSO_4 , lọc, cô đặc, và nghiền bằng metanol tiếp đó bằng diethyl ete tạo ra hợp chất **49**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,42 (s, 1H), 10,80 – 10,70 (m, 1H), 8,83 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 7,7, 5,2$ Hz, 1H), 5,43 (dd, $J = 9,5, 4,0$ Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,86 – 4,80 (m, 2H), 4,67 (dd, $J = 12,9, 4,0$ Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (dd, $J = 12,6, 9,8$ Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,82 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 1,60 – 1,52 (m, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$: 465,14; tìm thấy: 465,2.

Các ví dụ 50 và 51**Điều chế các hợp chất 50 và 51**

N-(2,4-diflobenzyl)-9-hydroxy-8,10-dioxo-2,3,5,6,8,10,14,14a-octahydro-2,6-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,6,3]dioxazocin-11-carboxamit **50** và **51**

**50****51**



Bước 1

Đưa metyl 5-(2,4-diflobenzylcarbamoyl)-1-(2,2-dihydroxyetyl)-3-metoxo-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylat (**1-C**, 392 mg, 0,95 mmol) (Ví dụ 87), raxemic *cis*-5-aminotetrahydro-2H-pyran-3-ol (WO 2012/145569 Bennett, B. L. et al, nộp ngày 20/04/2012) (112 mg, 0,95 mmol), và kali carbonat (134 mg, 0,97 mmol) vào 3,8 mL axetonitril/0,2 mL axit axetic và khuấy ở 90°C trong 90 phút, sau khi tách hỗn hợp phản ứng giữa DCM và nước muối, chiết pha trong nước bằng DCM, làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng $MgSO_4$, lọc, cô đặc, và tinh chế bằng SGC (0-10% EtOH/DCM) tạo ra chất trung gian **50-A**.

Bước 2

Tách chất trung gian **50-A** (40 mg) bằng SFC bất đối trên cột Chiralpak IC sử dụng 10% DMF trong cacbon dioxid siêu tới hạn làm chất rửa giải tạo ra các chất trung gian **50-B** (đỉnh rửa giải thứ nhất) và **51-A** (đỉnh rửa giải thứ hai) ở dạng được làm giàu đối ảnh. Đối với chất trung gian **50-B**: (hóa học lập thể tuyệt đối không biết), **HPLC bất đối** thời gian lưu = 11,48 phút (Chiralpak IC, 150 x 4,6 mm, 1 mL/phút MeOH). Đối với chất trung gian **51-A**: (hóa học lập thể tuyệt đối không biết), **HPLC bất đối** thời gian lưu = 14,35 phút (Chiralpak IC, 150 x 4,6 mm, 1 mL/phút MeOH).

Bước 3a

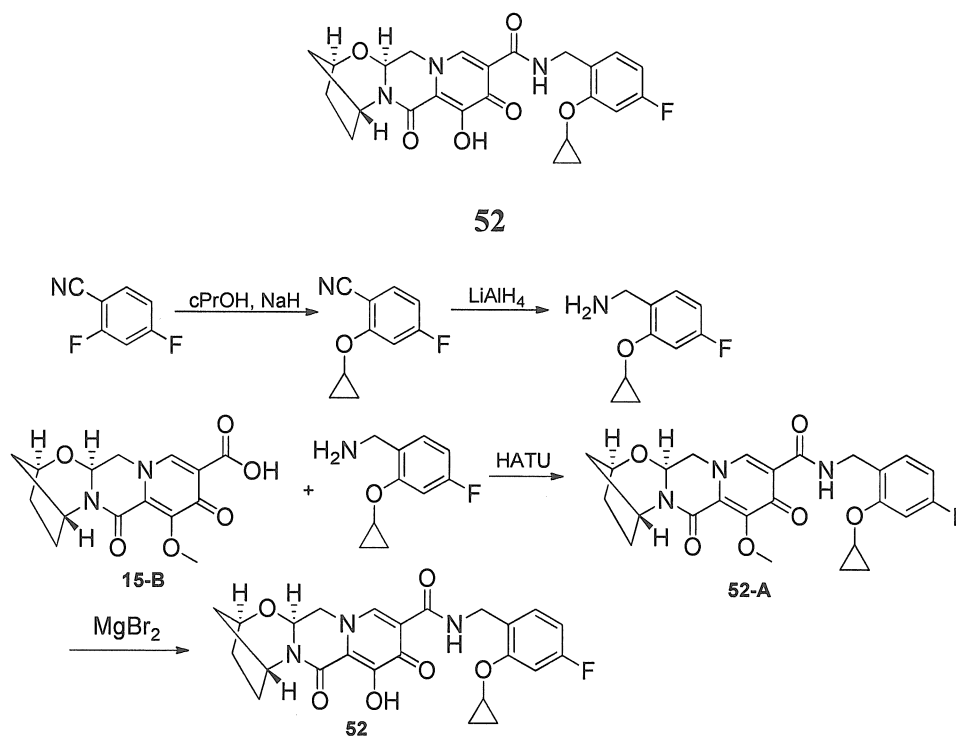
Thêm magie bromua (12 mg, 0,06 mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian **50-B** (10,5 mg, 0,02 mmol, hóa học lập thể tuyệt đối không biết) trong 1 mL axetonitril. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 1 giờ, axit hóa bằng 10% HCl trong nước, phân tách giữa phần trong nước và diclometan, và chiết pha trong nước bằng diclometan. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄, lọc, cô đặc, và tinh chế bằng HPLC (ACN/H₂O với 0,1% chất biến đổi TFA) tạo ra hợp chất **50**. ¹H-NMR (400 MHz, Cloform-*d*) δ 10,47 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,35 (q, *J* = 8,6, 8,2 Hz, 1H), 6,81 (q, *J* = 8,7, 8,0 Hz, 2H), 6,41 (dd, *J* = 10,0, 3,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,36 – 4,26 (m, 2H), 4,20 – 4,08 (m, 2H), 3,98 (dd, *J* = 12,4, 10,2 Hz, 1H), 3,88 (t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 2,27 (dt, *J* = 13,3, 3,1 Hz, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 1H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₂₀F₂N₃O₆: 448,40; tìm thấy: 448,2.

Bước 3b

Thêm magie bromua (13 mg, 0,07 mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian **51-A** (13,2 mg, 0,03 mmol, hóa học lập thể tuyệt đối không biết) trong 1 mL axetonitril. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 1 giờ, axit hóa bằng 10% HCl trong nước, phân tách giữa phần trong nước và diclometan, và chiết pha trong nước bằng diclometan. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄, lọc, cô đặc, và tinh chế bằng HPLC (ACN/H₂O với 0,1% chất biến đổi TFA) tạo ra hợp chất **51**. ¹H-NMR (400 MHz, Cloform-*d*) δ 10,47 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,35 (q, *J* = 8,6, 8,2 Hz, 1H), 6,81 (q, *J* = 8,7, 8,0 Hz, 2H), 6,41 (dd, *J* = 10,0, 3,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,36 – 4,26 (m, 2H), 4,20 – 4,08 (m, 2H), 3,98 (dd, *J* = 12,4, 10,2 Hz, 1H), 3,88 (t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 2,27 (dt, *J* = 13,3, 3,1 Hz, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 1H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₂₀F₂N₃O₆: 448,40; tìm thấy: 448,2.

Ví dụ 52**Điều chế hợp chất 52**

(2S,5R,13aS)-N-(2-xyclopropoxy-4-flobenzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit

Bước 1

Thêm nhỏ giọt dung dịch xyclopropanol (1,9 g, 29 mmol) trong 20 mL dioxan vào dung dịch 0°C chứa natri hydrua (60% sự phân tán trong dầu khoáng, 1,04 g, 26 mmol) trong 80 mL dioxan. Cho phép làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, thêm từng phần 2,4-diflobenzonitril (3,48 g, 25 mmol), và nâng nhiệt độ phản ứng đến 95°C. Làm lạnh dung dịch phản ứng đến nhiệt độ trong phòng sau khi khuấy trong 18 giờ, pha loãng bằng etyl axetat, rửa hai lần bằng nước và hai lần bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc, và cô đặc trên silica gel. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-10% EtOAc/hexan) tạo ra 2-xyclopropoxy-4-flobenzonitril. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Cloform-*d*) δ 7,52 (dd, $J = 8,6, 6,2$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 10,5, 2,3$ Hz, 1H), 6,73 (td, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 3,87 – 3,76 (m, 1H), 0,87 (m, 4H).

Bước 2

Thêm nhỏ giọt 2-xyclopropoxy-4-flobenzonitril trong 14 mL dietyl ete vào huyền phù 0°C chứa lithi nhôm hydrua trong THF (1M, 15 mL, 15 mmol). Khuấy dung dịch phản ứng trong 3 giờ, làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng, tại thời điểm này làm lạnh lại đến 0°C, thêm 8 mL lithi nhôm hydrua trong THF (1M, 8 mmol) vào, và được khuấy trong 90 phút nữa. Dừng phản ứng bằng cách thêm lần lượt 0,9 mL nước, 0,9 mL 15%

NaOH_(trong nước), và 2,7 mL nước. Lọc phản ứng qua xelit cùng với rửa diethyl ete, làm khô bằng MgSO₄, và cô đặc tạo ra 2-xyclopropoxy-4-flobenzylamin có đủ độ tinh khiết để tiếp tục ở dạng thô. ¹H-NMR (400 MHz, Cloform-*d*) δ 7,17 – 7,08 (m, 1H), 6,96 (dd, *J* = 10,9, 2,4 Hz, 1H), 6,61 (td, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 3,78 – 3,66 (m, 3H), 0,89 – 0,72 (m, 4H).

Bước 3

Đưa hợp chất **15-B** (46 mg, 0,14 mmol) vào 1 mL axetonitril và được xử lý bằng 2-xyclopropoxy-4-flobenzylamin (32 mg, 0,18 mmol), HATU (62 mg, 0,16 mmol), N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,04 mL, 0,22 mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau khi phép phân tích LCMS bộc lộ sự tiêu thụ hoàn toàn hợp chất **15-B** và sự hình thành chất trung gian **52-A**. Hỗn hợp phản ứng được dùng cho bước tiếp theo.

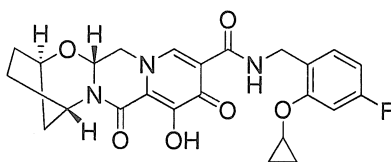
Bước 4

Thêm MgBr₂ (56 mg, 0,30 mmol) vào dung dịch phản ứng thô của bước trước. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 90 phút, axit hóa bằng 10% HCl trong nước, phân tách giữa phần trong nước và diclometan, và chiết pha trong nước bằng diclometan. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄, lọc, cô đặc, và tinh chế bằng HPLC (ACN/H₂O với 0,1% chất biến đổi TFA) tạo ra hợp chất **52**. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,44 (s, 1H), 10,21 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 7,12 (dd, *J* = 11,2, 2,5 Hz, 1H), 6,72 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 9,6, 4,1 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,66 (dd, *J* = 12,8, 4,1 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,34 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Hz, 2H), 4,04 – 3,91 (m, 2H), 1,92 (s, 4H), 1,82 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,55 (dt, *J* = 12,4, 3,5 Hz, 1H), 0,80 (q, *J* = 6,3, 5,7 Hz, 2H), 0,72 (q, *J* = 6,0, 4,9 Hz, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₄H₂₅FN₃O₆: 470,17; tìm thấy: 470,1.

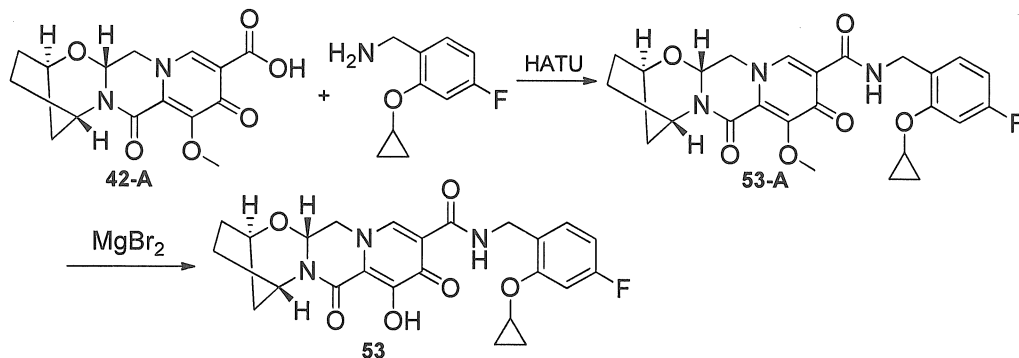
Ví dụ 53

Điều chế hợp chất 53

(2R,5S,13aR)-N-(2-xyclopropoxy-4-flobenzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



53

Bước 1

Đưa hợp chất **42-A** (46 mg, 0,14 mmol) vào 1 mL axetonitril và được xử lý bằng 2-xyclopropoxy-4-flobenzylamin (33 mg, 0,18 mmol), HATU (61 mg, 0,16 mmol), N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,04 mL, 0,24 mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau khi phép phân tích LCMS bộc lộ sự tiêu thụ hoàn toàn hợp chất **42-A** và sự hình thành chất trung gian **53-A**. Hỗn hợp phản ứng được dùng cho bước tiếp theo.

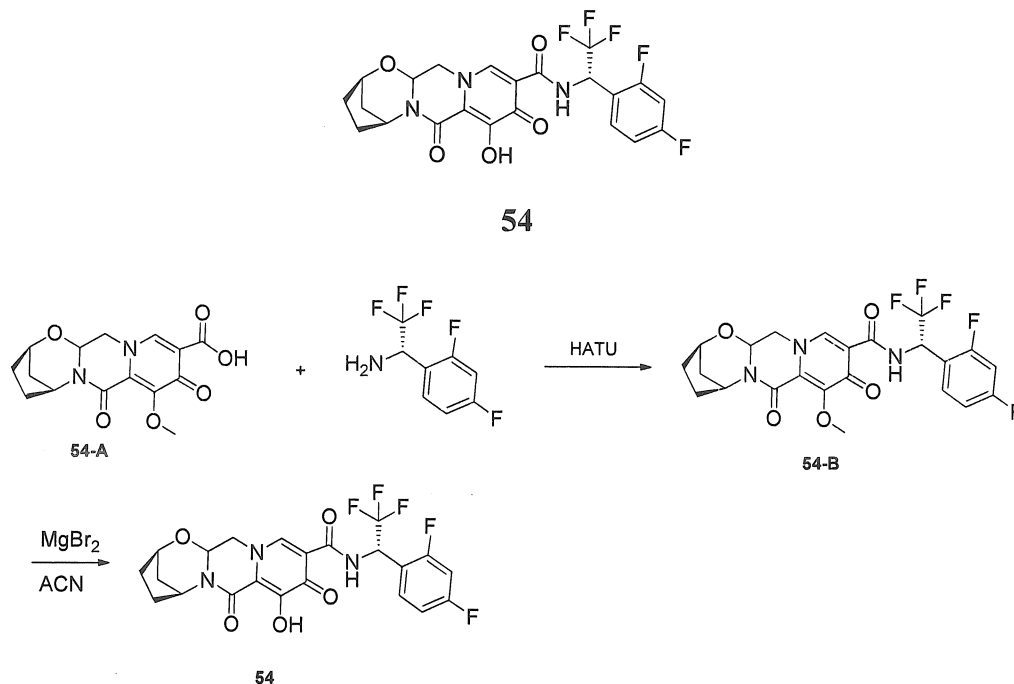
Bước 2

Thêm MgBr₂ (55 mg, 0,30 mmol) vào dung dịch phản ứng thô của bước trước. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 90 phút, axit hóa bằng 10% HCl trong nước, phân tách giữa phần trong nước và diclometan, và chiết pha trong nước bằng diclometan. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng MgSO₄, lọc, cô đặc, và tinh chế bằng HPLC (ACN/H₂O với 0,1% chất biến đổi TFA) tạo ra hợp chất **53**. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,44 (s, 1H), 10,21 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 7,12 (dd, *J* = 11,2, 2,5 Hz, 1H), 6,72 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 9,6, 4,1 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,66 (dd, *J* = 12,8, 4,1 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,34 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Hz, 2H), 4,04 – 3,91 (m, 2H), 1,92 (s, 4H), 1,82 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,55 (dt, *J* = 12,4, 3,5 Hz, 1H), 0,80 (q, *J* = 6,3, 5,7 Hz, 2H), 0,72 (q, *J* = 6,0, 4,9 Hz, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₄H₂₅FN₃O₆: 470,17; tìm thấy: 470,1.

Ví dụ 54

Điều chế hợp chất 54

(2R,5S)-N-((S)-1-(2,4-diflophenyl)-2,2,2-trifloetyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit

Bước 1

Nạp chất phản ứng **54-A** (0,02 g, 0,06 mmol), (S)-1-(2,4-diflophenyl)-2,2,2-trifloetanamin (0,019 g, 0,09 mmol), N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,048 g, 0,38 mmol) và HATU (0,036 g, 0,09 mmol) trong DCM (2 ml) vào bình đáy tròn thể tích 50-mL. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng, hòa tan lại trong EtOAc (50 mL), rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (2x), NH₄Cl bão hòa và làm khô bằng Na₂SO₄. Sau khi cô đặc, tinh chế phần thô bằng sắc ký cột trên silica gel với hexan-EtOAc thu được **54-B**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 514; tìm thấy: 514.

Bước 2

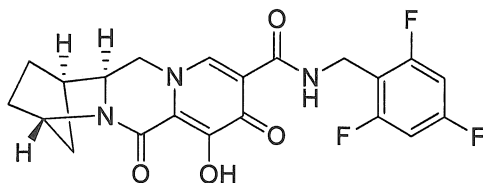
Nạp chất phản ứng **54-B** (0,03 g, 0,058 mmol) và magie bromua (0,03 g, 0,15mmol) trong axetonitril (2 mL) vào bình đáy tròn thể tích 50mL. Gia nhiệt hỗn hợp

phản ứng đến 50°C. Sau 10 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng đến 0°C và thêm axit clohydric 1N (0,5 mL) vào. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH (2 mL). Sau khi lọc, tinh chế phần thô bằng tinh chế Pre-HPLC (30-70% axetonitril:nước, 0,1% TFA) tạo ra hợp chất **54** ở dạng muối TFA. ¹H-NMR (400 MHz, Cloform-d) δ 11,28 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,54 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 - 6,76 (m, 2H), 6,40 - 5,98 (m, 1H), 5,57 - 5,18 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,29 (dd, J = 13,1, 4,0 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 12,9, 9,3 Hz, 1H), 2,39 - 1,94 (m, 4H), 1,86 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 1,60 (dt, J = 12,6, 3,4 Hz, 1H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, Cloform-d) δ -75,30 (t, J = 6,8 Hz, 3 F), -108,33 (dd, J = 8,6, 6,3 Hz, 1F), -111,56 - -113,23 (m, 1 F). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 500.; tìm thấy: 500.

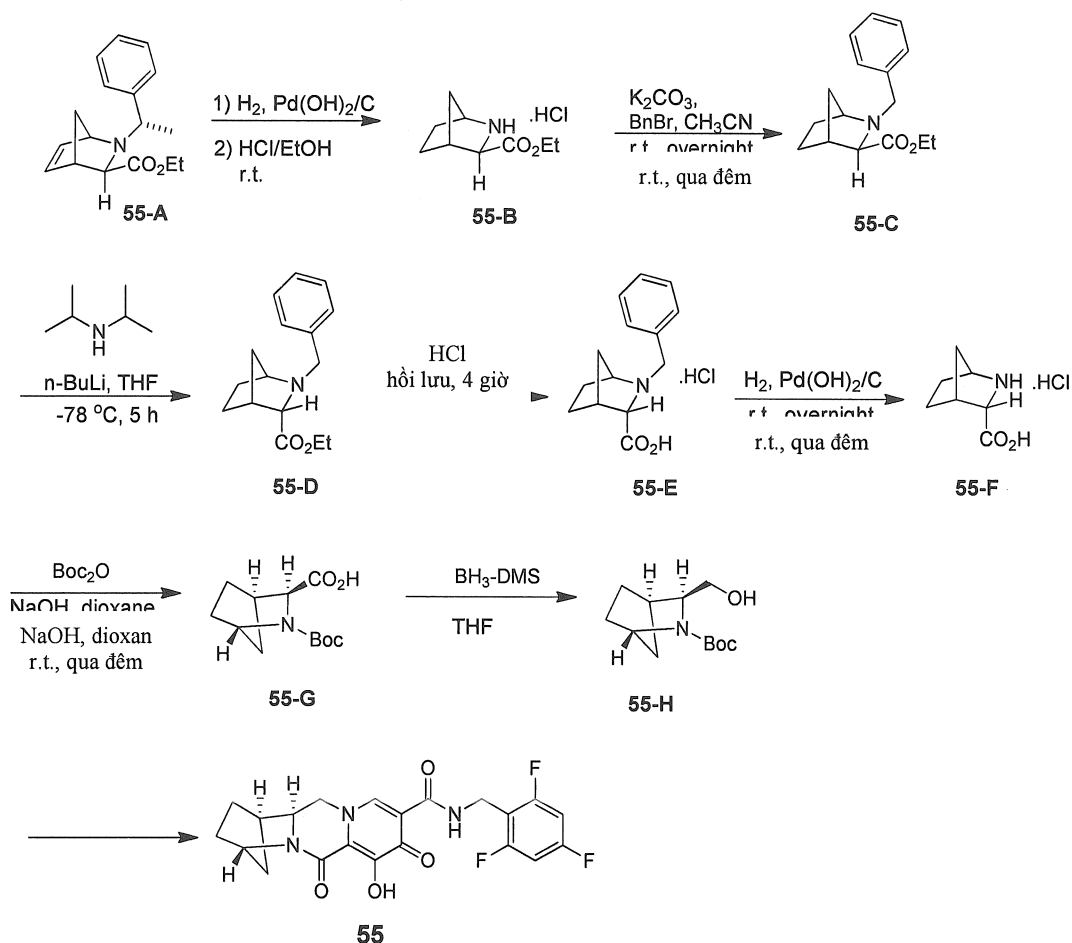
Ví dụ 55

Điều chế hợp chất 55

(1R,4S,12aS)-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



55



Bước 1

Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **55-A** (40,60 g, 150 mmol) và $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (12 g) trong EtOH (400 mL) trong khí quyển H_2 ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng và được xử lý bằng HCl/EtOH (400 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng tạo ra hợp chất **55-B**, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}$: 170,1.; tìm thấy: 170,2.

Bước 2

Thêm benzyl bromua (76,50 g, 0,45 mol) vào dung dịch chứa hợp chất **55-B** (92,25 g, 0,45 mol) và K_2CO_3 (186,30 g, 1,35 mol) trong CH_3CN (1 L) ở 0°C . Khuấy hỗn

hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng, cô đặc và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký trên silica gel tạo ra hợp chất **55-C**.

Bước 3

Thêm n-BuLi (200 mL, 0,50 mol) ở -78°C ở khí quyển N_2 vào hỗn hợp chứa diisopropylamin (50 g, 0,50 mol) trong THF (400 mL). Sau 0,5 giờ, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến 20°C và khuấy trong 0,5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp đến -78°C và thêm dung dịch chứa hợp chất **55-C** (64,75 g, 0,25 mol) trong THF (600 mL) trong khí quyển N_2 . Khuấy hỗn hợp trong 4 giờ và dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký trên silica gel tạo ra hợp chất **55-D**.

Bước 4

Hồi lưu hỗn hợp chứa hợp chất **55-D** (129,50 g 0,50 mol) trong HCl 4N (1,30 L) trong 4 giờ. Cô đặc hỗn hợp. Tinh chế phần còn lại bằng HPLC tạo ra hợp chất **55-E**.

Bước 5

Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **55-E** (47 g, 176 mmol) và $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (9 g) trong EtOH (400 mL) trong khí quyển H_2 ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô đặc hỗn hợp phản ứng tạo ra hợp chất **55-F**, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4,22 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,98-2,95 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,96-1,93 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,76-1,74 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 1,49 (s, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_2$: 142,1.; tìm thấy: 142,1.

Bước 6

Thêm Boc_2O (39,60 g, 181 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **55-F** (29,20 g, 165 mmol) và dung dịch NaOH 2N (330 mL, 0,66 mol) trong dioxan (120 mL) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Điều chỉnh hỗn hợp bằng HCl 3N

đến độ pH=5~6 và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc tạo ra **55-G**. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,40 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 1,76-1,74 (s, 1H), 1,69-1,59 (m, 4H), 1,50 (s, 1H), 1,47 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+Na]⁺ tính toán đối với C₁₂H₁₉NNaO₄: 264,1.; tìm thấy: 264,1.

Bước 7

Thêm chậm phức BH₃-DMS THF (2N trong THF, 8,23 mmol, 4,1 mL) vào hỗn hợp chứa hợp chất **55-G** (500 mg, 2,07 mmol) trong THF (10 mL) được làm lạnh đến 0°C. Diễn ra sự thoát khí. Quan sát nhiệt độ bên trong để đảm bảo không tỏa nhiệt nhiều. Cho phép làm ấm phản ứng đến r.t. qua đêm. Một số nguyên liệu ban đầu được giữ lại nhờ LC/MS, thêm 2 mL phức BH₃-DMS THF và khuấy hỗn hợp trong 3 giờ nữa sau đó làm lạnh phản ứng đến 0°C và dừng phản ứng từ từ bằng metanol (diễn ra sự thoát khí). Quan sát nhiệt độ bên trong để đảm bảo sự tỏa nhiệt dưới 25°C. Sau đó, cô đặc hỗn hợp bằng sắc ký silica gel (20-40% EtOAc/Hexan) tạo ra **55-H**.

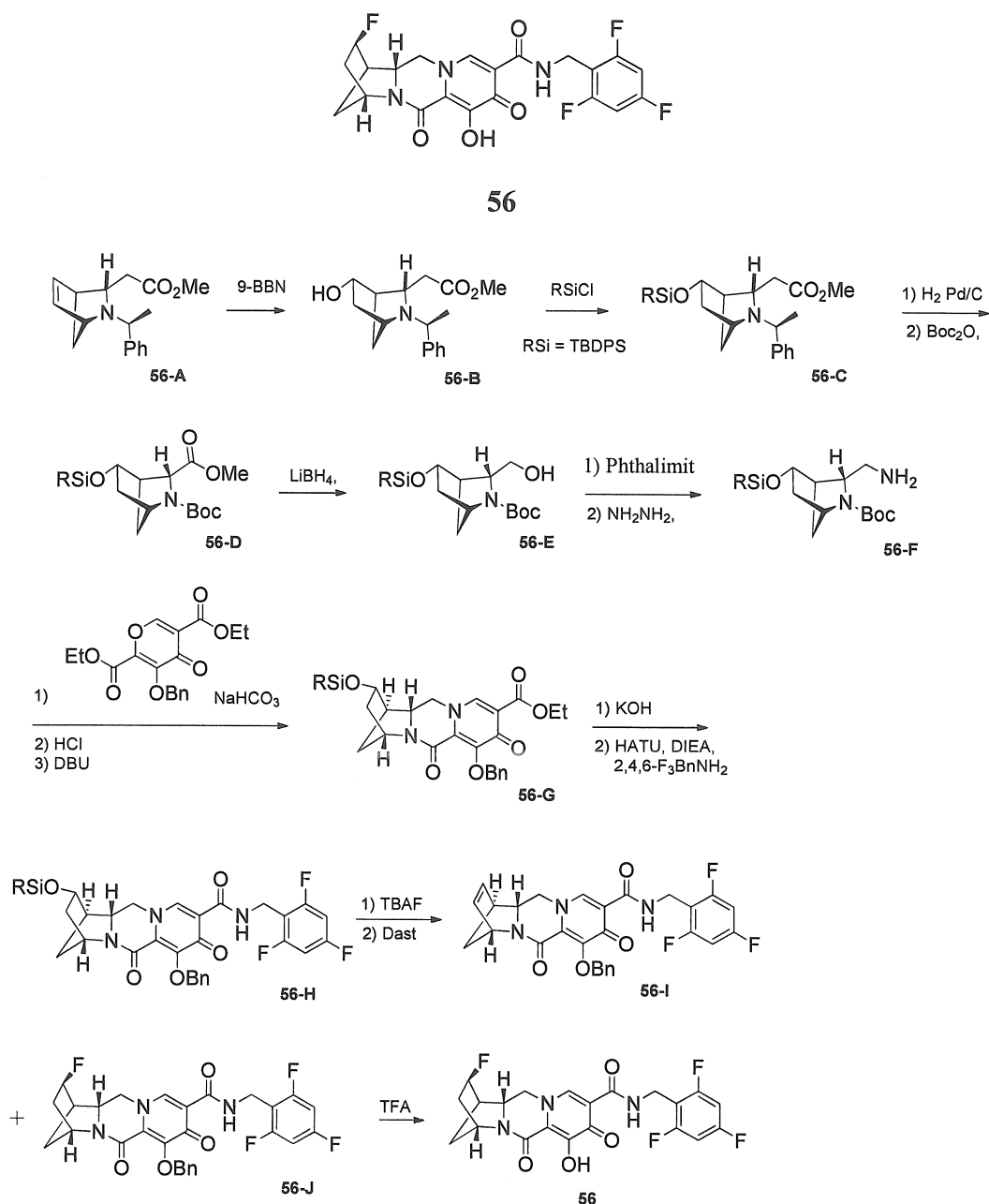
Bước 8

Điều chế hợp chất **55** như được mô tả cho ví dụ 41, thay thế **55-H** cho **41-B** tạo ra hợp chất **55**. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,81 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,19 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,59 – 4,48 (m, 4H), 4,16 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,69 (s, 1H), 1,75 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,69 – 1,55 (m, 5H), ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -109,3 (m, 1F), -112,5 (m, 1F). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₁₉F₃N₃O₄: 434,13.; tìm thấy: 434,32.

Ví dụ 56

Điều chế hợp chất 56

(1R,2S,4R,12aR)-2-flo-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



Bước 1

Làm lạnh dung dịch chứa **56-A** (5 g, 19,43 mmol) trong tetrahydrofuran (65 ml) trong bể đá khi thêm nhỏ giọt 9-borabicyclo[3.3.1]nonan 0,5M (48,58 ml). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Sau 18 giờ, làm lạnh phản ứng đến 0°C và thêm nhỏ giọt hỗn hợp chứa 2M natri hydroxit (34 ml) và hydro peroxit (9,34 ml, 97,15 mmol) vào. Sau 2 giờ ở 0°C, làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và rửa bằng nước. Chiết các phân đoạn trong nước bằng EtOAc, và làm khô các phân đoạn hữu cơ gom được (Na₂SO₄) và cô đặc. Tinh chế phần

còn lại bằng silica sắc ký cột (50-70% EtOAc/hexan) tạo ra **56-B** (3,05 g, 57%). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{16}H_{21}NO_3$: 275,34; tìm thấy: 276,122.

Bước 2

Thêm tert-butylclodiphenylsilan (1,51 ml, 5,79 mmol) và imidazol (1,08 g, 15,8 mmol) vào dung dịch chứa **56-B** (1,45 g, 5,27 mmol) trong N,N-dimetylformamit (12 ml). Sau 18 giờ, pha loãng hỗn hợp bằng nước, chiết trong EtOAc (2x), gom các phân đoạn hữu cơ, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng silica sắc ký cột (10-20% EtOAc/hexan) tạo ra **56-C** (2,6 g, 96,1%). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{32}H_{39}NO_3Si$: 513,74; tìm thấy: 514,625.

Bước 3

Thêm 10% PdOH/C (0,52 g, 3,7 mmol) vào dung dịch chứa **56-C** (3,27 g, 6,36 mmol) trong EtOH (26 mL) và axit axetic (3 mL) và lắc huyền phù trong dụng cụ Parr ở 50 atm trong 20 giờ. Sau khi lọc qua Xelit, rửa bánh lọc bằng EtOH, cô đặc phần lọc trong chân không. Hòa tan phần còn lại trong etanol (26 ml) và axit axetic (3 ml, 52,4 mmol), xử lý bằng 10% PdOH/C (0,52 g, 3,7 mmol) và lắc trong dụng cụ Parr ở 50 atm trong 20 giờ. Lọc qua Xelit, rửa bánh lọc bằng EtOH, cô đặc phần lọc trong chân không đến khô tạo ra sản phẩm thô được khử bảo vệ (2,07g, 79,4%). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{24}H_{31}NO_3Si$: 409,59; tìm thấy: 410,485.

Thêm N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (2,14 ml, 12,27 mmol) vào phần còn lại thô (2 g, 4,88 mmol) và di-tert-butyl dicarbonat 97% (2,14 g, 9,79 mmol) trong THF (20 ml). Sau 20 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, chiết trong EtOAc (2x) và rửa hai phân đoạn hữu cơ bằng nước, gom lại, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng silica sắc ký cột (10-20% EtOAc/Hexan) tạo ra **56-D** (2,13 g, 86,14%). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{30}H_{41}NO_5Si$: 523,74; tìm thấy: 523,922.

Bước 4

Khuấy dung dịch chứa **56-D** (2,07 g, 4,06 mmol) trong THF (20 ml) trong bể đá

khi thêm LiBH_4 2,0M trong THF (4,07 ml) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và xử lý chậm bằng nước. Tách hai pha, và chiết lại phân đoạn chứa nước bằng etyl axetat. Rửa hai phân đoạn hữu cơ bằng nước, gom lại, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng silica sắc ký cột (20-40% EOAc/hexan) tạo ra **56-E** (1,59 g, 81,3%). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}$: 481,7; tìm thấy: 482,337.

Bước 5

Làm lạnh hỗn hợp chứa **56-E** (1,58 g, 3,28 mmol), phthalimit (0,79 g, 5,38 mmol) và triphenylphosphin (1,93 g, 7,37 mmol) trong THF (90 ml) trong bể đá. Thêm diisopropyl azodicarboxylat, 95% (1,46 ml, 7,42 mmol) vào. Sau đó, làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 20 giờ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng và hòa tan phần còn lại trong ete, làm lạnh trong bể đá và khuấy trong 1,5 giờ. Lọc chất rắn và cô đặc phần lọc. Tinh chế phần còn lại bằng silica sắc ký cột (10-30% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất amino được bảo vệ (**56-F**) (1,86 g, 92,8%).

Khuấy dung dịch chứa hợp chất amino được bảo vệ **56-F** (1,85 g, 3,03 mmol) và hydrazin hydrat (0,6 ml, 12,39 mmol) trong etanol (19 ml) ở 70°C trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng trong bể đá, thêm ete (10 ml) vào và khuấy hỗn hợp trong 30 phút. Lọc chất rắn tạo ra và cô đặc phần lọc trong chân không đến khô.

Bước 6

Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất amino thô **56-F** (991 mg, 2,06 mmol), hợp chất **38-F** (Ví dụ 38) (714 mg, 2,06 mmol) và NaHCO_3 (347 mg, 4,12 mmol) trong nước (15 mL) và EtOH (15 mL) trong 20 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và phân tách phần còn lại giữa nước và EtOAc. Chiết lại lớp trong nước bằng EtOAc và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (Na_2SO_4) và cô đặc. Hòa tan phần còn lại (1,5 g) trong CH_2Cl_2 (5 mL) và thêm HCl 4N trong dioxan (18,6 mL) vào. Sau 1,5 giờ cô đặc hỗn hợp đến khô, làm bay hơi đồng thời với toluen và làm khô trong chân không.

Khuấy phần còn lại thô (1,38 g) và DBU (1,4 ml, 9,38 mmol) trong toluen (25

ml) ở 110°C. Sau 35 phút cô đặc hỗn hợp và tinh chế phần còn lại bằng silica sắc ký cột (5-15% MeOH/EtOAc) tạo ra **56-G** (450 mg, 72,3%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₉H₄₂N₂O₆Si: 662,85; tìm thấy: 663,766.

Bước 7

Khuấy hỗn hợp chứa **56-G** (890 mg, 1,34 mmol) trong MeOH (14 ml) và THF (14 ml) ở nhiệt độ trong phòng khi thêm KOH 1M (7,09 ml) vào. Sau 30 phút, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng HCl 1N, chiết trong EtOAc (2x) và làm khô các phần chiết hữu cơ kết hợp (Na₂SO₄) và cô đặc.

Khuấy huyền phù chứa phần còn lại thô (850 mg), 2,4,6-triflobenzylamin (248 mg, 1,54 mmol) và HATU (662 mg, 1,74 mmol) trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng khi thêm N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (1,63 ml, 9,37 mmol) vào. Sau 1 giờ, thêm 2,4,6-diflobenzylamin (32 mg, 0,2 mmol), HATU (153 mg, 0,4 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,12 ml, 0,67 mmol) vào. Sau 30 phút pha loãng hỗn hợp bằng nước, chiết trong EtOAc (3x), làm khô các pha hữu cơ kết hợp (Na₂SO₄), cô đặc và tinh chế phần còn lại bằng silica sắc ký cột (50-75% EtOAc/hexan) tạo ra **56-H** (919 mg, 88,23%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₄H₄₂F₃N₃O₅Si: 777,9; tìm thấy: 778,409.

Bước 8

Khuấy dung dịch chứa **56-H** (915 mg, 1,18 mmol) trong THF (5 ml) trong bể đá khi thêm nhỏ giọt 1,0M tetrabutylamonium florua trong THF (1,18 ml) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và pha loãng phần còn lại bằng EtOAc, rửa bằng nước, làm khô (Na₂SO₄), cô đặc và tinh chế phần còn lại bằng silica sắc ký cột (50-75% EtOAc/hexan sau đó 5% MeOH/EtOAc). Hòa tan nguyên liệu thu được (248 mg, 0,46 mmol) trong diclometan (2 ml) được làm lạnh đến -78°C khi thêm nhỏ giọt diethylaminosulfur triflorua (0,07 mL, 0,55 mmol) vào và làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ. Làm lạnh phản ứng trong bể đá và dừng phản ứng bằng NaHCO₃ bão hòa, tách hai pha, và chiết phân đoạn trong nước được phân tách bằng CH₂Cl₂. Gôm hai phân đoạn

hữu cơ, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng silica sắc ký cột (1% MeOH/EtOAc) tạo ra **56-J** (75 mg) (LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$: 541,49; tìm thấy: 542,320) và **56-I** (30 mg) (LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 521,49; tìm thấy: 522,05).

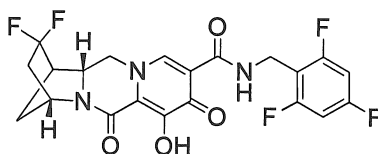
Bước 9

Hòa tan hợp chất **56-J** (75 mg, 139 mmol) trong TFA (1 mL), khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, và cô đặc dung dịch. Tinh chế phần còn lại bằng HPLC pha đảo (Gemini, 15 đến 43% ACN/ H_2O + 0,1% TFA) tạo ra hợp chất **56**. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,17 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,45 – 5,18 (m, 1H), 4,70 – 4,39 (m, 3H), 4,23 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,11 – 3,85 (m, 2H), 2,85 (dd, $J = 4,2, 2,0$ Hz, 1H), 2,34 – 2,13 (m, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,55 – 1,33 (m, 2H), ¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74,20 (m), -106,95 – -116,45 (m), -190,65 – -194,54 (m).

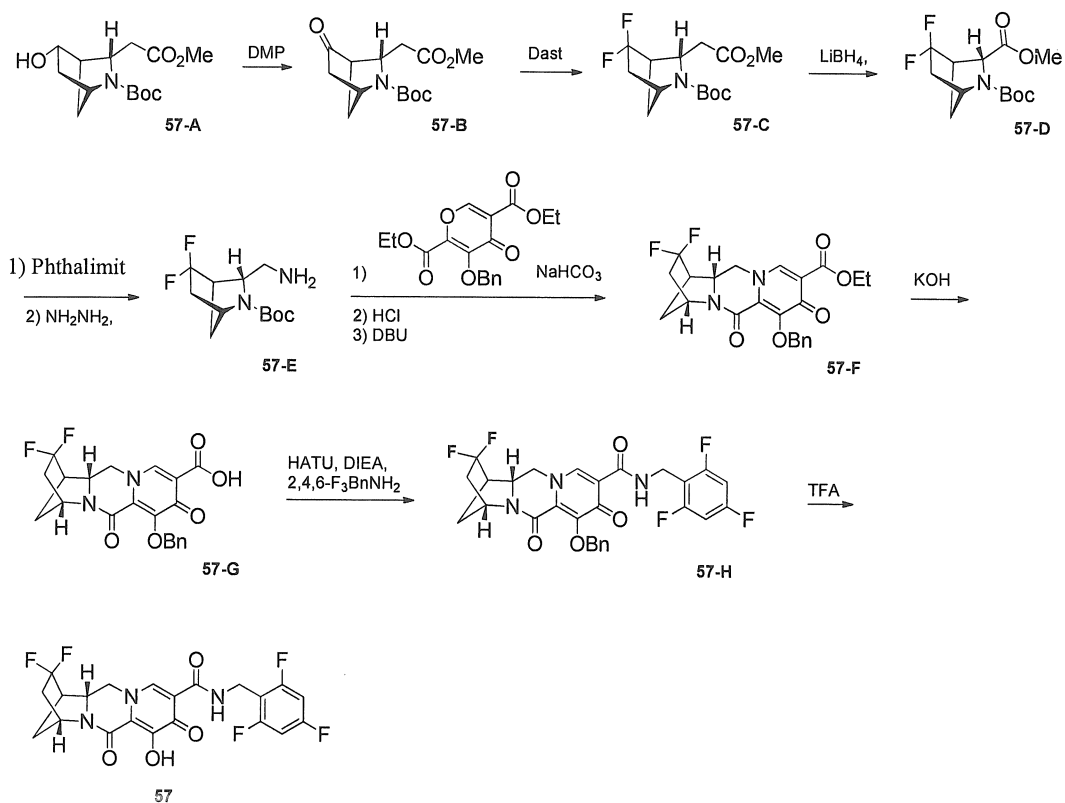
Ví dụ 57

Điều chế hợp chất 57

(1R,4R,12aR)-2,2-diflo-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



57



Bước 1

Làm lạnh dung dịch chứa **57-A** (1,45 g, 5,34 mmol) trong diclometan (30 ml) trong bể đá khi thêm từng phần Dess Martin periodinan (4,53 g, 10,69 mmol) vào và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dừng phản ứng bằng cách thêm nước, lọc kết tủa và thêm dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa. Khuấy hỗn hợp cho đến khi dung dịch hai pha biến đổi sau đó thêm NaHCO_3 bão hòa vào và chiết lớp trong nước bằng CH_2Cl_2 . Làm khô các phân đoạn hữu cơ kết hợp (Na_2SO_4) và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng silica sắc ký cột (30-50% EtOAc/Hexan) tạo ra **57-B** (1,13 g, 78,2 %). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: 269,29; tìm thấy: 269,722.

Bước 2

Làm lạnh dung dịch chứa **57-B** (0,5 g, 1,86 mmol) trong diclometan (10 ml) đến -78°C khi thêm nhỏ giọt diethylaminosulfur triflorua (0,52 mL, 3,91 mmol) vào và làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Làm lạnh phản ứng trong bể đá và dừng phản ứng bằng NaHCO_3 bão hòa, tách hai pha, và chiết phân đoạn trong nước

được phân tách bằng CH_2Cl_2 . Gom hai phân đoạn hữu cơ, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng silica sắc ký cột (20-50% EtOAc/hexan) tạo ra **57-C** (518 mg, 95,39%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Cloform-*d*) δ 4,43 (s, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,95 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,30 – 1,98 (m, 2H), 1,85 – 1,71 (m, 1H), 1,44 (m, 9H).

Bước 3

Khuấy dung dịch chứa **57-C** (935 mg, 3,21 mmol) trong THF (10 ml) trong bể đá khi thêm LiBH_4 2,0M trong THF (3,22 ml) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và thêm chậm nước vào. Tách hai pha, và chiết phân đoạn trong nước được phân tách bằng etyl axetat. Rửa hai phân đoạn hữu cơ bằng nước, gom lại, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng silica sắc ký cột (20-40% EtOAc/hexan) tạo ra **57-D** (724 mg, 85,67%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Cloform-*d*) δ 4,30 – 3,48 (m, 5H), 2,75 – 2,56 (m, 1H), 2,24 – 1,90 (m, 3H), 1,86 – 1,65 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Bước 4

Làm lạnh hỗn hợp chứa **57-D** (720 mg, 2,74 mmol), phthalimit (402 mg, 2,73 mmol) và triphenylphosphin (1,61 g, 6,15 mmol) trong THF (45 ml) trong bể đá. Thêm diisopropyl azodicarboxylat, 95% (1,22 ml, 6,19 mmol) vào. Sau đó làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 20 giờ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng và hòa tan phần còn lại trong ete, làm lạnh trong bể đá và được khuấy trong 1,5 giờ. Sau lọc chất rắn, cô đặc phần lọc. Tinh chế phần còn lại bằng silica sắc ký cột (40-60% EtOAc/hexan) tạo ra sản phẩm cộng phthalimit (1,07 g, 99,7%). LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: 392,4; tìm thấy: 393,204

Khuấy dung dịch chứa sản phẩm cộng phthalimit (1,07 g, 2,73 mmol) và hydrazin hydrat (0,54 mL, 11,15 mmol) trong etanol (10 ml) ở 70°C trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng trong bể đá và thêm ete (10 ml) vào. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút. Lọc chất rắn tạo ra và cô đặc phần lọc trong chân không đến khô tạo ra **57-E** thô.

Bước 5

Khuấy hỗn hợp chứa **57-E** thô (709 mg, 2,7 mmol) hợp chất **38-F** (Ví dụ 38) (936 mg, 2,7 mmol) và NaHCO₃ (454 mg, 5,41 mmol) trong nước (15 mL) và EtOH (15 mL) trong 20 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và phân tách phần còn lại giữa nước và EtOAc. Chiết lại lớp trong nước bằng EtOAc và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (Na₂SO₄) và cô đặc. Hòa tan phần còn lại (1,5 g) trong CH₂Cl₂ (7 mL) và thêm HCl 4N trong dioxan (26,9 mL) vào. Sau 1,5 giờ cô đặc hỗn hợp đến khô, làm bay hơi đồng thời với toluen và làm khô trong chân không. Khuấy phần còn lại thô (1,3 g) và DBU (2 ml, 13,4 mmol) trong toluen (25 ml) ở 110°C. Sau 35 phút cô đặc hỗn hợp và tinh chế phần còn lại bằng silica sắc ký cột (5-15% MeOH/EtOAc) tạo ra **57-F** (426 mg, 36,17%). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₃H₂₂F₂N₂O₅: 444,43; tìm thấy: 445,280.

Bước 6

Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **57-F** (426 mg, 0,96 mmol) trong MeOH (7 ml) và THF (7 ml) ở nhiệt độ trong phòng khi thêm KOH 1M (5,06 ml) vào. Sau 30 phút, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng HCl 1N, chiết bằng EtOAc (2x) và làm khô các phần chiết hữu cơ kết hợp (Na₂SO₄) và cô đặc thành **57-G** thô.

Bước 7

Khuấy huyền phù chứa phần còn lại thô **57-G** (189 mg), 2,4,6-triflobenzylamin (95 mg, 0,59 mmol) và HATU (276 mg, 0,73 mmol) trong diclometan (3 ml) ở nhiệt độ trong phòng khi thêm N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,59 ml, 3,4 mmol) vào. Sau 1 giờ pha loãng hỗn hợp bằng nước, chiết bằng EtOAc (3x). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp (Na₂SO₄) và cô đặc thành **57-H**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₈H₂₂F₅N₃O₄: 559,48; tìm thấy: 560,24.

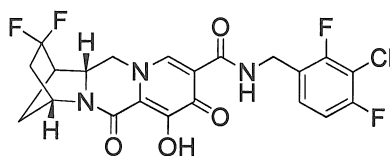
Bước 8

Hòa tan hợp chất **57-H** (150 mg, 0,27 mmol) trong TFA (2 mL), khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, và cô đặc dung dịch. Tinh chế phần còn lại bằng HPLC pha đảo (Gemini, 15 đến 60% ACN/H₂O + 0,1% TFA), tạo ra hợp chất **57** (85 mg, 67,5%).
LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₁₆F₅N₃O₄: 469,36; tìm thấy: 470,229.
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,41 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,12 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,48 (m, 3H), 4,10 (m, 2H), 3,02 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,22 – 1,97 (m, 2H), 1,85 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 1,21 (s, 1H), **¹⁹F NMR** (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -69,88 , -71,77 , -74,09 , -88,33 (dd, *J* = 222,6, 23,8 Hz), -109,15 – -109,60 (m), -110,04 , -112,44 (t, *J* = 7,6 Hz).

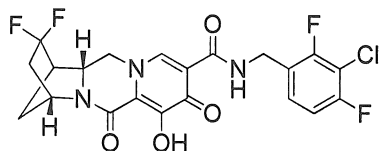
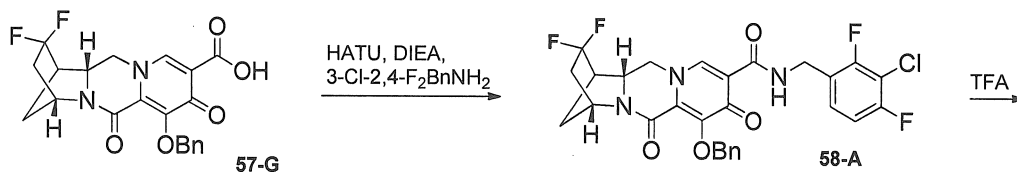
Ví dụ 58

Điều chế hợp chất **58**

(1R,4R,12aR)-N-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-2,2-diflo-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



58



58

Bước 1

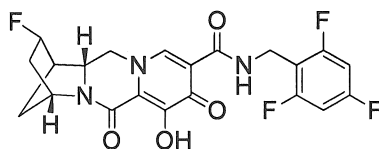
Huyền phù của phần cặn thô **57-G** (120 mg), 3-clo,2,4-diflobenzylamin (67 mg, 0,38 mmol) và HATU (175 mg, 0,46 mmol) trong diclometan (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khi thêm N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,38 ml, 0,28 mmol). Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp này bằng nước, được chiết vào EtOAc (3 lần) các pha hữu cơ thu gom được làm khô (Na_2SO_4) và cô để tạo ra hợp chất **58-A**. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_4$: 575,94; được tìm thấy theo thực tế: 576,394.

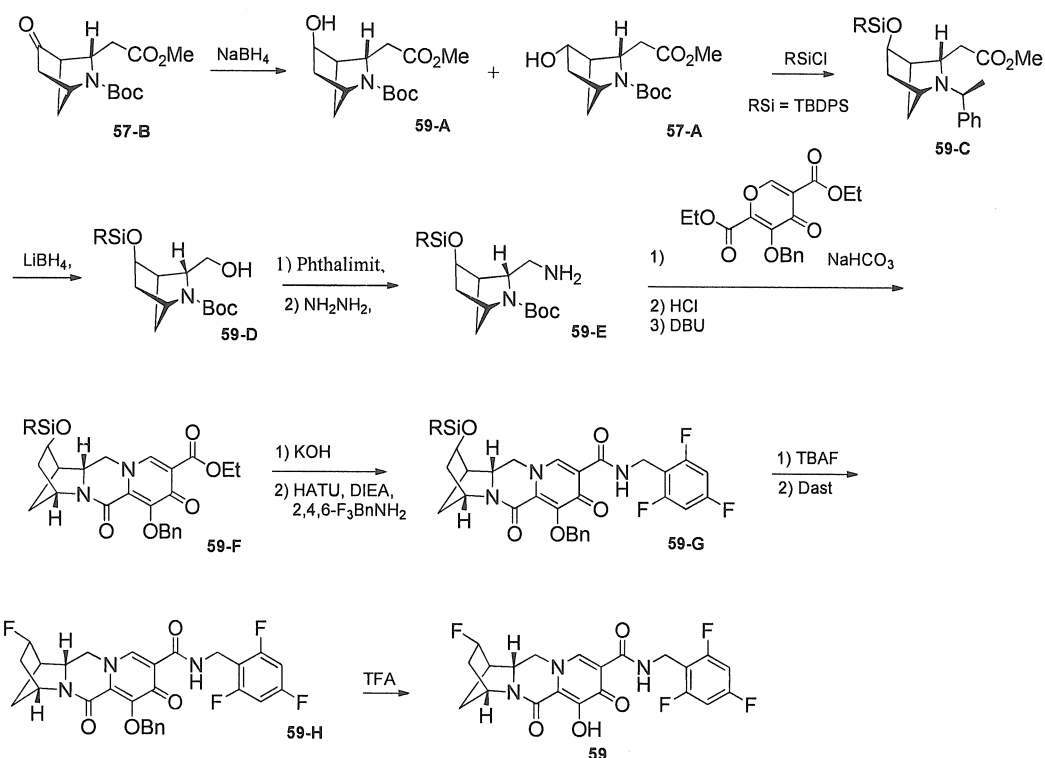
Bước 2

Hợp chất **58-A** (166 mg) được hòa tan trong TFA (2 mL), được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, và cô dung dịch này. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (Gemini, 15 đến 70% ACN/ H_2O + 0,1% TFA), để tạo ra hợp chất **57** (60 mg, 42,8%). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_4$: 485,82; được tìm thấy theo thực tế: 486,135. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,77 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,64 – 4,40 (m, 2H), 4,27 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,93 (m, 2H), 2,95 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,42 – 2,17 (m, 1H), 2,14 – 1,89 (m, 2H), 1,77 (m, 1H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -87,63, -88,23, -108,67, -109,27, -116,42 (t, $J = 7,0$ Hz), -118,48 (d, $J = 7,8$ Hz).

Ví dụ 59**Điều chế hợp chất 59**

(1R,2R,4R,12aR)-2-fluoro-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit

**59**



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất **57-B** (1,9 g, 7,06 mmol) trong metanol (35 mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C khi thêm từng phần natri bohydrua (667 mg, 17,64 mmol) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh trong bể đá, được ngừng bằng cách bổ sung nước và cô. Phần cặn được phân cách giữa nước và EtOAc. Lớp chứa nước được chiết lại bằng EtOAc và các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô (Na_2SO_4) và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit (30-60% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất **59-A** (1,49 g). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom- d) δ 4,57 (s, 1H), 4,52 – 4,42 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,72 (d, $J = 2,1$ Hz, 3H), 2,74 (s, 1H), 2,08 – 1,87 (m, 2H), 1,43 (d, $J = 23,1$ Hz, 10H) và **57-A** (96 mg): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom- d) δ 4,65 – 4,40 (m, 2H), 4,34 – 4,02 (m, 1H), 3,73 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H), 2,74 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 2,12 – 1,55 (m, 3H), 1,52 – 1,18 (m, 11H).

Bước 2

Bổ sung tert-butylclodiphenylsilan (0,723 mL, 2,78 mmol) và imidazol (516 mg,

7,56 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **59-A** (686 mg, 2,53 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml). Sau 18 giờ, pha loãng hỗn hợp này bằng nước, được chiết vào EtOAc (2 lần), và các phần chiết hữu cơ được thu gom, được làm khô (Na_2SO_4), và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit (10-20% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất **59-C**. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{Si}$: 509,71; được tìm thấy theo thực tế: 510,793.

Bước 3

Dung dịch chứa hợp chất **59-C** (1,23 g, 2,41 mmol) trong THF (13 ml) được khuấy trong bể đá khi thêm 2,0 M LiBH_4 trong THF (2,42 mL, 4,84 mmol) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, bổ sung nước từ từ, tách hai pha ra, và phần chiết chứa nước được tách ra được chiết bằng etyl axetat. Hai phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước, được thu gom, được làm khô (Na_2SO_4), và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit (20-40% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất **59-D**. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}$: 481,7; được tìm thấy theo thực tế: 482,741.

Bước 4

Hỗn hợp chứa hợp chất **59-D** (963 mg, 2,0 mmol), phtalimit (482 mg, 3,28 mmol) và triphenylphosphin (1,18 g, 4,49 mmol) trong THF (50 ml) được làm lạnh trong bể đá. Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat, 95% (0,89 mL, 4,52 mmol). Sau đó, hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 20 giờ. Sau đó, cô hỗn hợp phản ứng và phần cặn được hòa tan trong ete, được làm lạnh trong bể đá và được khuấy trong 1,5 giờ. Sau đó, các chất rắn này được lọc ra và cô phần dịch lọc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit (10-30% EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm cộng phtalimit. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$: 610,81; được tìm thấy theo thực tế: 611,935.

Dung dịch chứa hợp chất sản phẩm cộng phtalimit (1,2 g, 1,97 mmol) và hydrazin hydrat (0,4 ml, 8,03 mmol) trong etanol (12 ml) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh trong bể đá khi thêm ete (10ml), khuấy hỗn hợp này trong 30 phút. Chất rắn tạo thành được lọc ra và phần dịch lọc được cô trong chân không đến khô để tạo ra hợp chất **59-E**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₂₈H₄₀N₂O₃Si: 480,71; được tìm thấy theo thực tế: 481,356.

Bước 5

Hỗn hợp chứa hợp chất thô có công thức **59-E** (770 mg, 1,60 mmol), hợp chất **38-F** (Ví dụ 38) (555 mg, 1,60 mmol) và NaHCO₃ (269 mg, 3,20 mmol) trong nước (12 mL) và EtOH (12 mL) được khuấy trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn được phân cách giữa nước và EtOAc. Lớp chứa nước được chiết lại bằng EtOAc và các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô (Na₂SO₄) và cô.

Phần cặn (1,29 g) được hòa tan trong CH₂Cl₂ (4 mL) khi thêm 4N HCl trong dioxan (15,6 mL). Sau 1,5 giờ, hỗn hợp này được cô đến khô, được đồng bốc hơi với toluen và được làm khô trong chân không. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₄₁H₄₈N₂O₇Si: 708,91; được tìm thấy theo thực tế: 709,782.

Phần cặn thô (1,09 mg) và DBU (1,17 ml, 7,8 mmol) trong toluen (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ 110°C. Sau 35 phút, cô hỗn hợp phản ứng này và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit (5-15% MeOH/EtOAc) để tạo ra hợp chất **59-F**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₃₉H₄₂N₂O₆Si: 662,85; được tìm thấy theo thực tế: 663,677.

Bước 6

Hỗn hợp chứa hợp chất **59-F** (680 mg, 1,03 mmol) trong MeOH (10 ml) và THF (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khi thêm 1M KOH (5,42 ml). Sau 30 phút, trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng 1N HCl, được chiết vào EtOAc (2 lần) và làm khô các chất chiết hữu cơ được thu gom (Na₂SO₄) và cô. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₃₇H₃₈N₂O₆Si: 634,79; được tìm thấy theo thực tế: 635,466.

Huyền phù của phần cặn thô (650 mg), 2,4,6-triflobenzylamin (214 mg, 1,33 mmol) và HATU (623 mg, 1,64 mmol) trong diclometan (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng khi thêm N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (1,34 ml, 7,68 mmol). Sau 2 giờ, pha loãng hỗn hợp này bằng nước, được chiết vào EtOAc (3 lần) và các pha hữu cơ thu gom được làm khô (Na_2SO_4), được cô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit (50-75% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất **59-G**. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$: 777,9; được tìm thấy theo thực tế: 778,566.

Bước 7

Dung dịch chứa hợp chất **59-G** (648 mg, 0,83 mmol) trong THF (10 ml) được khuấy trong bể đá khi thêm từng giọt 1,0 M tetrabutylamoni florua trong THF (0,83 ml) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung thêm từng giọt 1,0 M tetrabutylamoni florua trong THF (0,1 ml). Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước, được làm khô (Na_2SO_4), được cô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit (5% MeOH/EtOAc). Dung dịch chứa phần cặn (290 mg, 0,54 mmol) trong diclometan (3 ml) được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C khi thêm từng giọt dietylaminosulfur triflorua (0,09 mL, 0,65 mmol) và phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2,5 giờ. Phản ứng này được làm lạnh trong bể đá, được ngừng bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, tách hai pha ra, và phần chiết chứa nước được tách ra được chiết bằng CH_2Cl_2 . Hai phần chiết hữu cơ được thu gom, được làm khô (Na_2SO_4), và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit (1% MeOH/EtOAc) để tạo ra hợp chất **59-H**. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$: 541,49; được tìm thấy theo thực tế: 542,320.

Bước 8

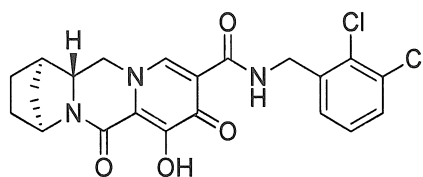
Hợp chất **59-H** (103 mg, 0,19 mmol) được hòa tan trong TFA (1,4 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và cô dung dịch này. Phần cặn được tạo huyền phù trong DMF, được lọc ra, và rửa sản phẩm kết tủa bằng nước, được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất **59**. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$: 451,37, được tìm thấy theo thực tế: 452,226. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,53 (s, 1H), 10,35 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,18 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,15 – 4,88 (m, 1H), 4,73 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,49 (m, 3H), 4,04 (t, $J = 12,4$ Hz,

1H), 3,65 (dd, $J = 12,4, 3,7$ Hz, 1H), 2,95 – 2,76 (m, 1H), 2,26 – 2,03 (m, 1H), 1,96 – 1,64 (m, 3H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -73,93, -74,74 (d, $J = 28,8$ Hz), -109,31 (m), -112,51 (m), -165,65 (m).

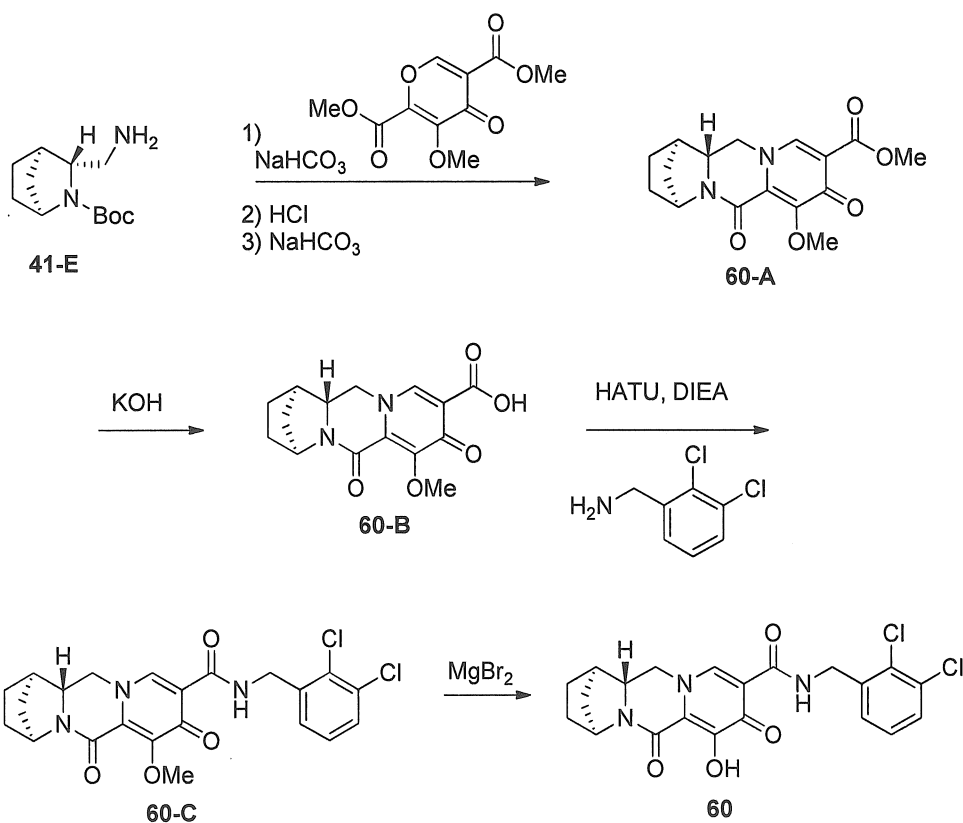
Ví dụ 60

Điều chế hợp chất 60

(1R,4S,12aR)-N-(2,3-diclobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



60



Bước 1

Bổ sung hợp chất **41-E** (Ví dụ 41) (5 g, 22 mmol) và natri bicarbonat (3,6 g, 43 mmol) vào dung dịch chứa dimethyl 3-metoxi-4-oxo-4H-pyran-2,5-dicarboxylat (5,5 g, 23 mmol) trong MeOH (100 mL). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Bổ sung 4M HCl (trong dioxan, 55 mL, 221 mmol) và dung dịch này được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Dầu tạo ra được hòa tan trong natri bicarbonat và được rửa bằng EtOAc. Sau đó, chiết các lớp chứa nước bằng CH₂Cl₂ (4 lần). Các chất chiết CH₂Cl₂ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô để tạo ra hợp chất **60-A**. **LCMS-ESI⁺ (m/z):** [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₁₆H₁₉N₂O₅: 319,13; được tìm thấy theo thực tế: 319,20.

Bước 2

Bổ sung dung dịch KOH chứa nước (2M, 15,7 mL, 31,4 mmol) vào huyền phù chứa hợp chất **60-A** (3,7 g, 11,6 mmol) trong MeOH (12 mL) và THF (23 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không, và lớp chứa nước tạo ra được axit hóa bằng 1N HCl. Lọc chất rắn màu trắng tạo ra, được rửa bằng nước, và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất **60-B**. **¹H-NMR** (400 MHz, clorofom-d) δ 8,36 (s, 1H), 5,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,12 (s, 4H), 3,90 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 12,1, 3,1 Hz, 1H), 2,69 (s, 1H), 1,95 - 1,71 (m, 4H), 1,70 - 1,54 (m, 2H). **LCMS-ESI⁺ (m/z):** [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₁₅H₁₇N₂O₅: 305,11; được tìm thấy theo thực tế: 305,15.

Bước 3

Bổ sung (2,3-diclophenyl)metanamin (0,12 g, 0,70 mmol), HATU (0,25 g, 0,66 mmol), và N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,29 mL, 1,64 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **60-B** (0,10 g, 0,33 mmol) trong CH₂Cl₂ (3,5 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hoàn thành đánh giá bằng LC/MS. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và được rửa bằng 1N HCl. Lớp chứa nước được chiết ngược bằng CH₂Cl₂, và các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô

trong chân không. Chất thô được hòa tan trong DMF nóng và được để kết tủa khi làm lạnh. Lọc tạo ra hợp chất **60-C**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₂₂H₂₂Cl₂N₃O₄: 462,10; được tìm thấy theo thực tế: 462,14.

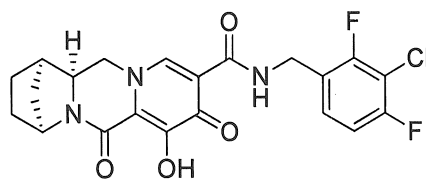
Bước 4

Bổ sung magie bromua (0,089 g, 0,48 mmol) vào huyền phù đặc của hợp chất có công thức **60-C** (0,11 g, 0,24 mmol), trong axetonitril (4,5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 45°C trong 2,5 giờ và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Huyền phù đặc này được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và được rửa bằng 1N HCl và nước muối. Các lớp chứa nước được chiết ngược bằng CH₂Cl₂ (2 lần) và các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Chất rắn thô được nghiền với metanol và lọc tạo ra hợp chất **60**. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,72 (s, 1H), 10,50 (t, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,40 – 7,24 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,61 (d, 2H), 4,45 (dd, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,84 – 3,73 (m, 1H), 1,86 – 1,67 (m, 3H), 1,66 – 1,40 (m, 4H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₂₁H₂₀Cl₂N₃O₄: 448,08; được tìm thấy theo thực tế: 448,18.

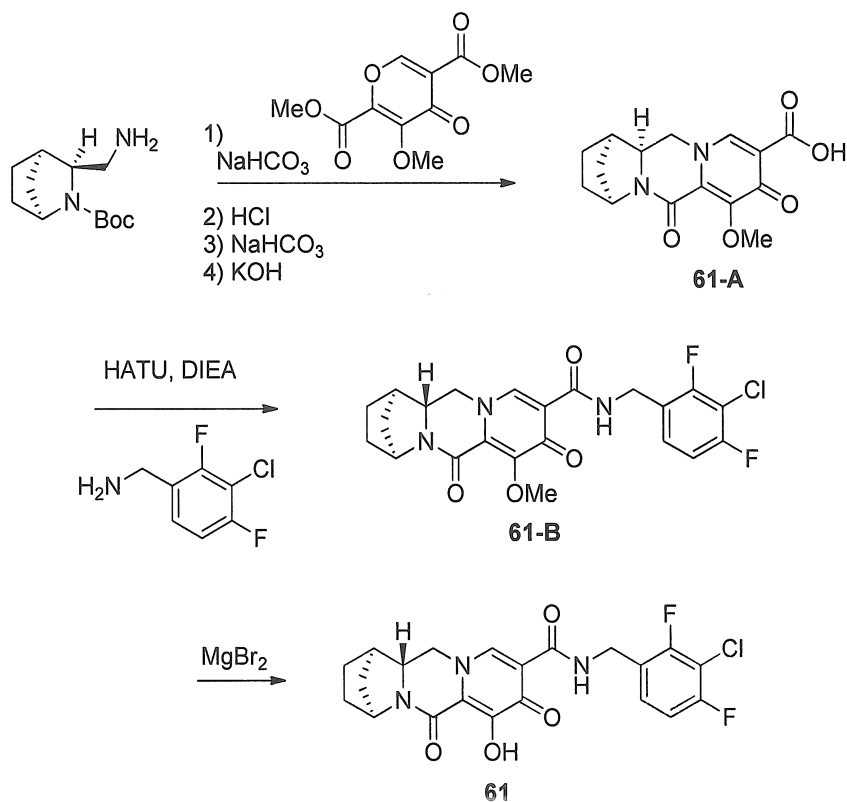
Ví dụ 61

Điều chế hợp chất 61

(1R,4S,12aS)-N-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



61

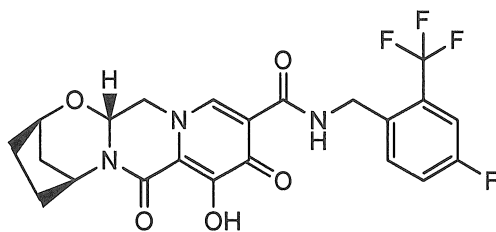


Hợp chất **61** được điều chế tương tự với Ví dụ **60**, thay thế hợp chất (1S,3S,4R)-tert-butyl 3-(aminomethyl)-2-azabixclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (được điều chế trong Ví dụ **55**) cho hợp chất **41-E**, và (3-clo-2,4-diflophenyl)metanamin cho (2,3-diclophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,85 (s, 1H), 10,45 (t, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,37 (td, 1H), 7,27 (td, 1H), 4,63 - 4,46 (m, 4H), 4,17 (t, 1H), 4,04 (dt, 1H), 1,76 (d, 1H), 1,73 - 1,54 (m, 5H). LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 450,10; được tìm thấy theo thực tế: 450,15.

Ví dụ 62

Điều chế hợp chất **62**

'(2R,5S,13aR)-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



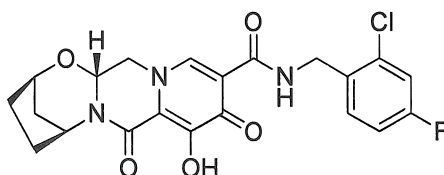
62

Hợp chất **62** được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **42** bằng cách sử dụng hợp chất (4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)metanamin thay cho hợp chất (2,4,6-trifluorophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom-d) δ 10,50 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,19 (td, 1H), 5,40 - 5,28 (m, 2H), 4,79 (t, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 2,17 - 1,98 (m, 4H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,61 (dt, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_5$: 482,13; được tìm thấy theo thực tế: 482,145.

Ví dụ 63

Điều chế hợp chất 63

(2R,5S,13aR)-N-(2-clo-4-flophenyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



63

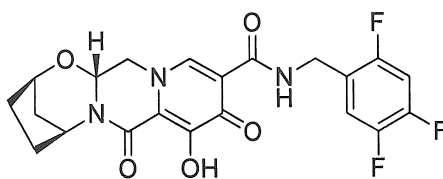
Hợp chất **63** được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **42** bằng cách sử dụng hợp chất (2-clo-4-flophenyl)metanamin thay cho hợp chất (2,4,6-trifluorophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom-d) δ 10,48 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,93 (td, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,68 (s, 3H), 4,29 (d, 1H), 4,04 (t, 1H), 2,21 - 2,01 (m, 4H), 1,97 - 1,82 (m, 1H), 1,67 - 1,56

(m, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₂₁H₂₀ClFN₃O₅: 448,10; được tìm thấy theo thực tế: 448,143.

Ví dụ 64

Điều chế hợp chất **64**

(2R,5S,13aR)-8-hydroxy-7,9-dioxo-N-(2,4,5-triflobenzyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



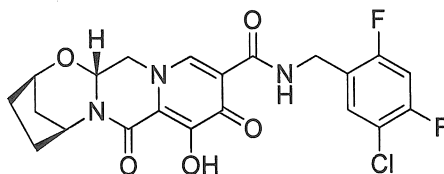
64

Hợp chất **64** được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **42** bằng cách sử dụng hợp chất (2,4,5-triflophenyl)metanamin thay cho hợp chất (2,4,6-trifluorophenyl)phenyl)metanamin. **¹H-NMR** (400 MHz, clorofom-d) δ 10,42 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,19 (ddd, 1H), 6,91 (td, 1H), 5,38 (dd, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,61 (d, 2H), 4,29 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 2,18 - 2,02 (m, 4H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,66 - 1,56 (m, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₂₁H₁₉F₃N₃O₅: 450,12; được tìm thấy theo thực tế: 450,119.

Ví dụ 65

Điều chế hợp chất **65**

(2R,5S,13aR)-N-(5-clo-2,4-diflobenzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit

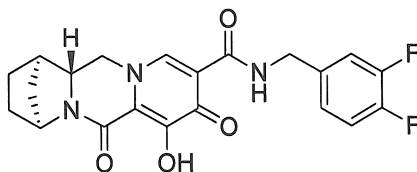


Hợp chất **65** được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **42** bằng cách sử dụng hợp chất (5-clo-2,4-diflophenyl)metanamin thay cho hợp chất (2,4,6-triflorophenylphenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom-*d*) δ 10,47 (t, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 6,90 (t, 1H), 5,37 (dd, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,62 (d, 2H), 4,28 (d, 1H), 4,04 (dd, 1H), 2,17 - 2,02 (m, 4H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,61 (dt, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 466,09; được tìm thấy theo thực tế: 466,107.

Ví dụ 66

Điều chế hợp chất **66**

(1R,4S,12aR)-N-(3,4-diflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



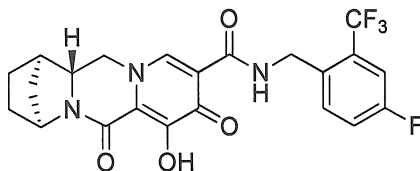
66

Hợp chất **66** được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **60** bằng cách sử dụng hợp chất (3,4-diflophenyl)metanamin thay cho hợp chất (2,3-diclophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom-*d*) δ 10,59 (s, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 7,14 – 7,04 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,58 (d, 3H), 3,94 – 3,82 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 1,99 – 1,81 (m, 4H), 1,76 (d, 1H), 1,70 – 1,60 (m, 3H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 416,13; được tìm thấy theo thực tế: 416,415.

Ví dụ 67

Điều chế hợp chất 67

(1R,4S,12aR)-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



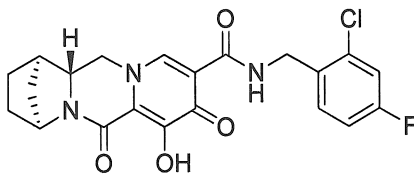
67

Hợp chất **67** được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **60** bằng cách sử dụng hợp chất (4-flo-2-(triflometyl)phenyl)metanamin thay cho hợp chất (2,3-diclophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom-*d*) δ 11,72 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,18 (td, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,80 (d, 3H), 4,11 (s, 1H), 1,99 – 1,80 (m, 4H), 1,76 (d, 1H), 1,71 – 1,47 (m, 3H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$: 466,13; được tìm thấy theo thực tế: 466,297.

Ví dụ 68

Điều chế hợp chất 68

(1R,4S,12aR)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



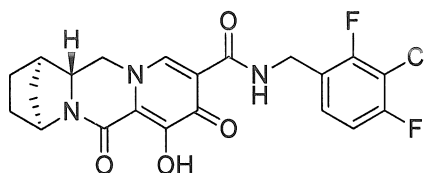
68

Hợp chất **68** được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **60** bằng cách sử dụng hợp chất (2-clo-4-flophenyl)metanamin thay cho hợp chất (2,3-diclophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom-*d*) δ 11,68 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,93 (td, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,68 (d, 2H), 4,16 – 4,01 (m, 1H), 3,88 – 3,70 (m, 2H), 2,00 – 1,79 (m, 4H), 1,75 (d, 1H), 1,70 – 1,57 (m, 2H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFN}_3\text{O}_4$: 432,10; được tìm thấy theo thực tế: 432,214.

Ví dụ 69

Điều chế hợp chất **69**

(1R,4S,12aR)-N-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



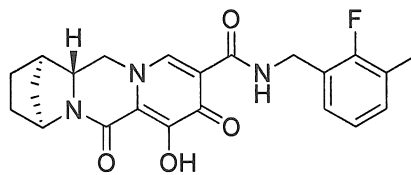
69

Hợp chất **69** được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **60** bằng cách sử dụng hợp chất (3-clo-2,4-diflophenyl)metanamin thay cho hợp chất (2,3-diclophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom-*d*) δ 11,71 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,92 (td, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,66 (d, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,91 – 3,69 (m, 2H), 2,01 – 1,79 (m, 3H), 1,75 (d, 1H), 1,71 – 1,44 (m, 2H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 450,10; được tìm thấy theo thực tế: 450,27.

Ví dụ 70

Điều chế hợp chất **70**

(1R,4S,12aR)-N-(2-flo-3-metylbenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



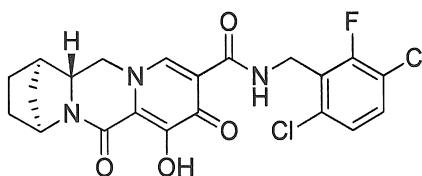
70

Hợp chất **70** được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **60** bằng cách sử dụng hợp chất (2-fluoro-3-methylphenyl)metanamin thay cho hợp chất (2,3-dichlorophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom-d) δ 11,62 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,67 (d, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,88 - 3,67 (m, 2H), 2,26 (d, 3H), 1,97 - 1,79 (m, 3H), 1,78 - 1,39 (m, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_4$: 412,16; được tìm thấy theo thực tế: 412,26.

Ví dụ 71

Điều chế hợp chất 71

(1R,4S,12aR)-N-(3,6-diclo-2-flobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



71

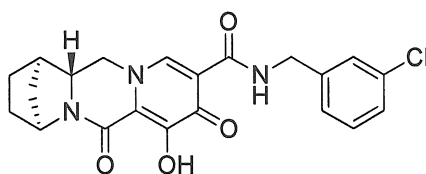
Hợp chất **71** được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **60** bằng cách sử dụng hợp chất (3,6-diclo-2-flophenyl)metanamin thay cho hợp chất (2,3-dichlorophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom-d) δ 11,62 (s, 1H), 10,47 (t, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,85 - 4,73 (m, 2H), 4,09 (d, 1H), 3,88 - 3,68

(m, 2H), 1,99 - 1,53 (m, 8H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₂₁H₁₉Cl₂FN₃O₄: 466,07; được tìm thấy theo thực tế: 466,257.

Ví dụ 72

Điều chế hợp chất 72

(1R,4S,12aR)-N-(3-clobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



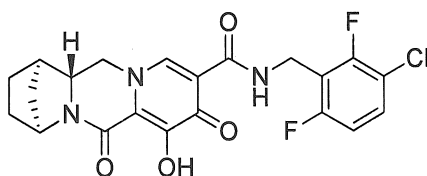
72

Hợp chất **72** được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **60** bằng cách sử dụng hợp chất (3-clophenyl)metanamin thay cho hợp chất (2,3-diclophenyl)metanamin. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,75 (s, 1H), 10,44 (t, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,42 - 7,22 (m, 4H), 4,68 (s, 1H), 4,54 (d, 2H), 4,48 (dd, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,81 (dd, 1H), 2,58 (s, 1H), 1,87 - 1,69 (m, 3H), 1,68 - 1,51 (m, 2H), 1,46 (d, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₂₁H₂₁ClN₃O₄: 414,11; được tìm thấy theo thực tế: 414,21.

Ví dụ 73

Điều chế hợp chất 73

(1R,4S,12aR)-N-(3-clo-2,6-diflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



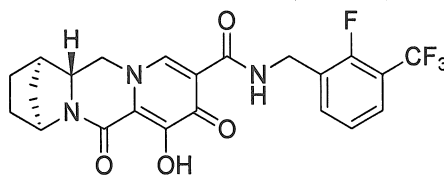
73

Hợp chất **73** được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **60** bằng cách sử dụng hợp chất (3-clo-2,6-diflophenyl)metanamin thay cho hợp chất (2,3-diclophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,71 (s, 1H), 10,46 (t, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,60 (td, 1H), 7,19 (td, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,62 (d, 2H), 4,44 (dd, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,78 (dd, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,86 - 1,68 (m, 3H), 1,67 - 1,49 (m, 2H), 1,45 (d, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 450,10; được tìm thấy theo thực tế: 450,16.

Ví dụ 74

Điều chế hợp chất **74**

(1R,4S,12aR)-N-(2-flo-3-(triflometyl)benzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



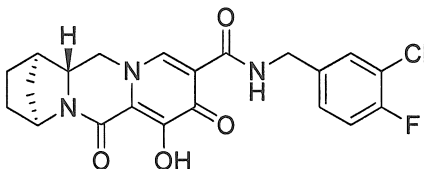
74

Hợp chất **74** được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **60** bằng cách sử dụng hợp chất (2-flo-3-(triflometyl)phenyl)metanamin thay cho hợp chất (2,3-diclophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,76 (s, 1H), 10,48 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,68 (q, 2H), 7,38 (t, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 4,47 (dd, 1H), 3,96 (t, 1H), 3,80 (dd, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,88 - 1,69 (m, 3H), 1,67 - 1,50 (m, 2H), 1,45 (d, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$: 466,13; được tìm thấy theo thực tế: 466,142.

Ví dụ 75

Điều chế hợp chất 75

(1R,4S,12aR)-N-(3-clo-4-flophenyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



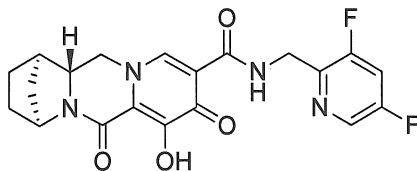
75

Hợp chất 75 được điều chế theo cách tương tự với hợp chất 60 bằng cách sử dụng hợp chất (3-clo-4-flophenyl)metanamin thay cho hợp chất (2,3-diclophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,75 (s, 1H), 10,43 (t, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,51 (d, 2H), 4,47 (dd, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,80 (dd, 1H), 2,58 (s, 1H), 1,86 - 1,68 (m, 3H), 1,68 - 1,52 (m, 2H), 1,46 (d, 1H). LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFN}_3\text{O}_4$: 432,10; được tìm thấy theo thực tế: 432,159.

Ví dụ 76

Điều chế hợp chất 76

(1R,4S,12aR)-N-((3,5-diflopyridin-2-yl)metyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



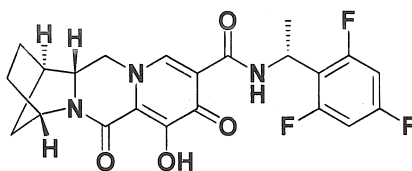
76

Hợp chất **76** được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **60** bằng cách sử dụng hợp chất (3,5-diflopyridin-2-yl)metanamin thay cho hợp chất (2,3-diclophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom-d) δ 10,80 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,20 (td, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,28 (d, 1H), 3,92 – 3,75 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,98 – 1,80 (m, 3H), 1,77 (d, 1H), 1,71 – 1,58 (m, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₂₀H₁₉F₂N₄O₄: 417,13; được tìm thấy theo thực tế: 417,189.

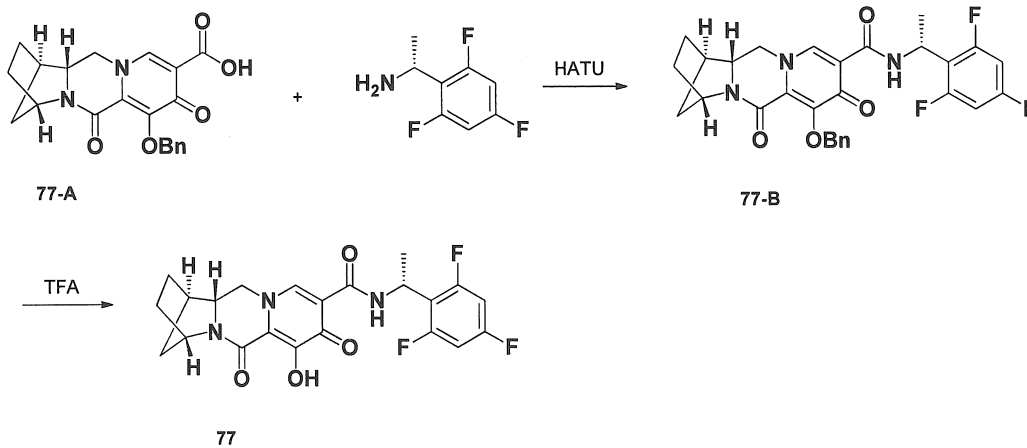
Ví dụ 77

Điều chế hợp chất 77

(1R,4S,12aR)-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-((R)-1-(2,4,6-triflophenyl)etyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodiprido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



77



Bước 1

Bình đáy tròn dung tích 50mL được nạp hợp chất **77-A** (0,15 g, 0,39 mmol), (*R*)-1-(2,4,6-triflophenyl)etanamin (0,14 g, 0,78 mmol), N,N-diisopropyletylamin (DIPEA)

(0,25 g, 1,97 mmol) và HATU (0,29 g, 0,79 mmol) trong DCM (10 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc, được hòa tan lại trong EtOAc (50 mL), được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2 lần), dung dịch NH₄Cl bão hòa và được làm khô bằng Na₂SO₄. Sau khi cô, chất thô được tinh thể bằng sắc ký cột trên silicagel bằng hexan-EtOAc thu được hợp chất **77-B** là chất rắn màu trắng. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 538.

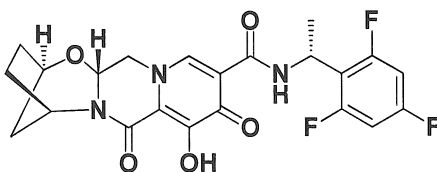
Bước 2

Bình đáy tròn dung tích 50mL được nạp hợp chất **77-B** (0,20 g, 0,37 mmol) trong TFA (2 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Cô dung dịch này và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất EtOAc-20% MeOH trong EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **77**. **¹H-NMR** (400 MHz, clorofom-d) δ 10,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,61 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,60 (dd, J = 8,1, 6,9 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,82 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 12,4, 3,4 Hz, 1H), 2,75 - 2,55 (m, 3H), 1,97 - 1,57 (m, 9H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, clorofom-d) δ -109,65 - -111,29 (m), -111,76 - -113,09 (m). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 448.

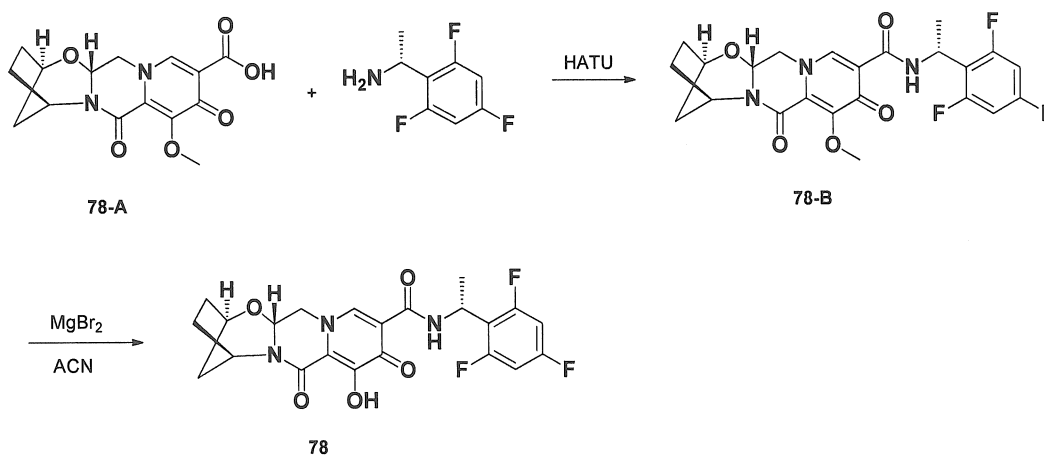
Ví dụ 78

Điều chế hợp chất 78

(2R,13aR)-8-hydroxy-7,9-dioxo-N-((R)-1-(2,4,6-triflophenyl)ethyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



78



Bước 1

Bình đáy tròn dung tích 50mL được nạp hợp chất **78-A** (0,30 g, 0,94 mmol), (R)-1-(2,4,6-triflophenyl) etanamin (0,39 g, 1,87 mmol), N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,61 g, 4,87 mmol) và HATU (0,71 g, 1,87 mmol) trong DCM (10 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc, được hòa tan lại trong EtOAc (50 mL), được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2 lần), dung dịch NH₄Cl bão hòa và được làm khô bằng Na₂SO₄. Sau khi cô, chất thô được tinh thể bằng sắc ký cột trên silicagel bằng hexan-EtOAc thu được hợp chất **78-B** là chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺; được tìm thấy theo thực tế: 478.

Bước 2

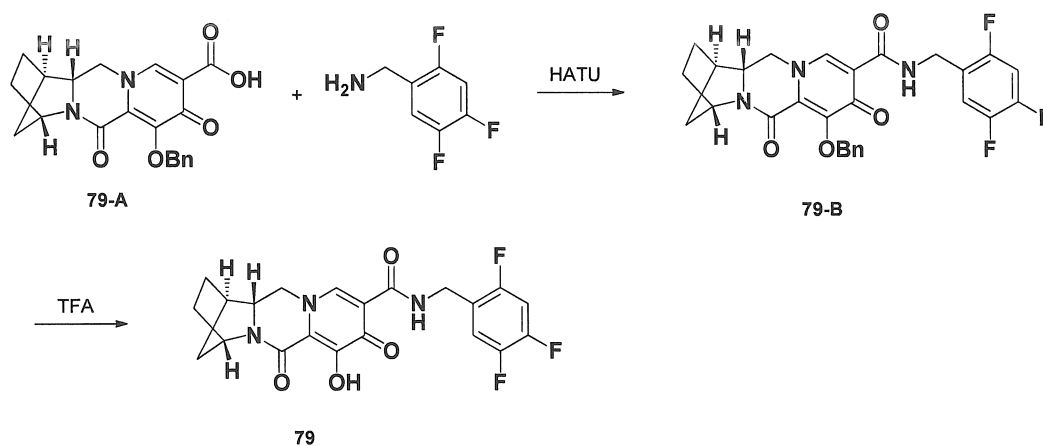
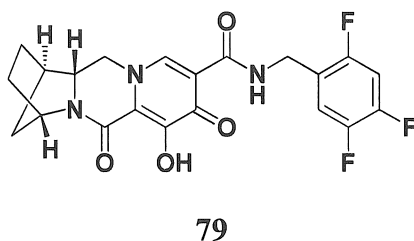
Bình đáy tròn dung tích 50mL được nạp hợp chất **78-B** (0,4 g, 0,84 mmol) và magie bromua (0,4 g, 2,2 mmol) trong axetonitril (5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C. Sau 10 phút, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C khi thêm axit clohydric 1N (4 mL). Bổ sung thêm nước (~ 5 mL) và chất rắn được lọc ra và được rửa bằng nước và được làm khô thu được hợp chất **78**. ¹H-NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 12,30 (s, 1H), 10,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 6,60 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,59 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 9,4, 4,1 Hz, 1H), 5,31 - 5,09 (m, 1H), 4,64 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 12,9, 4,1 Hz, 2H), 3,96 (dd, J = 12,8, 9,4 Hz, 2H), 2,21 - 1,85 (m, 4H), 1,71 - 1,43 (m, 3H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, clorofom-d) δ -110,37 (tt, J = 8,7, 6,1 Hz), -112,19 (t, J = 7,2 Hz). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực

tế: 464.

Ví dụ 79

Điều chế hợp chất 79

(1R,4S,12aR)-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,5-triflobenzyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit

Bước 1

Bình đáy tròn dung tích 50mL được nạp hợp chất **79-A** (0,12 g, 0,32 mmol), (2,4,5-triflophenyl)metanamin (0,10 g, 0,63 mmol), N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,20 g, 1,58 mmol) và HATU (0,24 g, 0,63 mmol) trong DCM (10 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc, được hòa tan lại trong EtOAc (50 mL), được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2 lần), dung dịch NH₄Cl bão hòa và được làm khô bằng Na₂SO₄. Sau khi cô, chất thô

được tinh thể bằng sắc ký cột trên silicagel bằng hexan-EtOAc thu được hợp chất **79-B** là chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺; được tìm thấy theo thực tế: 524.

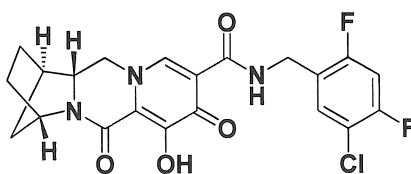
Bước 2

Bình đáy tròn dung tích 50mL được nạp hợp chất **79-B** (0,15 g, 0,29 mmol) trong TFA (2 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cô dung dịch này và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất EtOAc-20% MeOH trong EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **79**. ¹H-NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 11,70 (s, 1H), 10,65 - 10,18 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,90 (td, J = 9,7, 6,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,09 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 3,96 - 3,66 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,15 - 1,43 (m, 6H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, clorofom-d) δ 120,53 - -120,85 (m), -134,68 - -136,79 (m), -142,26 - -144,11 (m). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 434.

Ví dụ 80

Điều chế hợp chất **80**

(1R,4S,12aR)-N-(5-clo-2,4-diflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



80

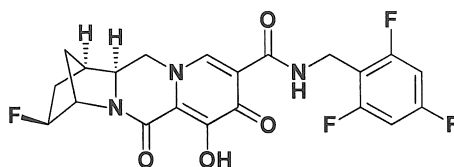
Bình đáy tròn dung tích 50mL được nạp hợp chất **80-A** (0,12 g, 0,32 mmol), (5-clo-2,4-diflophenyl)metanamin (0,11 g, 0,63 mmol), N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,20 g, 1,58 mmol) và HATU (0,24 g, 0,63 mmol) trong DCM (10 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc, được hòa tan lại trong EtOAc (50 mL), được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ (2 lần), dung dịch NH₄Cl bão hòa và được làm khô bằng Na₂SO₄. Sau khi cô, chất thô được tinh thể bằng sắc ký cột trên silicagel bằng hexan-EtOAc thu được hợp chất **80-B** là chất rắn màu trắng. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺; được tìm thấy theo thực tế: 541.

Bình đáy tròn dung tích 50mL được nạp hợp chất **80-B** (0,14 g, 0,26 mmol) trong TFA (2 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Cô dung dịch này và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất EtOAc-20% MeOH trong EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **80**. ¹H-NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,46 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,78 - 4,48 (m, 2H), 4,08 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 3,95 - 3,63 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,22 - 1,51 (m, 7H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, clorofom-d) δ - 113,37 (q, J = 8,1 Hz), -116,37 (q, J = 8,0 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 451.

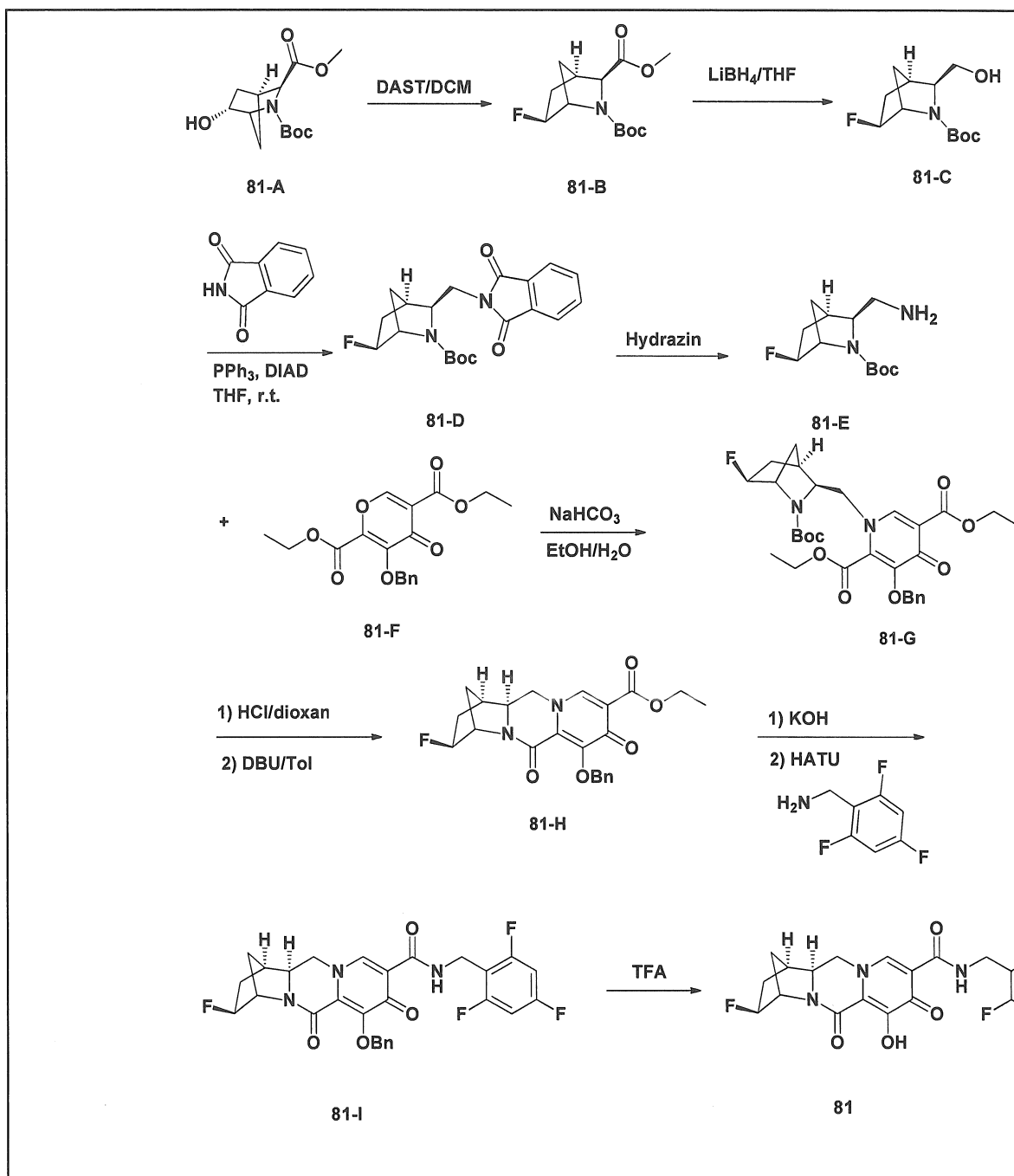
Ví dụ 81

Điều chế hợp chất 81

(1R,3S,4S,12aS)-3-fluoro-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



81



Bước 1

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **81-A** (1,0 g, 3,7 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung từ từ diethylaminosulfur triflorua (DAST) (0,58 mL, 4,1 mmol) trong bình này. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Hỗn hợp này được làm

lạnh trở lại xuống nhiệt độ 0°C. Bổ sung từng giọt dung dịch NaHCO₃ bão hòa (5 mL) để ngừng phản ứng này. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (100 mL), được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước muối, và được làm khô bằng Na₂SO₄. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **81-B**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 274.

Bước 2

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **81-B** (0,8 g, 3,0 mmol) trong THF (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C. Bổ sung từ từ 2,0 M LiBH₄ trong THF (3,2 mL, 6,4 mmol) vào trong bình này. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm ấm lên và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và được xử lý từ từ bằng nước (thoát khí H₂). Sau khi tách hai pha ra, phần chiết chứa nước được chiết bằng EtOAc và hai phần chiết hữu cơ được thu gom, được rửa bằng nước, và được làm khô bằng Na₂SO₄. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **81-C**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 246.

Bước 3

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **81-C** (0,57 g, 2,3 mmol), triphenylphosphin (1,3 g, 5,1 mmol) và phtalimit (0,55 g, 3,7 mmol) trong THF (15 mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C cùng với khuấy. Bổ sung từ từ diisopropyl azodicarboxylat (DIAD) (1,0 mL, 5,1 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **81-D**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 375.

Bước 4

Bổ sung hydrazin monohydrat (0,6 mL) vào dung dịch chứa hợp chất **81-D** (0,8 g, 2,1 mmol) EtOH (40 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C cùng với khuấy trong 3 giờ. Sau khi lọc để loại bỏ chất rắn, phần dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất **81-E**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 245.

Bước 5

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **81-E** (0,49 g, 2,0 mmol) và hợp chất **81-F** (0,7 g, 2,0 mmol) trong etanol (7 mL). Bổ sung natri bicarbonat (0,34 g, 4,0 mmol) trong nước (7 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (50 mL) và được rửa bằng nước (2 lần). Các phần chiết chứa nước được chiết bằng EtOAc (1 x), và phần chiết hữu cơ được thu gom, được làm khô (Na₂SO₄), và cô. Hợp chất **81-G** thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 573.

Bước 6

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **81-G** (1,1 g, 1,9 mmol) trong 4N HCl /dioxan (11 mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi cô, thu được 1,0 g chất trung gian. Chất trung gian và DBU (1,3 g, 8,8 mmol) được hòa tan trong toluen (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C cùng với khuấy trong 1 giờ. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **81-H**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 413.

Bước 7

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **81-H** (0,56 g, 1,4 mmol) trong THF (5 mL) và MeOH (5 mL). Bổ sung KOH 1N(4 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng

này được axit hóa bằng cách bổ sung HCl 1N(4 mL). Sau khi cô, phần cặn được đồng bốc hơi với toluen (3 lần). Một nửa axit thô, 2,4,6-triflobenzylamin (0,2 g, 1,3 mmol), N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,41 g, 3,1 mmol) và HATU (0,48 g, 1,25 mmol) được hòa tan trong DMF (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2 lần), dung dịch NH₄Cl bão hòa (2 lần) và được làm khô bằng Na₂SO₄. Sau khi cô, chất thô được tinh thể bằng sắc ký cột trên silicagel bằng hexan-EtOAc để tạo ra hợp chất **81-I**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 542.

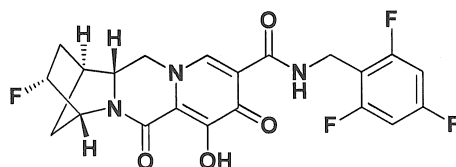
Bước 8

Bình đáy tròn dung tích 50mL được nạp hợp chất **81-I** (0,31 g, 0,58 mmol) trong TFA (3 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi cô, chất thô được tinh thể bằng sắc ký cột trên silicagel bằng EtOAc-MeOH để tạo ra hợp chất **81**. ¹H-NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,29 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 5,05 - 4,75 (m, 2H), 4,65 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 12,3, 3,3 Hz, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,25 - 1,97 (m, 2H), 1,95 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,77 (d, J = 11,2 Hz, 1H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, clorofom-d) δ -108,98 (t, J = 8,2 Hz), -112,03 (t, J = 7,2 Hz), -168,00. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): được tìm thấy theo thực tế: 452.

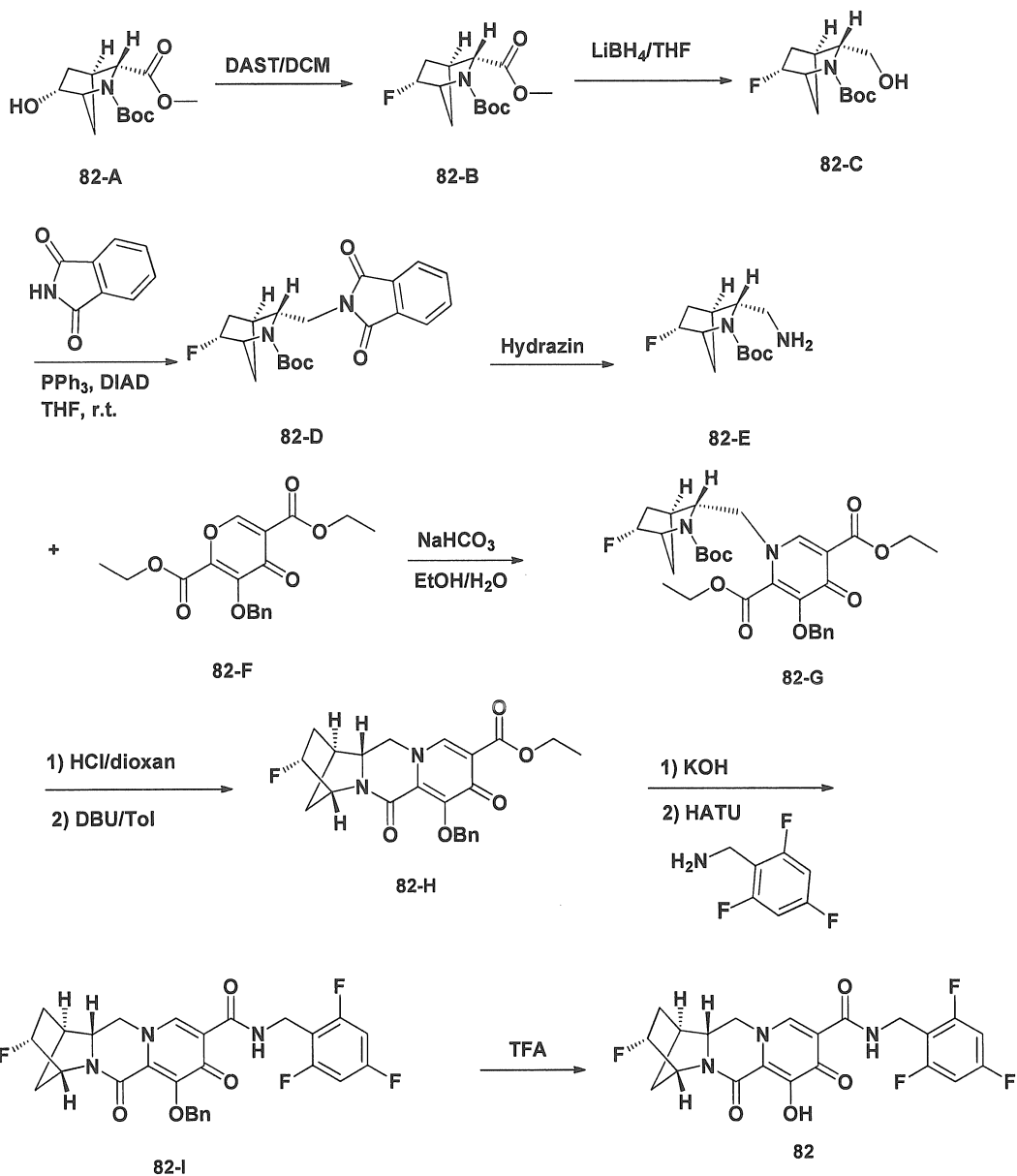
Ví dụ 82

Điều chế hợp chất 82

(1S,3R,4R,12aR)-3-flo-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



82



Bước 1

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **82-A** (0,6 g, 2,1 mmol) trong DCM (6 mL). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung từ từ DAST (0,35 mL, 3,0 mmol) vào trong bình này. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh trở lại xuống nhiệt độ 0°C. Bổ sung từng giọt dung dịch NaHCO₃ bão hòa (5 mL) để ngừng phản ứng này. Sau

đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (100 mL), được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, nước muối, và được làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **82-B**. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tìm thấy theo thực tế: 274.

Bước 2

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **82-B** (0,4 g, 1,5 mmol) trong THF (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C . Bổ sung từ từ 2,0 M LiBH_4 trong THF (1,6 mL, 3,2 mmol) vào trong bình này. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm ấm lên và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) khi thêm từ từ nước (thoát khí H_2). Sau khi tách hai pha ra, phần chiết chứa nước được chiết bằng EtOAc và hai phần chiết hữu cơ được thu gom, được rửa bằng nước và được làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **82-C**. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tìm thấy theo thực tế: 246.

Bước 3

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **82-C** (0,25 g, 1,0 mmol), triphenylphosphin (0,59 g, 2,2 mmol) và phtalimit (0,24 g, 1,6 mmol) trong THF (10 mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C cùng với khuấy. Bổ sung từ từ DIAD (0,44 mL, 2,2 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **82-D**. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tìm thấy theo thực tế: 375.

Bước 4

Bổ sung hydrazin monohydrat (0,3 mL) vào dung dịch chứa hợp chất **82-D** (0,35

g, 0,9 mmol) EtOH (20 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C cùng với khuấy trong 3 giờ. Sau khi lọc để loại bỏ chất rắn, phần dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất **82-E**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 245.

Bước 5

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **82-E** (0,21 g, 0,87 mmol) và hợp chất **82-F** (0,3 g, 0,87 mmol) trong etanol (7 mL). Bổ sung natri bicarbonat (0,15 g, 1,7 mmol) trong nước (7 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (50 mL) và được rửa bằng nước (2 lần). Các phần chiết chứa nước được chiết bằng EtOAc, và các phần chiết hữu cơ được thu gom, được làm khô (Na₂SO₄), và cô. Hợp chất **82-G** thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 573.

Bước 6

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **82-G** (0,49 g, 0,86 mmol) trong 4N HCl /dioxan (5 mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi cô, thu được 0,4 g chất trung gian. Chất trung gian và DBU (0,6 g, 4,0 mmol) được hòa tan trong toluen (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C cùng với khuấy trong 1 giờ. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **82-H**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 413.

Bước 7

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **82-H** (0,2 g, 0,49 mmol) trong THF (5 mL) và MeOH (5 mL). Bổ sung KOH 1N(1,5 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng cách bổ sung HCl 1N(1,5 mL). Sau khi cô, phần cặn này được đồng bốc hơi với toluen (3 lần). Axit thô, 2,4,6-triflobenzylamin (0,15 g, 0,95 mmol), N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,31 g, 2,4 mmol) và HATU (0,36 g, 0,95

mmol) được hòa tan trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2 lần), dung dịch NH₄Cl bão hòa (2 lần) và được làm khô bằng Na₂SO₄. Sau khi cô, chất thô được tinh thể bằng sắc ký cột trên silicagel bằng hexan-EtOAc để tạo ra hợp chất **82-I**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 542.

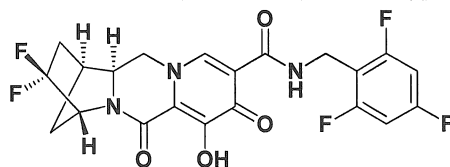
Bước 8

Bình đáy tròn dung tích 50mL được nạp hợp chất **82-I** (0,22 g, 0,41 mmol) trong TFA (3 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi cô, chất thô được tinh thể bằng sắc ký cột trên silicagel bằng EtOAc-MeOH để tạo ra hợp chất **82**. ¹H-NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,25 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 5,15 - 4,77 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,32 - 3,41 (m, 2H), 2,78 (s, 1H), 1,86 (dd, J = 144,8, 72,3 Hz, 6H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, clorofom-d) δ -108,98 (t, J = 8,2 Hz), -112,03 (t, J = 7,2 Hz), -168,00. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): được tìm thấy theo thực tế: 452.

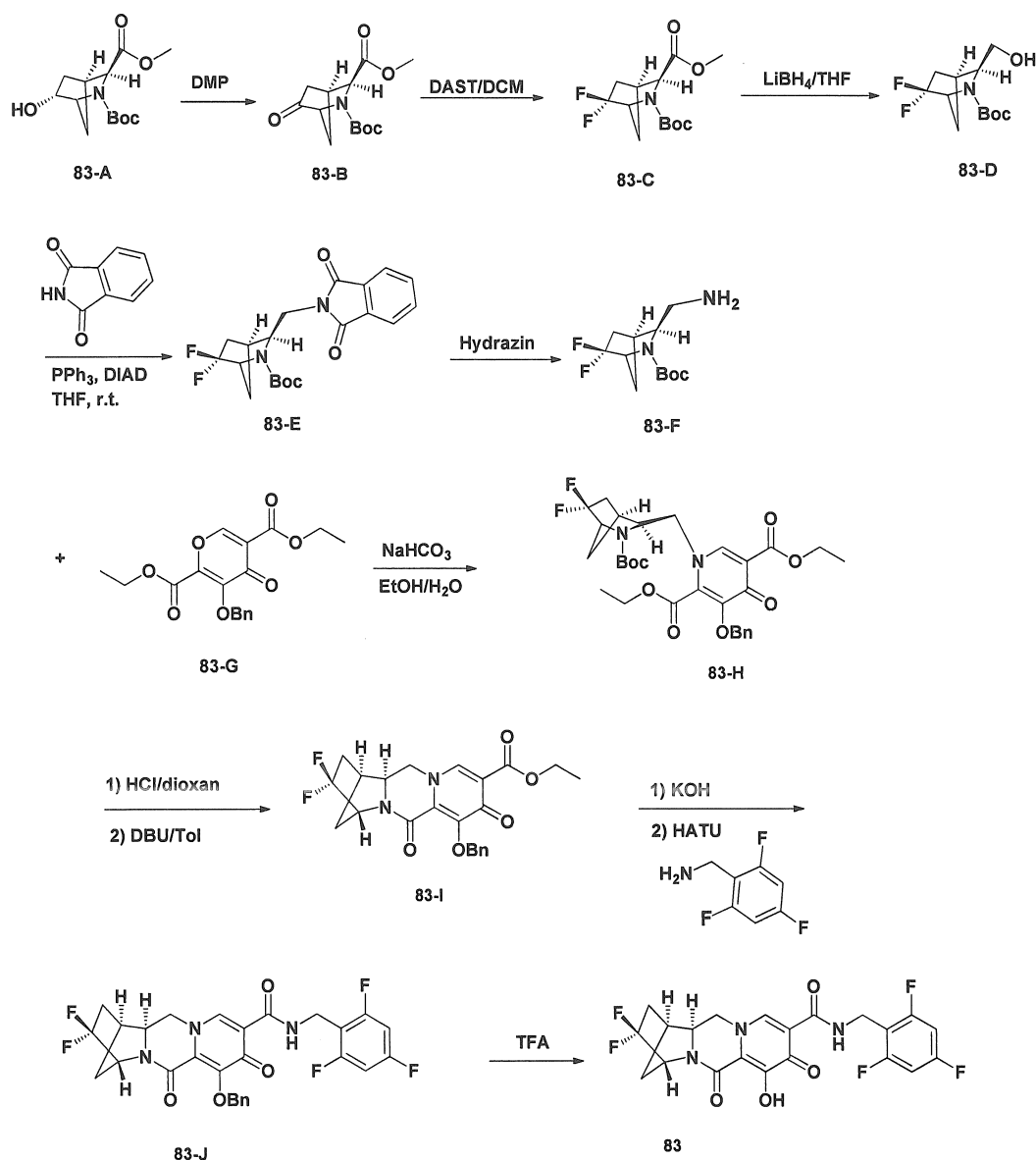
Ví dụ 83

Điều chế hợp chất 83

(1S,4R,12aS)-3,3-diflo-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



83



Bước 1

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **83-A** (1,0 g, 3,7 mmol) trong DCM (20 mL). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung từ từ Dess-Martin periodinan (1,8 g, 4,2 mmol) vào trong bình này. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **83-B**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 270.

Bước 2

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **83-B** (0,85 g, 3,2 mmol) trong DCM (15 mL). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung từ từ DAST (1,5 mL, 11,3 mmol) vào trong bình này. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được làm lạnh trở lại xuống nhiệt độ 0°C. Bổ sung từng giọt dung dịch NaHCO₃ bão hòa (5 mL) để ngừng phản ứng này. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (100 mL), được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước muối, và được làm khô bằng Na₂SO₄. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **83-C**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 292.

Bước 3

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **83-C** (0,44 g, 1,5 mmol) trong THF (6 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C. Bổ sung từ từ 2,0 M LiBH₄ trong THF (1,6 mL, 3,2 mmol) vào trong bình này. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm ấm lên và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) khi thêm từ từ nước (thoát khí H₂). Sau khi tách hai pha ra, phần chiết chứa nước được chiết bằng EtOAc và hai phần chiết hữu cơ được thu gom, được rửa bằng nước, và được làm khô bằng Na₂SO₄. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **83-D**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 264.

Bước 4

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **83-D** (0,17 g, 0,65 mmol), triphenylphosphin (0,37 g, 1,4 mmol) và phtalimit (0,15 g, 1,0 mmol) trong THF (10 mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C cùng với khuấy. Bổ sung từ từ DIAD (0,28 mL, 1,4 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp

chất **83-E**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 393.

Bước 5

Bổ sung hydrazin monohydrat (0,3 mL) vào dung dịch chứa hợp chất **83-E** (0,25 g, 0,64 mmol) EtOH (20 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C cùng với khuấy trong 3 giờ. Sau khi lọc để loại bỏ chất rắn, phần dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất **83-F**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 263.

Bước 6

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **83-F** (0,18 g, 0,69 mmol) và **83-G** (0,324g, 0,69 mmol) trong etanol (7 mL). Bổ sung natri bicarbonat (0,12 g, 1,4 mmol) trong nước (7 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (50 mL) và được rửa bằng nước. Các phần chiết chứa nước được chiết bằng EtOAc, và các phần chiết hữu cơ được thu gom, được làm khô (Na₂SO₄), và cô. Hợp chất thô có công thức **83-H** được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 591.

Bước 7

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **83-H** (0,4 g, 0,68 mmol) trong 4N HCl /dioxan (3,8 mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi cô, thu được 0,35 g chất trung gian. Chất trung gian và DBU (0,51 g, 3,3 mmol) được hòa tan trong toluen (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C cùng với khuấy trong 1 giờ. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **83-I**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 431.

Bước 8

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **83-I** (0,2 g, 0,47 mmol) trong

THF (5 mL) và MeOH (5 mL). Bỏ sung KOH 1N(1,4 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng cách bỏ sung HCl 1N(1,4 mL). Sau khi cô, phần cặn được đồng bốc hơi với toluen (3 lần). Axit thô, 2,4,6-triflobenzylamin (0,14 g, 0,91 mmol), N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,29 g, 2,2 mmol) và HATU (0,35 g, 0,91 mmol) được hòa tan trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2 lần), dung dịch NH₄Cl bão hòa (2 lần) và được làm khô bằng Na₂SO₄. Sau khi cô, chất thô được tinh thể bằng sắc ký cột trên silicagel bằng hexan-EtOAc để tạo ra hợp chất **83-J**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 560.

Bước 9

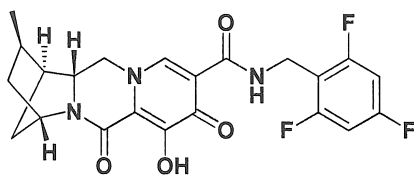
Bình đáy tròn dung tích 50mL được nạp hợp chất **83-J** (0,18 g, 0,32 mmol) trong TFA (3 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi cô, chất thô được tinh thể bằng sắc ký cột trên silicagel bằng EtOAc-MeOH để tạo ra hợp chất **83** là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,29 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,72 - 4,58 (m, 2H), 4,36 - 4,10 (m, 2H), 4,05 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,49 - 2,08 (m, 3H), 2,12 - 1,94 (m, 2H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, clorofom-d) δ - 92,32 (ddd, J = 225,6, 22,5, 9,1 Hz), -107,64 - -109,54 (m), -112,05 (t, J = 7,0 Hz), -114,67 (d, J = 226,7 Hz). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): được tìm thấy theo thực tế: 470.

Ví dụ 84

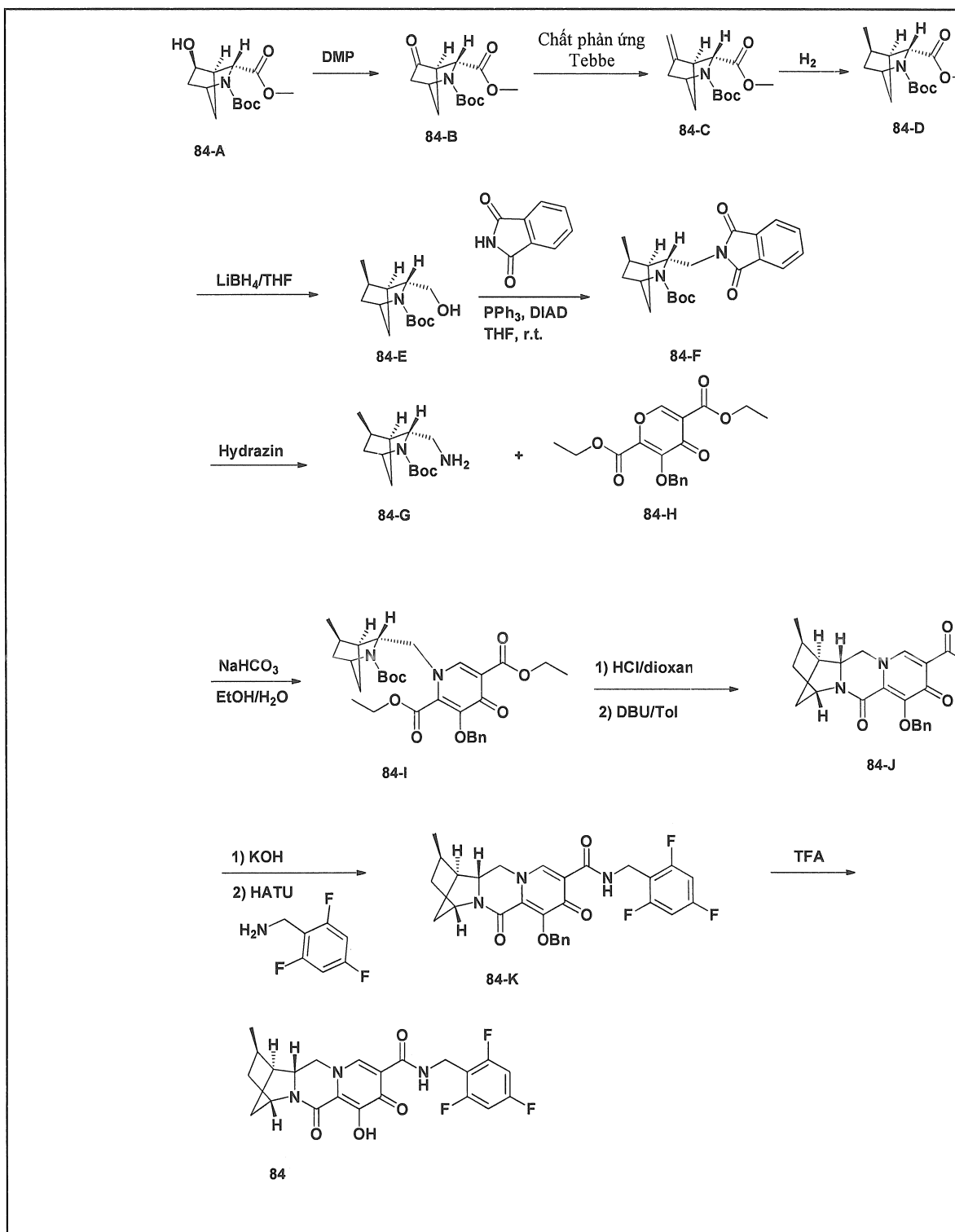
Điều chế hợp chất 84

(1S,2R,4S,12aR)-7-hydroxy-2-metyl-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit

22752



84

**Bước 1**

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **84-A** (1,6 g, 5,9 mmol) trong DCM (20 mL). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung từ từ Dess-

Martin periodinan (4,9 g, 11,7 mmol) vào trong bình này. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **84-B**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 270.

Bước 2

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **84-B** (1,3 g, 4,8 mmol) trong THF (30 mL). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung từ từ chất phản ứng Tebbe (0,5 M trong toluen, 19,4 mL, 9,7 mmol) vào trong bình này. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh trở lại xuống nhiệt độ 0°C. Bổ sung từng giọt dung dịch NaHCO₃ bão hòa (5 mL) để ngừng phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút nữa và được lọc qua xelit. Bánh lọc này được rửa bằng DCM (2 lần). Phần dịch lọc được thu gom được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **84-C**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 268.

Bước 3

Bổ sung Pd/C (0,18 g) vào dung dịch (được làm sạch bằng N₂) của hợp chất có công thức **84-C** (0,9 g, 3,4 mmol) trong EtOH (20 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong môi trường H₂ trong 3 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất **84-D**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 270.

Bước 4

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **84-D** (0,9 g, 3,3 mmol) trong THF (6 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C. Bổ sung từ từ 2,0 M LiBH₄ trong THF (13,2 mL, 26,4 mmol) vào trong bình này. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm ấm lên và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) khi thêm từ từ nước (thoát khí H₂).

Sau khi tách hai pha ra, phần chiết chứa nước được chiết bằng EtOAc và hai phần chiết hữu cơ được thu gom, được rửa bằng nước, và được làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **84-E**. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tìm thấy theo thực tế: 242.

Bước 5

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **84-E** (0,4 g, 1,66 mmol), triphenylphosphin (0,96 g, 3,6 mmol) và phthalimit (0,39 g, 2,7 mmol) trong THF (15 mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C cùng với khuấy. Bổ sung từ từ DIAD (0,7 mL, 3,6 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **84-F**. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tìm thấy theo thực tế: 371.

Bước 6

Bổ sung hydrazin monohydrat (0,3 mL) vào dung dịch chứa hợp chất **84-F** (0,55 g, 1,5 mmol) EtOH (20 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C cùng với khuấy trong 3 giờ. Sau khi lọc để loại bỏ chất rắn, phần dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất **84-G**. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tìm thấy theo thực tế: 241.

Bước 7

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **84-G** (0,35 g, 1,4 mmol) và **84-H** (0,5g, 1,4 mmol) trong etanol (10 mL). Bổ sung natri bicarbonat (0,24 g, 2,8 mmol) trong nước (10 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (50 mL) và được rửa bằng nước (2 lần). Các phần chiết chứa nước được chiết bằng EtOAc, và các phần chiết hữu cơ được thu gom, được làm khô (Na_2SO_4), và cô. Hợp chất thô **84-I** được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$

được tìm thấy theo thực tế: 583.

Bước 8

Bình đáy tròn dung tích 100 mL được nạp hợp chất **84-I** (0,84 g, 1,4 mmol) trong 4N HCl /dioxan (8,2 mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi cô, thu được 0,74 g chất trung gian. Chất trung gian và DBU (1,1 g, 7,2 mmol) được hòa tan trong toluen (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C cùng với khuấy trong 1 giờ. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **84-J**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 409.

Bước 9

Bình đáy tròn dung tích 100mL được nạp hợp chất **84-J** (0,4 g, 0,98 mmol) trong THF (5 mL) và MeOH (5 mL). Bổ sung KOH 1N(3,0 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng cách bổ sung HCl 1N(3,0 mL). Sau khi cô, phần cặn này được đồng bốc hơi với toluen (3 lần). Axit thô, 2,4,6-triflobenzylamin (0,32 g, 1,96 mmol), N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,63 g, 4,9 mmol) và HATU (0,74 g, 1,9 mmol) được hòa tan trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2 lần), dung dịch NH₄Cl bão hòa (2 lần) và được làm khô bằng Na₂SO₄. Sau khi cô, chất thô được tinh thể bằng sắc ký cột trên silicagel bằng hexan-EtOAc để tạo ra hợp chất **84-K**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 538.

Bước 10

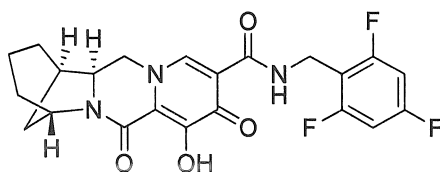
Bình đáy tròn dung tích 50mL được nạp hợp chất **84-K** (0,5 g, 0,93 mmol) trong TFA (6 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi cô, chất thô được tinh thể bằng sắc ký cột trên silicagel bằng EtOAc-MeOH để tạo ra hợp chất **84**. ¹H-NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,37 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,65

(t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,77 - 4,52 (m, 3H), 4,08 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 2,47 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,16 (ddd, $J = 14,3, 11,2, 3,6$ Hz, 1H), 1,93 - 1,57 (m, 3H), 1,29 - 1,19 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). ^{19}F -NMR (376 MHz, chloroform- d) δ -109,24, -111,98. LCMS-ESI $^{+}$ (m/z): được tìm thấy theo thực tế: 448.

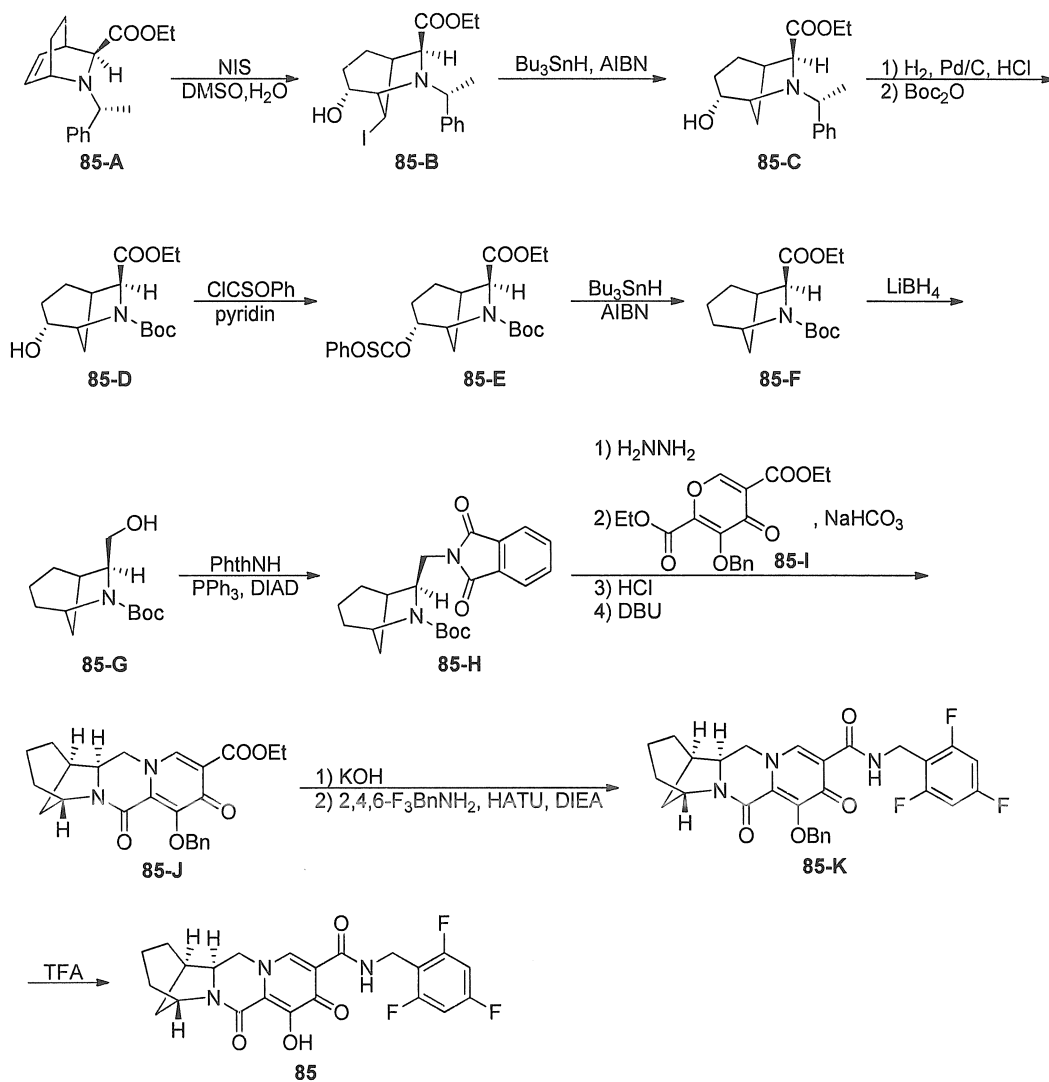
Ví dụ 85

Điều chế hợp chất 85

(6a*S*,7*R*,11*S*)-1-hydroxy-2,13-dioxo-*N*-(2,4,6-triflobenzyl)-6,6a,7,8,9,10,11,13-octahydro-2*H*-7,11-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-*a*]azepin-3-carboxamit



85



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất **85-A** (1100 mg, 3,855 mmol) trong DMSO (6 mL) và nước (0,75 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khi thêm N-iodosuxinmit (885 mg, 3,934 mmol). Sau 2 giờ, bổ sung thêm N-iodosuxinmit (88 mg, 0,391 mmol) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng màu nâu sẫm được pha loãng bằng EtOAc, và được rửa bằng hỗn hợp chứa dung dịch Na₂S₂O₃ 10% chứa nước và dung dịch NaHCO₃ chứa nước (hỗn hợp ~1:4) và sau đó, bằng nước (với một số nước muối). Sau khi các phân chiết chứa nước được chiết bằng EtOAc, các phân chiết hữu cơ được thu gom, được làm khô (Na₂SO₄), và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải thu được hợp chất **85-B**. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,33 - 7,17 (m, 3H), 4,22 -

4,05 (m, 2H), 4,02 - 3,86 (m, 2H), 3,77 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,54 - 3,44 (m, 1H), 3,27 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,30 (dddd, $J = 14,8, 13,1, 7,2, 5,8$ Hz, 1H), 2,14 (dddd, $J = 14,8, 13,0, 6,1, 2,1$ Hz, 1H), 1,97 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 1,58 - 1,46 (m, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 4H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{25}INO_3$: 430,1; được tìm thấy theo thực tế: 430,0.

Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất **85-B** (993 mg, 2,313 mmol), AIBN (305 mg, 1,857 mmol), và tributyltin hydrua (1392 mg, 4,799 mmol) trong toluen (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C . Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng EtOAc, và được rửa bằng nước và nước muối. Sau khi các phần chiết chứa nước được chiết bằng EtOAc, các phần chiết hữu cơ được thu gom, được làm khô (Na_2SO_4), và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải thu được hợp chất **85-C**. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 4,24 - 4,02 (m, 2H), 3,97 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,48 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 3,19 - 3,04 (m, 1H), 2,58 (p, $J = 4,0$ Hz, 1H), 2,30 (dddd, $J = 14,7, 13,1, 7,0, 4,5$ Hz, 1H), 1,98 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,64 (tdd, $J = 13,3, 6,2, 2,6$ Hz, 1H), 1,49 - 1,33 (m, 3H), 1,37 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,32 - 1,26 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{26}NO_3$: 304,2; được tìm thấy theo thực tế: 304,1.

Bước 3

Hỗn hợp chứa hợp chất **85-C** (725 mg, 2,39 mmol) và 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (351 mg) trong EtOH (25 mL) và 4N HCl trong dioxan (0,9 mL) được khuấy trong môi trường H_2 . Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được lọc, và phần dịch lọc được cô. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{10}H_{18}NO_3$: 200,13; được tìm thấy theo thực tế: 200,1. Sau khi phần cặn được đồng bốc hơi với toluen (2 lần), phần cặn và Boc_2O (720 mg, 3,299 mmol) trong THF (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khi bổ sung N,N -diisopropyletylamin (DIPEA) (1,2 mL, 6,889 mmol). Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (2 lần). Sau khi phần chiết hữu

cơ được rửa bằng nước, các chất chiết được thu gom được làm khô (Na_2SO_4) và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách chiếu sáng bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải thu được hợp chất **85-D** chất này xuất hiện là hỗn hợp chứa các rotame. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4,42 - 3,97 (m, 5H), 2,62 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,45 - 2,26 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,80 (td, $J = 13,7, 6,7$ Hz, 1H), 1,66 (dd, $J = 12,3, 6,6$ Hz, 2H), 1,55 - 1,70 (m, 2H), 1,47 (s, 2H), 1,42 (s, 7H), 1,28 (dt, $J = 9,5, 7,1$ Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_5$: 300,2; được tìm thấy theo thực tế: 299,7.

Bước 4

Bổ sung phenyl clothionoformat (0,3 mL, 2,169 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **85-D** (568 mg, 1,897 mmol) và pyridin (0,25 mL, 3,091 mmol) trong THF (5 mL) ở nhiệt độ 0°C , tạo ra chất không tan một cách nhanh chóng. Sau ~30 phút ở nhiệt độ 0°C , bổ sung thêm pyridin (0,3 mL, 3,709 mmol) và phenyl clothionoformat (0,3 mL, 2,169 mmol). Sau 1,5 giờ ở nhiệt độ 0°C và 1 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được cô, và phần cặn được hòa tan trong EtOAc và nước. Sau khi tách hai lớp, phần chiết hữu cơ này được rửa bằng ~0,1 N HCl, dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa, và nước muối. Sau khi các phần chiết chứa nước được chiết bằng EtOAc, các phần chiết hữu cơ được thu gom được làm khô (Na_2SO_4), và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất EtOAc/hexan làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **85-E**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,30 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz, 2H), 5,54 (dt, $J = 9,0, 4,9$ Hz, 1H), 4,50 (dt, $J = 9,8, 5,3$ Hz, 1H), 4,35 (dd, $J = 21,4, 5,0$ Hz, 1H), 4,30 - 4,14 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 1H), 1,82 (m, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,48 (s, 4,5H), 1,45 (s, 4,5H), 1,30 (dt, $J = 9,4, 7,1$ Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{S}$: 436,2; được tìm thấy theo thực tế: 435,8.

Bước 5

Hỗn hợp chứa hợp chất **85-E** (602 mg, 1,382 mmol), AIBN (182 mg, 1,108 mmol), và tributyltin hydrua (608 mg, 2,096 mmol) trong toluen (8 mL) được khuấy ở

nhiệt độ 100°C. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn được hòa tan trong EtOAc trước khi rửa bằng nước và nước muối. Sau khi các phần chiết chứa nước được chiết bằng EtOAc, các phần chiết hữu cơ được thu gom được làm khô (Na₂SO₄) và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất EtOAc/hexan làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **85-F**, chất này xuất hiện là hỗn hợp của các rotame. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,37 - 4,06 (m, 4H), 2,69 - 2,53 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,97 (m, 0,65H), 1,93 - 1,80 (m, 1,35H), 1,54 (s, 5H), 1,46 (s, 3,15H), 1,42 (s, 5,85H), 1,27 (m, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M-C₄H₈+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₁₁H₁₈NO₄: 228,1; được tìm thấy theo thực tế: 227,9.

Bước 6

Hợp chất **85-F** (420 mg) được tái tinh chế và hợp chất **85-F** được tinh chế trong THF (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C khi bổ sung 2,0 M LiBH₄ trong THF (1,5 mL). Sau 5 phút, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ và bổ sung thêm 2,0 M LiBH₄ trong THF (1,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 23 giờ ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung thêm 2,0 M LiBH₄ trong THF (3 mL) và hỗn hợp tạo ra được khuấy trong ~72 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C khi bổ sung nước từ từ và được pha loãng thêm bằng nước, sản phẩm này được chiết bằng EtOAc (2 lần). Phần chiết được rửa bằng nước, được thu gom, được làm khô (Na₂SO₄), và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **85-G**. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,12 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 12,0, 7,9 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J* = 11,9, 1,4 Hz, 1H), 2,28 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 2H), 1,68 - 1,45 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,43 - 1,33 (m, 1H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M-C₄H₈+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₉H₁₆NO₃: 186,1; được tìm thấy theo thực tế: 186,0.

Bước 7

Dung dịch chứa hợp chất **85-G** (198 mg, 0,820 mmol), phtalimit (200 mg, 1,359 mmol), và PPh₃ (488 mg, 1,861 mmol) trong THF (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C khi bổ sung DIAD (0,36 mL, 1,828 mmol). Sau 30 phút, ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp này

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan-EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **85-H** chất này xuất hiện là hỗn hợp của các rotame. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (dd, $J = 5,4, 3,1$ Hz, 2H), 7,69 (dd, $J = 5,4, 3,1$ Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 2,31 - 2,14 (m, 1H), 2,05 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,61 - 1,30 (m, 12H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$: 371,2; được tìm thấy theo thực tế: 370,8.

Bước 8

Bổ sung hydrazin hydrat (0,145 mL, 3,083 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **85-H** (270 mg, 0,729 mmol) trong EtOH (12 mL) ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 70°C. Sau 1,5 giờ, hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C và được pha loãng bằng ete (30 mL) trước khi khuấy trong 1 giờ ở 0°C. Hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được cô. Phần cặn được hòa tan trong CH_2Cl_2 và được lọc để loại ra một số chất không tan. Phần dịch lọc tạo ra được cô. Phần cặn, được kết hợp với hợp chất **85-I** (257 mg, 0,742 mmol), và NaHCO_3 (131 mg, 1,559 mmol) trong nước (3 mL) và EtOH (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp này bằng nước và được chiết bằng EtOAc (2 lần). Sau khi phân chiết được rửa bằng nước, các chất chiết hữu cơ được thu gom, được làm khô (Na_2SO_4), và cô. Bổ sung 4N HCl trong dioxan (6 mL) vào dung dịch chứa phần cặn trong CH_2Cl_2 (2 mL). Sau 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô dung dịch này và được đồng bốc hơi với toluen. Hỗn hợp chứa phần cặn và DBU (0,6 mL, 4,012 mmol) trong toluen (5 mL) được khuấy trong bể ở nhiệt độ 100°C. Sau 1 giờ, bổ sung thêm DBU (0,3 mL, 2,006 mmol) và hỗn hợp này được khuấy 1 giờ nữa ở nhiệt độ 100°C. Sau khi cô hỗn hợp này, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất EtOAc - 20% MeOH/EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **85-J**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (s, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 5,44 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 5,10 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,44 - 4,28 (m, 3H), 4,23 (t, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,99 (ddt, $J = 10,2, 6,3, 3,6$ Hz, 2H), 2,44 - 2,36 (m, 1H), 2,29 (dt, $J = 11,6, 5,3$ Hz, 1H), 1,84 (dt, $J = 10,8, 5,3$ Hz, 2H), 1,77 - 1,61 (m, 3H), 1,57 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 1,48 (ddd, $J = 20,9, 12,3, 5,5$ Hz, 1H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz,

3H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M +H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₂₄H₂₇N₂O₅: 423,2; được tìm thấy theo thực tế: 423,3.

Bước 9

Hỗn hợp chứa hợp chất **85-J** (214 mg, 0,507 mmol) trong THF (4 mL) và MeOH (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khi bổ sung KOH 1N(1,1 mL). Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được cô xuống còn ~1 mL, axit hóa bằng HCl 1N(~1,2 mL), và được pha loãng bằng nước muối trước khi chiết bằng CH₂Cl₂ (20 mL 2 lần). Các chất chiết được thu gom được làm khô (Na₂SO₄) và cô. Thu được axit thô. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M +H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₂₂H₂₃N₂O₅: 395,2; được tìm thấy theo thực tế: 395,3.

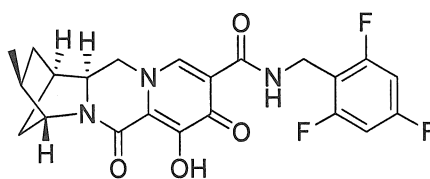
Hỗn hợp chứa axit thô (199 mg, 0,505 mmol), 2,4,6-triflobenzyl amin (130 mg, 0,807 mmol), và HATU (304 mg, 0,800 mmol) trong CH₂Cl₂ (6 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khi bổ sung N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,62 mL, 3,559 mmol). Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn được hòa tan trong EtOAc, được rửa bằng dung dịch NH₄Cl chứa nước bão hòa (2 lần), dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa (2 lần), và nước muối. Sau khi các phần chiết chứa nước được chiết bằng EtOAc, hai phần chiết hữu cơ được thu gom, được làm khô (Na₂SO₄) và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách chiếu sáng bằng cách sử dụng hợp chất EtOAc-20%MeOH/EA làm chất rửa giải thu được hợp chất **85-K**. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,40 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,68 - 7,54 (m, 2H), 7,33 (ddd, J = 7,7, 6,3, 1,5 Hz, 2H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 6,74 - 6,60 (m, 2H), 5,37 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,76 - 4,57 (m, 2H), 4,46 (dd, J = 6,0, 4,3 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 3,91 (dt, J = 12,4, 3,9 Hz, 1H), 2,52 - 2,44 (m, 1H), 2,32 (dd, J = 11,8, 6,2 Hz, 1H), 1,92 (dt, J = 10,7, 5,4 Hz, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 3H), 1,67 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,52 (dddt, J = 25,5, 17,0, 11,8, 5,3 Hz, 2H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109,15 (dq, J = 15,0, 7,5, 7,1 Hz, 1F), -111,85 (t, J = 6,8 Hz, 2F). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M +H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₂₉H₂₇F₃N₃O₄: 538,2; được tìm thấy theo thực tế: 538,3.

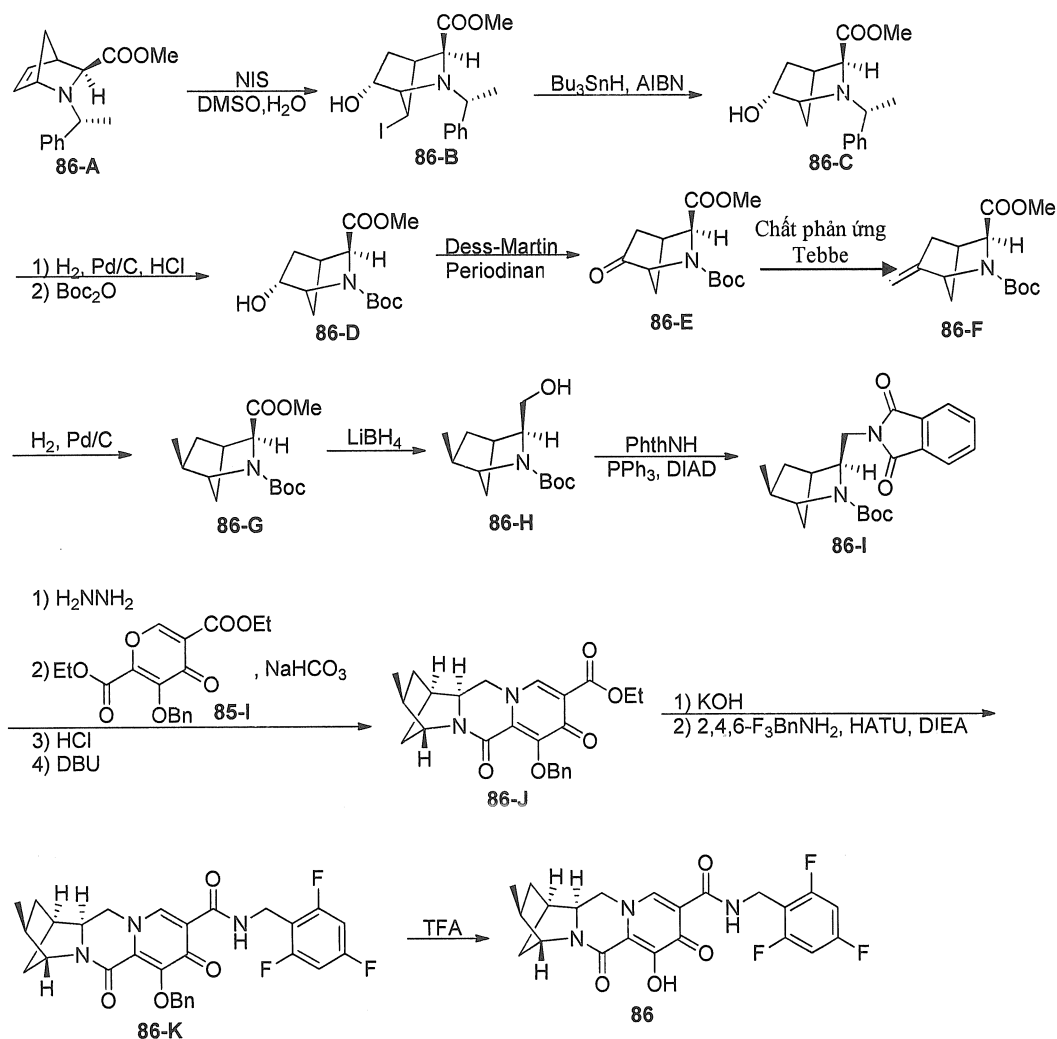
Bước 10

Hợp chất **85-K** (187 mg, 0,348 mmol) được hòa tan trong axit trifloaxetic (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, cô dung dịch này và phần cặn được hòa tan trong CH₂Cl₂. Sau đó dung dịch này được rửa bằng 0,1 N HCl, phần chiết chứa nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (2 lần). Các phần chiết hữu cơ được thu gom, được làm khô (Na₂SO₄), và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất CH₂Cl₂-20% MeOH trong CH₂Cl₂ làm chất rửa giải thu được 150 mg (96%) hợp chất **85**. Hợp chất **85** được tinh chế thêm bằng cách tái kết tinh từ metanol (10 mL) để tạo ra hợp chất **85**. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,09 (s, 1H), 10,39 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,74 - 6,48 (m, 2H), 4,64 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,59 (dd, J = 6,1, 4,4 Hz, 1H), 4,36 - 4,18 (m, 2H), 4,12 (dt, J = 12,4, 4,1 Hz, 1H), 2,68 - 2,47 (m, 1H), 2,25 - 2,10 (m, 1H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,98 - 1,66 (m, 4H), 1,66 - 1,48 (m, 2H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109,23 (ddd, J = 15,1, 8,6, 6,0 Hz, 1F), -112,02 (t, J = 6,9 Hz, 2F). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M + H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₂₂H₂₁F₃N₃O₄: 448,2; được tìm thấy theo thực tế: 448,3.

Ví dụ 86Điều chế hợp chất **86**

(1R,3S,4R,12aS)-7-hydroxy-3-metyl-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit

**86**



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất **86-A** (10,160 g, 39,48 mmol) trong DMSO (52 mL) và nước (6,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng khi bổ sung N-iodosuccinimide (8,888 g, 39,50 mmol). Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng màu nâu sẫm được pha loãng bằng EtOAc, và được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa, dung dịch Na₂S₂O₃ 10%, và nước muối. Sau khi các phần chiết chứa nước được chiết bằng EtOAc, các phần chiết hữu cơ được thu gom, được làm khô (Na₂SO₄), và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải thu được hợp chất **86-B** là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 - 7,19 (m, 5H), 4,25 - 4,12 (m, 1H), 3,79 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 3,72 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,31 (dd, J = 3,9, 1,6 Hz, 1H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 2,13 (ddd, J = 14,3, 7,8, 1,7 Hz,

1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,91 (dtd, $J = 14,1, 4,0, 1,5$ Hz, 1H), 1,42 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{16}H_{21}NO_3$: 402,1; được tìm thấy theo thực tế: 402,0.

Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất **86-B** (12,468 g, 31,07 mmol), azobisisobutyronitril (AIBN) (4,082 g, 24,86 mmol), và tributyltin hydrua (18,047 g, 62,22 mmol) trong toluen (150 mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng EtOAc, và được rửa bằng nước và nước muối. Sau khi các phần chiết chứa nước được chiết bằng EtOAc, các phần chiết hữu cơ được thu gom, được làm khô (Na_2SO_4), và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh hai lần bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải thu được hợp chất **86-C**. **¹H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,33 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 3,27 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,65 - 2,51 (m, 1H), 1,92 (ddd, $J = 13,6, 6,8, 2,4$ Hz, 1H), 1,69 - 1,50 (m, 2H), 1,47 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 1,41 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,21 - 1,07 (m, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{16}H_{22}NO_3$: 276,2; được tìm thấy theo thực tế: 276,1.

Bước 3

Hỗn hợp chứa hợp chất **86-C** (4,187 g, 15,21 mmol) và 20% $Pd(OH)_2/C$ (1,022 g) trong EtOH (100 mL) và 4N HCl trong dioxan (5,7 mL) được khuấy trong môi trường H_2 . Sau 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được lọc, và phần dịch lọc được cô. Sau khi phần cặn được đồng bốc hơi với toluen, phần cặn được sử dụng cho bước tiếp theo. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_8H_{14}NO_3$: 172,1; được tìm thấy theo thực tế: 172,1.

Sau khi phần cặn được đồng bốc hơi với toluen, phần cặn và Boc_2O (5,712 g, 26,17 mmol) trong THF (45 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khi bổ sung N,N -diisopropyletylamin (DIPEA) (8 mL, 45,93 mmol). Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (2 lần). Sau khi phần chiết hữu cơ

được rửa bằng nước, các chất chiết được thu gom được làm khô (Na_2SO_4) và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải thu được hợp chất **86-D**. Phổ ^1H -NMR mô tả hỗn hợp của các rotame. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 2H), 4,08 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,74 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 1,97 (ddd, $J = 13,6, 6,9, 2,8$ Hz, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,79 - 1,50 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,38 (s, 6H), 1,31 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_5$: 272,2; được tìm thấy theo thực tế: 271,6.

Bước 4

Dung dịch chứa hợp chất **86-D** (1659 mg, 6,115 mmol) trong CH_2Cl_2 (35 mL) được khuấy ở nhiệt độ bể 0°C khi bổ sung Dess-Martin periodinan (5,183 g, 12,22 mmol) theo từng phần. Sau 5 phút, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh trong bể đá, được ngừng bằng nước, và được lọc. Phần dịch lọc được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, được làm khô (Na_2SO_4), và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **86-E**. Phổ ^1H -NMR chỉ ra hai rotame. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,43 (d, $J = 3,8$ Hz, 0,5H), 4,39 (s, 1H), 4,26 (s, 0,5H), 3,75 (s, 3H), 3,10 (s, 1H), 2,24 (d, $J = 4,5$ Hz, 0,5H), 2,19 (d, $J = 4,4$ Hz, 0,5H), 2,12 (d, $J = 4,4$ Hz, 0,5H), 2,07 (d, $J = 4,2$ Hz, 0,5H), 2,01 (dd, $J = 4,5, 2,2$ Hz, 0,5H), 1,98 (dt, $J = 4,3, 1,9$ Hz, 0,5H), 1,80 (s, 0,5H), 1,77 (s, 0,5H), 1,46 (s, 4,5H), 1,40 (d, $J = 2,8$ Hz, 4,5H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_5$: 214,1; được tìm thấy theo thực tế: 213,8.

Bước 5

Dung dịch chứa hợp chất **86-E** (528 mg, 1,961 mmol) trong THF (12 mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C khi bổ sung từng giọt dung dịch 0,5M của chất phản ứng Tebbe trong toluen (7,9 mL, 3,95 mmol). Sau khi bổ sung, dung dịch màu nâu được để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở bể có nhiệt độ 0°C khi phản ứng được dừng một cách cẩn

thận bằng cách bổ sung dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa. Sau khi hỗn hợp này được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, hỗn hợp tạo ra được lọc qua tấm xelit và bánh lọc được rửa bằng CH_2Cl_2 . Sau khi hai phần chiết trong phần dịch lọc được tách ra, phần chiết chứa nước được chiết bằng CH_2Cl_2 , và các phần chiết hữu cơ được thu gom, được làm khô (Na_2SO_4), và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **86-F**. Phổ ^1H NMR chỉ ra hai rotame. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,13 (s, 0,6H), 5,04 (s, 0,4H), 4,82 - 4,71 (m, 1H), 4,55 (s, 0,6H), 4,43 (s, 0,4H), 4,29 (d, $J = 3,7$ Hz, 0,4H), 4,24 (d, $J = 3,7$ Hz, 0,6H), 3,71 (s, 3H), 2,84 (s, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,75 (s, 0,6H), 1,74 - 1,70 (s, 0,4H), 1,55 (m, 1H), 1,45 (s, 3,6H), 1,37 (s, 5,4H). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_4$: 268,2; được tìm thấy theo thực tế: 267,6.

Bước 6

Hỗn hợp chứa hợp chất **86-F** (333 mg, 1,246 mmol) và 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (53 mg) trong EtOH (5 mL) được khuấy trong môi trường H_2 . Sau 30 phút, hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất **86-G**. Phổ ^1H NMR chỉ ra hai rotame. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,20 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,71 (two s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,80 - 1,63 (m, 2H), 1,63 - 1,51 (m, 1H), 1,44 (s, 4H), 1,38 (s, 5H), 1,13 (m, 3H), 0,92 (m, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_4$: 270,2; được tìm thấy theo thực tế: 269,7.

Bước 7

Dung dịch chứa hợp chất **86-G** (336 mg, 1,482 mmol) trong THF (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C khi bổ sung 2,0 M LiBH_4 trong THF (1,5 mL). Sau 5 phút, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, bổ sung thêm 2,0 M LiBH_4 trong THF (1,5 mL). Sau 21 giờ, ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung thêm 2,0 M LiBH_4 trong THF (3 mL). Sau 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch này được gia nhiệt ở nhiệt độ 35°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C và được dừng một cách cẩn thận bằng nước. Sau khi hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 lần), hai phần chiết

hữu cơ được rửa bằng nước, được thu gom, được làm khô (Na_2SO_4), và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EtOAc để tạo ra hợp chất **86-H**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4,95 - 4,09 (br, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,82 (dd, $J = 11,5, 7,7$ Hz, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 1H), 3,66 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,45 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 2,03 (dqdd, $J = 11,4, 7,0, 4,5, 2,6$ Hz, 1H), 1,77 - 1,57 (m, 2H), 1,48 (dd, $J = 10,1, 1,8$ Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,00 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,93 (ddd, $J = 13,2, 4,7, 2,6$ Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_3$: 242,2; được tìm thấy theo thực tế: 241,7.

Bước 8

Dung dịch chứa hợp chất **86-H** (218 mg, 0,903 mmol), phthalimit (218 mg, 1,482 mmol), và PPh_3 (535 mg, 2,040 mmol) trong THF (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C khi bổ sung DIAD (0,40 mL, 2,032 mmol). Sau 10 phút ở nhiệt độ 0°C , hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất hexan-EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **86-I**. $^1\text{H NMR}$ chỉ ra hai rotame. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (dt, $J = 7,3, 3,6$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,53 - 4,26 (m, 1H), 4,26 - 3,89 (m, 2H), 3,89 - 3,65 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,82 - 1,65 (m, 2H), 1,66 - 1,43 (m, 7H), 1,38 (s, 4H), 1,19 - 1,01 (m, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$: 371,2; được tìm thấy theo thực tế: 370,8.

Bước 9

Bổ sung hydrazin hydrat (0,17 mL, 3,494 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **86-I** (319 mg, 0,861 mmol) trong EtOH (12 mL) ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 70°C . Sau 1,5 giờ, hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C và được pha loãng bằng ete (25 mL) trước khi khuấy trong 1 giờ ở 0°C . Hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được cô. Phần cặn được hòa tan trong CH_2Cl_2 và được lọc để loại ra một số chất không tan. Phần dịch lọc tạo ra được cô để tạo ra hợp chất amin thô. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$: 241,2; được tìm thấy theo thực tế: 240,9.

Sau khi hợp chất amin thô được đồng bốc hơi với toluen, hỗn hợp chứa hợp chất amin thô, hợp chất **85-I** (300 mg, 0,866 mmol), và NaHCO_3 (150 mg, 1,845 mmol) trong nước (3 mL) và EtOH (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, pha loãng hỗn hợp này bằng nước và được chiết bằng EtOAc (2 lần). Sau khi phần chiết được rửa bằng nước, các chất chiết hữu cơ được thu gom, được làm khô (Na_2SO_4), và cô. Bổ sung 4N HCl trong dioxan (6 mL) vào dung dịch chứa phần cặn trong CH_2Cl_2 (2 mL). Sau 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô dung dịch này và được đồng bốc hơi với toluen. Hỗn hợp chứa phần cặn và DBU (0,65 mL, 4,347 mmol) trong toluen (6 mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C . Sau 1 giờ, bổ sung thêm DBU (0,65 mL, 4,347 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 100°C . Bổ sung thêm DBU (0,65 mL, 4,347 mmol) sau 1 giờ, và hỗn hợp này được khuấy trong 2,5 giờ nữa ở nhiệt độ 100°C . Hỗn hợp này được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và được rửa bằng nước chứa 3 mL 1 N HCl. Phần chiết hữu cơ này được làm khô (Na_2SO_4) và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất EtOAc-20% MeOH/EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **86-J**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (s, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 3H), 5,48 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,97 (dd, $J = 12,2, 3,0$ Hz, 1H), 3,88 (dt, $J = 12,2, 3,0$ Hz, 1H), 2,63 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 2,28 (qd, $J = 7,2, 3,1$ Hz, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,80 - 1,56 (m, 2H), 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,04 (dd, $J = 5,0, 2,5$ Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$: 423,2; được tìm thấy theo thực tế: 423,2.

Bước 10

Hỗn hợp chứa hợp chất **86-J** (83 mg, 0,196 mmol) trong THF (2 mL) và EtOH (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khi bổ sung KOH 1N (0,4 mL). Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được rửa bằng CH_2Cl_2 . Sau khi phần chiết chứa nước được axit hóa bằng 0,45 mL HCl 1N), sản phẩm này được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 lần). Các chất chiết được thu gom được làm khô (Na_2SO_4) và cô. Thu được axit thô. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$: 395,2; được tìm thấy theo thực tế: 395,2.

Hỗn hợp chứa axit thô (69 mg, 0,175 mmol), 2,4,6-triflobenzyl amin (42 mg, 0,261 mmol), và HATU (106 mg, 0,279 mmol) trong CH_2Cl_2 (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khi bổ sung N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,25 mL, 1,435 mmol). Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn được hòa tan trong EtOAc, được rửa bằng dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa (2 lần), dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa (2 lần), và nước muối. Sau khi các phần chiết chứa nước được chiết bằng EtOAc, hai phần chiết hữu cơ được thu gom, được làm khô (Na_2SO_4) và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất EtOAc-20%MeOH/EtOAc làm chất rửa giải thu được hợp chất **86-K**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,40 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,66 - 7,51 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,71 - 6,61 (m, 2H), 5,36 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,73 - 4,58 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 12,4, 3,1 Hz, 1H), 3,81 (dt, J = 12,3, 3,1 Hz, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,29 (dddd, J = 11,4, 7,1, 4,7, 2,4 Hz, 1H), 1,94 (ddd, J = 13,5, 11,2, 4,6 Hz, 1H), 1,88 - 1,67 (m, 2H), 1,06 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,03-1,09 (m, 1H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -109,14 (ddd, J = 15,2, 8,7, 6,2 Hz, 1F), -111,86 (t, J = 7,0 Hz, 2F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 538,2; được tìm thấy theo thực tế: 538,1.

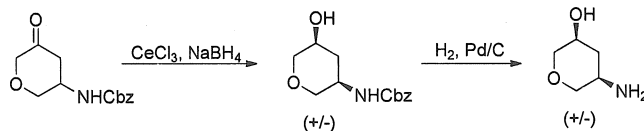
Bước 11

Hợp chất **86-K** (61 mg, 0,113 mmol) được hòa tan trong axit trifloaxetic (2 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, cô dung dịch này và phần cặn được hòa tan trong CH_2Cl_2 . Sau đó dung dịch này được rửa bằng HCl 0,1N, phần chiết chứa nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 lần). Các phần chiết hữu cơ được thu gom, được làm khô (Na_2SO_4), và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hợp chất CH_2Cl_2 -20% MeOH trong CH_2Cl_2 làm chất rửa giải thu được hợp chất **86**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 12,02 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 6,63 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 12,2, 3,5 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 4,05 (dt, J = 12,0, 3,1 Hz, 1H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,31 m, 1H), 2,09 - 1,93 (m, 1H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 1,10 (ddd, J = 13,9, 5,0, 2,1 Hz, 1H), 1,02 (d, J = 6,9 Hz, 3H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -109,22 (ddd, J = 15,1, 8,7, 6,1 Hz, 1F), -112,05

(t, $J = 6,9$ Hz, 2F). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[M + H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{21}F_3N_3O_4$: 448,2; được tìm thấy theo thực tế: 448,3.

Ví dụ 87

Điều chế *cis*-5-aminotetrahydro-2H-pyran-3-ol



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất benzyl (5-oxotetrahydro-2H-pyran-3-yl)carbamate (740 mg, 3,0 mmol) và xeri(III) clorua heptahydrat (1,12 g, 3,0 mmol) trong 20 mL metanol được làm lạnh xuống 0°C và sau đó bổ sung từng phần natri borohydrua (120 mg, 3,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 45 phút và sau đó, được ngừng bằng cách bổ sung từ từ 1 mL dung dịch axeton sau 3 giờ khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được phân cách giữa nước và diclometan và pha chứa nước được chiết vào diclometan tiếp theo là 2-butanol. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulphat, được lọc, được cô, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (0-100% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất *cis*-benzyl ((3R,5S)-5-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl)carbamate mong muốn. ¹H-NMR (400 MHz, clorofom-*d*) δ 7,39 – 7,26 (m, 5H), 6,06 (br s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,86 – 3,70 (m, 2H), 3,69 – 3,47 (m, 4H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,76 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H). Chất đồng phân *trans* không mong muốn cũng được phân lập.

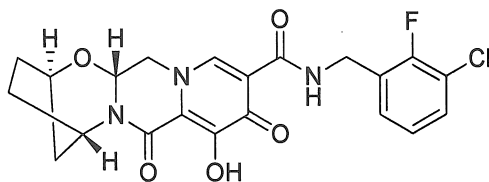
Bước 2

Bổ sung 10% khối lượng Pd/C (255 mg) vào dung dịch chứa hợp chất *cis*-benzyl ((3R,5S)-5-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl)carbamate (290 mg, 1,16 mmol) trong 5 mL 1:1 DCM:EtOH. Hỗn hợp này được khuấy trong bình cầu áp suất hydro trong 18 giờ và paladi được loại bỏ bằng cách lọc qua xelit với rửa bằng etanol. Khi cô phần dịch lọc, *cis*-5-aminotetrahydro-2H-pyran-3-ol được tạo ra và được dùng tiếp như là chất thô.

Ví dụ 88

Điều chế hợp chất 88

'(2R,5S,13aR)-N-(3-clo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



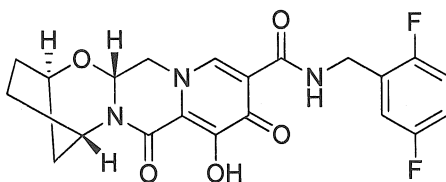
88

Hợp chất **88** được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **15** bằng cách sử dụng hợp chất (3-clo-2-flophenyl)metanamin thay cho hợp chất (4-flophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom-*d*) δ 10,43 (br s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 7,02 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,36 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,70 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 4,24 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J = 12,7, 9,5$ Hz, 1H), 2,18 – 1,96 (m, 4H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,60 (dt, $J = 12,4, 3,1$ Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_5$: 448,11; được tìm thấy theo thực tế: 448,2.

Ví dụ 89

Điều chế hợp chất 89

(2R,5S,13aR)-N-(2,5-diflobenzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamit



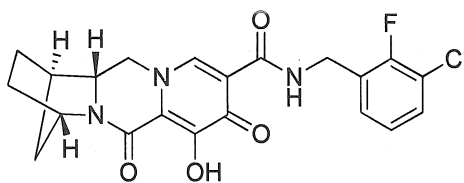
89

Hợp chất **89** được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **15** bằng cách sử dụng hợp chất (2,5-diflophenyl)metanamin thay cho hợp chất (4-flophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom-*d*) δ 10,32 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,31 (br s, 1H), 7,15 – 6,89 (m, 2H), 6,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,40 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,67 – 4,51 (m, 3H), 4,35 – 4,28 (m, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 2,16 – 1,85 (m, 5H), 1,60 – 1,50 (m, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 432,14; được tìm thấy theo thực tế: 432,2.

Ví dụ 90

Điều chế hợp chất 90

(1R,4S,12aR)-N-(3-clo-2-flobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



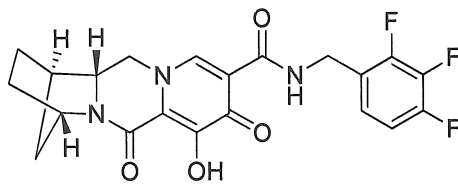
90

Hợp chất **90** được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **41** bằng cách sử dụng hợp chất (3-clo-2-flophenyl)metanamin thay cho hợp chất (2,4,6-triflophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom-*d*) δ 9,22 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 2H), 7,06 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,70 – 4,56 (m, 3H), 4,06 – 3,83 (m, 2H), 3,04 – 2,88 (m, 1H), 2,77 (s, 1H), 1,97 – 1,58 (m, 6H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 432,11; được tìm thấy theo thực tế: 432,2.

Ví dụ 91

Điều chế hợp chất 91

(1R,4S,12aR)-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,3,4-triflobenzyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



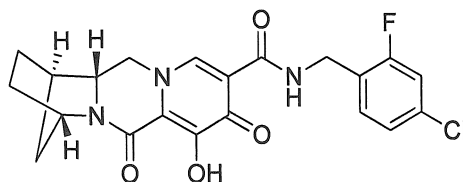
91

Hợp chất **91** được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **41** bằng cách sử dụng hợp chất (2,3,4-triflophenyl)metanamin thay cho hợp chất (2,4,6-triflophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom-*d*) δ 10,25 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,22 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,93 – 3,73 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 1,97 – 1,57 (m, 6H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 434,13; được tìm thấy theo thực tế: 434,2.

Ví dụ 92

Điều chế hợp chất 92

(1R,4S,12aR)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



92

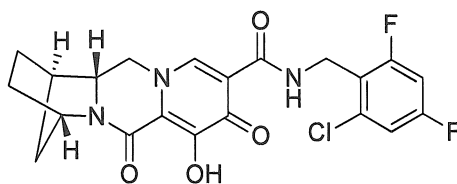
Hợp chất **92** được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **41** bằng cách sử dụng hợp chất (4-clo-2-flophenyl)metanamin thay cho hợp chất (2,4,6-triflophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom-*d*) δ 10,28 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,11 – 6,95 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,22 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,81 (q, $J = 13,9, 13,1$ Hz,

2H), 2,68 (s, 1H), 1,99 – 1,50 (m, 6H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₂₁H₁₉ClFN₃O₄: 432,11; được tìm thấy theo thực tế: 432,2.

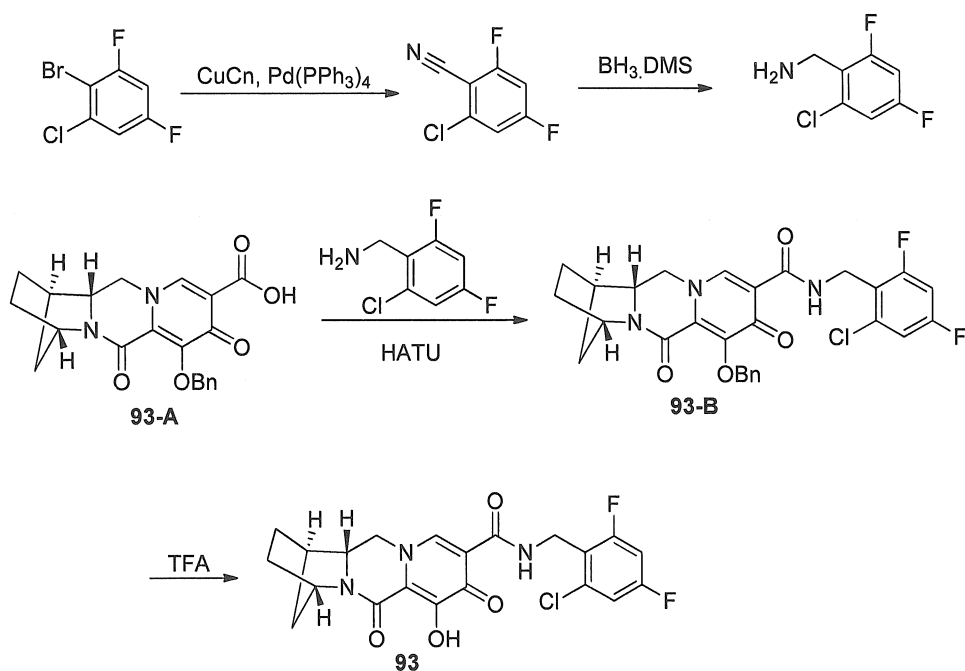
Ví dụ 93

Điều chế hợp chất 93

(1R,4S,12aR)-N-(2-clo-4,6-diflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



93



Bước 1

Lọ nhỏ vi sóng dung tích 5mL được nạp 2-bromo-1-clo-3,5-diflobenzen (540 mg, 2,4 mmol), đồng (I) xyanua (436 mg, 4,87 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (63

mg, 0,05 mmol), được gắn kín, và được thoát khí/được nạp đầy nitơ. Bổ sung 5 mL DMF đã được khử khí vào lọ này. Lọ đã được gắn kín được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 18 giờ, được pha loãng bằng etyl axetat, và được rửa liên tiếp hai lần bằng 9:1 $\text{NH}_4\text{OH}:\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$, hai lần $\text{LiCl}_{(\text{aq})}$ 5%, và nước muối. Pha hữu cơ sau đó được làm khô bằng magie sulphat, được lọc, và cô. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (100% hexan) để tạo ra 2-clo-4,6-diflobenzonitril. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom-*d*) δ 7,13 (dt, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 1H), 6,93 (td, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H).

Bước 2

Bổ sung dung dịch boran-DMS 2M trong THF (0,6 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 2-clo-4,6-diflobenzonitril (210 mg, 1,2 mmol) trong 2,4 mL THF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 18 giờ làm thất thoát dung môi. Phần cặn được hòa tan lại trong 3 mL THF, được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, dung dịch 6M của $\text{HCl}_{(\text{chứa nước})}$ được bổ sung một cách cẩn thận, và hỗn hợp này được trở lại hồi lưu trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này một lần nữa được làm lạnh xuống 0°C và được xử lý bằng 4M $\text{NaOH}_{(\text{chứa nước})}$. Pha chứa nước được chiết bằng DCM, các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulphat, được lọc, và cô. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-10% MeOH/DCM) để tạo ra (2-clo-4,6-diflophenyl)metanamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom-*d*) δ 6,95 (dt, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 6,76 (td, $J = 9,4, 2,5$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H).

Các bước 3 và 4

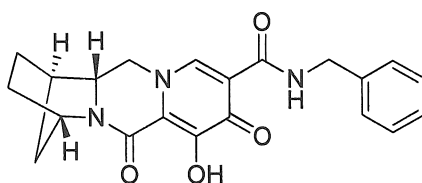
Dung dịch chứa hợp chất **93-A** (74 mg, 0,11 mmol), (2-clo-4,6-diflophenyl)metanamin (48,5 mg, 0,27 mmol), HATU (100 mg, 0,26 mmol), và N,N-diisopropyletylamin (0,1 mL, 0,57 mmol) trong 1 mL diclometan được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ ở thời điểm đó biến mất hoàn toàn hợp chất **93-A** và thấy hình thành hợp chất **93-B** bằng LCMS. Bổ sung TFA (0,65 M) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ, ở thời điểm đó bổ sung 1 mL DMF. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được cô và được tinh chế bằng HPLC điều chế (ACN/ H_2O + 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất **93**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,41 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,33

(s, 1H), 7,41 – 7,26 (m, 2H), 4,72 – 4,57 (m, 3H), 4,43 (dd, $J = 12,5, 3,6$ Hz, 1H), 3,94 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 3,77 (dd, $J = 12,4, 3,6$ Hz, 3H), 1,87 – 1,67 (m, 3H), 1,67 – 1,45 (m, 2H), 1,43 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₂₁H₁₈ClF₂N₃O₄: 450,10; được tìm thấy theo thực tế: 450,2.

Ví dụ 94

Điều chế hợp chất 94

(1R,4S,12aR)-N-benzyl-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit

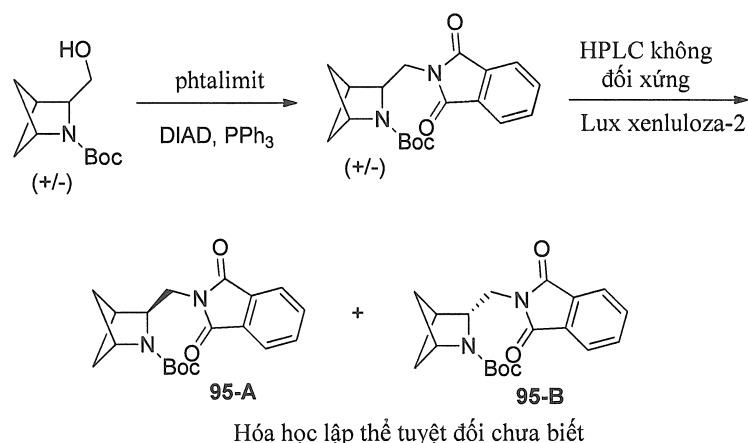


94

Hợp chất 94 được điều chế theo cách tương tự với hợp chất 41 bằng cách sử dụng hợp chất phenylmetanamin thay cho hợp chất (2,4,6-triflophenyl)metanamin. ¹H-NMR (400 MHz, clorofom-*d*) δ 10,37 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,37 – 7,19 (m, 5H), 4,55 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J = 28,2$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 3,64 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,14 – 3,01 (m, 1H), 1,91 – 1,49 (m, 4H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₂₁H₂₁N₃O₄: 380,16; được tìm thấy theo thực tế: 380,2.

Ví dụ 95

Điều chế tert-butyl 3-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)metyl)-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-2-carboxylat không đối xứng 95-A và 95-B



Bước 1

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất diisopropyl azodicarboxylat (0,35 mL, 1,8 mmol) trong 1 ml THF vào dung dịch chứa raxemic tert-butyl 3-(hydroxymetyl)-2-azabixyclo[2,1,1]hexan-2-carboxylat (285 mg, 1,34 mmol), triphenylphosphin (425 mg, 1,62 mmol), và phthalimit (240 mg, 1,62 mmol) trong 9 mL THF 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, được khuấy trong 90 phút, được cô trên silic oxit, và được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (0-25% EtOAc/hexan) để tạo ra tert-butyl 3-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)metyl)-2-azabixyclo[2,1,1]hexan-2-carboxylat dưới dạng hỗn hợp raxemic. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₁₉H₂₃N₂O₄: 343,2; được tìm thấy theo thực tế: 342,8.

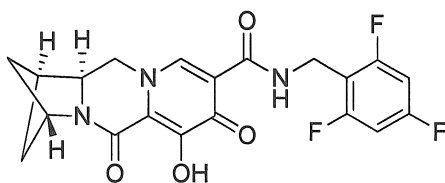
Bước 2

Raxemic tert-butyl 3-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)metyl)-2-azabixyclo[2,1,1]hexan-2-carboxylat (655 mg, 1,91 mmol) được tách ra bằng HPLC không đối xứng trên cột Lux Xenuloza-2 bằng cách sử dụng dung môi rửa giải axetronitril để tạo ra hợp chất **95-A** không đối xứng (đỉnh rửa giải đầu tiên) và hợp chất **95-B** (đỉnh rửa giải thứ hai) ở dạng giàu chất đồng phân đối ảnh. Đối với hợp chất **95-A**: 144 mg, 98% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết). Đối với hợp chất **95-B**: 242 mg, 49% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết).

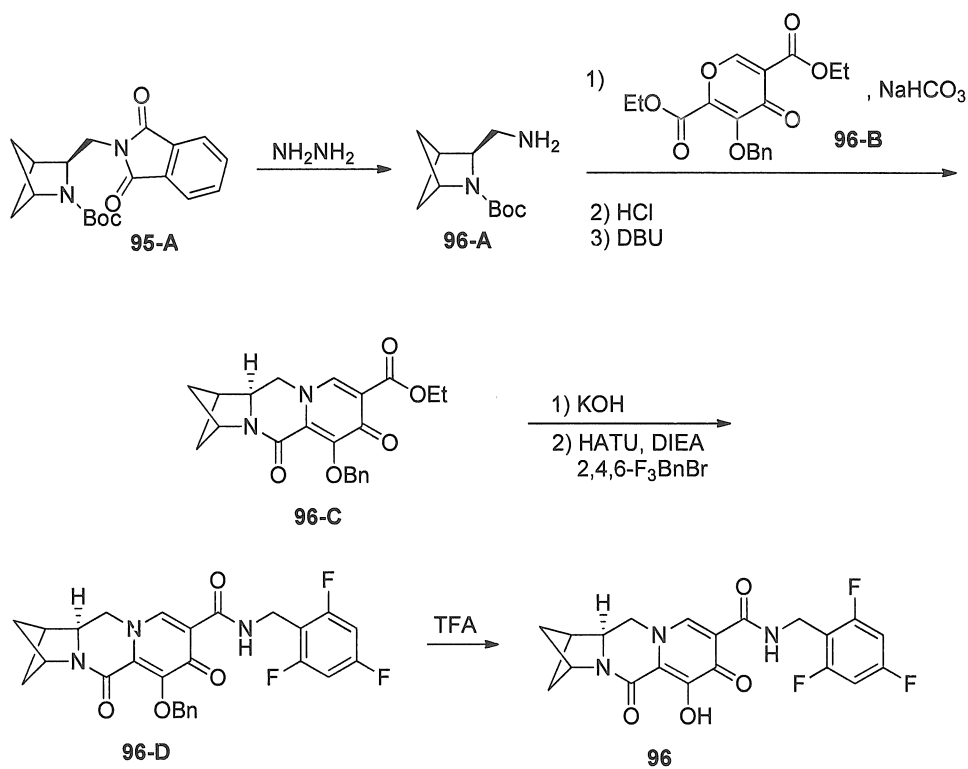
Ví dụ 96

Điều chế hợp chất 96

(1R,3R,11aS)-6-hydroxy-5,7-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,3,5,7,11,11a-hexahydro-1H-1,3-metanopyrido[1,2-a]pyrrolo[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit



96



(Hóa học lập thể tuyệt đối không biết)

Bước 1

Bổ sung hydrazin hydrat (0,5 mL, 10,3 mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian **95-A** (141 mg, 0,41 mmol, 98% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết) trong 9 mL etanol và được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 18 giờ để tạo ra hợp chất **96-A** có hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. Các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và phần dịch lọc được cô và được dùng tiếp như là chất thô.

Bước 2

Hỗn hợp chứa hợp chất thô **96-A** (được tính toán 0,41 mmol), hợp chất **96-B** (430 mg, 1,25 mmol), và natri bicarbonat (69 mg, 0,82 mmol) trong 2 mL nước và 2 mL etanol được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulphat, được lọc, được cô. Phần cặn thô (222 mg) được hòa tan trong 1,5 mL DCM và bổ sung 4N HCl trong dioxan (4 mL) và được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô đến khô và được đồng bốc hơi với toluen. Phần cặn thô và DBU (0,3 mL, 2,0 mmol) trong 6 mL metanol được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được cô trên silicagel và được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (0-10% MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất **96-C**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₂₂H₂₂N₂O₅: 395,16; được tìm thấy theo thực tế: 395,2.

Bước 3

Hỗn hợp chứa hợp chất **96-C** (112 mg, 0,28 mmol), kali hydroxit 1M chứa nước (1 mL), 4 mL metanol, và 4 mL THF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, ở thời điểm đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng diclometan, được axit hóa bằng cách bổ sung hydro clorua 1M chứa nước, và pha hữu cơ được chiết thành diclometan. Các chất hữu cơ được kết hợp được làm khô, được lọc, và cô từ toluen. Sau khi làm khô trong chân không, phần cặn được tạo huyền phù trong 1,5 mL DCM và bổ sung

triflobenzylamin (62 mg, 0,38 mmol), HATU (220 mg, 0,58 mmol), và N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,15 mL, 0,86 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra hợp chất **96-D** hợp chất này được đưa đi làm chất thô.

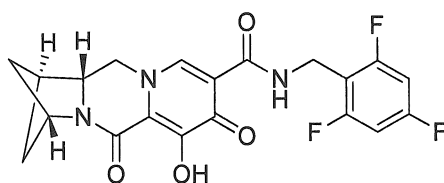
Bước 4

Bổ sung axit trifloaxetic (1,7 mL, 22,2 mmol) vào dung dịch phản ứng thô chứa hợp chất **96-D** từ bước trước và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Sau đó bổ sung 1 mL DMF, hỗn hợp phản ứng này được cô đặc xuống còn ~1 mL, được lọc, và được tinh chế bằng HPLC điều chế (ACN/nước + 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất **96** (hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,45 – 10,35 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,23 – 7,09 (m, 2H), 4,67 (dd, J = 12,6, 4,8 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,20 (dd, J = 11,9, 3,8 Hz, 1H), 4,05 – 3,95 (m, 1H), 2,96 – 2,88 (m, 1H), 2,16 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 1,97 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 1,68 – 1,60 (m, 1H), 1,53 – 1,45 (m, 1H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 420,12; được tìm thấy theo thực tế: 420,2.

Ví dụ 97

Điều chế hợp chất 97

(1S,3S,11aR)-6-hydroxy-5,7-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-2,3,5,7,11,11a-hexahydro-1H-1,3-metanopyrido[1,2-a]pyrrolo[1,2-d]pyrazin-8-carboxamit



(Hóa học lập thể tuyệt đối không biết)

97

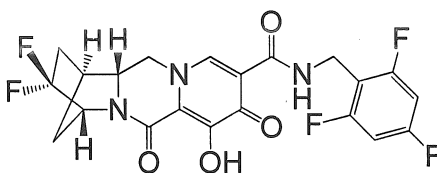
Hợp chất **97** (49% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết) được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **96** bằng cách sử dụng chất

trung gian **95-B** (49% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết) thay cho chất trung gian đối về mặt đồng phân lập thể **95-A**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,39 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,25 – 7,13 (m, 2H), 4,73 – 4,66 (m, 2H), 4,54 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,20 (dd, $J = 12,3, 3,9$ Hz, 1H), 4,01 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 6,7, 3,4$ Hz, 1H), 2,19 – 2,14 (m, 1H), 1,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 1,65 (dd, $J = 10,4, 7,9$ Hz, 1H), 1,49 (dd, $J = 10,5, 7,7$ Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 420,12; được tìm thấy theo thực tế: 420,2.

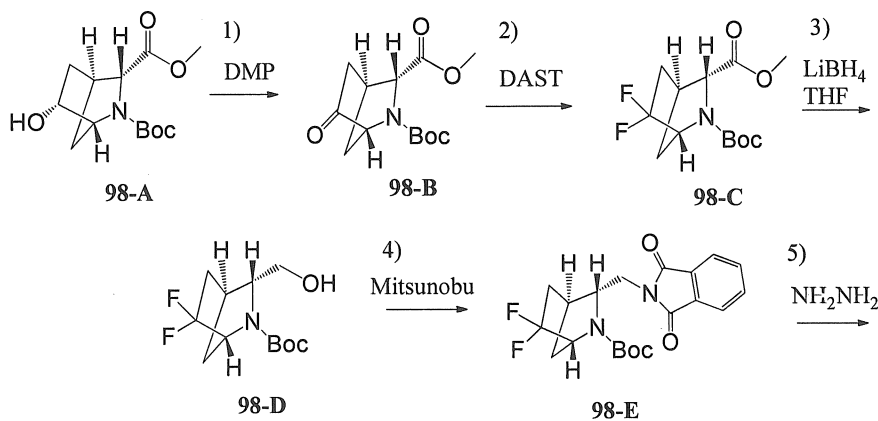
Ví dụ 98

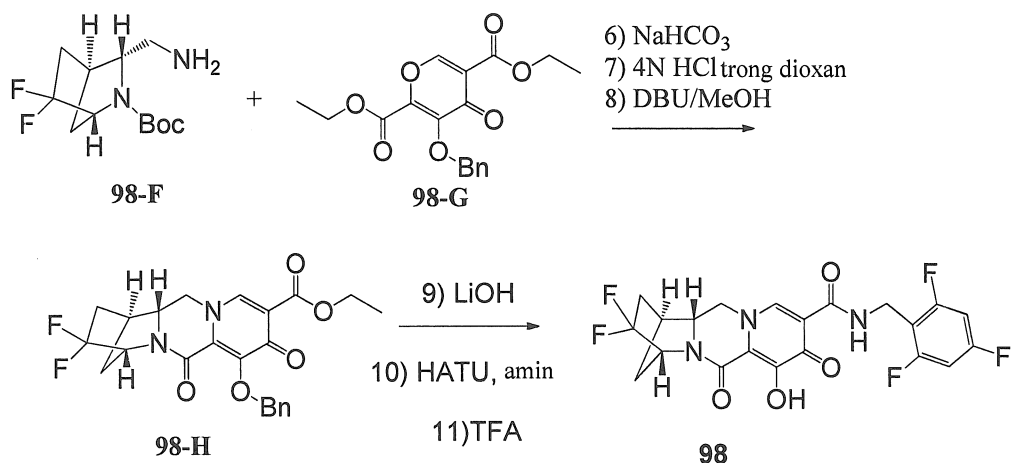
Điều chế hợp chất 98

(1S,4R,12aR)-3,3-diflo-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



98



**Bước 1**

Hợp chất **98-A** (0,5g, 1,87mmol) được hòa tan trong DCM (20 mL) và được làm lạnh xuống 0°C trong môi trường nitơ. Bổ sung từ từ Dess-Martin Periodinan (1,59 g, 3,74 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được ngừng bằng dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{NaHCO}_3$ bão hòa chứa nước (7:1) (160 mL) và được khuấy mạnh cho đến khi hai lớp được tách ra. Sản phẩm thô được chiết hai lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel với 0-20% MeOH/DCM để tạo ra hợp chất **98-B**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom-d) δ 4,34 - 4,05 (m, 1H), 3,97 - 3,75 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,89 (dd, $J = 4,4, 2,1$ Hz, 1H), 2,30 - 1,97 (m, 3H), 1,56 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 1,35 (s, 9H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: 269,13; được tìm thấy theo thực tế: 270,78.

Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất **98-B** (504 mg, 1,87mmol) trong DCM (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C . Bổ sung từng giọt DAST (1ml) vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh ngược trở lại nhiệt độ 0°C . Bổ sung từ từ dung dịch NaHCO_3 bão hòa (10 mL). Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng DCM và được làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh 0-50% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **98-C**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom-d) δ 4,45 - 4,18 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,72 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 2,72 (ddd, $J = 5,1, 3,2, 1,6$ Hz, 1H), 2,27 - 1,52 (m, 4H), 1,41 (d, $J = 21,9$ Hz, 9H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, clorofom-d) δ -91,72 - -93,99 (m), -113,65 - -115,98 (m). **LCMS-ESI⁺** (m/z):

$[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{13}H_{19}F_2NO_4$: 291,13; được tìm thấy theo thực tế: 291,55.

Bước 3

Hợp chất **98-C** (476 mg, 1,634mmol) trong THF (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C khi bổ sung 2,0 M $LiBH_4$ trong THF (2,4 mL, 4,8mmol). Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng đá và được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch NH_4Cl bão hòa (thoát khí H_2). Sau khi tách hai pha ra, phần chiết hữu cơ này được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4), và cô. Sản phẩm thô của hợp chất **98-D** được dùng như vậy trong bước tiếp theo. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{12}H_{19}F_2NO_3$: 263,13; được tìm thấy theo thực tế: 164,10.

Bước 4

Hợp chất **98-D** (1,634mmol), phtalimit (0,36 g, 2,4 5mmol), và PPh_3 (0,855 g, 3,26mmol) trong THF (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C khi bổ sung DIAD (0,642 mL, 3,26mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và sau đó, ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Nó được pha loãng bằng EtOAc, và dung dịch NH_4Cl bão hòa. Sau khi khuấy trong 5 phút, chất rắn được lọc và tách hai pha ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng 0-50%EA/Hex làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **98-E**. **1H -NMR** chỉ ra hỗn hợp chứa hai rotame. **1H -NMR** (400 MHz, clorofom-d) δ 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,78 - 7,66 (m, 2H), 5,02 (ddt, $J = 16,6, 12,5, 6,3$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 71,8$ Hz, 1H), 4,10 - 3,92 (m, 1H), 3,83 - 3,51 (m, 2H), 2,46 (s, 1H), 2,21 - 1,98 (m, 2H), 1,87 - 1,62 (m, 2H), 1,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 9H); **^{19}F -NMR** (376 MHz, clorofom-d) δ -91,22 - -93,58 (m), -113,20 - -115,45 (m). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{22}F_2N_2O_4$: 392,15; được tìm thấy theo thực tế: 393,3.

Bước 5

Bổ sung hydrazin hydrat (1mL) vào dung dịch chứa hợp chất **98-E** (696 mg, 1,774mmol) trong EtOH (10mL) ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl ete (30 mL) và được khuấy ở 0°C trong 60 phút trước khi lọc. Phần dịch lọc được cô và phần cặn được hòa tan trong CH₂Cl₂ và được lọc. Phần dịch lọc được cô và được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel với 0-20% MeOH (0,2% TEA) /DCM để tạo ra hợp chất **98-F**. ¹H-NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 4,91 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 4,29 - 3,97 (m, 1H), 3,36 - 2,93 (m, 2H), 2,49 (qt, J = 8,8, 5,2 Hz, 2H), 2,08 (dddd, J = 25,5, 14,0, 7,1, 4,9 Hz, 1H), 1,89 - 1,49 (m, 4H), 1,41 và 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 9H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, clorofom-d) δ -91,63 - -93,16 (m), -113,11 - -115,08 (m). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₁₂H₂₀F₂N₂O₂: 262,15; được tìm thấy theo thực tế: 262,8.

Bước 6, 7 và 8

Hỗn hợp của hợp chất **98-G** (375,8 mg, 1,55 mmol), hợp chất **98-E** (370 mg, 1,41 mmol), và NaHCO₃ (261 mg, 3,10 mmol) trong nước (5 mL) và EtOH (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước muối và được chiết bằng EtOAc (2 lần). Phần chiết được thu gom, được làm khô (Na₂SO₄), được cô, và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất thô **A**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 591,59. Hợp chất thô **A** (1,38mmol) trong CH₂Cl₂ (5 mL) được bổ sung 4N HCl trong dioxan (5 mL). Sau 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được cô đến khô. Nó được đồng bốc hơi với toluen một lần và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất thô **B**. Hợp chất **B** (1,38mmol + 0,442mmol) và DBU (3 mL, 11mmol) trong MeOH khan (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 40 phút. Hỗn hợp này được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột 80 g) bằng cách sử dụng hợp chất 0 - 20% MeOH/DCM làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **98-H**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₂₃H₂₂F₂N₂O₅: 444,15; được tìm thấy theo thực tế: 445,36 (90%), 431,18 (10%).

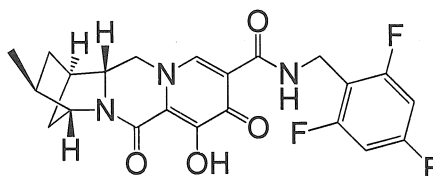
Bước 9, 10 và 11

Các bước còn lại được thực hiện bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với Ví dụ **41** để tạo ra hợp chất n **98**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom-d) δ 10,29 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,65 (dd, $J = 8,7, 7,5$ Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,72 - 4,58 (m, 2H), 4,36 - 4,10 (m, 2H), 4,05 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,97 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 2,49 - 2,08 (m, 3H), 2,12 - 1,94 (m, 1H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, clorofom-d) δ -92,08 - -93,57 (m, 1F), -108,92 (ddd, $J = 15,1, 8,8, 6,3$ Hz, 1F), -109,30 - -110,65 (m, 1F), -112,16 (p, $J = 7,3$ Hz, 2F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4$: 469,11; được tìm thấy theo thực tế: 470,23.

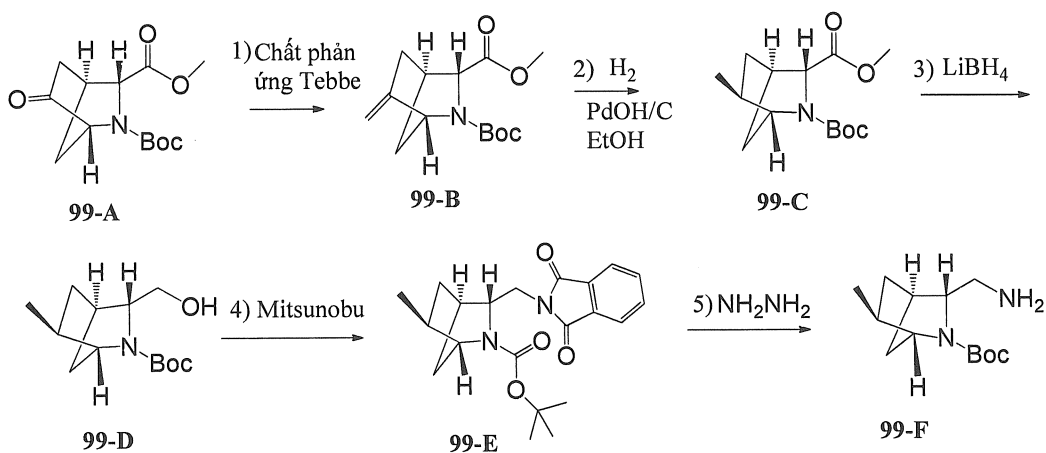
Ví dụ 99

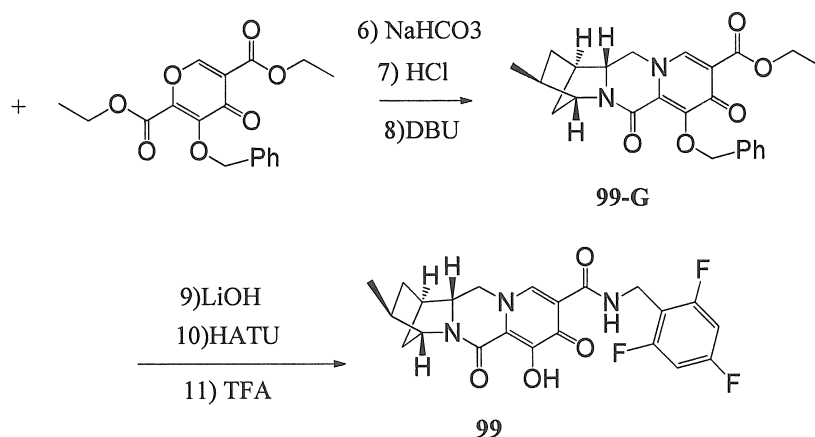
Điều chế hợp chất 99

(1R,3S,4R,12aR)-7-hydroxy-3-metyl-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



99





Bước 1

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa chất phản ứng Tebbe (0,5M trong toluen, 14,85mL, 7,42 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất **99-A** (1 g, 3,71 mmol) trong THF (20 mL) ở 0°C. Sau khi bổ sung, dung dịch màu nâu được để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng này được ngừng một cách cẩn thận bằng cách bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp này được lọc qua xelit, và bánh lọc được rửa hai lần bằng ete và DCM (1:1). Sau khi các lớp được tách ra, các chất hữu cơ được thu gom và cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên cột silicagel với 0-50% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **99-B**. **¹H-NMR** (400 MHz, clorofom-d) δ 5,06 (dt, J = 48,6, 2,6 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 61,8 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 48,2 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,74 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 2,38 (ddt, J = 13,5, 4,5, 2,5 Hz, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 1,99 (dt, J = 10,2, 2,4 Hz, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,42 (d, J = 25,5 Hz, 9H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₁₄H₂₁NO₄: 267,15; được tìm thấy theo thực tế: 267,65.

Bước 2

Hỗn hợp chứa hợp chất **99-B** (675 mg, 2,506 mmol) và 20% Pd(OH)₂/C (500 mg) trong EtOH (50 mL) được khuấy trong môi trường H₂. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất **99-C**. **¹H-NMR** (400 MHz, clorofom-d) δ 4,23 -

3,99 (m, 1H), 3,77 - 3,64 (m, 4H), 2,55 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,14 - 1,86 (m, 3H), 1,42 (d, $J = 24,2$ Hz, 9H), 0,96 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,85 (ddd, $J = 12,5, 4,8, 2,4$ Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{14}H_{23}NO_4$: 269,16; được tìm thấy theo thực tế: 269,69.

Bước 3

Hợp chất **99-C** (670 mg, 2,488 mmol) trong THF (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C khi bổ sung 2,0 M $LiBH_4$ trong THF (3,7mL, 7,46 mmol). Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng đá và được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch NH_4Cl bão hòa (một số thoát khí H_2). Sau khi tách hai pha ra, phần chiết hữu cơ này được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4), và cô. Rượu thô **99-D** được dùng như vậy trong bước tiếp theo. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{13}H_{23}NO_3$: 241,17; được tìm thấy theo thực tế: 241,76.

Bước 4 và 5

Các bước 4 và 5 được thực hiện bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các bước trong Ví dụ **41** để tạo ra hợp chất **99-F**. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{13}H_{24}N_2O_2$: 240,18; được tìm thấy theo thực tế: 241,2.

Bước 6, 7 và 8

Các bước 6, 7 và 8 được thực hiện bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các bước của Ví dụ **41** để tạo ra hợp chất **99-G**. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{26}N_2O_5$: 422,18; được tìm thấy theo thực tế: 423,21.

Bước 9, 10 và 11

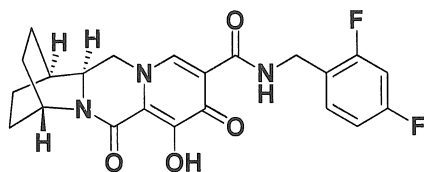
Các bước còn lại được thực hiện bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với Ví dụ **41** để tạo ra hợp chất **99**. 1H -NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 11,71 (s, 1H), 10,36 (t, J

= 5,7 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,63 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,63 (t, J = 5,4 Hz, 3H), 4,12 (dd, J = 12,3, 3,5 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 12,3, 3,4 Hz, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 2,30 (ddq, J = 10,5, 7,2, 3,6 Hz, 1H), 2,13 (td, J = 12,1, 4,4 Hz, 1H), 1,82 - 1,63 (m, 2H), 1,24 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 1,04 (d, J = 6,9 Hz, 4H), 0,90 - 0,79 (m, 1H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, clorofom-d) δ -109,20 (ddd, J = 15,0, 8,8, 6,2 Hz), -112,03 (t, J = 7,0 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₂₂H₂₀F₃N₃O₄: 447,14; được tìm thấy theo thực tế: 448,32.

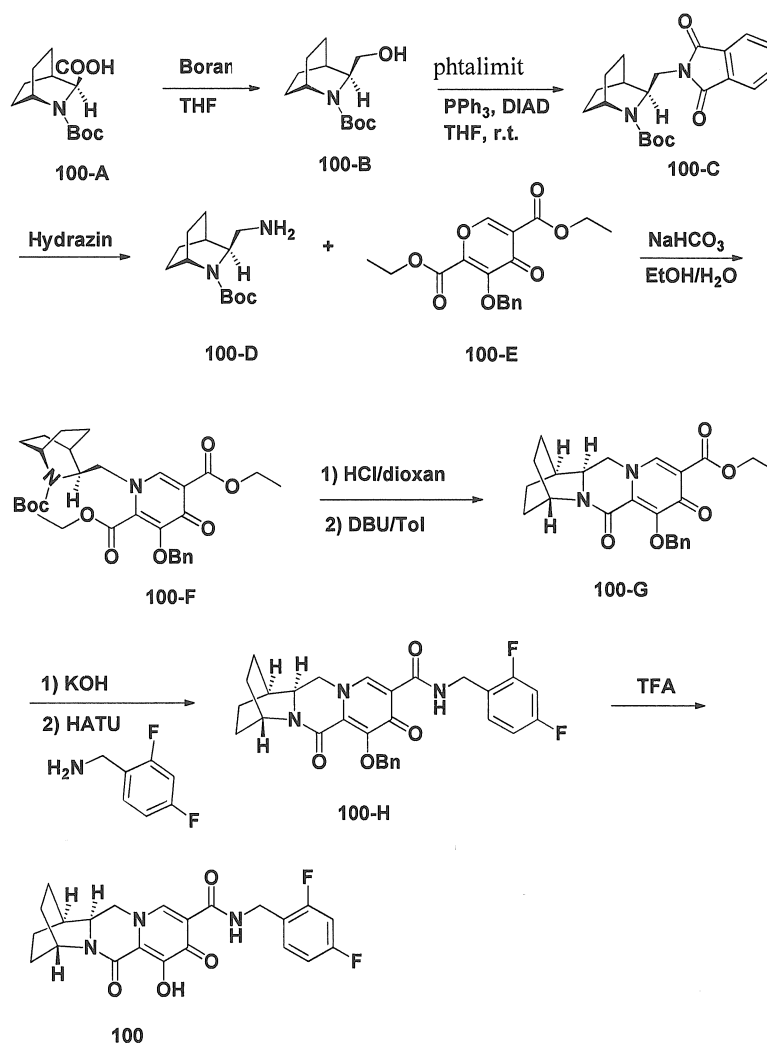
Ví dụ 100

Điều chế hợp chất 100

(1R,4R,12aS)-N-(2,4-diflobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-etanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



100



Bước 1

Bình đáy tròn dung tích 100 mL được nạp hợp chất **100-A** (2,0 g, 7,8 mmol) trong THF (20 mL). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung từ từ boran dimetyl sulfua (2 N trong THF, 17,6 mL) vào trong bình này. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh ngược trở lại nhiệt độ 0°C. Bổ sung từng giọt metanol (8 mL) để ngừng phản ứng này. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng Combi Flash (cột 40 g, hộp được sử dụng) bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EA làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **100-B**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 242.

Bước 2

Bình đáy tròn dung tích 100 mL được nạp hợp chất **100-B** (1,8 g, 7,4 mmol), triphenylphosphin (4,3 g, 16,2 mmol) và phthalimit (1,8 g, 12,2 mmol) trong THF (30 mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C cùng với khuấy. Bổ sung từ từ DIAD (3,2 mL, 16,2 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng Combi Flash (cột 80 g, hộp được sử dụng) bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EA làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **100-C**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 371.

Bước 3

Bổ sung hydrazin monohydrat (1,7 mL) vào dung dịch chứa hợp chất **100-C** (2,5 g, 6,8 mmol) trong EtOH (50 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C cùng với khuấy trong 3 giờ. Sau khi lọc để loại bỏ chất rắn, phần dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất **100-D**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 241.

Bước 4

Bình đáy tròn dung tích 100 mL được nạp hợp chất **100-D** (1,6 g, 6,7 mmol) và hợp chất **100-E** (2,3 g, 6,7 mmol) trong etanol (30 mL). Bổ sung natri bicarbonat (1,2 g, 1,4 mmol) trong nước (30 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EA (200 mL) và được rửa bằng nước (2 lần). Các phần chiết chứa nước được chiết bằng EA (1 x), và các phần chiết hữu cơ được thu gom, được làm khô (Na₂SO₄), và cô. Hợp chất thô **100-F** được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 569.

Bước 5

Bình đáy tròn dung tích 100 mL được nạp hợp chất **100-F** (3,7 g, 6,5 mmol) trong 4N HCl /dioxan (38 mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong 1 giờ. Sau khi cô, thu được 3,2 g chất trung gian. Chất trung gian và DBU (5,1 g, 33,8 mmol) được hòa tan trong toluen (100 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C cùng với khuấy trong 1 giờ. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng Combi Flash (cột 80 g, hộp được sử dụng) bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EA làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **100-G**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 423.

Bước 6

Bình đáy tròn dung tích 100 mL được nạp hợp chất **100-G** (2,0 g, 4,7 mmol) trong THF (20 mL) và bổ sung MeOH (20 mL). KOH 1N(18,9 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng cách bổ sung HCl 1N(18,9 mL). Sau khi cô, phần cặn được đồng bốc hơi với toluen (3 lần). Axit thô (0,28 g, 0,72 mmol), 2,4-difluobenzylamin (0,2 g, 1,44 mmol), N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,47 g, 3,6 mmol) và HATU (0,55 g, 1,44 mmol) được hòa tan trong DCM (20 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EA (100 mL) và được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2 lần), dung dịch NH₄Cl bão hòa (2 lần) và được làm khô bằng Na₂SO₄. Sau khi cô, chất thô được tinh thể bằng sắc ký cột trên silicagel bằng hexan-EtOAc để tạo ra hợp chất **100-H**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 520.

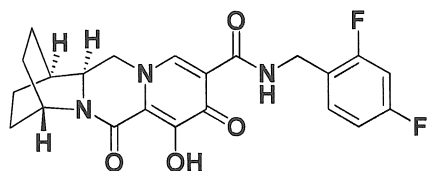
Bước 7

Bình đáy tròn dung tích 50mL được nạp hợp chất **100-H** (0,36 g, 0,69 mmol) trong TFA (5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi cô, chất thô được tinh thể bằng sắc ký cột trên silicagel bằng EtOAc-MeOH để tạo ra hợp chất **100**. ¹H-NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 12,25 (m, 1H), 10,47 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,58 - 7,29 (m, 1H), 6,98 - 6,50 (m, 2H), 4,62 (dd, J = 14,8, 4,9 Hz, 3H), 4,22 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 12,2, 3,1 Hz, 1H), 2,26 - 1,44 (m, 9H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, clorofom-d) δ -112,38 (t, J = 7,7 Hz), -114,78 (q, J = 8,5 Hz). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): được tìm thấy theo thực tế: 430.

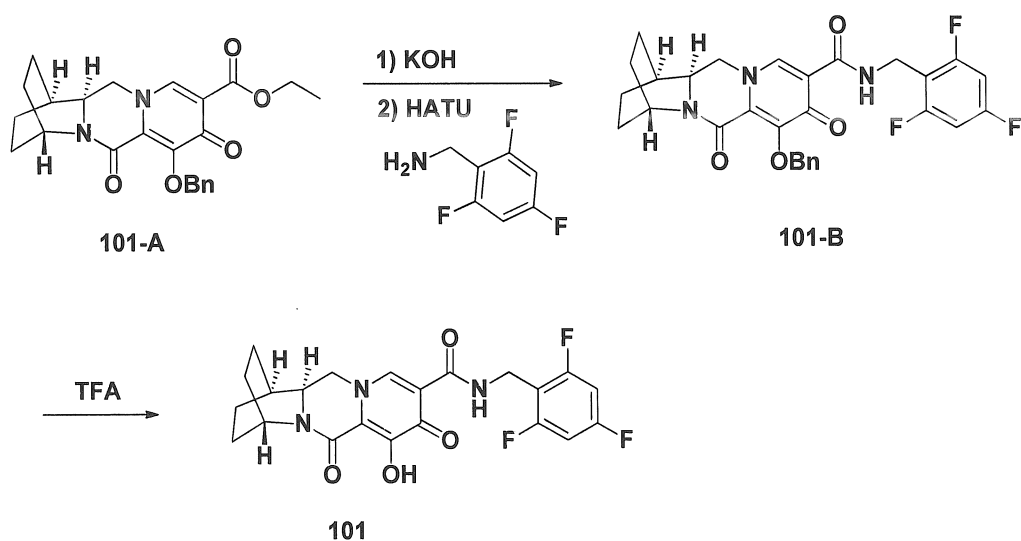
Ví dụ 101

Điều chế hợp chất 101

(1R,4R,12aS)-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-etanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



101

Bước 1

Bình đáy tròn dung tích 100 mL được nạp hợp chất **101-A** (0,3 g, 0,72 mmol) trong THF (2 mL) và MeOH (2 mL). Bổ sung KOH 1N(2,1 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng cách bổ sung HCl 1N(2,1 mL). Sau khi cô, phần cặn được đồng bốc hơi với toluen (3 lần). Axit thô (0,72 mmol), 2, 4, 6-triflobenzylamin (0,23 g, 1,44 mmol), N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,47 g, 3,6 mmol) và HATU

(0,55 g, 1,44 mmol) được hòa tan trong DCM (20 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EA (100 mL) và được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (2 lần), dung dịch NH_4Cl bão hòa (2 lần) và được làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau khi cô, chất thô được tinh thể bằng sắc ký cột trên silicagel bằng hexan-EtOAc để tạo ra hợp chất **101-B**. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tìm thấy theo thực tế: 538.

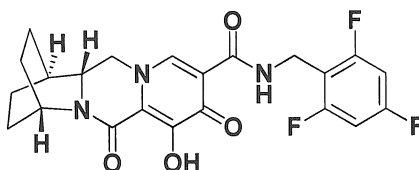
Bước 2

Bình đáy tròn dung tích 50mL được nạp hợp chất **101-B** (0,36 g, 0,67 mmol) trong TFA (5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi cô, chất thô được tinh thể bằng sắc ký cột trên silicagel bằng EtOAc-MeOH để tạo ra hợp chất **101**. **¹H-NMR** (400 MHz, clorofom-d) δ 12,11 (s, 1H), 10,40 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,91 - 6,39 (m, 2H), 4,62 (ddd, $J = 25,0, 6,5, 2,8$ Hz, 3H), 4,21 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,09 (dd, $J = 12,5, 3,0$ Hz, 1H), 3,93 (dd, $J = 12,2, 3,1$ Hz, 1H), 2,35 - 1,39 (m, 9H). **¹⁹F NMR** (376 MHz, clorofom-d) δ -112,38 (t, $J = 7,7$ Hz), -114,78 (q, $J = 8,5$ Hz). **LCMS-ESI⁺** (m/z): được tìm thấy theo thực tế: 448.

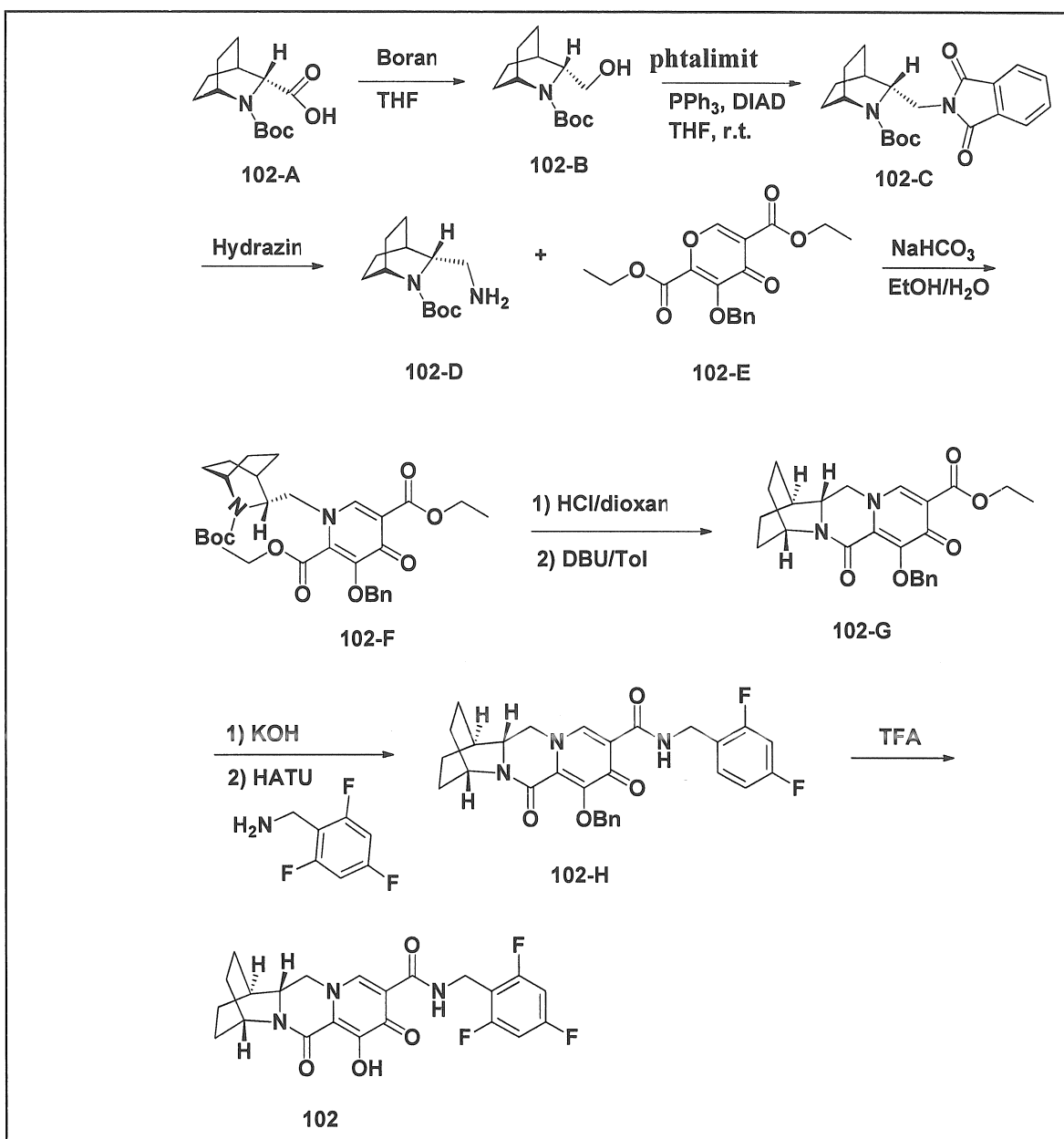
Ví dụ 102

Điều chế hợp chất 102

(1S,4S,12aR)-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-etanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



102



Bước 1

Bình đáy tròn dung tích 100 mL được nạp hợp chất **102-A** (2,0 g, 7,8 mmol) trong THF (20 mL). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung từ từ boran dimethyl sulfua (2 N trong THF, 17,6 mL) vào trong bình này. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh ngược trở lại nhiệt độ 0°C. Bổ sung từng giọt metanol (8 mL) để ngừng phản ứng này. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng Combi Flash (cột 40 g, hộp được sử dụng) bằng

cách sử dụng hợp chất hexan - EA làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **102-B**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 242.

Bước 2

Bình đáy tròn dung tích 100 mL được nạp hợp chất **102-B** (1,8 g, 7,4 mmol), triphenylphosphin (4,3 g, 16,2 mmol) và phtalimit (1,8 g, 12,2 mmol) trong THF (30 mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C cùng với khuấy. Bỏ sung từ từ DIAD (3,2 mL, 16,2 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng Combi Flash (cột 80 g, hộp được sử dụng) bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EA làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **102-C**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 371.

Bước 3

Bỏ sung hydrazin monohydrat (1,7 mL) vào dung dịch chứa hợp chất **102-C** (2,5 g, 6,8 mmol) trong EtOH (50 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C cùng với khuấy trong 3 giờ. Sau khi lọc để loại bỏ chất rắn, phần dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất **102-D**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 241.

Bước 4

Bình đáy tròn dung tích 100 mL được nạp hợp chất **102-D** (1,6 g, 6,7 mmol) và **102-E** (2,3 g, 6,7 mmol) trong etanol (30 mL). Bỏ sung natri bicarbonat (1,2 g, 1,4 mmol) trong nước (30 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EA (200 mL) và được rửa bằng nước (2 lần). Các phần chiết chứa nước được chiết bằng EA (1 lần), và các phần chiết hữu cơ được thu gom, được làm khô (Na₂SO₄), và cô. Hợp chất thô **102-F** được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 569.

Bước 5

Bình đáy tròn dung tích 100 mL được nạp hợp chất **102-F** (3,7 g, 6,5 mmol) trong 4N HCl /dioxan (38 mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi cô, thu được 3,2 g chất trung gian. Chất trung gian và DBU (5,1 g, 33,8 mmol) được hòa tan trong toluen (100 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C cùng với khuấy trong 1 giờ. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng Combi Flash (cột 80 g, hộp được sử dụng) bằng cách sử dụng hợp chất hexan - EA làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất **102-G**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 423.

Bước 6

Bình đáy tròn dung tích 100 mL được nạp hợp chất **102-G** (0,3 g, 0,72 mmol) trong THF (2 mL) và MeOH (2 mL). Bổ sung KOH 1N(2,1 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng cách bổ sung HCl 1N(2,1 mL). Sau khi cô, phần cặn được đồng bốc hơi với toluen (3 lần). Axit thô (0,72 mmol), 2, 4, 6-triflobenzylamin (0,23 g, 1,44 mmol), N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,47 g, 3,6 mmol) và HATU (0,55 g, 1,44 mmol) được hòa tan trong DCM (20 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EA (100 mL) và được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2 lần), dung dịch NH₄Cl bão hòa (2 lần) và được làm khô bằng Na₂SO₄. Sau khi cô, chất thô được tinh thể bằng sắc ký cột trên silicagel bằng hexan-EtOAc để tạo ra hợp chất **102-H**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tìm thấy theo thực tế: 538.

Bước 7

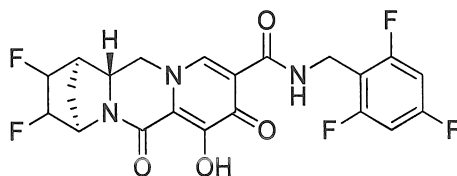
Bình đáy tròn dung tích 50mL được nạp hợp chất **102-H** (0,36 g, 0,67 mmol) trong TFA (5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi cô, chất thô được tinh thể bằng sắc ký cột trên silicagel bằng EtOAc-MeOH

để tạo ra hợp chất **102**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, clorofom-d) δ 12,13 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,64 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,89 - 4,41 (m, 3H), 4,22 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 12,3, 3,1 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 12,1, 4,1 Hz, 1H), 2,45 - 1,60 (m, 9H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, clorofom-d) δ - 109,26 (ddd, J = 15,1, 8,8, 6,3 Hz), -111,99 (t, J = 6,9 Hz). **LCMS-ESI⁺** (m/z): được tìm thấy theo thực tế: 448.

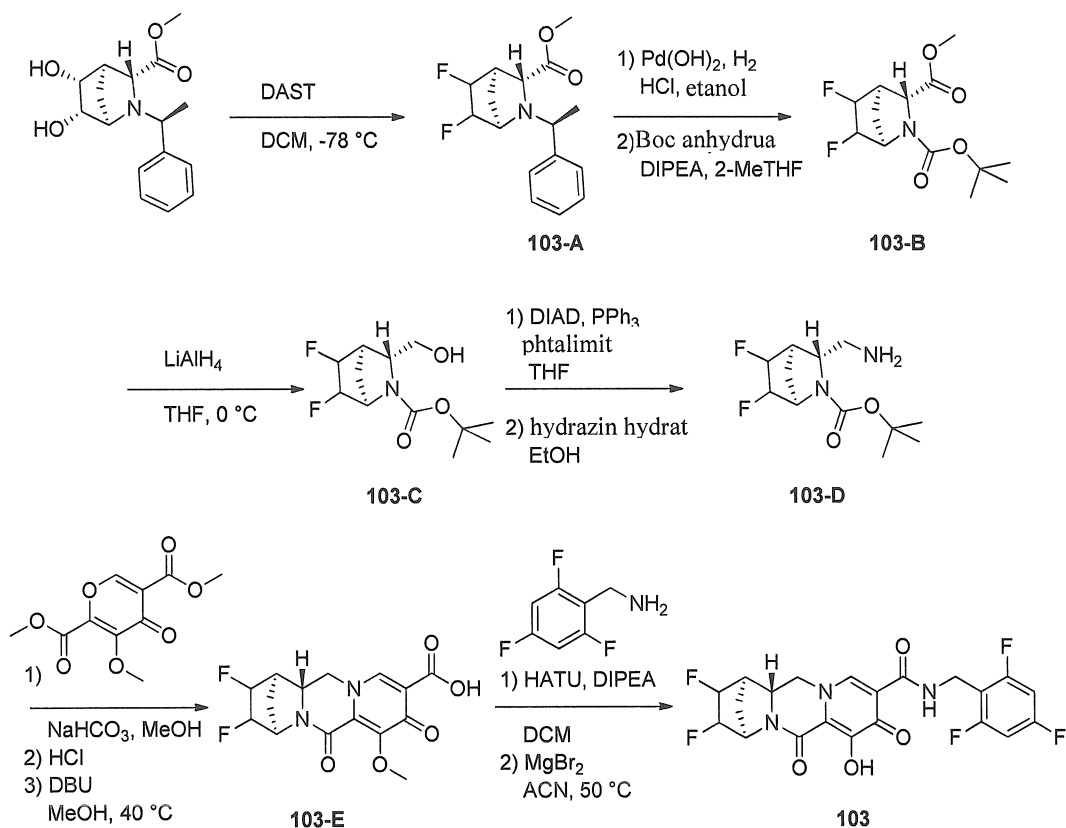
Ví dụ 103

Điều chế hợp chất 103

(1R,4R,12aR)-2,3-diflo-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboxamit



103



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất (1R,3R,4R,5R,6S)-metyl 5,6-dihydroxy-2-((S)-1-phenyletyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxylat (2,0g, 6,9mmol) trong DCM (27mL) được làm lạnh xuống -78°C trong bể đá khô/axeton. Bổ sung DAST (2,18 ml, 16,48 mmol) vào dung dịch này thông qua pipet có đầu bịt bằng nhựa dẻo. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút, sau thời gian đó, nó được loại bỏ khỏi bể, để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Phản ứng này được ngừng bằng cách bổ sung từ từ hỗn hợp phản ứng vào dung dịch natri bicarbonat bão hòa đang khuấy (150mL) thông qua pipet có đầu bịt bằng nhựa dẻo. Các lớp được tách ra và lớp chứa nước được chiết ngược bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng magie sulphat, được lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (7-28% etyl axetat/hexan) tạo ra hợp chất **103-A**. ¹H-NMR (400 MHz, clorofom-*d*) δ 7,43 – 7,16 (m, 5H), 5,01 – 4,60 (m, 2H), 3,85 (q, *J* = 7,1, 6,6 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,53 – 3,42 (m, 2H), 2,76 (dq, *J* = 5,1, 2,0 Hz, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 2,03 – 1,88 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Các bước 2 và 3

Bổ sung 20% PdOH/C (1,14 g, 1,62 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **103-A** (0,96 g, 3,24 mmol) trong etanol (36,01 ml) và 1,25M HCl-etanol (4,09 ml), huyền phù này được khuấy trong môi trường hydro trong 22 giờ. Sau khi lọc qua Xelit, bã lọc này được rửa bằng EtOH, phần dịch lọc được cô trong chân không đến khô để tạo ra sản phẩm được khử bảo vệ thô, sản phẩm này được tính bằng 3,24mmol cho bước tiếp theo. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₈H₁₂F₂NO₂: 192,08; được tìm thấy theo thực tế: 192,110.

Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (0,56 ml, 0 mol) vào phần cặn thô (0,62 g, 3,24 mmol) và Di-tert-butyl dicarbonat (1,06 g, 4,86 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (32,43 ml). Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, được chiết vào EtOAc (2 lần) và các phần chiết hữu cơ này được rửa bằng nước, được thu gom, được làm khô (Na₂SO₄), và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit (0-55% EtOAc/Hexan) để tạo ra hợp chất **103-B**. ¹H-NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 5,12 - 5,01 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,14 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,91 (s, 1H), 2,24 - 1,98 (m, 2H), 1,47 (s, 5H), 1,38 (s, 5H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ được tính theo lý thuyết đối với C₁₃H₂₀F₂NO₄: 292,13; được tìm thấy theo thực tế: 291,75.

Bước 4

Dung dịch chứa hợp chất **103-B** (0,68 g, 2,33 mmol) trong THF (15 ml) được khuấy trong bể đá khi bổ sung 1,0 M LiBH₄ trong THF (4,65 ml) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, ở thời điểm đó nó thể hiện là hoàn thành theo TLC. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý một cách cẩn thận bằng nước (0,3 mL), sau đó, bằng NaOH (~15%, 3,5M, 0,3 mL), sau đó, cuối cùng bằng nước nữa (0,9 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và ppt được tạo thành được lọc, được rửa bằng dietyl ete và dịch nổi được cô để tạo ra hợp chất **103-C**. ¹H-NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 4,83 (s, 1H), 4,56 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,78 - 3,47 (m, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,36 - 2,18 (m, 1H), 2,17 - 1,98 (m, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,48 (s, 9H).

Các bước 5 và 6

Hỗn hợp chứa hợp chất **103-C** (0,59 g, 2,25 mmol), phthalimit (0,53 g, 3,6 mmol) và triphenylphosphin (1,3 g, 4,95 mmol) trong THF (11 ml) được làm lạnh trong bể đá. Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (0,97 ml, 4,95 mmol). Sau đó, hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 14 giờ và sau đó, được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong ete, được khuấy trong 1 giờ, sau đó, các chất rắn được lọc ra và phần dịch lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit (10-31-91% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất amino được bảo vệ (giả sử 2,25mmol sản phẩm). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{23}F_2N_2O_4$: 393,15; được tìm thấy theo thực tế: 392,77.

Dung dịch chứa hợp chất amino được bảo vệ (0,88 g, 2,25 mmol) và hydrazin hydrat (0,46 ml, 9,52 mmol) trong etanol (22 ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh trong bể đá, bổ sung ete (10 ml) và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút. Chất rắn tạo thành được lọc ra và phần dịch lọc được cô trong chân không đến khô để tạo ra hợp chất **103-D**. **¹H-NMR** (400 MHz, clorofom-d) δ 5,17 - 4,61 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,11 - 2,77 (m, 1H), 2,01 (s, 2H), 1,87 (s, 1H), 1,83 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,27 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{12}H_{20}F_2N_2O_2$: 263,15; được tìm thấy theo thực tế: 262,86.

Các bước 7, 8 và 9

Hợp chất **103** được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **60** bằng cách sử dụng hợp chất **103-D** thay cho hợp chất **41-E** và bằng cách sử dụng hợp chất (2,4,6-triflophenyl)metanamin thay cho hợp chất (2,3-diclophenyl)metanamin. Thu được chất đồng phân đối ảnh đơn. Hóa học lập thể của flo chưa biết. **¹H-NMR** (400 MHz, clorofom-d) δ 8,08 (s, 1H), 6,46 - 6,27 (m, 2H), 4,95 (d, $J = 53,5$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 54,9$ Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,33 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,84 (t, $J = 3,6$ Hz, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,28 (p, $J = 1,9$ Hz, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,91 (dd, $J = 33,3, 15,2$ Hz, 1H), 0,95 (s, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{17}F_5N_3O_4$: 470,11; được tìm thấy theo thực tế: 470,13.

THỬ NGHIỆM KHÁNG VIRUT**Ví dụ 104****Thử nghiệm kháng virus trong các tế bào MT4**

Đối với thử nghiệm kháng virus sử dụng các tế bào MT4, bổ sung 0,4 μL 189X nồng độ thử nghiệm của hợp chất pha loãng 3 lần theo dãy trong DMSO vào 40 μL môi trường phát triển tế bào (RPMI 1640, 10% FBS, 1% penicillin/Streptomycin, 1% L-Glutamin, 1% HEPES) trong mỗi lỗ của các đĩa thử nghiệm có 384 lỗ (10 nồng độ) thành bốn phiên bản.

1 mL phần phân ước của 2×10^6 MT4 tế bào đã được nhiễm khuẩn trước lần lượt trong 1 và 3 giờ ở nhiệt độ 37°C với 25 μL (MT4) hoặc của môi trường phát triển tế bào (bị nhiễm khuẩn giả) hoặc môi trường pha loãng mới tỷ lệ 1:250 của nguyên liệu gốc ABI được cô HIV-IIIb (0,004 m.o.i. đối với các tế bào MT4). Các tế bào bị nhiễm khuẩn và không bị nhiễm khuẩn được pha loãng trong môi trường phát triển tế bào và 35 μL 2000 (đối với MT4) tế bào được bổ sung vào từng lỗ của các đĩa thử nghiệm.

Các đĩa thử nghiệm sau đó được ủ trong thiết bị ủ ở nhiệt độ 37°C . Sau 5 ngày ủ, bổ sung 25 μL 2X chất phản ứng CellTiter-Glo™ được cô (catalog # G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) vào mỗi lỗ của đĩa thử nghiệm. Phân giải tế bào được thực hiện bằng cách ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 2–3 phút, và sau đó, đọc phát quang hóa học bằng cách sử dụng thiết bị đọc Envision (PerkinElmer).

Các hợp chất của sáng chế chứng minh hoạt tính kháng virus trong thử nghiệm này như được minh họa trong Bảng 1 dưới đây. Do vậy, các hợp chất của sáng chế có thể hữu ích để điều trị tăng sinh virus HIV, điều trị AIDS, làm chậm sự bắt đầu của các triệu chứng AIDS hoặc ARC.

Bảng 1

Số hợp chất	nM trong MT-4	
	EC ₅₀	CC ₅₀
1	2,6	5819
2	2,2	3111
3	2,0	38446
4	14,8	45769
5	8,1	10452
6	5,3	53192
7	3,5	15610
8	2,5	13948
9	5,1	13451
10	6,1	3670
11	4,9	10274
12	5,9	3337
13	46,0	12666
14	65,5	4939
15	2,2	16268
16	1,5	13633
17	5,9	6613
18	4,1	10263
19	2,8	38690
20	3,3	27990

Số hợp chất	nM trong MT-4	
	EC ₅₀	CC ₅₀
21	38,3	13010
22	64,3	4433
23	2,3	13444
24	6,1	12074
25	26,2	5233
26	10,3	8836
27	4,4	8751
28	15,6	18687
29	13,9	9446
30	4,0	6828
31	9,0	4525
32	14,0	4684
33	43,5	3971
34	422,1	3585
35	157,0	15546
36	7,6	11424
37	10,2	19486
38	1,7	10223
39	3,6	12174
40	2,4	9560
41	2,1	15675
42	2,5	3544

Số hợp chất	nM trong MT-4	
	EC ₅₀	CC ₅₀
43	6,9	10321
44	2,3	9869
45	2,4	15765
46	2,6	19295
47	1,9	11301
48	2,7	13967
49	33,3	52219
50/51 (Hỗn hợp raxemic)	1,9	37173
52	15,0	12943
53	14,3	3347
54	15,6	3236
55	1,5	11100
56	3,1	17238
57	2,3	11751
58	1,5	7694
59	3,1	22200
60	2,1	3308
61	1,8	25881
62	9,2	3492
63	2,5	3164

Số hợp chất	nM trong MT-4	
	EC ₅₀	CC ₅₀
64	3,5	3332
65	2,4	2508
66	9,4	11848
67	10,7	2981
68	2,7	4175
69	1,9	4767
70	5,1	8413
71	2,6	4660
72	4,3	6255
73	1,8	9194
74	29,3	4340
75	2,8	5292
76	17,8	34581
77	5,6	10145
78	5,6	3198
79	3,4	12092
80	4,6	5045
81	1,9	12298
82	2,9	30434
83	1,9	27501
84	2,9	9727
85	2,0	10378

Số hợp chất	nM trong MT-4	
	EC ₅₀	CC ₅₀
86	2,3	22405
88	2,9	3230
89	8,4	4629
90	5,7	8086
91	5,0	7183
92	18,6	4553
93	2,2	6158
94	11,5	51173
96	2,6	26586
97	2,1	17341
98	2,4	17947
99	2,0	8475
100	2,2	11580
101	2,1	11585
102	2,3	12042
103	10,3	35127

Ví dụ 105

Thử nghiệm sự hoạt hóa PXR ở người

Thử nghiệm gen báo cáo Luciferaza. Dòng tế bào khối u được biến đổi ổn định (DPX2) được dàn trên các đĩa vi chuẩn độ 96 lỗ. Các tế bào DPX2 chứa gen PXR ở người (NR1I2) và gen báo cáo luciferaza liên kết với hai gen khởi đầu được xác định trong gen CYP3A4 ở người, cụ thể là XREM và PXRE. Các tế bào được xử lý bằng sáu

nồng độ của từng hợp chất (0,15 ~ 50 μM) và được ủ trong 24 giờ. Số các tế bào sống được xác định và đánh giá hoạt tính gen báo cáo. Đối chứng dương: Rifampicin ở 6 nồng độ (0,1 ~ 20 μM). %E_{max} liên quan đến số lần kích thích tối đa là 10 hoặc 20 μM RIF được tính theo lý thuyết đối với các hợp chất thử nghiệm theo phương trình sau đây mà điều chỉnh gốc DMSO: %E_{max} = (Số lần kích thích – 1)/(Số lần kích thích tối đa theo RIF – 1) x 100%.

Bảng 2

Số hợp chất	%E _{max} ở 15 μM
2	4,5
3	7,5
4	3
5	32
6	0
7	6
8	7
9	7
10	19
15	20
16	17
17	7
18	4
19	2
20	2
23	45

Số hợp chất	%E _{max} ở 15 μ M
28	6
29	3
32	14
33	17
36	3
37	2
38	7
39	6
40	0
41	11,5
42	21
43	18
44	4
45	19
46	34
47	11
48	5
54	2
55	24
56	3
57	3
58	1
59	4

Số hợp chất	%E _{max} ở 15 μ M
60	3
61	1
63	13
64	8
66	0
67	0
68	6
69	5
70	10
71	3
72	4
73	7
75	0
77	11
79	0
80	2
81	1
82	1
83	1
84	21
85	77
86	30
88	27

Số hợp chất	%E _{max} ở 15 μ M
89	5
90	11
91	3
92	3
93	9
96	11
97	9
98	0
99	17
100	45
102	123
103	0

Ví dụ 106

Thử nghiệm ức chế OCT2

Sự ức chế phụ thuộc liều lượng của sự hấp thu do OCT2 trung gian của cơ chất mẫu ^{14}C -Tetraethylamoni (TEA) bằng các hợp chất thử nghiệm được nghiên cứu trong các tế bào MDCKII kiểu đại và đã được chuyển nhiễm OCT2 ở 7 nồng độ nằm trong khoảng từ 0,014 μM đến 10 μM .

Các tế bào MDCKII được duy trì trong môi trường chủ yếu tối thiểu (MEM) với 1% Pen/Strep, 10% huyết thanh bào thai bê, và 0,25 mg/mL hygromycin B trong thiết bị ủ được đặt ở nhiệt độ 37°C, độ ẩm 90% và 5% CO₂. 24 giờ trước thử nghiệm, bổ sung môi trường chứa 5 mM natri butyrat vào các tế bào MDCKII trong các bình, và các tế bào được phát triển đến sự hợp lưu 80-90%. Vào ngày thử nghiệm, các tế bào được trypsin hóa và được tái huyền phù trong dung dịch đệm Krebs-Henseleit (KHB), độ pH

7,4 ở 5×10^6 triệu tế bào /mL. Các tế bào được ủ trước trong 15 phút trong đĩa thử nghiệm trước khi bổ sung hợp chất thử nghiệm hoặc cơ chất.

Các hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo dãy trong DMSO và sau đó, được pha (2 μ L) vào trong 0,4 mL dung dịch đệm KHB chứa các tế bào kiểu đại hoặc các tế bào được chuyển nhiễm OCT2 và được ủ trong 10 phút. Thử nghiệm được bắt đầu bằng cách bổ sung 0,1 mL 100 μ M 14 C-TEA trong dung dịch đệm KHB (nồng độ cuối cùng 20 μ M sau khi trộn). Nồng độ của TEA là dựa vào K_m . Sau 10 phút ủ, hỗn hợp thử nghiệm được dừng bằng cách bổ sung 0,5 mL 1X dung dịch PBS lạnh như đá. Sau đó, các mẫu được ly tâm ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 5 phút và các dịch nổi được loại bỏ. Các bước rửa được lặp lại bốn lần bằng PBS lạnh như đá. Cuối cùng, các viên tế bào được phân giải bằng 0,2N NaOH và được để ở nhiệt độ phòng trong ít nhất 30 phút để đảm bảo phân giải hoàn toàn. Các mẫu sau đó được đếm trên thiết bị đếm nhấp nháy chất lỏng và các số đếm dpm được dùng để tính toán sau đây. % ức chế được tính như sau: % ức chế = $[1 - \{ [\text{OCT2}]_i - [\text{WT}]_{ni} \} / \{ [\text{OCT2}]_{ni} - [\text{WT}]_{ni} \}] * 100$ trong đó, $[\text{OCT2}]_i$ là số đếm dpm với sự có mặt của hợp chất thử nghiệm đối với các tế bào OCT2, $[\text{OCT2}]_{ni}$ là số đếm dpm không có mặt hợp chất thử nghiệm đối với các tế bào OCT2 và $[\text{WT}]_{ni}$ là số đếm dpm không có mặt hợp chất thử nghiệm đối với các tế bào kiểu đại, một cách tương ứng.

Bảng 3

Số hợp chất	IC ₅₀ (nM)
2	240
3	250
5	2230
11	10000
13	610
36	10000
39	358

Số hợp chất	IC ₅₀ (nM)
40	204
41	2823
42	487
45	137
47	6200
48	4909
55	476
63	42
64	94
77	3830
82	10000
83	10000
96	1357
98	3726
99	1506
100	450

Số liệu trong các Bảng 1, 2 và 3 là trung bình theo thời gian của mỗi thử nghiệm cho từng hợp chất. Đối với các hợp chất nhất định, các thử nghiệm đã được thực hiện trong suốt thời gian của dự án. Như vậy, các số liệu được báo cáo trong các Bảng 1, 2 và 3 bao gồm các số liệu được báo cáo trong các tài liệu ưu tiên, cũng như các số liệu từ các thử nghiệm chạy trong khoảng thời gian ở giữa.

Ví dụ 107

Phân tích dược động học sau khi áp dụng cho chó săn (Beagle dog) qua đường miệng hoặc trong tĩnh mạch

Phân tích dược động học được thực hiện trên các hợp chất thử nghiệm khác nhau sau khi áp dụng cho chó săn qua đường tĩnh mạch hoặc đường miệng.

Để phân tích dược động học các hợp chất được dùng trong tĩnh mạch, các hợp chất thử nghiệm được phối trộn theo 5% Etanol, 55% PEG 300, và 40% nước ở mức 0,1 mg/mL để truyền trong tĩnh mạch. Để phân tích dược động học các hợp chất được dùng qua đường miệng, các hợp chất thử nghiệm được phối trộn dưới dạng huyền phù chứa nước trong 0,1% Tween 20, 0,5% HPMC LV100 trong Di Water ở mức 1 mg/kg.

Mỗi nhóm định lượng bao gồm 3 con chó săn (Beagle dog) thuần chủng đực, chưa qua thí nghiệm. Vào lúc định lượng, các con chó cân nặng trong khoảng từ 10 đến 13 kg. Các con chó bị cho nhịn đói qua đêm trước khi cho dùng liều lượng và cho đến 4 giờ sau khi định lượng. Đối với những nghiên cứu dùng trong tĩnh mạch, vật phẩm thử nghiệm được áp dụng cho các con chó bằng cách truyền trong tĩnh mạch trong hơn 30 phút. Tốc độ truyền được điều chỉnh theo thể trọng của từng con chó để vận chuyển liều lượng là 0,5 mg/kg. Đối với những nghiên cứu dùng qua đường miệng, vật phẩm thử nghiệm được áp dụng theo thể trọng của từng con chó để vận chuyển liều lượng là 1 mg/kg.

Để phân tích dược động học các hợp chất được dùng trong tĩnh mạch, lấy các mẫu máu trong tĩnh mạch (mỗi lấy khoảng 1mL) được lấy từ từng con chó ở 0, 0,250, 0,483, 0,583, 0,750, 1,00, 1,50, 2,00, 4,00, 8,00, 12,0, và 24,0 giờ sau khi định lượng. Các mẫu máu được thu gom vào các ống Vacutainer™ chứa EDTA-K2 làm chất chống đông và được đặt ngay trên ly tâm treo đá ẩm cho huyết tương. Phương pháp LC/MS/MS được dùng để xác định nồng độ của hợp chất thử nghiệm trong huyết tương. Phần phân ước chứa 100 µL của mỗi mẫu huyết tương được bổ sung vào đĩa sạch có 96 lỗ, và bổ sung 400 µL dung dịch chuẩn trong/axetonitril lạnh (ACN)/(ISTD). Sau khi kết tủa protein, phần phân ước của 110 µL dịch nổi được chuyển vào đĩa sạch có 96 lỗ và được pha loãng bằng 300 µL nước. Phần phân ước của 25 µL dung dịch ở trên được bơm vào hệ thống TSQ Quantum Ultra LC/MS/MS sử dụng cột Hypersil Gold C₁₈ HPLC (50 X 3,0 mm, 5 µm; Thermo-Hypersil Part # 25105-053030). Bơm hai thành phần dãy Agilent 1200 (P/N

G1312A Bin Pump) được dùng để rửa giải và tách, và thiết bị lấy mẫu tự động HTS Pal (LEAP Technologies, Carrboro, NC) được dùng để bơm mẫu. Phổ khối bốn cực ba (triple quadrupole mass spectrometer) A TSQ Quantum Ultra được sử dụng trong phương pháp theo dõi phản ứng chọn lọc (Thermo Finnigan, San Jose, CA). Sắc ký lỏng được thực hiện bằng cách sử dụng hai pha động: pha động A chứa 1% axetonitril trong 2,5 mM dung dịch amoni format chứa nước có độ pH bằng 3,0, và pha động B chứa 90% axetonitril trong 10 mM amoni format có độ pH bằng 4,6. Phân tích dược động học không ngăn được thực hiện dựa vào số liệu nồng độ huyết tương-thời gian. Các số liệu thu được được thể hiện trong ba cột đầu tiên của Bảng 4. Trong Bảng 4, CL đề cập đến sự thanh thải, mà đặc trưng tỷ lệ ở đó thuốc được loại bỏ khỏi huyết tương. Sự thanh thải thuốc càng thấp, thì chu kỳ bán hủy loại bỏ càng dài trong cơ thể. V_{ss} đề cập đến dung lượng phân bố ở trạng thái ổn định và chỉ ra thuốc được phân bố vào trong các mô tốt như thế nào. V_{ss} càng lớn, thì chu kỳ bán hủy loại bỏ càng dài trong cơ thể. MRT dùng để chỉ thời gian lưu trung bình, là số đo của các phân tử thời gian trung bình có trong cơ thể.

Để phân tích dược động học các hợp chất được dùng qua đường miệng, dãy các mẫu máu trong tĩnh mạch (mỗi mẫu khoảng 0,3 mL) được lấy từ từng con chó ở các thời điểm là 0, 0,25, 0,50, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0 và 24,0 giờ sau khi định lượng. Các mẫu máu được thu gom, được điều chế và được phân tích theo cách tương tự với những nghiên cứu trong tĩnh mạch được mô tả ở trên. Phân tích dược động học không ngăn được thực hiện dựa vào số liệu nồng độ huyết tương-thời gian. Các số liệu tạo ra được thể hiện trong ba cột cuối cùng của Bảng 4. Trong Bảng 4, F (%) đề cập đến độ sinh khả dụng qua đường miệng. C_{max} dùng để chỉ nồng độ huyết tương đỉnh của hợp chất sau khi áp dụng. AUC dùng để chỉ vùng dưới đường cong và là số đo của toàn bộ huyết tương tiếp xúc hợp chất đã chỉ ra.

Bảng 4

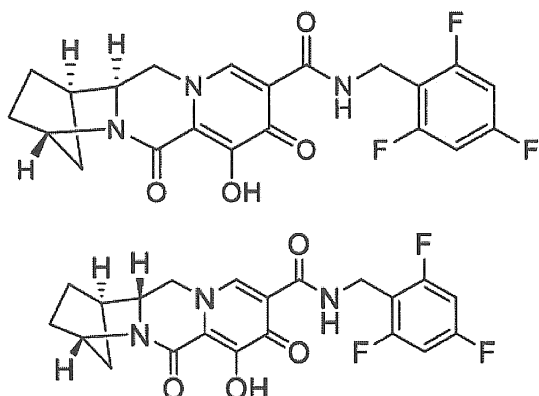
Hợp chất #	CL (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)	MRT (h)	F (%) huyền phù chứa nước	C _{max} (μM) huyền phù chứa nước	AUC (μM*h) huyền phù chứa nước
98	0,047	0,16	3,3	n/a	n/a	n/a
83	0,161	0,38	2,4	n/a	n/a	n/a
55	0,058	0,24	4,2	n/a	n/a	n/a
77	0,300	0,64	2,2	n/a	n/a	n/a
41	0,015	0,11	7,5	10,7	2,4	16,3
42	0,020	0,15	7,1	28,0	4,5	28,6
47	0,014	0,10	7,4	12,6	2,8	20,4
8	0,498	0,87	1,8	n/a	n/a	n/a
7	0,510	1,20	2,3	n/a	n/a	n/a
3	0,047	0,23	4,9	18,7	1,2	9,2
2	0,030	0,20	6,5	40,7	7,8	66,1

Tất cả các patent Mỹ, công bố đơn sáng chế Mỹ, công bố patent Mỹ, các patent nước ngoài, các đơn yêu cầu cấp patent nước ngoài và các công bố không phải tư liệu patent được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Từ phần mô tả ở trên, cần hiểu rằng, mặc dù các phương án cụ thể của sáng chế đã được mô tả ở đây cho các mục đích minh họa, các biến đổi khác nhau có thể được thực hiện mà không vượt ra khỏi tinh thần và phạm vi của sáng chế. Do đó, sáng chế chỉ bị giới bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

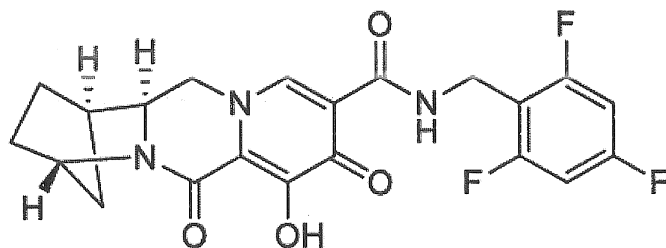
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có một trong số các công thức sau:



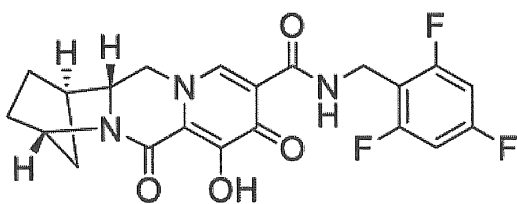
hoặc muối được dụng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức sau:



hoặc muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức sau:



hoặc muối được dụng của nó.

4. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của chúng, và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.

5. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó dược phẩm này còn bao gồm một hoặc nhiều chất kháng HIV bổ sung, trong đó một hoặc nhiều chất kháng HIV bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV không phải nucleosit của

transcriptaza ngược, chất ức chế HIV nucleosit của transcriptaza ngược, chất ức chế HIV nucleotit của transcriptaza ngược, và hỗn hợp của chúng.

6. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó dược phẩm này còn bao gồm:

- (a) một chất kháng HIV bổ sung;
- (b) hai chất kháng HIV bổ sung;
- (c) ba chất kháng HIV bổ sung; hoặc
- (d) bốn chất kháng HIV bổ sung;

trong đó một hoặc nhiều chất kháng HIV bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV không phải nucleosit của transcriptaza ngược, chất ức chế HIV nucleosit của transcriptaza ngược, chất ức chế HIV nucleotit của transcriptaza ngược, và hỗn hợp của chúng.