(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) **1-0025037**

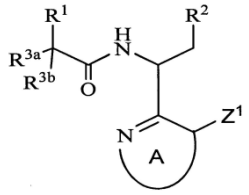
(51)[7] **C07D 401/14**; A61P 31/14; C07D 471/04; C07D 403/14; A61K 31/496

(13) **B**

(21) 1-2015-03220 (22) 28/02/2014
(86) PCT/US2014/019663 28/02/2014 (87) WO2014/134566 04/09/2014
(30) 61/771,655 01/03/2013 US; 61/857,636 23/07/2013 US
(45) 25/08/2020 389 (43) 25/02/2016 335A
(73) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America
(72) BRIZGYS, Gediminas (US); CANALES, Eda (US); CHOU, Chien-hung (US); GRAUPE, Michael (US); HU, Yunfeng, Eric (US); LINK, John, O. (US); LIU, Qi (US); LU, Yafan (US); SAITO, Roland, D. (US); SCHROEDER, Scott, D. (US); SOMOZA, John, R. (US); TSE, Winston, C. (US); ZHANG, Jennifer, R. (US); LAZERWITH, Scott E. (US); HALCOMB, Randall L. (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT AMIT ĐỂ ĐIỀU TRỊ HIV VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



I

hoặc muối của nó. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, quy trình điều chế hợp chất có công thức I, hợp chất chất trung gian hữu ích để điều chế hợp chất có công thức I. Sáng chế còn đề xuất các hợp chất và dược phẩm này để sử dụng để điều trị sự lây nhiễm virut *Retroviridae* kể cả sự lây nhiễm do virut HIV gây ra.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất amit để điều trị HIV và dược phẩm chứa hợp chất này.

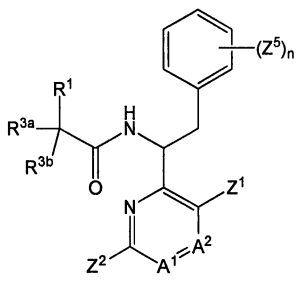
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Virut ARN sợi đơn-dương bao gồm họ *Retroviridae*, họ này bao gồm các virut thuộc họ phụ *Orthoretrovirinae* và chi *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gamaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus*, và *Spumavirus* gây ra nhiều bệnh ở người và động vật. Trong số các *Lentivirus*, sự lây nhiễm HIV-1 ở người dẫn đến sự suy kiệt tế bào T hỗ trợ và loạn chức năng miễn dịch, gây ra sự thiếu hụt miễn dịch và dễ bị các nhiễm khuẩn cơ hội. Việc điều trị sự lây nhiễm HIV-1 bằng các trị liệu kháng retrovirut có hoạt tính cao (Highly active antiretroviral therapies - HAART) đã chứng tỏ là có hiệu quả trong việc làm giảm tải lượng virut và làm chậm đáng kể sự tiến triển bệnh (Hammer, S.M., et al.; *JAMA* 2008, 300: 555-570). Tuy nhiên, các điều trị này có thể dẫn đến sự xuất hiện của các chủng HIV có khả năng kháng các trị liệu hiện nay (Taiwo, B., International Journal of Infectious Diseases 2009, 13:552-559; Smith, R. J., et al., Science 2010, 327:697-701). Do đó, có nhu cầu cấp thiết đối với các chất kháng retrovirut mới có hoạt tính chống lại các biến thể HIV kháng thuốc đang xuất hiện.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất để điều trị sự lây nhiễm HIV (tức là, virut gây suy giảm miễn dịch ở người).

Một phương án đề xuất hợp chất có công thức IIId:



IIId

trong đó:

A^1 là CH, C-Z^3, hoặc nitơ;

A^2 là CH hoặc nitơ;

R^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, trong đó các nhóm Z^4 là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập là H hoặc (C_1-C_3)alkyl;

Z^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}, trong đó nhóm Z^{1a} và Z^{1b} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1a} độc lập là vòng cacbon (C_3-C_7), heteroaryl có 5-12 cạnh, dị vòng có 3-12 cạnh, halogen, -CN, -OR^{n1}, -$OC(O)R^{p1}$, -$OC(O)NR^{q1}R^{r1}$, -SR^{n1}, -$S(O)R^{p1}$, -$S(O)_2OH$, -$S(O)_2R^{p1}$, -$S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{n1}COR^{p1}$, -$NR^{n1}CO_2R^{p1}$, -$NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, -$NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$, -$NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, -$C(O)R^{n1}$, -$C(O)OR^{n1}$, -$C(O)NR^{q1}R^{r1}$ và -$S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), heteroaryl có 5-12 cạnh và dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^{1a} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1b} độc lập là (C_1-C_8)alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen, trong đó các halogen này là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1c} độc lập là halogen, -CN, -OH, -NH_2, -$C(O)NR^{q2}R^{r2}$, hoặc (C_1-C_8)heteroalkyl;

mỗi Z^{1d} độc lập là (C_1-C_8)alkyl hoặc (C_1-C_8)haloalkyl;

mỗi R^{n1} độc lập là H, (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau,

và trong đó (C_1-C_8)alkyl bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c}, trong đó nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{p1} độc lập là (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_1-C_8)alkyl bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c}, trong đó nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{q1} và R^{r1} độc lập là H, (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_1-C_8)alkyl bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c}, trong đó nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc R^{q1} và R^{r1} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh, trong đó dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{q2} và R^{r2} độc lập là H, (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), hoặc R^{q2} và R^{r2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh;

Z^2 là (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, $-C(O)R^{n3}$, hoặc $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, trong đó nhóm Z^{2b} và Z^{2c} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_2-C_8)alkenyl hoặc (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{2c}, trong đó nhóm Z^{2c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{n3} độc lập là H hoặc (C_1-C_4)alkyl;

mỗi R^{q3} và R^{r3} độc lập là H hoặc (C_1-C_4)alkyl;

mỗi Z^{2b} độc lập là oxo, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)heteroalkyl hoặc (C_1-C_4)haloalkyl;

mỗi Z^{2c} độc lập là oxo, halogen, -CN, -OR^{n4}, -$OC(O)R^{p4}$, -$OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, -SR^{n4}, -$S(O)R^{p4}$, -$S(O)_2OH$, -$S(O)_2R^{p4}$, -$S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, -$NR^{q4}R^{r4}$, -$NR^{n4}COR^{p4}$, -$NR^{n4}CO_2R^{p4}$, -$NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, -$NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, -$NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, -$NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, -$NO_2$, -$C(O)R^{n4}$, -$C(O)OR^{n4}$, hoặc -$C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

mỗi R^{n4} độc lập là H, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkyl, hoặc $(C_1\text{-}C_4)$heteroalkyl;

mỗi R^{p4} độc lập là $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkyl, hoặc $(C_1\text{-}C_4)$heteroalkyl;

mỗi R^{q4} và R^{r4} độc lập là H, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkyl, hoặc $(C_1\text{-}C_4)$heteroalkyl;

mỗi Z^3 độc lập là $(C_1\text{-}C_4)$heteroalkyl;

mỗi Z^4 độc lập là oxo, $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$, halogen, -CN, -OR^{n5}, -$NR^{q5}R^{r5}$, -$NR^{n5}COR^{p5}$, -$NR^{n5}CO_2R^{p5}$, -$C(O)R^{n5}$, -$C(O)OR^{n5}$, hoặc -$C(O)NR^{q5}R^{r5}$, trong đó vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$ hoặc $(C_1\text{-}C_8)$alkyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{4a}, trong đó nhóm Z^{4a} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{4a} độc lập là halogen, -CN, hoặc -OR^{n6};

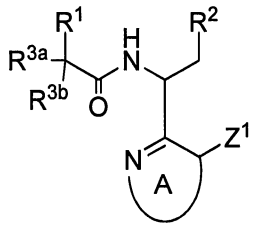
mỗi R^{n5}, R^{p5}, R^{q5}, R^{r5}, và R^{n6} độc lập là H hoặc $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

mỗi Z^5 độc lập là halogen, trong đó các halogen này có thể giống nhau hoặc khác nhau; và

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

hoặc muối dược dụng của nó.

Một phương án đề xuất hợp chất có công thức III:



III

trong đó:

A là heteroaryl một vòng có 6 cạnh có một hoặc hai nguyên tử nitơ, trong đó heteroaryl một vòng có 6 cạnh này được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện,

một nhóm Z^2, và tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm Z^3, trong đó các nhóm Z^3 là giống nhau hoặc khác nhau;

R^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, trong đó các nhóm Z^4 là giống nhau hoặc khác nhau;

R^2 là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen, trong đó các halogen này là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập là H hoặc (C_1-C_3)alkyl;

Z^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}, trong đó nhóm Z^{1a} và Z^{1b} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1a} độc lập là vòng cacbon (C_3-C_7), heteroaryl có 5-12 cạnh, dị vòng có 3-12 cạnh, halogen, -CN, -OR^{n1}, -$OC(O)R^{p1}$, -$OC(O)NR^{q1}R^{r1}$, -SR^{n1}, -$S(O)R^{p1}$, -$S(O)_2OH$, -$S(O)_2R^{p1}$, -$S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{n1}COR^{p1}$, -$NR^{n1}CO_2R^{p1}$, -$NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, -$NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$, -$NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, -$C(O)R^{n1}$, -$C(O)OR^{n1}$, -$C(O)NR^{q1}R^{r1}$ và -$S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), heteroaryl có 5-12 cạnh và dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^{1a} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1b} độc lập là (C_1-C_8)alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen, trong đó các halogen này là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1c} độc lập là halogen, -CN, -OH, -NH_2, -$C(O)NR^{q2}R^{r2}$, hoặc (C_1-C_8)heteroalkyl;

mỗi Z^{1d} độc lập là (C_1-C_8)alkyl hoặc (C_1-C_8)haloalkyl;

mỗi R^{n1} độc lập là H, (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau,

và trong đó (C_1-C_8)alkyl bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c}, trong đó các nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{p1} độc lập là (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_1-C_8)alkyl bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c}, trong đó các nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{q1} và R^{r1} độc lập là H, (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_1-C_8)alkyl bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c}, trong đó các nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc R^{q1} và R^{r1} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh, trong đó dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{q2} và R^{r2} độc lập là H, (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), hoặc R^{q2} và R^{r2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh;

Z^2 là (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, $-C(O)R^{n3}$, hoặc $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, trong đó nhóm Z^{2b} và Z^{2c} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_2-C_8)alkenyl hoặc (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{2c}, trong đó nhóm Z^{2c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{n3} độc lập là H hoặc (C_1-C_4)alkyl;

mỗi R^{q3} và R^{r3} độc lập là H hoặc (C_1-C_4)alkyl;

mỗi Z^{2b} độc lập là oxo, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)heteroalkyl, hoặc (C_1-C_4)haloalkyl;

mỗi Z^{2c} độc lập là oxo, halogen, -CN, -OR^{n4}, -$OC(O)R^{p4}$, -$OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, -SR^{n4}, -$S(O)R^{p4}$, -$S(O)_2OH$, -$S(O)_2R^{p4}$, -$S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, -$NR^{q4}R^{r4}$, -$NR^{n4}COR^{p4}$, -$NR^{n4}CO_2R^{p4}$, -$NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, -$NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, -$NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, -$NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, -$NO_2$, -$C(O)R^{n4}$, -$C(O)OR^{n4}$, hoặc -$C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

mỗi R^{n4} độc lập là H, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, hoặc $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl;

mỗi R^{p4} độc lập là $(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, hoặc $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl;

mỗi R^{q4} và R^{r4} độc lập là H, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, hoặc $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl;

mỗi Z^3 độc lập là $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl hoặc halogen;

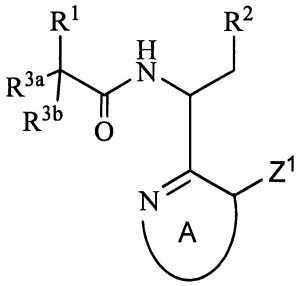
mỗi Z^4 độc lập là oxo, $(C_1$-$C_8)$alkyl, vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, halogen, -CN, -OR^{n5}, -$NR^{q5}R^{r5}$, -$NR^{n5}COR^{p5}$, -$NR^{n5}CO_2R^{p5}$, -$C(O)R^{n5}$, -$C(O)OR^{n5}$, hoặc -$C(O)NR^{q5}R^{r5}$, trong đó vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$ hoặc $(C_1$-$C_8)$alkyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{4a}, trong đó các nhóm Z^{4a} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{4a} độc lập là halogen, -CN, hoặc -OR^{n6}; và

mỗi R^{n5}, R^{p5}, R^{q5}, R^{r5}, và R^{n6} độc lập là H hoặc $(C_1$-$C_4)$alkyl;

hoặc muối dược dụng của nó.

Một phương án đề xuất hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

A là heteroaryl một vòng có 6 cạnh có một hoặc hai nguyên tử nitơ, trong đó heteroaryl một vòng có 6 cạnh này được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện, một nhóm Z^2, và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1 hoặc 2) nhóm Z^3;

R^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh hoặc dị vòng có 3-12 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh hoặc dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4;

R^2 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5 cạnh, heteroaryl một vòng có 6 cạnh hoặc vòng cacbon (C_3-C_7), trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5 cạnh, heteroaryl một vòng có 6 cạnh hoặc vòng cacbon (C_3-C_7) bất kỳ của R^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^5;

mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập được chọn từ H, halogen, (C_1-C_3)alkyl và (C_1-C_3)haloalkyl, hoặc R^{3a} được chọn từ H, (C_1-C_3)alkyl và (C_1-C_3)haloalkyl và R^{3b} được chọn từ -OH và -CN;

Z^1 được chọn từ aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh và dị vòng có 3-14 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh và dị vòng có 3-14 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b};

mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ vòng cacbon (C_3-C_7), aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, dị vòng có 3-12 cạnh, halogen, -CN, -OR^{n1}, -$OC(O)R^{p1}$, -$OC(O)NR^{q1}R^{r1}$, -SR^{n1}, -$S(O)R^{p1}$, -$S(O)_2OH$, -$S(O)_2R^{p1}$, -$S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{n1}COR^{p1}$, -$NR^{n1}CO_2R^{p1}$, -$NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, -$NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$, -$NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, NO_2, -$C(O)R^{n1}$, -$C(O)OR^{n1}$, -$C(O)NR^{q1}R^{r1}$ và -$S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^{1a} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d};

mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl và (C_2-C_8)alkynyl, trong đó (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl và (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^{1b} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c};

mỗi Z^{1c} độc lập được chọn từ vòng cacbon (C_3-C_7), phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, dị vòng có 3-7 cạnh, halogen, -CN, -OR^{n2}, -$OC(O)R^{p2}$, -$OC(O)NR^{q2}R^{r2}$, -SR^{n2}, -$S(O)R^{p2}$, -$S(O)_2OH$, -$S(O)_2R^{p2}$, -$S(O)_2NR^{q2}R^{r2}$, -$NR^{q2}R^{r2}$, -$NR^{n2}COR^{p2}$, -$NR^{n2}CO_2R^{p2}$, -$NR^{n2}CONR^{q2}R^{r2}$, -$NR^{n2}S(O)_2R^{p2}$, -$NR^{n2}S(O)_2OR^{p2}$, -$NR^{n2}S(O_2NR^{q2}R^{r2}$, NO_2, -$C(O)R^{n2}$, -$C(O)OR^{n2}$, -$C(O)NR^{q2}R^{r2}$, halophenyl, haloheteroaryl có 5-6 cạnh, dị vòng halo có 3-7 cạnh và (C_1-C_8)heteroalkyl;

mỗi Z^{1d} độc lập được chọn từ (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl và (C_1-C_8)haloalkyl;

mỗi R^{n1} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh và phenyl, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh và phenyl bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, và trong đó (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl và (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c};

mỗi R^{p1} độc lập được chọn từ (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh và phenyl, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh và phenyl bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, và trong đó (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl và (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c};

mỗi R^{q1} và R^{r1} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh và phenyl, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh và phenyl bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, và trong đó (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl và (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c}, hoặc R^{q1} và R^{r1} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh, trong đó dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d};

mỗi R^{n2} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, phenyl, halophenyl, haloheteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, dị vòng halo có 3-7 cạnh, (C_1-C_8)haloalkyl và (C_1-C_8)heteroalkyl;

mỗi R^{p2} độc lập được chọn từ (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, phenyl,

halophenyl, haloheteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, dị vòng halo có 3-7 cạnh, (C_1-C_8)haloalkyl và (C_1-C_8)heteroalkyl;

mỗi R^{q2} và R^{r2} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, phenyl, halophenyl, haloheteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, dị vòng halo có 3-7 cạnh, (C_1-C_8)haloalkyl và (C_1-C_8)heteroalkyl, hoặc R^{q2} và R^{r2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh;

Z^2 được chọn từ (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, $-C(O)R^{n3}$ và $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh và dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkenyl và (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ,1, 2, 3, 4, hoặc 5) nhóm Z^{2c};

mỗi Z^{2a} độc lập được chọn từ vòng cacbon (C_3-C_7), aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, dị vòng có 3-12 cạnh, halogen, -CN, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, NO_2, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ và $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^{2a} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c};

mỗi Z^{2b} độc lập được chọn từ (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)heteroalkyl và (C_1-C_4)haloalkyl;

mỗi Z^{2c} độc lập được chọn từ halogen, -CN, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, NO_2, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ và $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

mỗi R^{n3} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4)alkyl, (C_2-C_4)alkenyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và aryl có 6-12 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và aryl có 6-12 cạnh bất kỳ của R^{n3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc

Z^{2c}, và trong đó (C_1-C_4)alkyl, (C_2-C_4)alkenyl và (C_2-C_4)alkynyl bất kỳ của R^{n3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2a};

mỗi R^{q3} và R^{r3} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4)alkyl, (C_2-C_4)alkenyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và aryl có 6-12 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và aryl có 6-12 cạnh bất kỳ của R^{q3} hoặc R^{r3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_1-C_4)alkyl và (C_2-C_4)alkenyl bất kỳ của R^{q3} hoặc R^{r3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2a}, hoặc R^{q3} và R^{r3} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng hoặc heteroaryl, trong đó dị vòng hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c};

mỗi R^{n4} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, (C_1-C_4)haloalkyl và (C_1-C_4)heteroalkyl;

mỗi R^{p4} độc lập được chọn từ (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_4)alkenyl, (C_2-C_4)alkynyl, (C_1-C_4)haloalkyl và (C_1-C_4)heteroalkyl;

mỗi R^{q4} và R^{r4} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4)alkyl, (C_2-C_4)alkenyl, (C_2-C_4)alkynyl, (C_1-C_4)haloalkyl và (C_1-C_4)heteroalkyl;

mỗi Z^3 độc lập được chọn từ halogen, (C_1-C_4)alkyl, -OH, -CN, (C_1-C_4)heteroalkyl và (C_1-C_4)haloalkyl;

mỗi Z^4 độc lập được chọn từ (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, vòng cacbon (C_3-C_7), halogen, -CN, -OR^{n5}, -$OC(O)R^{p5}$, -$OC(O)NR^{q5}R^{r5}$, -SR^{n5}, -$S(O)R^{p5}$, -$S(O)_2OH$, -$S(O)_2R^{p5}$, -$S(O)_2NR^{q5}R^{r5}$, -$NR^{q5}R^{r5}$, -$NR^{n5}COR^{p5}$, -$NR^{n5}CO_2R^{p5}$, -$NR^{n5}CONR^{q5}R^{r5}$, -$NR^{n5}S(O)_2R^{p5}$, -$NR^{n5}S(O)_2OR^{p5}$, -$NR^{n5}S(O)_2NR^{q5}R^{r5}$, NO_2, -$C(O)R^{n5}$, -$C(O)OR^{n5}$ và -$C(O)NR^{q5}R^{r5}$, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7) bất kỳ, của Z^4 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{4a} hoặc Z^{4b}, và trong đó (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl và (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{4a};

mỗi Z^{4a} độc lập được chọn từ halogen, -CN, -OR^{n6}, -$OC(O)R^{p6}$, -$OC(O)NR^{q6}R^{r6}$, -SR^{n6}, -$S(O)R^{p6}$, -$S(O)_2OH$, -$S(O)_2R^{p6}$, -$S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$, -$NR^{q6}R^{r6}$, -$NR^{n6}COR^{p6}$,

$-NR^{n6}CO_2R^{p6}$, $-NR^{n6}CONR^{q6}R^{r6}$, $-NR^{n6}S(O)_2R^{p6}$, $-NR^{n6}S(O)_2OR^{p6}$, $-NR^{n6}S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$, NO_2, $-C(O)R^{n6}$, $-C(O)OR^{n6}$ và $-C(O)NR^{q6}R^{r6}$;

mỗi Z^{4b} độc lập được chọn từ (C_1-C_4)alkyl, (C_2-C_4)alkenyl (C_2-C_4)alkynyl và (C_1-C_4)haloalkyl;

mỗi R^{n5} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, (C_1-C_4)heteroalkyl, (C_2-C_4)alkenyl và (C_2-C_4)alkynyl;

mỗi R^{p5} độc lập được chọn từ (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, (C_1-C_4)heteroalkyl, (C_2-C_4)alkenyl và (C_2-C_4)alkynyl;

mỗi R^{q5} và R^{r5} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, (C_1-C_4)heteroalkyl, (C_2-C_4)alkenyl và (C_2-C_4)alkynyl;

mỗi R^{n6} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, (C_1-C_4)heteroalkyl, (C_2-C_4)alkenyl và (C_2-C_4)alkynyl;

mỗi R^{p6} độc lập được chọn từ (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, (C_1-C_4)heteroalkyl, (C_2-C_4)alkenyl và (C_2-C_4)alkynyl;

mỗi R^{q6} và R^{r6} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, (C_1-C_4)heteroalkyl, (C_2-C_4)alkenyl và (C_2-C_4)alkynyl;

mỗi Z^5 độc lập được chọn từ (C_1-C_6)alkyl, halogen, -CN và $-OR^{n7}$,

trong đó (C_1-C_6)alkyl bất kỳ của Z^5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) halogen; và

mỗi R^{n7} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3)haloalkyl và vòng cacbon (C_3-C_7);

hoặc muối dược dụng của nó.

Một phương án đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng. Một phương án khác nữa đề xuất dược phẩm chứa hợp chất như được nêu cụ thể trong bản mô tả, bao gồm hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, và IIIk, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

Một phương án đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng của nó; và chất trị liệu bổ sung, trong đó chất trị liệu bổ sung này là hợp chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, chất ức chế gp120, chất ức chế CCR5, chất ức chế polyme hóa capsit, hoặc chất ức chế HIV integraza ở vị trí không xúc tác và hỗn hợp của chúng. Một phương án khác nữa đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, và IIIk, hoặc muối dược dụng của nó; và chất trị liệu bổ sung, trong đó chất trị liệu bổ sung này là hợp chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, chất ức chế gp120, chất ức chế CCR5, chất ức chế polyme hóa capsit, hoặc chất ức chế HIV integraza ở vị trí không xúc tác và hỗn hợp của chúng.

Một phương án đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong điều trị sự lây nhiễm virut *Retroviridae* (ví dụ, sự lây nhiễm virut HIV) ở động vật có vú (ví dụ, người). Một phương án khác nữa đề xuất hợp chất như được nêu trong bản mô tả, bao gồm hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, và IIIk, hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong điều trị sự lây nhiễm virut *Retroviridae* (ví dụ, sự lây nhiễm virut HIV) ở động vật có vú (ví dụ, người). Một phương án khác nữa đề xuất hợp chất như được nêu trong bản mô tả, hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong điều trị sự lây nhiễm HIV ở bệnh nhân cần điều trị.

Một phương án đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong ức chế sự tăng sinh của virut HIV, điều trị bệnh AIDS hoặc làm chậm sự khởi phát của các triệu chứng AIDS hoặc ARC ở động vật có vú (ví dụ, người). Một phương án khác nữa đề xuất hợp chất như được nêu trong bản mô tả, bao gồm hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, và IIIk, hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong ức chế sự tăng sinh của virut HIV, điều trị bệnh AIDS hoặc làm

chậm sự khởi phát của các triệu chứng AIDS hoặc ARC ở động vật có vú (ví dụ, người).

Một phương án đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong điều trị sự lây nhiễm HIV ở động vật có vú (ví dụ, người). Một phương án khác nữa đề xuất hợp chất như được nêu trong bản mô tả, bao gồm hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, và IIIk, hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong điều trị sự lây nhiễm HIV ở động vật có vú (ví dụ, người).

Một phương án đề xuất lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, các chất ức chất ức HIV nucleosit của enzym phiên mã ngược, các chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, các chất ức chế HIV integraza, chất ức chế gp41, các chất ức chế CXCR4, các chất ức chế gp120, các chất ức chế CCR5, các chất ức chế polyme hóa capsit, và các thuốc khác để điều trị HIV, và hỗn hợp của chúng để sử dụng trong điều trị sự lây nhiễm HIV ở động vật có vú (ví dụ, người). Một phương án khác nữa đề xuất một lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, và IIIk, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, các chất ức chất ức HIV nucleosit của enzym phiên mã ngược, các chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, các chất ức chế HIV integraza, chất ức chế gp41, các chất ức chế CXCR4, các chất ức chế gp120, các chất ức chế CCR5, các chất ức chế polyme hóa capsit, và các thuốc khác để điều trị HIV, và hỗn hợp của chúng để sử dụng trong điều trị sự lây nhiễm HIV ở động vật có vú (ví dụ, người). Một phương án khác nữa đề xuất lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất như được nêu trong bản mô tả, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của chất trị liệu bổ sung, trong đó chất trị liệu bổ sung này là hợp chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleotit của

enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, chất ức chế gp120, chất ức chế CCR5, chất ức chế polyme hóa capsit, hoặc chất ức chế HIV integraza ở vị trí không xúc tác và hỗn hợp của chúng để sử dụng trong điều trị sự lây nhiễm HIV ở bệnh nhân cần điều trị.

Một phương án đề xuất lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, các chất ức chất ức HIV nucleosit của enzym phiên mã ngược, các chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, các chất ức chế HIV integraza, chất ức chế gp41, các chất ức chế CXCR4, các chất ức chế gp120, các chất ức chế CCR5, các chất ức chế polyme hóa capsit, và các chất ức chế HIV integraza ở vị trí không xúc tác, và hỗn hợp của chúng để sử dụng trong điều trị sự lây nhiễm HIV ở động vật có vú (ví dụ, người). Một phương án khác nữa đề xuất lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất như được nêu trong bản mô tả, bao gồm hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, và IIIk, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, các chất ức chất ức HIV nucleosit của enzym phiên mã ngược, các chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, các chất ức chế HIV integraza, chất ức chế gp41, các chất ức chế CXCR4, các chất ức chế gp120, các chất ức chế CCR5, các chất ức chế polyme hóa capsit, và các chất ức chế HIV integraza ở vị trí không xúc tác, và hỗn hợp của chúng để sử dụng trong điều trị sự lây nhiễm HIV ở động vật có vú (ví dụ, người).

Một phương án đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó dùng trong trị liệu y tế (ví dụ, dùng để điều trị sự lây nhiễm virut *Retroviridae* (ví dụ, sự lây nhiễm virut HIV) hoặc sự tăng sinh của virut HIV hoặc AIDS hoặc làm chậm sự khởi phát của các triệu chứng AIDS hoặc ARC ở động vật có vú (ví dụ, người)). Phương án khác nữa đề xuất hợp chất như được nêu trong bản mô tả, bao gồm hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, và IIIk, hoặc muối dược dụng của nó, dùng

trong trị liệu y tế (ví dụ, dùng để điều trị sự lây nhiễm virut *Retroviridae* (ví dụ, sự lây nhiễm virut HIV) hoặc sự tăng sinh của virut HIV hoặc AIDS hoặc làm chậm sự khởi phát của các triệu chứng AIDS hoặc ARC ở động vật có vú (ví dụ, người)).

Một phương án đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó dùng để bào chế thuốc để điều trị sự lây nhiễm virut *Retroviridae* (ví dụ, sự lây nhiễm virut HIV) hoặc sự tăng sinh của virut HIV hoặc AIDS hoặc làm chậm sự khởi phát của các triệu chứng AIDS hoặc ARC ở động vật có vú (ví dụ, người). Phương án khác nữa đề xuất hợp chất như được nêu trong bản mô tả, bao gồm hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, và IIIk, hoặc muối dược dụng của nó, dùng để bào chế thuốc để điều trị sự lây nhiễm virut *Retroviridae* (ví dụ, sự lây nhiễm virut HIV) hoặc sự tăng sinh của virut HIV hoặc AIDS hoặc làm chậm sự khởi phát của các triệu chứng AIDS hoặc ARC ở động vật có vú (ví dụ, người).

Một phương án đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, dùng để điều trị phòng ngừa và trị liệu sự tăng sinh của virut *Retroviridae*, virut HIV hoặc AIDS hoặc dùng trong việc điều trị trị liệu nhằm làm chậm sự khởi phát của các triệu chứng AIDS hoặc ARC. Phương án khác nữa đề xuất hợp chất như được nêu trong bản mô tả, bao gồm hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, và IIIk, hoặc muối dược dụng của nó, dùng để điều trị phòng ngừa và trị liệu sự tăng sinh của virut *Retroviridae*, virut HIV hoặc AIDS hoặc dùng trong việc điều trị trị liệu nhằm làm chậm sự khởi phát của các triệu chứng AIDS hoặc ARC.

Một phương án đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, dùng để phòng ngừa và chữa trị sự lây nhiễm virut *Retroviridae* (ví dụ, sự lây nhiễm virut HIV). Phương án khác nữa đề xuất hợp chất như được nêu trong bản mô tả, bao gồm hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, và IIIk, hoặc muối dược dụng của nó, dùng để phòng ngừa và chữa trị sự lây nhiễm virut Retroviridae (ví dụ, sự lây nhiễm virut HIV).

Một phương án đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng để sản xuất thuốc dùng cho bệnh lây nhiễm virut *Retroviridae* (ví dụ, sự

lây nhiễm virut HIV) ở động vật có vú (ví dụ, người). Phương án khác nữa đề xuất hợp chất như được nêu trong bản mô tả, bao gồm hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, và IIIk, hoặc muối dược dụng của nó, để sản xuất thuốc dùng cho bệnh lây nhiễm virut *Retroviridae* (ví dụ, sự lây nhiễm virut HIV) ở động vật có vú (ví dụ, người).

Một phương án đề xuất các quy trình và hợp chất trung gian được bộc lộ trong bản mô tả hữu ích để điều chế hợp chất có công thức I hoặc muối của nó. Một phương án khác nữa đề xuất các quy trình và hợp chất trung gian được bộc lộ trong bản mô tả hữu ích để điều chế các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, và IIIk, hoặc muối của nó.

Các phương án, các mục đích, các dấu hiệu và các ưu điểm khác sẽ được nêu trong phần mô tả chi tiết các phương án thực hiện sau đây, và một phần là sẽ rõ ràng từ phần mô tả, hoặc có thể được biết từ thực tiễn, của sáng chế được yêu cầu bảo hộ. Các mục đích và các ưu điểm này sẽ được hiểu rõ và thu được bằng các quy trình và các chế phẩm được chỉ ra một cách cụ thể trong phần mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Cần phải hiểu rằng phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế nêu trên được xem là phần tóm tắt ngắn gọn và tổng quát một số phương án thực hiện sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả, được đưa ra chỉ nhằm giúp ích và thuận tiện cho người đọc, và không dự định làm giới hạn theo cách bất kỳ phạm vi của sáng chế, như nêu trong các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Cần phải hiểu rằng phần mô tả dưới đây được xem là 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 được minh họa. Các đề mục được đưa ra chỉ để 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 khác bất kỳ.

Định nghĩa

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được dùng ở đây có nghĩa giống như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh

vực kỹ thuật này. Dấu gạch ngang ở phía trước và kết thúc của nhóm hóa học chỉ là nhằm mục đích thuận tiện; nhóm hóa học có thể được mô tả có hoặc không có một hoặc nhiều dấu gạch ngang mà không làm mất đi nghĩa thông thường của chúng. Đường lượn sóng được thể hiện qua đường kẻ trong công thức cấu trúc chỉ điểm gắn của nhóm. Đường gạch ngang chỉ liên kết tùy ý. Tiền tố như "C_{u-v}" hoặc (C_u-C_v) chỉ ra rằng nhóm theo sau có u đến v nguyên tử cacbon. Ví dụ, "C_{1-6}alkyl" chỉ ra rằng nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Trừ khi có quy định khác, trong bản mô tả này, các thuật ngữ và các cụm từ sau được dự định có các nghĩa sau:

Khi sử dụng tên thương mại trong bản mô tả này, chủ đơn dự định bao gồm một cách độc lập sản phẩm có tên thương mại và (các) thành phần thuốc hoạt tính của sản phẩm có tên thương mại này.

"Alkyl" là hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ, nhóm alkyl có thể có 1 đến 8 nguyên tử cacbon (tức là, (C_1-C_8)alkyl) hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là, (C_1-C_6 alkyl) hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon (tức là, (C_1-C_4)alkyl). Các ví dụ về nhóm alkyl thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl (Me, -CH_3), etyl (Et, -CH_2CH_3), 1-propyl (n-Pr, n-propyl, -$CH_2CH_2CH_3$), 2-propyl (i-Pr, i-propyl, -$CH(CH_3)_2$), 1-butyl (n-Bu, n-butyl, -$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metyl-1-propyl (i-Bu, i-butyl, -$CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butyl (s-Bu, s-butyl, -$CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metyl-2-propyl (t-Bu, t-butyl, -$C(CH_3)_3$), 1-pentyl (n-pentyl, -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentyl (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentyl (-$CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-2-butyl (-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-butyl (-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metyl-1-butyl (-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metyl-1-butyl (-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexyl (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexyl (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexyl (-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metyl-2-pentyl (-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-pentyl (-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metyl-2-pentyl (-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metyl-3-pentyl (-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-3-pentyl (-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetyl-2-butyl (-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetyl-2-butyl (-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$, và octyl (-$(CH_2)_7CH_3$).

"Alkenyl" là hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon, sp^2. Ví dụ, nhóm alkenyl có thể có 2 đến 8 nguyên tử cacbon (tức

là, C_2-C_8 alkenyl), hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là, C_2-C_6 alkenyl). Các ví dụ về nhóm alkenyl thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etylen hoặc vinyl (-CH=CH_2), allyl (-CH_2CH=CH_2) và 5-hexenyl (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$CH=CH_2).

"Alkynyl" là hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon, *sp*. Ví dụ, nhóm alkynyl có thể có 2 đến 8 nguyên tử cacbon (tức là, C_2-C_8 alkyn,) hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là, C_2-C_6 alkynyl). Các ví dụ về nhóm alkynyl thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axetylenic (-C≡CH), propargyl (-CH_2C≡CH), và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ flo, clo, brom và iot.

Thuật ngữ "haloalkyl" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ alkyl như được định nghĩa trong bản mô tả, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của alkyl độc lập được thay thế bằng phần tử thế halo. Ví dụ, (C_1-C_6)haloalkyl là (C_1-C_6)alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của (C_1-C_6)alkyl đã được thay thế bằng phần tử thế halo. Các ví dụ về haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flometyl, floclometyl, diflometyl, difloclometyl, triflometyl, 1,1,1, trifloetyl và pentafloetyl.

Thuật ngữ "heteroalkyl" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ alkyl như được định nghĩa trong bản mô tả, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của alkyl được thay thế bằng O, S, hoặc NR^q, (hoặc nếu nguyên tử cacbon được thay thế là cacbon tận cùng có OH, SH hoặc $N(R^q)_2$) trong đó mỗi R^q độc lập là H hoặc (C_1-C_6)alkyl. Ví dụ, (C_1-C_8)heteroalkyl bao gồm heteroalkyl có một đến tám nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (ví dụ, O, S, NR^q, OH, SH hoặc $N(R^q)_2$). Như vậy, ví dụ, C_1 heteroalkyl bao gồm, ví dụ -CH_2-NH_2. Các ví dụ về các heteroalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxymetyl, etoxymetyl, metoxy, 2-hydroxyetyl và N,N'-dimetylpropylamin.

Thuật ngữ "aryl" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ tất cả vòng cacbon thơm đơn hoặc tất cả hệ vòng cacbon được đa ngưng tụ trong đó ít nhất một trong số các vòng là thơm. Ví dụ, theo các phương án nhất định, nhóm aryl có 6 đến 20 nguyên tử cacbon, 6 đến 14 nguyên tử cacbon, hoặc 6 đến 12 nguyên tử cacbon. Aryl bao gồm gốc phenyl. Aryl còn bao gồm các hệ đa vòng ngưng tụ (ví dụ, hệ vòng bao gồm 2, 3 hoặc 4 vòng) có 9 đến 20 nguyên tử cacbon trong đó ít nhất một vòng là thơm và trong

đó vòng kia có thể là thơm hoặc không thơm (tức là, vòng cacbon). Các hệ đa vòng ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm oxo trên phần vòng cacbon bất kỳ của hệ đa vòng ngưng tụ. Các vòng của hệ đa vòng ngưng tụ có thể được nối với nhau thông qua liên kết ngưng tụ, liên kết spiro và liên kết cầu theo yêu cầu về hóa trị. Cần phải hiểu rằng điểm gắn của hệ đa vòng ngưng tụ, như được xác định ở trên, có thể ở vị trí bất kỳ của hệ vòng này bao gồm phần thơm và phần vòng cacbon của vòng. Cũng cần phải hiểu rằng khi viện dẫn đến aryl có số cạnh nhất định (ví dụ, aryl có 6-12 cạnh), khoảng nguyên tử là đối với tổng các nguyên tử trong vòng của aryl. Ví dụ, aryl 6 cạnh sẽ bao gồm phenyl và aryl 10 cạnh sẽ bao gồm naphtyl và 1, 2, 3, 4-tetrahydronaphtyl. Các ví dụ không giới hạn về nhóm aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phenyl, indenyl, naphtyl, 1, 2, 3, 4-tetrahydronaphtyl, antraxenyl, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "heteroaryl" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ vòng đơn thơm có ít nhất một nguyên tử không phải cacbon trong vòng, trong đó nguyên tử này được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ và lưu huỳnh; "heteroaryl" còn bao gồm các hệ đa vòng ngưng tụ có ít nhất một vòng thơm này, các hệ đa vòng ngưng tụ này sẽ được mô tả thêm dưới đây. Như vậy, "heteroaryl" bao gồm đơn vòng thơm có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và khoảng 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ và lưu huỳnh. Các nguyên tử lưu huỳnh và nitơ cũng có thể có mặt ở dạng oxy hóa miễn là vòng là thơm. Hệ vòng heteroaryl minh họa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridyl, pyrimidinyl, oxazolyl hoặc furyl. "Heteroaryl" còn bao gồm các hệ đa vòng ngưng tụ (ví dụ, hệ vòng bao gồm 2, 3 hoặc 4 vòng) trong đó nhóm heteroaryl, như được xác định ở trên, được ngưng tụ với một hoặc nhiều vòng được chọn từ các heteroaryl (để tạo thành, ví dụ, 1,8-naphthyridinyl), các dị vòng, (để tạo thành, ví dụ, 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridinyl), các vòng cacbon (để tạo thành, ví dụ, 5,6,7,8-tetrahydroquinolyl) và các aryl (để tạo thành, ví dụ, indazolyl) để tạo thành hệ đa vòng ngưng tụ. Như vậy, heteroaryl (đơn vòng thơm hoặc hệ đa vòng ngưng tụ) có khoảng 1-20 nguyên tử cacbon và khoảng 1-6 nguyên tử khác loại trong vòng heteroaryl. Các hệ đa vòng ngưng tụ này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm oxo trên phần vòng cacbon hoặc phần dị vòng của vòng ngưng tụ. Các vòng của hệ đa vòng ngưng tụ có thể được nối với nhau thông qua liên kết ngưng tụ, liên kết spiro và liên kết cầu theo yêu cầu về hóa trị. Cần phải hiểu rằng

vòng riêng của hệ đa vòng ngưng tụ có thể được nối theo trật tự bất kỳ với nhau. Cũng cần phải hiểu rằng điểm gắn của hệ đa vòng ngưng tụ (như được xác định ở trên đối với heteroaryl) có thể ở vị trí bất kỳ của hệ đa vòng ngưng tụ bao gồm phần heteroaryl, dị vòng, aryl hoặc vòng cacbon của hệ đa vòng ngưng tụ. Cũng cần phải hiểu rằng điểm gắn đối với hệ đa vòng ngưng tụ heteroaryl hoặc heteroaryl có thể ở nguyên tử thích hợp bất kỳ của heteroaryl hoặc hệ đa vòng ngưng tụ heteroaryl bao gồm nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại (ví dụ, nitơ). Cũng cần hiểu rằng khi viện dẫn đến heteroaryl có số cạnh nhất định (ví dụ, heteroaryl có 5-14 cạnh), khoảng nguyên tử là đối với tổng các nguyên tử trong vòng của heteroaryl và bao gồm nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại. Ví dụ, heteroaryl 5 cạnh sẽ bao gồm thiazolyl và heteroaryl 10 cạnh sẽ bao gồm quinolinyl. Các heteroaryl minh họa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridyl, pyrrolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, thienyl, indolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, furyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, indazolyl, quinoxalyl, quinazolyl, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolinyl benzofuranyl, benzimidazolyl, thianaphtenyl, pyrolo[2,3-b]pyridinyl, quinazolinyl-4(3H)-on, triazolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol và 3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta [1,2-c]pyrazol.

Thuật ngữ "heteroaryl liên kết với C" (heteroaryl liên kết với cacbon) được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ heteroaryl liên kết ở nguyên tử cacbon của heteroaryl với phần còn lại của hợp chất có công thức I (ví dụ, heteroaryl liên kết với C của Z^2 được gắn kết vào vòng A của công thức I qua nguyên tử cacbon của heteroaryl liên kết với C).

Thuật ngữ "heteroxyclyl" hoặc "dị vòng" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ vòng một vòng no hoặc chưa no một phần có ít nhất một nguyên tử không phải cacbon trong vòng, trong đó nguyên tử này được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ và lưu huỳnh; thuật ngữ này còn bao gồm các hệ đa vòng ngưng tụ có ít nhất một vòng no hoặc chưa no một phần, các hệ đa vòng ngưng tụ này được mô tả thêm dưới đây. Như vậy, thuật ngữ này bao gồm vòng một vòng no hoặc chưa no một phần (ví dụ, vòng có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh) có khoảng 1 đến 6 nguyên tử cacbon và khoảng 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ và lưu huỳnh trong vòng. Vòng này có thể được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm oxo và các nguyên tử lưu huỳnh và nitơ cũng có thể có mặt ở dạng đã được oxy hóa của chúng. Các dị vòng

minh họa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, azetidinyl, tetrahydrofuranyl và piperidinyl. Thuật ngữ "dị vòng" còn bao gồm các hệ đa vòng ngưng tụ (ví dụ, hệ vòng bao gồm 2, 3 hoặc 4 vòng) trong đó vòng dị vòng đơn (như được xác định ở trên) có thể được ngưng tụ với một hoặc nhiều nhóm được chọn từ các dị vòng (để tạo thành, ví dụ, 1,8-decahydronapthyridinyl), các vòng cacbon (để tạo thành, ví dụ, decahydroquinolyl) và các aryl để tạo thành hệ đa vòng ngưng tụ. Như vậy, dị vòng (vòng đơn no hoặc vòng đơn no một phần hoặc hệ đa vòng ngưng tụ) có khoảng 2-20 nguyên tử cacbon và 1-6 nguyên tử khác loại trong vòng dị vòng. Các hệ đa vòng ngưng tụ này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm oxo trên phần vòng cacbon hoặc phần dị vòng của đa vòng ngưng tụ. Các vòng của hệ đa vòng ngưng tụ có thể được nối với nhau thông qua liên kết ngưng tụ, liên kết spiro và liên kết cầu theo yêu cầu về hóa trị. Cần phải hiểu rằng các vòng riêng rẽ của hệ đa vòng ngưng tụ có thể được nối theo trật tự bất kỳ với nhau. Cũng cần phải hiểu rằng điểm gắn của hệ đa vòng ngưng tụ (như được xác định ở trên đối với dị vòng) có thể ở vị trí bất kỳ của hệ đa vòng ngưng tụ bao gồm phần dị vòng, aryl và vòng cacbon của vòng này. Cũng cần phải hiểu rằng điểm gắn đối với dị vòng hoặc hệ đa vòng ngưng tụ dị vòng có thể ở nguyên tử thích hợp bất kỳ của dị vòng hoặc hệ đa vòng ngưng tụ dị vòng bao gồm nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại (ví dụ, nitơ). Cũng cần phải hiểu rằng khi viện dẫn đến dị vòng có số cạnh nhất định (ví dụ, dị vòng có 3-14 cạnh), khoảng nguyên tử là đối với tổng các nguyên tử trong vòng của dị vòng và bao gồm nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại. Ví dụ, dị vòng 3 cạnh sẽ bao gồm aziridinyl và dị vòng 10 cạnh sẽ bao gồm 1,2,3,4- tetrahydroquinolyl. Các dị vòng minh họa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, aziridinyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrooxazolyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolyl, benzoxazinyl, dihydrooxazolyl, chromanyl, 1,2-dihydropyridinyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, spiro[xyclopropan-1,1'-isoindolinyl]-3'-on, là oindolinyl-1-on, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl, imidazolidin-2-on và pyrrolidin-2-on.

Thuật ngữ "dị vòng liên kết với C" (dị vòng liên kết với cacbon) được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ "dị vòng mà liên kết ở nguyên tử cacbon của dị vòng với

phần còn lại của hợp chất có công thức I (ví dụ, dị vòng liên kết với C của Z^2 được gắn kết vào vòng A của công thức I qua nguyên tử cacbon của dị vòng liên kết với C).

Thuật ngữ "vòng cacbon" hoặc "carboxyclyl" dùng để chỉ tất cả các đơn vòng cacbon no (tức là, xycloalkyl) hoặc đơn vòng cacbon chưa no một phần (ví dụ, xycloalkenyl, xycloalkadienyl, v.v.) có 3 đến 7 nguyên tử cacbon (tức là, vòng cacbon (C_3-C_7)). Thuật ngữ "vòng cacbon" hoặc "carboxyclyl" còn bao gồm tất cả các hệ đa vòng cacbon ngưng tụ, no và chưa no một phần (ví dụ, hệ vòng bao gồm 2, 3 hoặc 4 vòng cacbon). Do vậy, vòng cacbon bao gồm các vòng cacbon đa vòng như các vòng cacbon hai vòng (ví dụ, các vòng cacbon hai vòng có khoảng 6 đến 12 nguyên tử cacbon như bixyclo[3.1.0]hexan và bixyclo[2.1.1]hexan), và các vòng cacbon đa vòng (ví dụ các vòng cacbon ba vòng và bốn vòng với lên đến khoảng 20 nguyên tử cacbon). Các vòng của hệ đa vòng ngưng tụ có thể được nối với nhau thông qua liên kết ngưng tụ, liên kết spiro và liên kết cầu theo yêu cầu về hóa trị. Ví dụ, các vòng cacbon đa vòng có thể được nối với nhau thông qua nguyên tử cacbon để tạo thành sự nối spiro (ví dụ, spiropentan, spiro[4,5]decan, v.v.), qua hai nguyên tử cacbon liền kề để tạo thành sự nối ngưng tụ (ví dụ, các vòng cacbon như decahydronaphtalen, norsabinan, norcaran) hoặc qua hai nguyên tử cacbon không liền kề để tạo thành sự nối cầu (ví dụ, norbornan, bixyclo[2.2.2]octan, v.v.). "Vòng cacbon" hoặc "carboxyclyl" cũng có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm oxo. Các ví dụ không giới hạn về vòng cacbon một vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, 1-xyclopent-1-enyl, 1-xyclopent-2-enyl, 1-xyclopent-3-enyl, xyclohexyl, 1-xyclohex-1-enyl, 1-xyclohex-2-enyl và 1-xyclohex-3-enyl.

Thuật ngữ "halophenyl" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ phenyl, trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nguyên tử hydro của phenyl độc lập được thay thế bằng phần tử thế halo. Các ví dụ về halophenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flophenyl, 2,3-diclophenyl, 3-brom-4-flophenyl và pentaflophenyl.

Thuật ngữ "haloheteroaryl" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ heteroaryl, trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nguyên tử hydro của heteroaryl độc lập được thay thế bằng phần tử thế halo. Các ví dụ về haloheteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 2-flofuryl, 2,3-diclopyridinyl và 8-clo-3-floquinolinyl.

Thuật ngữ "dị vòng halo" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ dị vòng, trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nguyên tử hydro của dị vòng độc lập được thay thế bằng phần tử thế halo. Các ví dụ về haloheteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 2-flopiperidinyl, 2-clo-3-flopiperazinyl và 3-brompyrolidinyl.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra rằng các phần tử thế và các gốc khác của các hợp chất có công thức I cần được chọn để tạo ra hợp chất có độ ổn định đủ để tạo ra hợp chất hữu ích về mặt dược học mà có thể được phối trộn thành dược phẩm ổn định chấp nhận được. Các hợp chất có công thức I mà có độ ổn định như vậy cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Tương tự, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra rằng các phần tử thế và các gốc khác của các hợp chất được mô tả chi tiết ở đây, bao gồm hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, và IIIk, hoặc muối dược dụng của nó, cần được chọn để tạo ra hợp chất có độ ổn định đủ để tạo ra hợp chất hữu ích về mặt dược học mà có thể được phối trộn thành dược phẩm ổn định chấp nhận được. Các hợp chất như được mô tả chi tiết ở đây mà có độ ổn định như vậy cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ biến đổi "khoảng" được sử dụng liên quan đến lượng bao gồm cả trị số đã nêu và có nghĩa được nêu bởi ngữ cảnh (ví dụ, bao gồm mức độ sai số liên quan đến phép đo lượng cụ thể). Thuật ngữ "khoảng" cũng có thể được thể hiện bằng ký hiệu "~" trong trường hợp thông số hóa học (ví dụ, ~ 50 mg hoặc pH ~ 7).

Thuật ngữ "xử lý" hoặc "điều trị," khi liên quan đến bệnh hoặc tình trạng bệnh lý bao gồm việc ngăn cho bệnh hoặc tình trạng bệnh lý này không xảy ra, ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, làm thuyên giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, và/hoặc làm dịu một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý.

Theo một phương án, "xử lý" hoặc "điều trị," bao gồm một hoặc nhiều mức độ sau: a) ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh lý (ví dụ, làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng do bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, và/hoặc làm giảm thiểu mức độ của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý); b) làm chậm hoặc làm ngừng sự phát triển của một hoặc nhiều triệu chứng có liên quan với bệnh hoặc tình trạng bệnh lý (ví dụ, làm ổn định bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, làm chậm sự xấu đi hoặc sự tiến triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý); và c) làm thuyên giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, ví dụ, làm đẩy lùi các

triệu chứng lâm sàng, làm giảm tình trạng bệnh lý, làm chậm sự tiến triển của bệnh, làm tăng chất lượng sống, và/hoặc kéo dài tuổi thọ.

Các chất đồng phân lập thể

Các định nghĩa và quy ước hóa học lập thể được sử dụng ở đây nhìn chung là theo tài liệu S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; và Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York.

Thuật ngữ "không đối xứng" dùng để chỉ các phân tử có tính chất không xếp chồng của cặp hình ảnh qua gương, trong khi thuật ngữ "đối xứng" dùng để chỉ các phân tử xếp chồng trên cặp hình ảnh qua gương.

Thuật ngữ "các chất đồng phân lập thể" dùng để chỉ các hợp chất có sự cấu thành hóa học giống hệt nhau, nhưng khác nhau về sự xắp sếp của các nguyên tử hoặc nhóm trong không gian.

"Chất đồng phân không đối quang" dùng để chỉ chất đồng phân lập thể có hai hoặc nhiều tâm hoặc trục không đối xứng và các phân tử của chúng không phải là ảnh gương của nhau. Chất đồng phân không đối quang thường có các tính chất lý học khác nhau, ví dụ, điểm nóng chảy, điểm sôi, các đặc tính phổ, và các khả năng phản ứng. Các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang có thể tách ra trong các quy trình phân tích phân giải cao như điện di và sắc ký.

"Các chất đồng phân đối ảnh" dùng để chỉ các chất đồng phân lập thể của hợp chất mà là các ảnh không xếp chồng qua gương của nhau.

Các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả có thể có các tâm không đối xứng, ví dụ, nguyên tử cacbon không đối xứng. Các hợp chất như vậy bao gồm các hỗn hợp raxemic của tất cả các chất đồng phân lập thể, bao gồm các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, và các chất đồng phân atrop. Ngoài ra, các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả bao gồm các chất đồng phân quang học đã được làm giàu hoặc được phân giải ở các nguyên tử bất kỳ hoặc ở tất cả các nguyên tử bất đối xứng, không đối xứng. Tương tự, các chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả còn bao gồm các hỗn hợp raxemic của tất cả các chất đồng phân lập thể, bao gồm các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, và các chất đồng phân atrop

của các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả. Ngoài ra, các hợp chất và các chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả bao gồm các chất đồng phân quang học đã được làm giàu hoặc được phân giải ở các nguyên tử bất kỳ hoặc ở tất cả các nguyên tử bất đối xứng, không đối xứng. Nói cách khác, các tâm không đối xứng rõ ràng từ phần mô tả được đưa ra dưới dạng các chất đồng phân không đối xứng hoặc các hỗn hợp raxemic. Cả hỗn hợp raxemic và hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, cũng như các chất đồng phân quang học riêng rẽ được phân lập hoặc được tổng hợp, hầu như không có các thành phần đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang, tất cả đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Các hỗn hợp raxemic có thể được tách thành các chất đồng phân riêng rẽ, gần như tinh khiết về mặt quang học thông qua các kỹ thuật đã được biết rõ như, ví dụ, tách muối của chất đồng phân không đối quang được tạo ra với các chất phụ gia có hoạt tính quang học, ví dụ, các axit hoặc các bazơ tiếp theo là sự chuyển hóa ngược thành các chất có hoạt tính quang học. Chất đồng phân quang học mong muốn cũng có thể được tổng hợp bằng các phản ứng đặc hiệu lập thể, bắt đầu bằng chất đồng phân lập thể thích hợp của nguyên liệu ban đầu mong muốn.

Sáng chế bao gồm bất kỳ hoặc tất cả các dạng hóa học lập thể, bao gồm các dạng đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang bất kỳ và các chất đồng phân hình học của các hợp chất đã được mô tả, hoặc các hỗn hợp của chúng. Trừ khi hóa học lập thể được chỉ ra một cách rõ ràng trong cấu trúc hoặc tên hóa học, cấu trúc và tên này được dự định bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có, bao gồm các chất đồng phân hình học, của hợp chất được mô tả. Các chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế cũng được dự tính, như chế phẩm của hợp chất gần như tinh khiết, bao gồm dạng hóa học lập thể đặc hiệu, bao gồm chất đồng phân hình học cụ thể của nó. Các chế phẩm chứa hỗn hợp của các hợp chất theo sáng chế theo tỷ lệ bất kỳ cũng được bao gồm bởi sáng chế, bao gồm các hỗn hợp của hai hoặc nhiều dạng hóa học lập thể của hợp chất theo sáng chế theo tỷ lệ bất kỳ, sao cho bao gồm các hỗn hợp dạng raxemic, không phải dạng raxemic, dạng được làm giàu đối ảnh và các hỗn hợp scalemic của hợp chất, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Cần phải hiểu rằng đối với các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả khi liên kết được thể hiện theo kiểu không phải hóa học lập thể (ví dụ, phẳng) nguyên tử mà liên kết được gắn vào nguyên tử đó bao gồm tất cả các khả năng hóa học lập thể có thể có. Cũng cần phải hiểu rằng khi liên kết được thể hiện theo kiểu hóa học lập thể (ví dụ,

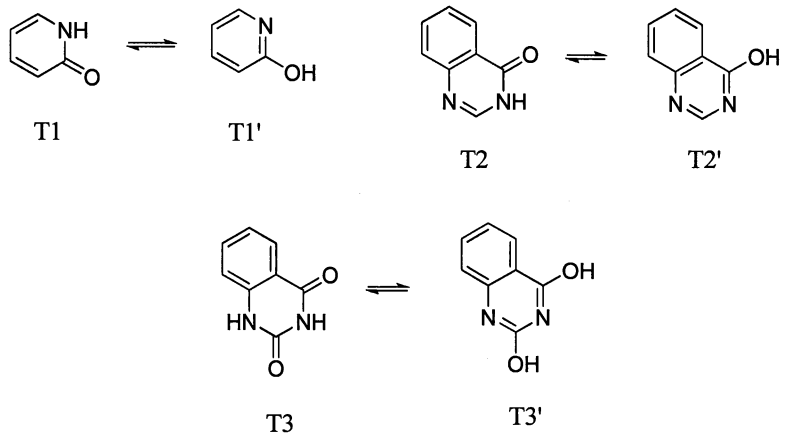
đậm, đậm-hình nêm, gạch ngang hoặc gạch ngang-hình nêm) nguyên tử mà liên kết hóa học lập thể được gắn vào nguyên tử đó có hóa học lập thể như được thể hiện, trừ khi có quy định khác. Do vậy, theo một phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả là lớn hơn 50% chất đồng phân đối ảnh đơn. Theo một phương án khác nữa, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả là ít nhất 80% chất đồng phân đối ảnh đơn. Theo một phương án khác nữa, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả là ít nhất 90% chất đồng phân đối ảnh đơn. Theo một phương án khác nữa, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả là ít nhất 98% chất đồng phân đối ảnh đơn. Theo một phương án khác nữa, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả là ít nhất 99% chất đồng phân đối ảnh đơn. Theo một phương án khác nữa, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả là lớn hơn 50% chất đồng phân không đối quang đơn. Theo một phương án khác nữa, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả là ít nhất 80% chất đồng phân không đối quang đơn. Theo một phương án khác nữa, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả là ít nhất 90% chất đồng phân không đối quang đơn. Theo một phương án khác nữa, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả là ít nhất 98% chất đồng phân không đối quang đơn. Theo một phương án khác nữa, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả là ít nhất 99% chất đồng phân không đối quang đơn.

Do vậy, theo một phương án, chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả là lớn hơn 50% chất đồng phân đối ảnh đơn. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả là ít nhất 80% chất đồng phân đối ảnh đơn. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả là ít nhất 90% chất đồng phân đối ảnh đơn. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả là ít nhất 98% chất đồng phân đối ảnh đơn. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả là ít nhất 99% chất đồng phân đối ảnh đơn. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả là lớn hơn 50% chất đồng phân không đối quang đơn. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả là ít nhất 80% chất đồng phân không đối quang đơn. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả là ít nhất 90% chất đồng phân không đối quang đơn. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả là ít nhất 98% chất đồng phân không đối quang đơn. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả là ít nhất 99% chất đồng phân không đối quang đơn.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả thể hiện hiện tượng đồng phân atrop do sự cản trở không gian ảnh hưởng đến tốc độ quay trục quanh liên kết đơn. Trong các trường hợp nhất định, các chất đồng phân cấu hình tạo ra được quan sát thấy là các thực thể riêng biệt bởi các kỹ thuật đặc trưng như NMR và HPLC. Theo các phương án nhất định, các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. Các ví dụ tổng hợp được đề xuất ở đây ghi lại nơi mà các hỗn hợp của các chất đồng phân atrop đã được quan sát thấy. Tuy nhiên, việc phát hiện các chất đồng phân atrop phụ thuộc vào các yếu tố như nhiệt độ, dung môi, các điều kiện tinh chế, và khung thời gian của kỹ thuật quang phổ. Các số liệu đặc trưng được thể hiện ở đây có thể không thể hiện trạng thái cân bằng phụ thuộc vào các điều kiện tinh chế, phân lập, xử lý, các dung môi được sử dụng, và nhiệt độ.

Các tautome

Các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả cũng có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân tautome trong các trường hợp nhất định. Mặc dù chỉ có một công thức cộng hưởng không định chỗ có thể được mô tả, nhưng tất cả các dạng này đều được dự định trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ, các tautome en-amin có thể tồn tại đối với các hệ purin, pyrimidin, imidazol, guanidin, amidin, và tetrazol và tất cả các dạng tautome có thể của chúng đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ không giới hạn khác nữa bao gồm các tautome keto-enol của các heteroaryl. Các tautome này được minh họa bằng T1/T1', T2/T2' và T3/T3'. Tất cả các dạng tautome này cũng thuộc phạm vi của sáng chế.



Nhóm bảo vệ

"Nhóm bảo vệ" dùng để chỉ gốc của hợp chất mà che hoặc làm biến đổi các đặc tính của nhóm chức hoặc các đặc tính của hợp chất xét theo tổng thể. Nhóm bảo vệ và các phương pháp hóa học để bảo vệ/khử bảo vệ đã được biết rõ trong lĩnh vực. Ví dụ, xem, Protective Group in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Nhóm bảo vệ thường được sử dụng để che khả năng phản ứng của nhóm chức nhất định, để trợ giúp hiệu quả của các phản ứng hóa học mong muốn, ví dụ, tạo ra và phá vỡ các liên kết hóa học theo kiểu trật tự và đã định. Việc bảo vệ nhóm chức của hợp chất làm biến đổi các tính chất lý học khác bên cạnh khả năng phản ứng của nhóm chức được bảo vệ, như tính phân cực, tính ưa béo (tính kỵ nước), và các đặc tính khác mà có thể được xác định bằng các dụng cụ phân tích thông thường. Các hợp chất trung gian được bảo vệ về mặt hóa học bản thân chúng có thể có hoạt tính hoặc không có hoạt tính sinh học.

Các muối và các hydrat

"Muối dược dụng" dùng để chỉ muối của hợp chất chấp nhận được về mặt dược học và có (hoặc có thể được chuyển hóa thành dạng có) hoạt tính dược lý mong muốn của hợp chất gốc. Các muối dược dụng nhìn chung được xem là an toàn và phù hợp để dùng mà không gây ra độc tính, kích thích, dị ứng quá mức, và các đặc tính tương tự, tương ứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro đáng kể. Các ví dụ về " muối dược dụng" của các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả bao gồm các muối thu được 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). Các muối dược dụng của nguyên tử nitơ hoặc nhóm amino bao gồm ví dụ các muối của các axit carboxylic hữu cơ như axit axetic, axit benzoic, axit camphorsulfonic, axit xitric, axit glucoheptonic, axit gluconic, axit lactic, axit fumaric, axit tartric, axit maleic, axit malonic, axit malic, axit mandelic, axit isethionic, axit lactobionic, axit suxinic, axit 2-naphtalensulfonic, axit oleic, axit palmitic, axit propionic, axit stearic, và axit trimetylaxetic; các axit sulfonic hữu cơ, như axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic và axit p-toluensulfonic; và các axit vô cơ, như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và axit sulfamic. Các muối dược dụng của hợp chất chứa nhóm hydroxy bao gồm anion của hợp chất nêu trên 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). Các muối dược dụng còn bao gồm các muối được tạo thành khi có mặt proton axit trong hợp chất gốc được thay thế bằng ion kim loại, ví dụ, ion kim loại kiềm, ion kim loại kiềm thổ, hoặc ion nhôm; hoặc phối hợp với bazơ hữu cơ như dietanolamin, trietanolamin, N-metylglucamin và bazơ tương tự. Còn được bao gồm trong định nghĩa này là các muối amoni và các muối được thế hoặc các muối amoni bậc bốn. Danh sách đại diện không giới hạn của các muối dược dụng có thể được tìm thấy trong S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977), and 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 được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Để sử dụng trị liệu, các muối của các thành phần hoạt tính của các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả thường sẽ là muối dược dụng, tức là, chúng sẽ là các muối thu được từ axit hoặc bazơ có thể chấp nhận về mặt sinh lý. Tuy nhiên, các muối của các axit hoặc các bazơ mà không phải là muối dược dụng cũng có thể được sử dụng, ví dụ, trong việc điều chế hoặc tinh chế hợp chất có công thức I hoặc hợp chất khác nữa được bộc lộ trong bản mô tả. Tất cả các muối, hoặc thu được từ hoặc không thu được từ axit hoặc bazơ có thể chấp nhận về mặt sinh lý, đều thuộc phạm vi của sáng chế.

Các muối kim loại thường được điều chế bằng cách cho hydroxit kim loại phản ứng với hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả. Các ví dụ về các muối kim loại được điều chế theo phương pháp này là các muối chứa Li^+, Na^+, và K^+. Muối kim loại ít hòa tan hơn có thể được kết tủa từ dung dịch của muối tan nhiều hơn bằng cách bổ sung hợp chất kim loại thích hợp.

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

Các phương pháp kết tinh thông thường tạo ra solvat của hợp chất theo sáng chế. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "solvat" dùng để chỉ chất 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 này có thể là nước, trong trường hợp này solvat có thể là hydrat. Theo cách khác, dung môi này có thể là dung môi hữu cơ. Như vậy, các 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 các dạng đã được solvat tương ứng. Hợp chất theo sáng chế có thể là các solvat thực, trong khi trong các trường hợp khác, hợp chất theo sáng chế chỉ có thể giữ được nước ngẫu nhiên hoặc là hỗn hợp của nước cộng với dung môi ngẫu nhiên.

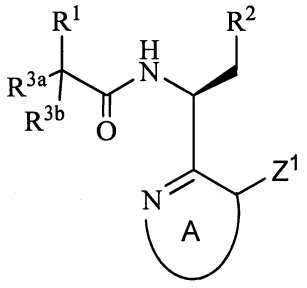
Các chất đồng vị

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng sáng chế này còn bao gồm hợp chất bất kỳ được yêu cầu bảo hộ mà có thể được làm giàu ở nguyên tử bất kỳ hoặc tất cả các nguyên tử lớn hơn tỷ lệ chất đồng vị có trong tự nhiên với một hoặc nhiều chất đồng vị như, nhưng không giới hạn ở, đơ-te-ri (^2H hoặc D). Như một ví dụ không giới hạn, theo các phương án nhất định, nhóm $-CH_3$ được thay thế bằng $-CD_3$.

Các trị số cụ thể được liệt kê dưới đây đối với các gốc, các phần tử thế, và các khoảng trong các phương án thực hiện của sáng chế chỉ để minh họa; không bao gồm các trị số được xác định khác hoặc các trị số khác trong các khoảng đã được xác định đối với các gốc và các phần tử thế.

Các hợp chất có công thức I.

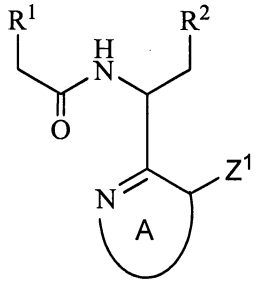
Nhóm cụ thể của các hợp chất có công thức I là các hợp chất có công thức Ia.



Ia

hoặc muối dược dụng của nó.

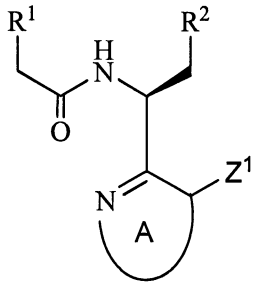
Nhóm cụ thể khác nữa của các hợp chất có công thức I là các hợp chất có công thức Ib.



Ib

hoặc muối dược dụng của nó.

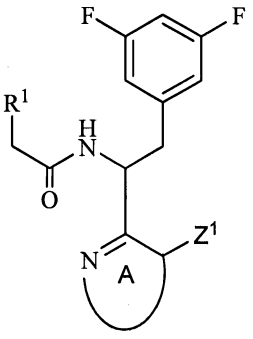
Nhóm cụ thể khác nữa của các hợp chất có công thức I là các hợp chất có công thức Ic.



Ic

hoặc muối dược dụng của nó.

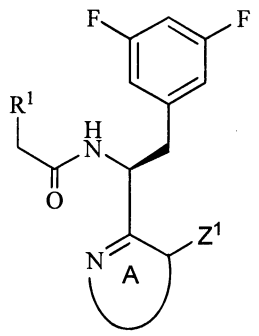
Nhóm cụ thể khác nữa của các hợp chất có công thức I là các hợp chất có công thức Id.



Id

hoặc muối dược dụng của nó.

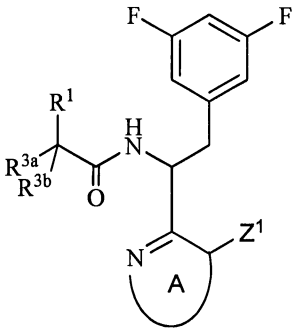
Nhóm cụ thể khác nữa của các hợp chất có công thức I là các hợp chất có công thức Ie.



Ie

hoặc muối dược dụng của nó.

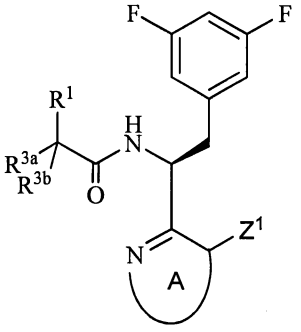
Nhóm cụ thể khác nữa của các hợp chất có công thức I là các hợp chất có công thức If.



If

hoặc muối dược dụng của nó.

Nhóm cụ thể khác nữa của các hợp chất có công thức I là các hợp chất có công thức Ig.



Ig

hoặc muối dược dụng của nó.

Các trị số cụ thể được liệt kê dưới đây là các trị số đối với các hợp chất có công thức I cũng như tất cả các công thức liên quan (ví dụ, các công thức Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If,

Ig). Cần phải hiểu rằng có thể kết hợp hai hoặc nhiều trị số. Như vậy, cần phải hiểu rằng giá trị biến thiên bất kỳ đối với các hợp chất có công thức I có thể được kết hợp với giá trị biến thiên khác bất kỳ đối với các hợp chất có công thức I giống như nếu mỗi và từng sự kết hợp của các giá trị biến thiên được liệt kê cụ thể và riêng biệt. Ví dụ, cần phải hiểu rằng trị số cụ thể bất kỳ của R^1 cụ thể ở đây đối với các hợp chất có công thức I có thể được kết hợp với trị số cụ thể khác bất kỳ đối với một hoặc nhiều giá trị biến thiên A, Z^1, R^2, R^{3a} hoặc R^{3b} giống như nếu mỗi và từng sự kết hợp được liệt kê cụ thể và riêng biệt.

Các trị số cụ thể được nêu đối với các hợp chất có công thức I có thể áp dụng giống như là với các hợp chất có công thức III và tất cả các công thức liên quan (ví dụ, các công thức IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, và IIIk) khi thích hợp. Ví dụ, các trị số cụ thể đối với vòng A của công thức I có thể áp dụng giống với vòng A của công thức III với điều kiện là vòng A của công thức III bao gồm trong phạm vi của nó các trị số cụ thể này. Cũng cần phải hiểu rằng sự kết hợp bất kỳ của các giá trị biến thiên đối với các hợp chất có công thức I có thể áp dụng giống như là với các hợp chất có công thức III và tất cả các công thức liên quan (ví dụ, các công thức IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, và IIIk) khi thích hợp, giống như nếu mỗi và từng sự kết hợp được liệt kê cụ thể và riêng biệt. Ví dụ, các trị số cụ thể đối với vòng A và Z^1 có thể áp dụng giống như là với gốc A-Z^1 của công thức III với điều kiện là phạm vi của gốc A-Z^1 của công thức III bao gồm trị số cụ thể này.

Nhóm cụ thể của các hợp chất có công thức I là các hợp chất trong đó mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập được chọn từ H, halogen, (C_1-C_3)alkyl, và (C_1-C_3)haloalkyl.

Nhóm cụ thể của các hợp chất có công thức I là các hợp chất trong đó mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_3)alkyl, và (C_1-C_3)haloalkyl.

Nhóm cụ thể của các hợp chất có công thức I là các hợp chất trong đó mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập được chọn từ H và (C_1-C_3)alkyl.

Nhóm cụ thể của các hợp chất có công thức I là các hợp chất trong đó mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập được chọn từ H, metyl và etyl.

Nhóm cụ thể của các hợp chất có công thức I là các hợp chất trong đó mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập được chọn từ H và metyl.

Nhóm cụ thể của các hợp chất có công thức I là các hợp chất trong đó R^{3a} là H và R^{3b} là $(C_1$-$C_3)$alkyl.

Nhóm cụ thể của các hợp chất có công thức I là các hợp chất trong đó R^{3a} là H và R^{3b} là metyl hoặc etyl.

Nhóm cụ thể của các hợp chất có công thức I là các hợp chất trong đó R^{3a} là H và R^{3b} là metyl.

Trị số cụ thể đối với R^{3a} và R^{3b} là H.

Trị số cụ thể đối với R^2 là phenyl hoặc heteroaryl một vòng có 5 cạnh, trong đó phenyl hoặc heteroaryl một vòng có 5 cạnh bất kỳ của R^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^5.

Trị số cụ thể đối với R^2 là phenyl hoặc heteroaryl một vòng có 5 cạnh, trong đó phenyl hoặc heteroaryl một vòng có 5 cạnh bất kỳ của R^2 được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^5.

Trị số cụ thể đối với R^2 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^5.

Trị số cụ thể đối với R^2 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^5.

Trị số cụ thể đối với Z^5 là halogen.

Trị số cụ thể đối với Z^5 là flo.

Trị số cụ thể đối với R^2 là 3,5-diflophenyl.

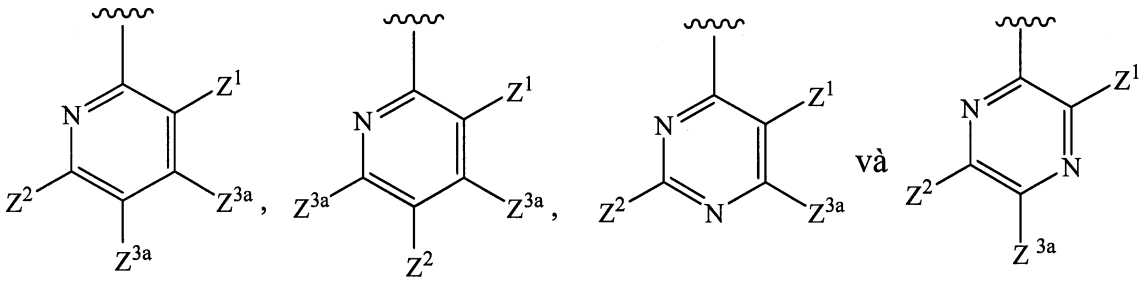
Trị số cụ thể đối với A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl, trong đó pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl bất kỳ của A được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện, một nhóm Z^2 và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1 hoặc 2) nhóm Z^3.

Trị số cụ thể đối với A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl, trong đó pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl bất kỳ của A được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện và một nhóm Z^2.

Trị số cụ thể đối với A là pyridinyl, trong đó pyridinyl bất kỳ của A được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện, một nhóm Z^2, và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1 hoặc 2) nhóm Z^3.

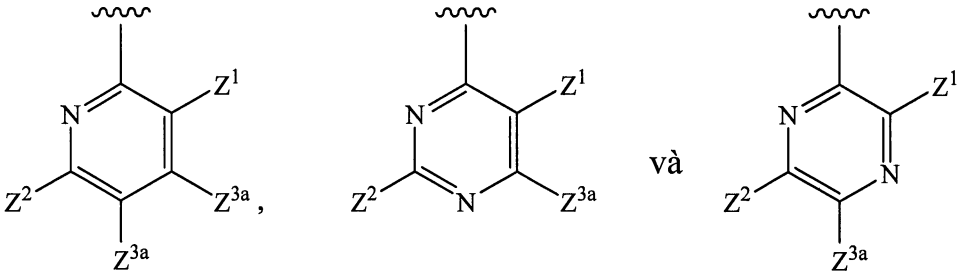
Trị số cụ thể đối với A là pyridinyl, trong đó pyridinyl bất kỳ của A được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện và một nhóm Z^2.

Trị số cụ thể đối với A được chọn từ:



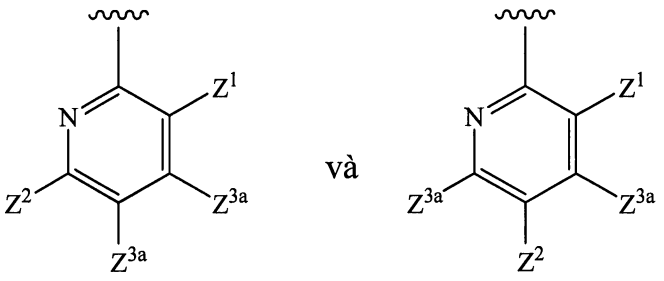
trong đó mỗi Z^{3a} độc lập được chọn từ H và Z^3.

Trị số cụ thể đối với A được chọn từ:



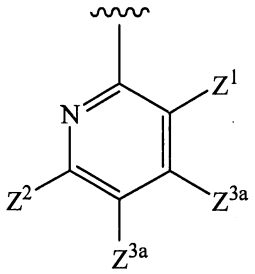
trong đó mỗi Z^{3a} độc lập được chọn từ H và Z^3.

Trị số cụ thể đối với A được chọn từ:



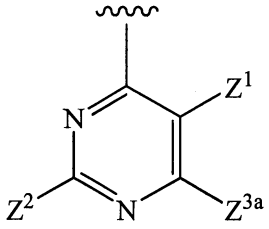
trong đó mỗi Z^{3a} độc lập được chọn từ H và Z^3.

Trị số cụ thể đối với A là:



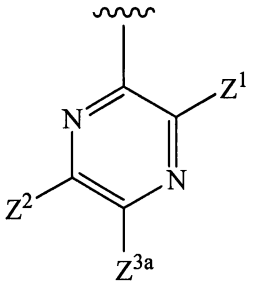
trong đó mỗi Z^{3a} độc lập được chọn từ H và Z^3.

Trị số cụ thể đối với A là:



trong đó mỗi Z^{3a} độc lập được chọn từ H và Z^3.

Trị số cụ thể đối với A là:



trong đó mỗi Z^{3a} độc lập được chọn từ H và Z^3.

Trị số cụ thể đối với Z^{3a} là H.

Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ phenyl, heteroaryl có 5-14 cạnh và dị vòng có 3-14 cạnh, trong đó phenyl, heteroaryl có 5-14 cạnh và dị vòng có 3-14 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ phenyl, heteroaryl có 5-12 cạnh và dị vòng có 3-12 cạnh, trong đó phenyl, heteroaryl có 5-12 cạnh và dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ phenyl, heteroaryl có 5-14 cạnh và dị vòng có 3-14 cạnh, trong đó phenyl, heteroaryl có 5-14 cạnh và dị vòng có 3-14 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a}.

Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ phenyl, heteroaryl có 5-12 cạnh và dị vòng có 3-12 cạnh, trong đó phenyl, heteroaryl có 5-12 cạnh và dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a}.

Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a}.

Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh, trong đó heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh này có 1-11 nguyên tử cacbon và 1-5 nguyên tử khác loại trong hệ vòng, và trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh, trong đó heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh này có 1-11 nguyên tử cacbon và 1-5 nguyên tử khác loại trong hệ vòng này, và trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng

có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a}.

Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh, trong đó heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh này có 4-11 nguyên tử cacbon và 1-3 nguyên tử khác loại trong hệ vòng này, và trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh, trong đó heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh này có 4-11 nguyên tử cacbon và 1-3 nguyên tử khác loại trong hệ vòng này, và trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a}.

Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

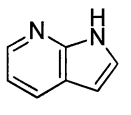
Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a}.

Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh này có 3-9 nguyên tử cacbon và 1-5 nguyên tử khác loại trong hệ vòng này, và trong đó heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

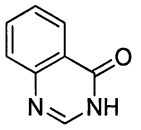
Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh này có 3-9 nguyên tử cacbon và 1-5 nguyên tử khác loại trong hệ vòng, và trong đó heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a}.

Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl, 1-oxoisoindolinyl, 4-oxo-3,4-dihydroquinazolinyl, 3-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-yl, 1H-2-oxo-pyridinyl và 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydorquinazolinyl, trong đó phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl, 1-oxoisoindolinyl, 4-oxo-3,4-dihydroquinazolinyl, 3-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-yl, 1H-2-oxo-pyridinyl và 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydorquinazolinyl bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}. Trị số cụ thể đối với Z^1 là 1H-indazol-7-yl, trong đó Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

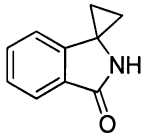
Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl, 1-oxoisoindolinyl, 4-oxo-3,4-dihydroquinazolinyl, 3-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-yl, 1H-2-oxo-pyridinyl và 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydorquinazolinyl như được thể hiện bằng các công thức sau:



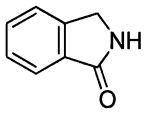
1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyl



4-oxo-3,4-dihydroquinazolinyl

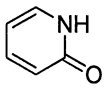


3-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-yl



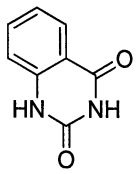
1-oxoisoindolinyl

phenyl



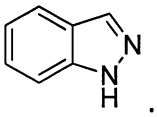
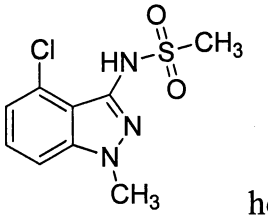
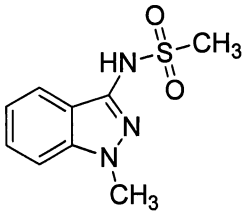
1H-2-oxo-pyridinyl

và



2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolinyl

trong đó phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl, 1-oxoisoindolinyl, 4-oxo-3,4-dihydroquinazolinyl, 3-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-yl, 1H-2-oxo-pyridinyl và 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydorquinazolinyl bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một

hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}. Trị số cụ thể đối với Z^1 là  . Trị số cụ thể đối với Z^1 là  hoặc  .

Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl, 1-oxoisoindolinyl, 3-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-yl, pyridinyl và quinazolinyl, trong đó phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl, 1-oxoisoindolinyl, 3-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-yl, pyridinyl và quinazolinyl bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

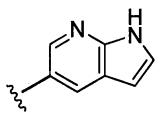
Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl, 1-oxoisoindolinyl, 4-oxo-3,4-dihydroquinazolinyl, 3-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-yl, 1H-2-oxo-pyridinyl và 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydorquinazolinyl, trong đó phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl, 1-oxoisoindolinyl, 4-oxo-3,4-dihydroquinazolinyl, 3-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-yl, 1H-2-oxo-pyridinyl và 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydorquinazolinyl bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a}.

Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl, 1-oxoisoindolinyl, 3-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-yl, pyridinyl và quinazolinyl, trong đó phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl, 1-oxoisoindolinyl, 3-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-yl, pyridinyl và quinazolinyl bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a}.

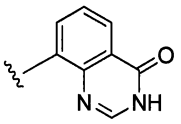
Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1-oxoisoindolin-5-yl, 1-oxoisoindolin-4-yl, 4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-8-yl, 3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-5'-yl, 1H-2-oxo-pyridin-4-yl và 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydorquinazolin-8-yl, trong đó phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1-oxoisoindolin-5-yl, 1-oxoisoindolin-4-yl, 4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-8-yl, 3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-5'-yl, 1H-2-oxo-pyridin-4-yl và 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydorquinazolin-8-yl bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1-oxoisoindolin-5-yl, 1-oxoisoindolin-4-yl, 3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-5'-yl, pyridin-4-yl và quinazolin-8-yl, trong đó phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1-oxoisoindolin-5-yl, 1-oxoisoindolin-4-yl, 3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-5'-yl, pyridin-4-yl và quinazolin-8-yl bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

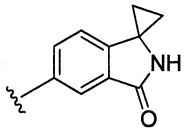
Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1-oxoisoindolin-5-yl, 1-oxoisoindolin-4-yl, 4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-8-yl, 3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-5'-yl, 1H-2-oxo-pyridin-4-yl và 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydorquinazolin-8-yl như được thể hiện bằng các công thức sau:



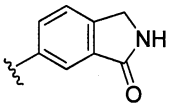
1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl



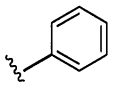
4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-8-yl



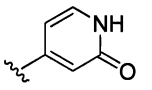
3-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-5-yl



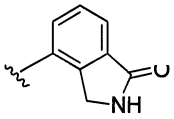
1-oxoisoindolin-6-yl



phenyl

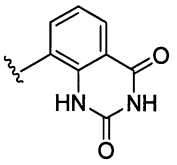


1H-2-oxo-pyridin-4-yl

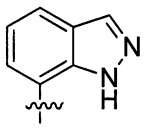


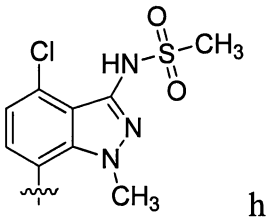
1-oxoisoindolin-4-yl

và

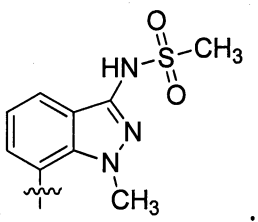


2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-8-yl

trong đó phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1-oxoisoindolin-5-yl, 1-oxoisoindolin-4-yl, 4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-8-yl, 3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-5'-yl, 1H-2-oxo-pyridin-4-yl và 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydorquinazolin-8-yl bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}. Trị số cụ thể đối với Z^1 là  . Trị số cụ thể đối với Z^1 là



hoặc



.

Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1-oxoisoindolin-5-yl, 1-oxoisoindolin-4-yl, 4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-8-yl, 3'-

oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-5'-yl, 1H-2-oxo-pyridin-4-yl và 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydorquinazolin-8-yl, trong đó phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1-oxoisoindolin-5-yl, 1-oxoisoindolin-4-yl, 4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-8-yl, 3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-5'-yl, 1H-2-oxo-pyridin-4-yl và 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydorquinazolin-8-yl bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a}.

Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1-oxoisoindolin-5-yl, 1-oxoisoindolin-4-yl, 3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-5'-yl, pyridin-4-yl và quinazolin-8-yl, trong đó phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1-oxoisoindolin-5-yl, 1-oxoisoindolin-4-yl, 3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-5'-yl, pyridin-4-yl và quinazolin-8-yl bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a}.

Nhóm cụ thể của các hợp chất có công thức I là các hợp chất trong đó Z^1 không được thế bằng nhóm Z^{1b}.

Trị số cụ thể đối với mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ halogen, $-OR^{n1}$ và $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$.

Trị số cụ thể đối với mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ halogen và $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$.

Trị số cụ thể đối với mỗi R^{n1}, R^{q1} và R^{r1} là H.

Trị số cụ thể đối với mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ halogen, -OH và $-C(O)NH_2$.

Trị số cụ thể đối với mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ flo, -OH và $-C(O)NH_2$.

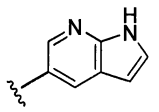
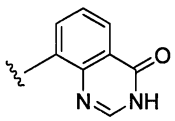
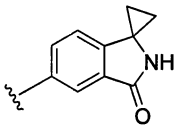
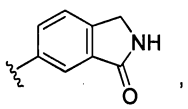
Trị số cụ thể đối với R_{q1} và R_{r1} là H.

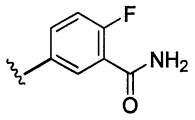
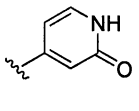
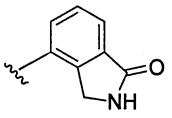
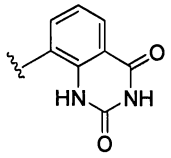
Trị số cụ thể đối với mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ halogen và $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$.

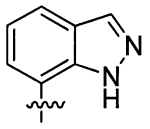
Trị số cụ thể đối với mỗi Z^{1b} là $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau.

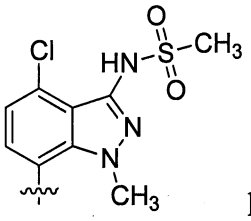
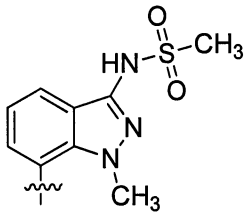
Theo các phương án nhất định, mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ halogen và $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ và mỗi Z^{1b} là $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Trị số cụ thể đối với Z^1 được chọn từ:


,

,

,

,


,

,

và

.

Trị số cụ thể đối với Z^1 là  . Trị số cụ thể đối với Z^1 là


hoặc

.

Trị số cụ thể đối với Z^2 được chọn từ (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh và -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh và dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2c}.

Trị số cụ thể đối với Z^2 được chọn từ (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh và -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh và dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2c}.

Trị số cụ thể đối với Z^2 được chọn từ (C_2-C_8)alkynyl, phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh và -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế

bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2c}.

Trị số cụ thể đối với Z^2 được chọn từ (C_2-C_8)alkynyl, phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh và -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2c}.

Trị số cụ thể đối với Z^2 được chọn từ (C_2-C_8)alkynyl, phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh và -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh này có 1-9 nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại trong hệ vòng, và trong đó phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, và dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2c}.

Trị số cụ thể đối với Z^2 được chọn từ (C_2-C_8)alkynyl, phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh và -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh này có 1-9 nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại trong hệ vòng này, và trong đó phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, và dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2c}.

Trị số cụ thể đối với Z^2 được chọn từ 4-metylpentynyl, phenyl, pyridinyl, 1H-2-oxo-pyridinyl, triazolyl, 1-oxoisoindolinyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl và -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó phenyl, pyridinyl, 1H-2-oxo-pyridinyl, triazolyl, 1-oxoisoindolinyl và 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó 4-metylpentynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2c}.

Trị số cụ thể đối với Z^2 được chọn từ 4-metylpentynyl, phenyl, pyridinyl, 1H-2-oxo-pyridinyl, triazolyl, 1-oxoisoindolinyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl và -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó phenyl, pyridinyl, 2-oxopyridinyl, triazolyl, 1-oxoisoindolinyl và 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2c}, và trong đó 4-metylpentynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2c}.

Trị số cụ thể đối với Z^2 được chọn từ 4-metylpentyn-1-yl, phenyl, pyridin-4-yl, 1H-2-oxo-pyridin-2-yl, triazol-4-yl, 1-oxoisoindolin-6-yl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl và -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó phenyl, pyridin-4-yl, 1H-2-oxo-pyridin-2-yl, triazol-4-yl, 1-oxoisoindolin-6-yl và 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó 4-metylpentyn-1-yl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2c}.

Trị số cụ thể đối với Z^2 được chọn từ 4-metylpentyn-1-yl, phenyl, pyridin-4-yl, 1H-2-oxo-pyridin-2-yl, triazol-4-yl, 1-oxoisoindolin-6-yl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl và -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó phenyl, pyridin-4-yl, 1H-2-oxo-pyridin-2-yl, triazol-4-yl, 1-oxoisoindolin-6-yl và 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2c}, và trong đó 4-metylpentyn-1-yl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2c}.

Nhóm cụ thể của các hợp chất có công thức I là các hợp chất trong đó mỗi Z^2 không được thế bằng nhóm Z^{2b}.

Nhóm cụ thể của các hợp chất có công thức I là các hợp chất trong đó mỗi Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2c}.

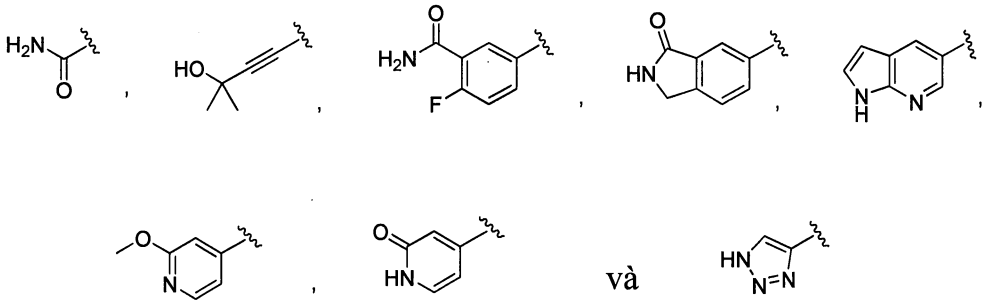
Trị số cụ thể đối với mỗi Z^{2c} độc lập được chọn từ halogen, $-OR_{n4}$ và $-C(O)NR_{q4}R_{r4}$.

Nhóm cụ thể của các hợp chất có công thức I là các hợp chất trong đó R^{n4} là H hoặc metyl, và mỗi R^{q4} và R^{r4} là H.

Trị số cụ thể đối với R^{n4} là H hoặc metyl.

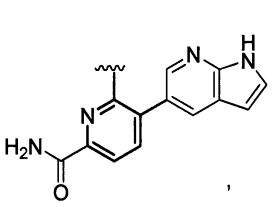
Trị số cụ thể đối với mỗi R^{q4} và R^{r4} là H.

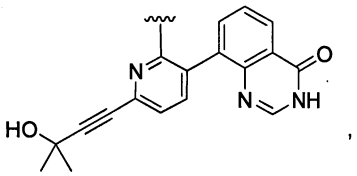
Trị số cụ thể đối với Z^2 được chọn từ:

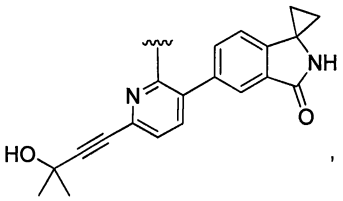


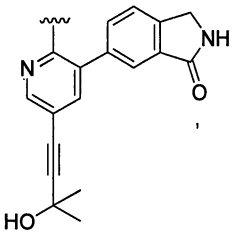
và

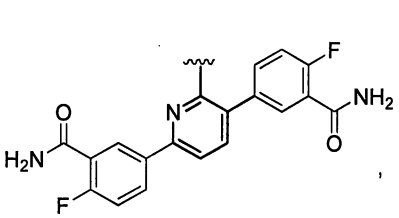
Trị số cụ thể đối với A-Z^1 được chọn từ:

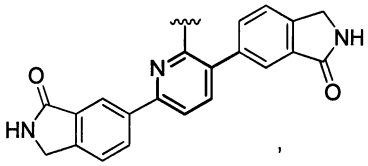


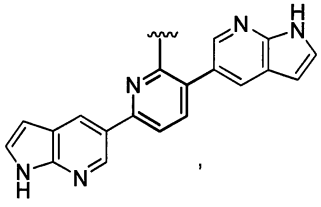


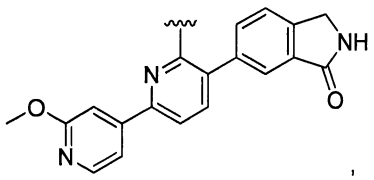
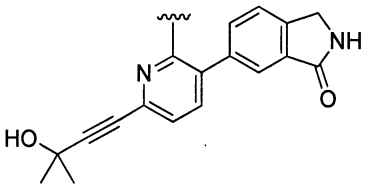
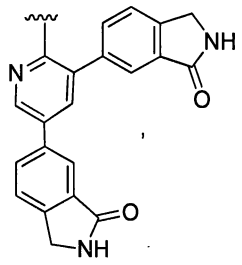
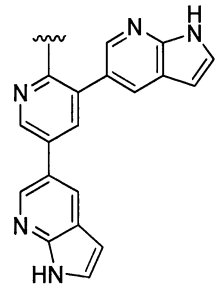
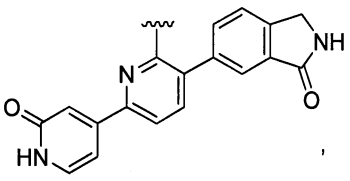
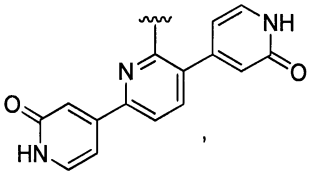
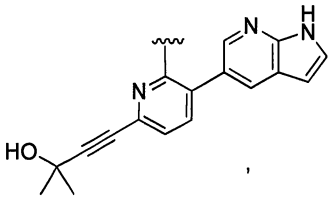
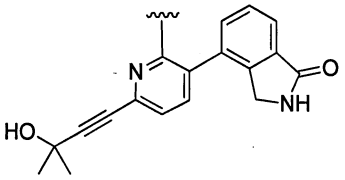
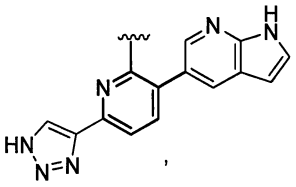
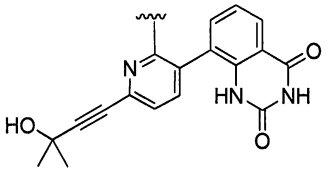
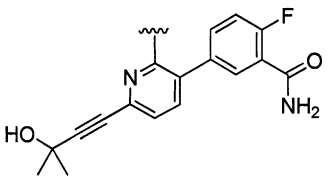




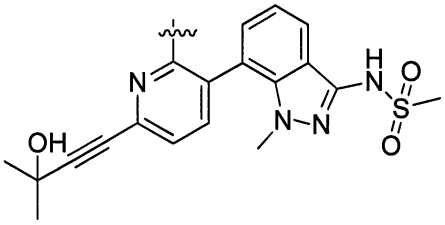
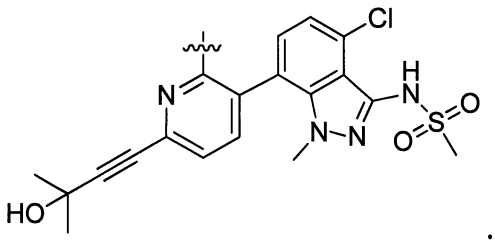







,

,

,

,

,

,

,

,

,

và

.

Trị số cụ thể đối với A-Z^1 được chọn từ:


và

.

Trị số cụ thể đối với R^1 là heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó heteroaryl có 5-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4, hoặc 5) nhóm Z^4.

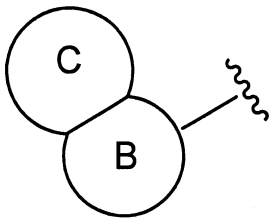
Trị số cụ thể đối với R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng

có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4, hoặc 5) nhóm Z^4.

Trị số cụ thể đối với R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh này có 4-10 nguyên tử cacbon và 1-5 nguyên tử khác loại trong hệ vòng này, và trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4, hoặc 5) nhóm Z^4.

Trị số cụ thể đối với R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh này chứa ít nhất một vòng chưa no một phần, và trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4.

Trị số cụ thể đối với R^1 có công thức IIa sau:



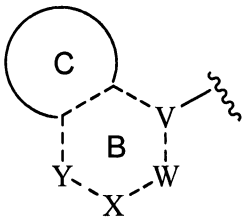
IIa

trong đó:

C cùng với hai nguyên tử cacbon của vòng B mà nó gắn vào tạo thành vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-8 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 5-8 cạnh, trong đó vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-8 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 5-8 cạnh bất kỳ của C tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4; và

B là heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, trong đó B tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hoặc (ví dụ 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4.

Trị số cụ thể đối với R^1 có công thức IIb sau:



IIb

trong đó:

C cùng với hai nguyên tử cacbon của vòng B mà nó gắn vào tạo thành vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-8 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 5-8 cạnh, trong đó vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-8 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 5-8 cạnh bất kỳ của C tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4; và

B là heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ;

V là C hoặc N;

W là CZ^{4c}, NZ^{4c} hoặc N;

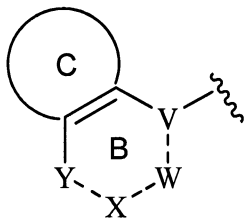
X là CZ^{4c}, NZ^{4c} hoặc N;

Y là CZ^{4c}, N hoặc không có mặt;

liên kết dạng nét đứt được chọn từ liên kết đơn và liên kết đôi, trong đó liên kết dạng nét đứt, V, W, X và Y được chọn sao cho heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh B là thơm; và

mỗi Z^{4c} độc lập được chọn từ H hoặc Z^4.

Trị số cụ thể đối với R^1 có công thức IIc sau:



IIc

trong đó:

C cùng với hai nguyên tử cacbon của vòng B mà nó gắn vào tạo thành vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-8 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 5-8 cạnh, trong đó vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-8 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 5-8 cạnh bất kỳ của C tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4; và

B là heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ;

V là C hoặc N;

W là CZ^{4c} hoặc N;

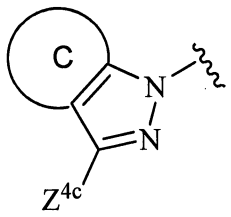
X là CZ^{4c}, NZ^{4c} hoặc N;

Y là CZ^{4c}, N hoặc không có mặt;

liên kết dạng nét đứt được chọn từ liên kết đơn và liên kết đôi, trong đó liên kết dạng nét đứt, V, W, X và Y được chọn sao cho heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh B là thơm; và

mỗi Z^{4c} độc lập được chọn từ H hoặc Z^4.

Trị số cụ thể đối với R^1 có công thức IId sau:



IId

trong đó:

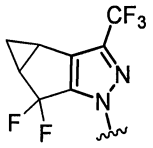
C cùng với hai nguyên tử cacbon mà nó gắn vào tạo thành vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-9 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 5-9 cạnh, trong đó vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-9 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 5-9 cạnh bất kỳ của C tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4; và

mỗi Z^{4c} độc lập được chọn từ H hoặc Z^4.

Trị số cụ thể đối với mỗi Z^4 độc lập được chọn từ (C_1-C_6)alkyl và halogen, trong đó (C_1-C_6)alkyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4, hoặc 5) halogen.

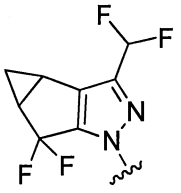
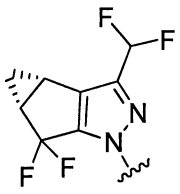
Trị số cụ thể đối với mỗi Z^4 độc lập được chọn từ flo, triflometyl và diflometyl.

Trị số cụ thể đối với R^1 được chọn từ:


và

Trị số cụ thể đối với R^1 được chọn từ:

và

Trị số cụ thể đối với R^1 là  . Trị số cụ thể đối với R^1 là  .

Trị số cụ thể đối với R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh này có 4-9 nguyên tử cacbon và 1-5 nguyên tử khác loại trong hệ vòng này, và trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4.

Trị số cụ thể đối với R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh này có 6-9 nguyên tử cacbon và 1-3 nguyên tử khác loại trong hệ vòng này, và trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4.

Trị số cụ thể đối với R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh này có 6-9 nguyên tử cacbon và 1-3 nguyên tử khác loại trong hệ vòng này, và trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4.

Trị số cụ thể đối với R^1 được chọn từ indolyl và 4,5,6,7-tetrahydro-indazolyl, trong đó indolyl và 4,5,6,7-tetrahydro-indazolyl bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4.

Trị số cụ thể đối với R^1 được chọn từ indolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-indazolyl, 3b,4,4a,5-tetrahydro-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol và 1,4,5,5a,6,6a-hexahydroxyclopropa[g]indazol, trong đó indolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-indazolyl, 3b,4,4a,5-tetrahydro-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol và 1,4,5,5a,6,6a-hexahydroxyclopropa[g]indazol bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4.

Trị số cụ thể đối với R^1 được chọn từ indol-3-yl và 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl, trong đó indol-3-yl và 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4.

Trị số cụ thể đối với R^1 được chọn từ indol-3-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl, 3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl và 1,4,5,5a,6,6a-hexahydroxyclopropa[g]indazol-1-yl, trong đó indol-3-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl, 3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl và 1,4,5,5a,6,6a-hexahydroxyclo propa[g]indazol-1-yl bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4.

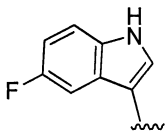
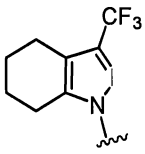
Trị số cụ thể đối với mỗi Z^4 độc lập được chọn từ $(C_1\text{-}C_6)$alkyl và halogen, trong đó $(C_1\text{-}C_6)$alkyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) halogen.

Trị số cụ thể đối với mỗi Z^4 độc lập được chọn từ (C_1-C_6)alkyl, -CN và halogen, trong đó (C_1-C_6)alkyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) halogen.

Trị số cụ thể đối với mỗi Z^4 độc lập được chọn từ flo, triflometyl và diflometyl.

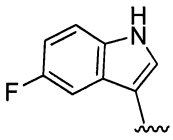
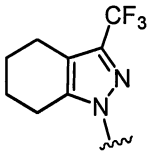
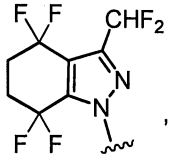
Trị số cụ thể đối với mỗi Z^4 độc lập được chọn từ flo, triflometyl, -CN và diflometyl.

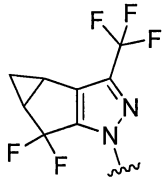
Trị số cụ thể đối với R^1 được chọn từ:

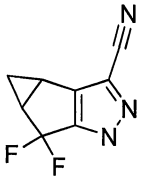

,

và

.

Trị số cụ thể đối với R^1 được chọn từ:

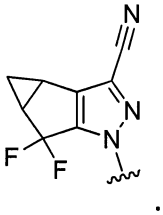

,

,

,

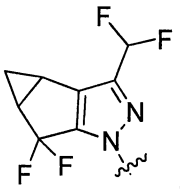
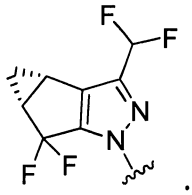

,

và

.

Trị số cụ thể đối với R^1 được chọn từ:

,

và

.

Trị số cụ thể đối với R^1 là  . Trị số cụ thể đối với R^1 là  .

Theo một phương án của công thức I, A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl; và R^1 là heteroaryl có 5-12 cạnh, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl; và R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl; R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4; và mỗi Z^4 độc lập là flo, triflometyl, hoặc diflometyl.

Theo một phương án của công thức I, A là pyridinyl; và R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4.

Theo một phương án của công thức I, A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl; và R^2 là 3,5-diflophenyl. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl; và R^2 là 3,5-diflophenyl. Theo một phương án khác nữa, A là pyrimidinyl; và R^2 là 3,5-diflophenyl. Theo một phương án khác nữa, A là pyrazinyl; và R^2 là 3,5-diflophenyl. Theo một phương án khác nữa, A là pyridazinyl; và R^2 là 3,5-diflophenyl.

Theo một phương án của công thức I, A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl; và Z^1 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị

vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl; và Z^1 là phenyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl; và Z^1 là heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, trong đó heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl; và Z^1 là dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}.

Theo một phương án của công thức I, A là pyridinyl; và Z^1 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl; và Z^1 là phenyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl; và Z^1 là heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, trong đó heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl; và Z^1 là dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}.

Theo một phương án của công thức I, A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl; và Z^2 là $(C_2$-$C_8)$alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, hoặc $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó $(C_2$-$C_8)$alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl; và Z^2 là $(C_2$-$C_8)$alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, hoặc

-C(O)NR^{q3}R^{r3}, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó bất kỳ (C_2-C_8)alkynyl của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}. Theo một phương án khác nữa, A là pyrimidinyl; và Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, hoặc -C(O)NR^{q3}R^{r3}, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}. Theo một phương án khác nữa, A là pyrazinyl; và Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, hoặc -C(O)NR^{q3}R^{r3}, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}. Theo một phương án khác nữa, A là pyridazinyl; và Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, hoặc -C(O)NR^{q3}R^{r3}, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}.

Theo một phương án của công thức I, A là pyridinyl được thế bằng một gốc Z^1, một gốc Z^2 và không (zero) gốc Z^3; và Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl hoặc aryl, Z^2 này có thể tùy ý được thế như được đưa ra theo công thức I. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl được thế bằng một gốc Z^1, một gốc Z^2 và không (zero) gốc Z^3; và Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl, Z^2 này có thể tùy ý được thế như được đưa ra theo công thức I. Theo một phương án cụ thể A là pyridinyl được thế bằng một gốc Z^1, một gốc Z^2 ở vị trí alpha so với nguyên tử nitơ của vòng pyridinyl, và không (zero) gốc Z^3, trong đó Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl, Z^2 này có thể tùy ý được thế như được đưa ra theo công thức III.

Theo một phương án của công thức I, R^1 là heteroaryl có 5-12 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau; và Z^1 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó phenyl, heteroaryl một

vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}. Theo một phương án khác nữa, R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4; và Z^1 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}.

Theo một phương án của công thức I, R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4; và Z^1 là heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh trong đó heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}.

Theo một phương án của công thức I, R^1 là heteroaryl có 5-12 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau; và Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, hoặc -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}. Theo một phương án khác nữa, R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4; và Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, hoặc -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}.

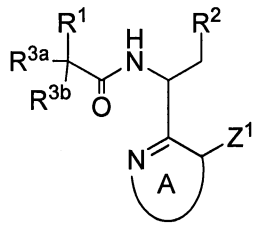
Theo một phương án của công thức I, Z^1 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}; và Z^2 là $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, hoặc $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}.

Theo một phương án của công thức I, Z^1 là heteroaryl hai vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}; và Z^2 là $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}.

Theo một phương án của công thức I, R^1 là heteroaryl có 5-12 cạnh; Z^1 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}; và Z^2 là $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, hoặc $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}.

Các hợp chất có công thức III.

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức III:



III

trong đó:

A là heteroaryl một vòng có 6 cạnh có một hoặc hai nguyên tử nitơ, trong đó heteroaryl một vòng có 6 cạnh này được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện, một nhóm Z^2, và tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm Z^3, trong đó các nhóm Z^3 là giống nhau hoặc khác nhau;

R^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, trong đó các nhóm Z^4 là giống nhau hoặc khác nhau;

R^2 là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen, trong đó các halogen này là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập là H hoặc $(C_1$-$C_3)$alkyl;

Z^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}, trong đó nhóm Z^{1a} và Z^{1b} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1a} độc lập là vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, heteroaryl có 5-12 cạnh, dị vòng có 3-12 cạnh, halogen, -CN, $-OR^{n1}$, $-OC(O)R^{p1}$, $-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$, $-SR^{n1}$, $-S(O)R^{p1}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p1}$, $-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}COR^{p1}$, $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$, $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-C(O)R^{n1}$, $-C(O)OR^{n1}$, $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$ và $-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$, trong đó vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, heteroaryl có 5-12 cạnh và dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^{1a} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1b} độc lập là $(C_1$-$C_8)$alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen, trong đó các halogen này là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1c} độc lập là halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-C(O)NR^{q2}R^{r2}$, hoặc $(C_1$-$C_8)$heteroalkyl;

mỗi Z^{1d} độc lập là $(C_1$-$C_8)$alkyl hoặc $(C_1$-$C_8)$haloalkyl;

mỗi R^{n1} độc lập là H, $(C_1$-$C_8)$alkyl, vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, dị vòng có 3-7

cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó $(C_1\text{-}C_8)$alkyl bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c}, trong đó các nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{p1} độc lập là $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$, dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$, dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó $(C_1\text{-}C_8)$alkyl bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c}, trong đó các nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{q1} và R^{r1} độc lập là H, $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$, dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$, dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó $(C_1\text{-}C_8)$alkyl bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c}, trong đó các nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc R^{q1} và R^{r1} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh, trong đó dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{q2} và R^{r2} độc lập là H, $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$, hoặc R^{q2} và R^{r2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh;

Z^2 là $(C_2\text{-}C_8)$alkenyl, $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, $-C(O)R^{n3}$, hoặc $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, trong đó nhóm Z^{2b} và Z^{2c} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó $(C_2\text{-}C_8)$alkenyl hoặc $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{2c}, trong đó các nhóm Z^{2c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{n3} độc lập là H hoặc $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

mỗi R^{q3} và R^{r3} độc lập là H hoặc $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

mỗi Z^{2b} độc lập là oxo, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl, hoặc $(C_1$-$C_4)$haloalkyl;

mỗi Z^{2c} độc lập là oxo, halogen, -CN, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$, hoặc $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

mỗi R^{n4} độc lập là H, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, hoặc $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl;

mỗi R^{p4} độc lập là $(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, hoặc $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl;

mỗi R^{q4} và R^{r4} độc lập là H, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, hoặc $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl;

mỗi Z^3 độc lập là $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl hoặc halogen;

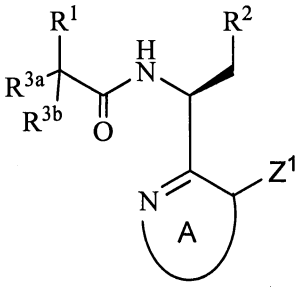
mỗi Z^4 độc lập là oxo, $(C_1$-$C_8)$alkyl, vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, halogen, -CN, $-OR^{n5}$, $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$, hoặc $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, trong đó vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$ hoặc $(C_1$-$C_8)$alkyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{4a}, trong đó nhóm Z^{4a} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{4a} độc lập là halogen, -CN, hoặc $-OR^{n6}$; và

mỗi R^{n5}, R^{p5}, R^{q5}, R^{r5}, và R^{n6} độc lập là H hoặc $(C_1$-$C_4)$alkyl;

hoặc muối dược dụng của nó.

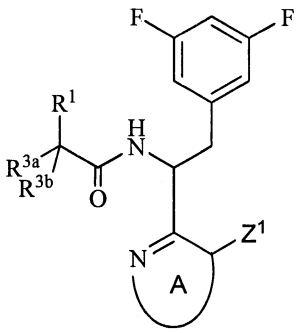
Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức III là hợp chất có công thức IIIa.



IIIa

hoặc muối dược dụng của nó.

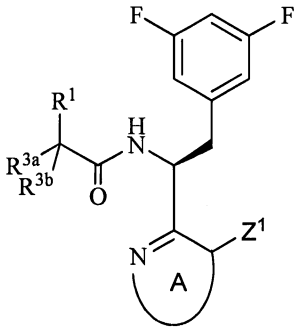
Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức III là hợp chất có công thức IIIb.



IIIb

hoặc muối dược dụng của nó.

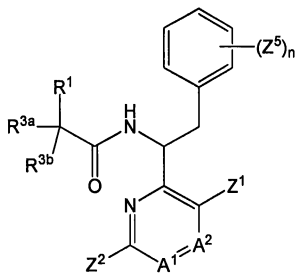
Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức III là hợp chất có công thức IIIc.



IIIc

hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức IIId:



IIId

trong đó:

A^1 là CH, C-Z^3, hoặc nitơ;

A^2 là CH hoặc nitơ;

R^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, trong đó các nhóm Z^4 là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập là H hoặc $(C_1\text{-}C_3)$alkyl;

Z^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}, trong đó nhóm Z^{1a} và Z^{1b} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1a} độc lập là vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$, heteroaryl có 5-12 cạnh, dị vòng có 3-12 cạnh, halogen, -CN, $-OR^{n1}$, $-OC(O)R^{p1}$, $-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$, $-SR^{n1}$, $-S(O)R^{p1}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p1}$, $-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}COR^{p1}$, $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$, $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-C(O)R^{n1}$, $-C(O)OR^{n1}$, $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$ và $-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$, trong đó vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$, heteroaryl có 5-12 cạnh và dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^{1a} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1b} độc lập là $(C_1\text{-}C_8)$alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen, trong đó các halogen này là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1c} độc lập là halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-C(O)NR^{q2}R^{r2}$, hoặc $(C_1\text{-}C_8)$heteroalkyl;

mỗi Z^{1d} độc lập là $(C_1\text{-}C_8)$alkyl hoặc $(C_1\text{-}C_8)$haloalkyl;

mỗi R^{n1} độc lập là H, $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$, dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$, dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó $(C_1\text{-}C_8)$alkyl bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c}, trong đó các nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{p1} độc lập là $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$, dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$, dị vòng có 3-7

cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_1-C_8)alkyl bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c}, trong đó các nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{q1} và R^{r1} độc lập là H, (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_1-C_8)alkyl bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c}, trong đó các nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc R^{q1} và R^{r1} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh, trong đó dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó các nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{q2} và R^{r2} độc lập là H, (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), hoặc R^{q2} và R^{r2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh;

Z^2 là (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, -C(O)R^{n3}, hoặc -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, trong đó nhóm Z^{2b} và Z^{2c} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_2-C_8)alkenyl hoặc (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{2c}, trong đó các nhóm Z^{2c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{n3} độc lập là H hoặc (C_1-C_4)alkyl;

mỗi R^{q3} và R^{r3} độc lập là H hoặc (C_1-C_4)alkyl;

mỗi Z^{2b} độc lập là oxo, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)heteroalkyl hoặc (C_1-C_4)haloalkyl;

mỗi Z^{2c} độc lập là oxo, halogen, -CN, -OR^{n4}, -OC(O)R^{p4}, -OC(O)$NR^{q4}R^{r4}$, -SR^{n4}, -S(O)R^{p4}, -$S(O)_2OH$, -$S(O)_2R^{p4}$, -$S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, -$NR^{q4}R^{r4}$, -$NR^{n4}COR^{p4}$, -$NR^{n4}CO_2R^{p4}$, -$NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, -$NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, -$NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, -$NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, -$NO_2$, -C(O)$R^{n4}$, -C(O)$OR^{n4}$, hoặc -C(O)$NR^{q4}R^{r4}$;

mỗi R^{n4} độc lập là H, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, hoặc (C_1-C_4)heteroalkyl;

mỗi R^{p4} độc lập là $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkyl, hoặc $(C_1\text{-}C_4)$heteroalkyl;

mỗi R^{q4} và R^{r4} độc lập là H, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkyl, hoặc $(C_1\text{-}C_4)$heteroalkyl;

mỗi Z^3 độc lập là $(C_1\text{-}C_4)$heteroalkyl;

mỗi Z^4 độc lập là oxo, $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$, halogen, -CN, $-OR^{n5}$, $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$, hoặc $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, trong đó vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$ hoặc $(C_1\text{-}C_8)$alkyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{4a}, trong đó các nhóm Z^{4a} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{4a} độc lập là halogen, -CN, hoặc $-OR^{n6}$;

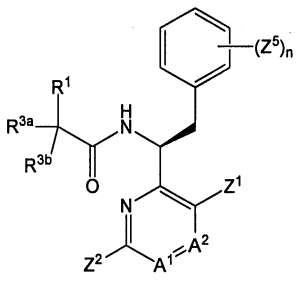
mỗi R^{n5}, R^{p5}, R^{q5}, R^{r5}, và R^{n6} độc lập là H hoặc $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

mỗi Z^5 độc lập là halogen, trong đó các halogen này có thể giống nhau hoặc khác nhau; và

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

hoặc muối dược dụng của nó.

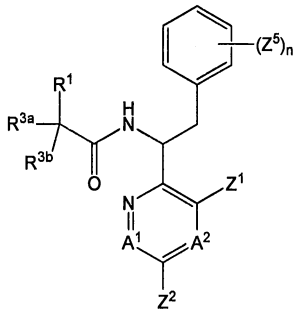
Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức IIId là hợp chất có công thức IIIe.



IIIe

hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức IIIf:



IIIf

trong đó:

A^1 là CH, C-Z^3, hoặc nitơ;

A^2 là CH hoặc nitơ;

R^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, trong đó nhóm Z^4 là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập là H hoặc $(C_1$-$C_3)$alkyl;

Z^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}, trong đó nhóm Z^{1a} và Z^{1b} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1a} độc lập là vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, heteroaryl có 5-12 cạnh, dị vòng có 3-12 cạnh, halogen, -CN, -OR^{n1}, -$OC(O)R^{p1}$, -$OC(O)NR^{q1}R^{r1}$, -SR^{n1}, -$S(O)R^{p1}$, -$S(O)_2OH$, -$S(O)_2R^{p1}$, -$S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{n1}COR^{p1}$, -$NR^{n1}CO_2R^{p1}$, -$NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, -$NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$, -$NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, -$C(O)R^{n1}$, -$C(O)OR^{n1}$, -$C(O)NR^{q1}R^{r1}$ và -$S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$, trong đó vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, heteroaryl có 5-12 cạnh và dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^{1a} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1b} độc lập là $(C_1$-$C_8)$alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen, trong đó các halogen này là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1c} độc lập là halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-C(O)NR^{q2}R^{r2}$, hoặc (C_1-C_8)heteroalkyl;

mỗi Z^{1d} độc lập là (C_1-C_8)alkyl hoặc (C_1-C_8)haloalkyl;

mỗi R^{n1} độc lập là H, (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_1-C_8)alkyl bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c}, trong đó các nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{p1} độc lập là (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_1-C_8)alkyl bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c}, trong đó nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{q1} và R^{r1} độc lập là H, (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_1-C_8)alkyl bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c}, trong đó các nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc R^{q1} và R^{r1} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh, trong đó dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{q2} và R^{r2} độc lập là H, (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), hoặc R^{q2} và R^{r2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh;

Z^2 là (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, $-C(O)R^{n3}$, hoặc $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, trong đó nhóm Z^{2b} và Z^{2c} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_2-

C_8)alkenyl hoặc (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{2c}, trong đó các nhóm Z^{2c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{n3} độc lập là H hoặc (C_1-C_4)alkyl;

mỗi R^{q3} và R^{r3} độc lập là H hoặc (C_1-C_4)alkyl;

mỗi Z^{2b} độc lập là oxo, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)heteroalkyl hoặc (C_1-C_4)haloalkyl;

mỗi Z^{2c} độc lập là oxo, halogen, -CN, -OR^{n4}, -$OC(O)R^{p4}$, -$OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, -SR^{n4}, -$S(O)R^{p4}$, -$S(O)_2OH$, -$S(O)_2R^{p4}$, -$S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, -$NR^{q4}R^{r4}$, -$NR^{n4}COR^{p4}$, -$NR^{n4}CO_2R^{p4}$, -$NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, -$NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, -$NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, -$NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, -$NO_2$, -$C(O)R^{n4}$, -$C(O)OR^{n4}$, hoặc -$C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

mỗi R^{n4} độc lập là H, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, hoặc (C_1-C_4)heteroalkyl;

mỗi R^{p4} độc lập là (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, hoặc (C_1-C_4)heteroalkyl;

mỗi R^{q4} và R^{r4} độc lập là H, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, hoặc (C_1-C_4)heteroalkyl;

mỗi Z^3 độc lập là (C_1-C_4)heteroalkyl;

mỗi Z^4 độc lập là oxo, (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), halogen, -CN, -OR^{n5}, -$NR^{q5}R^{r5}$, -$NR^{n5}COR^{p5}$, -$NR^{n5}CO_2R^{p5}$, -$C(O)R^{n5}$, -$C(O)OR^{n5}$, hoặc -$C(O)NR^{q5}R^{r5}$, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7) hoặc (C_1-C_8)alkyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{4a}, trong đó các nhóm Z^{4a} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{4a} độc lập là halogen, -CN, hoặc -OR^{n6};

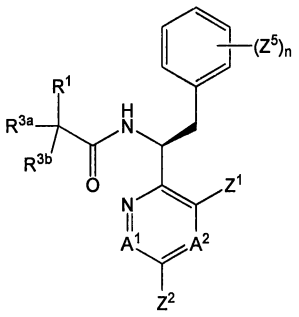
mỗi R^{n5}, R^{p5}, R^{q5}, R^{r5}, và R^{n6} độc lập là H hoặc (C_1-C_4)alkyl;

mỗi Z^5 độc lập là halogen, trong đó các halogen này có thể giống nhau hoặc khác nhau; và

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

hoặc muối dược dụng của nó.

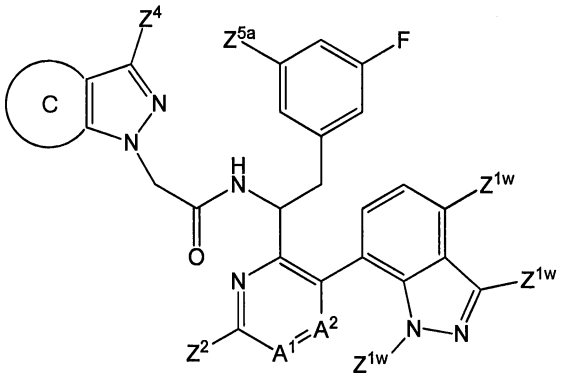
Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức IIIf là hợp chất có công thức IIIg.



IIIg

hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức IIIh:



IIIh

trong đó:

A^1 là CH, C-Z^3, hoặc nitơ;

A^2 là CH hoặc nitơ;

C cùng với hai nguyên tử cacbon mà nó gắn vào tạo thành vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh hoặc vòng cacbon hai vòng có 5-9 cạnh, trong đó vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh hoặc vòng cacbon hai vòng có 5-9 cạnh bất kỳ của C tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, trong đó nhóm Z^4 là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1w} độc lập là Z^{1a}, Z^{1b} hoặc H;

mỗi Z^{1a} độc lập là vòng cacbon (C_3-C_7), heteroaryl có 5-12 cạnh, dị vòng có 3-12 cạnh, halogen, -CN, -OR^{n1}, -$OC(O)R^{p1}$, -$OC(O)NR^{q1}R^{r1}$, -SR^{n1}, -$S(O)R^{p1}$, -$S(O)_2OH$, -$S(O)_2R^{p1}$, -$S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{n1}COR^{p1}$, -$NR^{n1}CO_2R^{p1}$, -$NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, -$NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$, -$NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, -$C(O)R^{n1}$, -$C(O)OR^{n1}$, -$C(O)NR^{q1}R^{r1}$ và -$S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7),

heteroaryl có 5-12 cạnh và dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^{1a} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1b} độc lập là $(C_1$-$C_8)$alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen, trong đó các halogen này là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1c} độc lập là halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-C(O)NR^{q2}R^{r2}$, hoặc $(C_1$-$C_8)$heteroalkyl;

mỗi Z^{1d} độc lập là $(C_1$-$C_8)$alkyl hoặc $(C_1$-$C_8)$haloalkyl;

mỗi R^{n1} độc lập là H, $(C_1$-$C_8)$alkyl, vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó $(C_1$-$C_8)$alkyl bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c}, trong đó các nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{p1} độc lập là $(C_1$-$C_8)$alkyl, vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó $(C_1$-$C_8)$alkyl bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c}, trong đó các nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{q1} và R^{r1} độc lập là H, $(C_1$-$C_8)$alkyl, vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó $(C_1$-$C_8)$alkyl bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c}, trong đó nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc R^{q1} và R^{r1} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh, trong đó dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{q2} và R^{r2} độc lập là H, (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), hoặc R^{q2} và R^{r2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh;

Z^2 là (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, -C(O)R^{n3}, hoặc -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, trong đó nhóm Z^{2b} và Z^{2c} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_2-C_8)alkenyl hoặc (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{2c}, trong đó các nhóm Z^{2c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{n3} độc lập là H hoặc (C_1-C_4)alkyl;

mỗi R^{q3} và R^{r3} độc lập là H hoặc (C_1-C_4)alkyl;

mỗi Z^{2b} độc lập là oxo, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)heteroalkyl hoặc (C_1-C_4)haloalkyl;

mỗi Z^{2c} độc lập là oxo, halogen, -CN, -OR^{n4}, -OC(O)R^{p4}, -$OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, -SR^{n4}, -S(O)R^{p4}, -$S(O)_2OH$, -$S(O)_2R^{p4}$, -$S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, -$NR^{q4}R^{r4}$, -$NR^{n4}COR^{p4}$, -$NR^{n4}CO_2R^{p4}$, -$NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, -$NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, -$NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, -$NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, -$NO_2$, -C(O)$R^{n4}$, -C(O)$OR^{n4}$, hoặc -C(O)$NR^{q4}R^{r4}$;

mỗi R^{n4} độc lập là H, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, hoặc (C_1-C_4)heteroalkyl;

mỗi R^{p4} độc lập là (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, hoặc (C_1-C_4)heteroalkyl;

mỗi R^{q4} và R^{r4} độc lập là H, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, hoặc (C_1-C_4)heteroalkyl;

Z^3 độc lập là (C_1-C_4)heteroalkyl;

mỗi Z^4 độc lập là oxo, (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), halogen, -CN, -OR^{n5}, -$NR^{q5}R^{r5}$, -$NR^{n5}COR^{p5}$, -$NR^{n5}CO_2R^{p5}$, -C(O)R^{n5}, -C(O)OR^{n5}, hoặc -C(O)$NR^{q5}R^{r5}$, trong đó bất kỳ vòng cacbon (C_3-C_7) hoặc (C_1-C_8)alkyl của Z^4 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{4a}, trong đó nhóm Z^{4a} là giống nhau hoặc khác nhau;

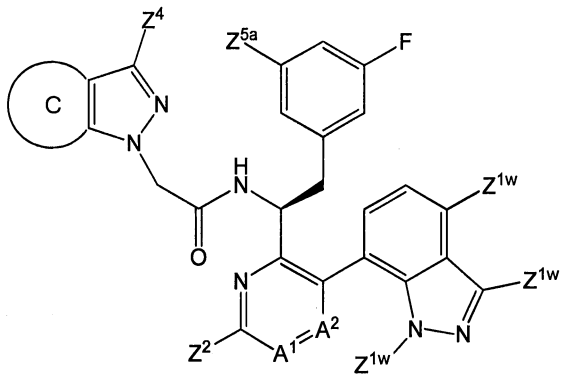
mỗi Z^{4a} độc lập là halogen, -CN, hoặc -OR^{n6};

mỗi R^{n5}, R^{p5}, R^{q5}, R^{r5}, và R^{n6} độc lập là H hoặc (C_1-C_4)alkyl; và

Z^{5a} là H hoặc halogen;

hoặc muối dược dụng của nó.

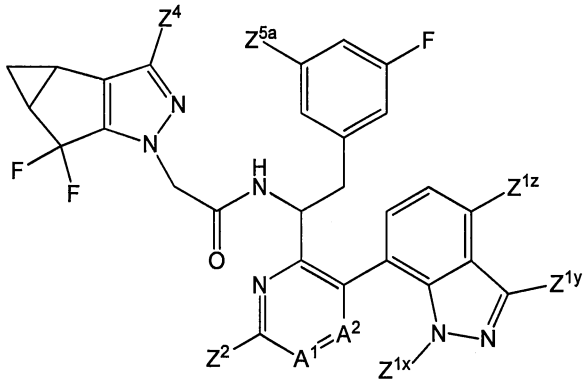
Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức IIIh là hợp chất có công thức IIIi.



IIIi

hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức IIIj:



IIIj

trong đó:

A^1 là CH, C-Z^3, hoặc nitơ;

A^2 là CH hoặc nitơ;

Z^{1x} là H hoặc (C_1-C_8)alkyl;

Z^{1y} là -$NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, -$NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{n1}COR^{p1}$, -$NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, hoặc -$NR^{n1}CO_2R^{p1}$;

Z^{1z} là H, halogen, -CN, -OR^{n1}, (C_1-C_8)alkyl, trong đó (C_1-C_8)alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 halogen, trong đó các halogen này là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{n1} độc lập là H hoặc (C_1-C_8)alkyl;

mỗi R^{p1} độc lập là $(C_1\text{-}C_8)$alkyl;

mỗi R^{q1} và R^{r1} độc lập là H hoặc $(C_1\text{-}C_8)$alkyl;

Z^3 là $(C_1\text{-}C_4)$heteroalkyl;

Z^2 là $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{2c}, trong đó các nhóm Z^{2c} là giống nhau hoặc khác nhau; trong đó Z^{2c} độc lập là halogen, $-OR^{n4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-C(O)OR^{n4}$, hoặc $-NR^{q4}R^{r4}$;

mỗi R^{n4} độc lập là H hoặc $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

mỗi R^{p4} độc lập là $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

mỗi R^{q4} và R^{r4} độc lập là H, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, hoặc $(C_1\text{-}C_4)$heteroalkyl;

Z^4 là hydro, $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, halogen, -CN, $C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$, $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{q5}R^{r5}$, hoặc vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$, trong đó vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$ hoặc $(C_1\text{-}C_8)$alkyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng halogen hoặc hydroxyl;

mỗi R^{n5} độc lập là H hoặc $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

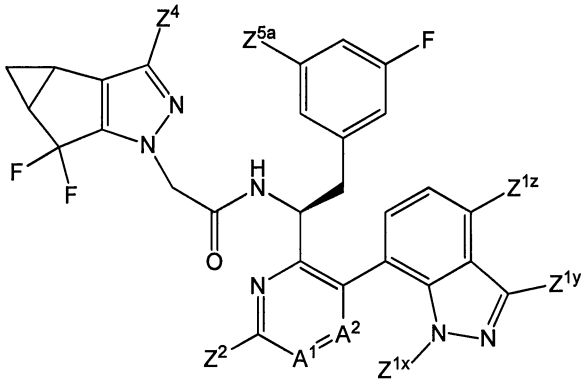
mỗi R^{p5} độc lập là H hoặc $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

mỗi R^{q5} và R^{r5} độc lập là H hoặc $(C_1\text{-}C_4)$alkyl; và

Z^{5a} là H hoặc halogen;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức IIIj là hợp chất có công thức IIIk.



IIIk

hoặc muối dược dụng của nó.

Các trị số cụ thể được liệt kê dưới đây là các trị số đối với các hợp chất có công thức III cũng như tất cả các công thức liên quan (ví dụ, các công thức IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, và IIIk) khi thích hợp. Ví dụ, các trị số được đưa ra dưới đây khi áp dụng cho công thức III áp dụng ngang bằng với tất cả các công thức liên quan của công thức III (ví dụ, các công thức IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, và IIIk) mà cho phép sự có mặt của giá trị biến thiên này. Cần phải hiểu rằng có thể kết hợp hai hoặc nhiều trị số. Như vậy, cần phải hiểu rằng giá trị biến thiên bất kỳ đối với các hợp chất có công thức III có thể được kết hợp với giá trị biến thiên khác bất kỳ đối với các hợp chất có công thức III giống như nếu mỗi và từng sự kết hợp của các giá trị biến thiên được liệt kê cụ thể và riêng biệt. Ví dụ, cần phải hiểu rằng trị số cụ thể bất kỳ của R^1 cụ thể ở đây đối với các hợp chất có công thức III có thể được kết hợp với trị số cụ thể khác bất kỳ đối với một hoặc nhiều giá trị biến thiên A, Z^1, R^2, R^{3a} hoặc R^{3b} của công thức III giống như nếu mỗi và từng sự kết hợp được liệt kê cụ thể và riêng biệt.

Theo các phương án nhất định của công thức III, A^1 là CH. Theo các phương án nhất định, A^1 là C-Z^3. Theo các phương án nhất định, A^1 là nitơ.

Theo các phương án nhất định của công thức III, A^2 là CH. Theo các phương án nhất định, A^2 là nitơ.

Theo các phương án nhất định của công thức III, A^1 là CH; và A^2 là CH. Theo các phương án nhất định, A^1 là C-Z^3; và A^2 là CH. Theo các phương án nhất định, A^1 là nitơ; và A^2 là CH.

Theo các phương án nhất định của công thức III, A^1 là CH; và A^2 là nitơ. Theo các phương án nhất định, A^1 là C-Z^3; và A^2 là nitơ. Theo các phương án nhất định, A^1 là nitơ; và A^2 là nitơ.

Theo các phương án nhất định của công thức III, Z^5 là F. Theo các phương án nhất định của công thức III, n bằng một. Theo các phương án nhất định, n bằng hai. Theo các phương án nhất định của công thức III, n bằng một và Z^5 là F. Theo các phương án nhất định, n bằng hai và mỗi Z^5 là F.

Theo các phương án nhất định của công thức III, Z^{5a} là H. Theo các phương án nhất định, Z^{5a} là F.

Theo các phương án nhất định của công thức III, mỗi Z^{1w} độc lập là Z^{1a} hoặc Z^{1b}, trong đó nhóm Z^{1a} và Z^{1b} có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo các phương án nhất định, mỗi Z^{1w} độc lập là $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, halogen, hoặc $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Theo các phương án nhất định của công thức III, Z^{1x} là H. Theo các phương án nhất định, Z^{1x} là $(C_1\text{-}C_8)$alkyl. Theo các phương án nhất định, Z^{1x} là $(C_1\text{-}C_4)$alkyl. Theo các phương án nhất định, Z^{1x} là $(C_1\text{-}C_3)$alkyl. Theo các phương án nhất định, Z^{1x} là metyl.

Theo các phương án nhất định của công thức III, Z^{1y} là $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, hoặc $-NR^{q1}R^{r1}$. Theo các phương án nhất định, Z^{1y} là $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ hoặc $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$. Theo các phương án nhất định, Z^{1y} là $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$. Theo các phương án nhất định, Z^{1y} là $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$. Theo các phương án nhất định, Z^{1y} là $-NR^{q1}R^{r1}$.

Theo các phương án nhất định của công thức III, Z^{1z} là H hoặc halogen. Theo các phương án nhất định, Z^{1z} là H. Theo các phương án nhất định, Z^{1z} là halogen. Theo các phương án nhất định, Z^{1z} là Cl. Theo các phương án nhất định, Z^{1z} là F. Theo các phương án nhất định, Z^{1z} là Br.

Theo các phương án nhất định của công thức III, Z^{1y} là $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ hoặc $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$ và Z^{1z} là halogen. Theo các phương án nhất định, Z^{1y} là $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ và Z^{1z} là halogen. Theo các phương án nhất định, Z^{1x} là $(C_1\text{-}C_4)$alkyl; Z^{1y} là $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ hoặc $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$; và Z^{1z} là halogen. Theo các phương án nhất định, Z^{1x} là $(C_1\text{-}C_4)$alkyl; Z^{1y} là $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$; và Z^{1z} là halogen.

Theo các phương án nhất định của công thức III, A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, hoặc pyridazinyl, trong đó pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl bất kỳ của A được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện, một nhóm Z^2 và tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm Z^3. Theo các phương án nhất định, A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, hoặc pyridazinyl, trong đó pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl bất kỳ của A được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện, một nhóm Z^2 và tùy ý được thế bằng 1 nhóm Z^3.

Theo các phương án nhất định, A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl, trong đó pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl bất kỳ của A

được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện và một nhóm Z^2. Theo một khía cạnh, A không được thế bằng nhóm Z^3.

Theo các phương án nhất định, A là pyridinyl, trong đó pyridinyl bất kỳ của A được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện, một nhóm Z^2, và tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm Z^3. Theo các phương án nhất định, A là pyridinyl, trong đó pyridinyl bất kỳ của A được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện, một nhóm Z^2, và tùy ý được thế bằng 1 nhóm Z^3.

Theo các phương án nhất định, A là pyridinyl, trong đó pyridinyl bất kỳ của A được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện và một nhóm Z^2. Theo một khía cạnh, nhóm Z^2 được gắn ở vị trí alpha so với nitơ của nhóm pyridinyl. Theo một khía cạnh khác, A không được thế bằng nhóm Z^3.

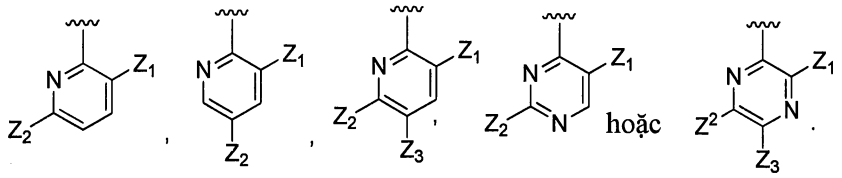
Theo các phương án nhất định, A là pyrimidinyl, trong đó pyridinyl bất kỳ của A được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện, một nhóm Z^2, và tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm Z^3. Theo các phương án nhất định, A là pyrimidinyl, trong đó pyridinyl bất kỳ của A được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện, một nhóm Z^2, và tùy ý được thế bằng 1 nhóm Z^3.

Theo các phương án nhất định, A là pyrimidinyl, trong đó pyridinyl bất kỳ của A được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện và một nhóm Z^2. Theo một khía cạnh, A không được thế bằng nhóm Z^3.

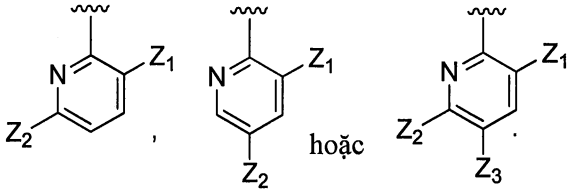
Theo các phương án nhất định, A là pyrazinyl, trong đó pyridinyl bất kỳ của A được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện, một nhóm Z^2, và tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm Z^3. Theo các phương án nhất định, A là pyrazinyl, trong đó pyridinyl bất kỳ của A được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện, một nhóm Z^2, và tùy ý được thế bằng 1 nhóm Z^3.

Theo các phương án nhất định, A là pyrazinyl, trong đó pyridinyl bất kỳ của A được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện và một nhóm Z^2. Theo một khía cạnh, A không được thế bằng nhóm Z^3.

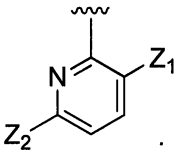
Theo các phương án nhất định, A là:



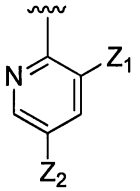
Theo các phương án nhất định, A là:



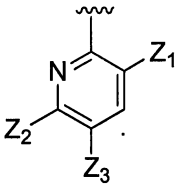
Theo các phương án nhất định, A là:



Theo các phương án nhất định, A là:

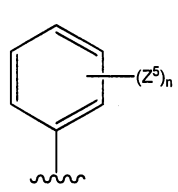
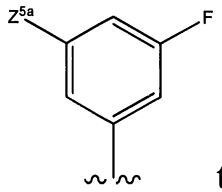


Theo các phương án nhất định, A là:



Theo các phương án nhất định của công thức III, R^2 là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 halogen, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo các phương án nhất định, R^2 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 halogen, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo các phương án nhất định, R^2 là phenyl tùy ý được thế bằng 2 halogen, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo các phương án nhất định, R^2 là phenyl tùy ý được thế bằng 1 halogen.

Theo các phương án nhất định, R^2 là 3,5-diflophenyl hoặc 3-flophenyl. Theo các phương án nhất định, R^2 là 3,5-diflophenyl. Theo các phương án nhất định, R^2 là 3-flophenyl.

Theo các phương án nhất định, gốc  là  trong đó Z^{5a} là H hoặc halogen.

Theo các phương án nhất định của công thức III, mỗi Z^3, khi có mặt, độc lập là metoxy, dimetylamino, hoặc metylamino. Theo các phương án nhất định, Z^3, khi có mặt, là metoxy. Theo các phương án nhất định, Z^3, khi có mặt, là dimetylamino. Theo các phương án nhất định, Z^3, khi có mặt, là metyl amino. Theo các phương án nhất định, Z^3, khi có mặt, là halogen. Theo các phương án nhất định, Z^3, khi có mặt, là flo. Theo các phương án nhất định, Z^3, khi có mặt, là Clo. Theo các phương án nhất định, Z^3, khi có mặt, là brom.

Theo các phương án nhất định của công thức III, mỗi R^{3a} và R^{3b} là H. Theo các phương án nhất định, R^{3a} là metyl và R^{3b} là H.

Theo các phương án nhất định của công thức III, Z^2 là $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, hoặc $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó bất kỳ $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}.

Theo các phương án nhất định, Z^2 là $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, hoặc $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}, và trong đó bất kỳ $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}.

Theo các phương án nhất định, Z^2 là $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl, phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, hoặc $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được

thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}.

Theo các phương án nhất định, Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl, phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, hoặc $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}.

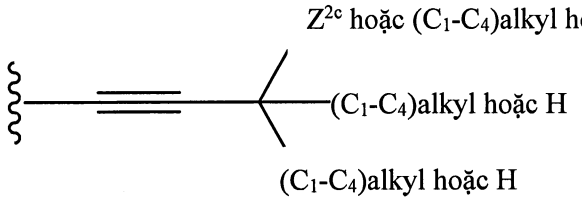
Theo các phương án nhất định, Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl, phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, hoặc $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh này có 1-9 nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại trong hệ vòng, và trong đó phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, và dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}.

Theo các phương án nhất định, Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl, phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, hoặc $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh này có 1-9 nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại trong hệ vòng, và trong đó phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}.

Theo các phương án nhất định của công thức III, Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{2c}. Theo các phương án nhất định, Z^2 là $(C_2-$

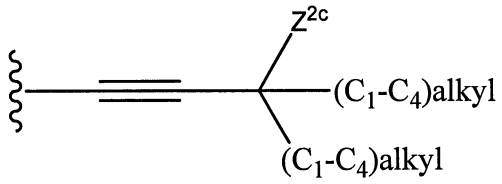
C_8)alkynyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 Z^{2c}. Theo các phương án nhất định, Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 Z^{2c}. Theo các phương án nhất định, Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 Z^{2c}.

Theo các phương án nhất định, Z^2 có công thức:



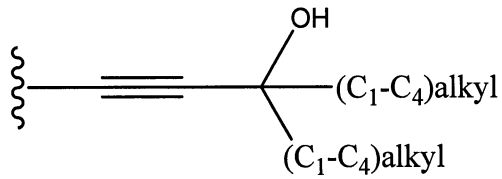
trong đó mỗi trong các gốc (C_1-C_4)alkyl của Z^2, nếu có mặt, tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm Z^{2c}, trong đó các nhóm Z^{2b} có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Theo các phương án nhất định, Z^2 có công thức:



trong đó mỗi trong các gốc (C_1-C_4)alkyl của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm Z^{2c}, trong đó các nhóm Z^{2b} có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Theo các phương án nhất định, Z^2 có công thức:



trong đó mỗi trong các gốc (C_1-C_4)alkyl của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm Z^{2c}, trong đó các nhóm Z^{2b} có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Theo các phương án nhất định của công thức III, Z^2 được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, trong đó nhóm Z^{2b} và Z^{2c} có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo các phương án nhất định, Z^2 được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, trong đó nhóm Z^{2b} và Z^{2c} có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo các phương án nhất định, Z^2 được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, trong đó nhóm Z^{2b} và Z^{2c} có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo các phương án nhất định, Z^2 được thế bằng 1 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}.

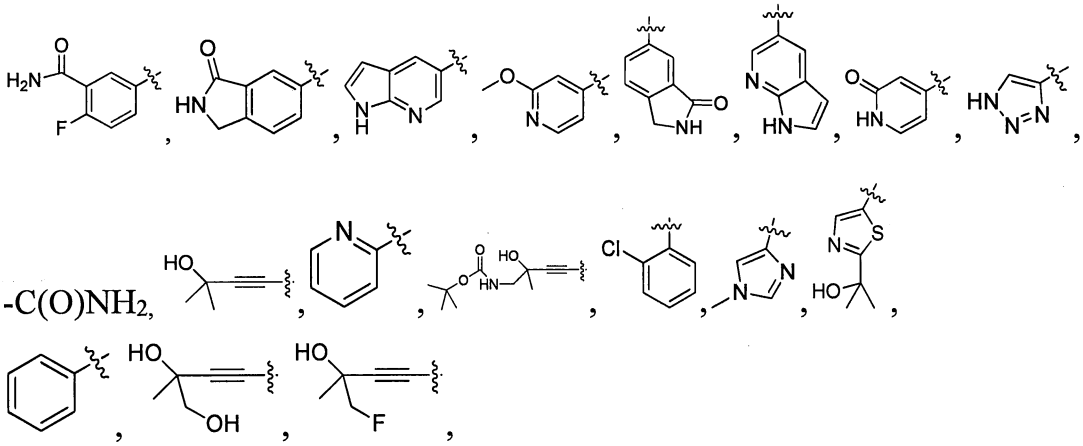
Theo các phương án nhất định của công thức III, Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, trong đó nhóm Z^{2b} và Z^{2c} có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo các phương án nhất định, Z^2 được thế bằng 1 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}. Theo các phương án nhất định, Z^2 được thế bằng 2 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, trong đó nhóm Z^{2b} và Z^{2c} có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo các phương án nhất định, Z^2 được thế bằng 3 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, trong đó nhóm Z^{2b} và Z^{2c} có thể giống nhau hoặc khác nhau.

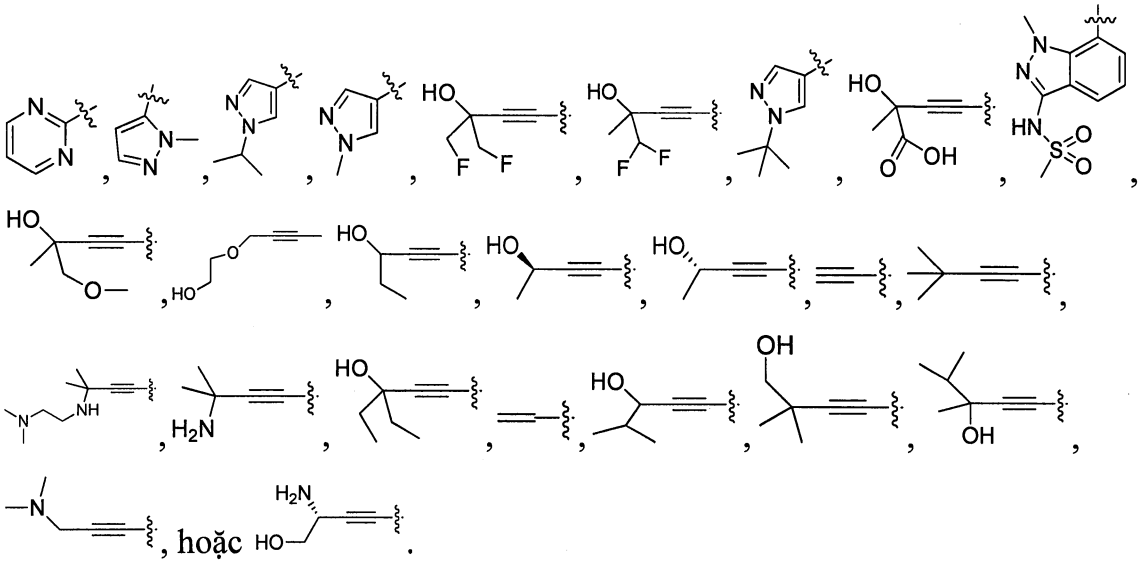
Theo các phương án nhất định của công thức III, Z^2 được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm Z^{2c}, trong đó nhóm Z^{2c} có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo các phương án nhất định, Z^2 được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm Z^{2c}, trong đó nhóm Z^{2c} có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo các phương án nhất định, Z^2 được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm Z^{2c}, trong đó nhóm Z^{2c} có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo các phương án nhất định, Z^2 được thế bằng 1 nhóm Z^{2c}.

Theo các phương án nhất định của công thức III, Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm Z^{2c}, trong đó nhóm Z^{2c} có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo các phương án nhất định, nhóm Z^2 được thế bằng 1 nhóm Z^{2c}. Theo các phương án nhất định, Z^2 được thế bằng 2 nhóm Z^{2c}, trong đó nhóm Z^{2c} có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo các phương án nhất định, Z^2 được thế bằng 3 nhóm Z^{2c}, trong đó nhóm Z^{2c} có thể giống nhau hoặc khác nhau.

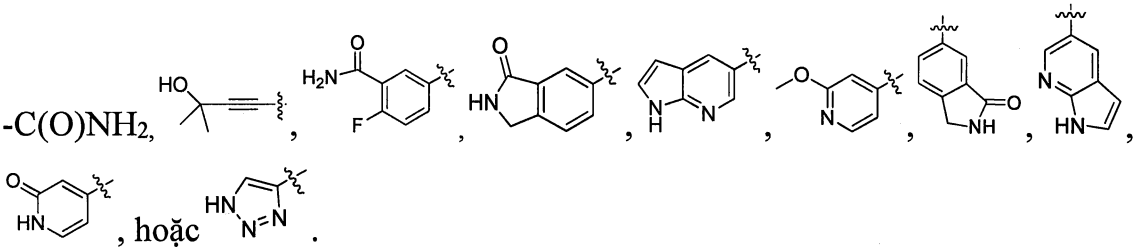
Theo các phương án nhất định, mỗi Z^{2c} độc lập là halogen, $-OR^{n4}$, $NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-C(O)OR^{n4}$, hoặc $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$. Theo các phương án nhất định, mỗi Z^{2c} độc lập là halogen hoặc $-OR^{n4}$.

Theo các phương án nhất định, Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c} là:

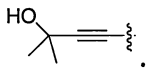




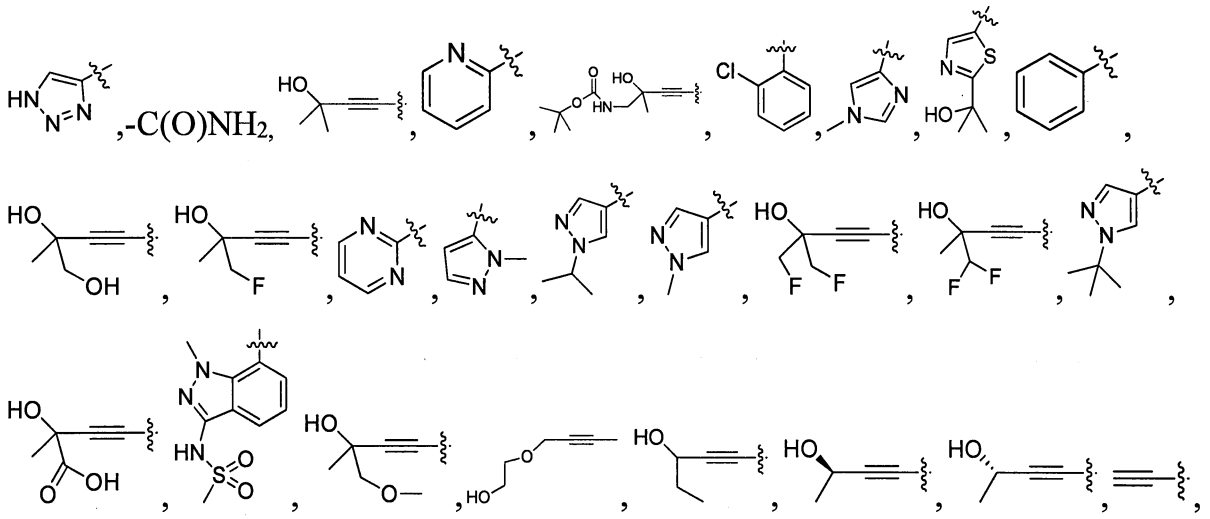
Theo các phương án nhất định, Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c} là:

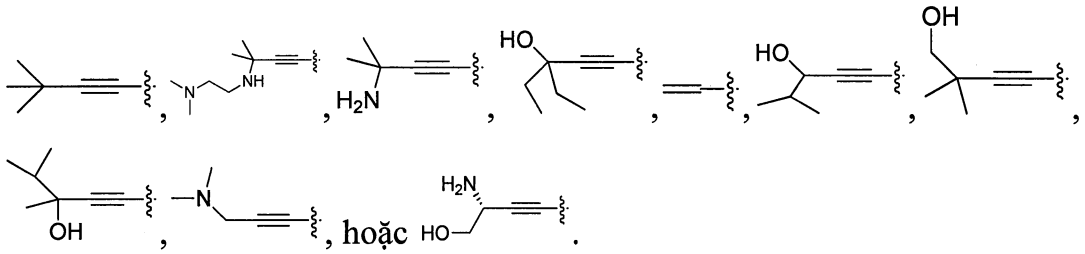


Theo các phương án nhất định, Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c} là:

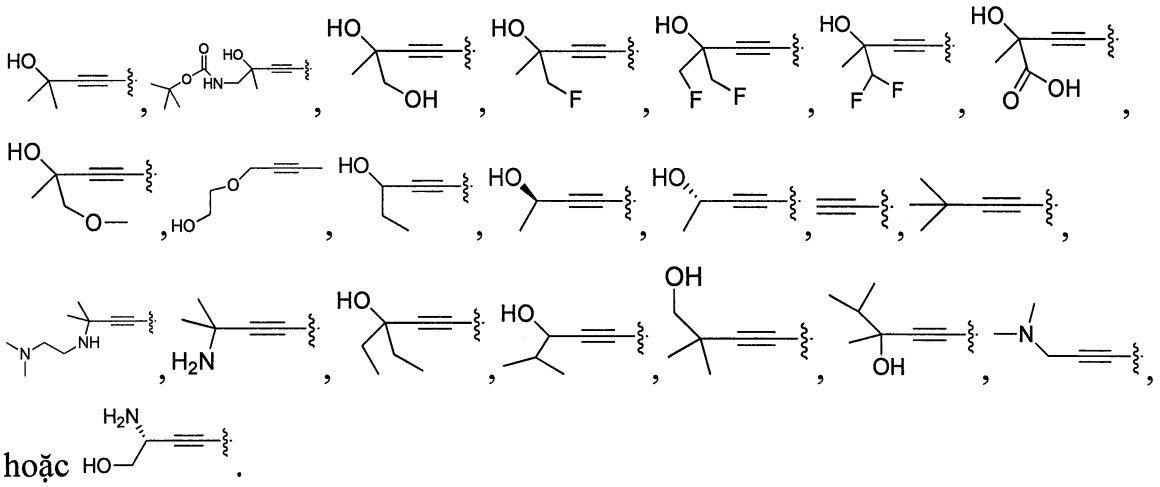


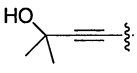
Theo các phương án nhất định, Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c} là:





Theo các phương án nhất định, Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c} là:



Theo các phương án nhất định, Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c} là  .

Theo các phương án nhất định của công thức III, R^1 là heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó heteroaryl có 5-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4.

Theo các phương án nhất định của công thức III, R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4.

Theo các phương án nhất định, R^1 là heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh của R^1 này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4.

Theo các phương án nhất định, R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh này có 4-10 nguyên tử cacbon và 1-5 nguyên tử khác

loại trong hệ vòng, và trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4.

Theo các phương án nhất định, R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh này chứa ít nhất một vòng chưa no một phần, và trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4.

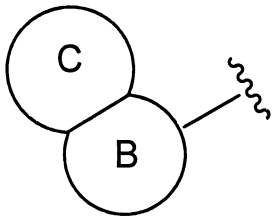
Theo các phương án nhất định, R^1 là heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh này chứa ít nhất một vòng chưa no một phần, và trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4.

Theo các phương án nhất định của công thức III, R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh này có 4-9 nguyên tử cacbon và 1-5 nguyên tử khác loại trong hệ vòng này, và trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4.

Theo các phương án nhất định, R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh này có 6-9 nguyên tử cacbon và 1-3 nguyên tử khác loại trong hệ vòng, và trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4.

Theo các phương án nhất định, R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh này có 6-9 nguyên tử cacbon và 1-3 nguyên tử khác loại trong hệ vòng, và trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4.

Theo các phương án nhất định của công thức III, R^1 có công thức IIa sau:



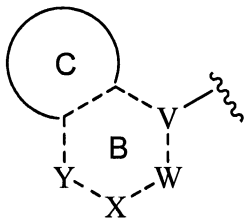
IIa

trong đó:

C cùng với hai nguyên tử cacbon của vòng B mà nó gắn vào tạo thành vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-8 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh, hoặc dị vòng hai vòng có 5-8 cạnh, trong đó vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-8 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 5-8 cạnh bất kỳ của C tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, trong đó các nhóm Z^4 là giống nhau hoặc khác nhau; và

B là heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, trong đó B tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, trong đó các nhóm Z^4 là giống nhau hoặc khác nhau.

Theo các phương án nhất định của công thức III, R^1 có công thức sau IIb:



IIb

trong đó:

C cùng với hai nguyên tử cacbon của vòng B mà nó gắn vào tạo thành vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-8 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh, hoặc dị vòng hai vòng có 5-8 cạnh, trong đó vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-8 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 5-8 cạnh bất kỳ của C tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, trong đó các nhóm Z^4 là giống nhau hoặc khác nhau; và

B là heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ;

V là C hoặc N;

W là CZ^{4c}, NZ^{4c} hoặc N;

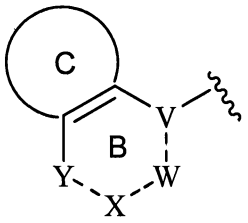
X là CZ^{4c}, NZ^{4c} hoặc N;

Y là CZ^{4c}, N hoặc không có mặt;

liên kết dạng nét đứt được chọn từ liên kết đơn và liên kết đôi, trong đó liên kết dạng nét đứt, V, W, X và Y được chọn sao cho heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh B là thơm; và

mỗi Z^{4c} độc lập được chọn từ H hoặc Z^4, trong đó nhóm Z^4 là giống nhau hoặc khác nhau.

Theo các phương án nhất định của công thức III, R^1 có công thức sau IIc:



IIc

trong đó:

C cùng với hai nguyên tử cacbon của vòng B mà nó gắn vào tạo thành vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-8 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh, hoặc dị vòng hai vòng có 5-8 cạnh, trong đó vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-8 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 5-8 cạnh bất kỳ của C tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, trong đó các nhóm Z^4 là giống nhau hoặc khác nhau; và

B là heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ;

V là C hoặc N;

W là CZ^{4c} hoặc N;

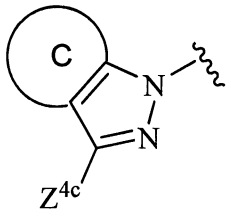
X là CZ^{4c}, NZ^{4c} hoặc N;

Y là CZ^{4c}, N hoặc không có mặt;

liên kết dạng nét đứt được chọn từ liên kết đơn và liên kết đôi, trong đó liên kết dạng nét đứt, V, W, X và Y được chọn sao cho heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh B là thơm; và

mỗi Z^{4c} độc lập được chọn từ H hoặc Z^4, trong đó các nhóm Z^4 là giống nhau hoặc khác nhau.

Theo các phương án nhất định của công thức III, R^1 có công thức IId sau:



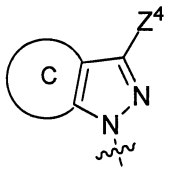
IId

trong đó:

C cùng với hai nguyên tử cacbon mà nó gắn vào tạo thành vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-9 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh, hoặc dị vòng hai vòng có 5-9 cạnh, trong đó vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-9 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 5-9 cạnh bất kỳ của C tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, trong đó các nhóm Z^4 là giống nhau hoặc khác nhau; và

mỗi Z^{4c} độc lập được chọn từ H hoặc Z^4, trong đó nhóm Z^4 là giống nhau hoặc khác nhau.

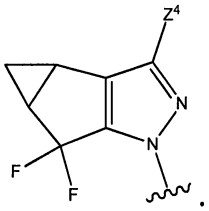
Theo các phương án nhất định của công thức III, R^1 có công thức sau:



trong đó:

C cùng với hai nguyên tử cacbon mà nó gắn vào tạo thành vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh hoặc vòng cacbon hai vòng có 5-9 cạnh, trong đó vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh hoặc vòng cacbon hai vòng có 5-9 cạnh bất kỳ của C tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, trong đó các nhóm Z^4 là giống nhau hoặc khác nhau.

Theo các phương án nhất định của công thức III, R^1 có công thức sau:



Theo các phương án nhất định của công thức III, C cùng với hai nguyên tử cacbon mà nó gắn vào tạo thành vòng cacbon một vòng có 5-7 cạnh hoặc vòng cacbon hai vòng có 5-7 cạnh, trong đó vòng cacbon một vòng có 5-7 cạnh hoặc vòng cacbon hai vòng có 5-7 cạnh bất kỳ của C tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm Z^4, trong đó các nhóm Z^4 là giống nhau hoặc khác nhau.

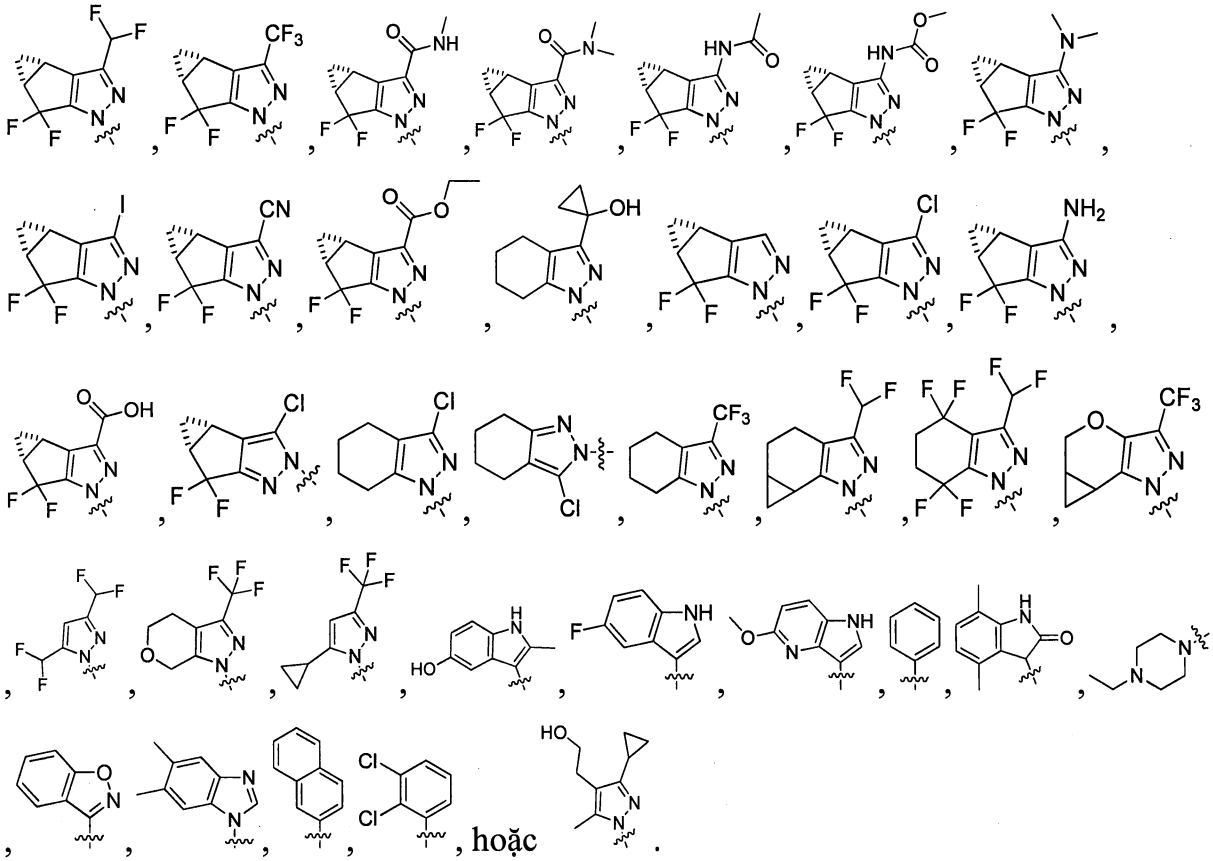
Theo các phương án nhất định của công thức III, mỗi Z^4 độc lập là $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$, halogen, -CN, $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-C(O)OR^{n5}$, hoặc $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, trong đó vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$ hoặc $(C_1\text{-}C_8)$alkyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{4a}.

Theo các phương án nhất định, mỗi Z^4 độc lập là $(C_1\text{-}C_6)$alkyl hoặc halogen, trong đó $(C_1\text{-}C_6)$alkyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo các phương án nhất định, mỗi Z^4 độc lập là $(C_1\text{-}C_4)$alkyl hoặc halogen, trong đó $(C_1\text{-}C_6)$alkyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau.

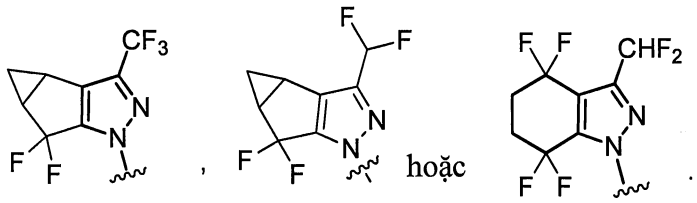
Theo các phương án nhất định, mỗi Z^4 độc lập là $(C_1\text{-}C_3)$alkyl hoặc halogen, trong đó $(C_1\text{-}C_3)$alkyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Theo các phương án nhất định, mỗi Z^4 độc lập là flo, triflometyl, hoặc diflometyl.

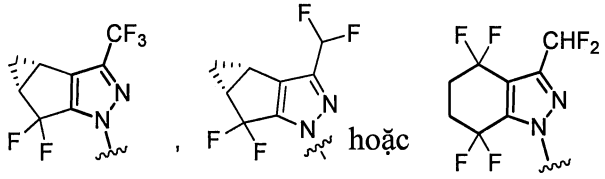
Theo các phương án nhất định của công thức III, R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4 là:

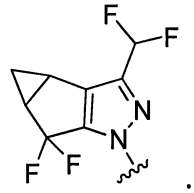


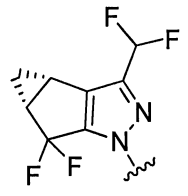
Theo các phương án nhất định, R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4 là:

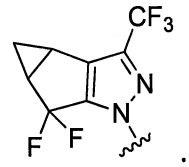


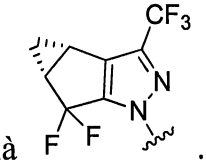
Theo các phương án nhất định, R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4 là:

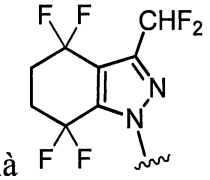


Theo các phương án nhất định, R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4 là  .

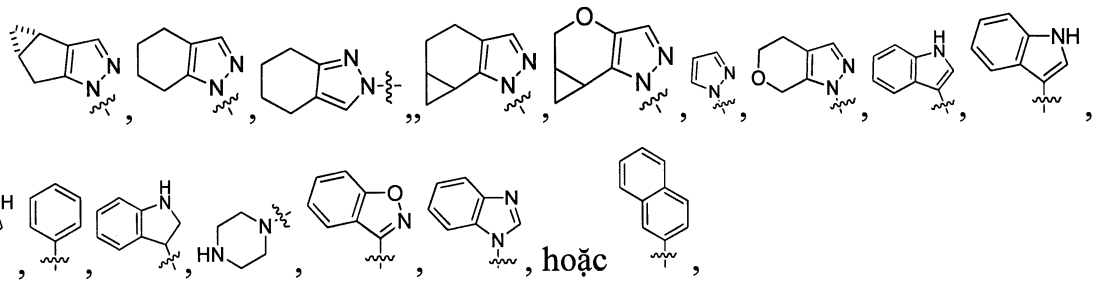
Theo các phương án nhất định, R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4 là  .

Theo các phương án nhất định, R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4 là  .

Theo các phương án nhất định, R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4 là  .

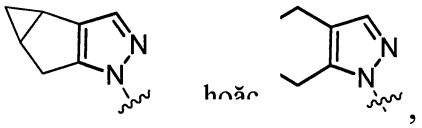
Theo các phương án nhất định, R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4 là  .

Theo các phương án nhất định, R^1 là:



tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4.

Theo các phương án nhất định, R^1 là:



tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4.

Theo các phương án nhất định của công thức III, mỗi Z^4 độc lập là $(C_1\text{-}C_6)$alkyl hoặc halogen, trong đó $(C_1\text{-}C_6)$alkyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Theo các phương án nhất định, mỗi Z^4 độc lập là $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, -CN, hoặc halogen, trong đó $(C_1\text{-}C_6)$alkyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Theo các phương án nhất định, mỗi Z^4 độc lập là flo, triflometyl, hoặc diflometyl.

Theo các phương án nhất định, mỗi Z^4 độc lập là flo, triflometyl, -CN, hoặc diflometyl.

Theo các phương án nhất định của công thức III, Z^1 là phenyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh, trong đó phenyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Theo các phương án nhất định, Z^1 là phenyl, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh, trong đó phenyl, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Theo các phương án nhất định, Z^1 là phenyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh, trong đó phenyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}.

Theo các phương án nhất định, Z^1 là phenyl, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh, trong đó phenyl, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}.

Theo các phương án nhất định, Z^1 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai

vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Theo các phương án nhất định, Z^1 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}.

Theo các phương án nhất định, Z^1 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh, trong đó heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh có 1-11 nguyên tử cacbon và 1-5 nguyên tử khác loại trong hệ vòng này, và trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Theo các phương án nhất định, Z^1 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh, trong đó heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh này có 1-11 nguyên tử cacbon và 1-5 nguyên tử khác loại trong hệ vòng này, và trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}.

Theo các phương án nhất định, Z^1 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh, trong đó heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh này có 4-11 nguyên tử cacbon và 1-3 nguyên tử khác loại trong hệ vòng, và trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Theo các phương án nhất định, Z^1 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh, trong đó heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh này có 4-11 nguyên tử cacbon và 1-3 nguyên tử khác loại trong hệ vòng, và trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}.

Theo các phương án nhất định, Z^1 là heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Theo các phương án nhất định, Z^1 là heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}.

Theo các phương án nhất định, Z^1 là heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh này có 3-9 nguyên tử cacbon và 1-5 nguyên tử khác loại trong hệ vòng, và trong đó heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Theo các phương án nhất định, Z^1 là heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh này có 3-9 nguyên tử cacbon và 1-5 nguyên tử khác loại trong hệ vòng, và trong đó heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}.

Theo các phương án nhất định của công thức III, Z^1 không được thế bằng nhóm Z^{1b}.

Theo các phương án nhất định của công thức III, mỗi Z^{1a} độc lập là oxo, vòng cacbon (C_3-C_7), halogen, -CN, -O-(C_1-C_8)alkyl, $-NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}COR^{p1}$, $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$, $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, hoặc $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$.

Theo các phương án nhất định, mỗi Z^{1a} độc lập là $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, hoặc halogen. Theo các phương án nhất định, mỗi Z^{1a} độc lập là halogen hoặc $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$. Theo các phương án nhất định, mỗi Z^{1a} độc lập là halogen hoặc $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$.

Theo các phương án nhất định, Z^1 được thế bằng 2 nhóm Z^{1a}, trong đó mỗi Z^{1a} độc lập là $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, hoặc halogen.

Theo các phương án nhất định, mỗi Z^{1a} độc lập là halogen hoặc $–NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ và mỗi Z^{1b} là $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Theo các phương án nhất định, Z^{1a} là $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ hoặc $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$. Theo các phương án nhất định, Z^{1a} là halogen. Theo các phương án nhất định, Z^{1a} là $-NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}COR^{p1}$, $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$, hoặc $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$.

Theo các phương án nhất định, Z^{1a} là halogen, $-OR^{n1}$, hoặc$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$.

Theo các phương án nhất định, Z^{1a} là halogen hoặc $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$.

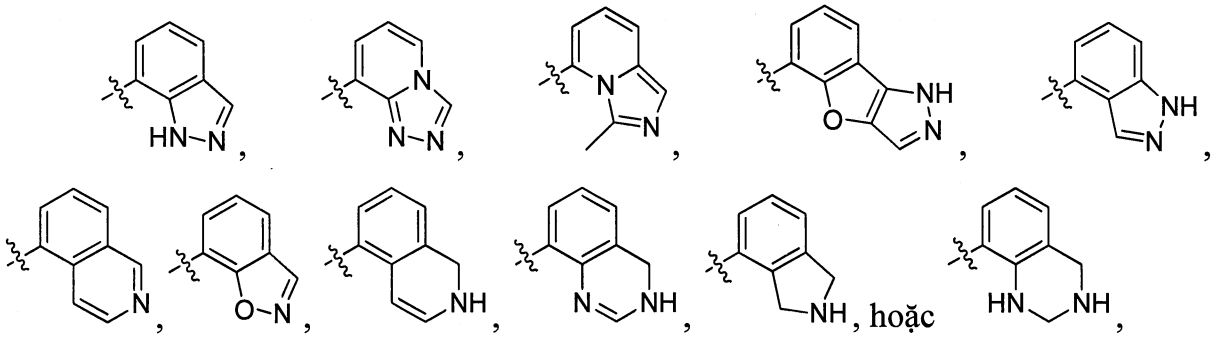
Theo các phương án nhất định, Z^{1a} là halogen, -OH, hoặc $-C(O)NH_2$.

Theo các phương án nhất định, Z^{1a} là flo, -OH, hoặc $-C(O)NH_2$.

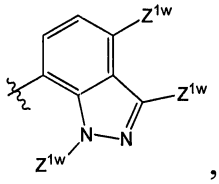
Theo các phương án nhất định, mỗi Z^{1b} là $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau.

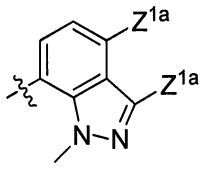
Theo các phương án nhất định, mỗi Z^{1b} độc lập là metyl hoặc diflometyl.

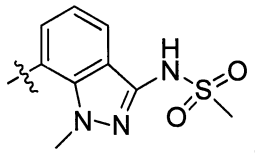
Theo các phương án nhất định của công thức III, Z^1 là

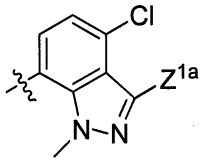


tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

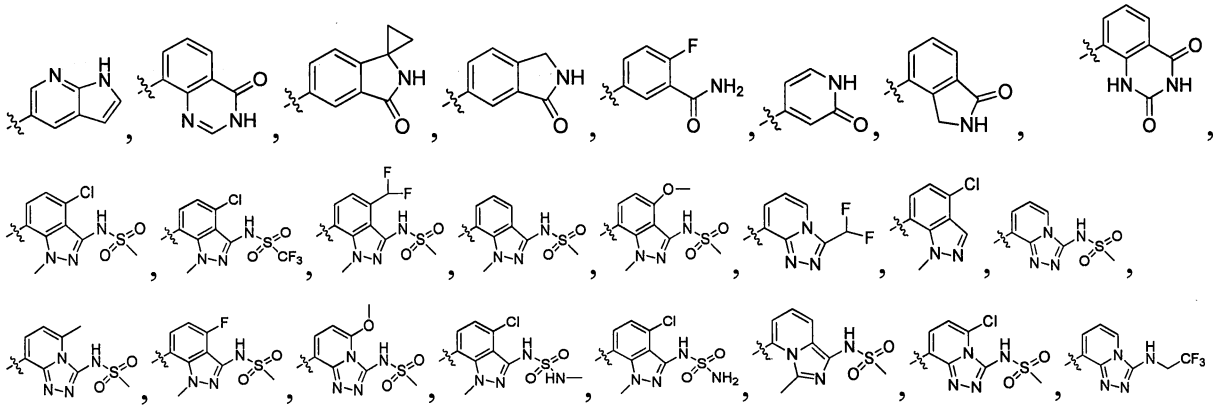
Theo các phương án nhất định, Z^1 là  , trong đó mỗi Z^{1w} độc lập là Z^{1a}, Z^{1b}, hoặc H. Theo các phương án nhất định, mỗi Z^{1a} độc lập là halogen, -CN, -OR^{n1}, -$NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, -$NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{n1}COR^{p1}$, -$NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, hoặc -$NR^{n1}CO_2R^{p1}$; mỗi Z^{1b} độc lập là (C_1-C_8alkyl), trong đó (C_1-C_8alkyl) tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 halogen, trong đó các halogen này là giống nhau hoặc khác nhau; và ít nhất một trong số Z^{1w} là Z^{1a} hoặc Z^{1b}. Theo các phương án nhất định, ít nhất hai trong số Z^{1w} độc lập là Z^{1a}. Theo các phương án nhất định, mỗi Z^{1a} độc lập là halogen, -$NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, hoặc -$NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$.

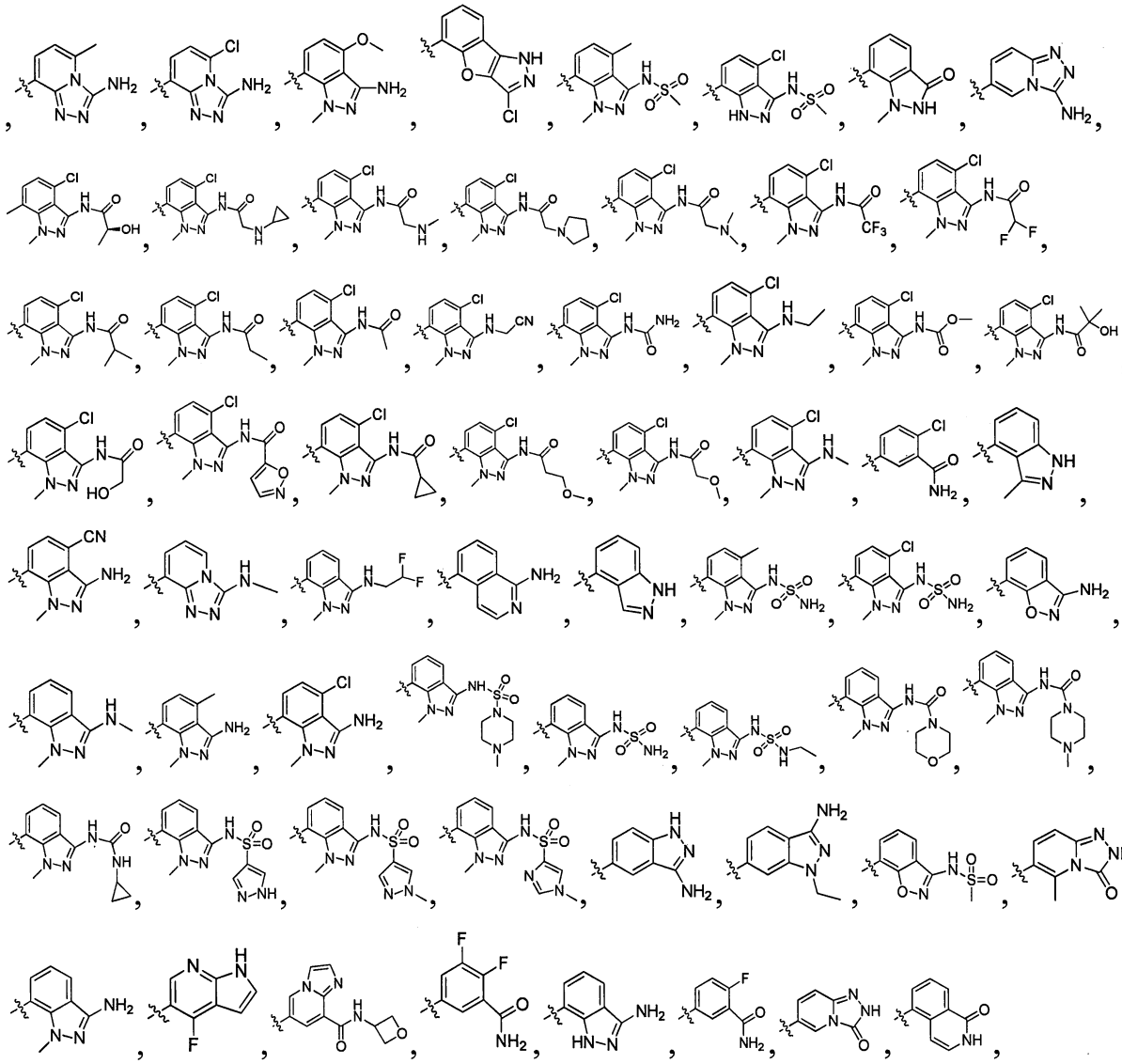
Theo các phương án nhất định, Z^1 là  , trong đó mỗi Z^{1a} độc lập là halogen, -$NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ hoặc -$NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$.

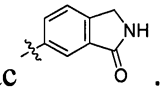
Theo các phương án nhất định, Z^1 là  , tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Theo các phương án nhất định, Z^1 là  .

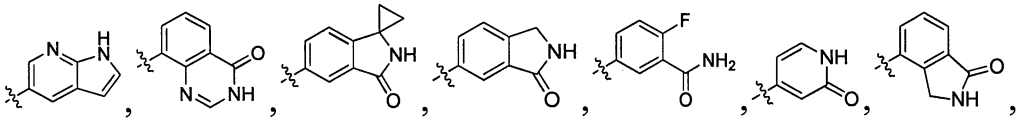
Theo các phương án nhất định, Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b} là:

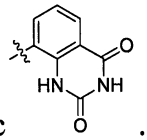




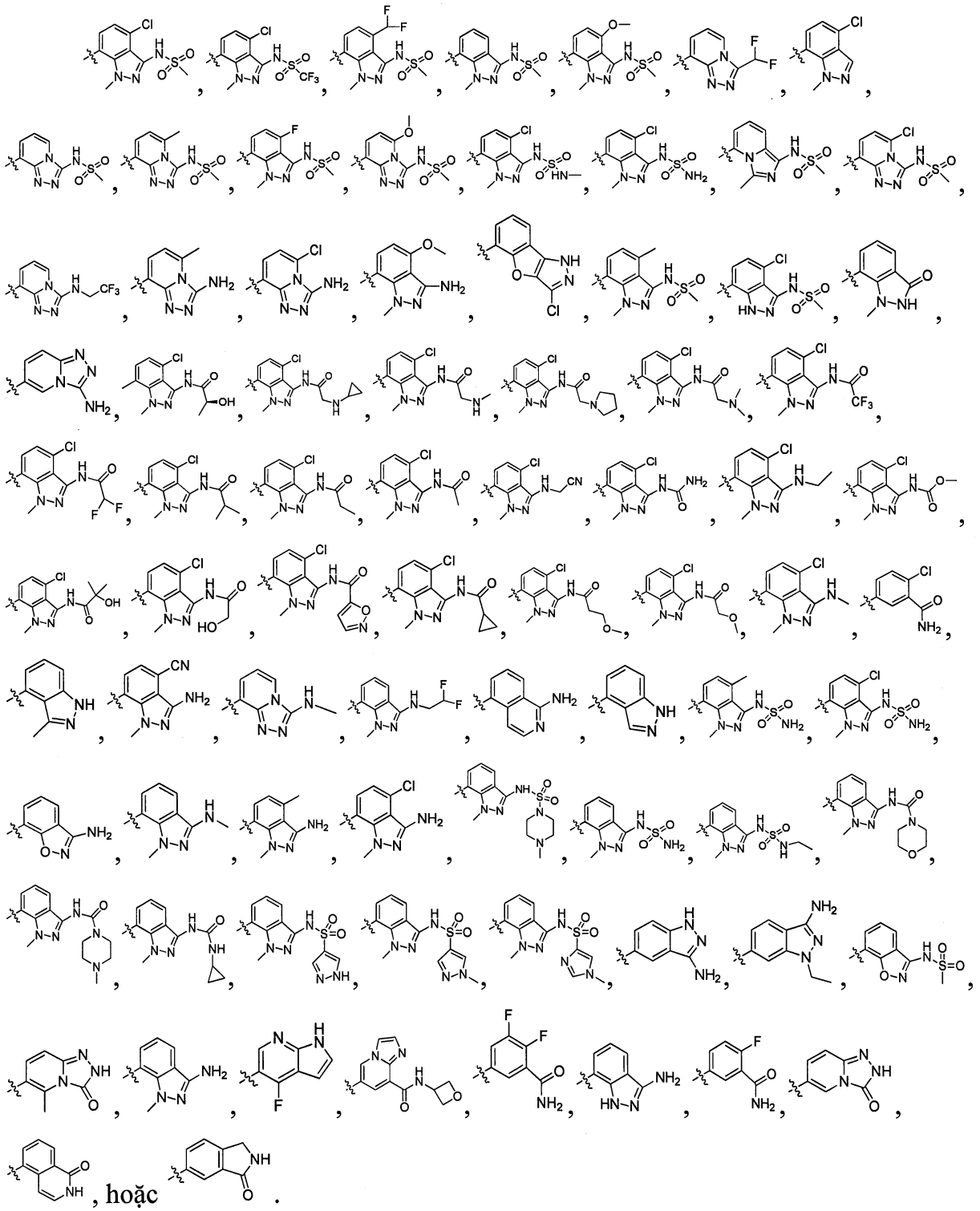
hoặc  .

Theo các phương án nhất định, Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b} là:

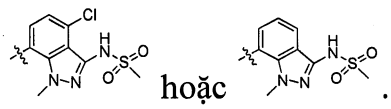


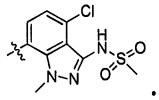
hoặc  .

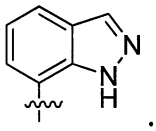
Theo các phương án nhất định, Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b} là:



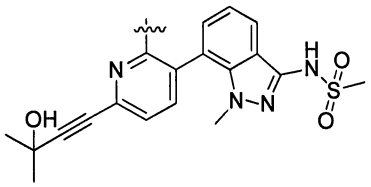
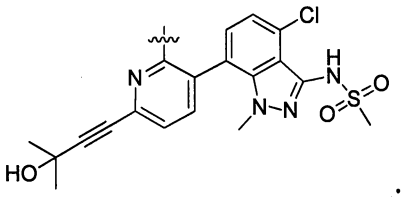
Theo các phương án nhất định, Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b} là:



Theo các phương án nhất định, Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b} là  .

Theo các phương án nhất định, Z^1 là  .

Theo các phương án nhất định, Z^2-A-Z^1 là:

 hoặc  .

Theo một phương án của công thức III, A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl; và R^1 là heteroaryl có 5-12 cạnh, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl; và R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl; R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4; và mỗi Z^4 độc lập là flo, triflometyl, hoặc diflometyl.

Theo một phương án của công thức III, A là pyridinyl; và R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Theo một phương án của công thức III, A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl; và R^2 là 3,5-diflophenyl. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl; và R^2 là 3,5-diflophenyl. Theo một phương án khác nữa, A là pyrimidinyl; và R^2 là 3,5-diflophenyl. Theo một phương án khác nữa, A là pyrazinyl; và R^2 là 3,5-diflophenyl. Theo một phương án khác nữa, A là pyridazinyl; và R^2 là 3,5-diflophenyl.

Theo một phương án của công thức III, A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl; và Z^1 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl; và Z^1 là phenyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl; và Z^1 là heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, trong đó heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl; và Z^1 là dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}.

Theo một phương án của công thức III, A là pyridinyl; và Z^1 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl; và Z^1 là phenyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl; và Z^1 là heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, trong đó heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh hoặc heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl; và Z^1 là dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}.

Theo một phương án của công thức III, A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl; và Z^2 là $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, hoặc $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl

có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl; và Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, hoặc -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}. Theo một phương án khác nữa, A là pyrimidinyl; và Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, hoặc -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}. Theo một phương án khác nữa, A là pyrazinyl; và Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, hoặc -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}. Theo một phương án khác nữa, A là pyridazinyl; và Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, hoặc -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}.

Theo một phương án của công thức III, A là pyridinyl được thế bằng một gốc Z^1, một gốc Z^2 và không (zero) gốc Z^3; và Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl hoặc aryl, Z^2 này có thể tùy ý được thế như được đưa ra theo công thức III. Theo một phương án khác nữa, A là pyridinyl được thế bằng một gốc Z^1, một gốc Z^2 và không (zero) gốc Z^3; và Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl, Z^2 này có thể tùy ý được thế như được đưa ra theo công thức III. Theo một phương án cụ thể A là pyridinyl được thế bằng một gốc Z^1, một gốc Z^2 ở vị trí

alpha so với nguyên tử nitơ của vòng pyridinyl, và không (zero) gốc Z^3, trong đó Z^2 là $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl, Z^2 này có thể tùy ý được thế như được đưa ra theo công thức III.

Theo một phương án của công thức III, R^1 là heteroaryl có 5-12 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau; và Z^1 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo một phương án khác nữa, R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4; và Z^1 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}.

Theo một phương án của công thức III, R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau; và Z^1 là heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh trong đó heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Theo một phương án của công thức III, R^1 là heteroaryl có 5-12 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau; và Z^2 là $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, hoặc $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo một phương án khác nữa, R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc

heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4; và Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, hoặc -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó bất kỳ (C_2-C_8)alkynyl của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}.

Theo một phương án của công thức III, Z^1 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau; và Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, hoặc -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Theo một phương án của công thức III, Z^1 là heteroaryl hai vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau; và Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Theo một phương án của công thức III, R^1 là heteroaryl có 5-12 cạnh; Z^1 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau; và Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, hoặc -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl

bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2c}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Theo các phương án nhất định của công thức III,

A là heteroaryl một vòng có 6 cạnh có một hoặc hai nguyên tử nitơ, trong đó heteroaryl một vòng có 6 cạnh này được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện, một nhóm Z^2, và tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm Z^3, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau;

R^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau;

R^2 là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập là H hoặc $(C_1\text{-}C_3)$alkyl;

Z^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1a} độc lập là oxo, vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$, halogen, -CN, -O-$(C_1\text{-}C_8)$alkyl, $-OC(O)R^{p1}$, $-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}COR^{p1}$, $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$, $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-C(O)R^{n1}$, $-C(O)OR^{n1}$, hoặc $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$;

mỗi Z^{1b} độc lập là $(C_1\text{-}C_8)$alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{n1} độc lập là H hoặc $(C_1\text{-}C_8)$alkyl;

mỗi R^{p1} độc lập là $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$, dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$, dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó $(C_1\text{-}C_8)$alkyl bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen, hydroxyl, -O$(C_1\text{-}C_8)$alkyl, hoặc $-NR^{q2}R^{r2}$, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{q1} và R^{r1} độc lập là H, $(C_1$-$C_8)$alkyl, vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, hoặc 3-7-cạnh dị vòng, trong đó $(C_1$-$C_8)$alkyl bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen hoặc –CN, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, hoặc R^{q1} và R^{r1} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó dị vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 $(C_1$-$C_8)$alkyl, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{q2} và R^{r2} độc lập là H, $(C_1$-$C_8)$alkyl, vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, hoặc R^{q2} và R^{r2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh;

Z^2 là $(C_2$-$C_8)$alkenyl, $(C_2$-$C_8)$alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, $-C(O)R^{n3}$, hoặc $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó $(C_2$-$C_8)$alkenyl hoặc $(C_2$-$C_8)$alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{2c}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{n3} độc lập là H hoặc $(C_1$-$C_4)$alkyl;

mỗi R^{q3} và R^{r3} độc lập là H hoặc $(C_1$-$C_4)$alkyl;

mỗi Z^{2b} độc lập là oxo, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl hoặc $(C_1$-$C_4)$haloalkyl;

mỗi Z^{2c} độc lập là oxo, halogen, -CN, $-OR^{n4}$, $NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ hoặc $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

mỗi R^{n4} độc lập là H, $(C_1$-$C_4)$alkyl, hoặc $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl;

mỗi R^{p4} độc lập là $(C_1$-$C_8)$alkyl;

mỗi R^{q4} và R^{r4} độc lập là H, $(C_1$-$C_4)$alkyl, hoặc $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl;

mỗi Z^3 độc lập là $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl hoặc halogen;

mỗi Z^4 độc lập là oxo, $(C_1$-$C_8)$alkyl, vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, halogen, -CN, $-OR^{n5}$, $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$, hoặc $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, trong đó vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$ hoặc $(C_1$-$C_8)$alkyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{4a}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{4a} độc lập là halogen, -CN, hoặc $-OR^{n6}$; và

mỗi R^{n5}, R^{p5}, R^{q5}, R^{r5}, và R^{n6} độc lập là H hoặc $(C_1$-$C_4)$alkyl.

Theo các phương án nhất định của công thức III,

A^1 là CH, C-Z^3, hoặc nitơ;

A^2 là CH hoặc nitơ;

R^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập là H hoặc $(C_1$-$C_3)$alkyl;

Z^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1a} độc lập là oxo, vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, halogen, -CN, -O-$(C_1$-$C_8)$alkyl, -OC(O)R^{p1}, -OC(O)$NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{n1}COR^{p1}$, -$NR^{n1}CO_2R^{p1}$, -$NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, -$NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, -C(O)$R^{n1}$, -C(O)$OR^{n1}$, hoặc -C(O)$NR^{q1}R^{r1}$;

mỗi Z^{1b} độc lập là $(C_1$-$C_8)$alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{n1} độc lập là H hoặc $(C_1$-$C_8)$alkyl;

mỗi R^{p1} độc lập là $(C_1$-$C_8)$alkyl, vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 $(C_1$-$C_8)$alkyl, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó $(C_1$-$C_8)$alkyl bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen, hydroxyl, -O$(C_1$-$C_8)$alkyl, hoặc –$NR^{q2}R^{r2}$, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{q1} và R^{r1} độc lập là H, $(C_1$-$C_8)$alkyl, vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, hoặc 3-7-cạnh dị vòng, trong đó $(C_1$-$C_8)$alkyl bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen hoặc –CN, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, hoặc R^{q1} và R^{r1} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh, trong đó

dị vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 (C_1-C_8)alkyl, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{q2} và R^{r2} độc lập là H, (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), hoặc R^{q2} và R^{r2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh;

Z^2 là (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, -C(O)R^{n3}, hoặc -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_2-C_8)alkenyl hoặc (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{2c}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{n3} độc lập là H hoặc (C_1-C_4)alkyl;

mỗi R^{q3} và R^{r3} độc lập là H hoặc (C_1-C_4)alkyl;

mỗi Z^{2b} độc lập là oxo, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)heteroalkyl hoặc (C_1-C_4)haloalkyl;

mỗi Z^{2c} độc lập là oxo, halogen, -CN, -OR^{n4}, $NR^{q4}R^{r4}$, -$NR^{n4}COR^{p4}$, -$NR^{n4}CO_2R^{p4}$, -$NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, -C(O)R^{n4}, -C(O)OR^{n4} hoặc -C(O)$NR^{q4}R^{r4}$;

mỗi R^{n4} độc lập là H, (C_1-C_4)alkyl, hoặc (C_1-C_4)heteroalkyl;

mỗi R^{p4} độc lập là (C_1-C_8)alkyl;

mỗi R^{q4} và R^{r4} độc lập là H, (C_1-C_4)alkyl, hoặc (C_1-C_4)heteroalkyl;

Z^3 độc lập là (C_1-C_4)heteroalkyl hoặc halogen;

mỗi Z^4 độc lập là oxo, (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), halogen, -CN, -OR^{n5}, -$NR^{q5}R^{r5}$, -$NR^{n5}COR^{p5}$, -$NR^{n5}CO_2R^{p5}$, -C(O)R^{n5}, -C(O)OR^{n5}, hoặc -C(O)$NR^{q5}R^{r5}$, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7) hoặc (C_1-C_8)alkyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{4a}, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau;

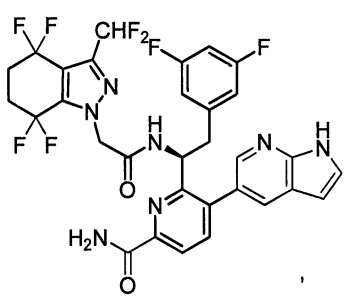
mỗi Z^{4a} độc lập là halogen, -CN, hoặc -OR^{n6}; và

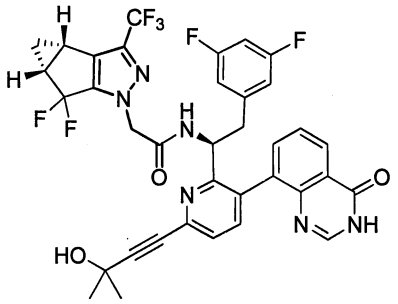
mỗi R^{n5}, R^{p5}, R^{q5}, R^{r5}, và R^{n6} độc lập là H hoặc (C_1-C_4)alkyl;

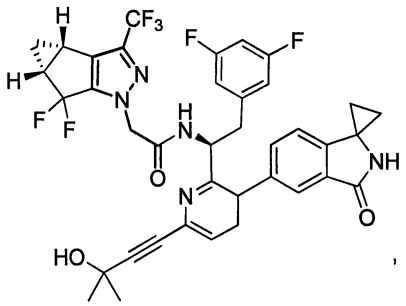
mỗi Z^5 độc lập là halogen, trong đó các halogen này có thể giống nhau hoặc khác nhau; và

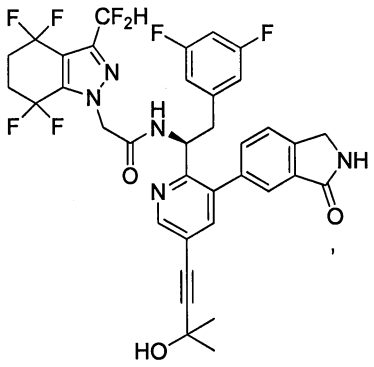
n bằng 0, 1, 2, hoặc 3.

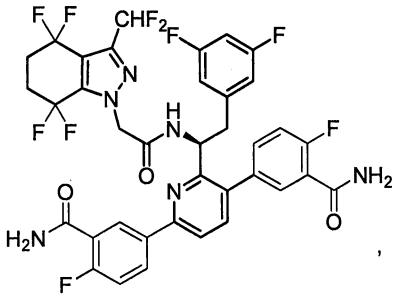
Theo một phương án, hợp chất có công thức I được chọn từ:

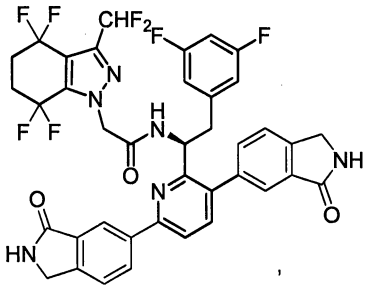


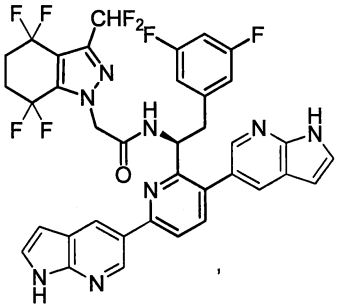


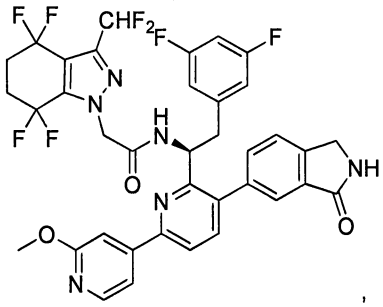




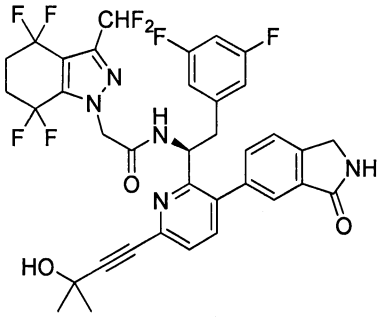




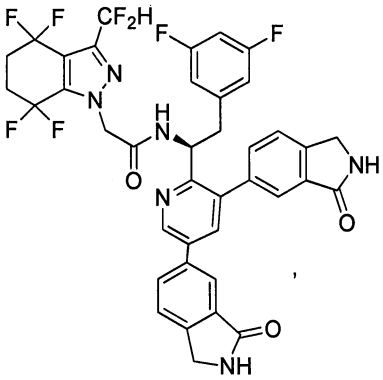




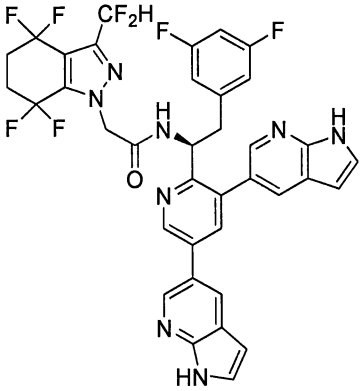
,



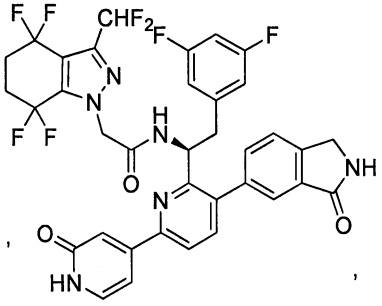
,



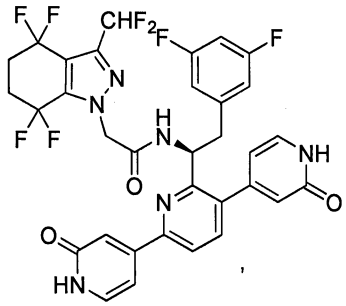
,



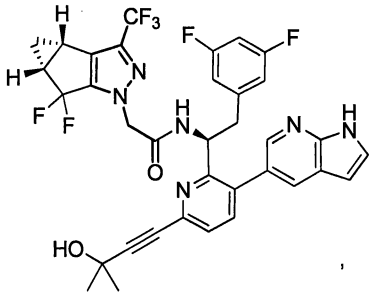
,



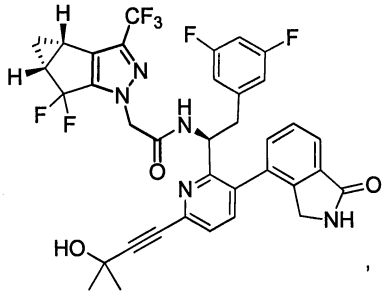
,



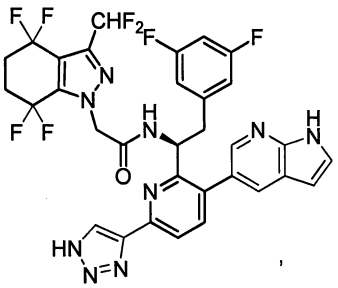
,



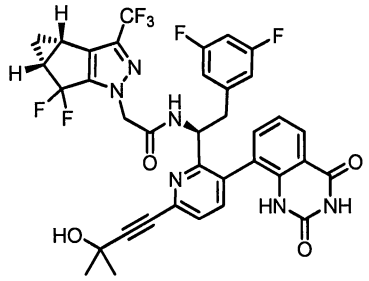
,



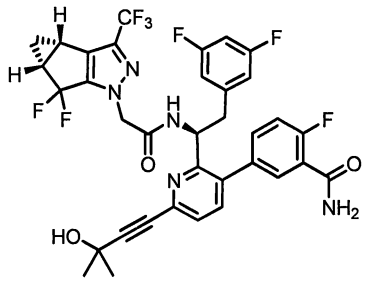
,



,

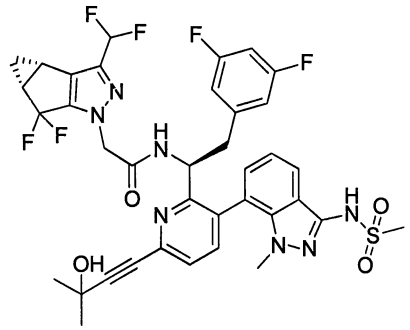


và

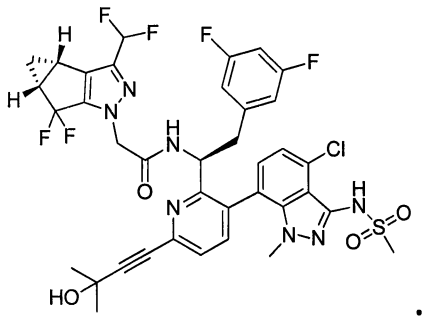


và muối dược dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, hợp chất là:



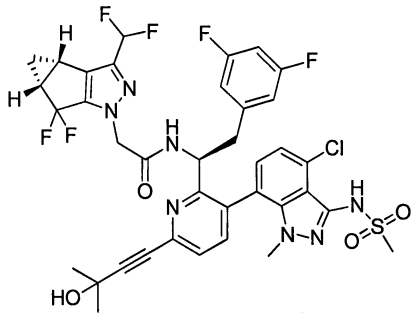
hoặc



.

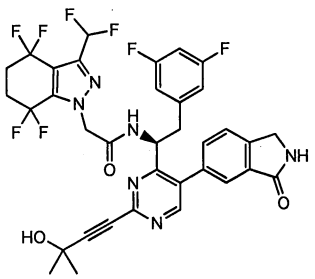
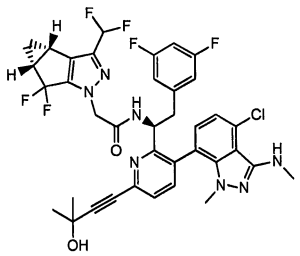
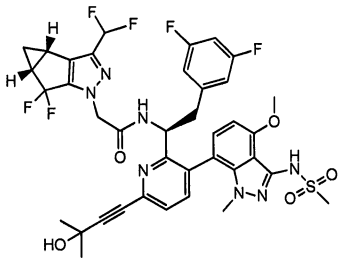
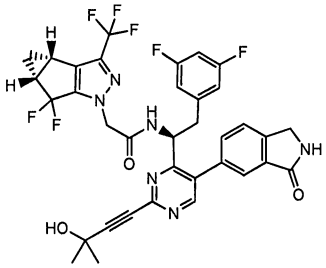
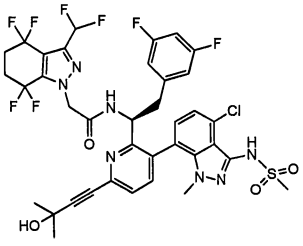
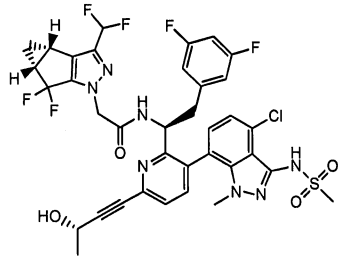
hoặc muối dược dụng của nó.

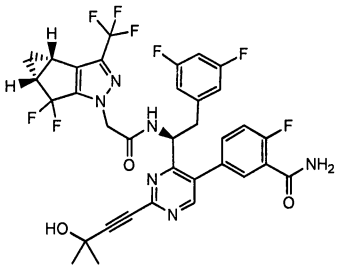
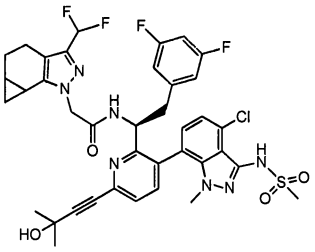
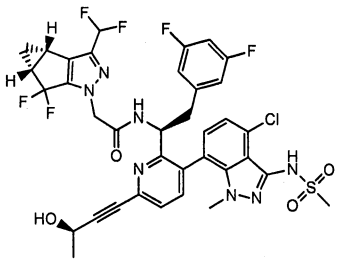
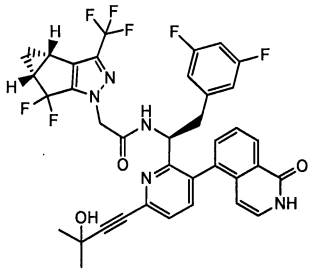
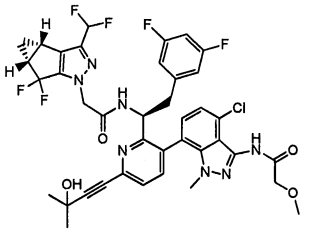
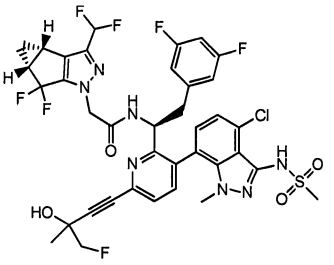
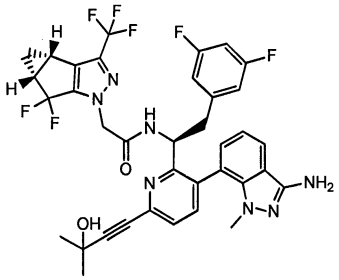
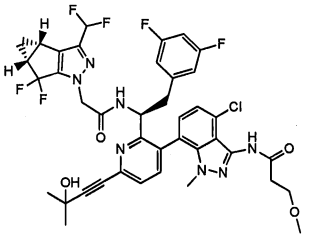
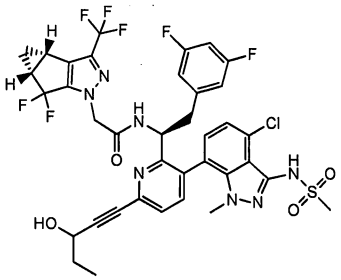
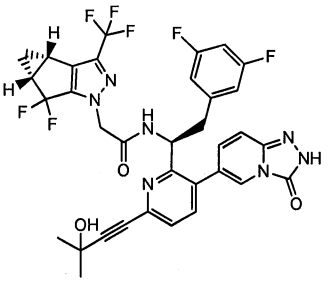
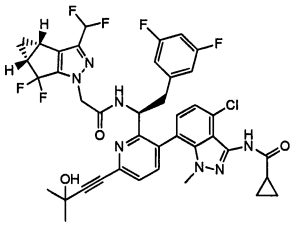
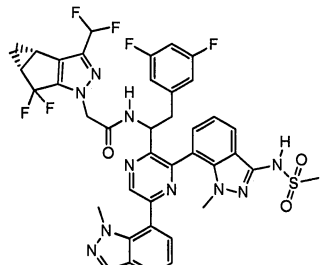
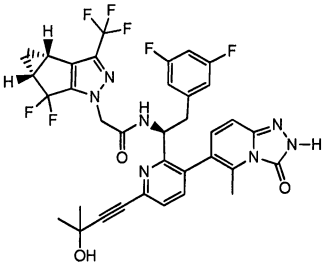
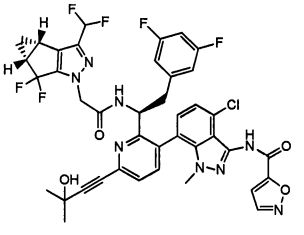
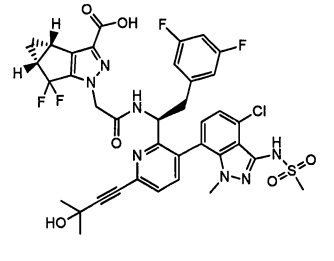
Theo các phương án nhất định, hợp chất là:

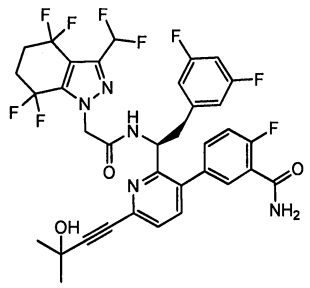
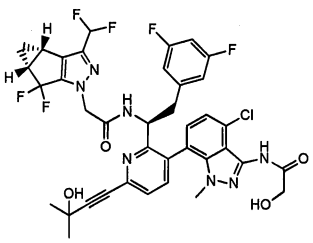
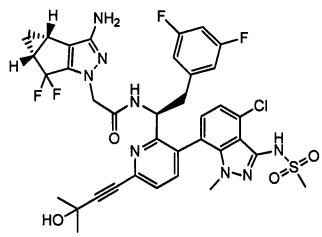
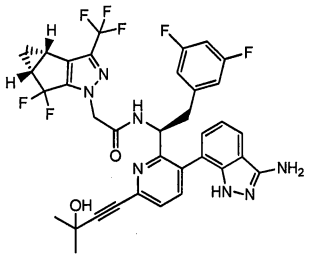
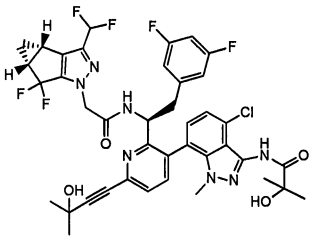
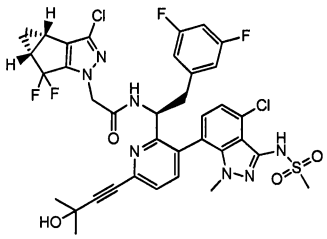
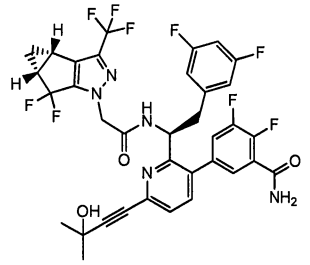
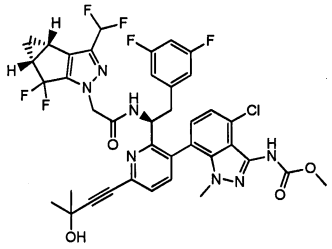
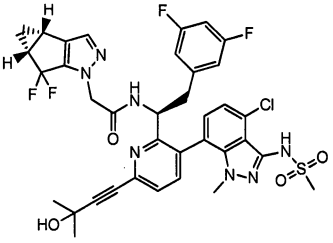
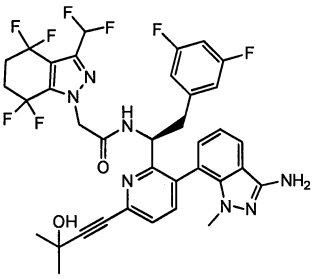
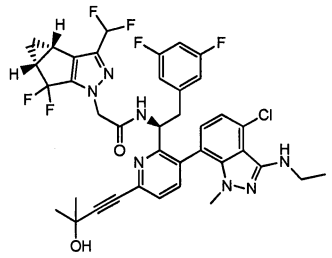
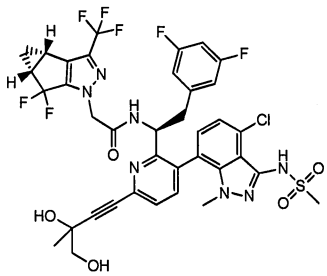
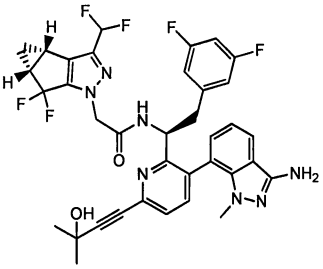
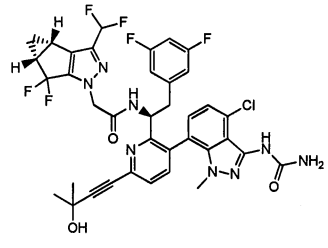
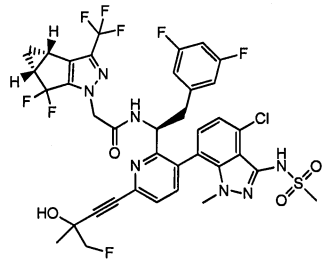


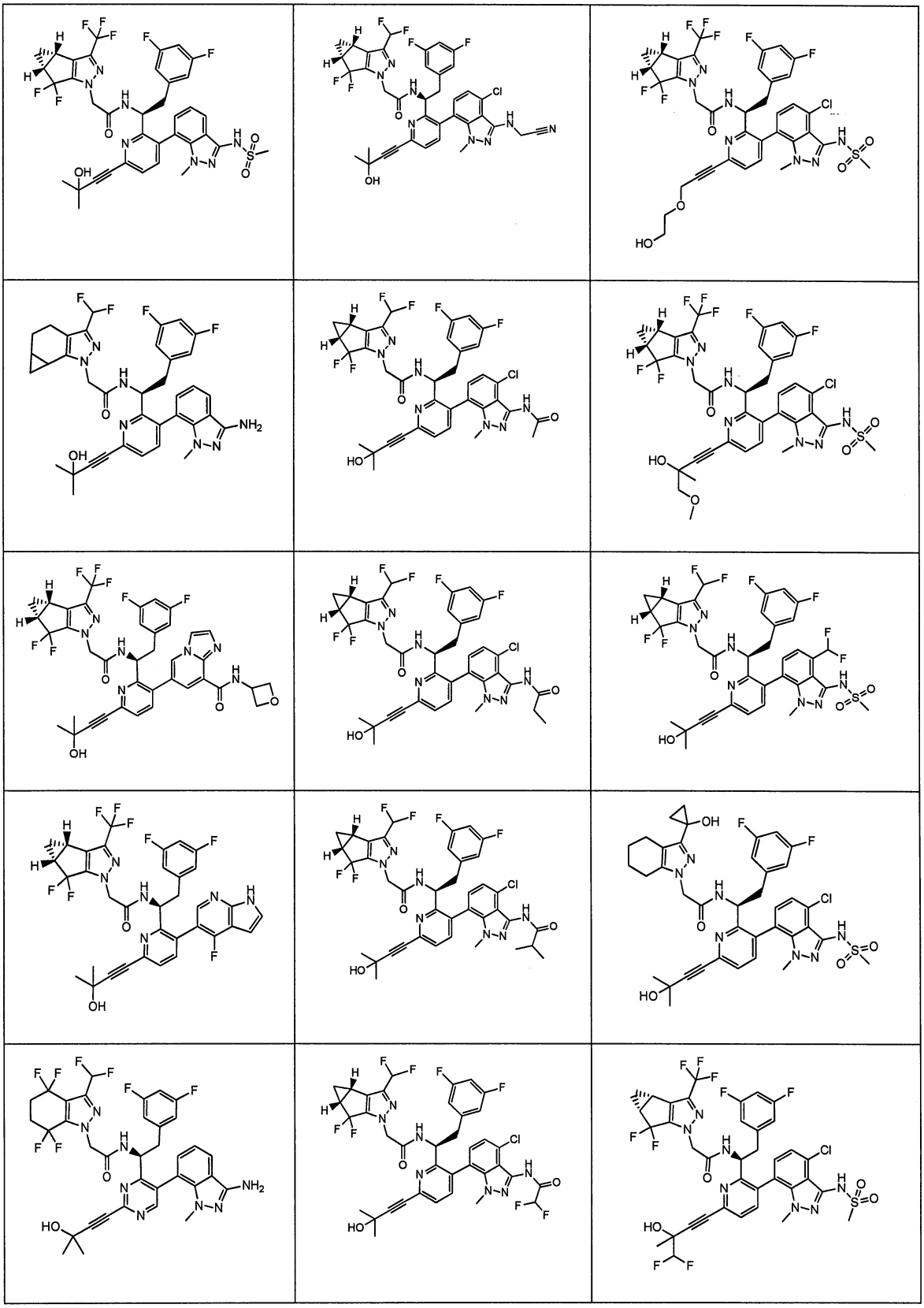
hoặc muối dược dụng của nó.

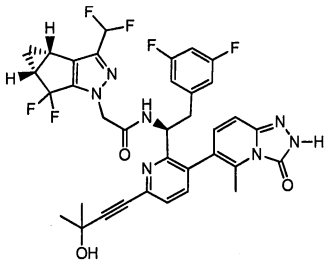
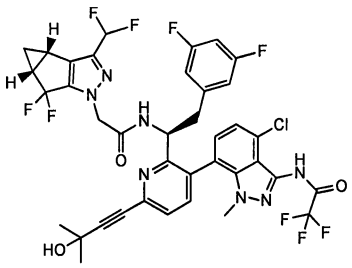
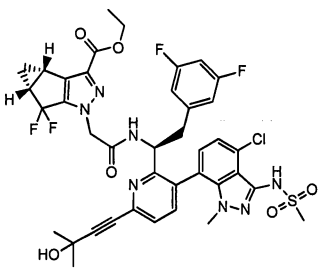
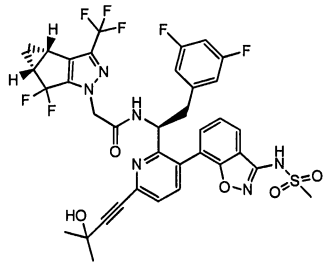
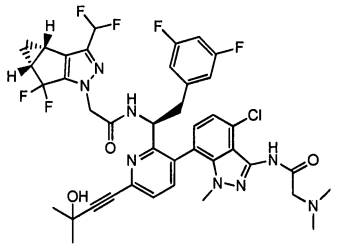
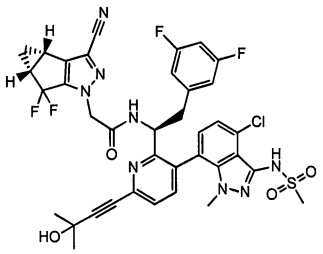
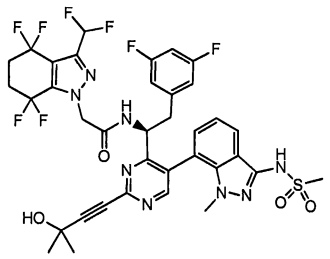
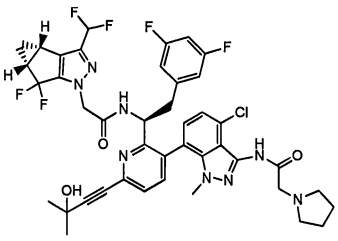
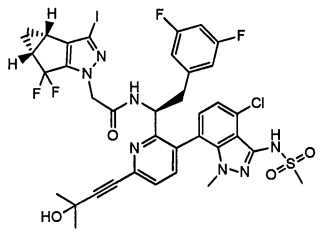
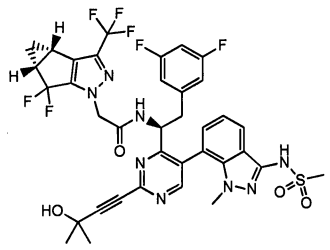
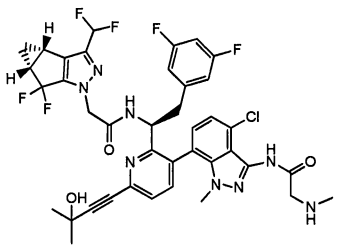
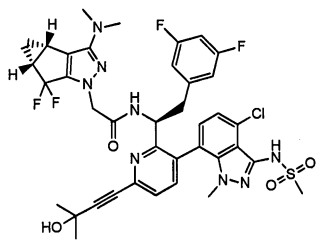
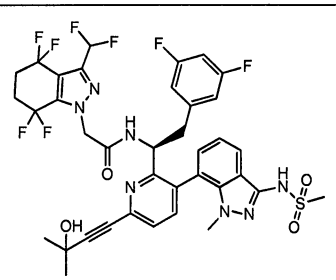
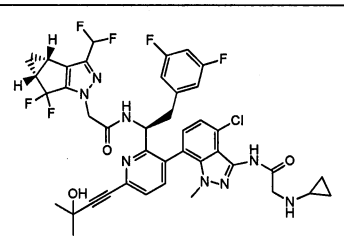
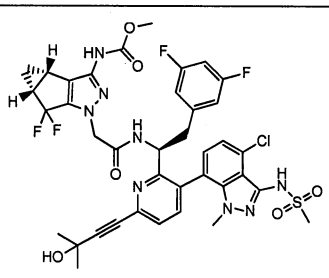
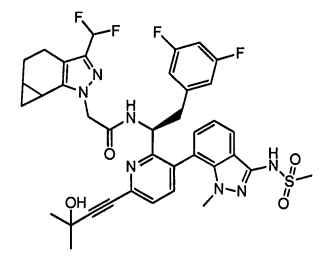
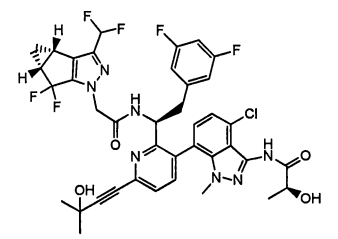
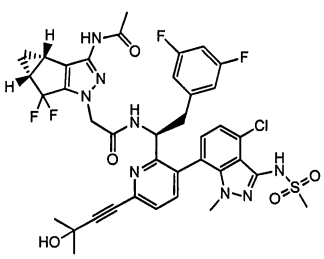
Theo các phương án nhất định, hợp chất hoặc muối dược dụng của nó là:

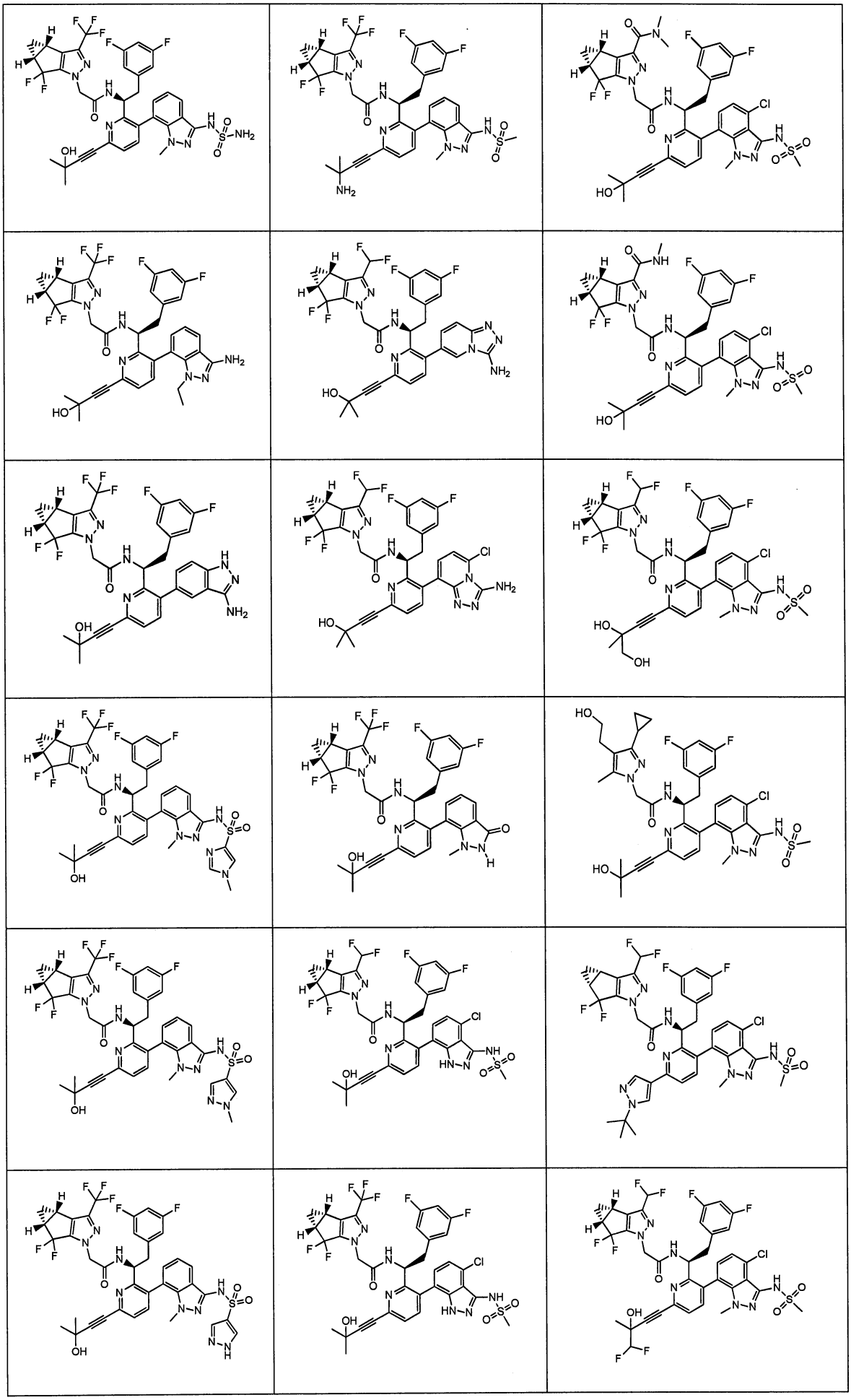
		
		

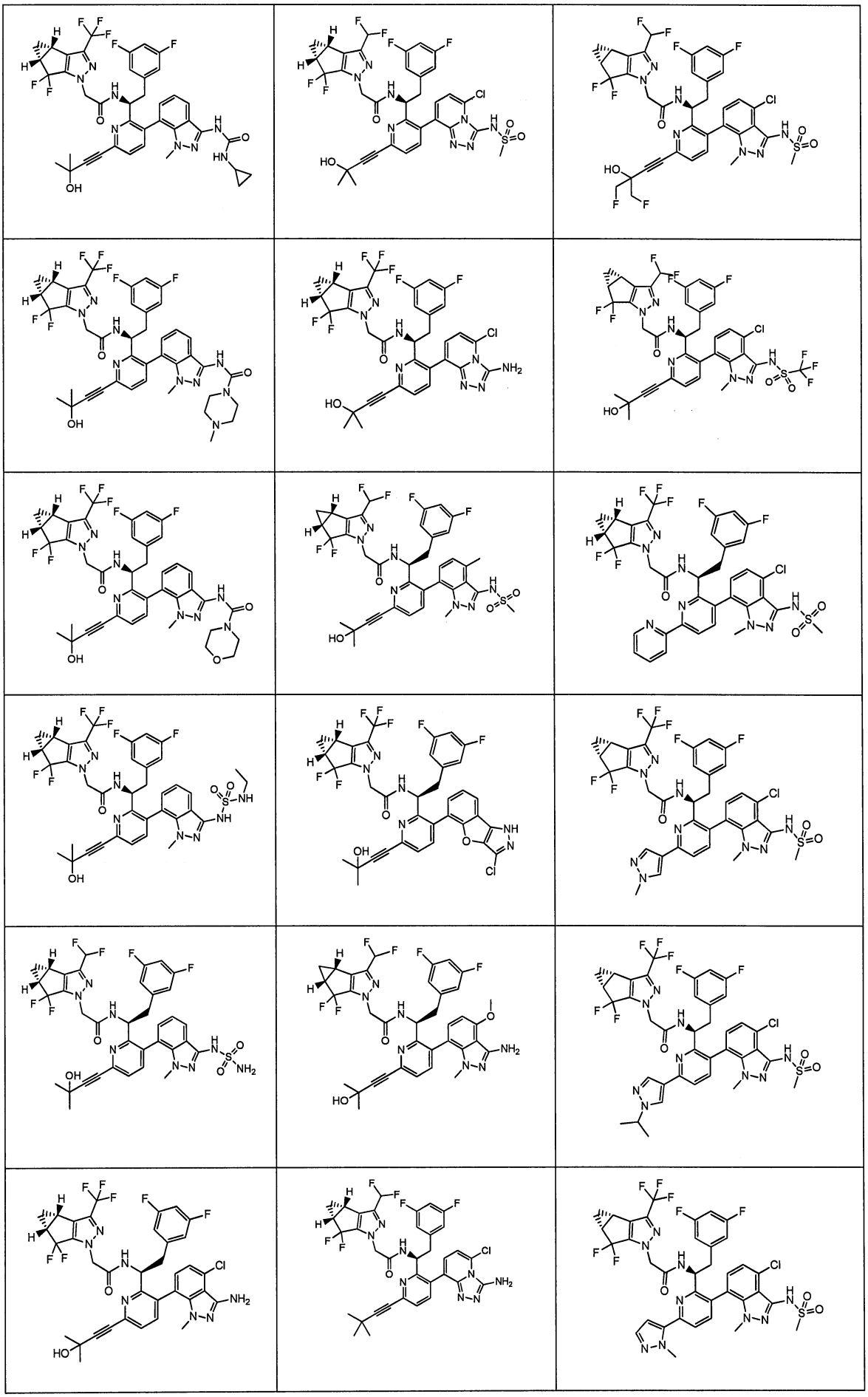
		
		
		
		
		

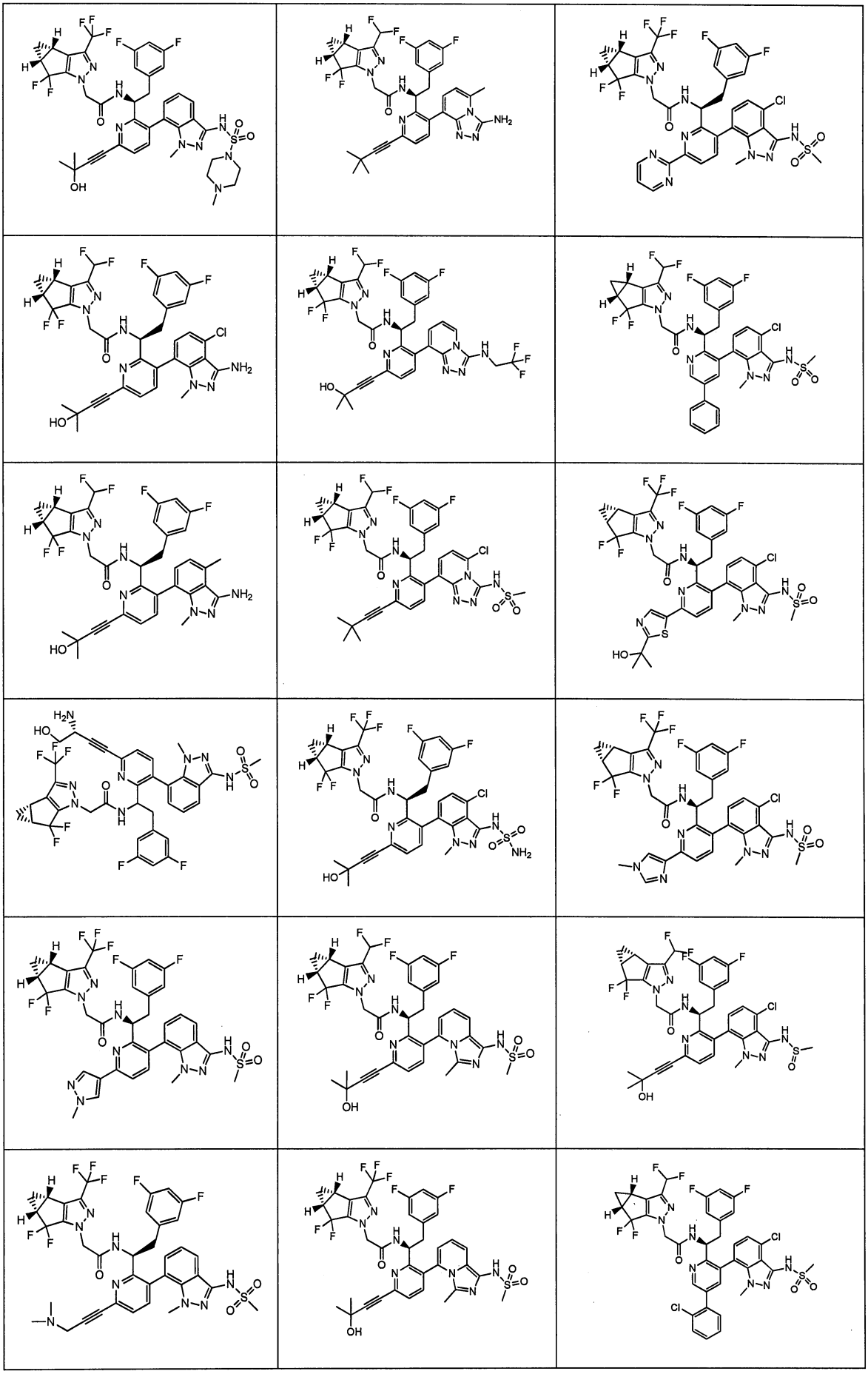
		
		
		
		
		

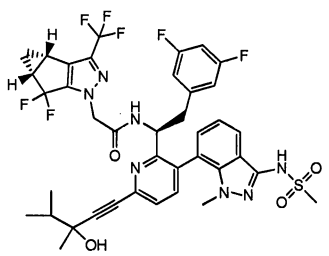
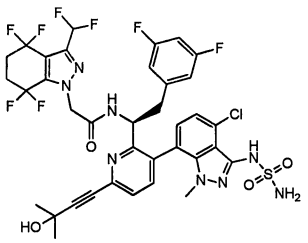
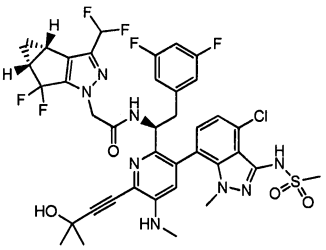
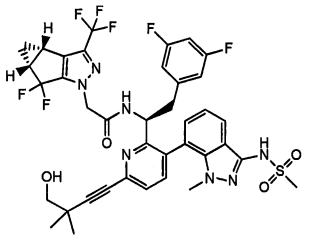
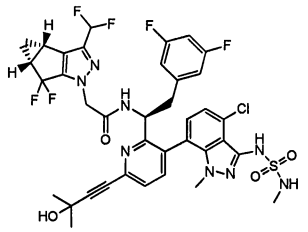
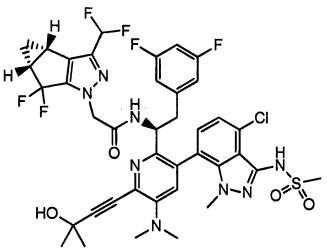
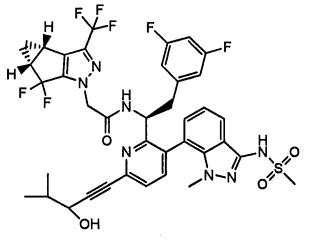
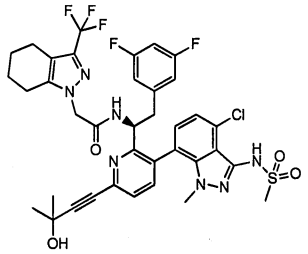
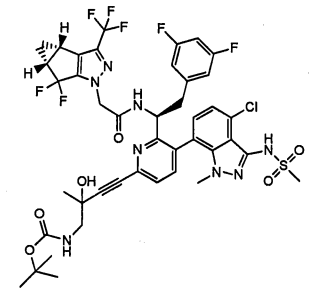
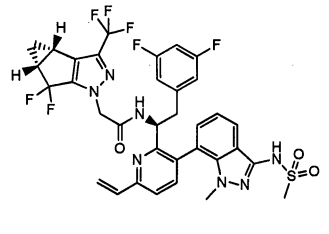
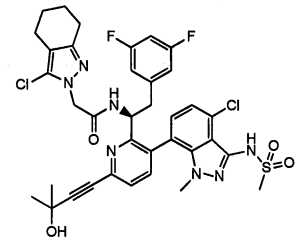
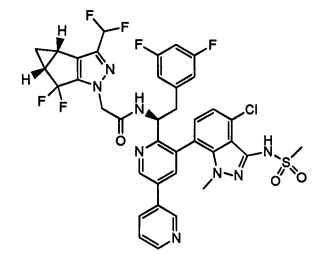
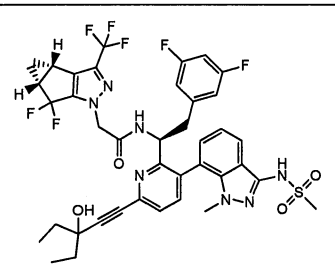
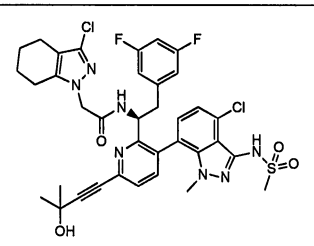
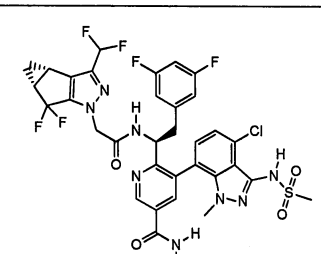
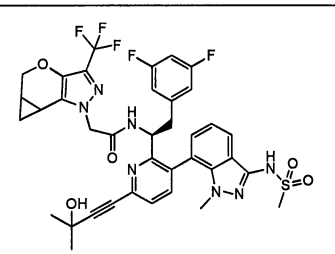
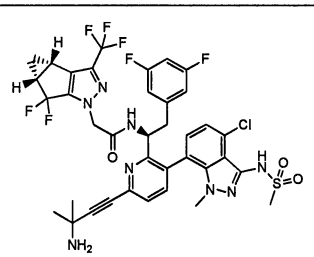
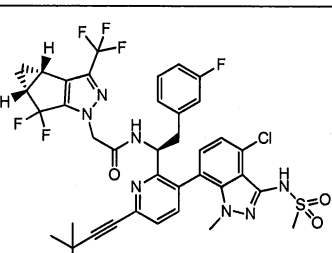
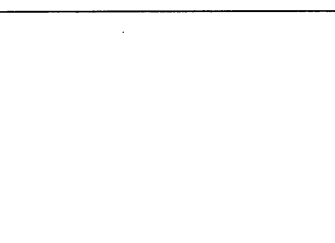
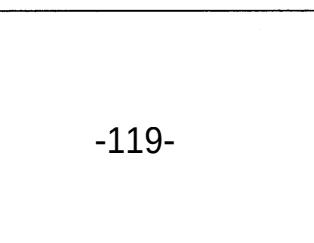


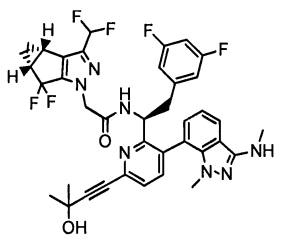
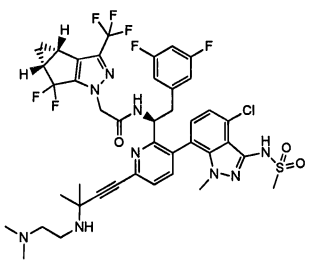
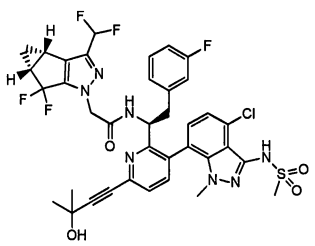
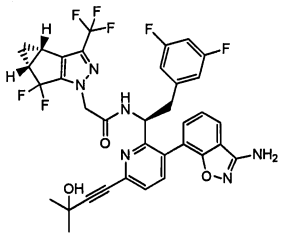
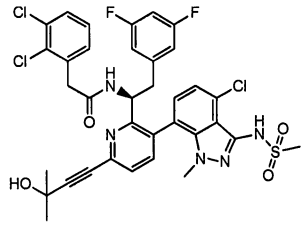
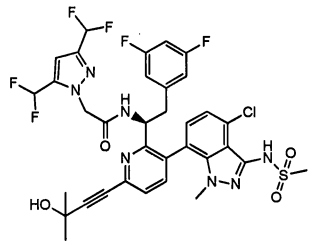
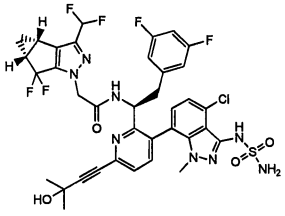
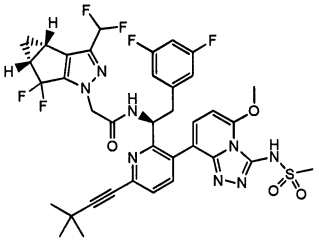
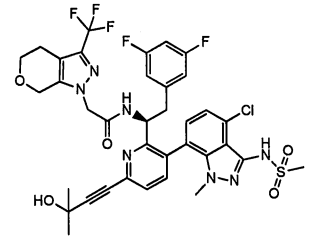
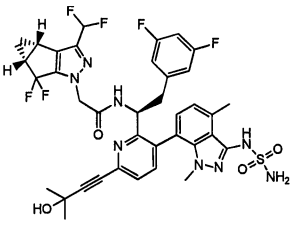
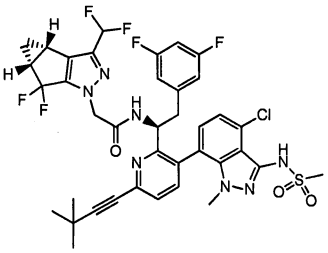
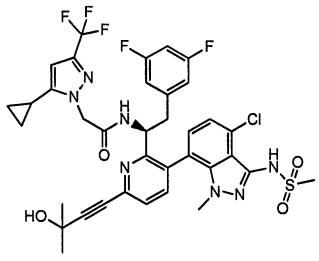
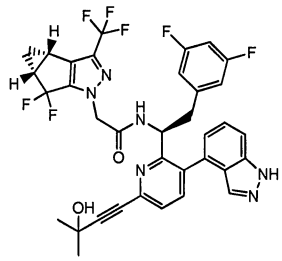
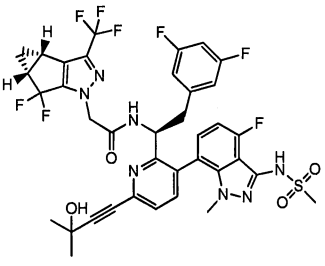
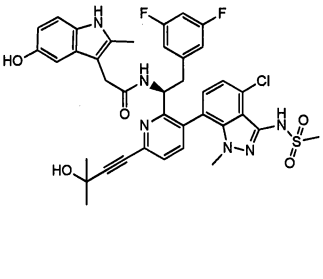
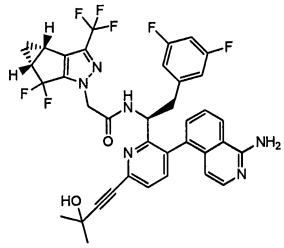
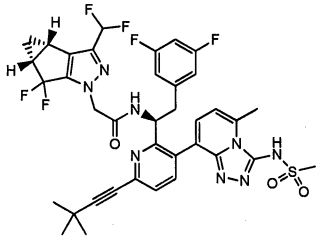
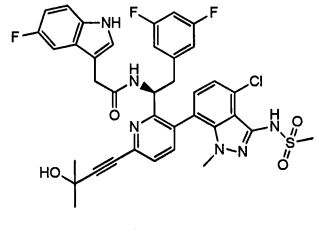
		
		
		
		
		
		

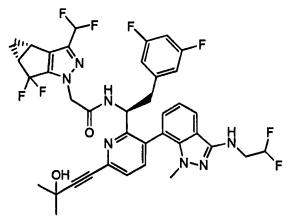
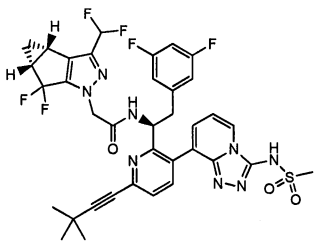
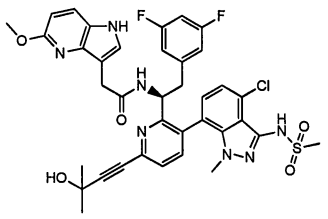
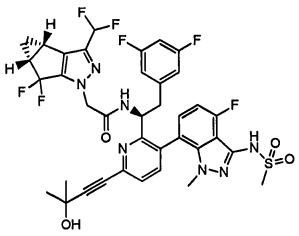
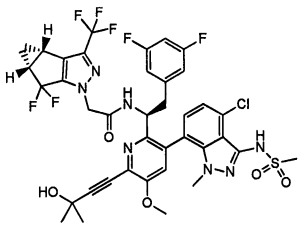
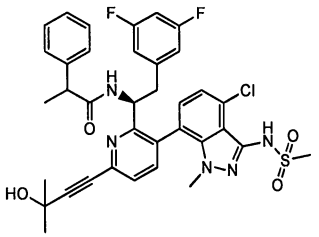
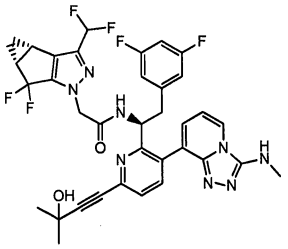
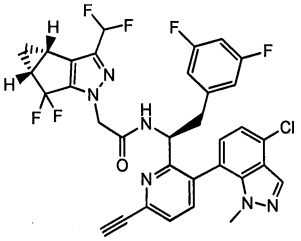
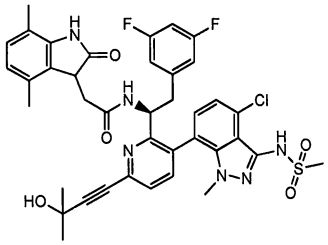
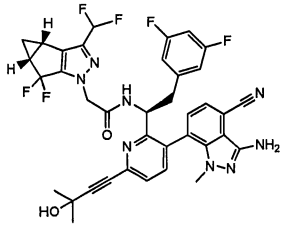
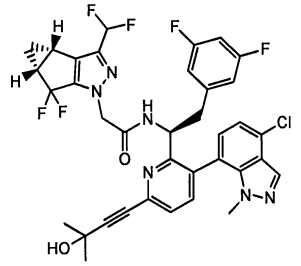
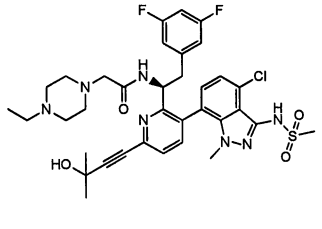
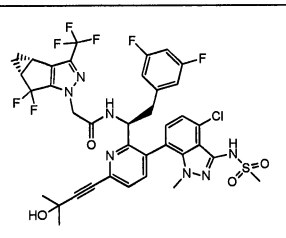
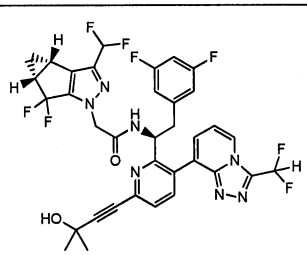
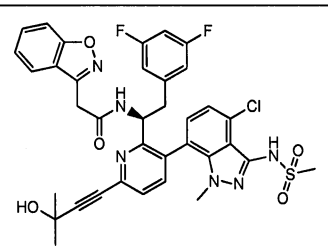
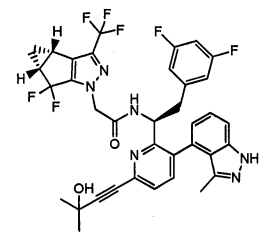
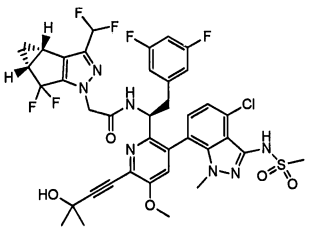
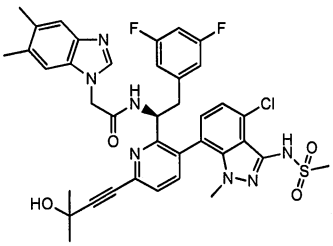
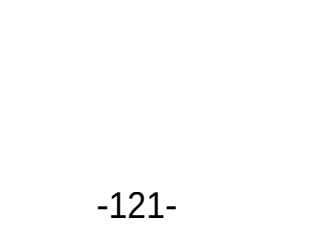


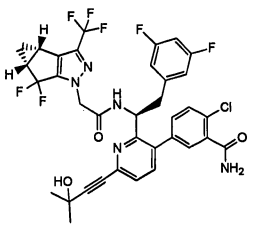
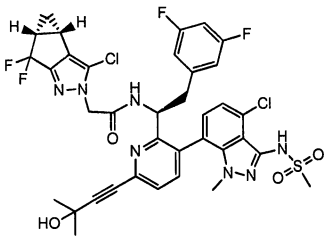
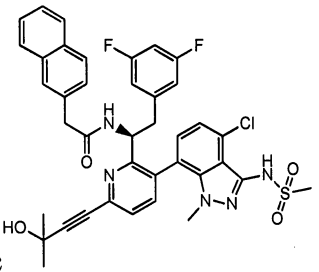




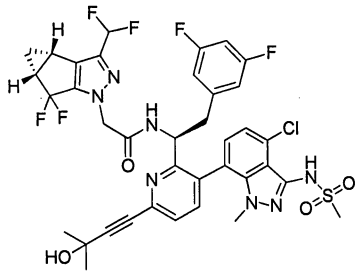
		
		
		
		
		
		
		

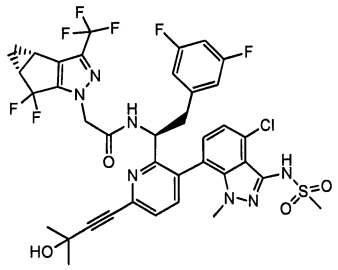
		 hoặc .

Theo các phương án nhất định, hợp chất là:



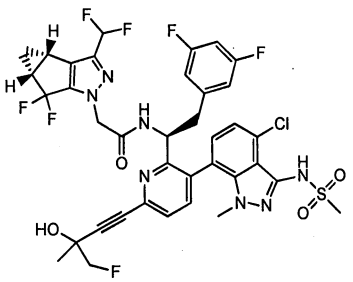
hoặc muối dược dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, hợp chất là:



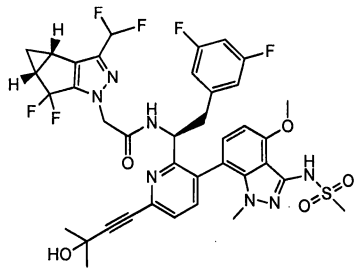
hoặc muối dược dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, hợp chất là:



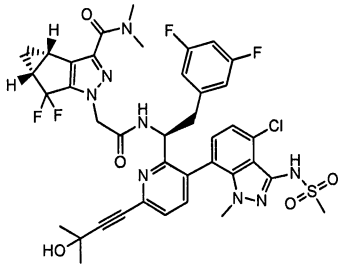
hoặc muối dược dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, hợp chất là:



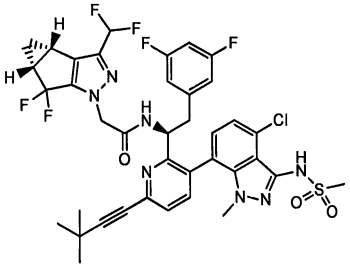
hoặc muối dược dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, hợp chất là:



hoặc muối dược dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, hợp chất là:

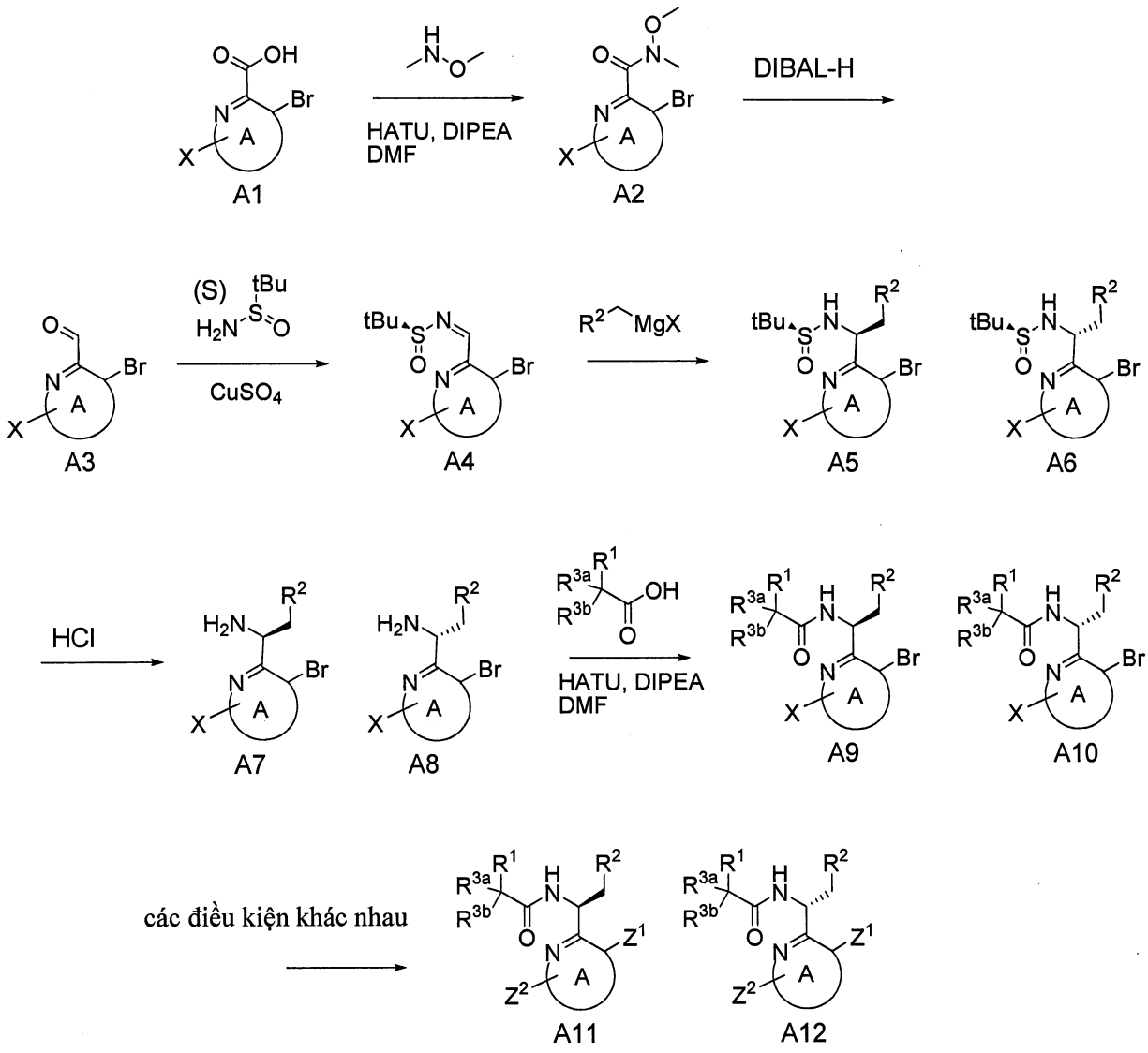


hoặc muối dược dụng của nó.

Quy trình tổng hợp chung

Các sơ đồ dưới đây mô tả các phương pháp hữu ích để điều chế các hợp chất có công thức I. Tương tự, các sơ đồ dưới đây mô tả các phương pháp hữu ích để điều chế các hợp chất có công thức III.

Sơ đồ 1

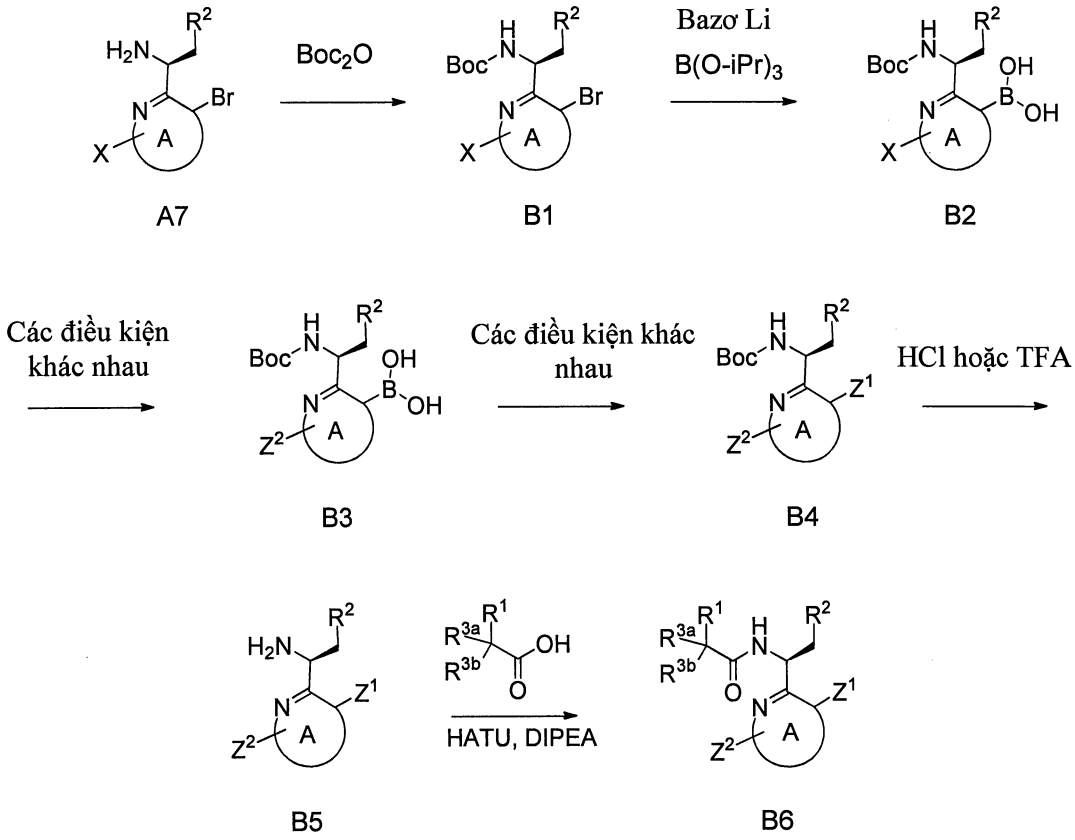


Sơ đồ 1 mô tả quy trình chọn lọc lập thể chung được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức I. Sơ đồ này cũng được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức III. Các axit heteroaryl có công thức A1 (trong đó X là nhóm hóa học đa dạng hóa như NH_2, SH, hoặc halogen mà được bảo vệ một cách thích hợp) được chuyển hóa thành các aldehyt tương ứng sau đó được ngưng tụ với chất phụ trợ không đối xứng để tạo ra phản ứng cộng chọn lọc lập thể của chất phản ứng ái nhân. Được mô tả trên Sơ đồ 1 là quy trình chuyển hóa của axit heteroaryl A1 chứa hai nhóm chức đa dạng hóa (ví dụ, X và Br) thành aldehyt tương ứng. Tiếp theo quy trình này là sự ngưng tụ aldehyt A3 với (S) tert-butan sulfinamit và sự bổ sung chất phản ứng Grignard để tạo ra hỗn hợp của A5 và A6 được làm giàu trong A5. Hỗn hợp này được tách bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra chất đồng phân không đối quang tinh khiết. Loại bỏ chất phụ trợ tạo ra các amin A7 và A8, các chất này được kết hợp với một loạt

axit carboxylic để tạo ra các hợp chất heteroaryl có công thức A9 và A10. Sự đa dạng hóa A9 và A10 được thực hiện bằng một loạt phương pháp bao gồm alkyl hóa, axyl hóa, xyanat hóa, dịch chuyển ái nhân thơm, và các phản ứng liên hợp chéo được xúc tác bằng kim loại như liên hợp Suzuki, liên hợp kiểu Buchwald-Hartwig, và liên hợp Sonogashira.

Sơ đồ 2 mô tả quy trình chọn lọc lập thể chung có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức I và III.

Sơ đồ 2



Được mô tả trên Sơ đồ 2 là sự bảo vệ amin A7 đối với hợp chất có công thức B1. Sau đó là sự chuyển hóa Br thành axit boronic tương ứng. Đa dạng hóa nhóm chức X và axit boronic được thực hiện bằng một loạt phương pháp bao gồm alkyl hóa, axyl hóa, xyanat hóa, dịch chuyển ái nhân thơm, và các phản ứng liên hợp chéo được xúc tác bằng kim loại như liên hợp Suzuki, liên hợp kiểu Buchwald-Hartwig, và liên hợp Sonogashira để tạo ra các hợp chất có công thức B3 và B4. Khử bảo vệ sau đó là tạo ra amit với một loạt axit carboxylic tạo ra hợp chất có công thức I.

Liệu pháp kết hợp

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị sự lây nhiễm HIV, bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung thích hợp để điều trị sự lây nhiễm HIV.

Hợp chất như được mô tả ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I và III hoặc muối dược dụng của nó) có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung ở liều lượng bất kỳ của hợp chất theo sáng chế (ví dụ, từ 50 mg đến 300 mg hợp chất theo sáng chế).

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 dược dụng của nó, kết hợp với lượng có hiệu quả điều trị bệnh của một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với ít nhất một chất trị liệu bổ sung và chất mang dược dụng. Ví dụ, chất trị liệu bổ sung có thể được dùng kết hợp hợp chất được mô tả ở đây có thể là chất kháng HIV bất kỳ.

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

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với ít nhất một chất trị liệu bổ sung, và chất mang dược dụng. Theo một phương án, chất trị liệu bổ sung có thể là chất kháng HIV. Ví dụ, theo một số phương án, chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế HIV integraza ở vị trí không xúc tác (hoặc dị cấu), 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, chất ức

chế polyme hóa capsit hoặc các hợp chất phá vỡ capsit như được bộc lộc trong US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), và WO 2013/006792 (Pharma Resources), chất tăng cường dược động học, và các thuốc khác để điều trị HIV, và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án khác, chất trị liệu 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 phải nucleosit hoặc không phải nucleotit của enzym phiên mã 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 enzym phiên mã ngược được chọn từ nhóm bao gồm zidovudin, emtrixitabin, didanosin, stavudin, zalcitabin, lamivudin, abacavir, amdoxovir, elvucitabin, alovudin, MIV-210, ±-FTC, D-d4FC, emtrixitabin, phosphazit, fozivudin tidoxil, apricitibin (AVX754), amdoxovir, KP-1461, GS-9131 (Gilead Sciences) và fosalvudin tidoxil (trước đây là HDP 99.0003);

(4) chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược được chọn từ nhóm bao gồm tenofovir, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, tenofovir alafenamit, 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, querxetin,

các dẫn xuất của querxetin, 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 ở vị trí không xúc tác hoặc dị cấu (NCINI) bao gồm, nhưng không 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), từng tài liệu nêu trên được đưa vào đây bằng cách viện dẫn;

(7) chất ức chế gp41 được chọn từ nhóm bao gồm enfuvirtit, sifuvirtit, albuvirtit, 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 dược động học được chọn từ nhóm bao gồm cobicistat, ritonavir 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),

Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với hai, ba, bốn hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung. Theo các

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

Theo một phương án cụ thể, hợp chất được mô tả ở đây, hoặc hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với tenofovir, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit. Theo một phương án cụ thể khác, hợp chất được mô tả ở đây, hoặc hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit. Theo một phương án cụ thể, hợp chất được mô tả ở đây, hoặc hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với emtricitibin, abacavir hoặc lamivudin.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất được mô tả ở đây, hoặc hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với một trong số: tenofovir, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit và một trong số: emtricitibin, abacavir hoặc lamivudin. Theo một phương án cụ thể, hợp chất được mô tả ở đây, hoặc hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với một trong số: tenofovir

disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, tenofovir alafenamit fumarat, hoặc tenofovir alafenamit và một trong số: emtricitibin hoặc abacavir.

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây, hoặc hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với 5-30 mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit và 200 mg emtrixitabin. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây, hoặc hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; hoặc 10-30 mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit và 200 mg emtrixitabin. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây, hoặc hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với 10 mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit và 200 mg emtrixitabin. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây, hoặc hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với 25 mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit và 200 mg emtrixitabin. Hợp chất như được mô tả ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I và III hoặc muối dược dụng của nó) có thể được kết hợp với các chất được đưa ra ở đây với liều lượng bất kỳ của hợp chất theo sáng chế (ví dụ, từ 50 mg đến 300 mg hợp chất theo sáng chế) giống như thể mỗi dạng kết hợp của các liều được chỉ rõ và liệt kê riêng.

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây, hoặc hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với 200-400 mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil và 200 mg emtrixitabin. Theo một số khía cạnh, hợp chất được mô tả ở đây, hoặc hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với 200-250; 200-300; 200-350; 250-350; 250-400; 350-400; 300-400; hoặc 250-400 mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil và 200 mg emtrixitabin. Theo một số khía cạnh, hợp chất được mô tả ở đây, hoặc hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với 300 mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil và 200 mg emtrixitabin. Hợp chất như được mô tả ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I và III hoặc hoặc muối dược dụng của nó) có thể được kết hợp với các chất được đưa ra ở đây với liều lượng bất kỳ của hợp chất theo sáng chế (ví dụ, từ 50 mg đến 300 mg hợp chất theo sáng chế) giống như thể mỗi dạng kết hợp của các liều được chỉ rõ và liệt kê riêng.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây được kết hợp với một hoặc nhiều chất khác có hoạt tính dùng để trị liệu ở dạng liều đơn vị để dùng đồng thời hoặc lần lượt cho bệnh nhân. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây được kết hợp với một hoặc nhiều chất có hoạt tính dùng để trị liệu. Theo các phương án nhất định, các hợp chất được mô tả ở đây được kết hợp với một hoặc nhiều chất có hoạt tính dùng để trị liệu ở dạng liều rắn. Liệu pháp kết hợp có thể được dùng dưới dạng chế độ đồng thời hoặc lần lượt. Khi được dùng lần lượt, hỗn hợp có thể được dùng hai hoặc nhiều lần.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây được đồng sử dụng với một hoặc nhiều chất có hoạt tính dùng để trị liệu khác. Việc đồng sử dụng hợp chất được mô tả ở đây cùng với một hoặc nhiều chất có hoạt tính dùng để trị liệu khác thường chỉ việc dùng đồng thời hoặc lần lượt hợp chất được mô tả ở đây và một hoặc nhiều chất có hoạt tính dùng để trị liệu khác, sao cho lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất được mô tả ở đây và một hoặc nhiều chất có hoạt tính dùng để trị liệu đều có mặt trong cơ thể bệnh nhân.

Theo phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị sự lây nhiễm HIV, bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung như được mô tả ở trên.

Dược phẩm

Các hợp chất được mô tả ở đây được bào chế cùng với chất mang thông thường (ví dụ, thành phần không có hoạt tính hoặc nguyên liệu dùng làm tá dược), được chọn theo thực tiễn thông thường. Viên nén chứa tá dược bao gồm chất gây trượt, chất độn, chất kết dính và các chất tương tự. Chế phẩm chứa nước được điều chế ở dạng vô trùng, và khi dự định phân phối bằng cách dùng không thông qua đường miệng, chế phẩm này thường đẳng trương. Tất cả chế phẩm thường chứa tá dược như được nêu trong *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (1986). Các tá dược bao gồm axit ascorbic và các chất chống oxy hóa khác, chất tạo chelat như EDTA, hydrat cacbon như dextrin, hydroxyalkylxenluloza, hydroxyalkylmetylxenluloza, axit stearic và các

chất tương tự. Một phương án đề xuất chế phẩm ở dạng liều rắn bao gồm dạng liều rắn dùng qua đường miệng. Độ pH của chế phẩm nằm trong khoảng 3 đến 11, nhưng thường là khoảng 7 đến 10.

Trong khi các thành phần hoạt tính có thể được dùng riêng, tốt hơn là có thể thể hiện chúng ở dạng dược phẩm (chế phẩm). Chế phẩm theo sáng chế, cả để sử dụng cho thú y và cho người, chứa ít nhất một thành phần hoạt tính, như được xác định ở trên, cùng với một hoặc nhiều chất mang khả dụng và tùy ý các thành phần điều trị khác. (Các) chất mang phải là "khả dụng" theo nghĩa thích hợp với các thành phần khác của chế phẩm và vô hại về mặt sinh lý với người nhận.

Chế phẩm bao gồm chế phẩm thích hợp cho các cách dùng đã đề cập đến. Chế phẩm có thể được sử dụng một cách thuận tiện ở dạng liều đơn vị và có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực dược. Các kỹ thuật điều chế và chế phẩm thường được tìm thấy trong *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA). Các phương pháp này bao gồm bước đưa thành phần hoạt tính kết hợp với các thành phần không có hoạt tính (ví dụ, chất mang, tá dược dược dụng, v.v.) mà tạo thành một hoặc nhiều thành phần phụ. Nói chung, chế phẩm được điều chế bằng cách đưa thành phần hoạt tính kết hợp một cách đồng đều và kỹ với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn được phân tán mịn hoặc cả hai, và sau đó, nếu cần, tạo hình sản phẩm.

Các chế phẩm được mô tả ở đây thích hợp để dùng qua đường miệng có thể được thể hiện ở dạng đơn vị riêng rẽ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viên nang, viên nhện hoặc viên nén, mỗi viên chứa lượng thành phần hoạt tính được xác định trước.

Các dược phẩm được mô tả ở đây bao gồm một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây cùng với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược dược dụng và tùy ý chất trị liệu khác. Dược phẩm chứa thành phần hoạt tính có thể ở dạng bất kỳ thích hợp cho phương pháp dùng dự tính. Khi sử dụng để dùng qua đường miệng, ví dụ, viên nén, viên ngậm dẹt, viên thuốc hình thoi, hỗn dịch chứa nước hoặc dầu, hạt hoặc bột phân tán được, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, siro hoặc cồn ngọt có thể được điều chế. Chế phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ đã biết để sản xuất dược phẩm và các chế phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều

chất bao gồm chất tạo ngọt, chất tạo hương, chất tạo màu và chất bảo quản, để tạo ra chế phẩm có thể chấp nhận được. Viên nén chứa thành phần hoạt tính trộn lẫn với tá dược dược dụng không độc thích hợp để sản xuất viên nén có thể chấp nhận. Các tá dược này có thể là, ví dụ, chất pha loãng trơ, như canxi hoặc natri cacbonat, lactoza, lactoza monohydrat, croscarmelloza natri, povidon, canxi hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và chất gây rã, như tinh bột ngô, hoặc axit alginic; chất kết dính, như xenluloza, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, gelatin hoặc acaxia; và chất bôi trơn, như magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Viên nén có thể không được bao hoặc có thể được bao bằng các kỹ thuật đã biết bao gồm tạo vi nang để làm chậm sự phân hủy và sự hấp phụ trong dải dạ dày-ruột non và do đó tạo ra hoạt tính duy trì trong khoảng thời gian dài. Ví dụ, nguyên liệu làm trễ thời gian như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat riêng hoặc với sáp có thể được dùng.

Lượng thành phần hoạt tính mà được kết hợp với các thành phần bất hoạt để tạo ra dạng liều sẽ thay đổi phụ thuộc vào chủ thể được điều trị và cách dùng cụ thể. Ví dụ, theo một số phương án, dạng liều để dùng qua đường miệng đối với người chứa khoảng 1 đến 1000 mg nguyên liệu hoạt tính được bào chế với lượng nguyên liệu chất mang thích hợp và thuận tiện (ví dụ, thành phần bất hoạt hoặc nguyên liệu tá dược). Theo một số khía cạnh, dạng liều (ví dụ, để dùng qua đường miệng cho người) chứa: từ 10 mg đến 1000 mg hoặc từ 50 mg đến 1000 mg hoặc từ 100 mg đến 1000 mg hoặc từ 200 mg đến 1000 mg hoặc từ 300 mg đến 1000 mg hoặc từ 10 mg đến 800 mg hoặc từ 10 mg đến 600 mg hoặc từ 10 mg đến 500 mg hoặc từ 10 mg đến 400 mg hoặc từ 10 mg đến 300 mg hoặc từ 50 mg đến 800 mg hoặc từ 100 mg đến 600 mg hoặc từ 150 mg đến 500 mg hoặc từ 200 mg đến 400 mg hoặc từ 50 mg đến 500 mg hoặc từ 10 mg đến 300 mg hoặc từ 50 mg đến 300 mg hoặc từ 10 mg đến 200 mg hoặc từ 50 mg đến 200 mg hoặc từ 100 mg đến 300 mg hoặc từ 100 mg đến 200 mg hoặc từ 200 mg đến 300 mg nguyên liệu có hoạt tính (ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc III). Theo một số khía cạnh, dạng liều để dùng qua đường miệng cho người chứa ít nhất là lượng bất kỳ trong số các lượng 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250 hoặc 300 mg và không lớn hơn 500 hoặc 800 hoặc 1000 mg nguyên liệu có hoạt tính (ví dụ, từ ít nhất 50 mg đến không lớn hơn 500 mg). Theo một số khía cạnh, dạng liều để dùng qua đường miệng cho người chứa ít nhất là lượng bất kỳ trong số các lượng 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250 hoặc 300 mg hoặc không lớn hơn 500 hoặc 800 hoặc 1000 mg nguyên liệu có hoạt

tính. Theo một số khía cạnh, dạng liều để dùng qua đường miệng cho người chứa ít nhất là lượng bất kỳ trong số các lượng 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, hoặc 1000 mg nguyên liệu có hoạt tính. Cần phải hiểu rằng dạng liều với lượng được cung cấp có thể được dùng cho bệnh nhân (ví dụ, người cần dùng) theo chế độ dùng được đưa ra ở đây, như một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày. Theo một khía cạnh, chế độ dùng có thể là dùng ít nhất 10 mg và không lớn hơn 1000 mg nguyên liệu có hoạt tính (ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc III) hằng ngày, và cần hiểu rằng lượng này có thể được cung cấp ở dạng liều và lượng thích hợp bất kỳ (ví dụ, 500 mg dùng hai lần mỗi ngày hoặc 1000 mg một lần một ngày sẽ cung cấp cùng lượng 1000 mg/ngày). Sáng chế bao gồm việc dùng một lần một ngày cho cá thể (ví dụ, người cần dùng) dạng liều chứa hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc III) chứa ít nhất 50 mg và không lớn hơn 300 mg hợp chất. Theo các phương án nhất định, nguyên liệu làm chất mang sẽ thay đổi từ khoảng 5 đến khoảng 95% tổng chế phẩm (khối lượng:khối lượng).

Cần hiểu rằng ngoài các thành phần được nêu cụ thể ở trên, chế phẩm bộc lộ ở đây có thể bao gồm các thành phần khác thường được dùng trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan đến loại chế phẩm nghiên cứu, ví dụ loại chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng có thể bao gồm các thành phần tạo hương.

Sáng chế còn đề xuất các chế phẩm dùng trong thú ý bao gồm ít nhất một thành phần hoạt tính như được xác định ở trên cùng với chất mang dùng trong thú y.

Chất mang dùng trong thú y là nguyên liệu hữu dụng cho mục đích dùng chế phẩm và có thể là nguyên liệu rắn, lỏng hoặc khí mà mặt khác là trơ hoặc khả dụng trong lĩnh vực thú y và thích hợp với thành phần hoạt tính. Các chế phẩm dùng trong thú y này có thể được dùng qua đường miệng, dùng ngoài đường tiêu hóa hoặc theo cách dùng mong muốn khác bất kỳ.

Liều lượng thành phần hoạt tính hiệu quả phụ thuộc ít nhất là vào bản chất của tình trạng cần điều trị, độc tính, liệu hợp chất có đang được sử dụng để phòng bệnh (liều thấp) hay không, phương pháp phân phối, và dược phẩm, và được xác định bởi thầy thuốc lâm sàng sử dụng các nghiên cứu về thang liều lượng thông thường.

Đường dùng

Một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây (dưới đây gọi là thành phần có hoạt tính) được dùng bằng đường dùng bất kỳ thích hợp với tình trạng bệnh lý được điều trị. Các đường dùng thích hợp bao gồm qua đường miệng, trực tràng, mũi, khu trú (bao gồm trong khoang má và dưới lưỡi), qua đường âm đạo, và ngoài được tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, trong da, trong tĩnh mạch, trong vỏ và ngoài màng cứng) và các đường dùng khác tương tự. Cần hiểu rằng đường dùng được ưu tiên có thể thay đổi theo, ví dụ, tình trạng bệnh lý của đối tượng nhận. Ưu điểm của các hợp chất được mô tả ở đây là chúng có thể có độ sinh khả dụng qua đường miệng và có thể được dùng qua đường miệng.

Chế độ dùng

Hợp chất, như hợp chất có công thức I và III, có thể được dùng cho cá thể theo chế độ dùng hiệu quả trong một khoảng thời gian mong muốn, như ít nhất khoảng một tháng, ít nhất khoảng 2 tháng, ít nhất khoảng 3 tháng, ít nhất khoảng 6 tháng, hoặc ít nhất khoảng 12 tháng hoặc lâu hơn. Theo cách khác, hợp chất được dùng theo chế độ dùng hằng ngày hoặc từng đợt trong khoảng thời gian sống của cá thể.

Liều lượng hoặc số lần dùng hợp chất có công thức I và III có thể được điều chỉnh trong thời gian điều trị, ví dụ, dựa trên đánh giá của bác sĩ tham gia điều trị.

Hợp chất có thể được dùng cho cá thể (ví dụ, người) với lượng hữu hiệu. Theo một khía cạnh, hợp chất được dùng một ngày một lần. Theo một khía cạnh, hợp chất được dùng hai lần một ngày. Theo một khía cạnh, hợp chất được dùng ba lần một ngày. Cần hiểu rằng hợp chất có thể được dùng với liều lượng bất kỳ được cung cấp ở đây, như liều lượng sẽ cung cấp ít nhất 10 mg/ngày và không lớn hơn 1000 mg/ngày. Việc dùng qua đường miệng một lần một ngày cũng được bao gồm, như bằng cách dùng dạng liều chứa từ 50 mg đến 300 mg hợp chất.

Các tính chất kháng virut của hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bằng cách sử dụng Thử nghiệm A được mô tả dưới đây.

Thử nghiệm A: Thử nghiệm kháng virut ở các tế bào MT4

Đối với thử nghiệm kháng virut, 40 µL của nồng độ cần thiết để đạt được nồng độ thử nghiệm 1X hiệu quả cuối cùng của hợp chất được pha loãng 3 lần theo dãy trong môi trường nuôi cấy với 10% FBS được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa 384 lỗ (10

nồng độ) trong bốn bản sao. Các tế bào MT-4 tiếp theo được trộn với HIV-IIIb ở m.o.i bằng 0,003 trong 1 giờ, sau thời gian này 35 µL hỗn hợp virut/tế bào (2000 tế bào) được bổ sung ngay vào mỗi lỗ chứa 40 µL hợp chất đã được pha loãng. Sau đó, các đĩa được ủ ở 37°C trong 5 ngày. Sau khi ủ 5 ngày, 25 µl chất phản ứng CellTiter-Glo™ đã được cô 2 lần (số catalô # G7571, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) được bổ sung vào mỗi lỗ chứa các tế bào MT-4. Việc làm tan tế bào được thực hiện bằng cách ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và sau đó đọc sự phát quang hóa học. Các trị số EC50 được tính toán dưới dạng nồng độ của hợp chất gây ra sự giảm 50% trong tín hiệu phát quang, thước đo sự sao chép của HIV-1. Phần trăm ức chế sự tiêu diệt tế bào được cảm ứng bởi virut được tính toán từ đường cong đáp ứng liều lượng ở nồng độ thuốc 2 µM và 0,2 µM được thể hiện trong bảng dưới đây.

Thử nghiệm B: Thử nghiệm tính gây độc tế bào

Tính gây độc tế bào của hợp chất và trị số CC50 tương ứng được xác định bằng cách sử dụng cùng protocol như được mô tả trong thử nghiệm kháng virut (Thử nghiệm A) ngoại trừ là sử dụng các tế bào chưa bị lây nhiễm.

Các hợp chất theo sáng chế chứng tỏ hoạt tính kháng virut (Thử nghiệm A) như được mô tả trong bảng dưới đây. Được thể hiện dưới đây là các trị số tương ứng đối với CC50 và phần trăm ức chế sự tiêu diệt tế bào được cảm ứng bởi virut trong điều kiện có mặt của nồng độ thuốc 2 µM và 0,2 µM.

Hợp chất	% ức chế ở 2 µM	% ức chế ở 0,2 µM	CC50 (nM)
1B	77	17	8569
2	90	79	14347
3D	82	82	4149
4H	74	8	22793
5G	58	3	>53192
6	73	5	>53192
7	92	8	5664
8C	86	6	21955
9B	95	92	14557
10B	85	1	>53192
11	66	3	>53192
12	58	1	>53192
13	0	--	>53192
14E	89	87	6824
15	94	93	10261

16C	65	23	3670
17	80	95	12556
18	90	96	6934
19G	93	97	19626
20	80	96	11162
21H	92	92	7628
22C	92	92	4949
23B	88	83	7619
24B	83	78	5921
25	89	89	9139
26	100	84	10014
27G	89	89	10412
28	84	71	12175
29B	81	80	15266
30	91	1	8582
31	89	89	8034
32	84	84	9177
33F	93	93	12867
34	78	78	8758
35D	91	28	14204
36C	92	88	3150
37F	90	90	6352
38	96	96	13516
39C	91	7	26475
40	87	87	8719
41	98	98	7631
42	100	100	11765
43	100	100	15419
44	94	94	6816
45G	92	92	10401
46	89	87	10490
47	100	100	21441
48	88	88	23969
49	87	87	23967
50	96	95	11736
51	95	95	11128
52	93	92	31753
53	92	92	8026
54	98	98	8076
55C	92	92	9559
56F	97	97	18961
57	93	93	7634
58G	95	95	8440
59B	94	94	22443
60	96	86	14337
61B	96	96	14309
62	100	100	5695

63	91	91	8888
64	98	98	7696
65	100	85	19301
66	97	97	6956
67I	94	94	21471
68G	96	96	9638
69	77	77	718
70	94	94	9976
71	87	87	9509
72	87	85	5865
73	86	86	4494
74D	99	99	6905
75	93	92	>40267
76F	98	98	22571
77E	97	96	11804
78	98	98	14418
79	100	100	4716
80	100	96	8579
81	100	100	12466
82	99	99	9698
83	94	94	9935
84	100	100	8734
85	96	96	7850
86	99	99	6471
87	96	95	6803
88	100	100	8488
89	95	95	7773
90D	97	97	7620
91E	100	100	9382
92	100	100	6244
93	92	92	4809
94	100	100	7577
95	93	93	6513
96	100	100	6998
97	100	100	7596
98	100	100	8410
99B	100	100	6366
100	99	99	5136
101	95	95	6526
102	100	100	5815
103	100	100	6792
104	100	100	7463
105E	74	--	31484
106E	96	95	12404
107B	95	95	5303
108C	94	94	>53076
109	97	97	29567

110E	98	15	>53192
111	90	89	9593
112D	97	97	13891
113D	97	--	1092
114G	100	100	14834
115C	91	84	9313
116A	93	62	10484
117F	100	93	27833
118	96	96	23924
119C	99	99	9242
120H	88	51	11699
121	98	46	9184
122	88	88	9072
123	90	90	7904
124	97	97	9145
125D	97	96	13628
126	92	92	15507
127	92	92	8762
128B	94	93	4181
129	82	54	12115
130	85	80	23158
131E	96	95	22533
132C	92	92	24161
133	90	90	16784
134	83	82	28027
135B	93	93	14242
136D	--	--	7427
137C	100	93	7881
138	83	61	33392
139B	94	94	15437
140M	98	98	20364
141D	100	100	19761
142	92	92	12621
143	98	98	11253
144	95	95	16236
145	99	99	8687
146I	--	--	33468
147	--	--	>53192
148B	83	83	23264
149	86	86	26728
150	87	87	28895
151	92	92	25316
152	89	89	11872
153	98	98	18649
154	97	97	12488
155I	99	99	26782
156E	78	78	25584

157G	87	87	10904
158G	71	71	26745
159	95	95	27427
160	100	100	20477
161	84	84	21843
162	81	81	22412
163	86	79	8853
164	97	96	40504
165	72	72	5456
166	92	92	24421
167	93	93	34110
168B	90	90	>53192
169	92	92	12421
170	88	88	16958
171D	--	--	>42470
172	--	--	61
173	92	92	>43678
174	85	85	>53192
175	95	95	>46082
176	100	100	17402
177D	100	100	>53192
178	100	95	13999
179	100	100	15481
180C	100	100	21252
181C	100	100	>53192
182L	100	100	9829
183F	84	84	12400
184	90	90	7694
185C	89	89	18160
186D	87	87	1517
187G	84	84	19776
188	92	92	26275
189	88	88	17249
190	98	98	13907
191	91	91	10142
192	98	95	28776
193	92	92	23055
194	99	84	21268
195	90	88	11235
196	92	76	10783
197	63	--	15373
198	98	64	23690
199	95	95	22472
200	90	89	12230

Số liệu nêu trên thể hiện trị số trung bình theo thời gian của mỗi thử nghiệm đối với mỗi hợp chất. Đối với một số hợp chất nhất định, nhiều thử nghiệm đã được tiến hành trong thời gian của dự án. Do đó, số liệu được báo cáo trong các bảng này bao gồm số liệu được báo cáo trong tài liệu ưu tiên, cũng như số liệu từ các thử nghiệm được tiến hành trong khoảng thời gian xen giữa. Trong bảng nêu trên, trị số phần trăm ức chế đã được chuẩn hóa thành 100% khi sự tính toán phần trăm ức chế dẫn đến trị số lớn hơn 100.

Theo một phương án, các hợp chất chứng tỏ sự ức chế >10% ở 2 μM. Theo một phương án, các hợp chất chứng tỏ sự ức chế >30% ở 2 μM. Theo một phương án, các hợp chất chứng tỏ sự ức chế >50% ở 2 μM. Theo một phương án, các hợp chất chứng tỏ sự ức chế >70% ở 2 μM. Theo một phương án, các hợp chất chứng tỏ sự ức chế >75% ở 2 μM. Theo một phương án, các hợp chất chứng tỏ sự ức chế >80% ở 2 μM. Theo một phương án, các hợp chất chứng tỏ sự ức chế >85% ở 2 μM. Theo một phương án, các hợp chất chứng tỏ sự ức chế >90% ở 2 μM. Theo một phương án, các hợp chất chứng tỏ sự ức chế >95% ở 2 μM. Cần phải hiểu rằng các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả có thể được nhóm theo trị số % ức chế của chúng như được mô tả ở trên.

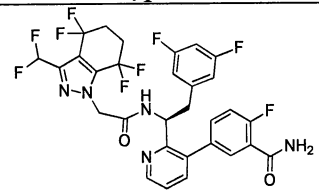
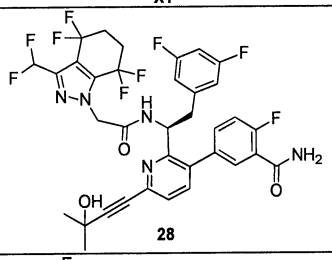
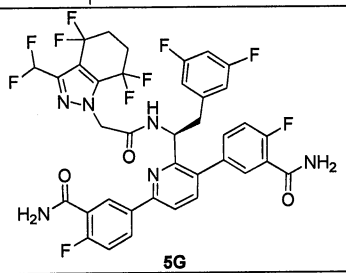
Theo một phương án, các hợp chất chứng tỏ sự ức chế >10% ở 0,2 μM. Theo một phương án, các hợp chất chứng tỏ sự ức chế >30% ở 0,2 μM. Theo một phương án, các hợp chất chứng tỏ sự ức chế >50% ở 0,2 μM. Theo một phương án, các hợp chất chứng tỏ sự ức chế >70% ở 0,2 μM. Theo một phương án, các hợp chất chứng tỏ sự ức chế >75% ở 0,2 μM. Theo một phương án, các hợp chất chứng tỏ sự ức chế >80% ở 0,2 μM. Theo một phương án, các hợp chất chứng tỏ sự ức chế >85% ở 0,2 μM. Theo một phương án, các hợp chất chứng tỏ sự ức chế >90% ở 0,2 μM. Theo một phương án, các hợp chất chứng tỏ sự ức chế >95% ở 0,2 μM. Cần phải hiểu rằng các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả có thể được nhóm theo trị số % ức chế của chúng như được mô tả ở trên.

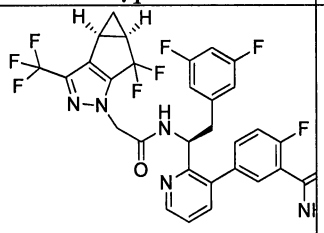
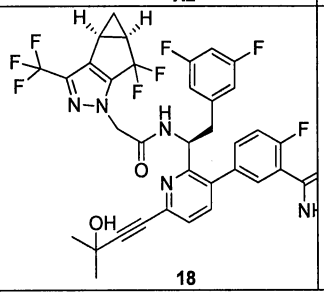
Theo một phương án, hợp chất có công thức bất kỳ được đưa ra trong bản mô tả này, trong đó hợp chất này thể hiện từ 85%-110% ức chế sự tiêu diệt tế bào được cảm ứng bởi virut ở 2 μM. Theo một phương án, hợp chất có công thức bất kỳ được đưa ra trong bản mô tả này, trong đó hợp chất này thể hiện từ 85%-110% ức chế sự tiêu diệt tế bào được cảm ứng bởi virut ở 0,2 μM. Theo các phương án khác, hợp chất có công

thức bất kỳ được đưa ra trong bản mô tả này trong đó hợp chất này thể hiện từ 50-110, 60-110, 70-110, 80-110, hoặc 90-110% ức chế sự tiêu diệt tế bào được cảm ứng bởi virut ở 2 μM hoặc ở 0,2 μM.

Cần phải hiểu rằng % ức chế có thể được đánh giá bằng cách kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức bất kỳ được đưa ra trong bản mô tả này trong đó hợp chất này thể hiện từ 85% đến 110% ức chế sự tiêu diệt tế bào được cảm ứng bởi virut ở 2 μM hoặc ở 0,2 μM như được xác định bởi phương pháp được đưa ra trong phần Thử nghiệm A và Thử nghiệm B được bàn luận ở trên.

Phần trăm ức chế cũng được tính toán đối với một số hợp chất nhất định so với các hợp chất đã được công bố trước đây (WO 2013/006738) và được thể hiện dưới đây. Phần trăm ức chế sự tiêu diệt tế bào được cảm ứng bởi virut ở 2 μM và 0,2 μM được xác định bởi phương pháp được đưa ra trong phần Thử nghiệm A và Thử nghiệm B được bàn luận ở trên.

Hợp chất	Đáp ứng ở 2 μM	Đáp ứng ở 0,2 μM
 X1	94	21
 28	84	71
 5G	58	3

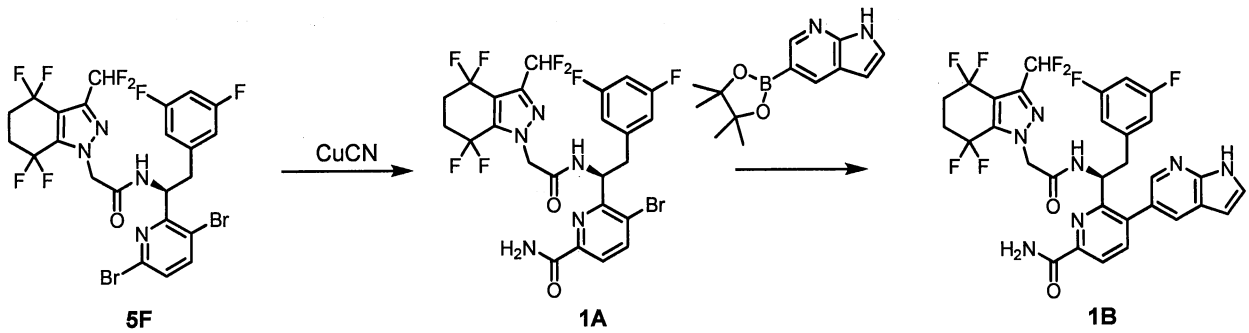
Hợp chất	Đáp ứng ở 2 μM	Đáp ứng ở 0,2 μM
 X2	91	65
 18	90	96

Các đáp ứng dược lý cụ thể được quan sát thấy có thể thay đổi theo và tùy thuộc vào hoạt chất cụ thể được chọn và việc có các chất mang dược và/hoặc các hợp chất có hoạt tính về mặt dược học hay không, cũng như loại chế phẩm được dùng và cách thức sử dụng, và các giá trị thay đổi hoặc các chênh lệch được mong đợi như vậy trong các kết quả được bao gồm khi thực hành sáng chế này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phần Ví dụ thực hiện sáng chế đưa ra ở đây mô tả quy trình tổng hợp các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả cũng như các hợp chất trung gian được sử dụng để điều chế các hợp chất này. Cần phải hiểu rằng các bước riêng rẽ được mô tả ở đây có thể được kết hợp. Cũng cần phải hiểu rằng các mẻ riêng rẽ của hợp chất có thể được kết hợp và sau đó được thực hiện trong bước tổng hợp tiếp theo.

Ví dụ 1.



5F 1A 1B

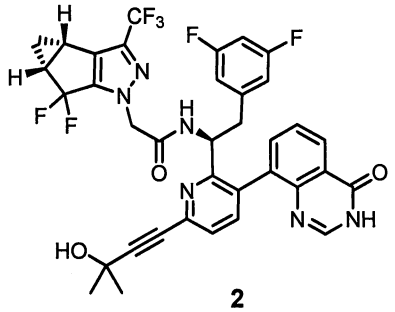
Tổng hợp (S)-5-brom-6-(1-(2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)picolinamit (1A):

Hợp chất 5F (100 mg, 0,15 mmol) và CuCN (16 mg, 0,18 mmol) được hòa tan trong 0,3mL DMF. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên HPLC pha đảo rửa giải bằng axetonitril và nước (với 0,1% TFA) để thu được (S)-N-(1-(3-brom-6-xyanopyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit và sản phẩm nêu trong đề mục (1A). MS (*m/z*) 640,05 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-6-(1-(2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-5-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)picolinamit (1B):

Hợp chất nêu trong đề mục (1B) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4H của Ví dụ 4 sử dụng 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin và 1A. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 – 7,77 (m, 2H), 7,56 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,97 – 6,53 (m, 3H), 6,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,53 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,63 – 2,25 (m, 4H).MS (m/z) 678,08 $[M+H]^+$.

Ví dụ 2.

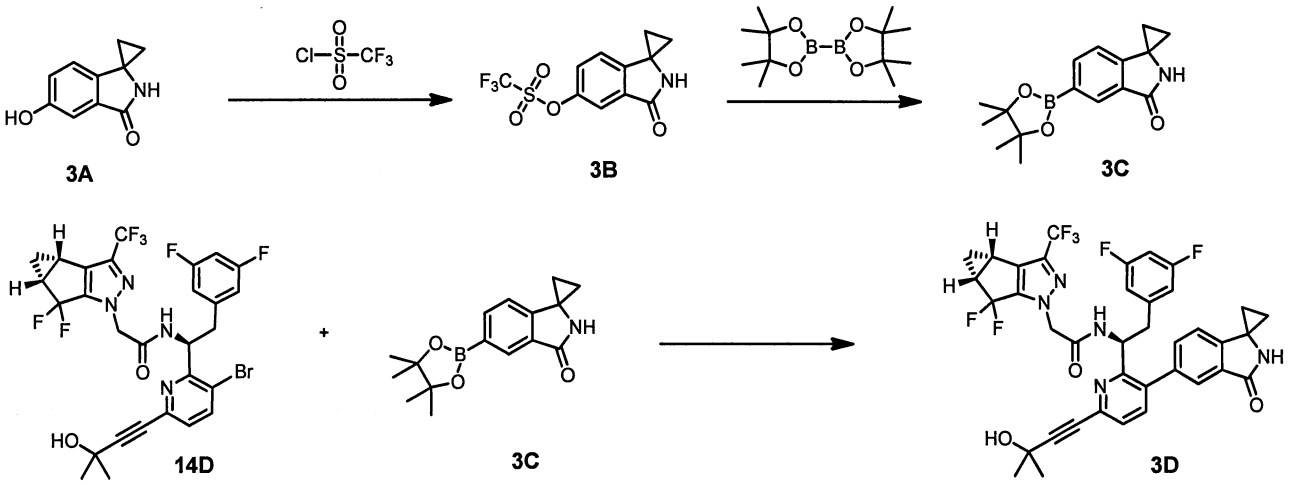


2

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-8-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (**2**):

Hợp chất nêu trong đề mục (**2**) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4H của Ví dụ 4 sử dụng axit (4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-8-yl)boronic và 14D. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,61 (m, 2H), 6,32 (m, 1H), 6,15 (m, 2H), 5,21 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,48 (m, 4H), 1,62 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,33 (m, 1H), 1,12 (m, 1H).MS (m/z) 725,14 $[M+H]^+$.

Ví dụ 3.



Tổng hợp 3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-5'-yl triflometansulfonat (3B):

Hỗn hợp chứa hợp chất 3A (1 g, 5,7 mmol, được điều chế theo phương pháp được nêu trong Tetrahedron Letters 50 (2009) 1267–1269), DCM (20 mL), và Et_3N (0,9 mL, 6,8 mmol) được làm lạnh xuống 0°C sử dụng bể nước đá/nước. Triflometansulfonyl clorua (0,91 mL, 8,5 mmol) được bổ sung từng giọt bằng ống tiêm. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Triflometansulfonyl clorua thêm nữa (0,8 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong một giờ nữa. Sau đó được pha loãng với DCM (150 mL) và được rửa bằng HCI 1,0 N (50 mL), nước natri bicacbonat bão hòa (1 X 50 mL), và nước natri clorua bão hòa (1 X 50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc qua Xelit$^{(R)}$, và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm nêu trong đề mục (3B). MS (*m/z*) 308,29 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 5'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-3'-on (3C):

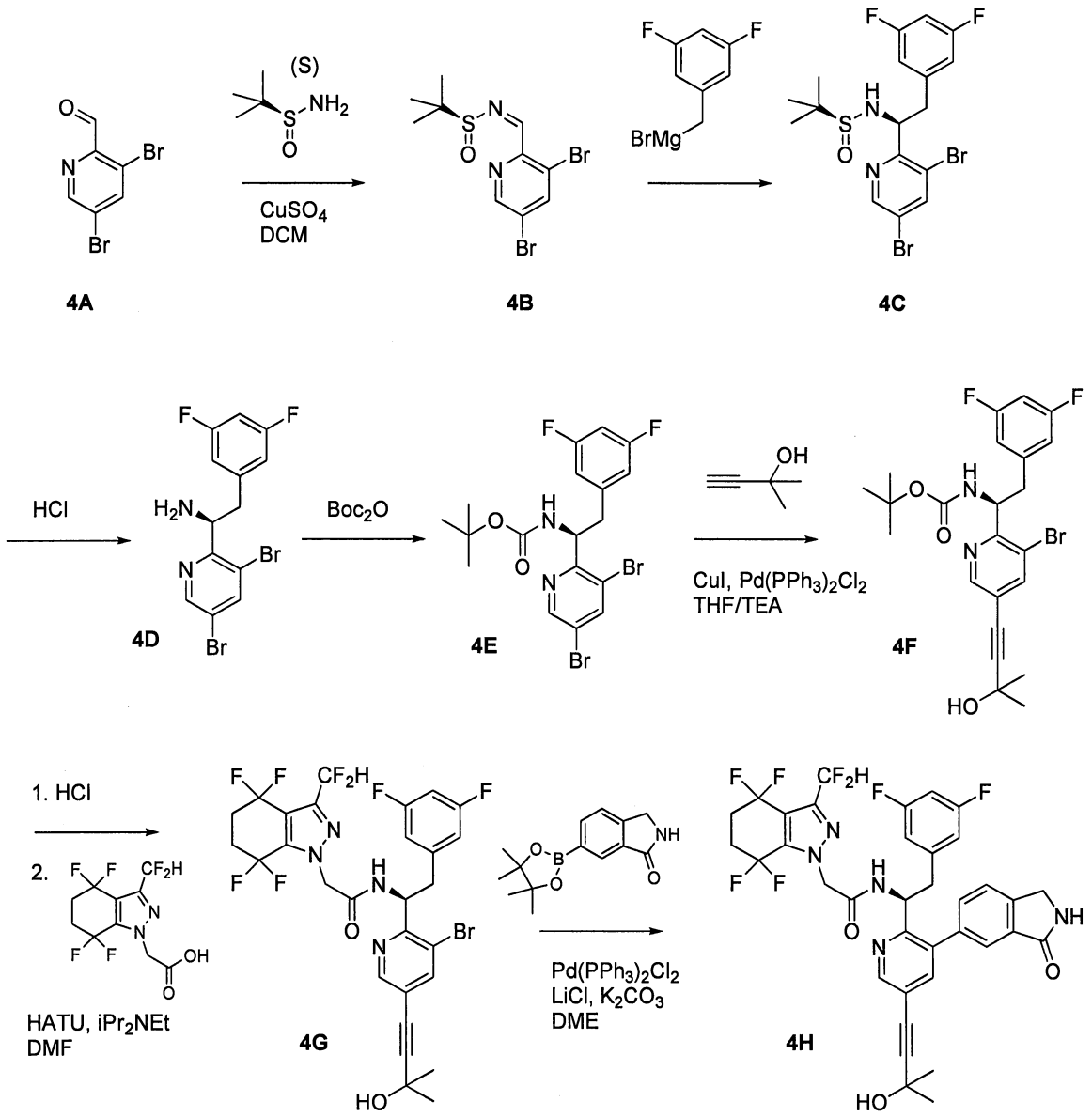
Nạp 3B (200 mg, 0,65 mmol), bis(pinacolato)dibo (330 mg, 1,3 mmol) và kali axetat (191 mg, 1,95 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)(14 mg, 0,02 mmol) và 1,4-dioxan (8 mL) vào trong ống vi sóng. Hỗn hợp được đun nóng đến 150°C trong 20 phút trong thiết bị tổng hợp vi sóng. Khi hoàn thành, dung dịch được pha loãng trong EtOAc và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hòa, được làm khô trên $MgSO_4$ và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu đen. Một nửa lượng của sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan để thu được sản phẩm nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 286,23 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-5'-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (3D):

Nạp 14D (33 mg, 0,05 mmol), 3C (21 mg, 0,075 mmol), LiCl (6 mg, 0,15 mmol), K_2CO_3 (21 mg, 0,15 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3 mg) và $Pd(dppf)Cl_2$ (3 mg) vào trong ống vi sóng. Bổ sung 1mL DME và 0,2mL H_2O vào hỗn hợp này. Hỗn hợp được đun nóng đến 165°C trong 12 phút trong thiết bị tổng hợp vi sóng. Sau khi làm nguội và được lọc qua bộ lọc bơm tiêm, được tinh chế trên HPLC pha đảo rửa giải bằng axetonitril và nước (với 0,1% TFA) để thu được sản phẩm nêu trong đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 – 7,16 (m, 2H), 6,64 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,39 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,08 – 2,92 (m, 2H), 2,58 – 2,31 (m, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,60-1,33 (m, 5H), 1,12 (m, 1H).

MS (*m/z*) 738,15 $[M+H]^+$.

Ví dụ 4.



Tổng hợp (S)-N-((3,5-dibrompyridin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (4B):

Bổ sung (S)-2-metylpropan-2-sulfinamit (870 mg, 7,17 mmol) và $CuSO_4$ (2,29 g, 14,3 mmol) vào 3,5-dibrompicolinaldehyt (1,9 g0, 7,17 mmol) trong DCM (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 giờ. Chất rắn được lọc qua xelit. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit để tạo ra 2,6 g hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 368,9 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-((S)-1-(3,5-dibrompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (4C):

(S)-N-((3,5-dibrompyridin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,6 g, 7,1 mmol) được hòa tan trong THF (24 mL) và được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C.

(3,5-diflobenzyl)magie bromua (34 mL, 0,25 M trong Et_2O) được bổ sung từng giọt. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 3 giờ sau đó được để ấm đến 0°C và được làm dừng. Phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước NH_4Cl. Các chất hữu cơ được tách, được làm khô, và được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 496,6 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-1-(3,5-dibrompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etanamin (4D):

Bổ sung HCl 4N trong dioxan (4 mL) vào (S)-N-((S)-1-(3,5-dibrompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (650 mg) đã được hòa tan trong DCM (3 mL). Phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô mong muốn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 393,0 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl 1-(3,5-dibrompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etylcarbamat (4E):

(S)-1-(3,5-Dibrompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etanamin (780 mg, 1,84 mmol) được kết hợp với di-tert-butyl dicacbonat (400 mg, 1,84 mmol) và TEA (515 µL, 3,7 mmol) trong DCM (9 mL). Phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Phản ứng được phân bố giữa EtOAc và H_2O. Các chất hữu cơ được tách, được làm khô, và được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 492,9 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl 1-(3-brom-5-(3-hydroxy-3-metylbut-1-ynyl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etylcarbamat (4F):

Bổ sung 2-metylbut-3-yn-2-ol (42 µL, 0,43 mmol), TEA (0,9 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (30 mg) và CuI (16 mg) vào (S)-tert-butyl 1-(3,5-dibrompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etylcarbamat (140 mg, 0,29 mmol) trong THF (18 mL). Phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó được phân bố giữa EtOAc và H_2O. Các chất hữu cơ được tách, được làm khô, và được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp với 4E, hỗn hợp này được sử dụng trong bước tiếp theo. MS (*m/z*) 496,7 $[M+H]^+$.

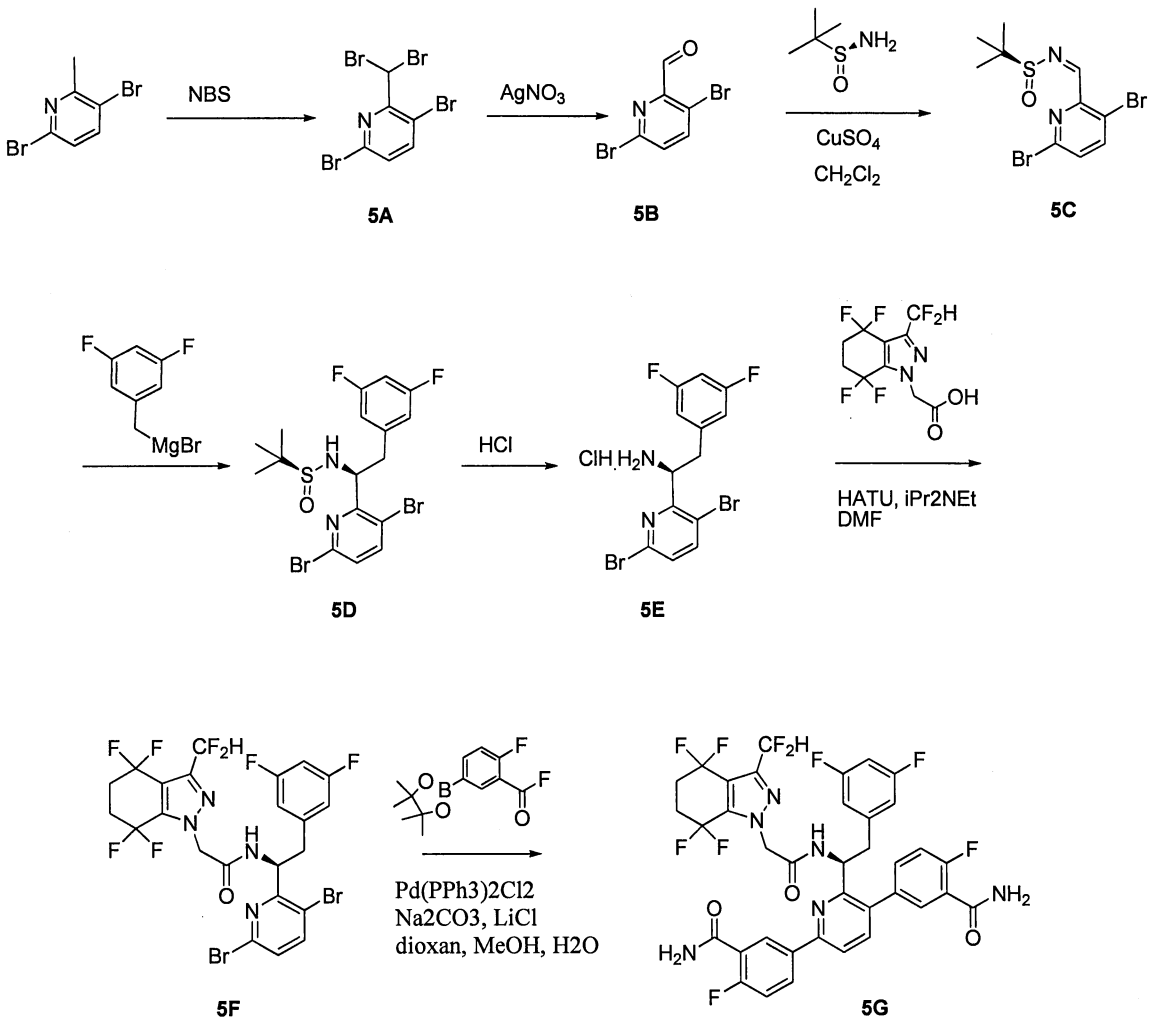
Tổng hợp (S)-N-(1-(3-brom-5-(3-hydroxy-3-metylbut-1-ynyl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (4G):

Hỗn hợp chứa (S)-tert-butyl 1-(3-brom-5-(3-hydroxy-3-metylbut-1-ynyl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etylcarbamat và (S)-tert-butyl 1-(3,5-dibrompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etylcarbamat (105 mg) thu được từ bước trước đây được hòa tan trong DCM (3 mL) và được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (4 mL). Phản ứng được khuấy trong 2 giờ, sau đó dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit để tạo ra 18 mg (S)-4-(6-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-5-brompyridin-3-yl)-2-metylbut-3-yn-2-ol (MS (*m/z*) 395,0 $[M+H]^+$). Bổ sung axit 2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetic (15 mg, 0,05 mmol), iPr_2NEt (17 µL, 0,1 mmol) và HATU (26 mg, 0,07 mmol) vào (S)-4-(6-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-5-brompyridin-3-yl)-2-metylbut-3-yn-2-ol (18 mg, 0,046 mmol) trong DMF (1 mL). Phản ứng được khuấy 30 phút và sau đó được phân bố giữa EtOAc và H_2O. Các chất hữu cơ được tách, được làm khô, và được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. MS (*m/z*) 679,2$[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)-N-(2-(3,5-diflophenyl)-1-(5-(3-hydroxy-3-metylbut-1-ynyl)-3-(3-oxoisoindolin-5-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (4H):

Bổ sung 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-1-on (7 mg, 0,03 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2 mg), LiCl (1 mg), và 2M K_2CO_3 trong nước (30 µL) vào (S)-N-(1-(3-brom-5-(3-hydroxy-3-metylbut-1-ynyl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (16 mg, 0,02 mmol) trong DME (0,7 mL). Phản ứng được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng đến 150°C trong 20 phút. Phản ứng được tinh chế bằng RP HPLC để tạo ra sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,69 (d, 1H), 7,62 – 7,49 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,98 – 6,58 (m, 4H), 6,26 (d, 2H), 5,34 (d, 2H), 5,18 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,02 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,49 (s, 7H), 1,56 (s, 5H). MS (*m/z*) 732,1$[M+H]^+$.

Ví dụ 5.



Tổng hợp 3,6-dibrom-2-(dibrommetyl)pyridin (5A):

Bổ sung N-bromsucxinimit (7,57 g, 42 mmol) và 2,2'-azobis(2-metylpropionitril) (0,70 g, 4,3 mmol) vào dung dịch chứa 3,6-dibrom-2-metylpyridin (5,2 g, 21 mmol) trong CCl_4 (50 mL). Hỗn hợp được đun nóng ở nhiệt độ 80°C qua đêm và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm (5A) thu được sau khi sắc ký nhanh rửa giải bằng 0-10 phần trăm EtOAc trong hexan (7,36 g). MS (m/z): 409,66 $[M+H]^+$

Tổng hợp 3,6-dibrompicolinaldehyt (5B):

Dung dịch chứa bạc nitrat (7,6 g, 45 mmol) trong nước (24 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 5A (7,36 g, 18 mmol) trong EtOH hồi lưu (90 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 5 giờ. Sau khi hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, nó được pha loãng với nước (100 mL), được chiết bằng EtOAc (3 lần), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô trong điều kiện áp suất

giảm. Sản phẩm thô (5B, 4,6 G) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS (m/z): 265,96. $[M+H]^+$

Tổng hợp (S,Z)-N-((3,6-dibrompyridin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (5C):

Hợp chất nêu trong đề mục (5C) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4B của Ví dụ 4 sử dụng hợp chất 5B. MS (*m/z*) 368,86 $[M+H]^+$

Tổng hợp (S)-N-((S)-1-(3,6-dibrompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (5D):

Hợp chất nêu trong đề mục (5D) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4C của Ví dụ 4 sử dụng hợp chất 5C. MS (*m/z*) 496,99 $[M+H]^+$

Tổng hợp (S)-1-(3,6-dibrompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etanamin hydroclorua(5E):

Hợp chất nêu trong đề mục (5E) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4D của Ví dụ 4 sử dụng hợp chất 5D. MS (*m/z*) 393,29 $[M+H]^+$

Tổng hợp (S)-N-(1-(3,6-dibrompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (5F):

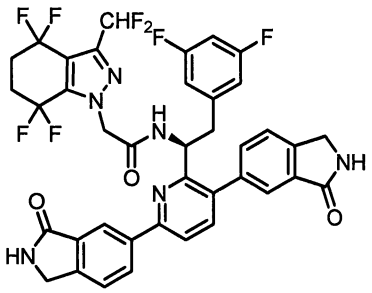
Hợp chất nêu trong đề mục (5F) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 10A của Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 5E. MS (*m/z*) 676,96 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-5,5'-(6-(1-(2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)pyridin-2,5-diyl)bis(2-flobenzamit) (5G):

Nạp hợp chất 5F (100 mg, 0,15 mmol), axit (3-carbamoyl-4-flophenyl)boronic (81 mg, 0,45 mmol), LiCl (19 mg, 0,45 mmol), Na_2CO_3 (50 mg, 0,6 mmol) và 5 mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ vào trong ống vi sóng. Bổ sung 1,4mL 1,4-dioxan / metanol / H_2O (5/1/1) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp được đun nóng đến 170°C trong 15 phút trong thiết bị tổng hợp vi sóng. Sau khi làm nguội và lọc qua bộ lọc bơm tiêm, tiến hành tinh chế trên HPLC pha đảo rửa giải bằng axetonitril và nước (với 0,1% TFA) để thu được hợp chất nêu trong đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,74 (dd, J = 7,2, 2,4 Hz, 1H), 8,51 – 8,30 (m, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz,

1H), 7,41 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 7,02 – 6,49 (m, 2H), 6,35 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,45 (m, 1H), 5,16 – 5,02 (m, 2H), 3,23 – 2,97 (m, 2H), 2,49 (m, 4H).MS (*m/z*) 793,19 $[M+H]^+$.

Ví dụ 6.

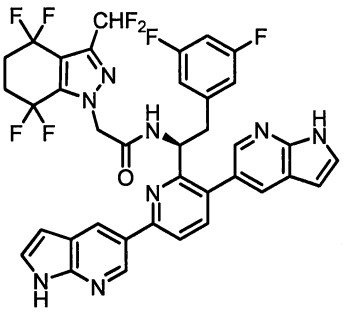


6

Tổng hợp (S)-N-(1-(3,6-bis(3-oxoisoindolin-5-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (6):

Hợp chất nêu trong đề mục (6) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 5G của Ví dụ 5 sử dụng 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-1-on và hợp chất 5F. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,72 (dd, J = 23,8, 8,0 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,97 – 6,57 (m, 2H), 6,33 (m, 2H), 5,49 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,24 – 2,95 (m, 2H), 2,47 (m, 4H).MS (*m/z*) 781,02$[M+H]^+$.

Ví dụ 7.

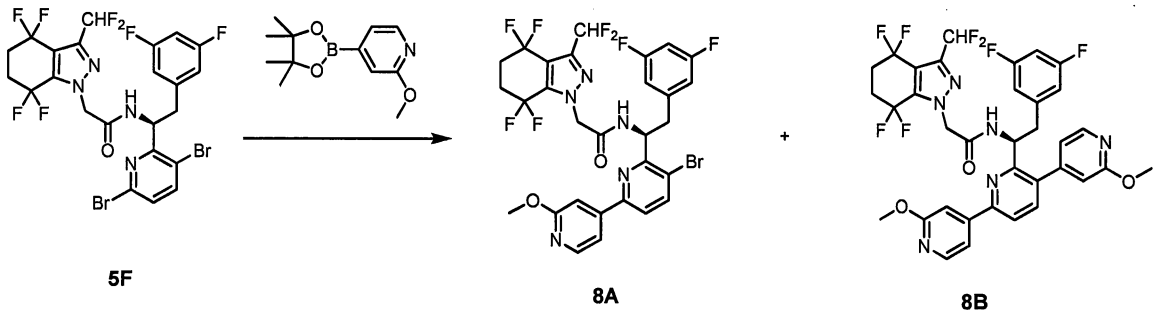


7

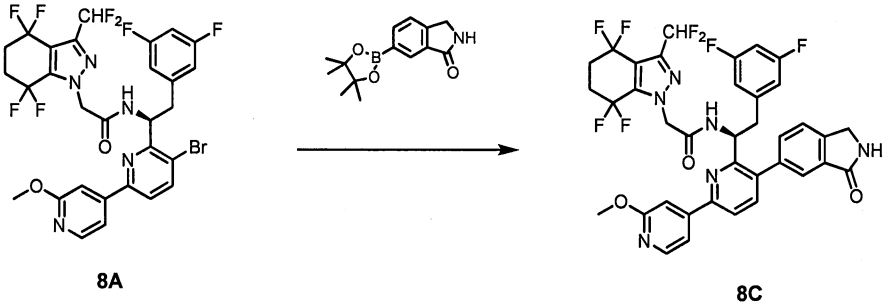
Tổng hợp (S)-N-(1-(3,6-bis(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (7):

Hợp chất nêu trong đề mục (7) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 5G của Ví dụ 5 sử dụng 6 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin và hợp chất 5F. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,23-9,17 (m, 2H), 9,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,03 (m, 3H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 7,3, 3,5 Hz, 2H), 6,93 – 6,52 (m, 4H), 6,34 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,45 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,27 – 3,06 (m, 2H), 2,48 (m, 4H).MS (*m/z*) 751,22 $[M+H]^+$.

Ví dụ 8.



5F 8A 8B



8A 8C

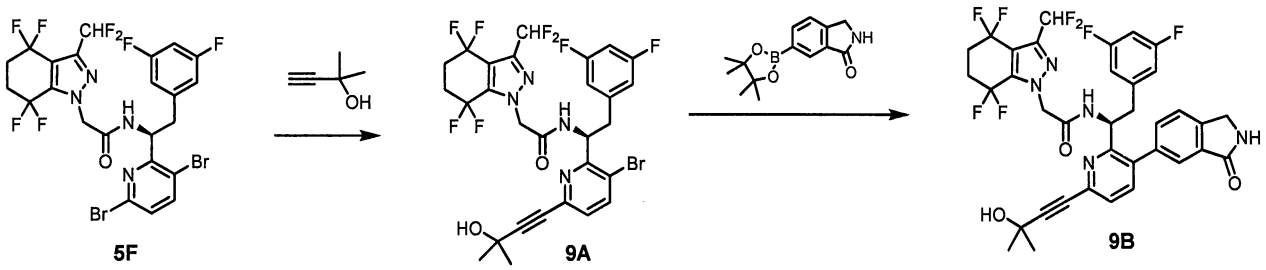
Tổng hợp (S)-N-(1-(5-brom-2'-metoxy-[2,4'-bipyridin]-6-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (8A) và (S)-N-(1-(2',5'-di(metoxy-[2,4'-bipyridin]-6-yl))-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (8B):

Hợp chất nêu trong đề mục (8A và 8B) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 5G của Ví dụ 5 sử dụng 2-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin(2 đương lượng) và hợp chất 5F.

Tổng hợp (S)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)-N-(2-(3,5-diflophenyl)-1-(2'-metoxy-5-(3-oxoisoindolin-5-yl)-[2,4'-bipyridin]-6-yl)etyl)axetamit (8C):

Hợp chất nêu trong đề mục (8C) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4H của Ví dụ 4 sử dụng hợp chất 8A. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,91 – 6,44 (m, 2H), 6,29 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 5,51 (dd, J = 14,8, 8,2 Hz, 1H), 5,18 – 4,98 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,49 (m, 4H).MS (m/z) 757,25 $[M+H]^+$.

Ví dụ 9.



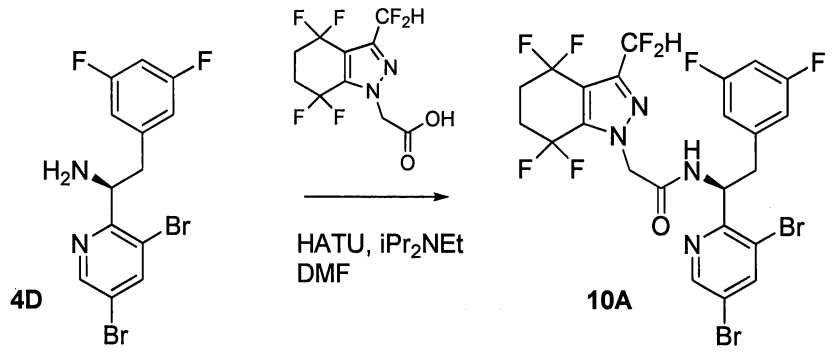
Tổng hợp (S)-N-(1-(3-brom-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (9A):

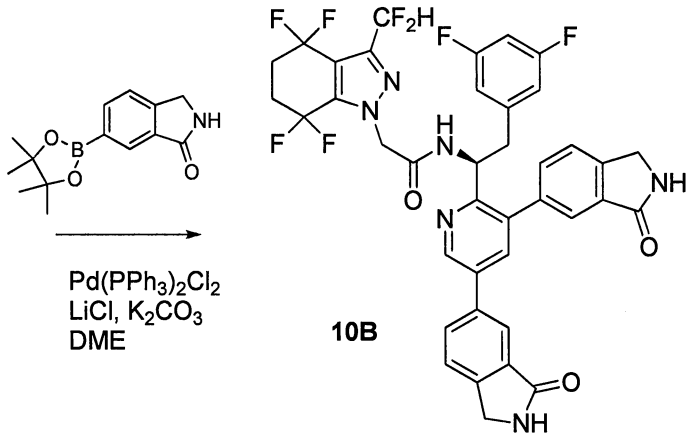
Hợp chất nêu trong đề mục (9A) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4F của Ví dụ 4 sử dụng 2-metylbut-3-yn-2-ol và hợp chất 5F. MS (m/z) 681,17 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)-N-(2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(3-oxoisoindolin-5-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (9B):

Hợp chất nêu trong đề mục (9B) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4H của Ví dụ 4 sử dụng hợp chất 9A. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,95 – 6,56 (m, 2H), 6,28 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 5,39 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,13 – 2,91 (m, 2H), 2,66 – 2,35 (m, 4H), 1,61 (s, 6H).MS (m/z) 732,23 $[M+H]^+$.

Ví dụ 10.





Tổng hợp (S)-N-(1-(3,5-dibrompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (10A):

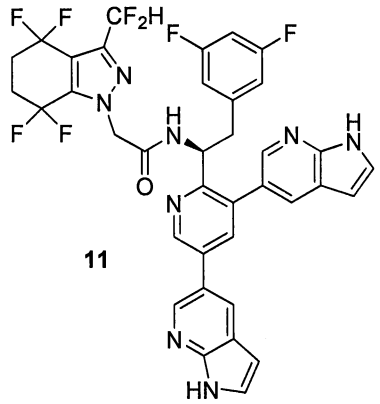
Bổ sung iPr_2NEt (350 µL, 2 mmol) và axit 2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetic (293 mg, 0,97 mmol) vào (S)-1-(3,5-dibrompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etanamin (380 mg, 0,97 mmol) đã được hòa tan trong DMF (10 mL). HATU (442 mg, 1,16 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy trong 30 phút. Phản ứng được phân bố giữa EtOAc và H_2O. Các chất hữu cơ được tách, được làm khô, và được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 677,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-(1-(3,5-bis(3-oxoisoindolin-5-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (10B):

Bổ sung 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-1-on (48 mg, 0,19 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (5 mg), LiCl (2 mg), và nước K_2CO_3 2M (110 µL) vào (S)-N-(1-(3,5-dibrompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (50 mg, 0,074 mmol) trong DME

(0,8 mL) và DMF (0,2 mL). Phản ứng được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng đến 150°C trong 20 phút. Phản ứng được tinh chế bằng RP HPLC để tạo ra sản phẩm mong muốn. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,02 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,97 (dd, 1,7 Hz, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,67 – 7,48 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 6,70 – 6,61 (m, 2H), 6,37 – 6,30 (m, 2H), 5,44 (t, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,51 (d, 4H), 3,18 – 3,01 (m, 3H), 2,50 (dd, 4H). MS (*m/z*) 798,1[M+H]$^+$.

Ví dụ 11.

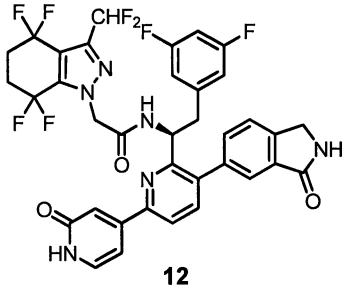


11

Tổng hợp (S)-N-(1-(3,5-di(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (11):

Hợp chất nêu trong đề mục được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 10B của Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 10A và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,10 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 – 7,94 (m, 2H), 7,58 (dd, 2H), 6,99 – 6,61 (m, 4H), 6,36 (d, 2H), 5,47 – 5,27 (m, 2H), 5,15 – 5,00 (m, 2H), 3,24 – 3,01 (m, 3H), 2,66 – 2,32 (m, 5H). MS (*m/z*) 751,1[M+H]$^+$.

Ví dụ 12.

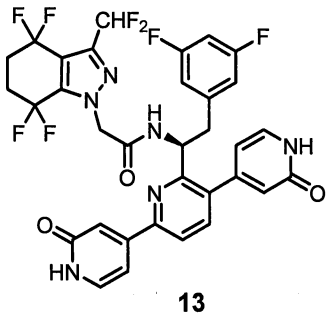


12

Tổng hợp (S)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)-N-(2-(3,5-diflophenyl)-1-(2'-oxo-5-(3-oxoisoindolin-5-yl)-1',2'-dihydro-[2,4'-bipyridin]-6-yl)etyl)axetamit (12):

Trong ống vi sóng được nạp (S)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)-N-(2-(3,5-diflophenyl)-1-(2'-metoxy-5-(3-oxoisoindolin-5-yl)-[2,4'-bipyridin]-6-yl)etyl)axetamit (8C, 5 mg), HCl trong 1,4-dioxan (4N, 0,3 mL) và etanol (0,3 mL). Hỗn hợp được đun nóng đến 100°C trong 20 phút trong thiết bị tổng hợp vi sóng. Sau khi làm nguội, dung môi được loại bỏ và phần cặn được tinh chế trên HPLC pha đảo rửa giải bằng axetonitril và nước (với 0,1% TFA) để thu được sản phẩm nêu trong đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,88 (m, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,96 – 6,53 (m, 2H), 6,30 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,49 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,48 (m, 4H). MS (*m/z*) 742,99 $[M+H]^+$.

Ví dụ 13.

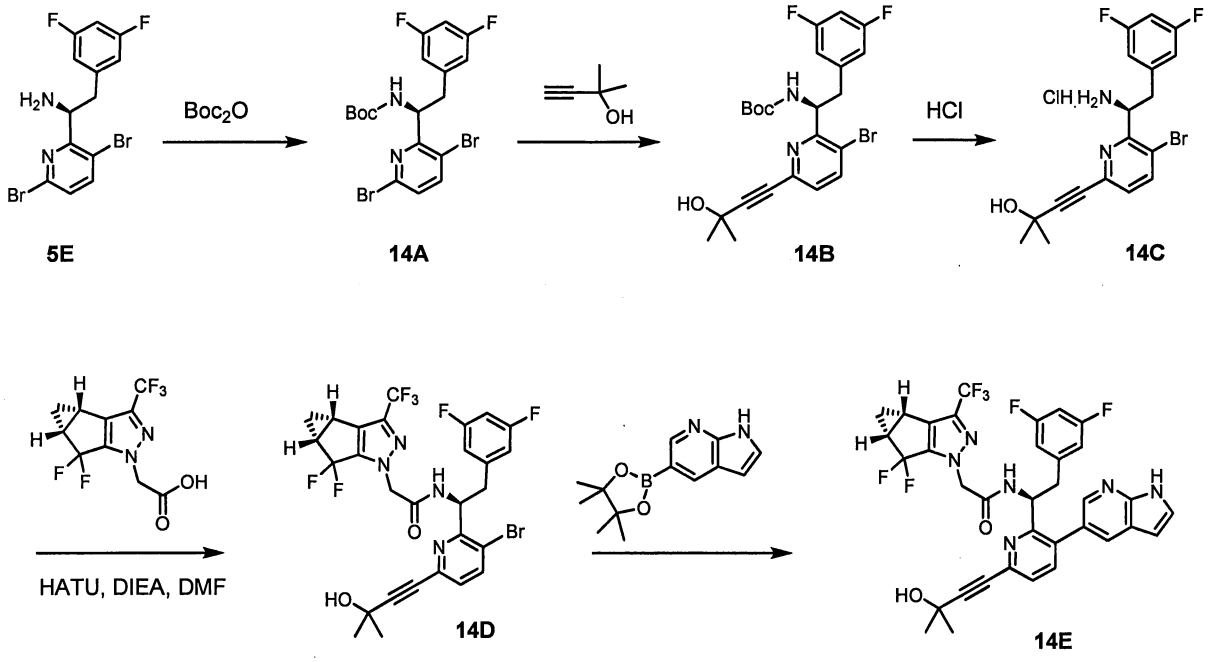


13

Tổng hợp (S)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)-N-(2-(3,5-diflophenyl)-1-(2,2"-dioxo-1,1",2,2"-tetrahydro-[4,2':5',4"-terpyridin]-6'-yl)etyl)axetamit (13):

Hợp chất nêu trong đề mục (13) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 12 của Ví dụ 12 sử dụng hợp chất 8B. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,98 – 6,61 (m, 2H), 6,45 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,51 (m, 1H), 5,08 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,49 (m, 4H).MS (m/z) 705,00 $[M+H]^+$.

Ví dụ 14.



Tổng hợp (S)-tert-butyl 1-(3,6-dibrompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etylcarbamat (14A):

Hợp chất nêu trong đề mục được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4E của Ví dụ 4 sử dụng hợp chất 5E.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-brom-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (14B):

Hợp chất nêu trong đề mục (14B) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4F của Ví dụ 4 sử dụng 2-metylbut-3-yn-2-ol và (S)-tert-butyl (1-(3,6-dibrompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat. MS (m/z) 496,90 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-4-(6-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-5-brompyridin-2-yl)-2-metylbut-3-yn-2-ol hợp chất with 2-metylbut-3-yn-2-ol (1:1) hydroclorua (14C):

Hợp chất nêu trong đề mục (14C) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4G của Ví dụ 4 sử dụng hợp chất 14B. MS (m/z) 397,09 $[M+H]^+$.

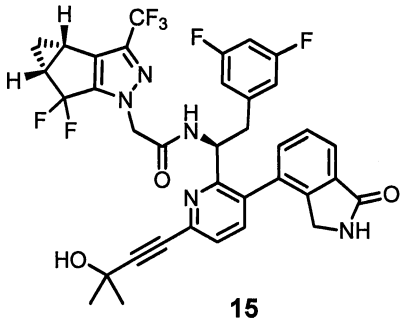
Tổng hợp N-((S)-1-(3-brom-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (14D):

Hợp chất nêu trong đề mục (14D) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4G của Ví dụ 4 sử dụng axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic và hợp chất 14C. MS (m/z) 659,23 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-oxoisoindolin-4-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (14E):

Hợp chất nêu trong đề mục (14E) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4H của Ví dụ 4 sử dụng 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin và hợp chất 14D. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,77 – 6,56 (m, 2H), 6,28 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 5,33 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,17 – 2,99 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 1,6 (s, 6H), 1,40 (m, 1H), 1,10 (m, 1H).MS (m/z) 697,28 $[M+H]^+$.

Ví dụ 15.



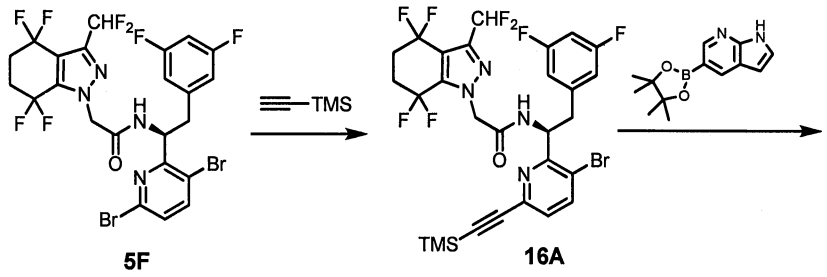
15

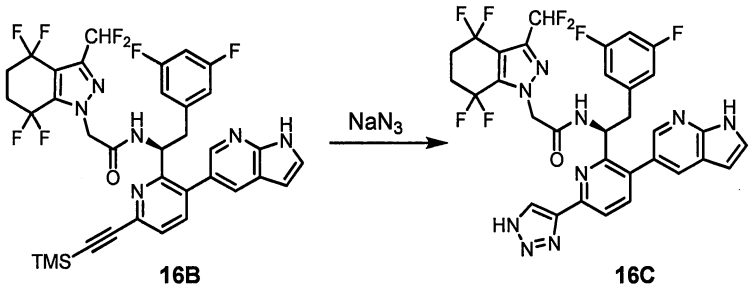
Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-oxoisoindolin-4-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (15):

Hợp chất nêu trong đề mục (15) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4H của Ví dụ 4 sử dụng hợp chất 14D và pinacol este của axit 2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on-4-boronic. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82 (m, 1H), 7,53 (m, 4H), 6,78 (m, 1H), 6,30 (m, 2H), 5,35 (m, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,17 (m,

2H), 3,16 – 3,04 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 1,53 (s, 6H),1,43 (m, 1H), 1,08 (m, 1H).MS (m/z) 712,18 $[M+H]^+$.

Ví dụ 16.





Tổng hợp (S)-N-(1-(3-brom-6-((trimetylsilyl)etynyl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (16A):

Hợp chất nêu trong đề mục (16A) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4F của Ví dụ 4 sử dụng etynyltrimetylsilan và hợp chất 5F. MS (m/z) 694,59 $[M+H]^+$.

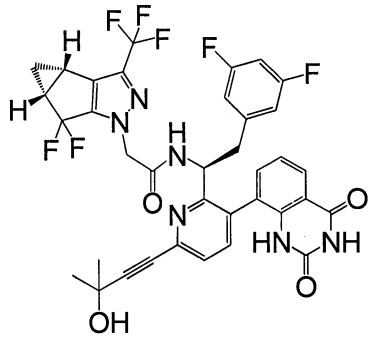
Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-6-((trimetylsilyl)etynyl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (16B):

Hợp chất nêu trong đề mục (16B) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4H của Ví dụ 4 sử dụng 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin và hợp chất 16A. MS (m/z) 731,22 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-6-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (16C):

Hợp chất 16B (75 mg, 0,1 mmol), NaN_3 (13mg, 0,2 mmol) và NH_4Cl (5mg, 0,1 mmol) được hòa tan trong DMF (0,5 mL) và được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên HPLC pha đảo rửa giải bằng axetonitril và nước (với 0,1% TFA) để thu được sản phẩm nêu trong đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,99 (m, 3H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,97 – 6,55 (m, 3H), 6,31 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 5,45 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,49 (m, 4H).MS (*m/z*) 702,02 $[M+H]^+$.

Ví dụ 17.

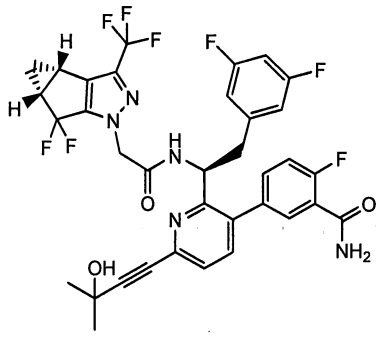


17

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(3-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-8-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-ynyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (17):

Hợp chất nêu trong đề mục được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4F của Ví dụ 4 sử dụng 8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion và hợp chất 14D. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,36 (d,1H), 10,12 (d, 1H), 8,87 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,75 – 6,70 (m, 7H), 6,47-6,57 (m, 2H), 4,74-4,50 (m, 2H), 3,01-2,90 (m, 2H), 2,48-2,60 (m, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,45 – 1,24 (m, 1H), 0,96 (m, 1H). MS (*m/z*) 741,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 18.

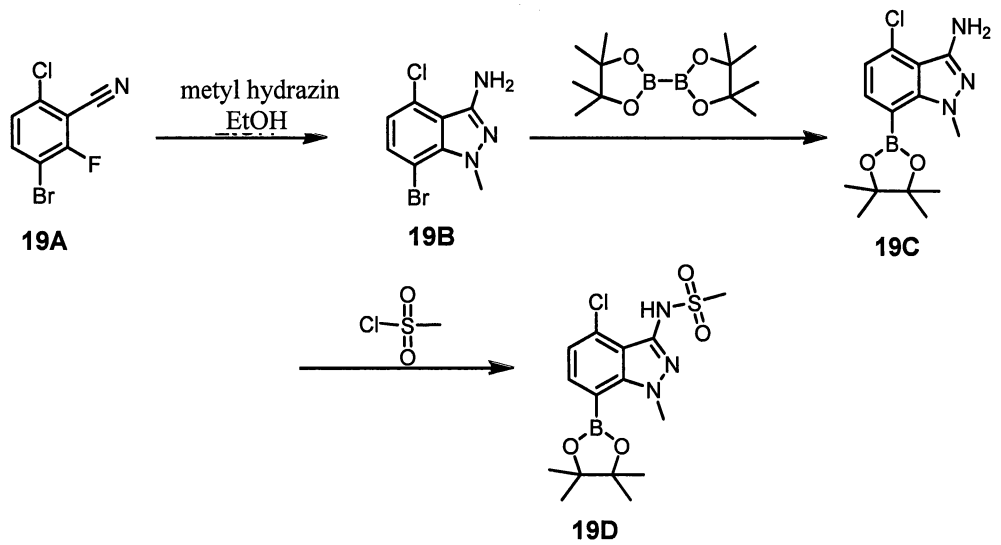


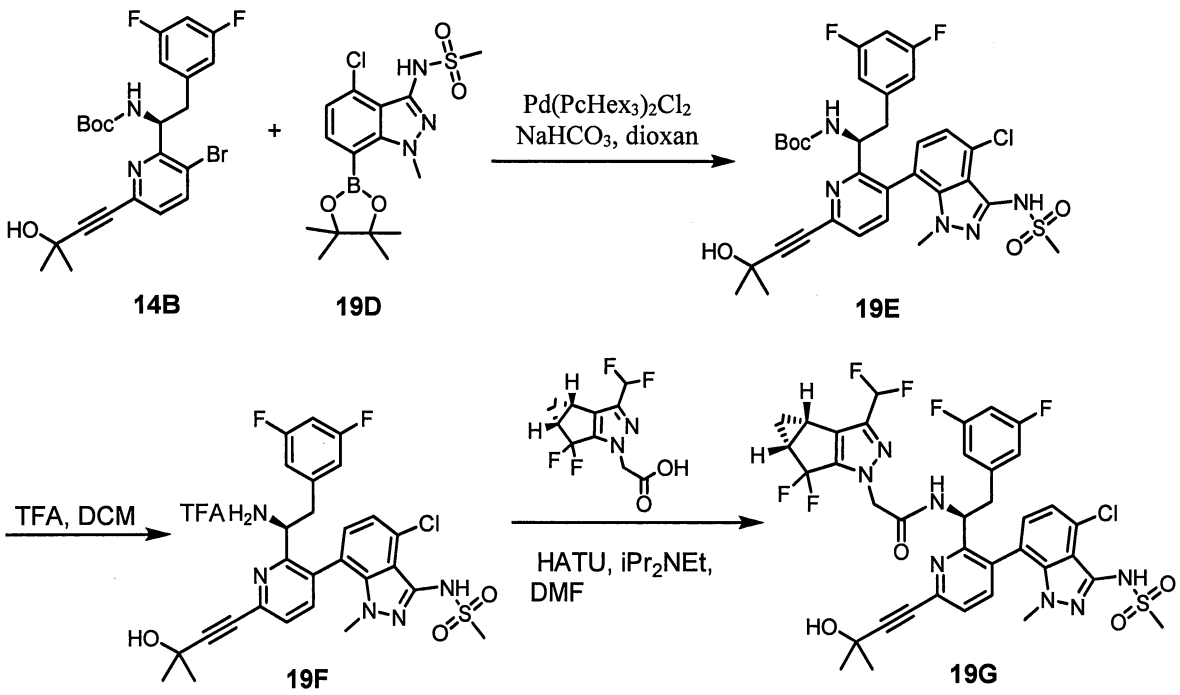
18

Tổng hợp 5-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-2-flobenzamit (18):

Hợp chất nêu trong đề mục được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4F của Ví dụ 4 sử dụng axit (3-carbamoyl-4-flophenyl)boronic và hợp chất 14D. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,08 (d, 1H), 7,79 – 7,14 (m, 8H), 6,92 (m, 1H), 6,62 (d, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,77-4,83 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,38 (m, 1H), 0,98 (m, 1H). MS (*m/z*) 718,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 19.





Tổng hợp 7-brom-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-amin (19B):

Bổ sung metylhydrazin (9 ml, 171 mmol) vào 3-brom-6-clo-2-flobenzonitril (10 g, 42,7 mmol) trong EtOH (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 110 °C. Phản ứng được để nguội dần dần trong 4 giờ, sau đó chất rắn được lọc ra và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm để tạo ra 7 g hợp chất nêu trong đề mục (bao gồm lượng nhỏ của các chất đồng phân vùng khác). MS (*m/z*) 262,0 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 4-clo-1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (19C):

Bổ sung bis (pinacolato) diboran (8,8 g, 34,6 mmol), kali axetat (3,4 g, 34,6 mmol), và *trans*-diclobis(triphenylphosphin)paladi (II) (486,35 mg, 0,69 mmol) vào 7-brom-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-amin (3 g, 11,5 mmol) trong dioxan (40 mL) và DMF (25 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 130°C. Phản ứng được làm nguội, được pha loãng với EtOAc, và sau đó chất rắn được lọc ra trên Xelit và silicagel rửa giải bằng EtOAc. Hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra 1,8 g hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 308,3 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-(4-clo-1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (19D):

Bổ sung N,N-Diisopropyletylamin (5,9 ml, 33,8 mmol) vào 7-brom-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-amin (2,6 g, 8,5 mmol) trong DCM (30 mL) sau đó phản ứng

được làm lạnh trong bể nước đá và metansulfonyl clorua (2 ml, 25,4 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ 0°C. Phản ứng được pha loãng với nước và được chiết 2 lần bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô. Hỗn hợp thu được được hấp thụ trong EtOH (30 ml) và 8mL NaOH 10N được bổ sung. Phản ứng được theo dõi bởi LC/MS và ngay khi hoàn thành (10 phút) phản ứng được pha loãng với nước và được làm dừng bằng HCl đặc đến độ pH 2. Hỗn hợp được chiết 3 lần bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô cho đến khi chất rắn bắt đầu rơi ra. Sau đó, hỗn hợp được làm nguội trong bể nước muối/nước đá trong 20 phút và được lọc để thu hồi sản phẩm mong muốn dưới dạng hai phần và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm để tạo ra 2,1 g hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 386,4 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl 1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-ynyl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etylcarbamat (19E):

Bổ sung hợp chất 14B (50 mg, 0,1 mmol), natri bicacbonat 1N (0,9 ml, 0,9 mmol), và diclobis(trixyclohexylphosphin)paladi (II) (1,9 mg, 0,003 mmol) vào N-(4-clo-1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (39 mg, 0,1 mmol) trong dioxan (5 mL) và DMF (0,3 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 140°C. Phản ứng được làm nguội, được pha loãng với EtOAc và nước muối. Hỗn hợp được chiết 2 lần bằng EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra 30 mg hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 674,7 $[M+H]^+$.

Tổng hợp muối (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-ynyl)pyridin-3-yl)-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit TFA (19F):

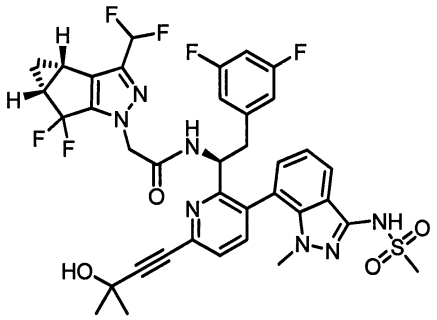
Bổ sung TFA (2 ml) vào (S)-tert-butyl 1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-ynyl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etylcarbamat (30 mg, 0,04 mmol) trong DCM (4 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được cô và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 574,4 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-ynyl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(diflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (19G):

Hợp chất nêu trong đề mục (19G) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4G của Ví dụ 4 sử dụng axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(diflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic và (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-ynyl)pyridin-3-yl)-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit để tạo ra 20 mg hợp chất nêu trong đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,69 (t, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,88 – 6,52 (m, 2H), 6,44 – 6,33 (m, 2H), 5,28 (d, 1H), 5,02 – 4,92 (m, 1H), 4,78 – 4,64 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,24 (d, 3H), 3,19 – 3,08 (m, 2H), 3,05 – 2,92 (m, 2H), 2,44 (ddd, 2H), 1,64 (d, 6H), 1,38 (dt, 1H), 1,02 (s, 1H).

MS (m/z) 820,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 20.



20

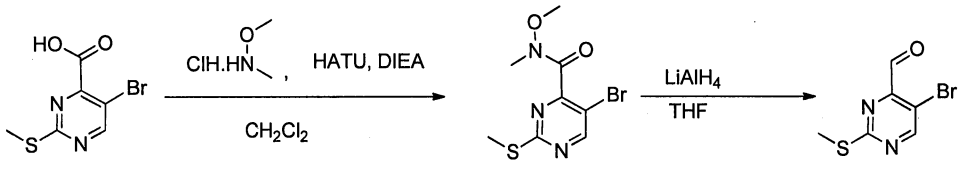
Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-ynyl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(diflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (20):

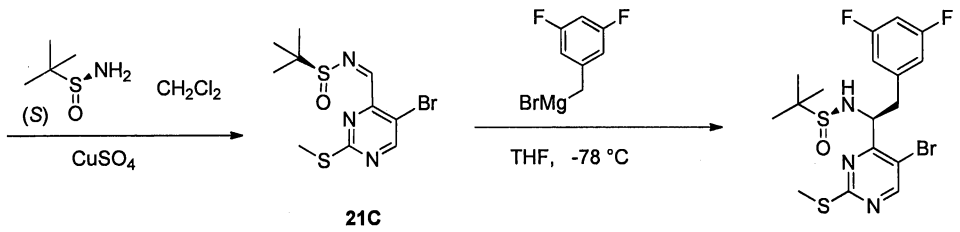
Hợp chất nêu trong đề mục được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19G sử dụng N-(1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit và hợp chất 14B. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,69 (t, 1H), 7,88-7,80 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,20 (s,

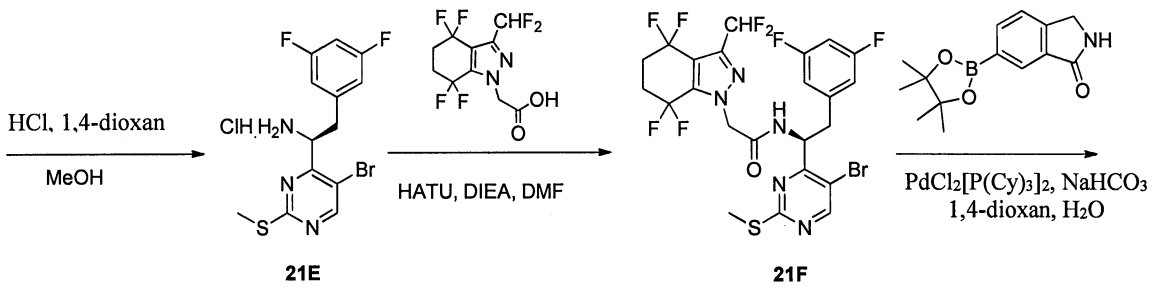
1H), 7,09 (d, 1H), 6,88 – 6,52 (m, 2H), 6,38 – 6,27 (m, 2H), 5,35 (m, 1H), 5,02 – 4,95 (m, 1H), 4,80 – 4,65 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,19 – 3,08 (m, 4H), 3,05 – 2,92 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 1,64 (d, 6H), 1,38 (m, 1H), 1,02 (m, 1H).

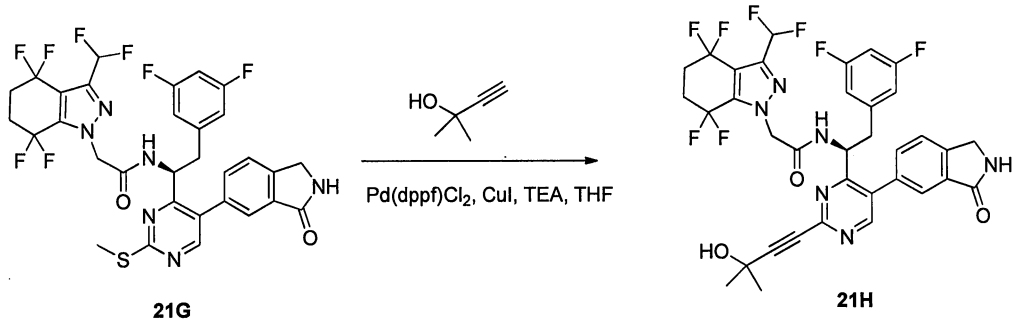
MS (m/z) 786,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 21.









Tổng hợp 5-brom-N-metoxy-N-metyl-2-(metylthio)pyrimidin-4-carboxamit (21A):

Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (17,4 mL, 100 mmol) vào hỗn hợp chứa axit 5-brom-2-(metylthio)pyrimidin-4-carboxylic (5 g, 20 mmol), N,O-

dimetylhydroxylamin hydroclorua (2,9 g, 30 mmol) và HATU (9,1 g, 24 mmol) trong 100mL CH_2Cl_2 ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và sau đó được pha loãng với CH_2Cl_2. Hỗn hợp được rửa bằng nước và nửa nước muối. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được hợp chất nêu trong đề mục 21A. MS (*m/z*) 292,16 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 5-brom-2-(metylthio)pyrimidin-4-carbaldehyt (21B):

Dung dịch chứa 5-brom-N-metoxy-N-metyl-2-(metylthio)pyrimidin-4-carboxamit (21A, 8,2 g, 28 mmol) trong THF (120 mL) được bổ sung từng giọt vào huyền phù chứa lithi nhôm hydrua (1,06 g, 28 mmol) và THF (120 mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút sau khi bổ sung hoàn toàn. H_2O (1,06 mL), dung dịch nước NaOH nồng độ 15% (1,06 mL) và H_2O (3,18 mL) được bổ sung từ từ theo lần lượt vào hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C. Chất kết tủa thu được được lọc và được rửa bằng THF. Phần dịch lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu trong đề mục thô. MS (m/z): 233,14, $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-((5-brom-2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (21C):

Đồng(II) sulfat (khan, 8,9 g, 56 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-brom-2-(metylthio)pyrimidin-4-carbaldehyt (21B, ~28 mmol) và (S)-2-metylpropan-2-sulfinamit (3,4 g, 28 mmol) trong CH_2Cl_2 (100 mL). Huyền phù này được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được lọc và được rửa bằng CH_2Cl_2 (3x20 ml). Phần dịch lọc được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 21C. MS (*m/z*) 337,7 $[M+H]^+$

Tổng hợp (S)-N-((S)-1-(5-brom-2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (21D):

Bổ sung từng giọt 3,5-diflobenzylmagie bromua (53 mL, 0,25 M trong ete,13,3 mmol) vào dung dịch chứa (S)-N-((5-brom-2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (21C, 2,97 g. 8,8 mmol) trong THF (18 mL) đã được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 10 phút, NH_4Cl (bão hòa trong nước) (10 ml) được bổ sung vào phản ứng và được làm ấm đến nhiệt độ môi trường. Chiết bằng EtOAc và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4.Dung môi được

loại bỏ và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra 1,44 g hợp chất nêu trong đề mục 21D MS (*m/z*) 465,87 $[M+H]^+$

Tổng hợp (S)-1-(5-brom-2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-2-(3,5-diflophenyl) etanamin hydroclorua (21E):

Hợp chất 21D (8 g, 17,23 mmol) được hòa tan trong 35mL metanol và được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Bổ sung HCl 4N/1,4-dioxan (10,7 mL) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy trong 20 phút và bổ sung dietyl ete vào hỗn hợp này. Chất kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc chân không sau đó được làm khô để thu được sản phẩm nêu trong đề mục 21E. MS (m/z) 362,02 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-(1-(5-brom-2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-2-(3,5-diflophenyl) etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (21F):

Hỗn hợp chứa axit 2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetic (604 mg, 2 mmol), hợp chất 21E (793 mg, 2 mmol) và HATU (912 mg, 2,4 mmol) trong 10mL DMF được làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung từng giọt N,N-diisopropyletylamin (1,05 mL, 6 mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút sau đó được rót từ từ vào nước đá có khuấy. Chất kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc chân không sau đó được làm khô để thu được sản phẩm nêu trong đề mục 21F. MS (*m/z*) 644,22 $[M+H]^+$.

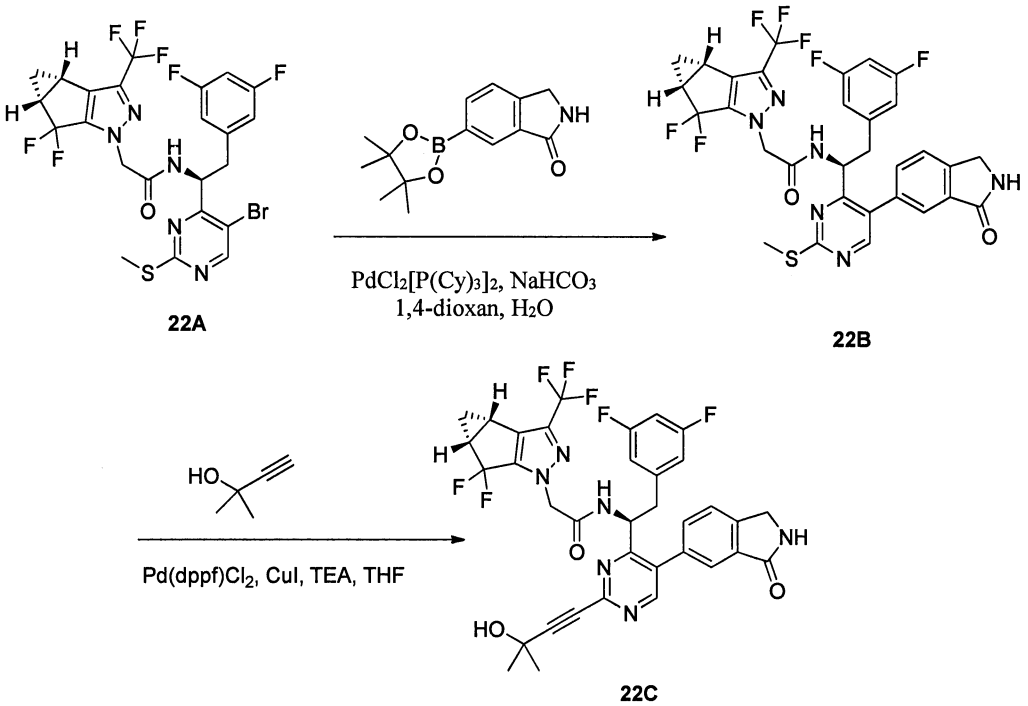
Tổng hợp (S)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)-N-(2-(3,5-diflophenyl)-1-(2-(metylthio)-5-(3-oxoisoindolin-5-yl)pyrimidin-4-yl)etyl)axetamit (21G):

Trong ống vi sóng được nạp hợp chất 21F (300 mg, 0,47 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-1-on (181 mg, 0,7 mmol) và $PdCl_2[P(Cy)_3]_2$ (17 mg, 0,023 mmol). Bổ sung 10mL 1,4-dioxan và 1,4mL dung dịch nước natri bicacbonat (1M) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp được đun nóng đến 155°C trong 25 phút trong thiết bị tổng hợp vi sóng. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được hợp chất nêu trong đề mục 21G. MS (*m/z*) 697,32 $[M+H]^+$).

Tổng hợp (S)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)-N-(2-(3,5-diflophenyl)-1-(2-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-5-(3-oxoisoindolin-5-yl)pyrimidin-4-yl)etyl)axetamit (21H):

Bổ sung THF (1 mL) và Et_3N (0,06 mL, 0,4 mmol) vào hỗn hợp chứa CuI rắn (3,3 mg, 0,017 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (7 mg, 0,009 mmol), 2-metylbut-3-yn-2-ol (22 mg, 0,26 mmol) và hợp chất 21G (60 mg, 0,086 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong vi sóng ở nhiệt độ 160°C trong 20 phút. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng với EtOAc. Bổ sung Si-Thiol (130 mg, 1,37 mmol/g) vào hỗn hợp này và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp được lọc và phần dịch lọc được rửa bằng nước NH_4OH nồng độ 10%, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, được cô, và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được hợp chất nêu trong đề mục (21H). ^1H NMR (400 MHz, Metanol-*d*4): δ 9,09 (d), 8,54 (s), 7,64 (dd), 7,58 (dd), 7,40 (d), 6,78 (t), 6,67 (tt), 6,43 – 6,20 (m), 5,40 (q), 4,50 (s), 3,05 (d), 2,50 (tdd), 1,62 (s). MS (*m/z*): 732,99 $[M+H]^+$.

Ví dụ 22.



Tổng hợp N-((S)-1-(5-brom-2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (22A):

Hợp chất nêu trong đề mục (22A) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 21F của Ví dụ 21 sử dụng axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic và hợp chất 21E. MS (*m/z*) 624,13 $[M+H]^+$.

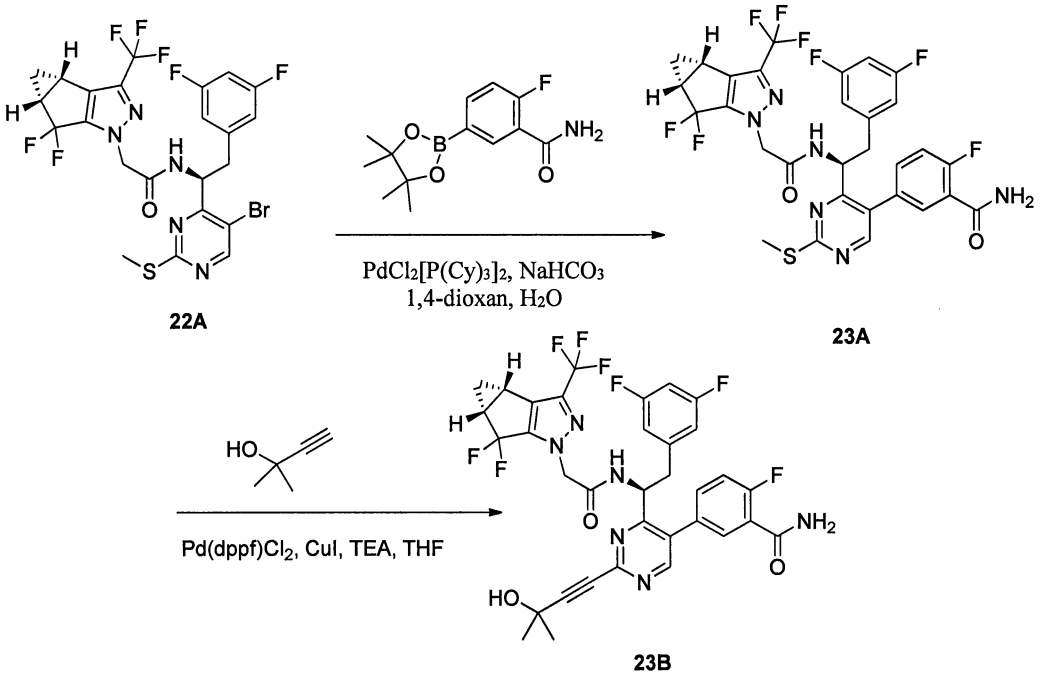
Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(2-(metylthio)-5-(3-oxoisoindolin-5-yl)pyrimidin-4-yl)etyl)axetamit (22B):

Hợp chất nêu trong đề mục (22B) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 21G của Ví dụ 21 sử dụng hợp chất 22A và 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-1-on. MS (*m/z*) 677,05 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(2-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-5-(3-oxoisoindolin-5-yl)pyrimidin-4-yl)etyl)axetamit (22C):

Hợp chất nêu trong đề mục (22C) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 21H của Ví dụ 21 sử dụng hợp chất 22B và 2-metylbut-3-yn-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-*d*4): δ 9,05 (d), 8,53 (s), 7,63 (dd), 7,58 (dd), 7,37 (d), 6,75 – 6,55 (m), 6,41 – 6,21 (m), 5,41 (q), 4,85 (s), 4,50 (s), 3,05 (dd), 2,48-2,45 (m), 1,62 (s), 1,38 (q), 1,18 – 0,97 (m, 1H). MS (*m/z*) 713,01 $[M+H]^+$.

Ví dụ 23.



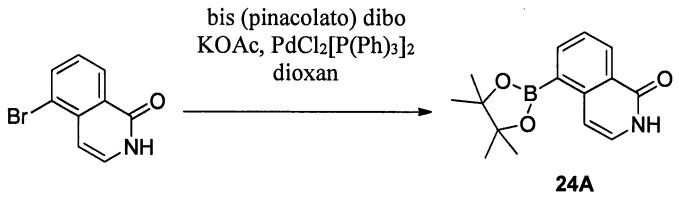
Tổng hợp 5-(4-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(metylthio)pyrimidin-5-yl)-2-flobenzamit (23A):

Hợp chất nêu trong đề mục (23A) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 21G của Ví dụ 21 sử dụng hợp chất 22A và 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamit. MS (*m/z*) 683,06 $[M+H]^+$.

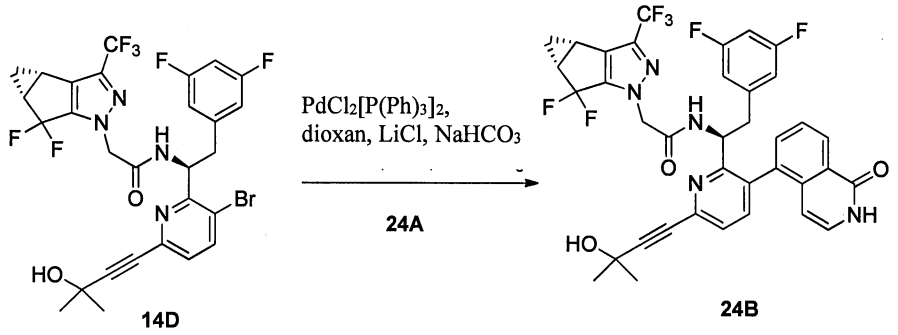
Tổng hợp 5-(4-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyrimidin-5-yl)-2-flobenzamit (23B):

Hợp chất nêu trong đề mục (23B) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 21H của Ví dụ 21 sử dụng hợp chất 23A và 2-metylbut-3-yn-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4): δ 9,09 (t), 8,51 (d), 7,46 (ddq), 7,27 (ddd), 6,69 (tt), 6,40 (h), 5,36 (q), 4,84 (s), 3,10 – 3,01 (m), 2,48-2,45 (m), 1,61 (s), 1,38 (q), 1,07 (dd). MS (*m/z*) 719,06 $[M+H]^+$.

Ví dụ 24.



24A



14D 24B

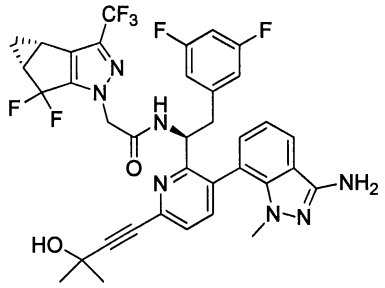
Tổng hợp 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoquinolin-1(2H)-on (24A):

Bổ sung bis(pinacolato)dibo (63 mg, 0,25 mmol), và $PdCl_2[P(Ph)_3]_2$ (6 mg, 0,01 mmol) vào 5-bromisoquinolin-1(2H)-on (40 mg, 0,18 mmol) trong dioxan (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được bít kín và được đun nóng đến nhiệt độ 100°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được đưa vào phản ứng tiếp theo. MS (*m/z*) 272,3 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (24B):

Bổ sung hợp chất 14D (50 mg, 0,07 mmol), $PdCl_2[P(Ph)_3]_2$ (5 mg, 0,01 mmol), LiCl (11 mg, 0,22 mmol) và nước $NaHCO_3$ 1M (0,22 mL, 0,22 mmol) vào lọ phản ứng chứa hợp chất 24A (0,18 mmol). Hỗn hợp phản ứng được bít kín và được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng đến 160°C trong 20 phút. Trong khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng ba phần nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 24B dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. MS (*m/z*) 724,2 $[M+H]^+$. Thời gian lưu giữ HPLC là 6,95 phút và 7,09 phút (gradien 2-98% axetonitril: nước với axit trifloaxetic 0,1%, 8,5 phút trên cột Phenomonex Kinetex C18).

Ví dụ 25.

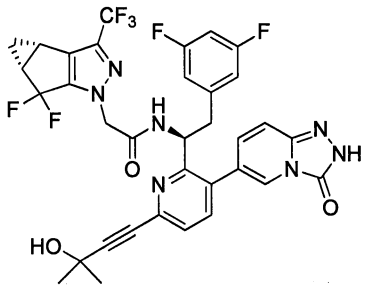


25

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-amino-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (25):

Hợp chất nêu trong đề mục (25) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 33F của Ví dụ 33 sử dụng axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic và hợp chất 37A. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 9,04-8,52 (m), 7,7-7,61 (m), 7,52 (dd), 7,17 (d), 7,04 (t), 7,00 – 6,90 (m), 6,77 – 6,66 (m), 6,60 (t), 6,48 9 (d), 6,40 – 6,25 (m), 5,32-5,25 (m), 5,11-5,04 (m), 4,80-4,79 (m), 3,22-3,06 (m), 2,96-2,85 (m), 2,52-2,46 (m), 1,64 (s), 1,43 – 1,39 (m), 1,14 – 1,07 (m). MS (*m/z*) 726,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 26.

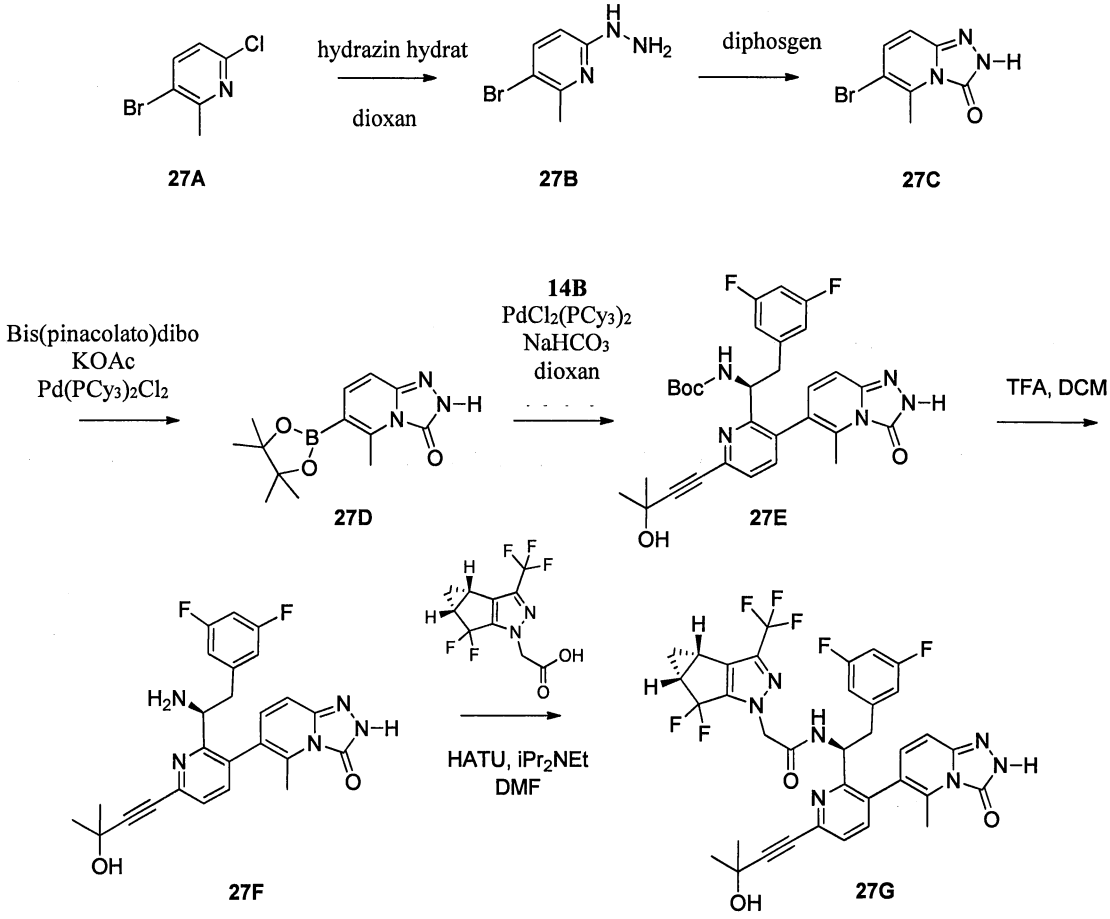


26

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(3-oxo-2,3-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (26):

Hợp chất nêu trong đề mục (26) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 24B của Ví dụ 24 sử dụng 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on MS (*m/z*) 714,1 $[M+H]^+$. Thời gian lưu giữ HPLC là 6,58 phút (gradien 2-98% axetonitril: nước với axit trifloaxetic 0,1%, 8,5 phút trên cột Phenomonex Kinetex C18).

Ví dụ 27.



Tổng hợp 3-brom-6-hydrazinyl-2-metylpyridin (27B):

Bổ sung hydrazin hydrat (1,8 ml, 37 mmol) vào 3-brom-6-clo-2-metylpyridin (1,53 g, 7,41 mmol) trong dioxan (4,5 ml). Phản ứng được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 160°C trong 55 phút. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc và NaCl bão hòa trong nước. Các chất hữu cơ được tách và được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS (*m/z*) 202,0 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 6-brom-5-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (27C):

3-brom-6-hydrazinyl-2-metylpyridin (4,55 g, 22,52 mmol) được hòa tan trong DCE (35 ml) mà đã được bổ sung triclometyl cloformat (2,72 ml, 22,52 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hexan (15 ml) được bổ sung và chất rắn được lọc để tạo ra sản phẩm mong muốn. Dung môi rửa giải được làm giảm thể tích và cụm chất kết tủa thứ hai được tách. Các chất rắn kết hợp được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 228,0 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 5-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (27D):

6-brom-5-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (3,62 g, 15,87 mmol) được kết hợp với bis(pinacolato)dibo (6,05 g, 23,81 mmol), KOAc (3,12 g, 31,75 mmol), và $PdCl_2(PCy_3)_2$ (0,23 g, 0,32 mmol) trong dioxan (80 ml). Argon được sục vào dung dịch phản ứng trong 15 phút. Sau đó, phản ứng được đun nóng đến 85 độ C trong 15 giờ. $PdCl_2(PCy_3)_2$ bổ sung (250 mg) được thêm vào và nhiệt độ được tăng đến 125 độ C. Đun nóng trong 15 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ môi trường, phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước. Các chất hữu cơ được tách, được làm khô, và được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong EtOAc (50 ml) và chất rắn thu được được lọc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 276,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(5-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)pyridin-2-yl)etyl)carbamat (27E):

Trong bình phản ứng vi sóng, hợp chất 14B (66 mg, 0,13 mmol) và 5-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (55 mg, 0,2 mmol) được hòa tan trong dioxan (2 mL) và được xử lý bằng nước $NaHCO_3$ 1M (0,4 mL) và $PdCl_2(PCy_3)_2$ (10 mg). Hỗn hợp được đun nóng đến 150°C trong 20 phút. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ môi trường, phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước. Các chất hữu cơ được tách, được làm khô, và được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. MS (*m/z*) 563,8 $[M+H]^+$.

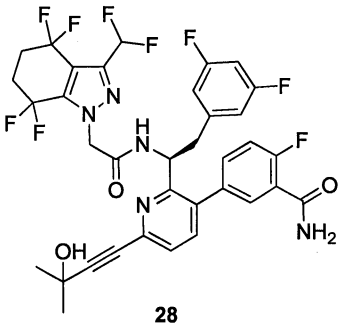
Tổng hợp (S)-6-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-5-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on (27F):

Hợp chất nêu trong đề mục (27F) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19F trong Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 27E. MS (*m/z*) 464,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(5-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (27G):

Hợp chất nêu trong đề mục (27G) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 37E trong Ví dụ 37 sử dụng hợp chất 27F và axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,75 (dd), 7,44 – 7,54 (m), 6,83 – 6,92 (m), 6,68 –6,80 (m), 6,47 – 6,56 (dd), 5,98 (d), 5,16 – 5,24 (m), 3,13 – 3,26 (m), 3,03 – 3,08 (m), 2,45 – 2,51 (m), 2,37 (s), 2,11 (s), 1,36 –1,43 (m), 1,05 – 1,15 (m). MS (*m/z*) 728,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 28.



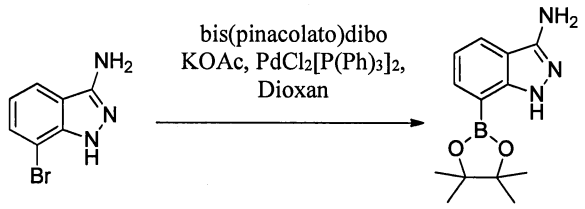
28

Tổng hợp (S)-5-(2-(1-(2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-2-flobenzamit (28):

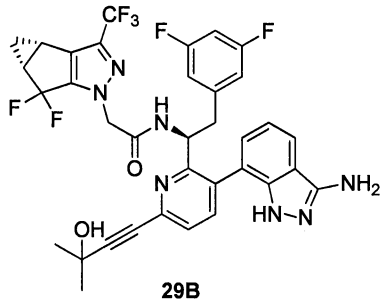
Hợp chất nêu trong đề mục (28) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 33F của Ví dụ 33 sử dụng axit (3-carbamoyl-4-flophenyl)boronic và axit 2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetic. ^1H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,88 (d), 7,55 (d), 7,50 – 7,36 (m), 7,32 (s), 7,23 (dd), 6,94

(d), 6,82 (d), 6,72 – 6,62 (m), 6,40 – 6,31 (m), 5,40 – 5,32 (m), 5,22 (s), 5,06 (s), 4,36 – 4,29 (m), 3,75 – 3,57 (m), 3,14 – 2,98 (m), 2,66 – 2,42 (m), 1,62 (s). MS (*m/z*) 738,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 29.



29A



29B

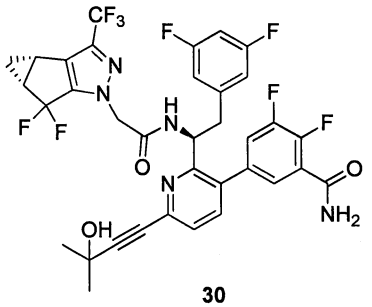
Tổng hợp 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (29A):

Bổ sung bis(pinacolato)dibo (126 mg, 0,5 mmol), và $PdCl_2[P(Ph)_3]_2$ (12 mg, 0,01 mmol) vào 7-brom-1H-indazol-3-amin (75 mg, 0,35 mmol) trong dioxan (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được bít kín và được đun nóng đến nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được đưa vào phản ứng tiếp theo. MS (*m/z*) 260,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-amino-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (29B):

Hợp chất nêu trong đề mục (29) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 24B của Ví dụ 24 sử dụng hợp chất 29A. MS (*m/z*) 712,4 $[M+H]^+$. Thời gian lưu giữ PLC là 6,02 phút (gradien 2-98% axetonitril: nước với axit trifloaxetic 0,1%, 8,5 phút trên cột Phenomonex Kinetex C18).

Ví dụ 30.

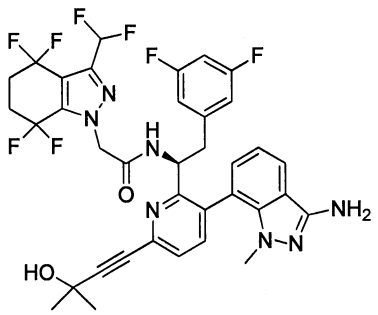


30

Tổng hợp 5-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-2,3-diflobenzamit (30):

Hợp chất nêu trong đề mục (30) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 33F của Ví dụ 33 sử dụng axit 5-brom-2,3-diflobenzamit và 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,80 (d), 7,71- 7,65 (m), 7,60-7,50 (m), 7,49-7,40 (m), 7,25-7,18 (m), 7,17-7,10 (m), 6,79-6,65 (m), 6,43-6,31 (m), 5,33 (m, 1H), 5,03 (s), 4,33-4,30 (m), 3,20-3,00 (m), 2,59-2,45 (m), 1,65-1,55 (m), 1,49-1,37 (m), 1,15-1,04 (m). MS (*m/z*) 736,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 31.



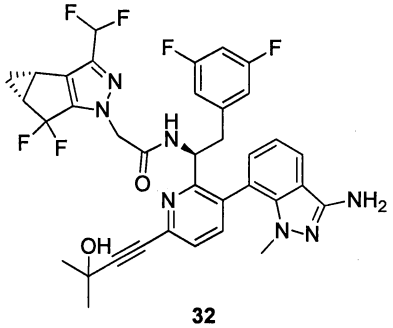
31

Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(3-amino-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (31):

Hợp chất nêu trong đề mục (31) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 33F của Ví dụ 33 sử dụng hợp chất 37A và axit 2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,85 (m), 7,87-7,85 (m), 7,70

(d), 7,54-7,46 (d), 7,33 (d), 7,25-7,15 (m), 6,81-6,71 (m), 6,40-6,32 (m), 5,35-5,24 (m), 5,03-4,98 (m), 3,19 (s), 3,08-2,95 (m), 2,61-2,40 (m), 1,64 (s). MS (*m/z*) 746,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 32.

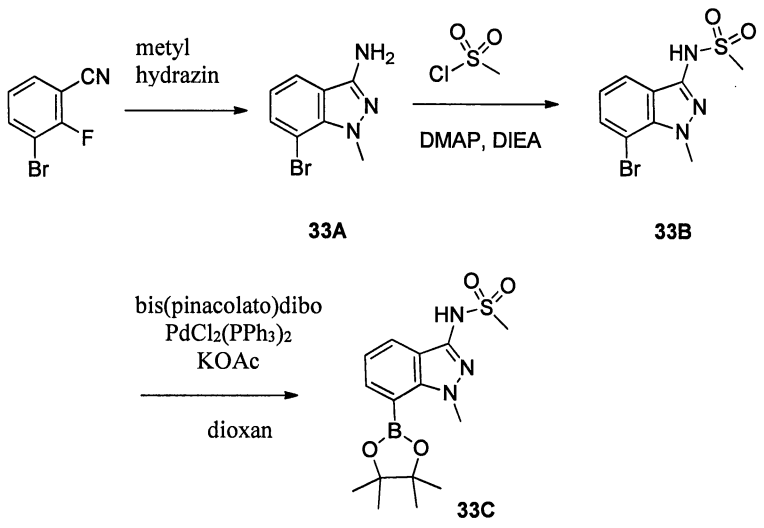


32

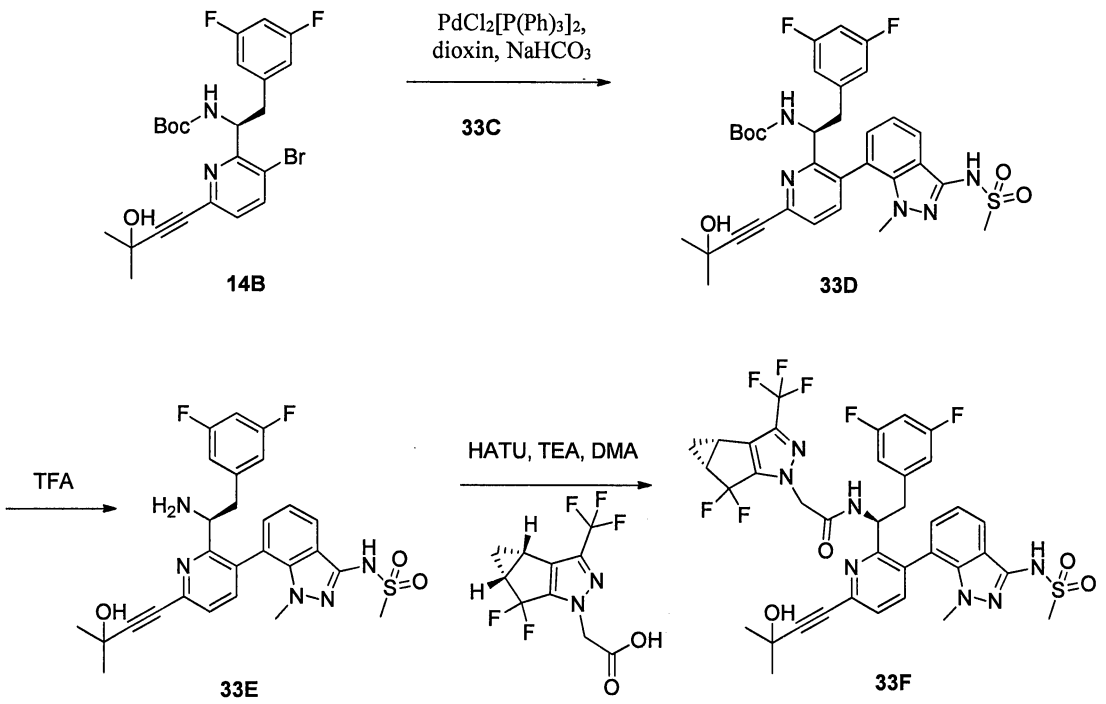
Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-amino-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (32):

Hợp chất nêu trong đề mục (32) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 33F của Ví dụ 33 sử dụng hợp chất 37A. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,68 (d), 7,89 – 7,79 (m), 7,74 – 7,65 (m), 7,59 – 7,48 (m), 7,29 (d), 7,16 – 7,11 (m), 6,79 – 6,60 (m), 6,39 (d), 6,35 – 6,28 (m), 5,27 – 5,22 (m), 5,06 – 4,95 (m), 4,73 (d), 3,16 (s), 3,13 – 3,03 (m), 3,02 – 2,84 (m), 2,50 – 2,39 (m), 1,64 (s), 1,42 – 1,34 (m), 1,03 (s). MS (*m/z*) 708,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 33.



33A 33B 33C



Tổng hợp 7-brom-1-metyl-1H-indazol-3-amin (33A):

Trong lọ vi sóng, dung dịch chứa 3-brom-2-flobenzonitril (2g, 10 mmol) etanol (10 mL) được xử lý bằng metylhydrazin (2,1 mL, 40 mmol), được bít kín, và được đun nóng đến 120°C trong thiết bị phản ứng vi sóng trong 35 phút. Phản ứng được cô trong chân không và sản phẩm thô được hòa tan với EtOAc (30mL) và được rửa bằng nước (30 mL), sau đó NaCl 2M (trong nước, 30 mL). Các chất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 227,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-(7-brom-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (33B):

Bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (532,0 mg, 4,64 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 33A (500 mg, 2,21 mmol), 4-Dimetylaminopyridin (13,5 mg, 0,11 mmol), và N,N-diisopropyletylamin (714,6 mg, 5,53 mmol) trong DCM (20 ml). Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Sản phẩm thô được hòa tan với EtOH (10mL) và được xử lý bằng NaOH 8N (1,65 ml). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 60°C trong 0,5 giờ. Etanol được loại bỏ trong chân không, pH đến ~ 2 bằng HCl 1,0 N sau đó, được chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và

được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 305,9 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-(1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (33C):

Bổ sung bis(pinacolato)dibo (1,9 mg, 5,5 mmol), và $PdCl_2[P(Ph)_3]_2$ (138 mg, 0,19 mmol) vào hợp chất 33B (1,2 g, 3,9 mmol) trong dioxan (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được bít kín và được đun nóng đến 100°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc qua Xelit sử dụng etyl axetat để rửa đệm. Pha hữu cơ đã thu gom được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 352,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)carbamat (33D):

Bổ sung N-(1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (33C, 253 mg, 0,72 mmol), $PdCl_2[P(Ph)_3]_2$ (35 mg, 0,05 mmol), và nước $NaHCO_3$ 1M (1,5 mL, 1,5 mmol) vào hợp chất 14B (250 mg, 0,5 mmol) trong dioxan (12 mL). Hỗn hợp phản ứng được bít kín và được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng đến 150°C trong 20 phút. Trong khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng ba phần nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel, rửa giải bằng 0-100% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 33D dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop.

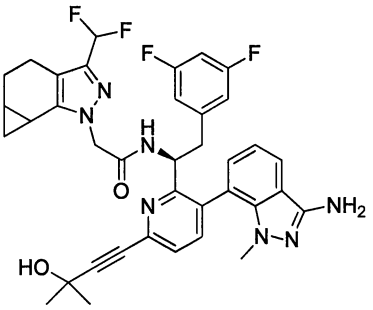
Tổng hợp (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (33E):

Bổ sung HCl 4M trong dioxan (0,7 mL, 2,9 mmol) vào dung dịch chứa 33D (47 mg, 0,07 mmol) trong DCM. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Khi loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ Boc, phản ứng được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 33E dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop.

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (33F):

Bổ sung trietylamin (0,046 mL, 0,32 mmol), sau đó là axit 2-((3bS,4aR)-3-(triflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (31 mg, 0,1 mmol) và HATU (46 mg, 0,12 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 33E (70 mg) trong DMA (3 mL). Sau khi khuấy trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được lọc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra sản phẩm 33F dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 7,83 (dd), 7,72-7,64 (m), 7,50-7,55 (m), 7,32-7,07 (m), 6,78-6,70 (m), 6,52-6,48 (m), 6,33-6,31 (m), 5,35-5,28 (m), 5,05-4,37 (m), 3,56 (s), 3,21-3,09 (m), 3,00 - 2,90 (m), 2,54-2,40 (m), 1,64 (s), 1,50 - 1,39 (m), 1,10 - 0,88 (m). MS (*m/z*) 804,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 34.



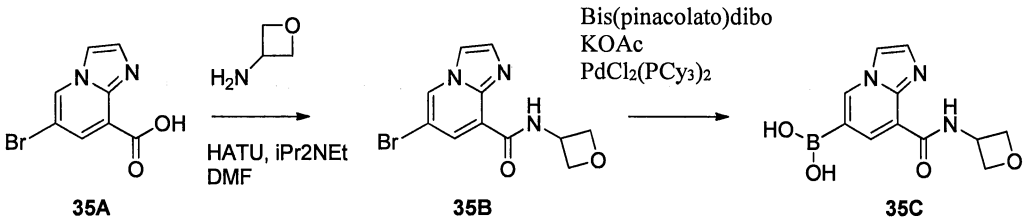
34

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-amino-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-5,5a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[g]indazol-1(4H)-yl)axetamit (34):

Hợp chất nêu trong đề mục (34) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 33F của Ví dụ 33 sử dụng hợp chất 37A và axit 2-(3-(diflometyl)-5,5a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[g]indazol-1(4H)-yl)axetic (WO2013006738). ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 7,91 – 7,86 (m), 7,71 (dd), 7,54 (dd), 7,22 – 7,17 (m), 6,87 – 6,69 (m), 6,66 – 6,56 (m), 6,41 – 6,30 (m), 5,35-5,25 (m), 5,08 – 4,97 (m), 4,90 – 4,71 (m), 4,36 – 4,29 (m), 3,76 – 3,66 (m), 3,65 – 3,57 (m), 3,18 – 3,13 (m), 3,07 (dt), 3,01 – 2,90

(m), 2,75 – 2,64 (m), 2,21 – 2,04 (m), 1,76 – 1,61 (m), 1,10-1,03 (m), 1,00 – 0,90 (m), 0,75-0,70 (m), 0,69 – 0,62 (m). MS (*m/z*) 686,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 35.



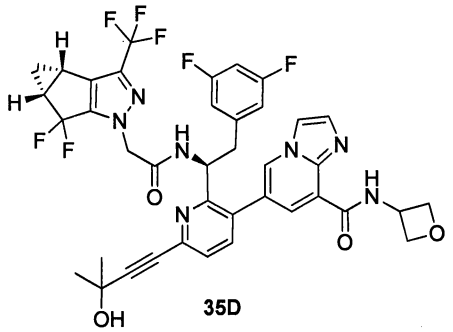
35A 35B 35C

Tổng hợp 6-brom-N-(oxetan-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-carboxamit (35B):

Hydroclorua của axit 6-bromimidazo[1,2-a]pyridin-8-carboxylic (235 mg, 0,85 mmol) và HATU (386,16 mg, 1,02 mmol) được kết hợp trong DMF (4 ml) và được xử lý bằng iPr_2NEt (0,37 ml, 2,12 mmol). 3-Oxetamin hydroclorua (92,31 mg, 0,85 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Nước (2 ml) được bổ sung và chất rắn đã kết tủa. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS (*m/z*) 296,0 $[M+H]^+$.

Tổng hợp axit (8-(oxetan-3-ylcarbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)boronic (35C):

Hợp chất nêu trong đề mục (35C) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 27D trong Ví dụ 27 sử dụng hợp chất 35B trong đó este boronic được thủy phân và axit boronic tương ứng được tách. MS (*m/z*) 262,1 $[M+H]^+$.

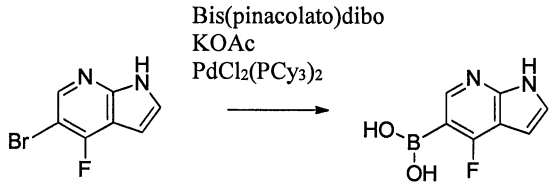


35D

Tổng hợp 6-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-N-(oxetan-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-carboxamit (35D):

Hợp chất nêu trong đề mục (35D) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 27G trong Ví dụ 27 sử dụng hợp chất 14B và 35C. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,15 (d), 8,80 (d), 8,27 (d), 8,11 (d), 7,84 – 7,69 (m), 7,65 (dd), 7,53 (dd), 6,89 – 6,64 (m), 6,53 – 6,37 (m), 5,34 – 5,13 (m), 4,73 – 4,49 (m), 4,49 – 4,34 (m), 3,96 – 3,58 (m), 3,25 – 3,03 (m), 2,59 – 2,36 (m), 1,51 – 1,29 (m), 1,18 – 0,95 (m). MS (*m/z*) 796,2 $[M+H]^+$.

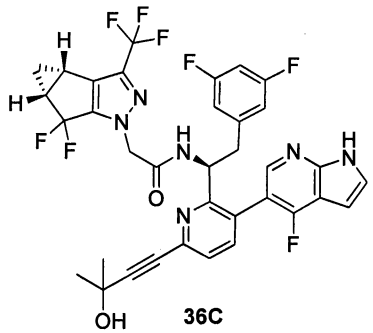
Ví dụ 36.



36A **36B**

Tổng hợp axit (4-flo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)boronic (36B):

Trong bình vi sóng, 5-brom-4-flo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (100 mg, 0,47 mmol) được kết hợp với bis(pinacolato)dibo (177 mg, 0,7 mmol), KOAc (91 mg, 0,93 mmol), và $PdCl_2(PCy_3)_2$ (34 mg) trong dioxan (4,5 ml). Argon được sục vào dung dịch phản ứng trong 15 phút. Phản ứng được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 155°C trong 15 phút. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ môi trường, phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước. Các chất hữu cơ được tách, được làm khô, và được loại bỏ trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 181,1 $[M+H]^+$.

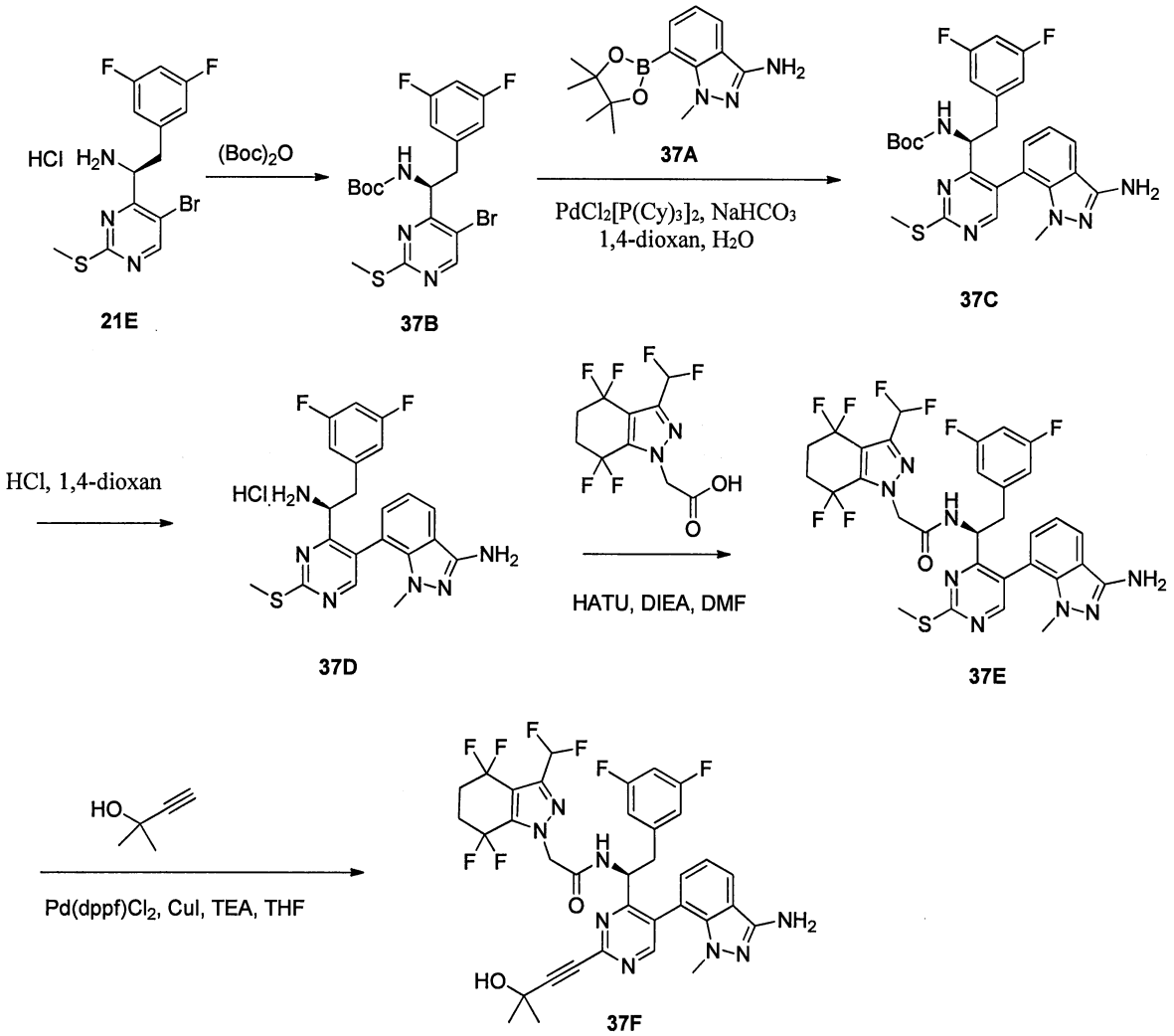


36C

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(3-(4-flo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (36C):

Hợp chất nêu trong đề mục (36C) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp 27G trong Ví dụ 27 sử dụng hợp chất 14B và 36B. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,71 (s), 7,63 (s), 7,53 – 7,42 (m), 6,64 (s), 6,57 (s), 6,32 (s), 3,14 – 2,97 (m), 2,56 – 2,40 (m), 1,62 (s), 1,42 – 1,34 (m), 1,16 – 1,04 (m). MS (*m/z*) 715,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 37.



Tổng hợp 1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (37A):

Hợp chất nêu trong đề mục (37A) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 39B của Ví dụ 39 sử dụng hợp chất 33A. MS (*m/z*) 274,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(5-brom-2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (37B):

Bổ sung trietylamin (217 µL, 1,56 mmol) và di-tert-butyldicacbonat (170 mg, 0,78 mmol) vào hợp chất 21E (310 mg, 0,78 mmol) trong diclometan (3 ml). Hỗn hợp được khuấy trong một giờ ở nhiệt độ môi trường sau đó được cô trong chân không.

Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được hợp chất nêu trong đề mục (37B). MS (m/z) 459,86 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(5-(3-amino-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (37C):

Hợp chất nêu trong đề mục (37C) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 21G của Ví dụ 21 sử dụng hợp chất 37B và 37A. MS (*m/z*) 526,81 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-7-(4-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(metylthio)pyrimidin-5-yl)-1-metyl-1H-indazol-3-amin hydroclorua (37D):

Hợp chất 37C (78 mg, 0,15 mmol) được hòa tan trong 2mL 1,4-dioxan và được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Bổ sung HCl 4N/1,4-dioxan (2 mL) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ. Dung môi được loại bỏ và được làm khô để thu được hợp chất nêu trong đề mục 37D dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. MS (m/z) 427,01 $[M+H]^+$.

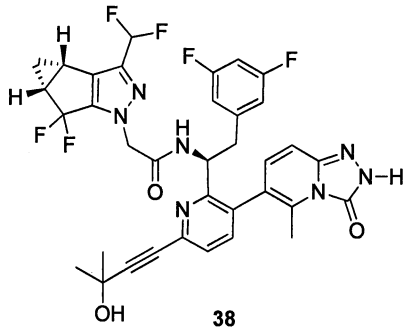
Tổng hợp (S)-N-(1-(5-(3-amino-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (37E):

Hỗn hợp chứa axit 2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetic (44 mg, 0,14 mmol), hợp chất 37D (69 mg, 0,15 mmol) và HATU (68 mg, 0,18 mmol) trong 1,5mL DMF được làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (0,1 mL, 0,6 mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 5 phút sau đó được phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước LiCl nồng độ 5%. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo) để thu được sản phẩm nêu trong đề mục 37E dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. MS (*m/z*) 710,95 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-(1-(5-(3-amino-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-2-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyrimidin-4-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (37F):

Hợp chất nêu trong đề mục (37F) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 21H của Ví dụ 21 sử dụng hợp chất 37E và 2-metylbut-3-yn-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,01 (d), 8,69 (d), 7,88 – 7,78 (m), 7,70 – 7,41 (m), 7,40 – 7,28 (m), 7,10 (dt), 6,96 – 6,52 (m), 6,35 (d), 5,41 – 5,23 (m), 5,15 – 5,05 (m), 5,04 – 4,91 (m), 3,45-3,47 (m), 3,20 (s), 3,13 – 2,83 (m), 2,62 – 2,35 (m), 1,62 (s). MS (*m/z*) 747,03 [M+H]+.

Ví dụ 38.

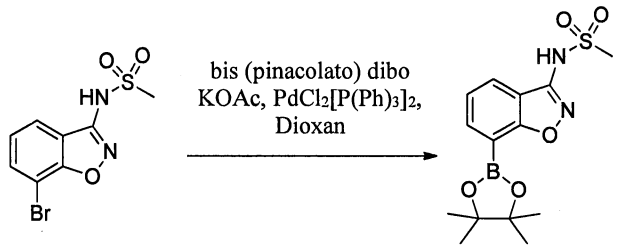


38

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(5-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (38):

Hợp chất nêu trong đề mục (38) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 27G trong Ví dụ 27 sử dụng hợp chất 27F và axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. Thời gian lưu giữ HPLC là 6,48 phút và 6,58 phút tương ứng với mỗi chất đồng phân atrop (gradien 2-98% axetonitril: nước với axit trifloaxetic 0,1%, 8,5 phút trên cột Phenomonex Kinetex C18 4,6 x 100 mm). MS (*m/z*) 710,1 $[M+H]^+$.

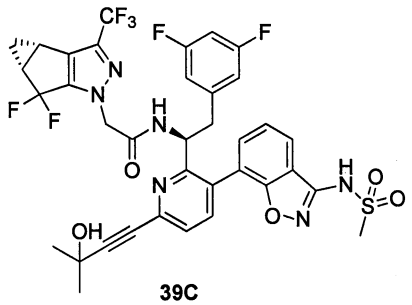
Ví dụ 39.



39A 39B

Tổng hợp N-(7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[d]isoxazol-3-yl)metansulfonamit (39B):

Bổ sung bis(pinacolato)dibo (107mg, 0,4 mmol), và $PdCl_2[P(Ph)_3]_2$ (21 mg, 0,03 mmol) vào hợp chất 39A (được điều chế tương tự với hợp chất 33B của Ví dụ 33 sử dụng 7-brombenzo[d]isoxazol-3-amin thay vì 7-brom-1-metyl-1H-indazol-3-amin) (87 mg, 0,3 mmol) trong dioxan (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được bít kín và được đun nóng đến 100°C trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được đưa vào phản ứng tiếp theo. MS (*m/z*) 260,2 $[M+H]^+$.

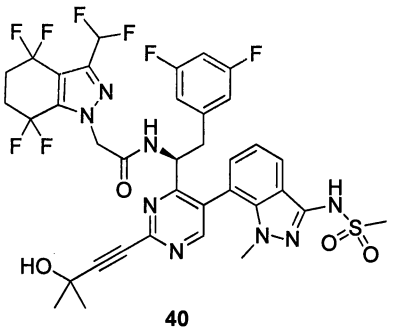


39C

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(3-(metylsulfonamido)benzo[d]isoxazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (39C):

Hợp chất nêu trong đề mục (39C) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 33F của Ví dụ 33 sử dụng hợp chất 39B và axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. MS (*m/z*) 791,1 $[M+H]^+$. Thời gian lưu giữ HPLC là 7,25 phút (gradien 2-98% axetonitril: nước với axit trifloaxetic 0,1%, 8,5 phút trên cột Phenomonex Kinetex C18).

Ví dụ 40.

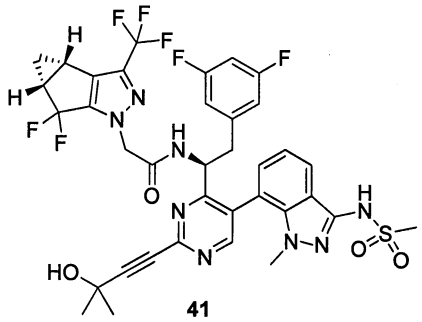


40

Tổng hợp (S)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)-N-(2-(3,5-diflophenyl)-1-(2-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-5-(1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyrimidin-4-yl)etyl)axetamit (40):

Hợp chất nêu trong đề mục (40) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 37F của Ví dụ 37 sử dụng hợp chất 37B và N-(1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (hợp chất 33C). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4): δ 8,73 (d), 7,90 (ddd), 7,48-7,40 (m), 7,25 (dd), 7,18 (dd), 7,04 – 6,53 (m), 6,44 – 6,25 (m), 5,42-5,38 (m), 5,09 – 4,88 (m), 3,41 (s), 3,19 (s), 3,14-2,90 (m), 2,63 – 2,20 (m), 1,64 (d). MS (*m/z*) 824,90 $[M+H]^+$

Ví dụ 41



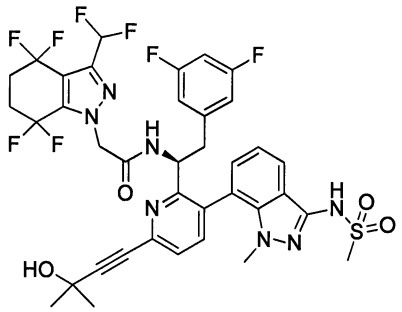
41

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(2-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-5-(1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyrimidin-4-yl)etyl)axetamit (41):

Hợp chất nêu trong đề mục (41) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 23B của Ví dụ 23 sử dụng hợp chất 22A và N-(1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (33C). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,12 –

8,90 (m), 8,73 (dd), 7,90 (dd), 7,42 (d), 7,24 (t), 7,17 (t), 6,87 – 6,68 (m), 6,61 (t), 6,37 (dd), 5,47-5,35 (m), 5,02 (q), 4,85 – 4,46 (m), 3,40 (d), 3,19 (d), 3,12 (dd), 3,07-2,83 (m), 2,62-2,33 (m) 1,64 (d), 1,48-1,31(m), 1,16-0,95 (m). MS (*m/z*) 804,85 $[M+H]^+$.

Ví dụ 42.

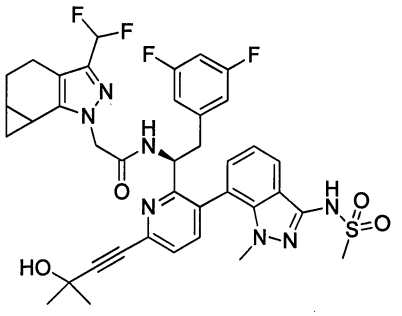


42

Tổng hợp (S)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)-N-(2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (42):

Hợp chất nêu trong đề mục (42) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 33F của Ví dụ 33 sử dụng axit 2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,80 (d), 7,82 (d), 7,75 – 7,69 (m), 7,59 – 7,51 (m), 7,40-7,20 (m), 7,19-7,05 (m), 6,80 (d), 6,60-6,52 (m), 6,30 (d), 5,08 – 4,97 (m), 4,90 – 4,71 (m), 3,34 (s), 3,25-3,00 (m), 2,90-2,75 (m), 2,76 – 2,64 (m), 2,25 – 2,00 (m, 5H), 1,64 (s). MS (*m/z*) 824,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 43.

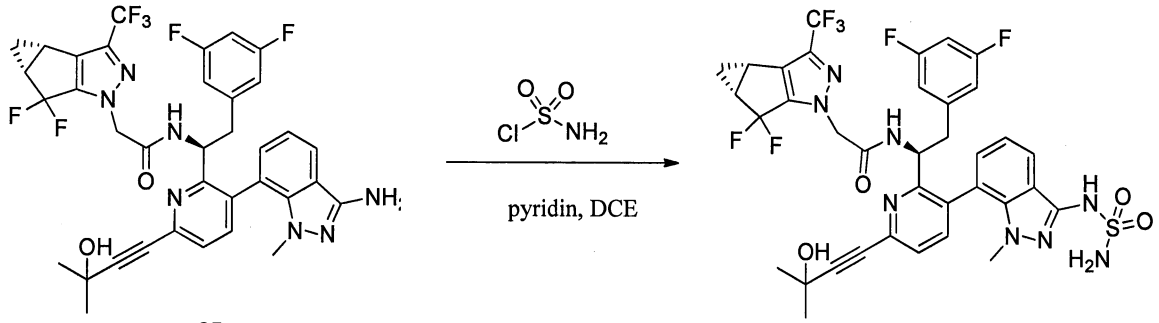


43

Tổng hợp 2-(3-(diflometyl)-5,5a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[g]indazol-1(4H)-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (43):

Hợp chất nêu trong đề mục (43) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 33F của Ví dụ 33 sử dụng hợp chất 20C và axit 2-(3-(diflometyl)-5,5a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[g]indazol-1(4H)-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 7,80 (d), 7,45 (d), 7,51 (d), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,80-6,52 (m), 6,45 (d), 5,35-5,25 (m), 5,08 – 4,97 (m), 4,90 – 4,71 (m), 3,34 (s), 3,25-3,02 (m), 2,98 – 2,64 (m,), 2,75-2,35 (m), 2,25 – 2,00 (m), 1,80 – 1,70 (m), 1,64 (d), 1,00 – 0,90 (m), 0,65 – 0,58 (m). MS (*m/z*) 764,2 $[M+H]^+$.

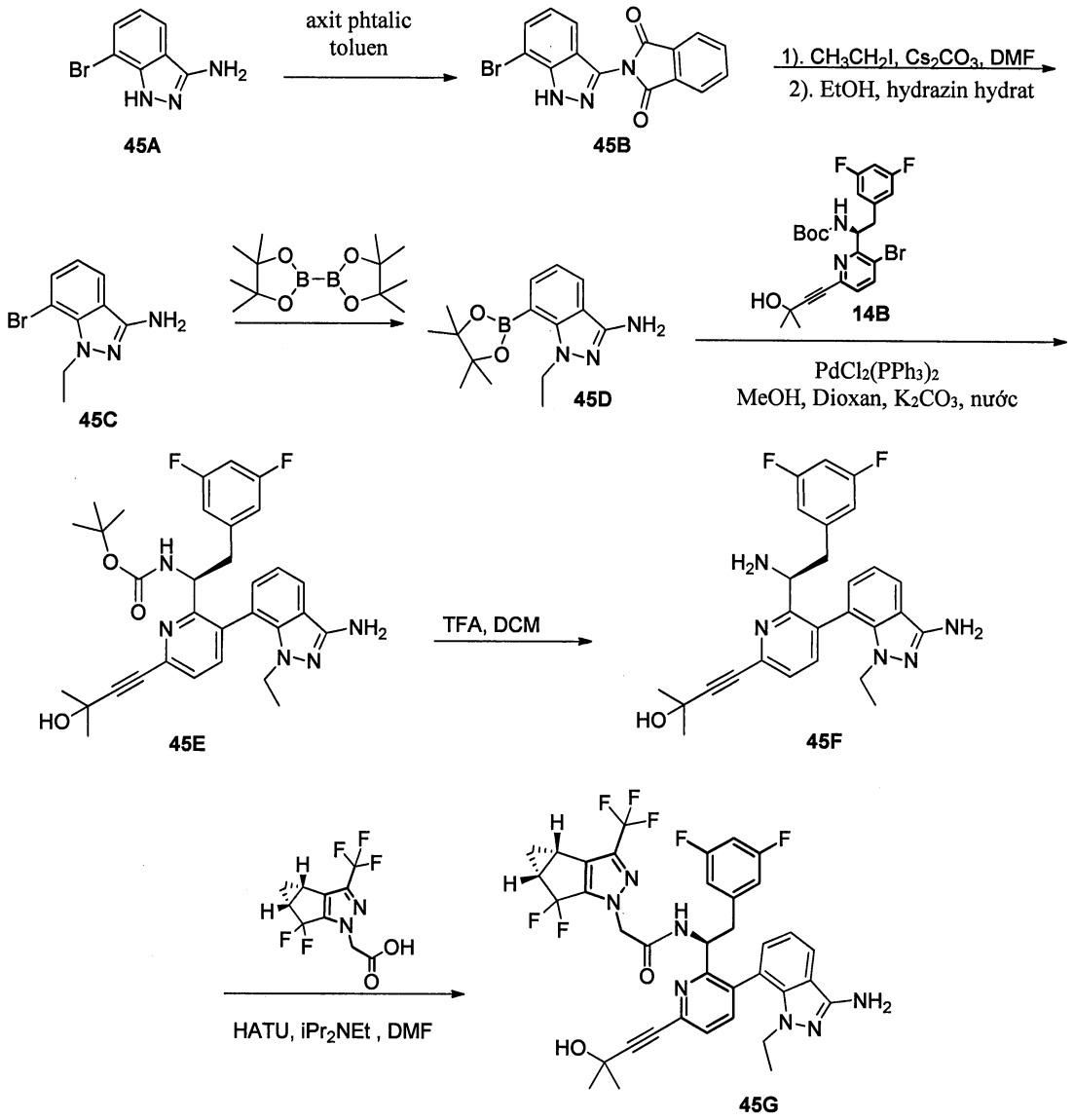
Ví dụ 44.



Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(sulfamoylamino)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (44):

Bổ sung dung dịch chứa sulfamoyl clorua (12 mg, 0,1 mmol) trong dicloetan (~0,2 mL) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 25 (31 mg, 0,04 mmol) và pyridin (0,024 mL, 0,03 mmol) trong dicloetan (0,5 mL). Phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Trong khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng nước sau đó là HCl 1 M. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 44 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,86 – 6,25 (m, 8H), 5,38 – 4,97 (m, 1H), 4,85 – 4,73 (m, 2H), 3,26 – 3,06 (m, 1H), 3,04 – 2,90 (m, 2H), 2,63 – 2,37 (m, 2H), 1,69 – 1,56 (m, 6H), 1,52 – 1,32 (m, 1H), 1,19 – 0,98 (m, 1H). MS (*m/z*) 805,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 45.



Tổng hợp 2-(7-brom-1H-indazol-3-yl)isoindolin-1,3-dion (45B):

Bổ sung axit phtalic (990 mg, 6,0 mmol) vào 7-brom-1H-indazol-3-amin (45A, 1,2 g, 5,5 mmol) trong toluen (30 mL). Bình được lắp khít bằng xiphông Dean-Stark và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 180°C. Phản ứng được để nguội, chất rắn được lọc ra và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 343,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 7-brom-1-etyl-1H-indazol-3-amin (45C):

Bổ sung Cs_2CO_3 (95,2 mg, 0,3 mmol) và iodoetan (0,028 ml, 0,35 mmol) vào hợp chất 45B (100 mg, 0,3 mmol) trong DMF (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc và nước muối, được chiết 2 lần bằng EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô. Bổ sung EtOH (2 ml) và hydrazin hydrat (1 ml) vào hỗn hợp thô, hỗn hợp phản ứng được

khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 240,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 1-etyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (45D):

Bổ sung bis(pinacolato)dibo (84,6 mg, 0,3 mmol), kali axetat (32,7 mg, 0,3 mmol), và $Pd(PCy_3)_2Cl_2$ (12,3 mg, 0,02 mmol) vào hợp chất 45C (80 mg, 0,3 mmol) trong dioxan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong vi sóng trong 30 phút ở nhiệt độ 150°C. Phản ứng được làm nguội và chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 288,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(3-amino-1-etyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (45E):

Bổ sung hợp chất 14B (69 mg, 0,1 mmol), K_2CO_3 2M (0,4 ml), LiCl (17,7 mg, 0,4 mmol) và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4,9 mg, 0,007 mmol) vào hợp chất 45D (40 mg, 0,1 mmol) trong dioxan (4 mL) và MeOH (0,75 ml). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong vi sóng trong 30 phút ở nhiệt độ 150°C. Phản ứng được làm nguội, được pha loãng với EtOAc và nước muối, và được chiết 2 lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. MS (*m/z*) 576,0 $[M+H]^+$.

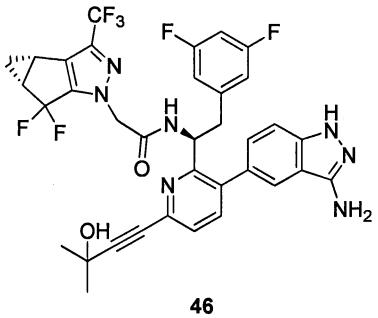
Tổng hợp (S)-4-(5-(3-amino-1-etyl-1H-indazol-7-yl)-6-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)pyridin-2-yl)-2-metylbut-3-yn-2-ol (45F):

Hợp chất nêu trong đề mục (45F) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19F của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 45E. MS (m/z) 476,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-amino-1-etyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (45G):

Hợp chất nêu trong đề mục (45G) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 10A của Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 45F và axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,67 (d), 7,87 – 7,75 (m), 7,71 (d), 7,59 – 7,50 (m), 7,26 – 7,19 (m), 7,18 – 7,12 (m), 7,12 – 7,04 (m), 6,76 – 6,63 (m), 6,60 (d), 6,47 – 6,41 (m), 6,27 (d), 5,11 – 5,01 (m), 4,81 (d), 4,72 (d), 3,67 – 3,55 (m), 3,51 – 3,43 (m), 3,39 – 3,24 (m), 3,15 – 3,10 (m), 3,09 – 2,84 (m), 2,56 – 2,40 (m), 1,64 (s), 1,45 – 1,33 (m), 1,31 – 1,25 (m), 1,14 – 1,03 (m), 0,87 (dt).MS (*m/z*) 740,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 46.

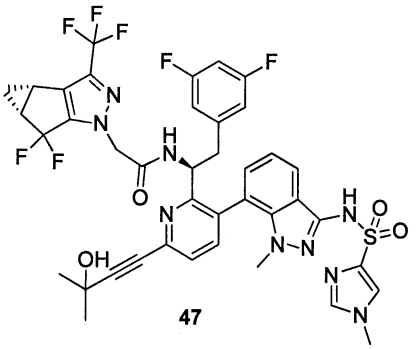


46

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (46):

Hợp chất nêu trong đề mục (46) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 33F của Ví dụ 33 sử dụng 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin và axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,99 (d), 7,62 – 7,54 (m),7,51 – 7,40 (m), 7,33 (d), 6,72 – 6,62 (m), 6,29 – 6,22 (m), 5,53 – 5,43 (m,), 4,92 (d), 3,03 (d), 2,60 – 2,45 (m), 1,63 (s), 1,48 – 1,37 (m), 1,16 – 1,04 (m). MS (*m/z*) 712,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 47.

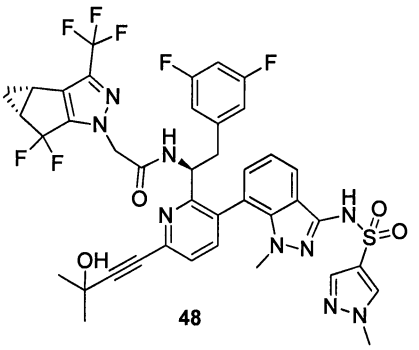


47

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(1-metyl-1H-imidazol-4-sulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (47):

Bổ sung pyridin (6,6 µL, 0,083 mmol), sau đó là 1-metyl-1H-imidazol-4-sulfonyl clorua (3,7 mg, 0,021 mmol) vào dung dịch chứa N-((S)-1-(3-(3-amino-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (25, 10 mg, 0,014 mmol) trong diclometan (0,2 mL). Sau khi khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra sản phẩm nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,75 (dd), 7,71 – 7,63 (m), 7,57 – 7,48 (m), 7,30 (s), 7,14 – 7,03 (m), 6,79 – 6,70 (m), 6,66 – 6,55 (m), 6,38 – 6,26 (m), 5,25 (dd), 4,96 (dd), 4,87 – 4,72 (m), 3,67 (s), 3,46 (s), 3,27 (s), 3,25 – 3,18 (m), 3,09 – 3,02 (m), 3,00 – 2,87 (m), 2,58 – 2,43 (m), 1,64 (s), 1,64 (s), 1,50 – 1,37 (m), 1,16 – 1,06 (m). MS (*m/z*) 870,10 $[M+H]^+$.

Ví dụ 48.



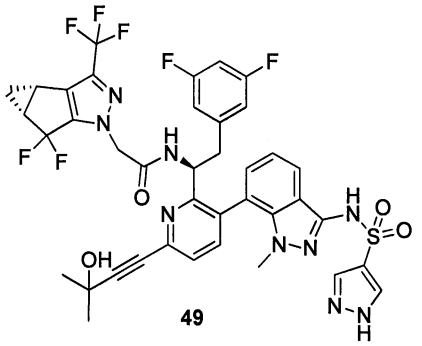
48

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-

hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-sulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (48):

Hợp chất nêu trong đề mục (48) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất (47) của Ví dụ 47 sử dụng 1-metyl-1H-pyrazol-4-sulfonyl clorua. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,95 (s), 7,77 – 7,66 (m), 7,61 (s), 7,57 – 7,48 (m), 7,24 – 7,18 (m), 7,17 – 7,10 (m), 7,07 (dd), 6,78 – 6,68 (m), 6,63 (dd), 6,60 – 6,50 (m), 6,40 – 6,26 (m), 5,26 (dd), 5,02 (dd), 4,88 – 4,71 (m), 3,83 (s), 3,60 (s), 3,29 (s), 3,27 – 3,21 (m), 3,09 – 3,01 (m), 3,00 – 2,87 (m), 2,58 – 2,39 (m), 1,64 (s), 1,49 – 1,36 (m), 1,16 – 1,04 (m). MS (*m/z*) 870,03 $[M+H]^+$.

Ví dụ 49.

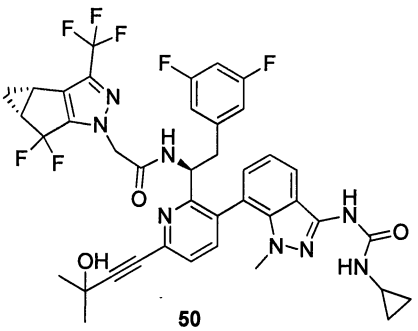


49

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(1H-pyrazol-4-sulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (49):

Hợp chất nêu trong đề mục (49) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất (47) của Ví dụ 47 sử dụng 1H-pyrazol-4-sulfonyl clorua. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,74 (d), 8,60 (q), 7,91 (s), 7,83 (s), 7,76 – 7,63 (m), 7,57 – 7,47 (m), 7,21 (dd), 7,13 (dd), 7,03 (dd), 6,79 – 6,68 (m), 6,61 – 6,50 (m), 6,46 (dd), 6,38 – 6,25 (m), 5,34 – 5,22 (m), 5,05 – 4,94 (m), 4,87 – 4,78 (m), 3,28 (s), 3,26 – 3,16 (m), 3,15 – 3,07 (m), 3,00 – 2,90 (m), 2,58 – 2,43 (m), 1,64 (s), 1,64 – 1,64 (m), 1,49 – 1,37 (m), 1,17 – 1,07 (m). MS (*m/z*) 856,03 $[M+H]^+$.

Ví dụ 50.

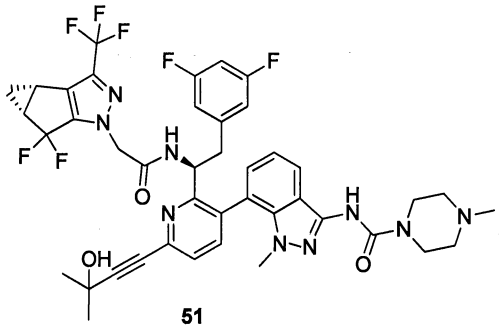


50

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-(3-xyclopropylureido)-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (50):

Bổ sung triphosgen (4,5 mg, 0,015 mmol) vào dung dịch chứa N-((S)-1-(3-(3-amino-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (25, 10 mg, 0,014 mmol) và DIPEA (3,5 µL, 0,021 mmol) trong diclometan (0,1 mL). Sau khi khuấy trong 1 phút, xyclopropylamin (3,5 µL, 0,055 mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy trong 15 phút, hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra sản phẩm nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,87 (m), 7,68 (dd), 7,53 (dd), 7,23 (dd), 7,13 (dd), 7,02 (dd), 6,77 – 6,68 (m), 6,63 – 6,54 (m), 6,49 (dd), 6,38 – 6,32 (m), 6,32 – 6,25 (m), 5,25 (dd), 5,01 (t), 4,79 (t), 3,26 (s), 3,25 – 3,19 (m), 3,14 – 3,04 (m), 3,00 – 2,89 (m), 2,73 – 2,64 (m), 2,56 – 2,41 (m), 1,64 (s), 1,64 (s), 1,49 – 1,36 (m), 1,17 – 1,04 (m), 0,81 – 0,71 (m), 0,61 – 0,51 (m). MS (*m/z*) 809,12 $[M+H]^+$.

Ví dụ 51.

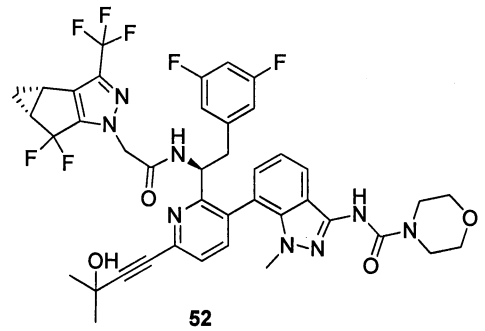


51

Tổng hợp N-(7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-4-metylpiperazin-1-carboxamit (51):

Hợp chất nêu trong đề mục (51) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất (50) của Ví dụ 50 sử dụng 1-metylpiperazin. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,79 – 7,66 (m), 7,54 (dd), 7,23 (dd), 7,16 (dd), 7,09 (dd), 6,78 – 6,68 (m), 6,66 – 6,57 (m), 6,43 – 6,36 (m), 6,36 – 6,28 (m), 5,29 (dd), 5,02 (dd), 4,85 – 4,71 (m), 4,39 (s), 3,67 – 3,45 (m), 3,27 – 3,22 (m), 3,14 – 3,06 (m), 3,03 – 2,89 (m), 2,58 – 2,41 (m), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,49 – 1,36 (m), 1,17 – 1,10 (m), 1,10 – 1,04 (m). MS (*m/z*) 852,11 $[M+H]^+$.

Ví dụ 52.

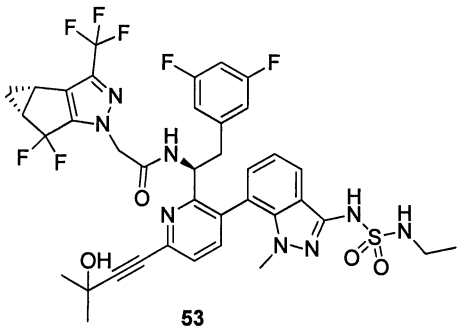


52

Tổng hợp N-(7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)morpholin-4-carboxamit (52):

Hợp chất nêu trong đề mục (52) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất (50) của Ví dụ 50 sử dụng morpholin. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,77 – 7,66 (m), 7,54 (dd), 7,22 (dd), 7,15 (dd), 7,08 (dd), 6,77 – 6,69 (m), 6,66 – 6,60 (m), 6,58 (dd), 6,42 – 6,36 (m), 6,36 – 6,29 (m), 5,32 (dd), 5,03 (dd), 4,85 – 4,79 (m), 4,79 – 4,71 (m), 3,74 (dd), 3,61 – 3,53 (m), 3,27 – 3,20 (m), 3,15 – 3,07 (m), 3,02 (s), 3,00 – 2,90 (m), 2,58 – 2,41 (m), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,49 – 1,35 (m), 1,16 – 1,10 (m), 1,10 – 1,04 (m). MS (*m/z*) 839,13 $[M+H]^+$.

Ví dụ 53.

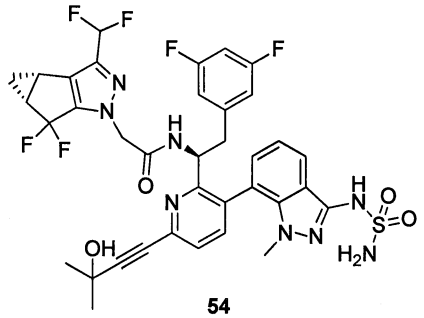


53

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(3-(3-((N-etylsulfamoyl)amino)-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (53):

Hợp chất nêu trong đề mục (53) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất (44) của Ví dụ 44 sử dụng etyl sulfamoylclorua. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,84 – 8,74 (m), 7,95 – 7,85 (m), 7,69 (dd), 7,54 (dd), 7,23 (dd), 7,15 (dd), 7,09 (dd), 6,79 – 6,69 (m), 6,66 – 6,56 (m), 6,39 – 6,34 (m), 6,34 – 6,26 (m), 5,35 – 5,25 (m), 5,07 – 4,98 (m), 4,86 – 4,71 (m), 3,23 (m), 3,15 – 3,02 (m), 3,00 (s), 2,98 – 2,88 (m), 2,58 – 2,40 (m), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,49 – 1,36 (m), 1,12 (t), 1,10 – 1,02 (m). MS (*m/z*) 833,14 $[M+H]^+$.

Ví dụ 54.



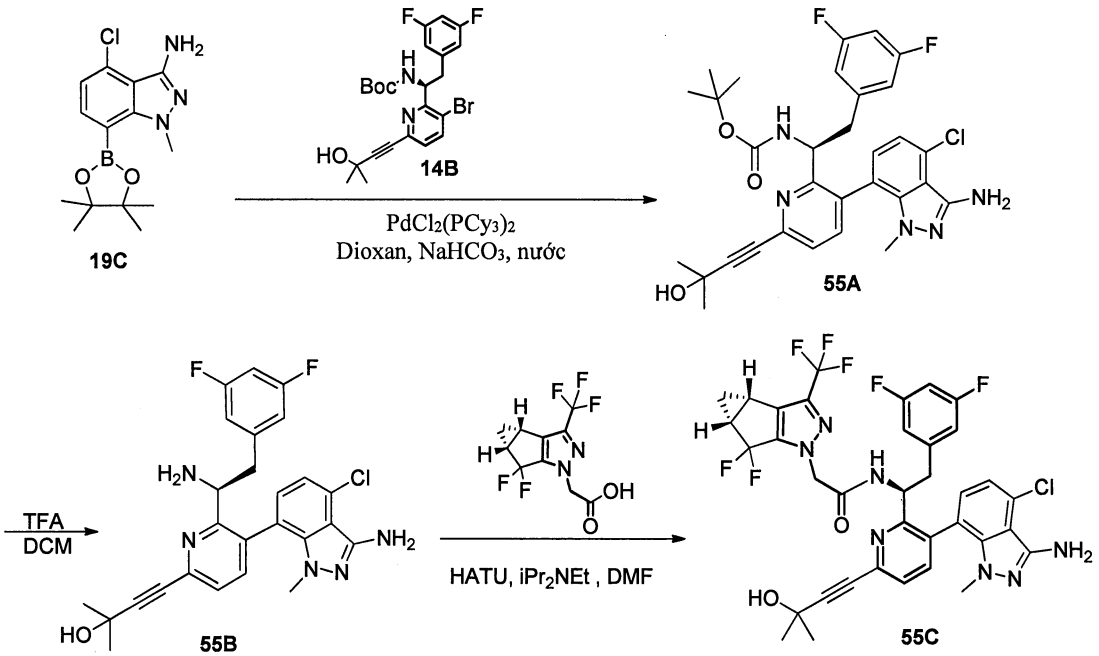
54

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(sulfamoylamino)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (54):

Hợp chất nêu trong đề mục (54) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 44 của Ví dụ 44 sử dụng axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-

xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,75 (d), 8,01 – 7,93 (m), 7,72 – 7,63 (m), 7,53 (dd), 7,28 – 7,05 (m), 6,87 – 6,51 (m), 6,34 (m), 5,35-5,25 (m), 5,07 – 4,96 (m), 4,80 – 4,65 (m), 3,33 (s), 3,24 – 2,88 (m), 2,53 – 2,38 (m), 1,64 (d), 1,45 – 1,32 (m), 1,13 – 0,99 (m). MS (*m/z*) 787,1 [M+H]$^+$.

Ví dụ 55.



Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(3-amino-4-clo-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (55A):

Bổ sung hợp chất 14B (1,6 g, 3,2 mmol), natri bicacbonat 1N (8,4 ml, 8,4 mmol), và $PdCl_2(PCy_3)_2$ (238 mg, 0,3 mmol) vào hợp chất 19C (1,5 g, 4,8 mmol) trong dioxan (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 125°C. Phản ứng được làm nguội, được pha loãng với EtOAc và nước muối. Hỗn hợp được chiết 2 lần bằng EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. MS (*m/z*) 596,7 [M+H]$^+$.

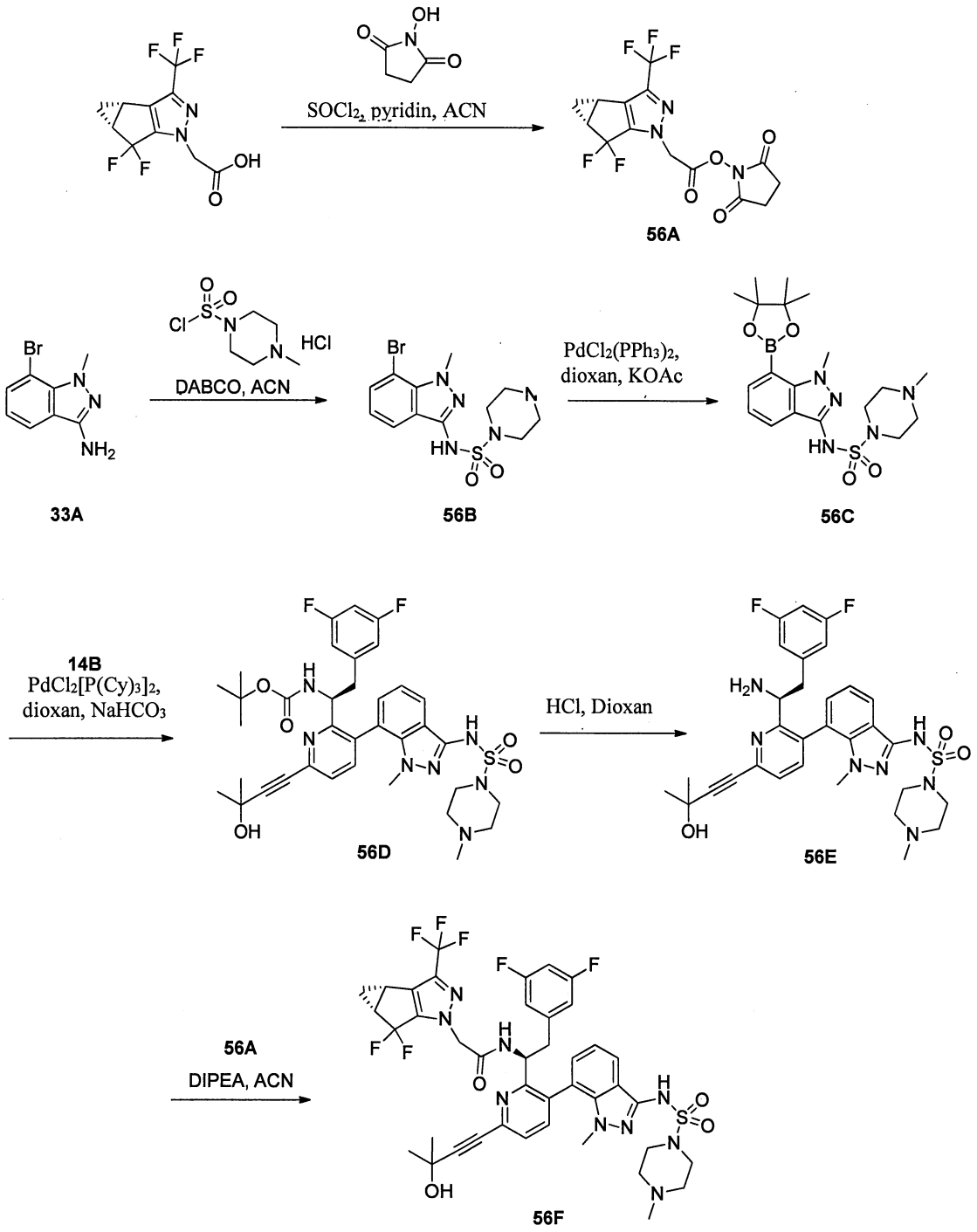
Tổng hợp (S)-4-(6-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-5-(3-amino-4-clo-1-metyl-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-metylbut-3-yn-2-ol (55B):

Hợp chất nêu trong đề mục (55B) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19F của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 55A. MS (m/z) 496,5 [M+H]$^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-amino-4-clo-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (55C):

Hợp chất nêu trong đề mục (55C) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 10A của Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 55B và axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,83 – 8,69 (m), 7,65 (d), 7,53 (d), 7,13 – 7,06 (m), 7,07 – 6,99 (m), 6,96 (d), 6,81 – 6,71 (m), 6,67 – 6,56 (m), 6,48 – 6,39 (m), 6,41 – 6,30 (m), 5,30 – 5,19 (m), 5,07 – 4,96 (m), 4,83 – 4,71 (m), 3,27 – 3,22 (m), 3,17 (s), 3,10 (s), 3,04 – 2,91 (m), 2,81 (s), 2,61 – 2,39 (m), 1,63 (s), 1,49 – 1,37 (m), 1,37 – 1,24 (m), 1,23 – 1,00 (m). MS (*m/z*) 760,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 56.



Tổng hợp 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetat (56A):

Bổ sung từng giọt ở nhiệt độ -5°C thionyl clorua (0,439 mL, 6,02 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (1,00 g, 3,54 mmol), N-hydroxysucxinimit (0,61 g, 5,32 mmol), và pyridin (0,968 mL, 12,1 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ -5°C trong 20 phút, nước NaCl 2,0M (10mL) được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng hai phần etyl axetat (12 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp

được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,88 – 5,63 (m, 4H), 2,77 – 2,55 (m, 2H), 1,56 – 1,31 (m, 2H), 1,12 – 0,98 (m, 2H).

Tổng hợp N-(7-brom-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-4-metylpiperazin-1-sulfonamit (56B):

Bổ sung 4-metylpiperazin-1-sulfonyl clorua HCl (650 mg, 2,77 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa 7-brom-1-metyl-1H-indazol-3-amin (33A, 250 mg, 1,11 mmol) và DABCO (310 mg, 2,77 mmol) trong axetonitril. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ, phản ứng được cô, được pha loãng với nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 387,97 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 4-metyl-N-(1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-yl)piperazin-1-sulfonamit (56C):

Hợp chất nêu trong đề mục (56C) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất (19D) của Ví dụ 19 sử dụng N-(7-brom-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-4-metylpiperazin-1-sulfonamit (56B). MS (*m/z*) 436,18 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(4-metylpiperazin-1-sulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)carbamat (56D):

Hợp chất nêu trong đề mục (56D) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất (19E) của Ví dụ 19 sử dụng 4-metyl-N-(1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-yl)piperazin-1-sulfonamit (56C).

Tổng hợp (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-4-metylpiperazin-1-sulfonamit (56E):

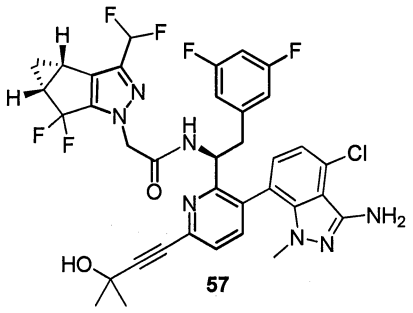
Hợp chất nêu trong đề mục (56E) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất (14C) của

Ví dụ 14 sử dụng (S)-tert-butyl (2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(4-metylpiperazin-1-sulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)carbamat (56D). Sản phẩm thô thu được được bazơ hóa đến pH~8 bằng nước $NaHCO_3$ 1M và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(4-metylpiperazin-1-sulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (56F):

Bổ sung 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetat (56A, 38,3 mg, 0,101 mmol) vào dung dịch chứa (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-4-metylpiperazin-1-sulfonamit thô (56E, 62,9 mg, 0,101 mmol giả định độ tinh khiết 100%) và DIPEA (17,5 µL, 0,101 mmol) trong axetonitril (2 mL). Sau khi khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra sản phẩm nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,01 (dd), 7,87 – 7,77 (m), 7,73 – 7,52 (m), 7,28 – 7,15 (m), 6,95 (dd), 6,76 – 6,61 (m), 6,46 – 6,41 (m), 6,19 – 6,11 (m), 5,24 (dd), 5,03 – 4,90 (m), 4,78 (d), 3,91 – 3,67 (m), 3,36 (s), 3,13 (dq), 3,00 (s), 2,94 – 2,87 (m), 2,75 (dd), 2,70 (s), 2,60 – 2,45 (m), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,49 – 1,38 (m), 1,15 – 0,94 (m). MS (*m/z*) 888,35 $[M+H]^+$.

Ví dụ 57.



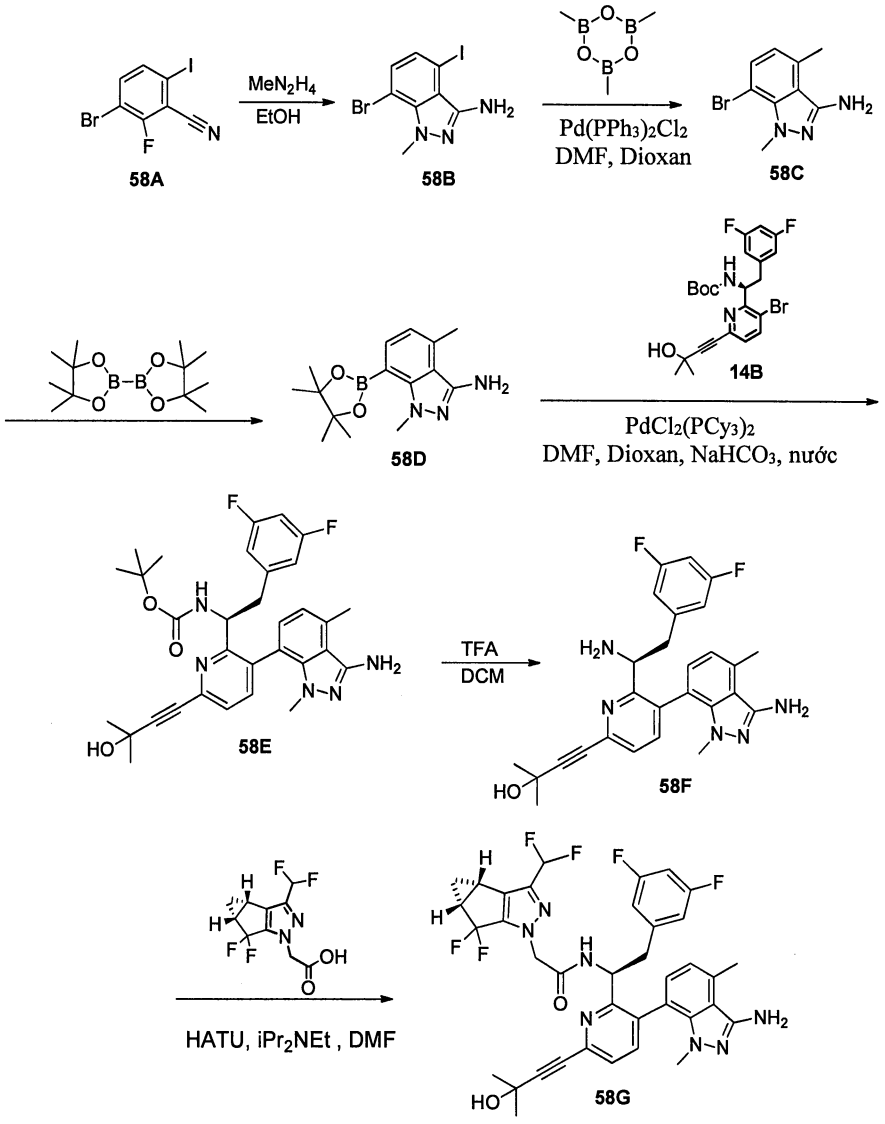
57

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-amino-4-clo-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-

(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (57):

Hợp chất nêu trong đề mục (57) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 10A của Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 55B và axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,02 (s), 7,54 – 7,37 (m), 7,10 (d), 7,07 – 6,99 (m), 6,75 (d), 6,72 (t), 6,67 – 6,56 (m), 6,51 – 6,44 (m), 6,25 – 6,13 (m), 6,02 (d), 5,56 (q), 5,01 (td), 4,75 – 4,69 (m), 3,08 (s), 2,98 – 2,86 (m), 2,80 (s), 2,55 – 2,39 (m), 1,71 (s), 1,42 (q), 1,22 – 1,14 (m). MS (*m/z*) 742,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 58.



Tổng hợp 7-brom-4-iodo-1-metyl-1H-indazol-3-amin (58B):

Hợp chất nêu trong đề mục (58B) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19B của Ví dụ 19 sử dụng 58A. MS (m/z) 352,4 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 7-brom-1,4-dimetyl-1H-indazol-3-amin (58C):

Bổ sung trimetylboroxin (4,8 ml, 34,1 mmol), nước K_2CO_3 2M (8,5 ml), và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (600 mg, 0,8 mmol) vào hợp chất 58B (3,0 g, 8,5 mmol) trong dioxan (10 mL) và DMF (10 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ 160°C. Phản ứng được làm nguội, được pha loãng với EtOAc và nước muối. Hỗn hợp được chiết 2 lần bằng EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 240,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 1,4-dimetyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (58D):

Hợp chất nêu trong đề mục (58D) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19C của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 58C. MS (m/z) 288,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(3-amino-1,4-dimetyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (58E):

Hợp chất nêu trong đề mục (58E) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19E của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 58D. MS (*m/z*) 576,2 $[M+H]^+$.

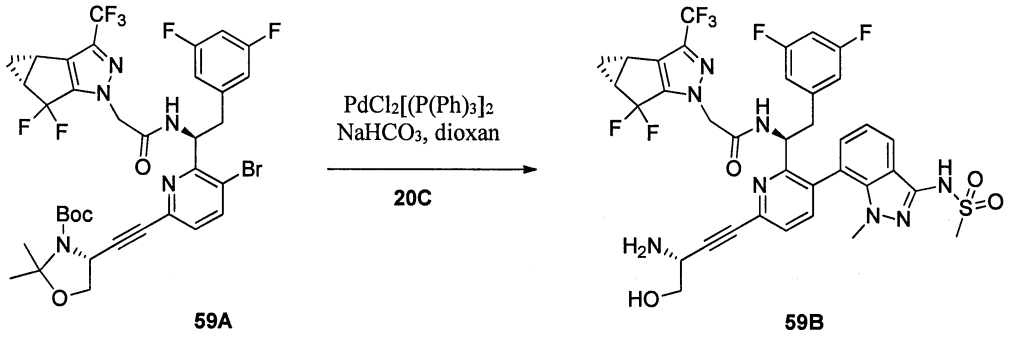
Tổng hợp (S)-4-(5-(3-amino-1,4-dimetyl-1H-indazol-7-yl)-6-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)pyridin-2-yl)-2-metylbut-3-yn-2-ol (58F):

Hợp chất nêu trong đề mục (58F) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19F của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 58E. MS (m/z) 476,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-amino-1,4-dimetyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (58G):

Hợp chất nêu trong đề mục (58G) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 10A của Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 58F và axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ: 8,68 – 8,57 (m), 7,69 – 7,45 (m), 7,06 (d), 6,85 (d), 6,80 (d), 6,76 – 6,66 (m), 6,66 – 6,53 (m), 6,45 (d), 6,38 (d), 6,31 (d), 5,26 (s), 5,08 – 4,98 (m), 4,73 (d), 3,27 – 3,19 (m), 3,16 (s), 3,06 (dd), 2,91 (dd), 2,84 (s), 2,74 – 2,66 (m), 2,53 – 2,38 (m), 1,64 (d), 1,43 – 1,24 (m), 1,12 – 0,98 (m). MS (*m/z*) 722,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 59.



Tổng hợp (R)-tert-butyl 4-((5-brom-6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)pyridin-2-yl)etynyl)-2,2-dimetyloxazolidin-3-carboxylat (59A):

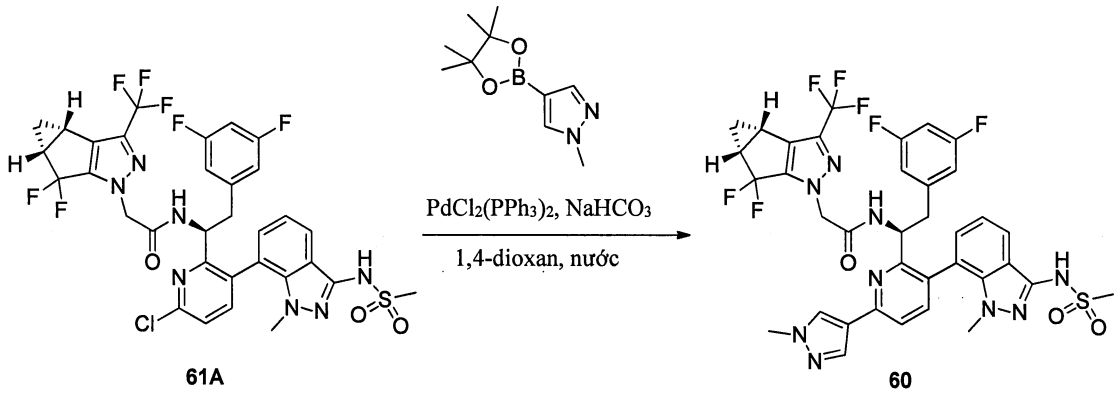
Hợp chất nêu trong đề mục được điều chế tương tự như hợp chất 14D trong Ví dụ 14 sử dụng (R)-tert-butyl 4-etynyl-2,2-dimetyloxazolidin-3-carboxylat thay vì 2-metylbut-3-yn-2-ol. MS (*m/z*) 799 $[M-H]^-$.

Tổng hợp N-((S)-1-(6-((R)-3-amino-4-hydroxybut-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (59B):

Bổ sung hợp chất 20C (67 mg, 0,19 mmol), natri bicacbonat (1M, 0,41 mL) sau đó là $PdCl_2[P(Ph)_3]_2$ (4,8 mg, 0,06 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 59A (110 mg, 0,13 mmol) trong dioxan (3 mL). Phản ứng được bít kín và được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng trong 20 phút ở nhiệt độ 150°C. Trong khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng trước tiên được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng nước muối (2 x 10

mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo. Các phân đoạn chứa sản phẩm được thu gom và được xử lý bằng TFA nguyên chất để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 59B dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 7,89 – 7,73 (m), 7,69 – 7,60 (m), 7,32-7,27 (m), 7,25-7,15 (m), 7,10 -7,07 (m), 6,80-6,70 (m), 6,69 –6,47 (m), 6,50 (d), 6,40 – 6,28 (m,), 5,32-5,25 (m), 5,05 – 4,96 (m), 4,80 – 4,72 (d), 4,52 – 4,44 (m), 4,09 – 3,98 (m), 3,94 – 3,84 (m), 3,21 – 3,08 (m), 3,05 – 2,89 (m), 2,59 – 2,37 (m), 1,46 – 1,35 (m), 1,11 (s), 1,04 (s). MS (*m/z*) 805,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 60.



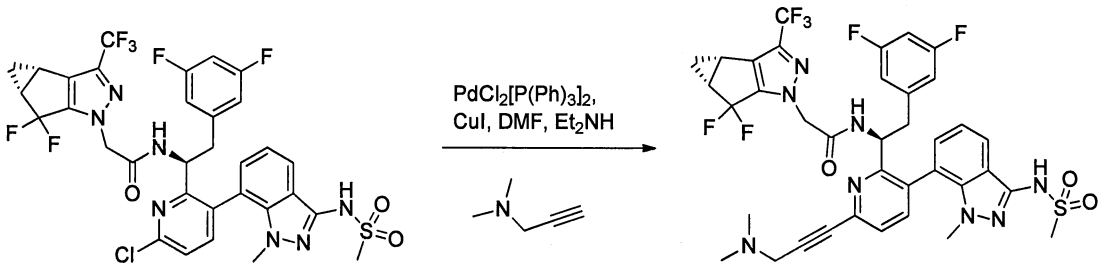
61A 60

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (60):

Trong ống vi sóng được nạp hợp chất 61A (20 mg, 0,026 mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (11 mg, 0,053 mmol) và $PdCl_2[PPh_3]_2$ (2 mg, 0,003 mmol). Bổ sung 0,5mL 1,4-dioxan và 0,1mL dung dịch nước natri bicacbonat (1M) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp được đun nóng đến 120°C trong 4 phút trong thiết bị tổng hợp vi sóng. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được hợp chất nêu trong đề mục 60 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,43 – 8,29 (m), 8,28 – 8,09 (m), 7,91 – 7,72 (m), 7,76 – 7,58 (m), 7,15 – 7,00 (m), 6,82 – 6,68 (m), 6,53 (dd), 6,36 – 6,14 (m), 5,39 – 5,18 (m), 5,08 – 4,91 (m), 4,84 (d), 4,02

(d), 3,38 (s), 3,23 – 3,14 (m), 3,14 (s), 3,01 (d), 2,93 (dd), 2,63 – 2,30 (m), 1,50 – 1,26 (m), 1,17 – 0,79 (m). MS (*m/z*): 802,16 $[M+H]^+$

Ví dụ 61.



61A 61B

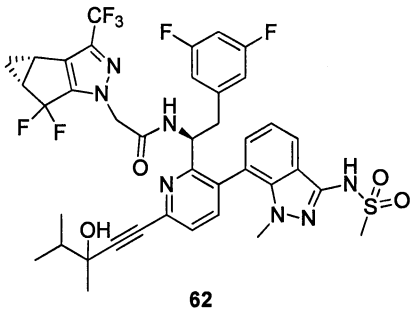
Tổng hợp N-((S)-1-(6-clo-3-(1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (61A).

Hợp chất nêu trong đề mục (61A) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 157F của Ví dụ 157 sử dụng N-(1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (33C) thay vì hợp chất 19D. MS (m/z) 756,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (61B):

Bổ sung N,N-dimetylprop-2-yn-1-amin (11 mg, 0,13 mmol), $PdCl_2[P(Ph)_3]_2$ (1,87 mg, 0,003 mmol), và dietylamin (0,02 mL, 0,26 mmol) vào lọ phản ứng chứa hợp chất 61A (20 mg, 0,026 mmol) trong DMF (0,2 mL). Hỗn hợp phản ứng được sục khí argon trong 5 phút sau đó được bít kín và được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng đến 125°C trong 15 phút. Trong khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được lọc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra sản phẩm nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^1H NMR δ 8,70 (m), 7,90 – 7,76 (m), 7,70 (d), 7,16 (m), 6,75 (tt), 6,57 (dd), 6,41 – 6,28 (m), 5,35-5,25 (m), 5,08 – 4,97 (m), 4,82 – 4,68 (m), 4,47 (d), 3,30 – 3,06 (m), 3,05 – 2,88 (m), 2,54 – 2,43 (m), 1,48 – 1,35 (m), 1,15-1,11 (m), 1,09 – 1,00 (m). MS (m/z) 803,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 62.

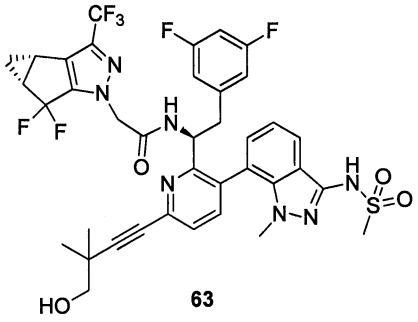


62

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((1S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3,4-dimetylpent-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (62):

Hợp chất nêu trong đề mục (62) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 61 của Ví dụ 61 sử dụng 3,4-dimetylpent-1-yn-3-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,73 (m), 7,83-7,79 (m), 7,75-7,70 (m), 7,60-7,54 (m), 7,277,12 (m), 7,05 (t), 6,65 (t), 6,61 (t), 6,52 (t), 6,35-6,21 (m), 5,35-5,21 (m), 5,06 – 4,97 (m), 4,85 – 4,70 (m), 3,34 (s), 3,20 – 3,08 (m), 3,01 – 2,88 (m), 2,56 – 2,38 (m), 2,01 – 1,89 (m), 1,60 – 1,54 (d), 1,46 – 1,34 (m), 1,21 – 1,09 (m), 1,08 – 1,03 (m). MS (m/z) 832,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 63.



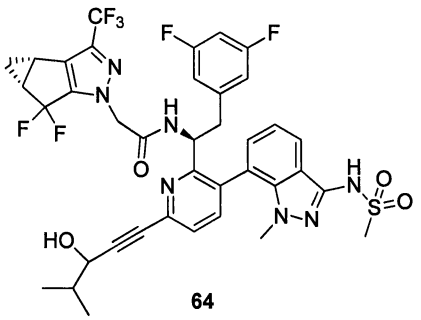
63

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(4-hydroxy-3,3-dimetylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (63):

Hợp chất nêu trong đề mục (63) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 61 của Ví dụ 61

sử dụng 2,2-dimetylbut-3-yn-1-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,65 (d), 7,83 (m), 7,66 (dd), 7,51 (dd), 7,08 (dd), 6,73 (tt), 6,50 (dt), 6,38 – 6,26 (m), 5,35-5,25 (m), 4,98 (t), 4,85 – 4,71 (m), 3,57 (s), 3,33 (s), 3,15 (d), 3,04 – 2,87 (m), 2,54 – 2,43 (m), 1,36 (s), 1,12 – 1,02 (m). MS (m/z) 818,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 64.

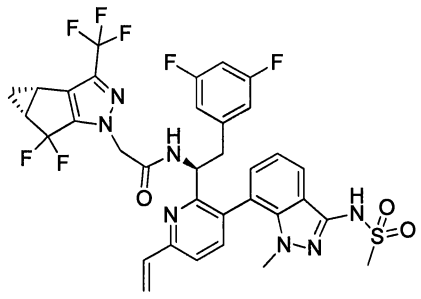


64

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((1S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-4-metylpent-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (64):

Hợp chất nêu trong đề mục (64) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 61 của Ví dụ 61 sử dụng 4-metylpent-1-yn-3-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,74 (d), 8,67 (d), 7,88 – 7,79 (m), 7,75 – 7,66 (m), 7,60 – 7,50 (m), 7,14 – 7,05 (m), 6,78 – 6,68 (m), 6,53 (ddt), 6,41 – 6,29 (m),5,31-5,25 (m), 5,06 – 4,95 (m), 4,78 (d), 4,45 – 4,38 (m), 3,34 (s), 3,15 (d), 3,03 – 2,88 (m), 2,55 – 2,43 (m), 2,06 – 1,91 (m), 1,39 (q), 1,18 – 1,10 (m), 1,07 (d). MS (m/z) 818,1 [M+H]+.

Ví dụ 65.



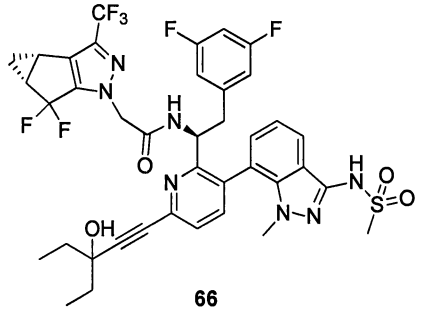
65

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(3-(1-

metyl-3-(1-metyl-1H-imidazol-4-sulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-vinylpyridin-2-yl)etyl)axetamit (65):

Argon được sục qua dung dịch chứa N-((S)-1-(6-clo-3-(1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (61A, 100 mg, 0,13 mmol), kali vinyltrifloborat (35,4 mg, 0,26 mmol), diclo 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi (II) diclometan (10,8 mg, 0,01 mmol), và trietylamin (0,06 ml, 0,43 mmol) trong EtOH (2,6 ml) trong 5 phút. Phản ứng được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 20 phút. Sản phẩm là chất rắn được nạp lên trên silic oxit và được tinh chế bằng sắc ký silicagel sau đó là tinh chế lại bằng HPLC pha đảo để tạo ra sản phẩm nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-*d*4) δ 7,85 – 7,78 (m), 7,67 – 7,62 (m), 7,55 – 7,48 (m), 7,24 – 7,14 (m), 7,11 – 7,05 (m), 7,04 – 6,94 (m), 6,76 – 6,67 (m), 6,64 – 6,56 (m), 6,56 – 6,34 (m), 6,33 – 6,24 (m), 5,67 – 5,58 (m), 5,31 – 5,23 (m), 5,03 – 4,95 (m), 4,86 – 4,75 (m), 3,34 (s), 3,32 – 3,28 (m), 3,24 – 3,09 (m), 3,02 – 2,85 (m), 2,57 – 2,41 (m), 1,41 (m), 1,35 – 1,24 (m), 1,17 – 1,10 (m), 1,10 – 1,03 (m). MS (*m/z*) 748,15 $[M+H]^+$.

Ví dụ 66.



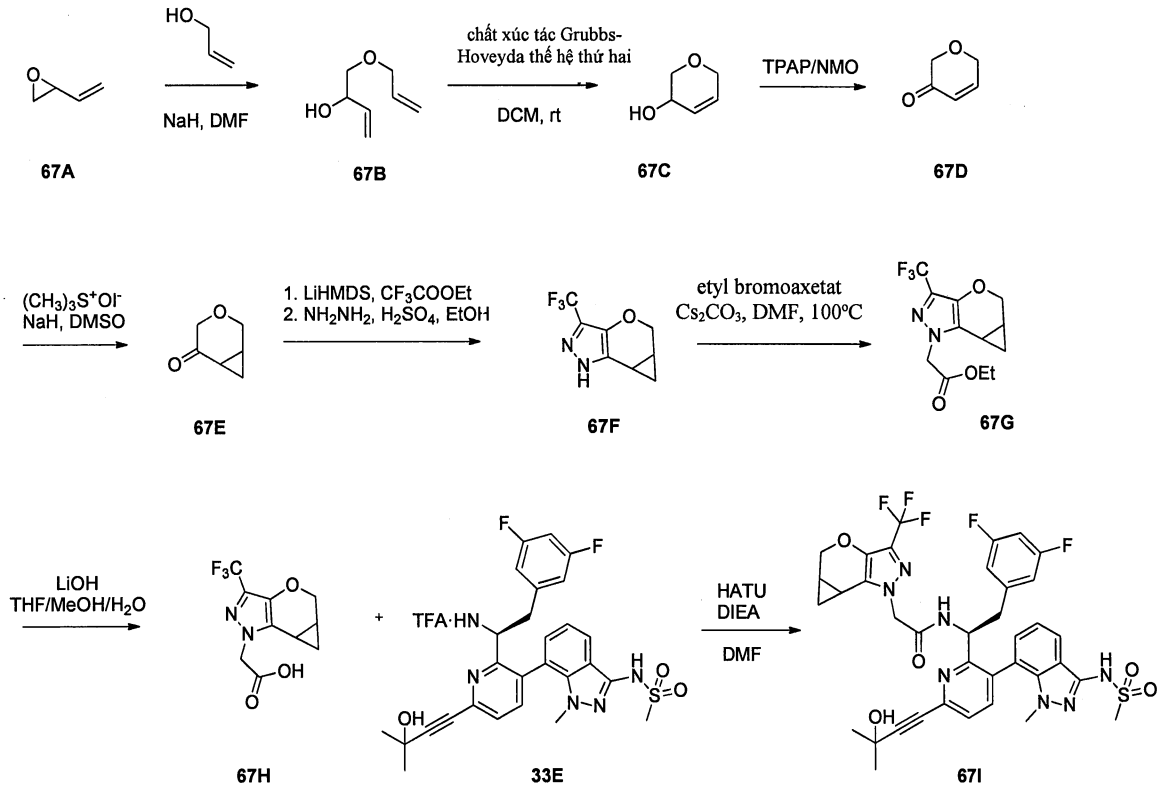
66

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-etyl-3-hydroxypent-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (66):

Hợp chất nêu trong đề mục (66) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 61 của Ví dụ 61

sử dụng 3-etylpent-1-yn-3-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 7,83 (td), 7,74 – 7,65 (m), 7,54 (dd), 7,28 – 7,05 (m), 6,78 – 6,67 (m), 6,62 (s), 6,54 (dd), 6,35 (ddd), 5,00 (t), 5,32-5,25 (m), 4,84 – 4,70 (m), 3,34 (s), 3,15 (d), 3,03 – 2,88 (m), 2,55 – 2,42 (m), 1,93 – 1,73 (m), 1,41 (dq), 1,16 (td), 1,10 – 1,01 (m). MS (m/z) 832,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 67.



Tổng hợp 1-(allyloxy)but-3-en-2-ol (67B):

Epoxit 67A (3,5 g, 50 mmol) và rượu alylic (5,8 g, 100 mmol) được hòa tan trong DMF (100 mL) trong lọ áp suất. Sau khi được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, NaH (huyền phù 60% trong dầu khoáng, 2,4 g) được bổ sung từng phần nhỏ, được khuấy trong 20 phút trong điều kiện khí argon. Lọ được bít kín và được đun nóng ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Phản ứng được làm lạnh xuống 0°C trong bể nước đá, được làm dừng bằng 100 mL HCl 2N. Lớp chứa nước được chiết 3 lần bằng ete (3X100 mL). Ete kết hợp được rửa bằng LiCl 5% và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 67B. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,00 – 5,74 (m, 2H), 5,45 – 5,08 (m, 4H), 4,31 (tdd, J = 7,0, 3,2, 1,5 Hz, 1H), 4,02 (dt, J = 5,7, 1,4 Hz, 2H), 3,49 (dd, J = 9,7, 3,4 Hz, 1H), 3,32 (dd, J = 9,7, 7,9 Hz, 1H), 2,56 (s, 1H).

Tổng hợp 3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol (67C):

Hợp chất nêu trong đề mục (67C) được điều chế theo tài liệu tham khảo: Angew. Chem. Intl. Ed. 2005, 44, 5306-5310. Số liệu ^{1}H NMR:1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,06 – 5,81 (m, 2H), 4,19 – 3,99 (m, 2H), 3,98 – 3,89 (m, 1H), 3,86 – 3,66 (m, 2H), 2,77 – 2,57 (m, 1H).

Tổng hợp 2H-pyran-3(6H)-on (67D):

Hợp chất nêu trong đề mục (67D) được điều chế theo tài liệu tham khảo: Angew. Chem. Intl. Ed. 2005, 44, 5306-5310.

Tổng hợp 3-oxabixyclo[4,1,0]heptan-5-on (67E):

Bổ sung trimetylsulfoni iodua (1,75 g, 8 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào huyền phù chứa NaH (60% trong dầu khoáng, 0,19 g) trong DMSO (20 mL). Sau khi khuấy trong 15 phút, bổ sung dung dịch chứa 67D (0,6 g, 6 mmol) trong DMSO (5 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và được rửa bằng dung dịch nước LiCl nồng độ 5%. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,22 – 4,03 (m, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,76 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 1,95 (ddd, J = 9,8, 7,5, 4,7 Hz, 1H), 1,85 – 1,71 (m, 2H), 1,23 (ddd, J = 9,8, 7,1, 4,4 Hz, 1H).

Tổng hợp 3-(triflometyl)-5,5a,6,6a-tetrahydro-1H-xyclopropa[4,5]pyrano[3,2-c]pyrazol (67F):

Dung dịch chứa hợp chất 67E (90 mg, 0,8 mmol) và etyl trifloaxetat (0,16 g, 1,2 mmol) trong ete được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C. LiHMDS (0,18 g, 1 mmol) được bổ sung trong một phần. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ. Phản ứng được rót vào dung dịch nước HCl nồng độ 1 N và lớp chứa nước được chiết bằng ete. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 209,06 $[M+H]^+$.

Bổ sung axit sulfuric đặc (0,5 mL) và hydrazin monohydrat (1 mL) vào dung dịch chứa sản phẩm thô từ bước cuối cùng trong etanol (20 mL). Hỗn hợp thu được được đun nóng ở nhiệt độ 90°C trong 5 phút. Khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ

bay hơi được loại bỏ trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo. MS (*m/z*) 205,18 $[M+H]^+$.

Tổng hợp etyl 2-(3-(triflometyl)-5,5a,6,6a-tetrahydro-1H-xyclopropa[4,5]pyrano[3,2-c]pyrazol-1-yl)axetat (67G):

Bổ sung brometyl axetat (98 mg, 0,59 mmol) và xesi cacbonat (160 mg, 0,5 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 67F (100 mg, 0,49 mmol) trong DMF (2 mL). Phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Trong khi làm nguội, hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục.. MS (m/z) 291,19 $[M+H]^+$.

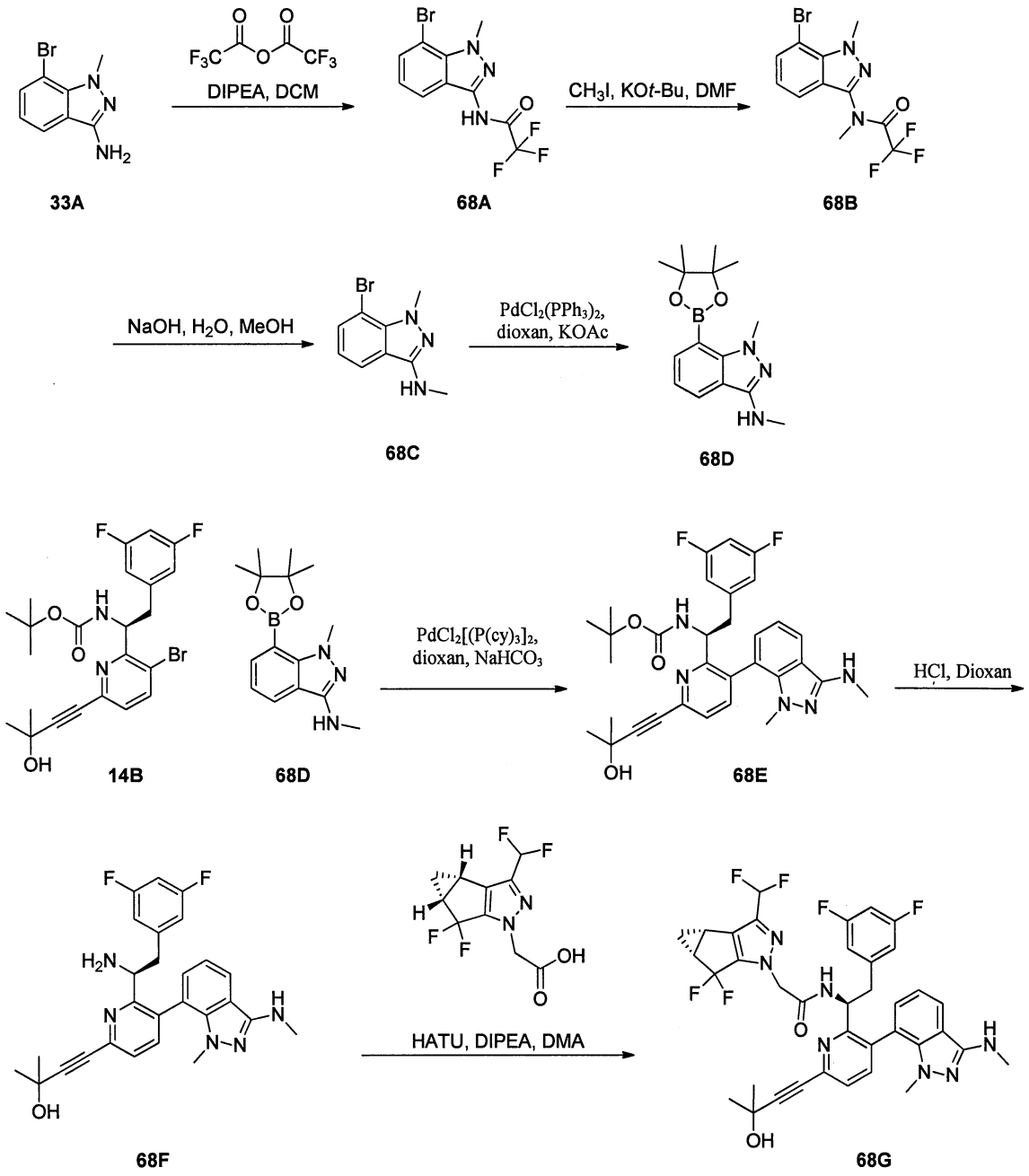
Tổng hợp axit 2-(3-(triflometyl)-5,5a,6,6a-tetrahydro-1H-xyclopropa[4,5]pyrano[3,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (67H):

Bổ sung LiOH monohydrat rắn (7 mg, 0,165 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 67G (16 mg, 0,055 mmol) trong hỗn hợp chứa THF:nước:MeOH (1 mL : 0,5 mL : 0,5 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, hỗn hợp phản ứng được rót vào EtOAc và chất hữu cơ được rửa bằng HCl 2 N. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo. MS (*m/z*) 263,04 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)-2-(3-(triflometyl)-5,5a,6,6a-tetrahydro-1H-xyclopropa[4,5]pyrano[3,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (67I):

Hợp chất nêu trong đề mục (67I) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 10A của Ví dụ 10 sử dụng axit 2-(3-(triflometyl)-5,5a,6,6a-tetrahydro-1H-xyclopropa[4,5]pyrano[3,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (67H) và hợp chất 33E. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,93 – 7,78 (m), 7,75 – 7,65 (m), 7,61 – 7,45 (m), 7,39 – 6,98 (m), 6,73 (tq), 6,68 – 6,56 (m), 6,34 (tdd), 5,43 – 4,93 (m), 4,83 – 4,71 (m), 4,30 – 3,97 (m), 3,22 – 3,00 (m), 3,02 – 2,76 (m), 2,10 – 1,70 (m), 1,16 (dddd), 0,86 – 0,64 (m). MS (*m/z*) 784,34 $[M+H]^+$.

Ví dụ 68



33A 68A 68B 68C 68D 14B 68D 68E 68F 68G

Tổng hợp N-(7-brom-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifloaxetamit (68A):

Bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C anhydrit trifloaxetic (697 mg, 3,32 mmol) vào dung dịch chứa 7-brom-1-metyl-1H-indazol-3-amin (33A, 500 mg, 2,21 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,578 mL, 3,32 mmol) trong diclometan (5 ml). Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước. Lớp chứa nước được chiết ngược bằng diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,51 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 4,37 (s, 3H).

Tổng hợp N-(7-brom-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-triflo-N-metylaxetamit (68B):

Bổ sung kali t-butoxit (36,6 mg, 0,33 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa N-(7-brom-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifloaxetamit (68A, 100 mg, 0,31 mmol) trong DMF (0,6 ml). Phản ứng được khuấy âm cho đến khi dung dịch trở nên đồng nhất và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung iodometan (29 µL, 0,47 mmol) vào phản ứng. Sau khi khuấy trong 1 giờ, phản ứng được pha loãng với etyl axetat và được rửa bằng nước, sau đó là nước NaCl 0,5M. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Tổng hợp 7-brom-N,1-dimetyl-1H-indazol-3-amin (68C):

Bổ sung NaOH 8M (46,6 µl) vào dung dịch chứa N-(7-brom-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-triflo-N-metylaxetamit (68B, 104 mg) trong metanol (3 ml). Sau khi khuấy trong 30 phút, dung dịch được cô, được chiết bằng etyl axetat (4 mL) và được rửa bằng nước (4 mL), sau đó là nước NaCl 2M (4 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 240,15 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N,1-dimetyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (68D):

Hợp chất nêu trong đề mục (68D) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19C của Ví dụ 19 sử dụng 7-brom-N,1-dimetyl-1H-indazol-3-amin (68C). MS (*m/z*) 288,22 $[M+H]^+$.

Tổng hợp ((S)-tert-butyl (2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(metylamino)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)carbamat (68E):

Hợp chất nêu trong đề mục (68E) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 55A của Ví dụ 55 sử dụng N,1-dimetyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (68D). MS (*m/z*) 576,06 $[M+H]^+$.

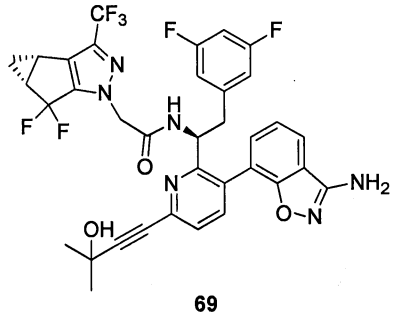
Tổng hợp (S)-4-(6-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-5-(1-metyl-3-(metylamino)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-metylbut-3-yn-2-ol (68F):

Hợp chất nêu trong đề mục (68F) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 14C của Ví dụ 14 sử dụng ((S)-tert-butyl (2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(metylamino)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)carbamat (68E). MS (*m/z*) 476,13 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(metylamino)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (68G):

Hợp chất nêu trong đề mục (68G) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 33F của Ví dụ 33 sử dụng (S)-4-(6-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-5-(1-metyl-3-(metylamino)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-metylbut-3-yn-2-ol (68F) và axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,90 – 7,86 (m), 7,86 – 7,80 (m), 7,71 (dd), 7,55 (dd), 7,34 (d), 7,22 – 7,12 (m), 6,84 – 6,77 (m), 6,77 – 6,70 (m), 6,70 – 6,67 (m), 6,66 – 6,62 (m), 6,56 (s), 6,54 (s), 6,47 – 6,41 (m), 6,36 – 6,29 (m), 5,22 (dd), 5,05 (t), 4,76 (d), 4,71 (s), 3,30 – 3,22 (m), 3,14 – 3,03 (m), 3,03 – 2,91 (m), 2,85 (s), 2,46 (ddt), 1,64 (s), 1,44 – 1,33 (m), 1,11 – 0,97 (m). MS (*m/z*) 722,18 $[M+H]^+$.

Ví dụ 69.

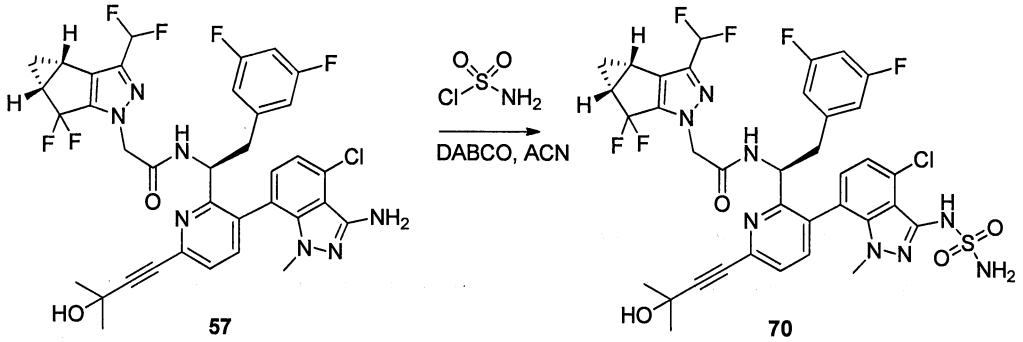


69

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-aminobenzo[d]isoxazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (69):

Hợp chất nêu trong đề mục (69) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 33F của Ví dụ 33 sử dụng tert-butyl (7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[d]isoxazol-3-yl)carbamat và axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 7,80 (dd), 7,69 (d), 7,54 – 7,40 (m), 7,33 (dt), 6,57 (ddd), 6,36 – 6,27 (m), 5,31 (t), 4,82 (s), 3,13 – 2,96 (m), 2,52 – 2,43 (m), 1,63 (s), 1,45 – 1,35 (m), 1,15 – 1,07 (m). MS (*m/z*) 713,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 70.



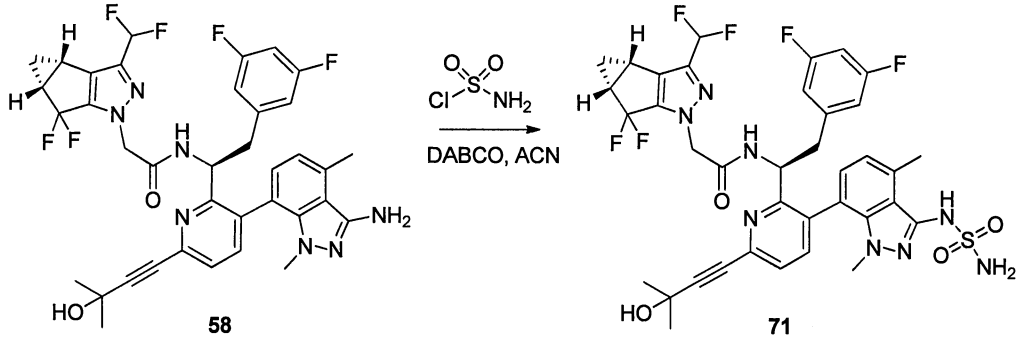
57 70

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(sulfamoylamino)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (70):

Hợp chất 57 (20 mg, 0,03 mmol) được hòa tan trong ACN (0,5 ml) và được làm lạnh trong bể muối-nước đá xuống nhiệt độ −10°C. Dung dịch phản ứng được xử lý bằng DABCO (6 mg, 0,05 mmol) sau đó là dung dịch chứa sulfamoyl clorua (5 mg, 0,04 mmol) trong ACN (0,2 ml) và được để ấm đến nhiệt độ môi trường. Sau 1 giờ, lượng nhỏ bổ sung của DABCO (2 eq) và sulfamoyl clorua (1,5 eq) được bổ sung. Sau 1,5 giờ nữa, phản ứng được pha loãng với dung dịch đệm KH_2PO_4 và được phân bố giữa nước muối và EtOAc. Các chất hữu cơ được tách, được làm khô, và được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,69 (d), 7,68 (dd), 7,53 (dd), 7,19 – 7,10 (m), 7,06 (d), 6,87 – 6,52 (m), 6,49 – 6,31 (m), 5,35 – 5,22 (m), 5,05 – 4,94 (m), 4,79 – 4,65 (m), 3,24 (dd), 3,12 (dd),

3,04 – 2,91 (m), 2,45 (ddt), 1,64 (d), 1,44 – 1,32 (m), 1,12 – 0,99 (m). MS (*m/z*) 820,9 $[M+H]^+$.

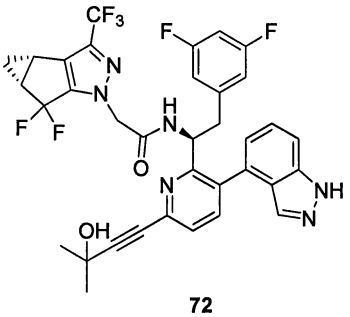
Ví dụ 71.



Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(3-(1,4-dimetyl-3-(sulfamoylamino)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (71):

Hợp chất nêu trong đề mục (71) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 70 trong Ví dụ 70 sử dụng hợp chất 58. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,71 – 8,54 (m), 7,73 – 7,60 (m), 7,57 – 7,45 (m), 7,08 (d), 7,00 – 6,89 (m), 6,89 – 6,77 (m), 6,77 – 6,64 (m), 6,66 – 6,56 (m), 6,54 (s), 6,44 (d), 6,41 – 6,33 (m), 6,33 – 6,25 (m), 5,40 – 5,29 (m), 5,08 – 4,94 (m), 4,75 – 4,67 (m), 3,12 – 2,86 (m), 2,86 – 2,74 (m), 2,54 – 2,35 (m), 1,44 – 1,29 (m), 1,12 – 0,98 (m). MS (*m/z*) 801,0 $[M+H]^+$.

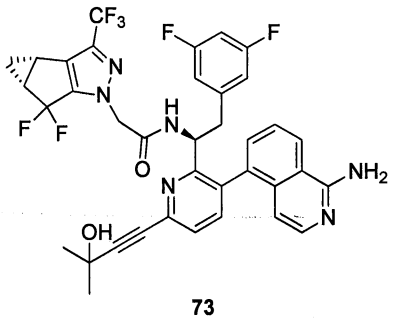
Ví dụ 72.



Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1H-indazol-4-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (72):

Hợp chất nêu trong đề mục (72) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 33F của Ví dụ 33 sử dụng 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol và axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,74 (d), 8,61 (m), 7,63 (dd), 7,56 – 7,46 (m), 7,39 (dd), 7,32 (dd), 6,99 (d), 6,72 (tt), 6,56 – 6,45 (m), 6,31 (d), 6,27 – 6,20 (m), 5,44 – 5,34 (m), 5,10 – 4,99 (m), 4,93 – 4,83 (m), 4,76 (s), 3,18 – 3,04 (m), 2,97 – 2,83 (m), 2,58 – 2,42 (m), 1,86 (s), 1,67 – 1,57 (m), 1,48 – 1,33 (m), 1,15 (s), 1,08 (s). MS (*m/z*) 697,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 73.



73

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(1-aminoisoquinolin-5-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (73):

Hợp chất nêu trong đề mục (73) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 33F của Ví dụ 33 sử dụng 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoquinolin-1-amin và axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,89 (d), 8,76 (d), 8,47 (d), 7,90 – 7,84 (m), 7,81 – 7,73 (m), 7,68 – 7,50 (m), 7,32 (dd), 7,07 (dd), 6,81 – 6,69 (m), 6,63 – 6,53 (m), 6,48 (dd), 6,35 – 6,25 (m), 6,05 (dd), 5,07 (td), 4,86 – 4,71 (m), 3,25 – 3,09 (m), 3,03 – 2,92 (m), 2,55 – 2,45 (m), 1,65 (s), 1,48 – 1,38 (m), 1,16 – 1,07 (m). MS (*m/z*) 723,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 74.

Tổng hợp N-(7-brom-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-N-(2,2-difloetyl)-2,2,2-trifloaxetamit (74A):

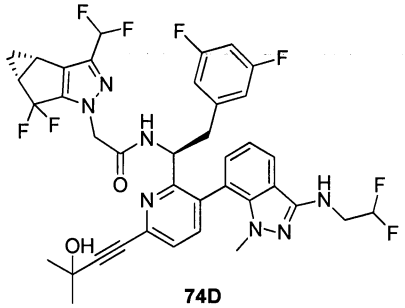
Bổ sung iPr_2NEt (0,122 ml, 0,7 mmol) sau đó là 2,2-difloetyl trifluorometansulfonat (100 mg, 0,47 mmol) vào N-(7-brom-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifloaxetamit (150 mg, 0,47 mmol) trong DCE (2 ml). Phản ứng được khuấy 15 giờ ở nhiệt độ môi trường. Phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước. Các chất hữu cơ được tách, được làm khô, và được loại bỏ trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. MS (*m/z*) 387,9 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 7-brom-N-(2,2-difloetyl)-1-metyl-1H-indazol-3-amin (74B):

N-(7-brom-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-N-(2,2-difloetyl)-2,2,2-trifloaxetamit (0,18 g, 0,47 mmol) được hòa tan trong MeOH (2 ml) và được xử lý bằng NaOH trong nước (1M, 3 ml). Sau 10 phút, phản ứng được trung hòa và được phân bố giữa EtOAc và nước KH_2PO_4 nồng độ 20%. Các chất hữu cơ được tách, được làm khô, và được loại bỏ trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. MS (*m/z*) 290,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-(2,2-difloetyl)-1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (74C):

Hợp chất nêu trong đề mục (74C) được điều chế theo phương pháp được dưa ra đề tổng hợp hợp chất 27D trong Ví dụ 27 sử dụng hợp chất 74B. MS (*m/z*) 338,1 $[M+H]^+$.



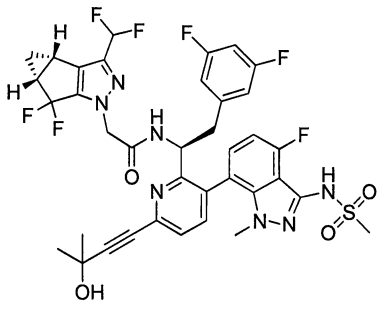
74D

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-((2,2-difloetyl)amino)-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (74D):

Hợp chất nêu trong đề mục (36C) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 27G trong Ví dụ 27 sử dụng hợp chất 14B và 74C. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,75 (d), 7,67 (dd), 7,52 (dd), 7,18 (d), 7,04 (t), 6,95 (t), 6,85 – 6,49 (m), 6,39 – 6,26 (m), 6,26 – 6,20 (m), 6,12 – 6,04 (m), 5,99 – 5,91 (m), 5,32 – 5,22 (m), 5,05 (t), 4,74 (s), 3,79 – 3,56 (m), 3,23 – 3,11 (m), 3,07 (dd), 3,00 – 2,89 (m), 2,88 (s), 2,54 – 2,38 (m), 1,64 (s), 1,44 – 1,27 (m), 1,13 – 0,94 (m).

MS (*m/z*) 772,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 75.

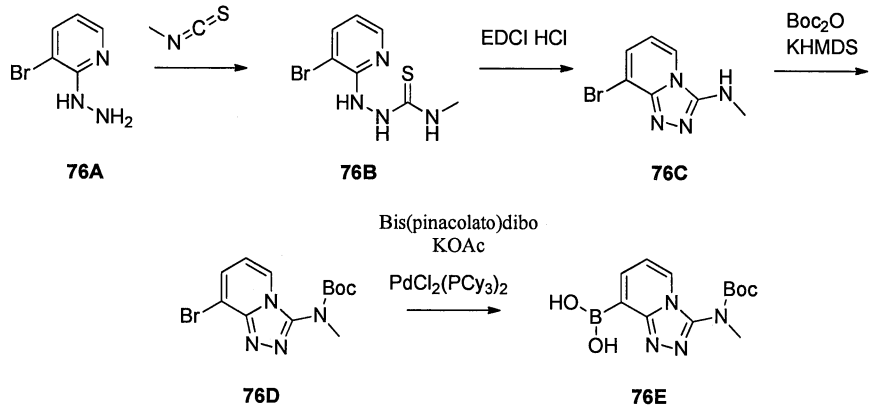


75

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(3-(4-flo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (75):

Hợp chất nêu trong đề mục (75) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 132C của Ví dụ 132 sử dụng axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,68 (dd), 7,72 – 7,65 (m), 7,54 (d), 7,51 (d), 7,21 (dd), 6,87 – 6,81 (m), 6,80 – 6,71 (m), 6,69 (s), 6,66 – 6,59 (m), 6,58 (s), 6,55 (s), 6,45 – 6,34 (m), 5,35 – 5,27 (m), 5,03 – 4,96 (m), 4,88 (s), 4,77 (s), 4,72 (d), 3,27 – 3,08 (m), 3,03 – 2,92 (m), 2,56 – 2,37 (m), 1,94 (s), 1,64 (d), 1,44 – 1,26 (m), 1,13 – 1,06 (m), 1,05 – 0,98 (m). MS (*m/z*) 804,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 76.



76A 76B 76C 76D 76E

Tổng hợp 2-(3-brompyridin-2-yl)-N-metylhydrazincarbothioamit (76B):

3-Brom-2-hydrazinylpyridin (1500 mg, 7,98 mmol) được hòa tan trong DCM (50 ml) và được xử lý bằng cách bổ sung từng giọt metyl isothioxyanat (700 mg, 9,57 mmol) trong DCM. Phản ứng được đun nóng đến 45°C và được khuấy trong 2 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ môi trường, chất rắn được lọc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 261,0 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 8-brom-N-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-amin (76C):

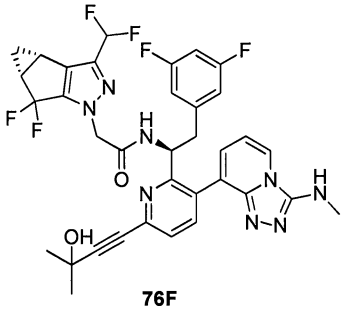
2-(3-brompyridin-2-yl)-N-metylhydrazincarbothioamit (1,6 g, 6,1 mmol) được xử lý bằng EDCI HCl (1,76 g, 9 mmol) trong toluen và được đun nóng đến 105°C. Sau 1 giờ, toluen nóng được lắng gạn. Bổ sung H_2O (50 ml) vào phần cặn. Huyền phù đặc được trộn kỹ và được đun nóng đến 100°C trong 15 phút. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, chất rắn thu được được lọc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 227,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp tert-butyl (8-brom-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)(metyl)carbamat (76D):

8-brom-N-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-amin (0,55 g, 2,42 mmol) được hòa tan trong DMF (10 ml) và được xử lý bằng KHMDS (0,58 g, 2,91 mmol). Sau đó, di-tert-butyl dicacbonat (0,79 g, 3,63 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 ngày. Phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước. Các chất hữu cơ được tách, được làm khô, và được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 326,9 $[M+H]^+$.

Tổng hợp axit (3-((tert-butoxycacbonyl)(metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)boronic (76E):

tert-Butyl (8-brom-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)(metyl)carbamat (0,46 g, 1,41 mmol) được kết hợp với bis (pinacolato) dibo (0,54 g), KOAc (0,41 g, 0 mol), và $PdCl_2(PCy_3)_2$ (0,05 g) trong dioxan và DMF. Argon được sục vào hỗn hợp phản ứng này trong 10 phút và sau đó được đun nóng đến 140 độ C trong 2 giờ. Phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước. Các chất hữu cơ được tách, được làm khô, và được loại bỏ trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng sản phẩm thô có lẫn sản phẩm phụ. Nguyên liệu này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. MS (*m/z*) 293,0 $[M+H]^+$.



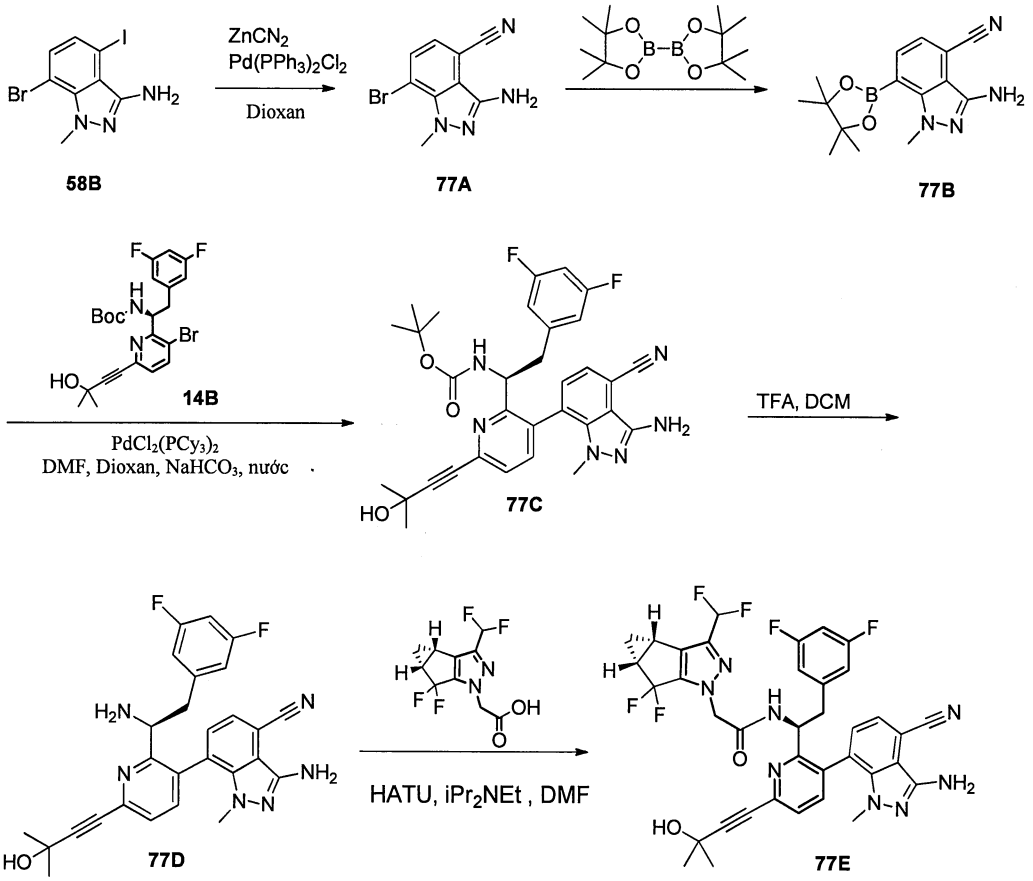
76F

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(3-(metylamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (76F):

Hợp chất nêu trong đề mục (76F) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 27G trong Ví dụ 27 sử dụng hợp chất 14B và 76E. ^1H NMR (400

MHz, Metanol-d_4) δ 8,88 (d), 8,22 (d), 7,75 (d), 7,56 (d), 7,37 (s), 7,18 (t), 6,67 (t), 6,70 – 6,59 (m), 6,55 – 6,44 (m), 5,31 – 5,17 (m), 4,69 (d), 3,23 – 3,08 (m), 2,55 – 2,39 (m), 1,63 (s), 1,46 – 1,25 (m), 1,08 – 1,00 (m). MS (*m/z*) 709,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 77.



Tổng hợp 3-amino-7-brom-1-metyl-1H-indazol-4-carbonitril (77A):

Bổ sung kẽm (6,7 g, 102,3 mmol) và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (600 mg, 0,9 mmol) vào hợp chất 58B (3 g, 8,5 mmol) trong dioxan (32 mL) và DMF (32 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 160°C và $ZnCN_2$ (500 mg, 4,3 mmol) được bổ sung vào phản ứng. Sau một giờ nữa, lượng nhỏ của $ZnCN_2$ (500 mg, 4,3 mmol) được bổ sung. Phản ứng được làm nguội, được pha loãng với EtOAc và nước muối. Hỗn hợp được chiết 2 lần bằng EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 251,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 3-amino-1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-4-carbonitril (77B):

Hợp chất nêu trong đề mục (77B) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19C của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 77A. MS (m/z) 299,3 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(3-amino-4-xyano-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (77C):

Hợp chất nêu trong đề mục (77C) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19E của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 77B. MS (*m/z*) 587,0 $[M+H]^+$.

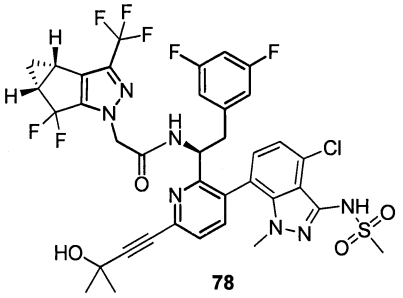
Tổng hợp (S)-3-amino-7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-1-metyl-1H-indazol-4-carbonitril (77D):

Hợp chất nêu trong đề mục (77D) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19F của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 77C. MS (m/z) 487,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-amino-4-xyano-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (77E):

Hợp chất nêu trong đề mục (77E) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 10A của Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 77D và axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^1H NMR (Cloroform-*d*) δ: 7,54 (t), 7,52 – 7,45 (m), 7,33 (d), 7,19 (t), 6,85 (t), 6,71 – 6,62 (m), 6,49 (d), 6,24 – 6,17 (m), 6,15 (d), 5,47 (d), 4,99 – 4,88 (m), 4,78 – 4,68 (m), 3,12 (s), 3,03 – 2,94 (m), 2,92 (s), 2,56 – 2,39 (m), 1,72 (s), 1,42 (q), 1,21 – 1,10 (m) MS (*m/z*) 733,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 78.

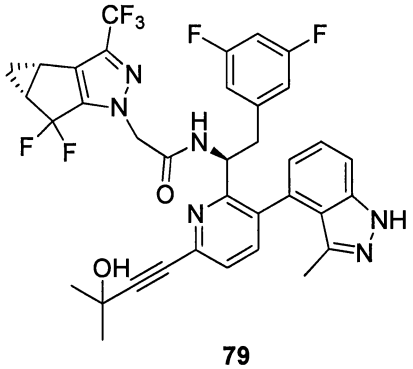


78

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (78):

Hợp chất nêu trong đề mục (78) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19G của Ví dụ 19 sử dụng axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (Cloroform-*d*) δ: 7,60 – 7,46 (m), 7,32 – 7,24 (m), 7,24 – 7,15 (m), 6,92 (d), 6,71 – 6,62 (m), 6,48 (s), 6,27 – 6,17 (m), 6,08 (d), 5,55 (d), 4,98 (q), 4,79 (d), 4,73 (d), 3,56 (d), 3,40 (d), 3,27 (s), 3,07 – 2,91 (m), 2,66 – 2,40 (m), 1,71 (s), 1,44 (q), 1,28 – 1,15 (m). MS (*m/z*) 838,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 79.

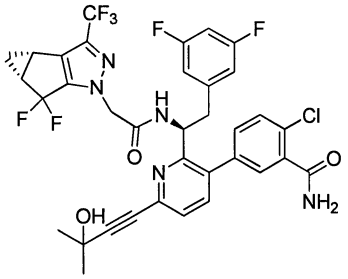


79

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(3-metyl-1H-indazol-4-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (79):

Hợp chất nêu trong đề mục (79) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 20F của Ví dụ 20 sử dụng axit (3-carbamoyl-4-clophenyl)boronic và axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, cd3od) δ 8,75 (d), 8,61 (d), 7,63 (dd), 7,56 – 7,46 (m), 7,39 (dd), 7,32 (dd), 6,99 (d), 6,72 (tt), 6,56 – 6,45 (m), 6,31 (d), 6,27 – 6,20 (m), 5,39 (dt), 5,10 – 4,99 (m), 4,76 (s), 3,18 – 3,04 (m), 2,97 – 2,83 (m), 2,58 – 2,42 (m), 1,86 (s), 1,64 (d), 1,60 (s), 1,48 – 1,33 (m), 1,18 – 1,11 (m), 1,11 – 1,03 (m). MS (*m/z*) 711,7 $[M+H]^+$.

Ví dụ 80.

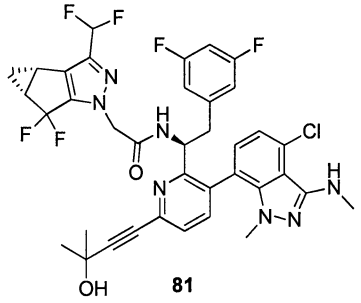


80

Tổng hợp 2-clo-5-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)benzamit (80):

Hợp chất nêu trong đề mục (80) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 33F của Ví dụ 33 sử dụng axit (3-carbamoyl-4-clophenyl)boronic và axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,86 (d), 7,54 (d), 7,46 (dd), 7,17 (d), 7,07 – 6,99 (m), 6,70 (tt), 6,44 – 6,34 (m), 5,35 (dd), 4,84 (d), 3,19 – 3,00 (m), 2,57 – 2,42 (m), 1,62 (s), 1,46 – 1,36 (m), 1,15 – 1,06 (m). MS (*m/z*) 736,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 81.

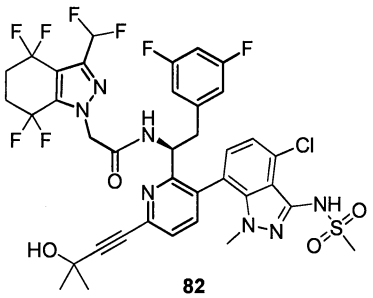


81

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylamino)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (81):

Hợp chất nêu trong đề mục (81) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được nêu trong Ví dụ 68 sử dụng 7-brom-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-amin (19B) thay cho 7-brom-1-metyl-1H-indazol-3-amin (33A). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,90 – 7,86 (m), 7,86 – 7,80 (m), 7,71 (dd), 7,55 (dd), 7,34 (d), 7,22 – 7,12 (m), 6,84 – 6,77 (m), 6,77 – 6,70 (m), 6,70 – 6,67 (m), 6,66 – 6,62 (m), 6,56 (s), 6,54 (s), 6,47 – 6,41 (m), 6,36 – 6,29 (m), 5,22 (dd), 5,05 (t), 4,76 (d), 4,71 (s), 3,30 – 3,22 (m), 3,14 – 3,03 (m), 3,03 – 2,91 (m), 2,85 (s), 2,46 (ddt), 1,64 (s), 1,44 – 1,33 (m), 1,11 – 0,97 (m). MS (*m/z*) 756,14 $[M+H]^+$.

Ví dụ 82.



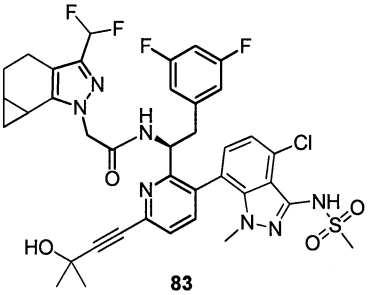
82

Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (82):

Hợp chất nêu trong đề mục (82) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19G của Ví dụ 19 sử dụng axit 2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-

yl)axetic. ^{1}H NMR (Cloroform-*d*) δ: 7,60 – 7,47 (m), 7,31 – 7,16 (m), 7,02 – 6,80 (m), 6,72 – 6,59 (m), 6,51 – 6,43 (m), 6,27 – 6,12 (m), 5,66 – 5,52 (m), 5,08 – 4,97 (m), 4,94 (d), 3,40 (s), 3,38 (s), 3,28 (t), 3,07 (s), 3,01 – 2,89 (m), 2,63 – 2,42 (m), 2,03 (s), 1,71 (s). MS (*m/z*) 858,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 83.

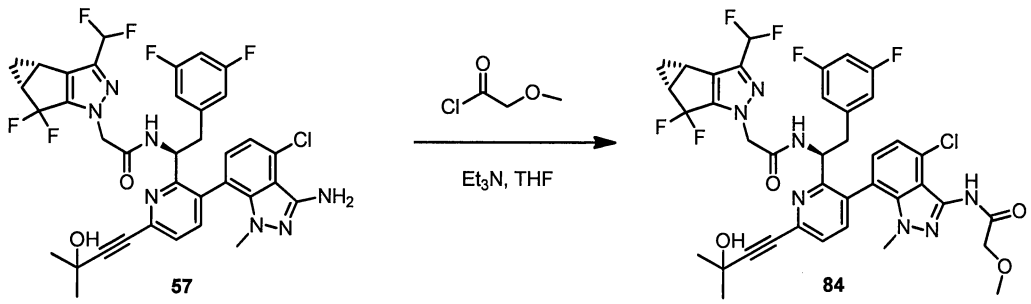


83

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-5,5a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[g]indazol-1(4H)-yl)axetamit (83):

Hợp chất nêu trong đề mục (83) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19G của Ví dụ 19 sử dụng axit 2-(3-(diflometyl)-5,5a,6,6a-tetrahydroxyclopropa[g]indazol-1(4H)-yl)axetic. ^{1}H NMR (Cloroform-*d*) δ: 7,55 - 7,43 (m), 7,38 (d), 7,29 (d), 7,18 (d), 6,96 (dd), 6,86 (d), 6,72 (d), 6,67 - 6,59 (m), 6,57 (d), 6,29 (d), 6,18 (td), 4,94 (dq), 4,84 - 4,79 (m), 4,76 (s), 3,39 (d), 3,30 (s), 3,24 (s), 3,07 (d), 3,01 - 2,89 (m), 2,89 - 2,74 (m), 2,63 - 2,47 (m), 2,29 - 2,08 (m), 1,82 - 1,62 (m), 1,71 (d), 1,05 (td), 0,96 (td), 0,74 (q), 0,65 (q). MS (*m/z*) 798,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 84.



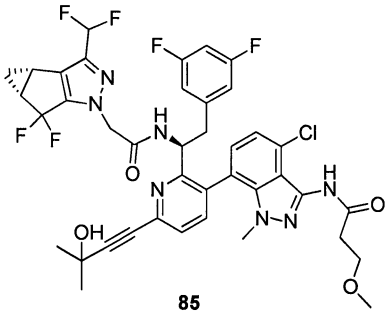
57 84

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-3-(2-metoxyaxetamido)-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-

((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (84):

Bổ sung 2-metoxyaxetyl clorua (2 mg, 0,019 mmol), và trietylamin (0,004 mL, 0,026 mmol) vào lọ phản ứng chứa hợp chất 57 (13 mg, 0,017 mmol) trong THF (0,25 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phần lớn hợp chất 57 đã được tiêu thụ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được hòa tan trong metanol và được xử lý bằng một vài giọt NaOH 2 M trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng TFA và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 84 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,72-8,67 (m), 7,70 (dd), 7,54 (dd), 7,22 – 7,13 (m), 7,08 (d), 6,87 – 6,59 (m), 6,50 – 6,36 (m), 5,32-5,25 (m), 5,02 – 4,94 (m), 4,72 (dd), 4,14 (d), 3,56 (s), 3,34 (s), 3,15 (dd), 3,05 – 2,93 (m), 2,51 – 2,38 (m), 1,64 (d), 1,45 – 1,31 (m), 1,11-1,05 (m), 1,06 – 0,97 (m). MS (*m/z*) 815,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 85.

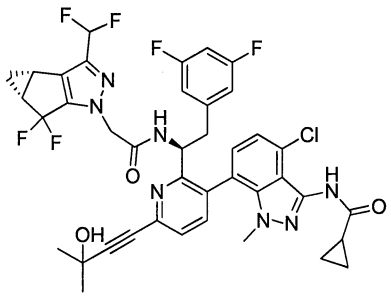


85

Tổng hợp N-(4-clo-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-3-metoxypropanamit (85):

Hợp chất nêu trong đề mục (85) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 84 của Ví dụ 84 sử dụng 3-metoxypropanoyl clorua. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,75-8,65 (m),7,69 (dd), 7,53 (dd), 7,21 – 7,12 (m), 7,07 (d), 6,87 – 6,52 (m), 6,47 – 6,35 (m),5,35-5,25 (m), 4,98 (t), 4,79 – 4,63 (m), 3,79 – 3,73 (m), 3,39 (s), 3,14 (dd), 3,05 – 2,93 (m), 2,76 – 2,68 (m), 2,51 – 2,39 (m), 1,64 (d), 1,45 – 1,32 (m), 1,11-1,05 (m), 1,06 – 0,97 (m). MS (*m/z*) 829,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 86.

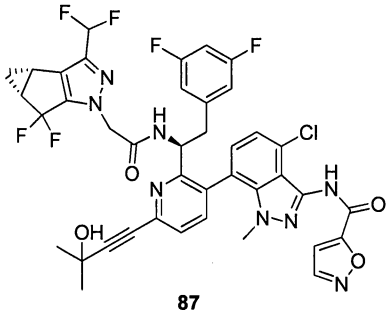


86

Tổng hợp N-(4-clo-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)xyclopropancarboxamit (86):

Hợp chất nêu trong đề mục (86) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 84 của Ví dụ 84 sử dụng xyclopropancacbonyl clorua. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,75-8,52 (m),7,69 (dd), 7,53 (dd), 7,16 (d), 7,06 (d), 6,87 – 6,52 (m), 6,46 – 6,35 (m), 5,35-5,21 (m), 4,98 (t), 4,79 – 4,63 (m), 3,14 (dd), 3,00 (d), 2,53 – 2,39 (m), 1,90 (s), 1,64 (d), 1,45 – 1,32 (m), 1,06 – 0,96 (m), 0,90 (s). MS (*m/z*) 811,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 87.



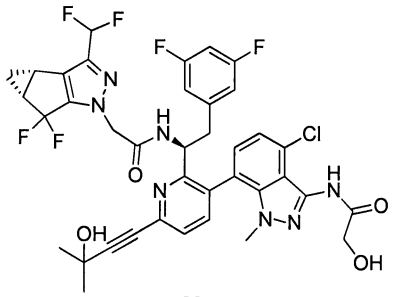
87

Tổng hợp N-(4-clo-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)isoxazol-5-carboxamit (87):

Hợp chất nêu trong đề mục (87) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 84 của Ví dụ 84

sử dụng isoxazol-5-cacbonyl clorua. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,71 (t), 8,60 (s), 7,72 (dd), 7,55 (dd), 7,24 – 7,07 (m), 6,87 – 6,61 (m), 6,60 – 6,37 (m), 5,35-5,25 (m), 5,00 (t), 4,79 – 4,64 (m), 3,37 (s), 3,21 – 3,12 (m), 3,08 – 2,95 (m), 2,52 – 2,39 (m), 1,92 (d), 1,64 (d), 1,42-132 (m), 1,08 (s), 1,02 (s). MS (*m/z*) 838,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 88.

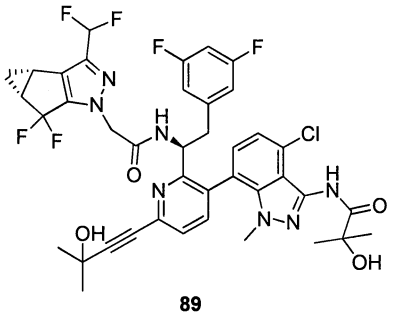


88

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-3-(2-hydroxyaxetamido)-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (88):

Hợp chất nêu trong đề mục (88) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 84 của Ví dụ 84 sử dụng 2-clo-2-oxoetyl axetat. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 7,74 – 7,66 (m), 7,54 (dd), 7,23 – 7,13 (m), 7,08 (d), 6,87 – 6,58 (m), 6,50 – 6,35 (m), 5,25-5,31 (m), 4,99 (t), 4,76 (d), 4,68 (s), 4,21 (d), 3,34 (s), 3,30 – 3,11 (m), 3,04 – 2,94 (m), 2,51 – 2,38 (m), 1,64 (d), 1,45 – 1,33 (m), 1,11-1,05 (m), 1,06 – 0,97 (m). MS (*m/z*) 802,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 89.

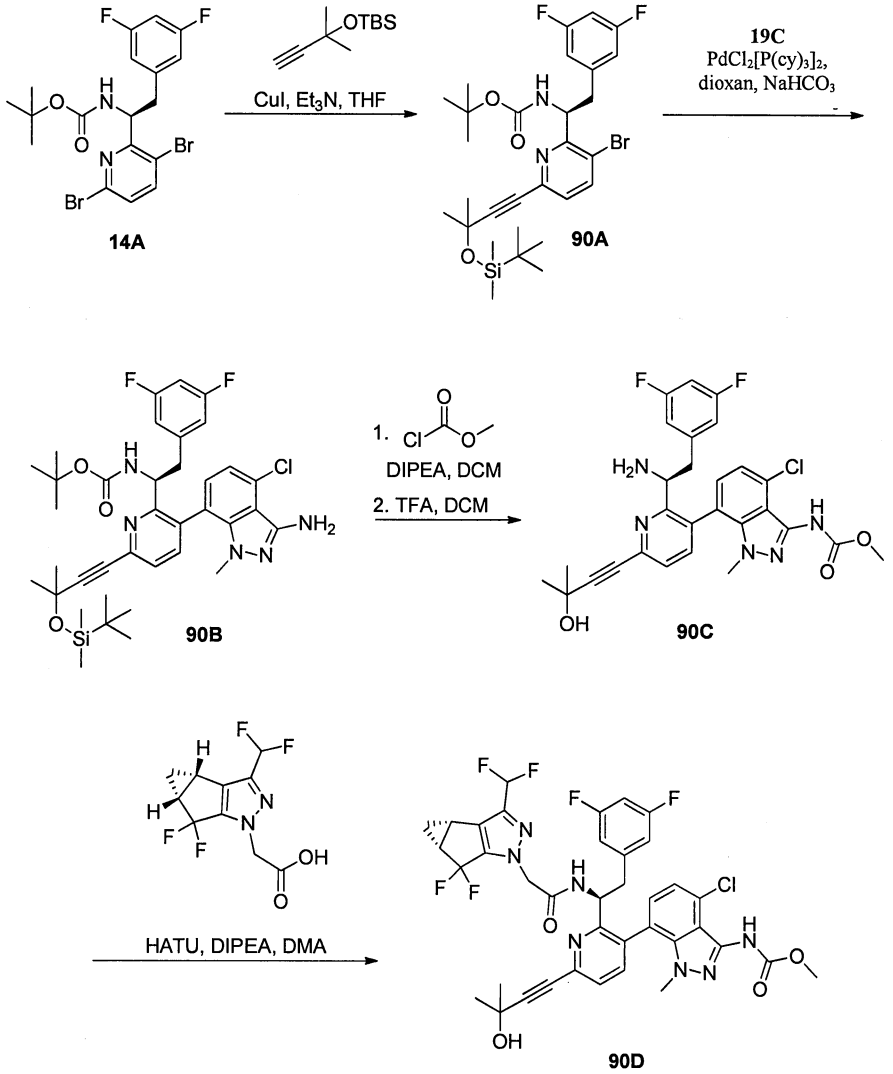


89

Tổng hợp N-(4-clo-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-2-hydroxy-2-metylpropanamit (89):

Hợp chất nêu trong đề mục (89) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 84 của Ví dụ 84 sử dụng 1-clo-2-metyl-1-oxopropan-2-yl axetat. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,75-8,65 (m),7,70 (t), 7,54 (dd), 7,22 – 7,12 (m), 7,07 (d), 6,87 – 6,66 (m), 6,49 – 6,36 (m), 5,30-5,22 (m), 4,99 (t), 4,75 (d,), 4,67 (s), 3,35 (s), 3,28 – 3,12 (m), 3,04 – 2,93 (m), 2,49 – 2,38 (m), 1,64 (d), 1,51 (dd), 1,43 – 1,33 (m), 1,08 (s), 1,05 – 0,98 (m). MS (*m/z*) 829,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 90.



Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-brom-6-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (90A):

Hợp chất nêu trong đề mục (90A) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất (14B) của Ví dụ 14 sử dụng tert-butyldimetyl((2-metylbut-3-yn-2-yl)oxy)silan. MS (*m/z*) 609,10 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(3-amino-4-clo-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (90B).

Hợp chất nêu trong đề mục (90B) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất (19E) của Ví dụ 19 sử dụng (S)-tert-butyl (1-(3-brom-6-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (90A) và 4-clo-1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (19C). MS (*m/z*) 710,01 $[M+H]^+$.

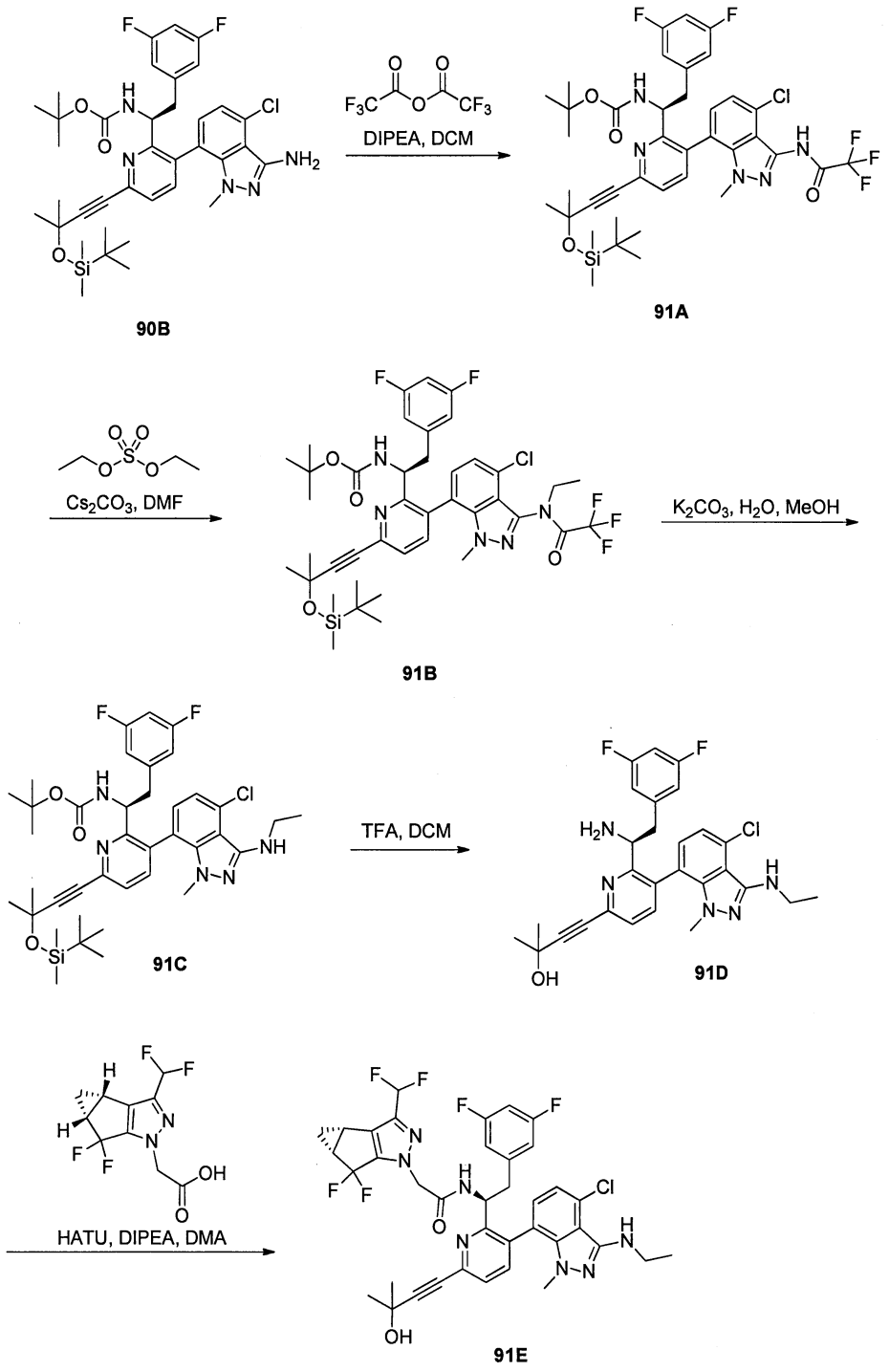
Tổng hợp (S)-metyl (7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)carbamat (90C):

Bổ sung metyl cloformat (3,27 µl, 0,04 mmol) vào dung dịch chứa (S)-tert-butyl (1-(3-(3-amino-4-clo-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-((tert-butyldimetylsilyl) oxy)-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (90B) (20 mg, 0,03 mmol) và DIPEA (0,08 µl, 0,06 mmol) trong diclometan (0,5 ml). Sau khi khuấy qua đêm, axit trifloaxetic (0,5 ml) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô, được chiết bằng etyl axetat, và được bazơ hóa bằng nước K_2CO_3 nồng độ 2 M. Lớp hữu cơ được rửa bằng NaCl 0,5 M và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Sản phẩm thô dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 554,13 $[M+H]^+$.

Tổng hợp metyl (4-clo-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)carbamat (90D):

Hợp chất nêu trong đề mục (90D) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất (33F) của Ví dụ 33 sử dụng (S)-metyl (7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)carbamat (90C) và axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4] xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,72 (d), 8,66 (d), 7,74 – 7,63 (m), 7,59 – 7,48 (m), 7,20 – 7,14 (m), 7,07 (d), 6,87 – 6,53 (m), 6,46 – 6,33 (m), 5,35 – 5,26 (m), 5,05 – 4,95 (m), 4,80 – 4,64 (m), 3,75 (d), 3,33 (s), 3,28 – 3,07 (m), 2,99 (q), 2,53 – 2,39 (m), 1,64 (s), 1,50 – 1,28 (m), 1,09 (d), 1,06 – 0,99 (m). MS (*m/z*) 800,15 $[M+H]^+$.

Ví dụ 91.



Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(6-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(4-clo-1-metyl-3-(2,2,2-trifloaxetamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (91A).

Bổ sung DIPEA (34,14 µl, 0,2 mmol), sau đó là anhydrit trifloaxetic (25,5 µl, 0,18 mmol) vào dung dịch chứa (S)-tert-butyl (1-(3-(3-amino-4-clo-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-

(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (90B) (93 mg, 0,13 mmol) trong diclometan (0,5 ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sản phẩm được chiết bằng diclometan và nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 806,04 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(6-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(4-clo-3-(N-etyl-2,2,2-trifloaxetamido)-1-metyl-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (91B).

Bổ sung xesi cacbonat (20,2 mg, 0,06 mmol), sau đó là dietylsulfat (4,6 mg, 0,03 mmol) vào dung dịch chứa (S)-tert-butyl (1-(6-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(4-clo-1-metyl-3-(2,2,2-trifloaxetamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (91A) (20 mg, 0,02 mmol) trong DMF (0,5 ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(6-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(4-clo-3-(etylamino)-1-metyl-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (91C).

Bổ sung nước K_2CO_3 nồng độ 2M (0,25mL) vào dung dịch chứa (S)-tert-butyl (1-(6-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(4-clo-3-(N-etyl-2,2,2-trifloaxetamido)-1-metyl-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (21 mg) (91B) trong metanol (0,5mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Tổng hợp (S)-4-(6-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-5-(4-clo-3-(etylamino)-1-metyl-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-metylbut-3-yn-2-ol (91D).

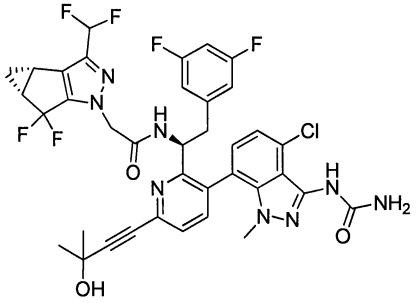
Hợp chất nêu trong đề mục (91D) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất (90C) của Ví dụ 90 sử dụng (S)-tert-butyl (1-(6-(3-((tert-

butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(4-clo-3-(etylamino)-1-metyl-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (91C). MS (*m/z*) 524,55 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-3-(etylamino)-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (91E)

Hợp chất nêu trong đề mục (91E) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất (90D) của Ví dụ 90 sử dụng (S)-4-(6-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-5-(4-clo-3-(etylamino)-1-metyl-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-metylbut-3-yn-2-ol (91D). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,73 – 7,60 (m), 7,58 – 7,48 (m), 7,12 (d), 7,04 (d), 6,93 (d), 6,85 – 6,79 (m), 6,78 – 6,71 (m), 6,71 – 6,66 (m), 6,67 – 6,58 (m), 6,58 – 6,53 (m), 6,49 – 6,32 (m), 6,32 – 6,28 (m), 5,26 – 5,20 (m), 5,04 (t), 4,80 – 4,67 (m), 4,10 (q), 3,42 – 3,28 (m), 3,27 – 3,17 (m), 3,17 – 3,05 (m), 3,05 – 2,91 (m), 2,82 (s), 2,53 – 2,40 (m), 2,01 (s), 1,64 (s), 1,41 – 1,21 (m), 0,96 – 0,82 (m). MS (*m/z*) 770,15 $[M+H]^+$.

Ví dụ 92.



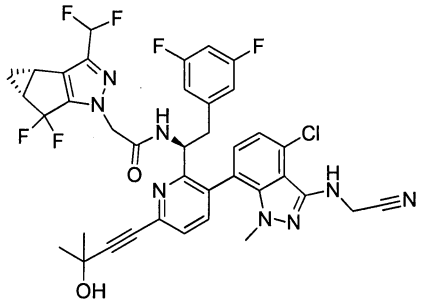
92

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-ureido-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (92).

Bổ sung dung dịch chứa kali xyanat (3,9 mg, 0,049 mmol) trong nước (0,05 ml) vào dung dịch chứa N-((S)-1-(3-(3-amino-4-clo-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-

(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (57) (30 mg, 0,04 mmol) trong axit axetic (0,4 ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ, phản ứng được cô và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra sản phẩm nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,72 (dd), 7,69 (dd), 7,54 (dd), 7,22 – 7,10 (m), 7,04 (d), 6,88 – 6,52 (m), 6,47 – 6,32 (m), 5,31 – 5,22 (m), 5,03 – 4,92 (m), 4,76 (s), 4,72 (d), 3,28 (s), 3,18 – 3,10 (m), 3,04 – 2,94 (m), 2,94 (s), 2,53 – 2,40 (m), 1,64 (s), 1,46 – 1,25 (m), 1,12 – 1,05 (m), 1,05 – 0,99 (m). MS (*m/z*) 785,15 $[M+H]^+$.

Ví dụ 93.

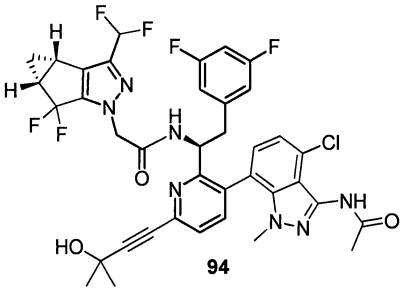


93

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-3-((xyanometyl)amino)-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (93).

Hợp chất nêu trong đề mục (93) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất (91D) của Ví dụ 91 sử dụng bromaxetonitril thay cho dietyl sulfat trong quy trình tổng hợp hợp chất (91B). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,69 (d), 8,63 – 8,55 (m), 7,67 (dd), 7,56 – 7,48 (m), 7,11 (d), 6,99 (d), 6,86 (dd), 6,78 – 6,72 (m), 6,70 (d), 6,67 – 6,60 (m), 6,57 (d), 6,45 – 6,31 (m), 5,35 – 5,28 (m), 5,08 – 5,00 (m), 4,77 (s), 4,73 (s), 4,35 – 4,23 (m), 3,20 (s), 3,12 (dd), 3,05 – 2,92 (m), 2,89 (s), 2,54 – 2,39 (m), 1,64 (s), 1,44 – 1,30 (m), 1,12 – 1,07 (m), 1,07 – 1,01 (m). MS (*m/z*) 828,18 $[M+H]^+$.

Ví dụ 94.

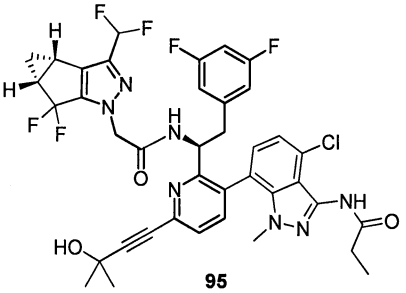


94

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-axetamido-4-clo-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (94):

Hợp chất nêu trong đề mục (94) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 84 của Ví dụ 84 sử dụng axetyl clorua. ^{1}H NMR (Cloroform-*d*) δ: 7,63 – 7,57 (m), 7,54 – 7,48 (m), 7,25 – 7,22 (m), 6,97 (d), 6,70 (t), 6,70 – 6,63 (m), 6,48 (t), 6,24 (d), 6,19 (d), 6,15 (d), 5,63 – 5,55 (m), 4,99 (q), 4,76 (d), 4,70 (d), 3,29 (s), 3,09 – 2,94 (m), 2,55 – 2,40 (m), 2,30 (d), 1,72 (d), 1,41 (q), 1,21 – 1,12 (m). MS (*m/z*) 784,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 95.



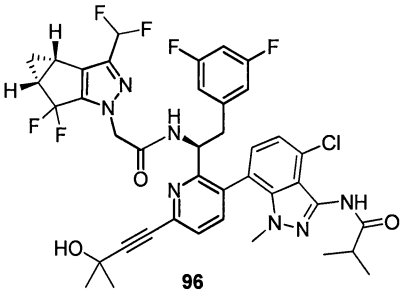
95

Tổng hợp N-(4-clo-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)propionamit (95):

Hợp chất nêu trong đề mục (95) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 84 của Ví dụ 84 sử dụng propionyl clorua. ^{1}H NMR (Cloroform-*d*) δ: 7,62 – 7,43 (m), 7,35 – 7,17 (m), 6,95 (d), 6,71 (t), 6,69 – 6,62 (m), 6,53 – 6,44 (m), 6,30 – 6,16 (m), 6,12 (d), 5,61 –

5,50 (m), 4,96 (q), 4,75 (d), 4,70 (d), 3,28 (s), 3,07 (s), 2,95 (d), 2,56 (qd), 2,61 – 2,36 (m), 1,71 (s), 1,41 (q), 1,36 – 1,21 (m), 1,20 – 1,08 (m). MS (*m/z*) 798,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 96.

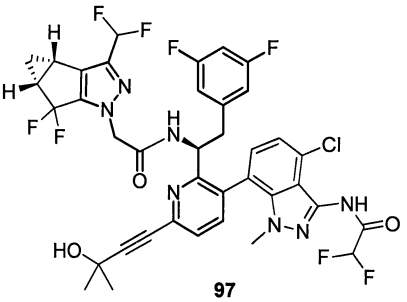


96

Tổng hợp N-(4-clo-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)isobutyramit (96):

Hợp chất nêu trong đề mục (96) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 84 của Ví dụ 84 sử dụng isobutyryl clorua. ^{1}H NMR (Cloroform-*d*) δ: 7,59 – 7,52 (m), 7,48 (dd), 7,31 – 7,23 (m), 7,22 (s), 6,94 (d), 6,70 (t), 6,69 – 6,61 (m), 6,48 (d), 6,22 (d), 6,18 (d), 6,11 (d), 5,56 (d), 4,96 (q), 4,75 (d), 4,69 (d), 3,28 (s), 3,15 (s), 3,09 (s), 2,96 (d), 2,72 (s), 2,55 – 2,40 (m), 1,71 (s), 1,41 (q), 1,33 (s), 1,21 – 1,13 (m). MS (*m/z*) 813,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 97.

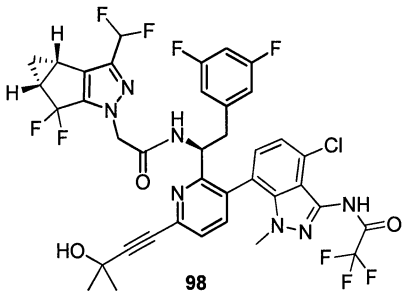


97

Tổng hợp N-(4-clo-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-2,2-difloaxetamit (97):

Hợp chất nêu trong đề mục (97) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 84 của Ví dụ 84 sử dụng anhydrit 2,2-difloaxetic. ^{1}H NMR (Cloroform-*d*) δ: 8,80 (d), 7,63 – 7,55 (m), 7,54 – 7,46 (m), 7,43 – 7,30 (m), 7,30 – 7,23 (m), 6,99 (d), 6,71 (t), 6,70 – 6,63 (m), 6,53 – 6,46 (m), 6,25 (d), 6,19 (d), 6,17 – 6,11 (m), 6,04 – 5,95 (m), 5,65 – 5,53 (m), 4,98 (q), 4,79 – 4,73 (m), 4,69 (d), 3,33 (s), 3,12 (s), 3,07 – 2,94 (m), 2,60 – 2,34 (m), 1,71 (s), 1,41 (q), 1,26 (s), 1,23 – 1,12 (m)MS (*m/z*) 820,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 98.

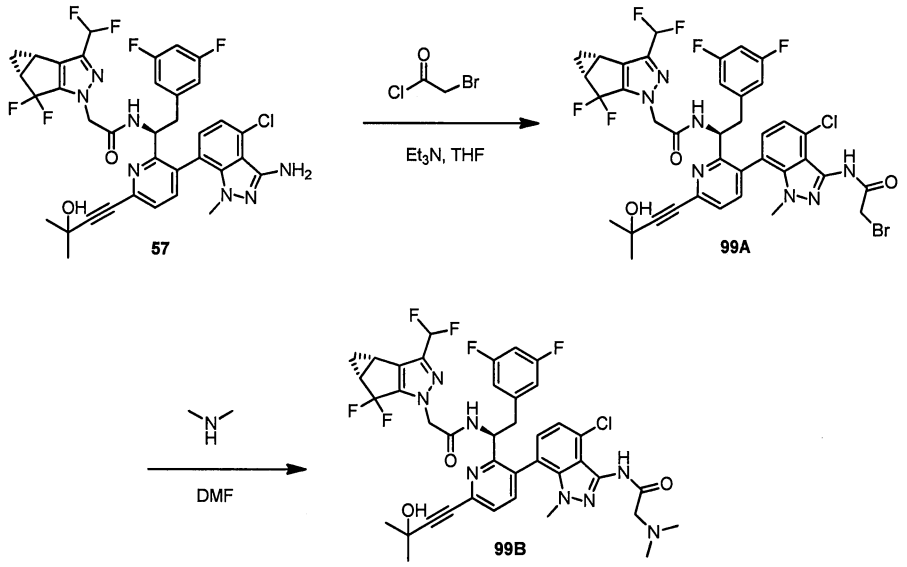


98

Tổng hợp N-(4-clo-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifloaxetamit (98):

Hợp chất nêu trong đề mục (98) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 84 của Ví dụ 84 sử dụng anhydrit 2,2,2-trifloaxetic. ^{1}H NMR (Cloroform-*d*) δ: 8,77 – 8,72 (m), 8,69 – 8,63 (m), 7,56 – 7,43 (m), 7,31 – 7,19 (m), 7,18 – 7,06 (m), 7,01 – 6,95 (m), 6,71 (t), 6,70 – 6,61 (m), 6,52 – 6,45 (m), 6,24 – 6,16 (m), 6,11 (d), 5,60 – 5,52 (m), 4,93 (q), 4,75 (d), 4,69 (d), 3,32 (s), 3,10 (s), 3,01 – 2,91 (m), 2,57 – 2,38 (m), 2,23 – 2,02 (m), 1,72 (s), 1,47 – 1,37 (m), 1,25 (s), 1,22 – 1,12 (m). MS (*m/z*) 838,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 99.



57 99A 99B

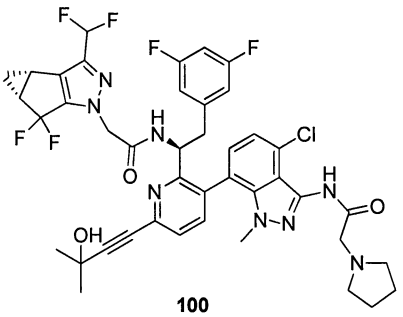
Tổng hợp 2-brom-N-(4-clo-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)axetamit (99A):

Bổ sung 2-bromaxetyl clorua (7 mg, 0,047 mmol), và trietylamin (0,009 mL, 0,06 mmol) vào lọ phản ứng chứa hợp chất 57 (32 mg, 0,043 mmol) trong THF (0,25 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phần lớn hợp chất 57 được tiêu thụ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được đưa vào phản ứng tiếp theo. MS (*m/z*) 862,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-3-(2-(dimetylamino)axetamido)-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (99B):

Nguyên liệu 99A thô được hòa tan trong DMF (0,1 mL) và được xử lý bằng dimetylamin dư ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng TFA và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 99B dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,90 – 8,69 (m, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 1H), 7,59 – 7,49 (m, 1H), 7,23 – 7,06 (m, 1H), 6,89 – 6,59 (m, 2H), 6,53 – 6,29 (m, 3H), 5,03-4,93 (m, 1H), 4,80 – 4,68 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,38 –2,96 (m, 9H), 2,91-2,73 (m, 2H), 2,61 – 2,33 (m, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,43 – 1,28 (m, 1H), 1,15 – 0,98 (m, 1H). MS (*m/z*) 829,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 100.

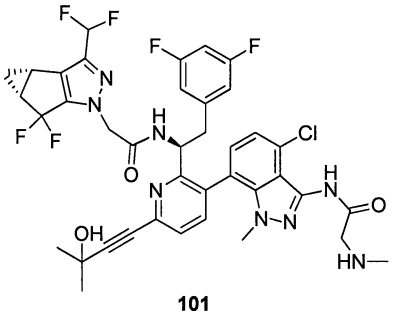


100

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(2-(pyrrolidin-1-yl)axetamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (100):

Hợp chất nêu trong đề mục (100) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 99B của Ví dụ 99 sử dụng pyrolidin. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,87 – 8,69 (m), 7,73-7,68 (m), 7,59-7,49 (m), 7,20 (s,), 7,10 (s), 6,90 – 6,69 (m), 6,45 – 6,32 (m), 5,30-5,25 (m), 5,03-4,98 (m), 4,79 – 4,63 (m), 4,37 (s), 3,82-3,64 (m), 3,35 (s), 3,24 – 3,19 (m), 3,01 (s), 2,51-2,43 (m, 2H), 2,30-2,13(m), 1,64 (d), 1,42-1,25 (m), 1,10 (s), 1,00 (s). MS (*m/z*) 854,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 101.

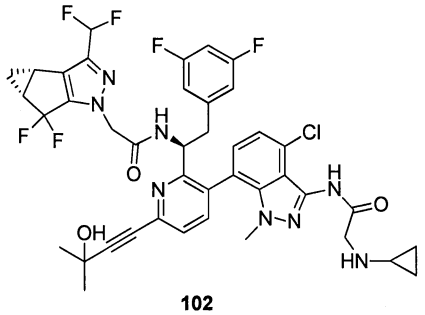


101

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(2-(metylamino)axetamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (101):

Hợp chất nêu trong đề mục (101) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 99B của Ví dụ 99 sử dụng metylamin. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,85-8,65 (m), 7,79-7,62 (m), 7,60-7,50 (m), 7,21- 7,15 (m), 7,13-7,09 (m), 6,91-6,50 (m), 6,45-6,23 (m), 5,32-5,21 (m), 5,00-4,98 (m), 4,82- 4,68 (m), 4,20-4,15 (s), 4,14-4,08 (s), 3,35 (s), 3,13 – 3,08 (m), 3,03 – 2,98 (m), 2,81 (s), 2,48-2,43 (m), 1,64 (d), 1,50-1,29 (m), 1,12-1,05 (m), 1,03-0,98 (m). MS (*m/z*) 814,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 102.

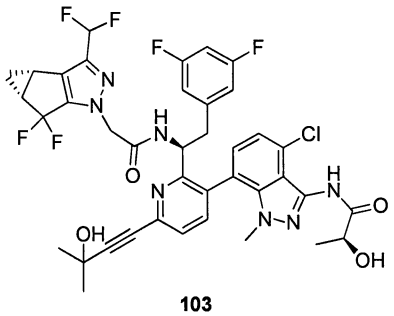


102

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-3-(2-(xyclopropylamino)axetamido)-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (102):

Hợp chất nêu trong đề mục (102) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 99B của Ví dụ 99 sử dụng xyclopropylamin. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,74 – 8,69 (m), 7,74 – 7,65 (m), 7,59 – 7,49 (m), 7,19 (s), 7,12 (s) 6,91 – 6,53 (m), 6,38 (m),5,35-5,20 (m), 5,01-4,94 (m), 4,79 – 4,64 (m), 4,21 (s), 3,35 (s), 3,03 – 2,98 (m), 2,91 – 2,86 (m), 2,53 – 2,38 (m), 1,64 (s), 1,45 – 1,36 (m), 1,11 – 0,70 (m). MS (*m/z*) 840,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 103.

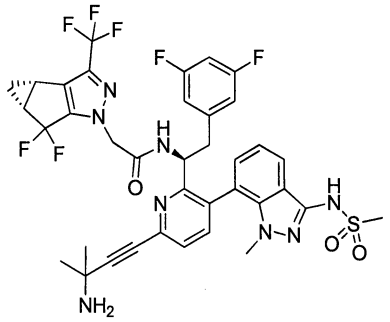


103

Tổng hợp (S)-N-(4-clo-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-2-hydroxypropanamit (103):

Hợp chất nêu trong đề mục (103) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 84 của Ví dụ 84 sử dụng (S)-1-clo-1-oxopropan-2-yl axetat. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,72-8,64 (m), 7,70 (dd), 7,54 (dd), 7,22 – 7,12 (m), 7,07 (d), 6,87 – 6,66 (m), 6,50 – 6,36 (m), 5,30-5,25 9 (m), 4,99 (t), 4,75 (d), 4,68 (s), 4,38 – 4,28 (m), 3,33 (s), 3,26 – 3,12 (m)), 3,04 – 2,93 (m), 2,52 – 2,38 (m), 1,64 (d), 1,50 (dd), 1,43 – 1,31 (m), 1,10-1,05 (m), 1,04 – 0,98 (m). MS (*m/z*) 815,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 104.

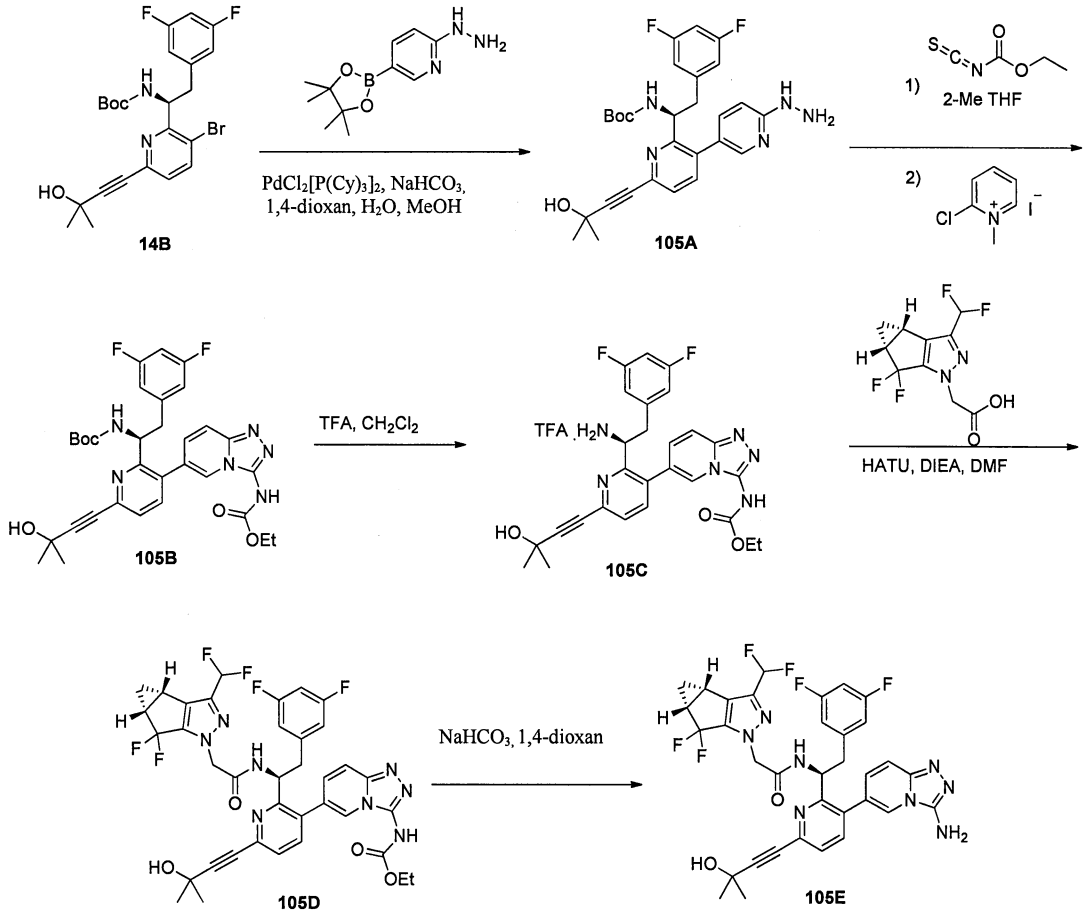


104

Tổng hợp N-((S)-1-(6-(3-amino-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (104).

Hợp chất nêu trong đề mục (104) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất (61) của Ví dụ 61 sử dụng 2-metylbut-3-yn-2-amin. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-*d*4) δ 8,71 (d), 7,89 – 7,81 (m), 7,78 (t), 7,63 (dd), 7,27 (dd), 7,20 (dd), 7,10 (dd), 6,79 – 6,71 (m), 6,68 – 6,58 (m), 6,52 (dd), 6,40 – 6,27 (m), 5,33 – 5,24 (m), 5,02 (q), 4,80 – 4,68 (m), 3,32 (s), 3,28 – 3,20 (m), 3,18 (s), 3,16 – 3,10 (m), 3,04 – 2,91 (m), 2,58 – 2,40 (m), 1,83 (s), 1,47 – 1,36 (m), 1,15 – 1,10 (m), 1,08 – 1,02 (m). MS (*m/z*) 803,13 $[M+H]^+$.

Ví dụ 105.



Tổng hợp (S)-tert-butyl (2-(3,5-diflophenyl)-1-(6'-hydrazinyl-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-[3,3'-bipyridin]-2-yl)etyl)carbamat (105A):

Nạp hợp chất 14B (50 mg, 0,1 mmol), 2-hydrazinyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (36 mg, 0,15 mmol), kali cacbonat (42 mg, 0,3 mmol) và diclobis(trixyclohexylphosphin)paladi(II) (4 mg, 0,005 mmol) vào trong ống vi sóng. Bổ sung 1,4-dioxan (2 mL), nước (0,5 mL) và MeOH (0,3 mL) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp được đun nóng đến 150°C trong 10 phút trong thiết bị tổng hợp vi sóng. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được hợp chất nêu trong đề mục 105A. MS (m/z): 524,10 $[M+H]^+$;

Tổng hợp Boc-(S)-etyl (6-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)carbamat (105B):

Bổ sung etoxycacbonyl isothioxyanat (7 mg, 0,053 mmol) vào hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất 105A (28 mg, 0,053 mmol) trong 0,5 mL 2-metyltetrahydrofuran

và phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong 0,5mL metylen clorua và bổ sung 2-clo-1-metylpyridini iodua (12 mg, 0,046 mmol) sau đó là trietylamin (0,08 mL, 0,057 mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được hợp chất nêu trong đề mục 105B. MS (m/z): 621,07 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-etyl (6-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)carbamat (105C):

Hợp chất 105B (14 mg, 0,023 mmol) được hòa tan trong 1mL metylen clorua và bổ sung 0,15mL TFA vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Dung môi được loại bỏ để thu được hợp chất nêu trong đề mục 105C dưới dạng muối TFA. MS (*m/z*): 521,09 $[M+H]^+$.

Tổng hợp etyl (6-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)carbamat (105D):

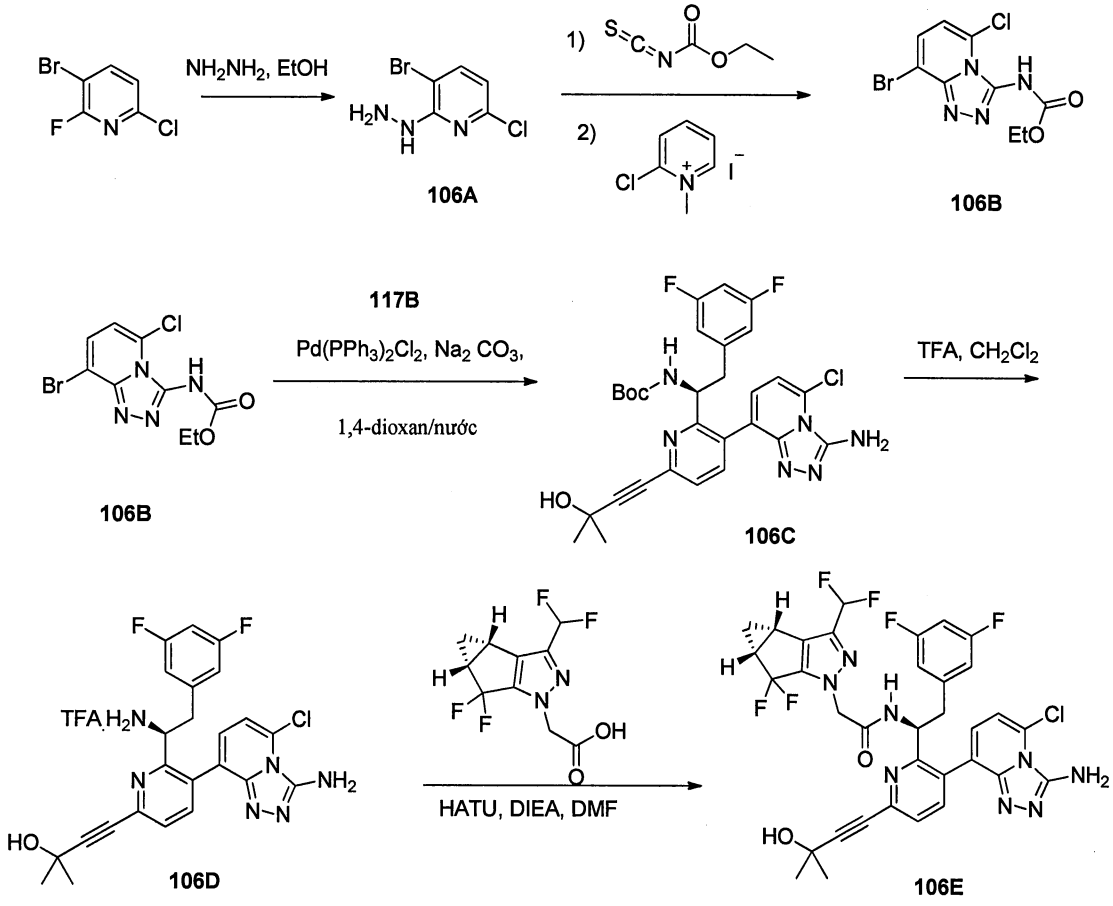
Hợp chất nêu trong đề mục (105D) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 37E của Ví dụ 37 sử dụng axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic và hợp chất 105C. MS (*m/z*) 767,18 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-amino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (105E):

Hợp chất 105D (15,3 mg, 0,05 mmol) được hòa tan trong 2mL 1,4-dioxan và bổ sung 0,5mL dung dịch nước natri bicacbonat 1M vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong vi sóng trong 1 giờ ở nhiệt độ 140°C. Dung môi được loại bỏ và phần cặn được tinh chế bằng RP-HPLC để thu được hợp chất nêu trong đề mục 105E. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4): δ 8,08 (s), 7,81 – 7,60 (m), 7,57 – 7,38 (m),

6,77 – 6,70 (m), 6,61 (t), 6,52 – 6,35 (m), 5,36 (t), 4,81 (d), 3,15 (d), 2,59 – 2,27 (m), 1,63 (s), 1,48 – 1,20 (m), 1,10 – 0,78 (m). MS (*m/z*): 695,30 $[M+H]^+$.

Ví dụ 106.



Tổng hợp 3-brom-6-clo-2-hydrazinylpyridin (106A):

Bổ sung 14 mL hydrazin monohydrat vào hỗn hợp chứa 3-brom-6-clo-2-flopyridin (6 g, 28,5 mmol) trong 200 mL etanol. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được loại bỏ hầu hết dung môi. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc chân không để thu được hợp chất nêu trong đề mục 106A. MS (*m/z*): 223,97 $[M+H]^+$.

Tổng hợp etyl (8-brom-5-clo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)carbamat (106B):

Hợp chất nêu trong đề mục (106B) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 105B của Ví dụ 105 sử dụng hợp chất 106A. MS (*m/z*) 321,01 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(3-amino-5-clo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (106C):

Trong ống vi sóng được nạp hợp chất 117B (48 mg, 0,1 mmol), hợp chất 106B (40 mg, 0,13 mmol), natri cacbonat (33 mg, 0,03 mmol) và $PdCl_2[PPh_3]_2$ (8 mg, 0,01 mmol). Bổ sung 2,5mL 1,4-dioxan và 0,5mL nước vào hỗn hợp này. Hỗn hợp được đun nóng đến 170°C trong 20 phút trong thiết bị tổng hợp vi sóng. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được hợp chất nêu trong đề mục 106C. MS (*m/z*): 583,01 $[M+H]^+$

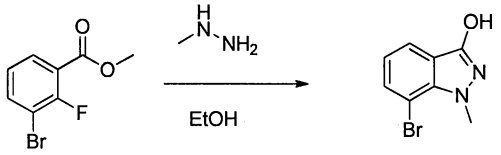
Tổng hợp (S)-4-(6-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-5-(3-amino-5-clo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)pyridin-2-yl)-2-metylbut-3-yn-2-ol (106D):

Hợp chất nêu trong đề mục (106D) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 105C của Ví dụ 105 sử dụng hợp chất 106C. MS (*m/z*) 483,28 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-amino-5-clo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (106E):

Hợp chất nêu trong đề mục (106E) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 37E của Ví dụ 37 sử dụng axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic và hợp chất 106D. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4): δ 8,79 (d), 7,71 (d), 7,52 (d), 7,04 (d), 6,69 – 6,63 (m), 6,68 (t), 6,59 – 6,36 (m), 5,41 – 5,12 (m), 4,75 – 4,48 (m), 3,25 – 2,97 (m), 2,55 – 2,35 (m), 1,62 (s), 1,38 (q), 1,12 – 0,96 (m). MS (*m/z*): 729,24 $[M+H]^+$.

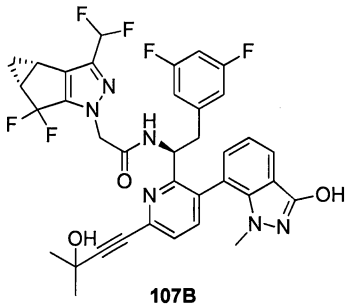
Ví dụ 107.



107A

Tổng hợp 7-brom-1-metyl-1H-indazol-3-ol (107A):

Bổ sung metylhydrazin (0,29 mL, 6 mmol) vào lọ phản ứng chứa metyl 3-brom-2-flobenzoat (1 g, 4,5 mmol) trong etanol (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được bít kín và được đun nóng đến 125°C qua đêm. Trong khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng nước và chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc để tạo ra sản phẩm nêu trong đề mục 107A. MS (*m/z*) 229,1 $[M+2H]^+$.

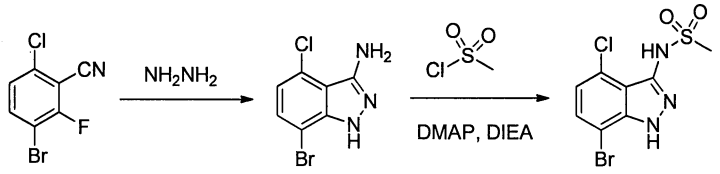


107B

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (107B):

Hợp chất nêu trong đề mục (107B) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 117F của Ví dụ 117 sử dụng hợp chất 107A và 117B. ^{1}H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,61 (d), 7,79 – 7,63 (m), 7,52 (dd), 7,28 – 7,21 (m), 7,12 (t), 7,02 (t), 6,76 – 6,67 (m), 6,66 – 6,54 (m), 6,40 (d), 6,34 – 6,27 (m), 5,26 (t), 5,17 – 5,07 (m), 4,83 – 4,74 (m), 3,24 (dd), 3,12 – 2,88 (m), 2,75 (s), 2,55 – 2,42 (m), 1,64 (s), 1,45 – 1,35 (m), 1,14 – 1,06 (m). MS (*m/z*) 727,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 108.



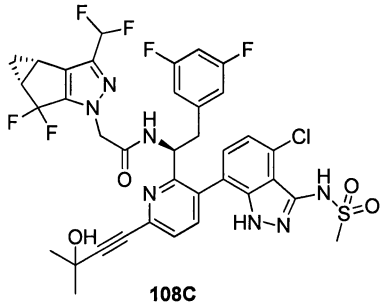
108A **108B**

Tổng hợp 7-brom-4-clo-1H-indazol-3-amin (108A):

Trong lọ vi sóng, dung dịch chứa 3-brom-2-flobenzonitril (1g, 4,26 mmol) etanol (5 mL) được xử lý bằng hydrazin (0,85 mL, 17 mmol), được bít kín, và được đun nóng đến 120°C trong thiết bị phản ứng vi sóng trong 35 phút. Phản ứng được cô trong chân không và sản phẩm thô được hòa tan với EtOAc (30mL) và được rửa bằng nước (30 mL), sau đó là NaCl 2M (trong nước, 30 mL). Các chất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 247,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-(7-brom-4-clo-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (108B):

Bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (156 mg, 1,3 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 108A (161 mg, 0,65 mmol), 4-dimetylaminopyridin (4 mg, 0,03 mmol), và N,N-diisopropyletylamin (0,28 mL, 1,6 mmol) trong DCM (5 ml) ở nhiệt độ 0°C. Bể nước đá được loại bỏ ngay sau khi bổ sung và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Sản phẩm thô được hòa tan với EtOH (10mL) và được xử lý bằng NaOH 8N (3,3 ml). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 60°C trong 0,5 giờ. Etanol được loại bỏ trong chân không, điều chỉnh pH đến ~ 2 bằng HCl 1,0 N, sau đó được chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 325,9 $[M+H]^+$.

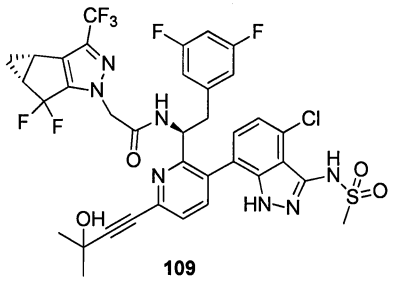


108C

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (108C):

Hợp chất nêu trong đề mục (108C) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 117F của Ví dụ 117 sử dụng hợp chất 108B và 117B. MS (*m/z*) 807,1 $[M+H]^+$. Thời gian lưu giữ HPLC là 6,96 phút (gradien 2-98% axetonitril: nước với axit trifloaxetic 0,1%, 8,5 phút trên cột Phenomonex Kinetex C18).

Ví dụ 109.

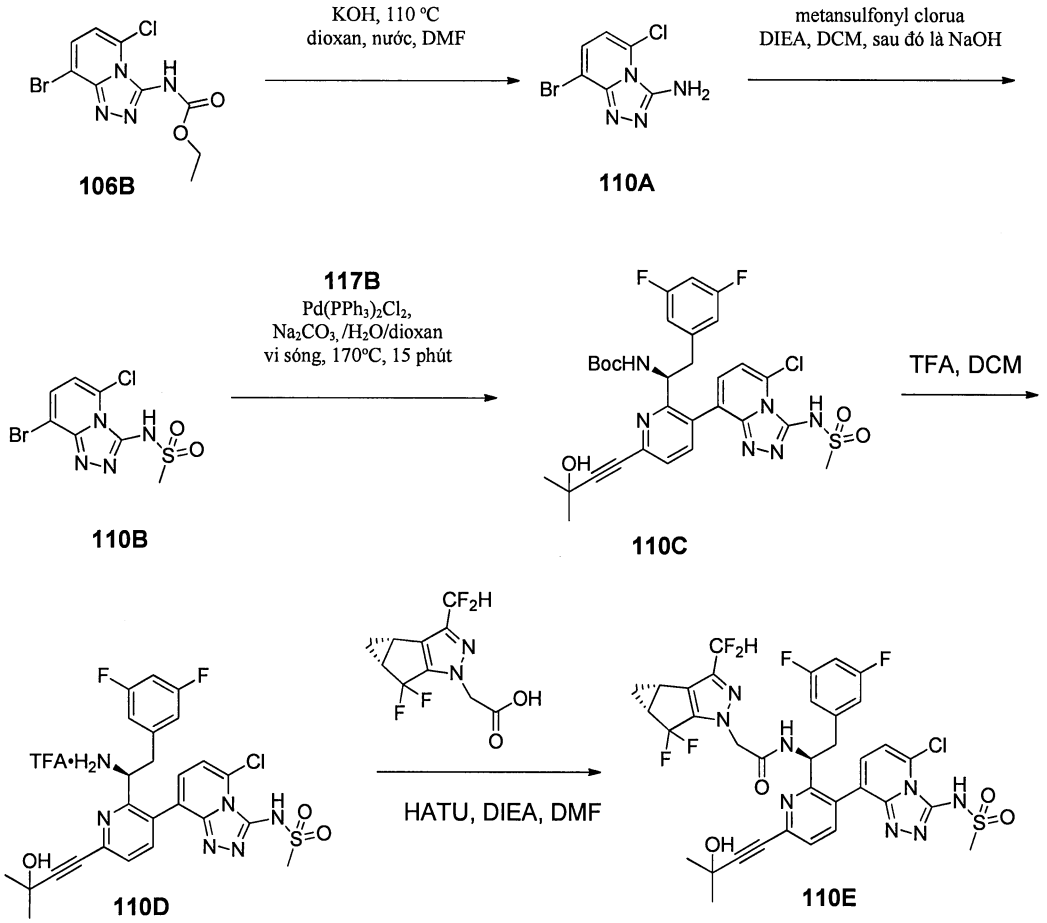


109

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (109):

Hợp chất nêu trong đề mục (109) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 117F của Ví dụ 117 sử dụng hợp chất 108B, 117B và axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. MS (*m/z*) 824,2 $[M+H]^+$. Thời gian lưu giữ HPLC là 7,16 phút (gradien 2-98% axetonitril: nước với axit trifloaxetic 0,1%, 8,5 phút trên cột Phenomonex Kinetex C18).

Ví dụ 110.



Tổng hợp 8-brom-5-clo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-amin (110A):

Bổ sung KOH (0,37 g, 6,6 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 106B (2,1 g, 6,6 mmol) trong hỗn hợp chứa dioxan (90 mL), nước (15 mL) và DMF (9 mL). Hỗn hợp được đun nóng ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Sau khi loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không, phần cặn được tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 110A. MS (*m/z*) 248,95 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-(8-brom-5-clo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)metansulfonamit (110B):

Bổ sung DIEA (0,42g, 3 mmol) và metansulfonyl clorua (0,19 g, 2 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 110A (80 mg, 0,3 mmol) trong DCM (5 mL). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong hỗn hợp chứa THF (2 mL), MeOH (2 mL) và NaOH 2 N (2 mL) và được khuấy trong 15 phút. Sau khi loại bỏ các chất dễ bay

hơi, phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 326,82 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(5-clo-3-(metylsulfonamido)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (110C):

Hợp chất nêu trong đề mục (110C) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 117D của Ví dụ 117 sử dụng hợp chất 110B và 117B. MS (*m/z*) 661,02 $[M+H]^+$.

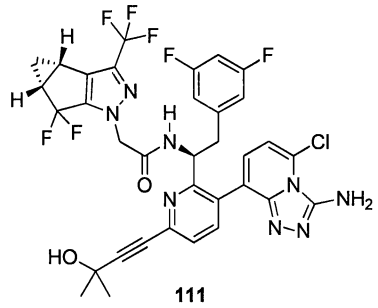
Tổng hợp muối (S)-N-(8-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-5-clo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)metansulfonamit TFA (110D):

Hợp chất nêu trong đề mục (110D) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19F của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 110C. MS (*m/z*) 561,00 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(5-clo-3-(metylsulfonamido)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (110E):

Hợp chất nêu trong đề mục (110E) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 10A của Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 110D và axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. Thời gian lưu giữ HPLC là 6,63 phút (gradien 2-98% axetonitril: nước với axit trifloaxetic 0,1%, 8,5 phút trên cột Phenomonex Kinetex C18 4,6 x 100 mm). MS (*m/z*) 807,16 $[M+H]^+$.

Ví dụ 111.

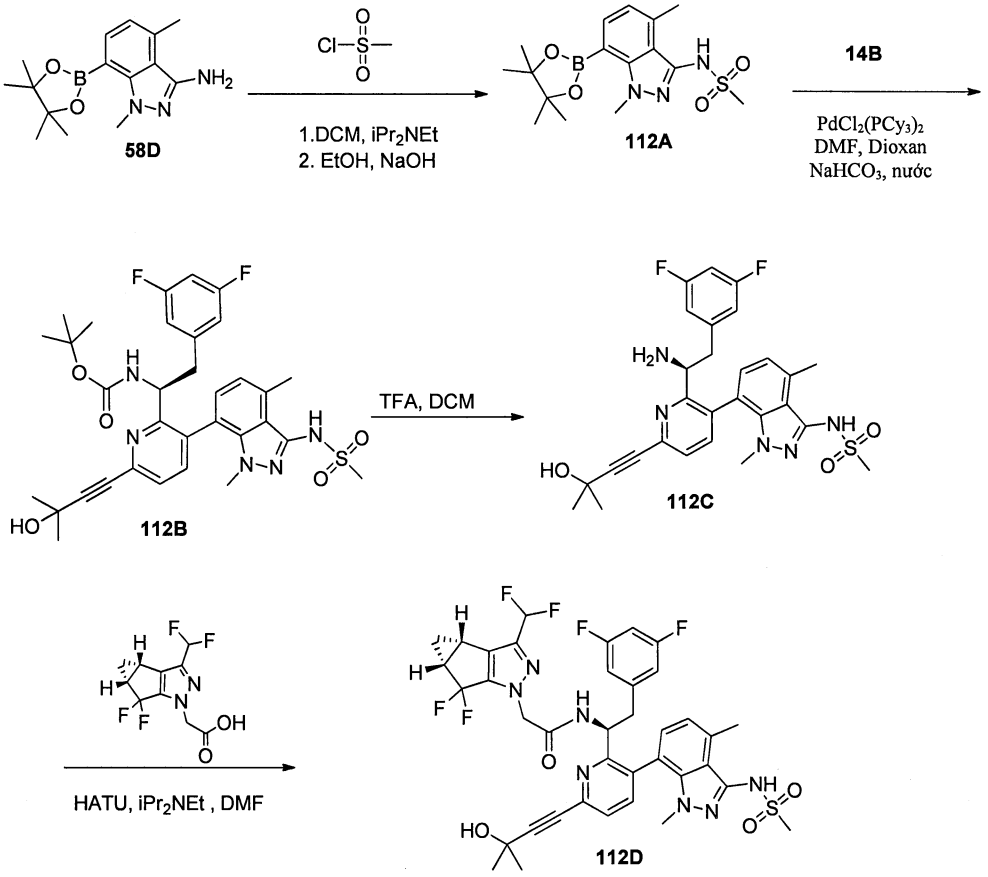


111

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-amino-5-clo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (111):

Hợp chất nêu trong đề mục (111) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 106E của Ví dụ 106 sử dụng axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic và hợp chất 106D. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4): δ 8,83 (d), 7,72 (d), 7,51 (d), 6,98 (d), 6,64 (t), 6,58 – 6,44 (m), 5,41 – 5,18 (m), 4,74 (s), 3,27 – 2,96 (m), 2,67 – 2,18 (m), 1,62 (s), 1,40 (q), 1,17 – 0,99 (m). MS (*m/z*): 747,30 $[M+H]^+$

Ví dụ 112.



Tổng hợp N-(1,4-dimetyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (112A):

Hợp chất nêu trong đề mục (112A) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19D của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 58D. MS (m/z) 366,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (2-(3,5-diflophenyl)-1-(3-(1,4-dimetyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)etyl)carbamat (112B):

Hợp chất nêu trong đề mục (112B) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19E của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 112A. MS (*m/z*) 654,4 $[M+H]^+$.

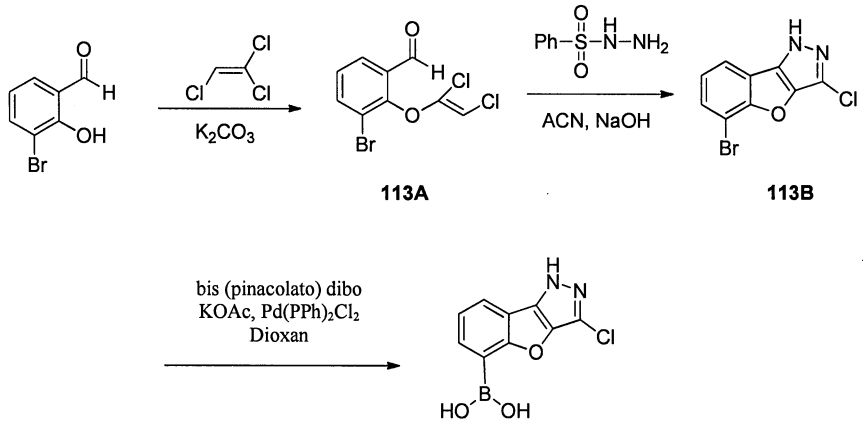
Tổng hợp (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-1,4-dimetyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (112C):

Hợp chất nêu trong đề mục (112C) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19F của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 112B. MS (m/z) 554,2$[M+H]^+$.

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(3-(1,4-dimetyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (112D):

Hợp chất nêu trong đề mục (112D) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 10A của Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 112C và axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^1H NMR (Cloroform-*d*) δ: 8,16 – 8,10 (m), 8,00 (d), 7,76 (d), 7,58 (d), 7,38 (d), 7,06 (dd), 6,86 (dd), 6,67 (t), 6,64 (dt), 6,51 – 6,41 (m), 6,38 (d), 6,24 (dd), 6,13 (dd), 5,62 (q), 5,06 (q), 4,78 (d), 4,69 (s), 3,35 (s), 3,32 (s), 3,29 (s), 3,11 (s), 3,10 – 2,91 (m), 2,87 – 2,78 (m), 2,55 – 2,34 (m), 1,71 (s), 1,45 – 1,34 (m), 1,20 – 1,07 (m) MS (*m/z*) 800,6 $[M+H]^+$.

Ví dụ 113.



113A 113B 113C

Tổng hợp (Z)-3-brom-2-((1,2-diclovinyl)oxy)benzaldehyt (113A):

Tricloetylen (2,68 mL, 30 mmol) được bổ sung từng giọt trong khoảng thời gian 30 phút vào dung dịch chứa 3-brom-2-hydroxybenzaldehyt (2 g, 9,9 mmol) đã được tạo huyền phù với K_2CO_3 (4,1 g, 30 mmol) trong DMF (8 mL) ở nhiệt độ 60°C trong điều kiện N_2. Phản ứng được khuấy trong 15 giờ sau đó được làm nguội xuống

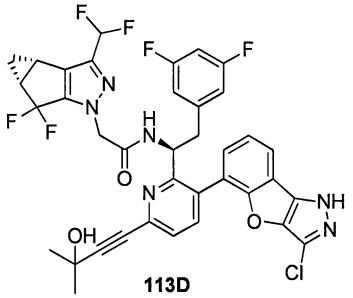
nhiệt độ trong phòng và được phân bố giữa 150mL etylaxetat và 100mL nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối 100 mL, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục.

Tổng hợp 5-brom-3-clo-1H-benzofuro[3,2-c]pyrazolbenzaldehyt (113B):

Benzensulfonylhydrazit (0,57 g, 3,3 mmol) được bổ sung tất cả một lần vào dung dịch chứa hợp chất 113A (0,9 g, 3,0 mmol) trong axetonitril (13 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 2 giờ, nước NaOH 2 M (3 mL, 6 mmol) được bổ sung từng giọt trong 10 phút. Dung dịch được đun nóng đến 50°C và được khuấy trong 1 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được phân bố giữa 20 mL EtOAc và 15 mL H_2O. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 113B.

Tổng hợp axit (3-clo-1H-benzofuro[3,2-c]pyrazol-5-yl)boronic (113C):

Bổ sung bis(pinacolato)dibo (262 mg, 1 mmol), kali axetat (0,144 g, 1 mmol), và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (26 mg, 0,03 mmol) vào hợp chất 113B (200 mg, 0,73 mmol) trong dioxan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được bít kín và được đun nóng đến 100°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được đưa vào phản ứng tiếp theo. MS (*m/z*) 237,1 $[M+H]^+$.



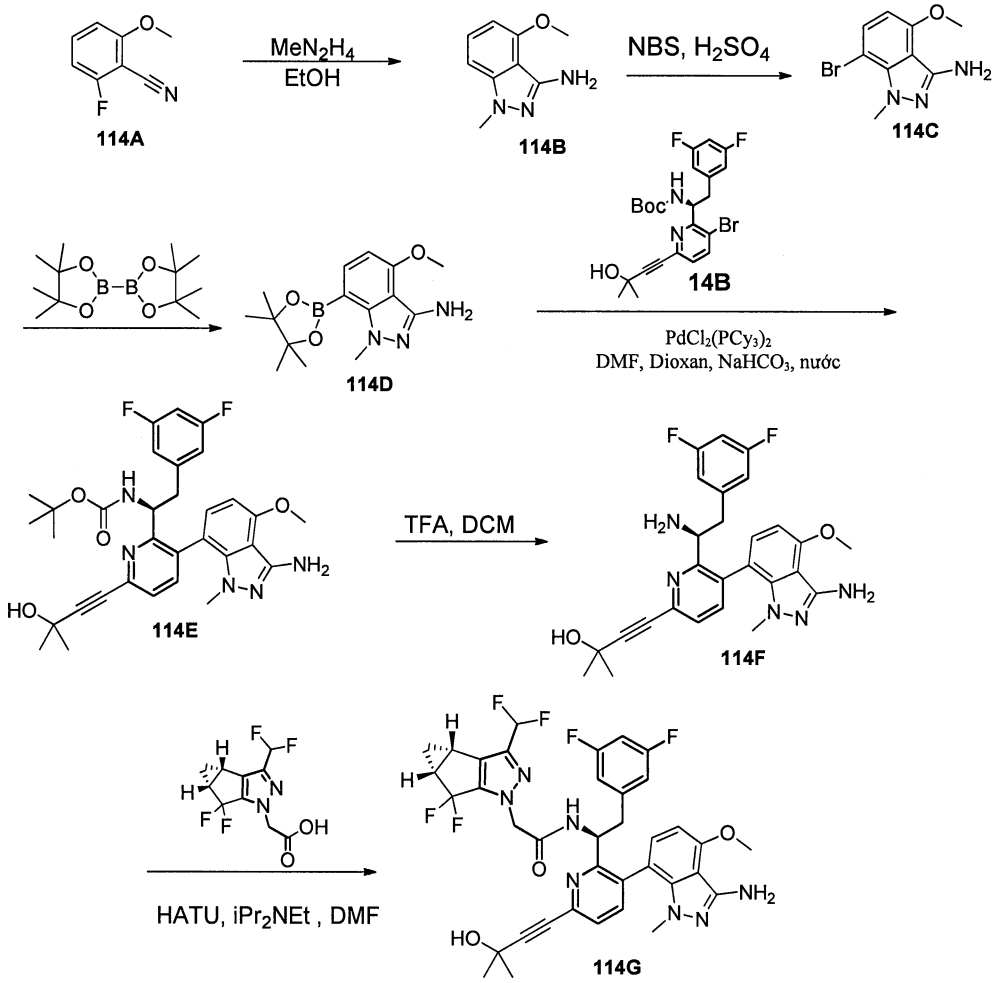
113D

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-clo-1H-benzofuro[3,2-c]pyrazol-5-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (113D):

Hợp chất nêu trong đề mục (113D) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 33F của Ví dụ 33 sử dụng hợp chất 113C và axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-

xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,88 – 8,60 (m, 1H), 7,80 (d), 7,70 (d), 7,51 (d), 7,35 (t), 6,44 – 6,17 (m), 5,50 – 5,27 (m), 4,80 – 4,74 (m), 3,12 – 2,72 (m), 2,55-2,48 (m), 1,64 (s), 1,45 – 1,35 (m), 1,14 – 1,06 (m). MS (*m/z*) 772,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 114.



Tổng hợp 4-metoxy-1-metyl-1H-indazol-3-amin (114B):

Hợp chất nêu trong đề mục (114B) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19B của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 114A. MS (m/z) 178,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 7-brom-4-metoxy-1-metyl-1H-indazol-3-amin (114C):

Bình được nạp 114B (3,7 g, 20,9 mmol) và H_2SO_4 (35 mL) và được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C trong bể nước đá. Sau đó, NBS (1,9 g, 10 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với nước

đá và được lọc để loại bỏ chất rắn. Nước cái được bazơ hóa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết 2 lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được cô, và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 256,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 4-metoxy-1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (114D):

Hợp chất nêu trong đề mục (114D) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19C của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 114C. MS (m/z 304,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(3-amino-4-metoxy-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (114E):

Hợp chất nêu trong đề mục (114E) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19E của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 114D. MS (*m/z* 592,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-4-(6-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-5-(3-amino-4-metoxy-1-metyl-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-metylbut-3-yn-2-ol (114F):

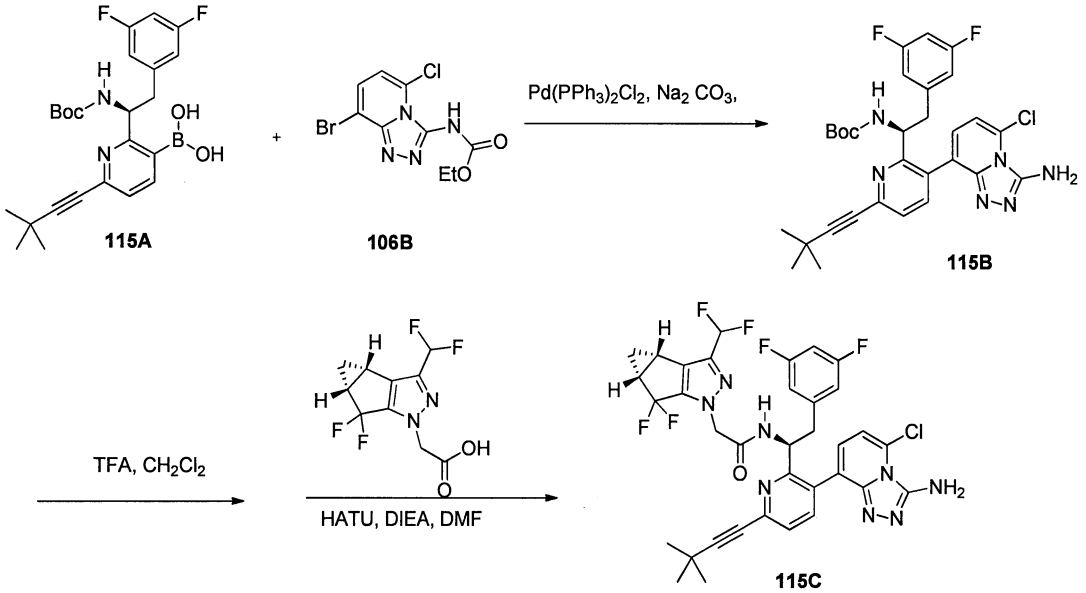
Hợp chất nêu trong đề mục (114F) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19F của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 114E. MS (m/z) 492,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-amino-4-metoxy-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (114G):

Hợp chất nêu trong đề mục (114G) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 10A của Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 114F và axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^1H NMR (Metanol-d_4) δ: 8,72 – 8,62 (m), 7,66 (dd), 7,51 (dd), 7,19 (d), 6,87 – 6,65 (m), 6,65 – 6,51 (m), 6,44 (d), 6,40 – 6,30 (m), 5,34 – 5,26 (m), 5,11 – 4,99 (m), 4,79 – 4,71 (m),

4,02 (d), 3,28 – 3,22 (m), 3,14 (d), 3,07 (dd), 3,02 – 2,90 (m), 2,83 (s), 2,53 – 2,35 (m), 1,63 (d), 1,38 (q), 1,11 – 0,99 (m). MS (*m/z*) 738,6 $[M+H]^+$.

Ví dụ 115.



Tổng hợp axit (S)-(2-(1-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3,3-dimetylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)boronic (115A):

Hợp chất nêu trong đề mục (115A) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 117B của Ví dụ 117 sử dụng axit (S)-(6-brom-2-(1-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)pyridin-3-yl)boronic (117A) và 3,3-dimetylbut-1-yn. MS (*m/z*): 459,22 $[M+H]^+$.

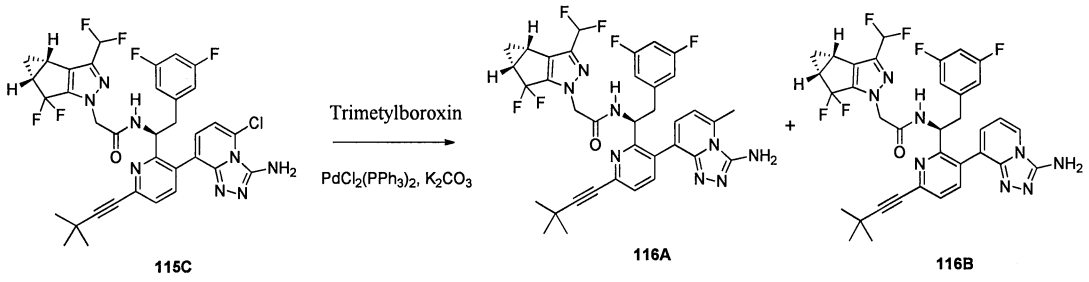
Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(3-amino-5-clo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)-6-(3,3-dimetylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (115B):

Hợp chất nêu trong đề mục (115B) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 106C của Ví dụ 106 sử dụng hợp chất 115A và hợp chất 106B. MS (*m/z*): 581,14 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-amino-5-clo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)-6-(3,3-dimetylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (115C):

Hợp chất nêu trong đề mục (115C) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 37E của Ví dụ 37 sử dụng axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic và hợp chất 115B. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4): δ 8,74 (d), 7,68 (d), 7,45 (d), 7,03 (d), 6,69-6,62 (m), 6,65 (t), 6,59-6,45 (m), 5,36-5,14 (m), 4,69 (s), 3,23-3,05 (m), 2,59-2,22 (m), 1,39 (s), 1,41-1,28 (m), 1,13 – 0,83 (m). MS (*m/z*): 727,41 $[M+H]^+$.

Ví dụ 116.

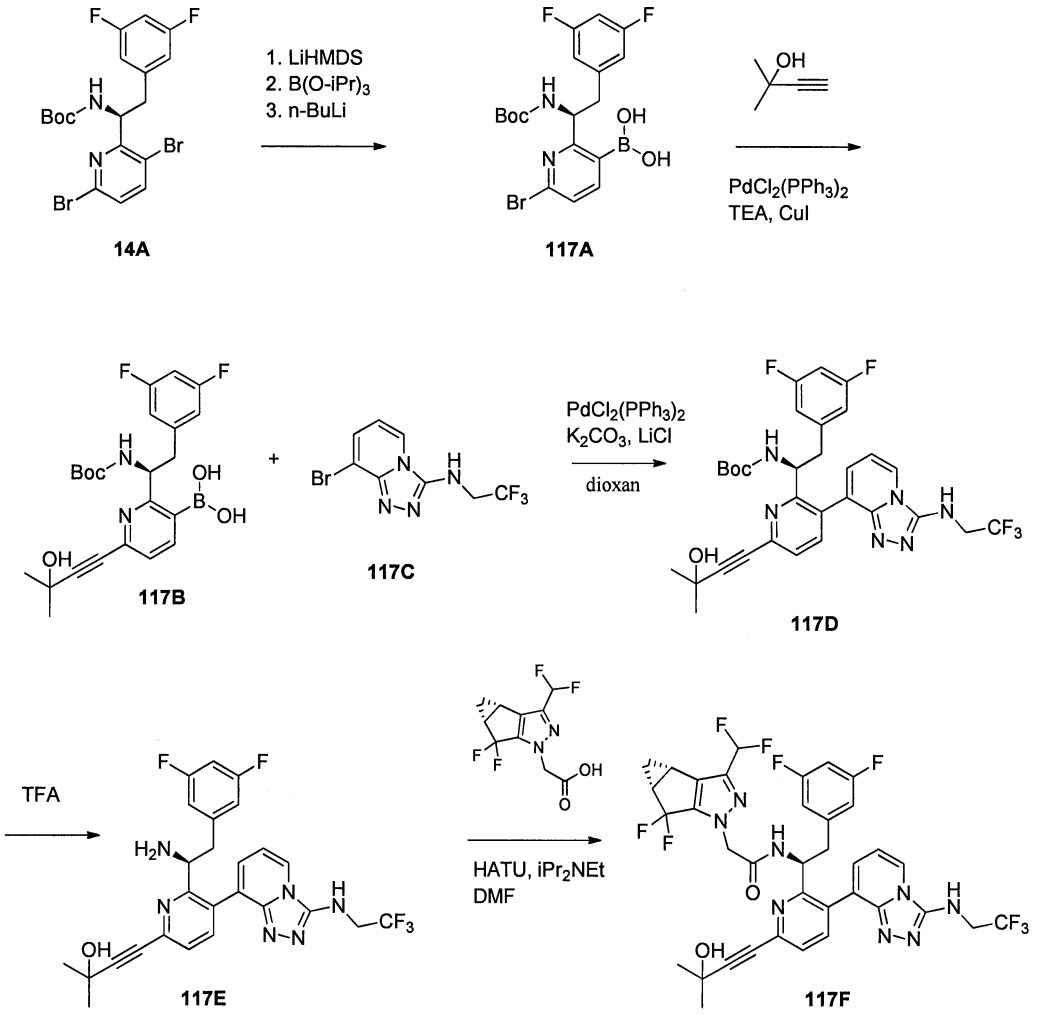


Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-amino-5-metyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)-6-(3,3-dimetylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (116A):

Nạp hợp chất 115C (15mg, 0,02 mmol), trimetylboroxin (9 µL, 0,06 mmol), kali cacbonat (8,5 mg, 0,06 mmol) và $PdCl_2[PPh_3]_2$ (1,5 mg, 0,002 mmol) vào trong ống vi sóng. Bổ sung 1mL 1,4-dioxan và 0,1mL nước vào hỗn hợp này. Hỗn hợp được đun nóng đến 160°C trong 20 phút trong thiết bị tổng hợp vi sóng. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được hợp chất nêu trong đề mục 116A. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,82 (d), 7,67 (d), 7,47 (d), 6,87 (dd), 6,72-6,65 (m), 6,68 (t), 6,58 – 6,45 (m), 5,26-5,11 (m), 4,70 (s), 3,25-3,05 (m), 2,99 (d), 2,58-2,32 (m), 1,39 (s), 1,39-1,37 (m), 1,14-0,88 (m). MS (*m/z*) 707,30 $[M+H]^+$.

Hợp chất 116B thu được dưới dạng sản phẩm phụ. MS (*m/z*): 693,23 $[M+H]^+$.

Ví dụ 117.



Tổng hợp axit (S)-(6-brom-2-(1-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)pyridin-3-yl)boronic (117A):

Bổ sung từng giọt LiHMDS 1M trong THF (12,6 ml) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch (S)-tert-butyl (1-(3,6-dibrompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (14A) (6,2 g, 12,6 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (25 ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, phản ứng được cô trong chân không, được hòa tan trong toluen (30 mL), được cô trong chân không, và được hòa tan lại trong 2-MeTHF (25 ml). Bổ sung triisopropyl borat (7,11 ml, 37,8 mmol) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch thu được, sau đó là bổ sung từng giọt n-butyllithi 1M trong hexan (20 ml) trong 15 phút. Sau khi khuấy trong 5 phút, phản ứng được làm ấm dần dần đến 0°C, và được làm dừng bằng nước NH_4Cl 4M (75mL). 2-MeTHF (25 mL) thêm nữa được bổ sung và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô trong chân không.

Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 456,87 $[M+H]^+$.

Tổng hợp axit (S)-(2-(1-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)boronic (117B):

Dung dịch chứa axit (S)-(6-brom-2-(1-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)pyridin-3-yl)boronic (117A) (5,76 g, 12,6 mmol), 2-metyl-3-butyn-2-ol (2,44 ml, 25,2 mmol), và trietylamin (7,0 ml, 50,4 mmol) trong tetrahydrofuran (21 ml) được loại khí bằng argon. Bổ sung CuI (72 mg, 0,38 mmol) và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (2,65 g, 0,38 mmol) vào phản ứng và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô trong chân không và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 460,11 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 8-brom-N-(2,2,2-trifloetyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-amin (117C):

Hợp chất nêu trong đề mục (117C) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp 76C trong Ví dụ 76 sử dụng 3-brom-2-hydrazinylpyridin và 1,1,1-triflo-2-isothiocyanatoetan. MS (*m/z*) 295,0 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(3-((2,2,2-trifloetyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)pyridin-2-yl)etyl)carbamat (117D):

Trong lọ vi sóng, axit (S)-(2-(1-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)boronic (117B, 30 mg, 0,07 mmol) được kết hợp với 8-brom-N-(2,2,2-trifloetyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-amin (117C, 19 mg, 0,07 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (2 mg, 5 mol%), K_2CO_3 (65mL dung dịch 2 M trong nước), và LiCl (1 mg) trong dioxan (1 ml). Argon được sục vào dung dịch phản ứng trong 5 phút. Phản ứng được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 155°C trong 15 phút. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ môi trường, phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước. Các chất hữu cơ được tách, được làm khô, và được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (117D). MS (*m/z*) 631,0 $[M+H]^+$.

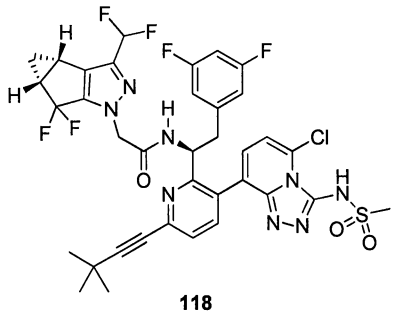
Tổng hợp (S)-4-(6-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-5-(3-((2,2,2-trifloetyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)pyridin-2-yl)-2-metylbut-3-yn-2-ol (117E):

Hợp chất nêu trong đề mục (117E) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19F của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 117D.

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(3-((2,2,2-trifloetyl)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (117F):

Hợp chất nêu trong đề mục (117F) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 37E của Ví dụ 37 sử dụng hợp chất 117E. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,85 (d), 8,34 (d), 7,76 (d), 7,56 (d), 7,38 (s), 7,23 (t), 6,67 (t), 6,66 – 6,58 (m), 6,51 – 6,45 (m), 5,30 – 5,12 (m), 4,69 (s), 4,33 – 4,18 (m), 3,27 – 3,04 (m), 2,53 – 2,36 (m), 2,00 (d), 1,43 – 1,26 (m), 1,03 (s). MS (*m/z*) 777,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 118.

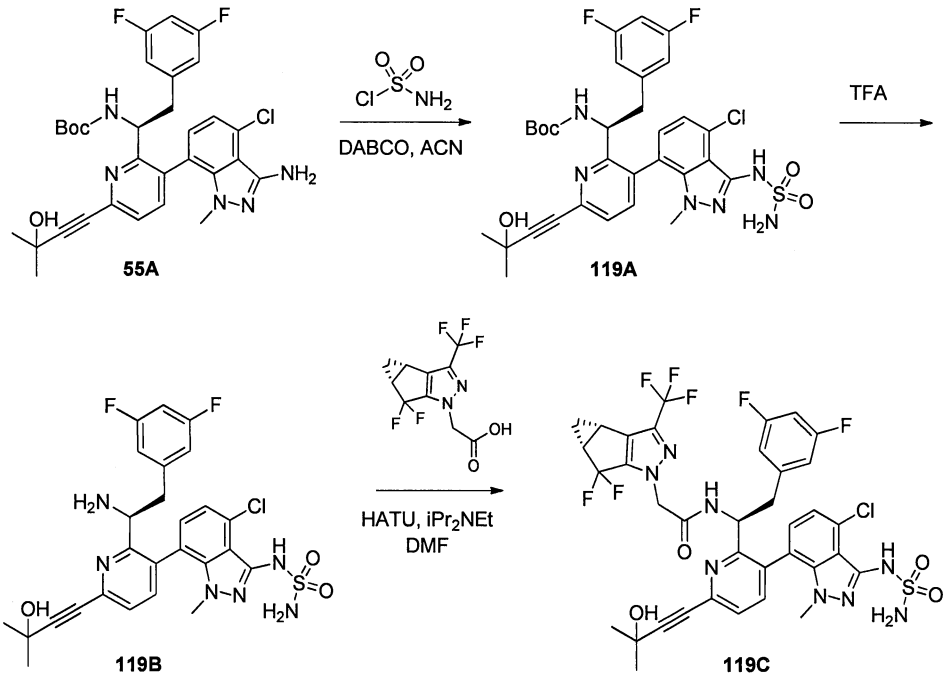


118

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(5-clo-3-(metylsulfonamido)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)-6-(3,3-dimetylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (118):

Hợp chất nêu trong đề mục (118) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19D của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 115C. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,67 (d), 7,69 (d), 7,42 (d), 7,09 – 6,97 (m), 6,89 (d), 6,70 (t), 6,63 (t), 6,53 – 6,41 (m), 5,37-5,19 (m), 4,72 (s), 3,22 – 3,00 (m), 3,11 (s), 2,56 – 2,35 (m), 1,39 (s), 1,39 – 1,33 (m), 1,13 – 0,91 (m).. MS (*m/z*): 805,78 $[M+H]^+$.

Ví dụ 119.



Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(sulfamoylamino)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (119A):

Hợp chất nêu trong đề mục (119A) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 70 trong Ví dụ 70 sử dụng hợp chất 55A. MS (*m/z*) 675,0 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 119B:

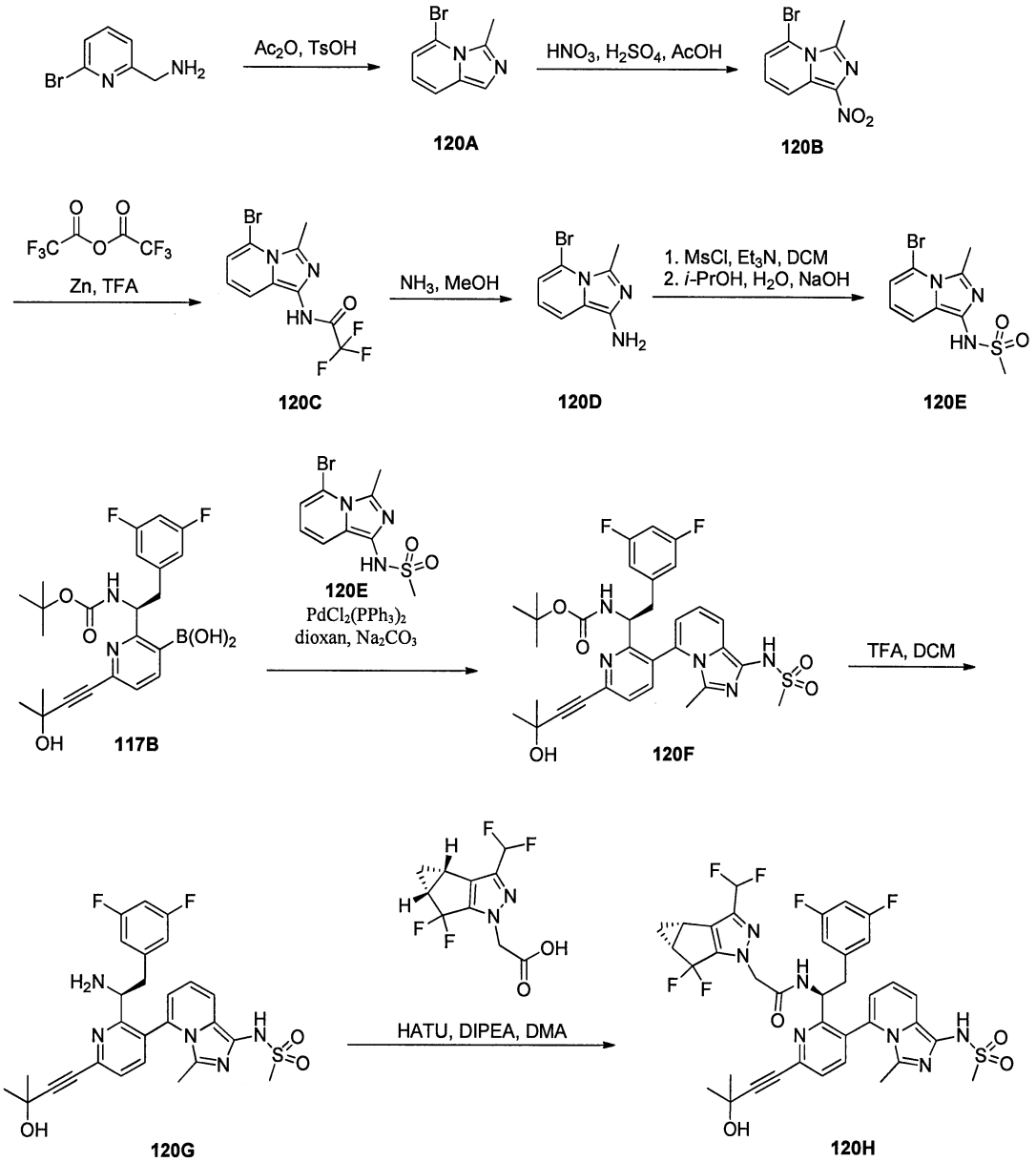
Hợp chất nêu trong đề mục (119B) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19F trong Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 119A. MS (*m/z*) 575,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(sulfamoylamino)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (119C):

Hợp chất nêu trong đề mục (119C) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 10A trong Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 119B và axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-

3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,76 (d), 7,68 (dd), 7,53 (dd), 7,14 (q), 7,05 (d), 6,82 – 6,69 (m), 6,69 – 6,57 (m), 6,46 – 6,40 (m), 6,40 – 6,30 (m), 5,33 – 5,21 (m), 5,05 – 4,92 (m), 4,81 – 4,76 (m), 3,52 – 3,43 (m), 3,29 – 3,20 (m), 3,12 (dd), 3,06 – 2,92 (m), 2,60 – 2,40 (m), 1,49 – 1,31 (m), 1,25 (dd), 1,17 – 1,03 (m). MS (*m/z*): 839,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 120.



Tổng hợp 5-brom-3-metylimidazo[1,5-a]pyridin (120A):

6-(Brompyridin-2-yl)metylamin (4,0 g, 21,4 mmol) được bổ sung từng giọt vào anhydrit axetic (10 ml) ở nhiệt độ 0°C. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong

phòng và bổ sung axit *p*-toluensulfonic (4,07 g, 20,4 mmol) vào phản ứng. Phản ứng được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong 25 phút. Phản ứng được cô trong chân không, sản phẩm thô được hấp thụ trong nước, pH được điều chỉnh đến ~9 bằng nước NaOH 1N, và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 213,06 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 5-brom-3-metyl-1-nitroimidazo[1,5-a]pyridin (120B):

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa HNO_3 70% (0,82 ml) và H_2SO_4 đặc (0,82 ml) trong axit axetic (8 ml) vào 5-brom-3-metylimidazo[1,5-a]pyridin (120A) (3,0 g, 14,2 mmol) trong axit axetic (15 ml). Phản ứng tỏa nhiệt. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút, dung dịch thu được được bổ sung vào hỗn hợp đang khuấy chứa nước đá và nước muối (150 mL). Bổ sung nước NaOH 8M (4,3mL) vào dung dịch đã được làm lạnh. Chất kết tủa màu vàng được lọc và được rửa bằng nước. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 255,95 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-(5-brom-3-metylimidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)-2,2,2-trifloaxetamit (120C):

Bổ sung từng phần bụi kẽm (0,15 g, 2,34 mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-3-metyl-1-nitroimidazo[1,5-a]pyridin (120B) (0,30 g, 1,17 mmol) và anhydrit axit trifloaxetic (0,5 ml, 3,51 mmol) trong axit trifloaxetic (4,2 ml). Phản ứng tỏa nhiệt mạnh. Khi hoàn thành, phản ứng được cô trong chân không, và được chiết bằng EtOAc và nước $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng etyl axetat và hexan để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 322,018 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 5-brom-3-metylimidazo[1,5-a]pyridin-1-amin (120D):

Dung dịch chứa N-(5-brom-3-metylimidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)-2,2,2-trifloaxetamit (120C) (50 mg, 0,16 mmol) trong amoniac 7N trong metanol (1 ml) được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 70°C trong 30 phút. Phản ứng được cô trong chân không. Hỗn hợp thô thu được được tạo huyền phù trong EtOAc, được cô trong chân không, và được làm khô trong chân không. Sản phẩm thô

được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 228,12 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-(5-brom-3-metylimidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)metansulfonamit (120E):

Bổ sung metansulfonyl clorua (24 µl, 0,31 mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-3-metylimidazo[1,5-a]pyridin-1-amin (120D) (35 mg) và trietylamin (48 ul, 0,34 mmol) trong diclometan (0,5 ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, metylamin 2M trong THF (0,250mL) được bổ sung, và phản ứng được cô trong chân không. Sản phẩm thô được hòa tan trong 2-propanol (2,0 mL) và bổ sung nước NaOH 1,0M (2,0 mL) vào phản ứng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, phản ứng được axit hóa bằng AcOH (180 uL), và hỗn hợp thu được được cô trong chân không. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 305,88 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(3-metyl-1-(metylsulfonamido)imidazo[1,5-a]pyridin-5-yl)pyridin-2-yl)etyl)carbamat (120F):

Dung dịch chứa N-(5-brom-3-metylimidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)metansulfonamit (120E) (50 mg, 0,16 mmol), axit (S)-(2-(1-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)boronic (117B) (90,8 mg, 0,20 µmol), và diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (11,5 mg, 0,016 mmol) trong dioxan (1,2 ml) được sục argon. Bổ sung nước Na_2CO_3 1M (0,4 ml) vào phản ứng, dung dịch được sục argon, và được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng trong 30 phút ở nhiệt độ 120°C. Bổ sung AcOH 5% trong nước muối (10 mL) vào dung dịch thu được và được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. MS (*m/z*) 639,94 $[M+H]^+$.

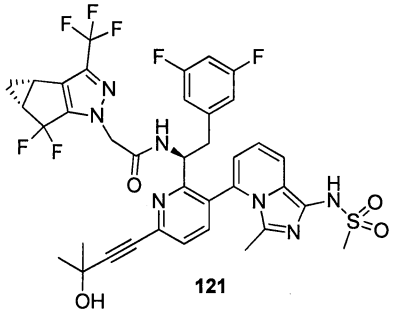
Tổng hợp (S)-N-(5-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-3-metylimidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)metansulfonamit (120G):

(S)-tert-butyl (2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(3-metyl-1-(metylsulfonamido)imidazo[1,5-a]pyridin-5-yl)pyridin-2-yl)etyl)carbamat (120F) (75 mg,0,12 mmol) được hòa tan trong DCM (1,0 mL) và TFA (0,5 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch thu được được cô trong chân không và được chiết bằng etyl axetat và nước $NaHCO_3$ bão hòa sau đó là nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 540,12 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(3-metyl-1-(metylsulfonamido)imidazo[1,5-a]pyridin-5-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (120H):

Hợp chất nêu trong đề mục (120H) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất (33F) của Ví dụ 33 sử dụng (S)-N-(5-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-3-metylimidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)metansulfonamit (120G). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-*d*4) δ 8,88 – 8,81 (m), 8,75 (d), 7,84 (dd), 7,70 – 7,53 (m), 6,90 (dd), 6,83 – 6,74 (m), 6,73 – 6,65 (m), 6,58 (dd), 6,54 – 6,46 (m), 5,99 (dd), 5,31 – 5,22 (m), 5,01 – 4,92 (m), 4,74 – 4,61 (m), 3,41 – 3,28 (m), 3,24 – 3,12 (m), 3,10 – 2,99 (m), 2,53 – 2,39 (m), 1,87 (s), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,43 – 1,33 (m), 1,11 – 1,04 (m), 1,05 – 0,97 (m). MS (*m/z*) 786,13 $[M+H]^+$.

Ví dụ 121.



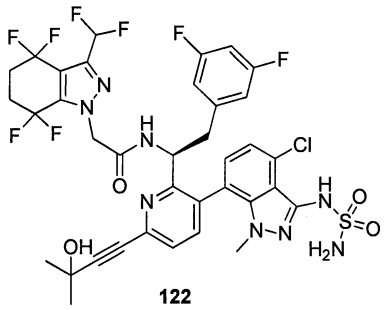
121

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-

hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(3-metyl-1-(metylsulfonamido)imidazo[1,5-a]pyridin-5-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (121):

Hợp chất nêu trong đề mục (121) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất (33F) của Ví dụ 33 sử dụng (S)-N-(5-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-3-metylimidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)metansulfonamit (120G) và 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic acid. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,97 (d), 8,83 (d), 7,84 (dd), 7,70 (dd), 7,65 – 7,52 (m), 6,96 – 6,86 (m), 6,84 – 6,74 (m), 6,70 – 6,62 (m), 6,62 – 6,55 (m), 6,54 – 6,43 (m), 5,99 (dd), 5,32 – 5,22 (m), 5,01 – 4,89 (m), 4,81 – 4,66 (m), 3,51 – 3,36 (m), 3,26 – 3,15 (m), 3,14 – 2,97 (m), 2,55 – 2,43 (m), 1,88 (s), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,46 (s), 1,45 – 1,36 (m), 1,13 (s), 1,09 – 1,04 (m). MS (*m/z*) 804,15 $[M+H]^+$.

Ví dụ 122.

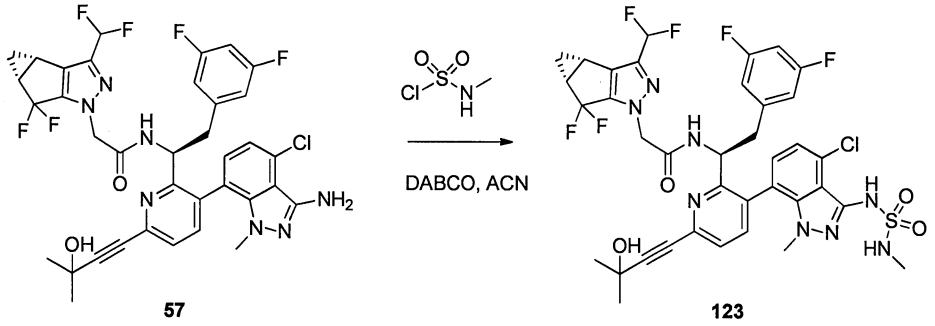


122

Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(sulfamoylamino)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (122):

Hợp chất nêu trong đề mục (122) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 10A trong Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 119B và axit 2-(3-(diflometyl)-4,4,7,7-tetraflo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,91 – 8,81 (m), 7,69 (dd), 7,53 (dd), 7,22 – 7,12 (m), 7,06 (d), 6,98 – 6,59 (m), 6,50 – 6,32 (m), 5,36 – 5,24 (m), 4,99 (d), 3,34 (s), 3,24 (dd), 3,14 (dd), 3,02 (s), 2,97 (dd), 2,66 – 2,38 (m), 1,63 (s). MS (*m/z*): 859,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 123.

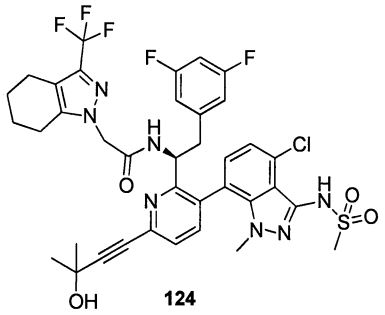


57 123

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-((N-metylsulfamoyl)amino)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (123):

Hợp chất nêu trong đề mục (123) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 70 trong Ví dụ 70 sử dụng hợp chất 57 và metylsulfamoyl clorua. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,75 – 8,67 (m), 7,68 (d), 7,57 – 7,51 (m), 7,15 (d), 7,06 (d), 6,86 – 6,52 (m), 6,48 – 6,29 (m), 5,33 – 5,23 (m), 4,96 (q), 4,80 – 4,64 (m), 3,21 – 3,05 (m), 3,05 – 2,89 (m), 2,78 (s), 2,72 (s), 2,55 – 2,39 (m), 1,64 (s), 1,48 – 1,28 (m), 1,11 – 0,95 (m). MS (*m/z*) 835,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 124.



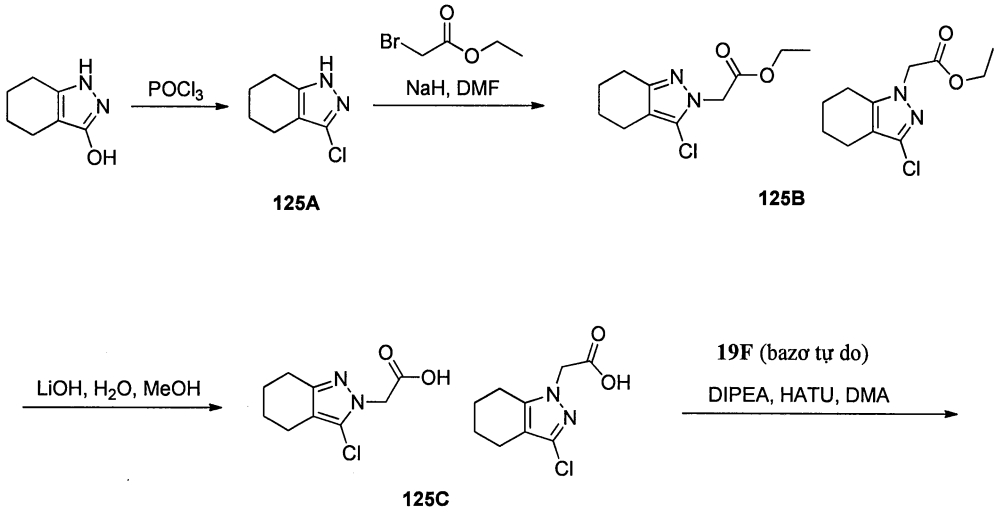
124

Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (124):

Hợp chất nêu trong đề mục (124) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 10A của Ví dụ 10 sử dụng (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit

(19F) và axit 2-(3-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) 8,68 (t), 7,71 (dd), 7,54 (dd), 7,25 – 7,14 (m), 7,11 (d), 6,80 – 6,73 (m), 6,69 – 6,60 (m), 6,53 (dd), 6,46 – 6,36 (m), 5,29 – 5,22 (m), 5,04 – 4,96 (m), 4,91 – 4,75 (m), 4,72 (d), 4,67 (d), 4,17 (s), 3,58 (s), 3,33 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,15 (dd), 3,04 (s), 3,02 – 2,94 (m), 2,65 – 2,43 (m), 2,40 – 2,28 (m), 1,85 – 1,69 (m), 1,64 (s), 1,64 (s). MS (*m/z*) 804,18 $[M+H]^+$.

Ví dụs 125 và 126.



Tổng hợp 3-clo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol (125A):

Dung dịch chứa 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-ol (0,41 g, 3,0 mmol) trong triclophosphat (1,5 ml) được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng trong điều kiện khí argon ở nhiệt độ 225°C trong 15 phút. Phản ứng được cô trong chân không và được làm dừng một cách cẩn thận bằng nước NaOH 1,0N ở nhiệt độ 0°C và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 157,14 $[M+H]^+$.

Tổng hợp hỗn hợp 1:5 chứa etyl 2-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)axetat và etyl 2-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetat (125B):

Bổ sung từng phần nhỏ NaH (60% khối lượng/ dầu khoáng) (74,9 mg, 1,95 mmol) vào dung dịch chứa 3-clo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol (125A) trong DMF (1,6 ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, etyl bromaxetat (0,22 ml, 1,95 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp 1:5 chứa etyl 2-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)axetat và etyl 2-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetat (125B). MS (*m/z*)243,11 $[M+H]^+$.

Tổng hợp hỗn hợp 1:5 chứa axit 2-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)axetic và axit 2-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetic (125C):

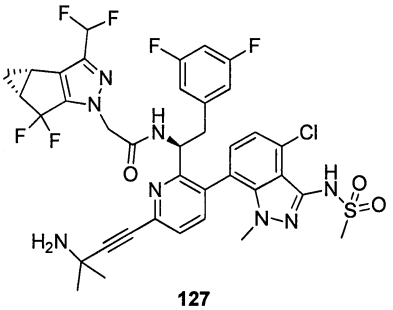
Bổ sung nước LiOH nồng độ 2M (62 µl) vào hỗn hợp 1:5 chứa etyl 2-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)axetat và etyl 2-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetat (125B) (15 mg, 61,8 µmol) trong metanol (250 µl). Phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 50°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không, được chiết bằng 2-metyltetrahydrofuran (2 mL) và HCl 0,1N (1,3 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 215,14 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)axetamit (125D) và (S)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (126).

Cả hai hợp chất nêu trong đề mục (125D và 126) đều được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 33F của Ví dụ 33 sử dụng dạng bazơ tự do của (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-4-clo-1-metyl-1H-

indazol-3-yl)metansulfonamit (19F) và hỗn hợp 1:5 của axit 2-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)axetic và axit 2-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetic (125C). Các chất đồng phân vùng được tách bằng HPLC pha đảo để tạo ra sản phẩm nêu trong đề mục. (125D): ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-*d*4) δ 8,56 – 8,45 (m), 7,70 (dd), 7,53 (dd), 7,27 – 7,14 (m), 7,10 (d), 6,79 – 6,71 (m), 6,66 – 6,59 (m), 6,53 – 6,47 (m), 6,44 – 6,33 (m), 5,32 – 5,22 (m), 5,05 – 4,92 (m), 4,71 (d), 4,67 (s), 3,36 (s), 3,25 (s), 3,23 (s), 3,21 – 3,16 (m), 3,16 – 3,07 (m), 3,03 (s), 3,01 – 2,90 (m), 2,64 – 2,53 (m), 2,44 – 2,30 (m), 1,76 (dd), 1,64 (s), 1,64 (s). MS (*m/z*) 770,24 $[M+H]^+$. (126): ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,71 (dd), 7,53 (dd), 7,27 – 7,14 (m), 7,11 (d), 6,82 – 6,7 (m), 6,68 – 6,60 (m), 6,54 (d), 6,47 – 6,34 (m), 5,26 (dd), 5,00 (t), 4,60 (s), 4,55 (s), 3,34 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,25 – 3,19 (m), 3,17 – 3,10 (m), 3,03 (s), 3,02 – 2,92 (m), 2,47 – 2,27 (m), 1,85 – 1,67 (m), 1,64 (s), 1,64 (s). MS (*m/z*) 770,24 $[M+H]^+$.

Ví dụ 127.

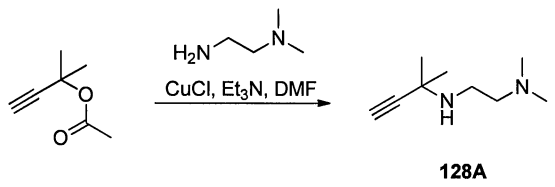


127

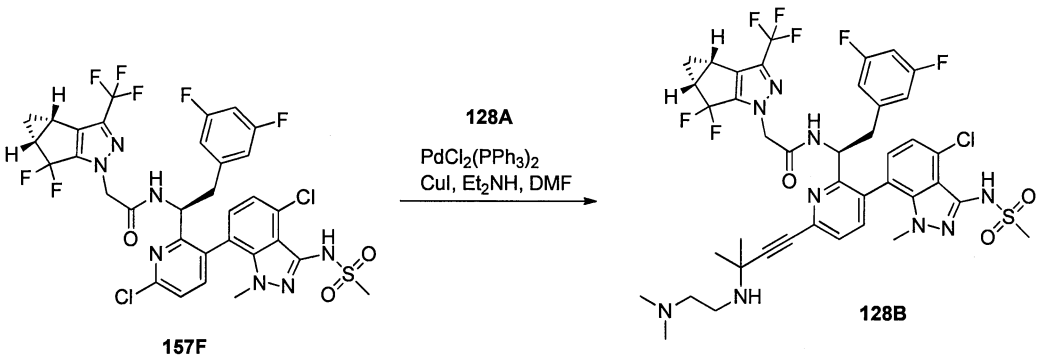
Tổng hợp N-((S)-1-(6-(3-amino-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (127):

Hợp chất nêu trong đề mục (127) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 142 của Ví dụ 142 sử dụng 2-metylbut-3-yn-2-amin. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,79 (t), 7,79 (d), 7,76 (d), 7,64 (d), 7,61 (d), 7,22 – 7,15 (m), 7,08 (d), 6,82 – 6,75 (m), 6,70 – 6,63 (m), 6,45 – 6,40 (m), 6,40 – 6,35 (m), 5,30 – 5,21 (m), 5,04 – 4,95 (m), 4,78 (s), 4,75 (d), 3,32 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,20 – 3,13 (m), 3,06 – 2,95 (m), 2,94 (s), 2,50 (ddt), 1,82 (s), 1,82 (s), 1,48 – 1,28 (m), 1,14 (dd), 1,09 – 1,00 (m). MS (*m/z*) 838,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 128.



128A



Tổng hợp N1,N1-dimetyl-N2-(2-metylbut-3-yn-2-yl)etan-1,2-diamin (128A):

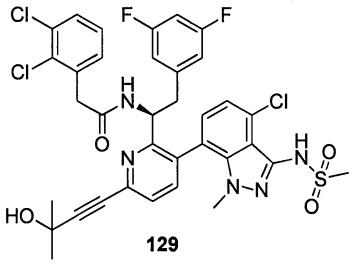
Argon được sục qua dung dịch chứa 2-metylbut-3-yn-2-yl axetat (15,96 mg, 126,5 µmol), đồng clorua (0,75 mg, 7,59 µmol), trietylamin (17,63 µl, 126,5 µmol), và N,N-dimetyletylendiamin (20,73 µl, 189,74 µmol) trong DMF (0,2 ml). Phản ứng được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 110°C trong 5 phút. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được đưa vào phản ứng tiếp theo.

Tổng hợp N-((S)-1-(6-(3-amino-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (128B):

Bổ sung hợp chất 157F (20 mg, 25,3 µmol) trong DMF (0,2 mL), CuI (1 mg, 5,06 µmol), và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3,55 mg, 5,06 µmol) vào phản ứng. Argon được sục qua phản ứng và dietylamin (39 µl, 379 µmol) được bổ sung. Phản ứng được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng trong 15 phút ở nhiệt độ 125°C. Amin dư được loại bỏ trong chân không và sản phẩm được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm nêu trong đề mục 128B dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,76 (t), 7,76 (d), 7,73 (d), 7,64 (d), 7,61 (d), 7,21 – 7,16 (m), 7,07 (d), 6,82 – 6,74 (m), 6,69 – 6,62 (m), 6,45 – 6,40 (m), 6,37 (ddd), 5,30 – 5,24 (m), 4,99 (dd), 4,78 (s), 4,76 (d), 3,60 – 3,48 (m), 3,32 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,18 –

3,11 (m), 3,01 (s), 2,97 (s), 2,58 – 2,42 (m), 1,77 (s), 1,48 – 1,37 (m), 1,13 (tt), 1,10 – 1,03 (m). MS (*m/z*) 908,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 129.

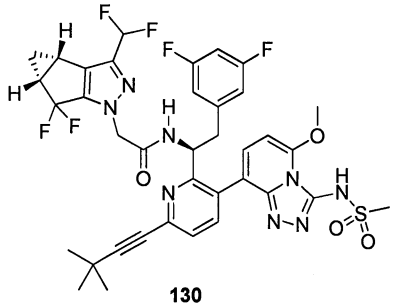


129

Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(2,3-diclophenyl)axetamit (129):

Hợp chất nêu trong đề mục (129) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được nêu trong quy trình tổng hợp 10A trong Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 19F và axit 2-(2,3-diclophenyl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,70 (dd), 7,53 (dd), 7,44 (dd), 7,39 (dd), 7,28 – 7,05 (m), 6,80 – 6,69 (m), 6,68 – 6,61 (m), 6,60 (d), 6,48 – 6,36 (m), 5,35 – 5,20 (m), 5,06 – 4,92 (m), 3,67 (s), 3,62 (s), 3,22 (s), 3,20 – 3,11 (m), 3,07 (s), 3,00 (dd), 1,64 (s). MS (*m/z*) 762,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 130.

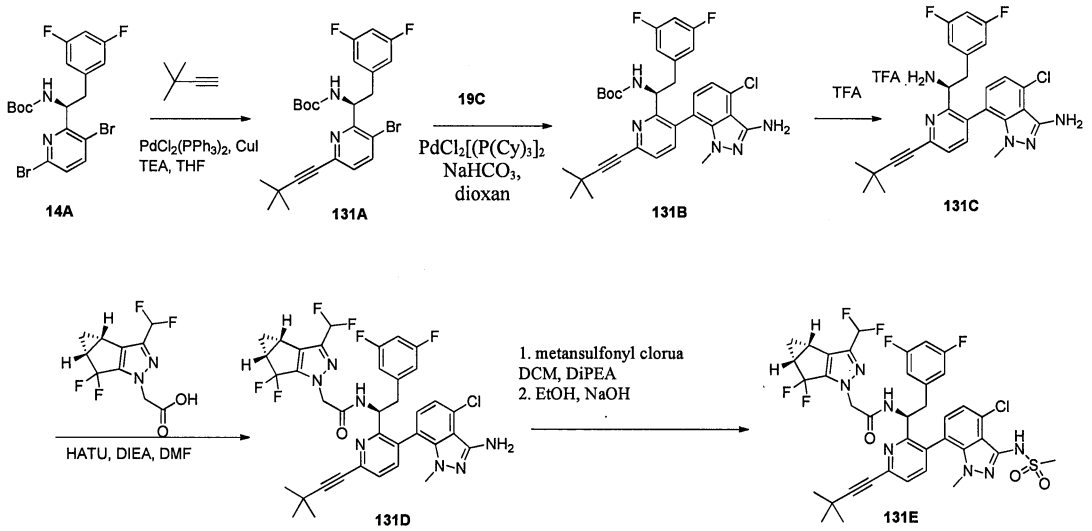


130

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3,3-dimetylbut-1-yn-1-yl)-3-(5-metoxy-3-(metylsulfonamido)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (130):

Bổ sung trietylamin (37 µL, 0,2 mmol) vào hợp chất 115C (15 mg, 0,2 mmol) đã được hòa tan trong 0,5mL metylen clorua, sau đó bổ sung metansulfonyl clorua (8 µL, 0,1 mmol). Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phản ứng được pha loãng với metylen clorua và nước. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô. Phần cặn được hòa tan trong 1mL metanol và bổ sung 0,1mL dung dịch nước NaOH nồng độ 15 % vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C qua đêm sau đó là khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 7 giờ. Dung môi được loại bỏ và phần cặn được tinh chế bằng RP-HPLC để thu được hợp chất nêu trong đề mục 130. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,68 (d), 7,43 (d), 7,22 – 7,11 (m), 6,70 (t), 6,63 (t), 6,53 – 6,43 (m), 6,27 (d), 5,28 (t), 4,71 (s), 4,12 (s), 3,26 – 2,89 (m), 3,18 (s), 2,52 – 2,40 (m), 1,40 – 1,31 (m), 1,39 (s), 1,09 – 1,00 (m). MS (*m/z*): 801,65 $[M+H]^+$.

Ví dụ 131.



Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-brom-6-(3,3-dimetylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (131A):

Hợp chất nêu trong đề mục (131A) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4F của Ví dụ 4 sử dụng hợp chất 14A và 3,3-dimetylbut-1-yn. MS (*m/z*) 494,92 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(3-amino-4-clo-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3,3-dimetylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (131B):

Hợp chất nêu trong đề mục (131B) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19E của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 131A và hợp chất 19C. MS (*m/z*) 594,44 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3,3-dimetylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-amin (131C):

Hợp chất nêu trong đề mục (131C) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 105C của Ví dụ 105 sử dụng hợp chất 131B. MS (*m/z*) 494,26 $[M+H]^+$.

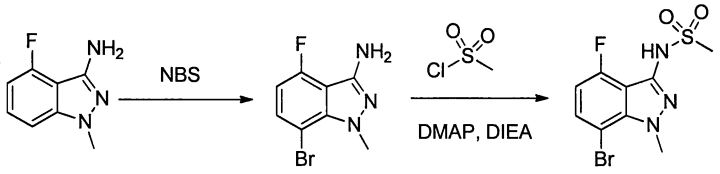
Tổng hợp N-((S)-1-(3-(3-amino-4-clo-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3,3-dimetylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (131D):

Hợp chất nêu trong đề mục 131D được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 37E của Ví dụ 37 sử dụng axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic và hợp chất 131C. MS (*m/z*) 740,35 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3,3-dimetylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (131E):

Hợp chất nêu trong đề mục (131E) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19D của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 131D. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,67 – 7,63 (m), 7,49 – 7,44 (m), 7,17 (d), 7,06 (d), 6,90 – 6,47 (m), 6,79 (t), 6,47 – 6,20 (m), 5,33-5,23 (m), 4,95 (t), 4,79 – 4,49 (m), 3,33 (s), 3,24 (d), 3,13 (dd), 3,05 – 2,83 (m), 3,00 (s), 2,58 – 2,14 (m), 1,43-1,31 (m), 1,41 (s), 1,13 – 0,93 (m). MS (m/z): 818,15 $[M+H]^+$.

Ví dụ 132.

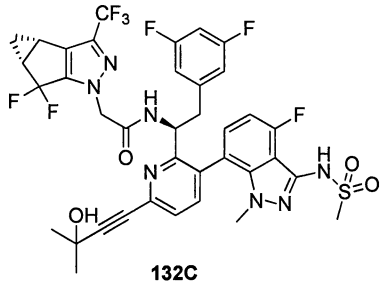


Tổng hợp 7-brom-4-flo-1-metyl-1H-indazol-3-amin (132A):

Dung dịch chứa 4-flo-1-metyl-1H-indazol-3-amin (4,3 g, 26 mmol) trong axit sulfuric đặc (26 ml) được làm lạnh xuống 0°C sau đó được xử lý trong ba phần bằng N-bromsucxinimit (4,64 g, 26 mmol). Phản ứng được để từ từ đạt đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 15 giờ. Phản ứng được làm dừng cẩn thận bằng nước, được lọc, và phần dịch lọc được trung hòa. Sau đó, dung dịch đã được trung hòa được chiết bằng etyl axetat, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 246,1[M+H]$^+$.

Tổng hợp N-(7-brom-4-flo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (132B):

Hợp chất nêu trong đề mục được điều chế tương tự như hợp chất 108B của Ví dụ 108 bắt đầu từ hợp chất 132A. MS (*m/z*) 320,3 [M-H]$^-$.

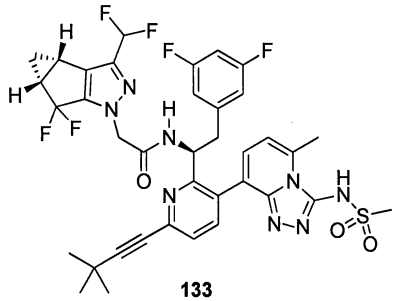


Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(3-(4-flo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (132C):

Hợp chất nêu trong đề mục (132C) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 117F của Ví dụ 117 sử dụng hợp chất 132B, 117B và axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,80 – 8,75 (m), 7,70 (d), 7,65 – 7,59 (m), 7,52 (d), 7,35 –

7,30 (m), 7,22 – 7,17 (m), 7,11 – 7,06 (m), 6,75 – 6,70 (m), 6,49 – 6,44 (m), 6,23 – 6,16 (m), 5,52 – 5,47 (m),5,00-4,95 (m), 4,86 (d), 3,26 (t), 3,02 – 2,97 (m), 2,52 – 2,47 (m), 1,63 (s), 1,45 – 1,36 (m), 1,33 – 1,27 (m), 1,15 – 1,10 (m). MS (*m/z*) 822,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 133.

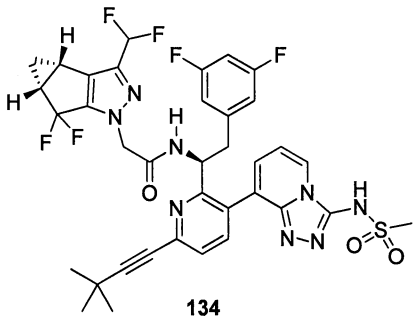


133

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3,3-dimetylbut-1-yn-1-yl)-3-(5-metyl-3-(metylsulfonamido)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (133):

Hợp chất nêu trong đề mục (133) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19D của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 116A. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4): δ 7,66 (d), 7,41 (dd), 7,02 – 6,90 (m), 6,71 (t), 6,63 (t), 6,56 – 6,37 (m), 5,41-5,23 (m), 4,74 (d), 3,23 – 2,75 (m), 3,06 (s), 2,92 (s), 2,46 (ddd), 1,45 – 1,32 (m), 1,39 (s), 1,11 – 1,01 (m). MS (*m/z*): 785,31 $[M+H]^+$.

Ví dụ 134.

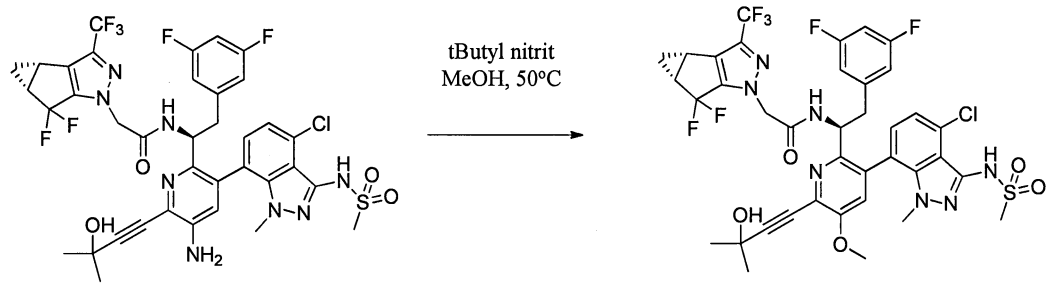


134

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3,3-dimetylbut-1-yn-1-yl)-3-(3-(metylsulfonamido)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (134):

Hợp chất nêu trong đề mục (134) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19D của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 116B. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,69 (d), 8,04 (dd), 7,71 (d), 7,43 (d), 7,21-7,12 (m), 6,91 (t), 6,70 (t), 6,62 (t), 6,50-6,41 (m), 5,41-5,26 (m), 4,74 (s), 3,25 – 3,10 (m), 3,06 (s), 2,55 – 2,36 (m), 1,43-1,21 (m), 1,40 (s), 1,14-0,96 (m). MS (*m/z*): 771,12 $[M+H]^+$.

Ví dụ 135.



135A **135B**

Tổng hợp N-((S)-1-(5-amino-3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (135A):

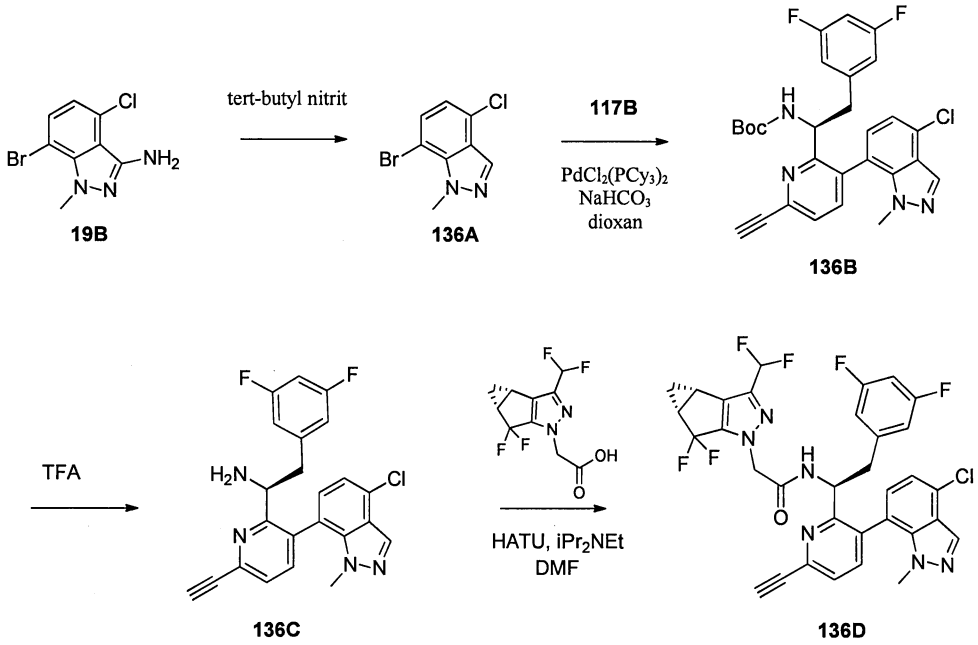
Hợp chất nêu trong đề mục (135A) có thể được điều chế tương tự với phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 139A của Ví dụ 139 sử dụng axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic và hợp chất 182H. MS (m/z): 853,26 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-5-metoxypyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (135B):

Bổ sung t-butyl nitrit (15 mg, 0,15 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 135A (25 mg, 0,029 mmol) trong MeOH (1 mL). Dung dịch thu được được đun nóng ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,73 (dd), 7,69

(dd), 7,53 (dd), 7,34 (d), 7,22 – 7,10 (m), 7,05 (dd), 6,76 (t), 6,52 – 6,23 (m), 4,82 – 4,67 (m), 3,87 (d), 3,37 (s), 3,24 (d), 3,17 – 3,04 (m), 2,97 (q), 2,49 (s), 1,71 – 1,55 (m), 1,49 – 1,31 (m), 1,07 (s).MS (*m/z*) 868,24 $[M+H]^+$.

Ví dụ 136.



Tổng hợp 7-brom-4-clo-1-metyl-1H-indazol (136A):

Hợp chất 19B (150 mg, 0,58 mmol) được hòa tan trong Me-THF và được xử lý bằng tert-butyl nitrit (0,21 ml, 1,73 mmol). Phản ứng được đun nóng đến 75°C trong 2 giờ. Phản ứng được pha loãng với EtOAc và nước NaCl bão hòa. Các chất hữu cơ được tách, được làm khô, và được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (136A). MS (*m/z*) 247,0 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(4-clo-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-etynylpyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (136B):

Trong lọ vi sóng, axit (S)-(2-(1-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)boronic (117B, 35 mg, 0,08 mmol) được kết hợp với 7-brom-4-clo-1-metyl-1H-indazol (136A, 19 mg, 0,08 mmol), $PdCl_2(PCy_3)_2$ (6 mg), và $NaHCO_3$ (228 µl dung dịch nước 1 M) trong dioxan (1 ml). Argon được sục vào dung dịch phản ứng trong 5 phút. Phản ứng được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 155°C trong 15 phút. Sau khi làm

nguội xuống nhiệt độ môi trường, phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước. Các chất hữu cơ được tách, được làm khô, và được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (136B). MS (*m/z*) 523,2 $[M+H]^+$.

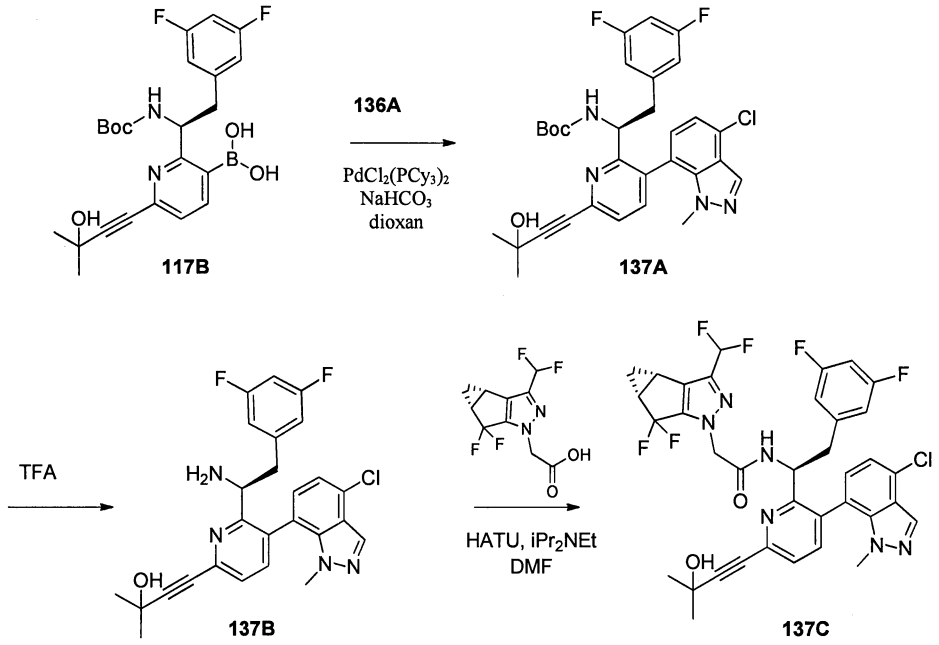
Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-etynylpyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (136C):

Hợp chất nêu trong đề mục (136C) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19F của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 136B. MS (*m/z*): 423,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-etynylpyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (136D):

Hợp chất nêu trong đề mục (136D) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 10A của Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 136C và axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (d), 8,23 (s), 7,87 (t), 7,66 (dd), 7,43 (d), 7,29 (d), 7,07 – 6,99 (m), 6,98 – 6,96 (m), 6,94 (t), 5,25 – 5,11 (m), 4,90 – 4,62 (m), 3,27 – 2,97 (m), 2,61 – 2,49 (m), 1,44 – 1,30 (m), 0,95 – 0,84 (m). MS (*m/z*): 669,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 137.



Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(4-clo-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-etynylpyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (137A):

Trong lọ vi sóng, axit (S)-(2-(1-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)boronic (117B, 35 mg, 0,08 mmol) được kết hợp với 7-brom-4-clo-1-metyl-1H-indazol (136A, 19 mg, 0,08 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (5 mg), và K_2CO_3 (95 µl dung dịch nước 2 M) trong dioxan (1 ml). Argon được sục vào dung dịch phản ứng trong 5 phút. Phản ứng được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 115°C trong 15 phút. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ môi trường, phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước. Các chất hữu cơ được tách, được làm khô, và được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. MS (*m/z*) 581,0 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-4-(6-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-5-(4-clo-1-metyl-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-metylbut-3-yn-2-ol (137B):

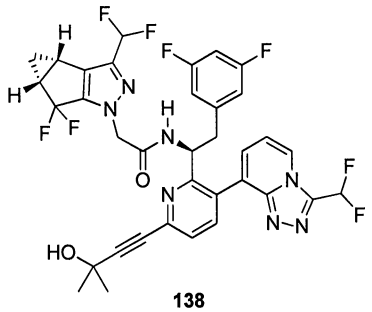
Hợp chất nêu trong đề mục (137B) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19F của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 137A. MS (*m/z*): 481,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-

(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (137C):

Hợp chất nêu trong đề mục (137C) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 10A của Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 137B và axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,75 – 8,70 (m), 8,70 – 8,62 (m), 8,10 – 8,05 (m), 7,69 (dd), 7,53 (dd), 7,18 (s), 7,08 (d), 6,89 – 6,52 (m), 6,42 (d), 6,39 – 6,30 (m), 5,31 – 5,20 (m), 5,04 – 4,91 (m), 4,70 (d), 3,48 (t), 3,40 (s), 3,19 – 3,07 (m), 3,04 (s), 2,96 (dd), 2,54 – 2,38 (m), 1,64 (d), 1,44 – 1,27 (m), 1,14 – 0,96 (m). MS (*m/z*): 727,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 138.

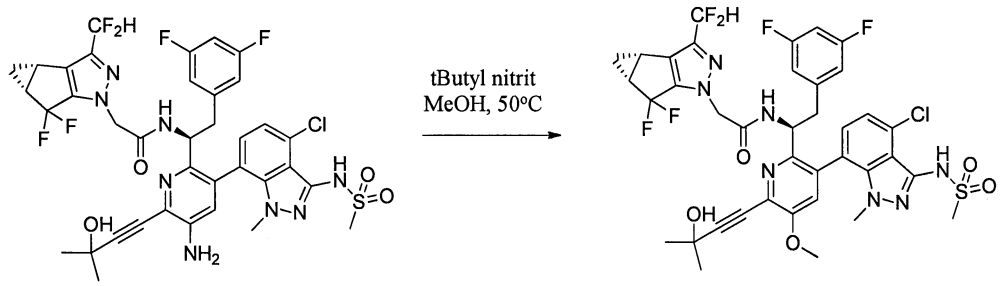


138

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-1-(3-(3-(diflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)axetamit (138):

Hợp chất nêu trong đề mục (138) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 106E của Ví dụ 106 sử dụng hợp chất 117B và 8-brom-5-clo-3-(diflometyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,61 (dd), 7,78 (dd), 7,55 (d), 7,48 (t), 7,46 – 7,37 (m), 7,33 – 7,18 (m), 6,83 – 6,74 (m), 6,67 (t), 6,62 – 6,47 (m), 6,46 – 6,35 (m), 5,38 – 5,03 (m), 4,75 – 4,57 (m), 3,26 – 3,17 (m), 3,17 – 2,98 (m), 2,44 (ddd), 1,61 (d), 1,42-1,30 (m), 1,06 – 0,96 (m, 1H). MS (*m/z*): 730,22 $[M+H]^+$.

Ví dụ 139.



139A 139B

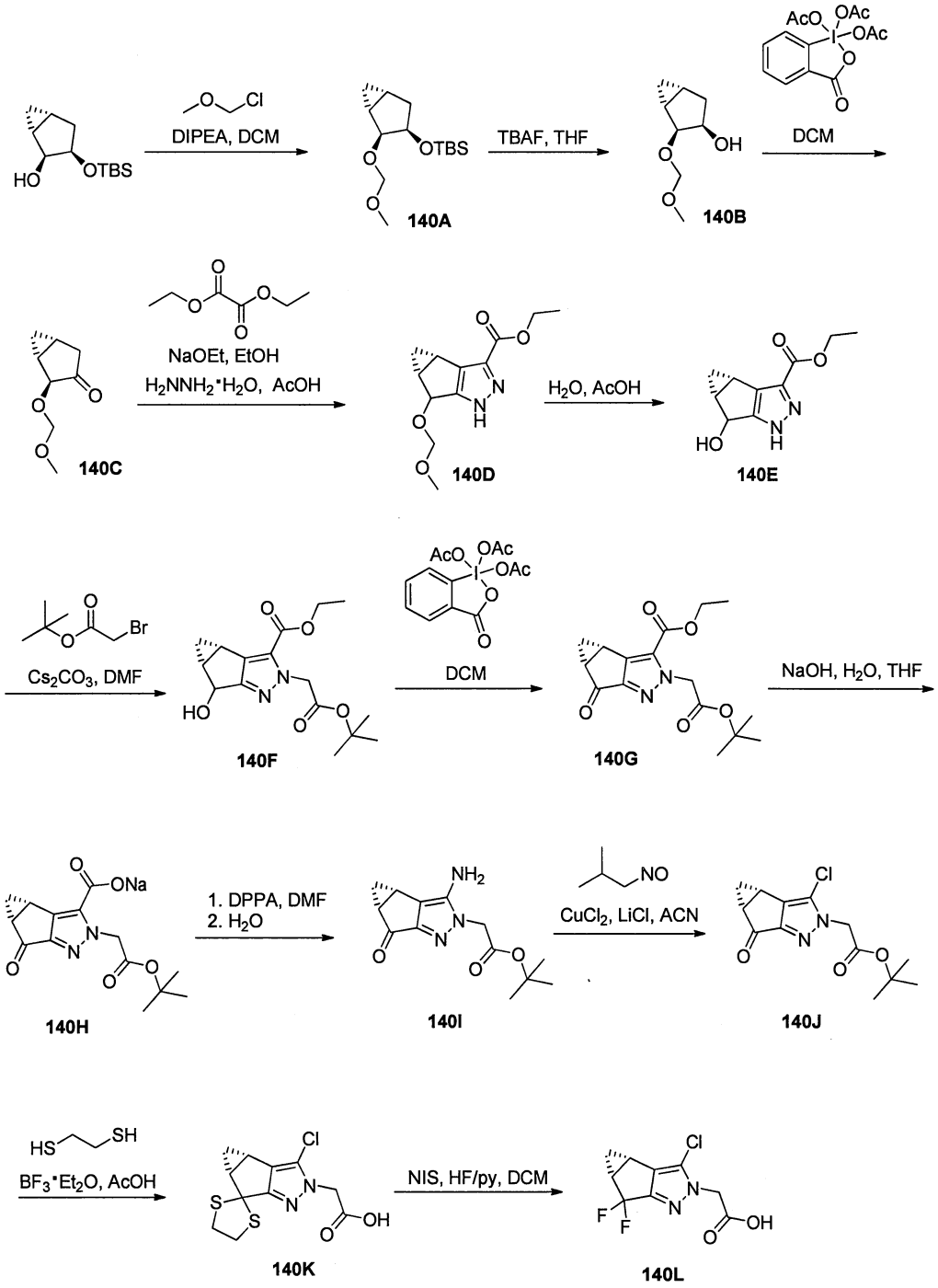
Tổng hợp N-((S)-1-(5-amino-3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (139A):

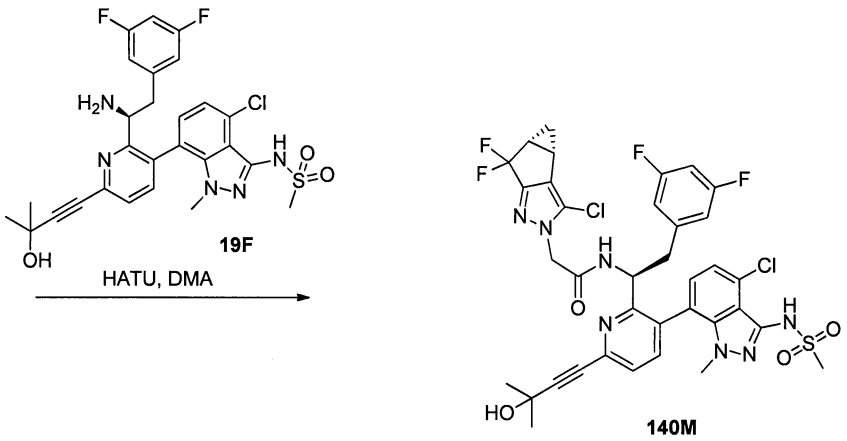
Hợp chất nêu trong đề mục (139A) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19G của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 182H. MS (m/z): 835,67 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-5-metoxypyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (139B):

Hợp chất nêu trong đề mục (139B) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 135A của Ví dụ 135 sử dụng hợp chất 139A. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,62 (t), 7,75 – 7,47 (m), 7,34 (d), 7,21 – 6,96 (m), 6,90 – 6,64 (m), 6,53 – 6,21 (m), 4,78 – 4,60 (m), 3,86 (d), 3,36 (s), 3,24 (d), 3,15 – 3,07 (m), 3,01 – 2,90 (m), 2,61 – 2,35 (m), 1,64 (d), 1,37 (q), 1,28 (d), 1,03 (d).MS (*m/z*) 850,52 $[M+H]^+$.

Ví dụ 140.


DIPEA, DCM
TBAF, THF
DCM
140A
140B
NaOEt, EtOH
$H_2NNH_2 \cdot H_2O$, AcOH
H_2O, AcOH
140C
140D
140E
Cs_2CO_3, DMF
DCM
NaOH, H_2O, THF
140F
140G
1. DPPA, DMF
2. H_2O
$CuCl_2$, LiCl, ACN
140H
140I
140J
$BF_3 \cdot Et_2O$, AcOH
NIS, HF/py, DCM
140K
140L



Tổng hợp tert-butyl(((1R,2S,3R,5R)-2-(metoxymetoxy)bixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)oxy)dimetylsilan (140A):

Bổ sung clometyl metyl ete (14,6 ml, 182,4 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa (1R,2S,3R,5R)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)bixyclo[3,1,0]hexan-2-ol (10,4 g, 45,6 mmol, quy trình tổng hợp được báo cáo trước đây trong JACS, 2007, 129, 4456-4462), DIPEA (31,7 ml, 182,4 mmol), và DMAP (556 mg, 4,56 mmol) trong diclometan (90 mL). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Dung dịch thu được được cô trong chân không và được chiết hai lần bằng EtOAc và nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 4,09 – 3,99 (m, 1H), 2,50 – 2,38 (m, 1H), 2,05 – 1,96 (m, 2H), 1,84 – 1,76 (m, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,31 – 1,14 (m, 2H), 1,06 – 0,99 (m, 1H), 0,95 – 0,81 (m, 10H), 0,07 (dd, 6H).

Tổng hợp (1R,2S,3R,5R)-2-(metoxymetoxy)bixyclo[3,1,0]hexan-3-ol (140B):

Bổ sung tetrabutylamoni florua 1M trong THF (64 mL) vào dung dịch thô chứa tert-butyl(((1R,2S,3R,5R)-2-(metoxymetoxy)bixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)oxy)dimetylsilan (140A) (12,4g) trong THF (100 ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, hỗn hợp được cô một phần trong chân không, và được chiết hai lần bằng EtOAc và nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô trong chân không. Hỗn hợp thu được được tạo huyền phù nhão trong EtOAc 25% và hexan, chất rắn được lọc, và phần dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 4,85 – 4,73 (m, 2H), 4,01 – 3,92 (m, 1H), 3,87 – 3,74 (m, 1H),

3,47 – 3,41 (m, 3H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,73 – 1,61 (m, 1H), 1,52 – 1,35 (m, 2H), 0,53 – 0,42 (m, 1H), 0,19 – 0,11 (m, 1H).

Tổng hợp (1R,2S,5R)-2-(metoxymetoxy)bixyclo[3,1,0]hexan-3-on (140C):

Bổ sung từng phần Dess-Martin periodinan (17,1 g, 40,37 mmol) ở nhiệt độ -15°C vào hỗn hợp chứa (1R,2S,3R,5R)-2-(metoxymetoxy)bixyclo[3,1,0]hexan-3-ol (140B) (5,8 g, 36,7 mmol) và $NaHCO_3$ (4,62 g, 55,1 mmol) trong diclometan (75 ml). Hỗn hợp được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ. Khi hoàn thành, phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và nước $NaHCO_3$ nồng độ 1M (150 ml) được bổ sung. Dung dịch được khuấy cho đến khi ngừng thoát khí, và lớp hữu cơ được tách. Lớp chứa nước được chiết ngược hai lần bằng diclometan, lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô trong chân không. Hỗn hợp thu được được tạo huyền phù nhão trong Et_2O 25% và hexan, chất rắn được lọc, và phần dịch lọc được cô trong chân không sau đó, được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 4,89 – 4,62 (m, 2H), 3,66 (s, 1H), 3,45 – 3,35 (m, 3H), 2,81 – 2,69 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,73 – 1,54 (m, 2H), 1,03 – 0,92 (m, 1H), -0,00 – -0,11 (m, 1H).

Tổng hợp (3bS,4aR)-etyl 5-(metoxymetoxy)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-carboxylat (140D):

Bổ sung dung dịch chứa NaOEt 21% trong EtOH (11,0 ml, 29,6 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa (1R,2S,5R)-2-(metoxymetoxy)bixyclo[3,1,0]hexan-3-on (140C) (4,4 g, 28,2 mmol) trong etanol (28 ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, dietyl oxalat (4,02 ml, 29,6 mmol) được bổ sung, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 45 phút. Khi hoàn thành, hỗn hợp được cô trong chân không, được hòa tan trong axit axetic (15 ml) và nước (2 ml), và hydrazin hydrat (2,82 g, 56,4 mmol) được bổ sung từ từ ở nhiệt độ 0°C. Phản ứng được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 10 phút. Hỗn hợp được cô trong chân không và được chiết hai lần bằng 2-metyltetrahydrofuran và nước. Lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được cô, và được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 252,84 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (3bS,4aR)-etyl 5-hydroxy-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-carboxylat (140E):

Dung dịch chứa (3bS,4aR)-etyl 5-(metoxymetoxy)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-carboxylat (140D) (1,2 g, 4,76 mmol) trong AcOH:H_2O theo tỷ lệ 1:1 (5 ml) được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 130°C trong 10 phút. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không và được chiết ba lần bằng EtOAc và nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế một phần bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng etyl axetat và hexan. MS (*m/z*) 208,98 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (3bS,4aR)-etyl 2-(2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)-5-hydroxy-3b,4,4a,5-tetrahydro-2H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-carboxylat (140F):

Bổ sung xesi cacbonat (2,32 g, 7,14 mmol) sau đó là tert-butyl bromaxetat (0,70 ml, 4,76 mmol) vào dung dịch chứa (3bS,4aR)-etyl 5-hydroxy-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-carboxylat (140E) (990 mg) trong DMF (10 ml). Sau khi đun nóng phản ứng ở nhiệt độ 45°C trong 1 giờ, hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 322,83 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (3bS,4aR)-etyl 2-(2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahydro-2H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-carboxylat (140G):

Bổ sung Dess Martin periodinan (0,34 g, 0,91 mmol) vào dung dịch chứa (3bS,4aR)-etyl 2-(2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)-5-hydroxy-3b,4,4a,5-tetrahydro-2H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-carboxylat (140F) (0,27 g, 0,83 mmol) trong DCM (10 ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, hỗn hợp được nạp chất rắn lên trên silicagel và được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 320,74 $[M+H]^+$.

Tổng hợp natri (3bS,4aR)-2-(2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahydro-2H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-carboxylat (140H):

Bổ sung nước NaOH nồng độ 0,25M (1,87 ml) vào dung dịch chứa (3bS,4aR)-etyl 2-(2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahydro-2H-xyclopropa

[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-carboxylat (140G) (0,22 g, 0,69 mmol) trong THF (2 ml). Phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 60°C trong 1,5 giờ. Khi hoàn thành, phản ứng được cô trong chân không, và được làm khô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 291,04 $[M-H]^-$.

Tổng hợp tert-butyl 2-((3bS,4aR)-3-amino-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahydro-2H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-2-yl)axetat (140I):

Hợp chất nêu trong đề mục (140I) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất (148B) của Ví dụ 148 sử dụng natri (3bS,4aR)-2-(2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahydro-2H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-carboxylat (140H). MS (*m/z*) 263,86 $[M+H]^+$.

Tổng hợp tert-butyl 2-((3bS,4aR)-3-clo-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahydro-2H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-2-yl)axetat (140J):

Hợp chất nêu trong đề mục (140J) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất (149) của Ví dụ 149 sử dụng tert-butyl 2-((3bS,4aR)-3-amino-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahydro-2H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-2-yl)axetat (140I). MS (*m/z*) 282,73 $[M+H]^+$.

Tổng hợp axit 2-((3bS,4aR)-3-clo-4,4a-dihydrospiro[xyclopropa [3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-5,2'-[1,3]dithiolan]-2(3bH)-yl)axetic (140K):

Bổ sung bo triflorua dietyl eteat (20,7 µl, 0,17 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 2-((3bS,4aR)-3-clo-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahydro-2H-xyclopropa[3,4]xyclopenta [1,2-c]pyrazol-2-yl)axetat (140J) (19 mg, 0,07 mmol), 1,2-etandithiol (11,3 µl, 0,13 mmol), và axit axetic (19,2 µl, 0,34 mmol) trong diclometan (400 µl). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, hỗn hợp được nạp khô lên trên silic oxit và được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng sản phẩm được tinh chế một phần. MS (*m/z*) 302,93 $[M+H]^+$.

Tổng hợp axit 2-((3bS,4aR)-3-clo-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-2H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-2-yl)axetic (140L):

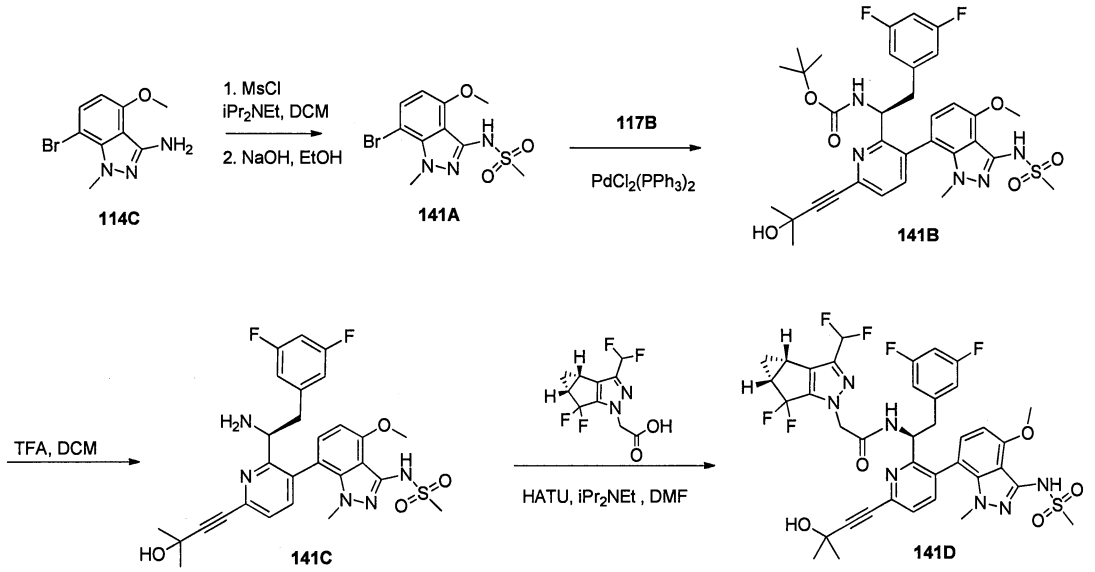
Bổ sung từng giọt HF 70% trong pyridin (0,10 ml) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch chứa N-iodosucxinimit (27,9 mg, 0,12 mmol) trong diclometan (0,10 ml). Sau khi khuấy trong 15 phút, huyền phù chứa hợp chất 140K (15 mg, 0,05 mmol) trong

diclometan (0,10 ml) được bổ sung và phản ứng được làm ấm dần dần đến 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng 2-metyltetrahydrofuran và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng TLC điều chế rửa giải để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 249,05 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-clo-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-2H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-2-yl)axetamit (140M):

Hợp chất nêu trong đề mục (140M) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất (33F) của Ví dụ 33 sử dụng hợp chất 19F và axit 2-((3bS,4aR)-3-clo-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-2H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-2-yl)axetic (140L). ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,75 (t), 7,71 (dd), 7,54 (dd), 7,27 – 7,15 (m), 7,10 (d), 6,81 – 6,72 (m), 6,69 – 6,59 (m), 6,50 (d), 6,46 – 6,36 (m), 5,30 – 5,21 (m), 5,05 – 4,95 (m), 4,81 (s), 4,77 (s), 3,35 (s), 3,26 (s), 3,28 – 3,21 (m), 3,23 (s), 3,19 – 3,12 (m), 3,03 (s), 3,04 – 2,97 (m), 2,45 – 2,32 (m), 1,94 (s), 1,64 (s), 1,64 (s), 1,42 – 1,25 (m), 1,01 – 0,96 (m), 0,96 – 0,92 (m). MS (*m/z*) 804,14$[M+H]^+$.

Ví dụ 141.



Tổng hợp N-(7-brom-4-metoxy-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (141A):

Hợp chất nêu trong đề mục (141A) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19D của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 114C. MS (m/z) 334,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(4-metoxy-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)carbamat (141B):

Trong lọ vi sóng, (hợp chất 117B, 30 mg, 0,07 mmol) được kết hợp với (hợp chất 141A, 65 mg, 0,2 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (5 mg, 0,007 mmol), và K_2CO_3 (0,2mL dung dịch nước 2 M) trong dioxan (1,5 ml) và DMF (0,1 ml). Nitơ được sục vào dung dịch phản ứng trong 5 phút. Phản ứng được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 15 phút. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ môi trường, phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước muối. Các chất hữu cơ được tách, được làm khô, và được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. MS (m/z) 670,3 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-4-metoxy-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (141C):

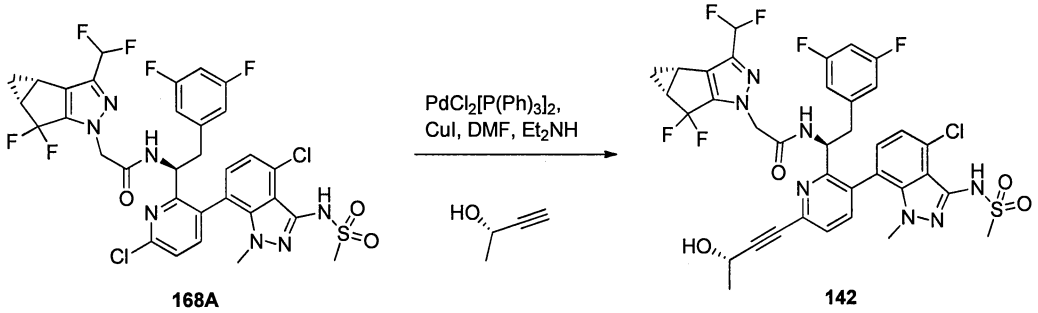
Hợp chất nêu trong đề mục (141C) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19F của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 141B. MS (m/z) 570,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-2-(3,5-diflophenyl)-1-(6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(4-metoxy-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (141D):

Hợp chất nêu trong đề mục (141D) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 10A của Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 141C và axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-

tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (Cloroform-*d*) δ: 7,91 – 7,84 (m), 7,64 (dd), 7,54 – 7,42 (m), 7,34 – 7,28 (m), 6,70 (t), 6,68 – 6,61 (m), 6,55 – 6,53 (m), 6,52 – 6,44 (m), 6,30 – 6,24 (m), 6,24 – 6,15 (m), 5,74 – 5,66 (m), 5,12 – 5,01 (m), 4,78 (d), 4,71 (d), 4,03 (s), 3,99 (s), 3,39 (d), 3,25 (s), 3,07 (s), 3,06 – 2,91 (m), 2,81 – 2,54 (m), 2,54 – 2,36 (m), 1,71 (s), 1,41 (dd), 1,30 – 1,22 (m), 1,22 – 1,10 (m). MS (*m/z*) 816,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 142.

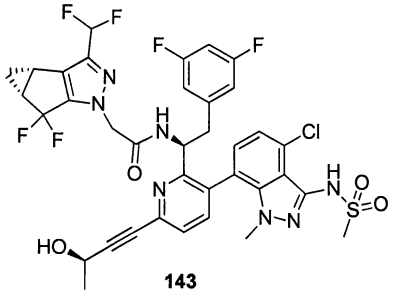


168A 142

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-((S)-3-hydroxybut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (142):

Bổ sung (S)-but-3-yn-2-ol (0,012 mL, 0,13 mmol), $PdCl_2[P(Ph)_3]_2$ (1,9 mg, 0,003 mmol), và dietylamin (0,02 mL, 0,27 mmol) vào lọ phản ứng chứa hợp chất 168A (20 mg, 0,027 mmol) trong DMF (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được sục khí argon trong 5 phút sau đó được bít kín và được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng đến nhiệt độ 125°C trong 20 phút. Trong khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được lọc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo, để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 142 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, cd_3od) 1H NMR (400 MHz, cd3od) δ 8,62 (dd), 7,70 (dd), 7,54 (dd), 7,16 (s), 7,07 (d), 6,88 – 6,52 (m), 6,44 – 6,33 (m),5,31-5,23 (m), 5,02 – 4,92 (m), 4,82 – 4,64 (m), 3,33 (s), 3,24 (d), 3,18 – 3,08 (m), 3,04 – 2,91 (m), 2,53 – 2,39 (m), 1,57 (dd), 1,42 – 1,32 (m), 1,11 –1,08 (m), 1,07- 0,99 (m). MS (*m/z*) 806,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 143.

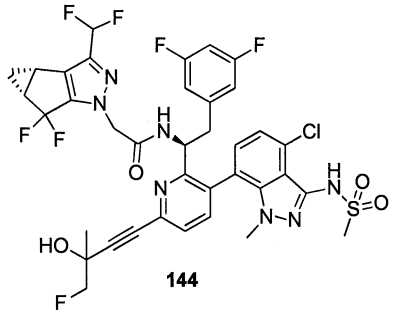


143

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-((R)-3-hydroxybut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (143):

Hợp chất nêu trong đề mục (143) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 142 của Ví dụ 142 sử dụng (R)-but-3-yn-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,63 (dd), 7,70 (dd), 7,54 (dd), 7,16 (s), 7,06 (d), 6,88 – 6,52 (m), 6,44 – 6,33 (m),5,30-5,25 (m), 5,02 – 4,92 (m), 4,83 – 4,64 (m), 3,33 (s), 3,24 (d), 3,18 – 3,08 (m), 3,04 – 2,91 (m), 2,50 – 2,39 (m), 1,57 (dd), 1,38 (m), 1,05 (s), 1,03 (s). MS (*m/z*) 806,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 144.



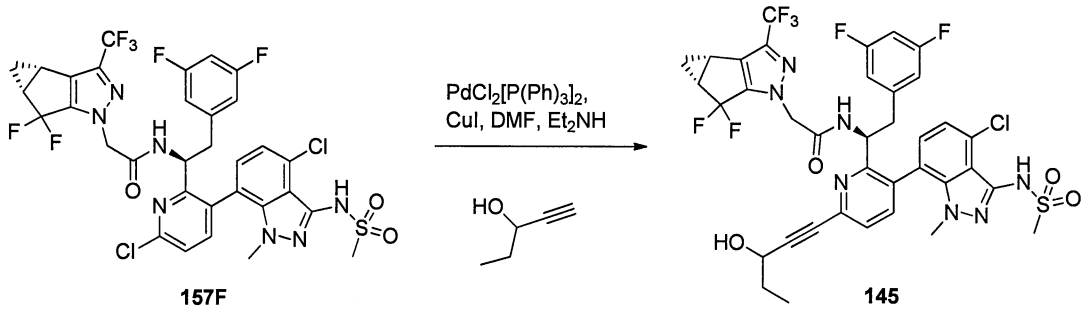
144

Tổng hợp N-((1S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(4-flo-3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (144):

Hợp chất nêu trong đề mục (144) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 142 của Ví dụ 142 sử dụng 1-flo-2-metylbut-3-yn-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,69 (t), 7,71 (dd), 7,56 (dd), 7,17 (s), 7,07 (d), 6,87 – 6,52 (m), 6,44 – 6,34 (m), 5,33 – 5,23

(m), 5,03 – 4,94 (m), 4,78 – 4,63 (m), 4,50 (d), 4,38 (d), 3,24 (d), 3,19 – 3,08 (m), 3,05 – 2,92 (m), 2,44 (ddd), 1,63 (dd), 1,39 (dd), 1,08 (s), 1,02 (s). MS (*m/z*) 839,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 145.

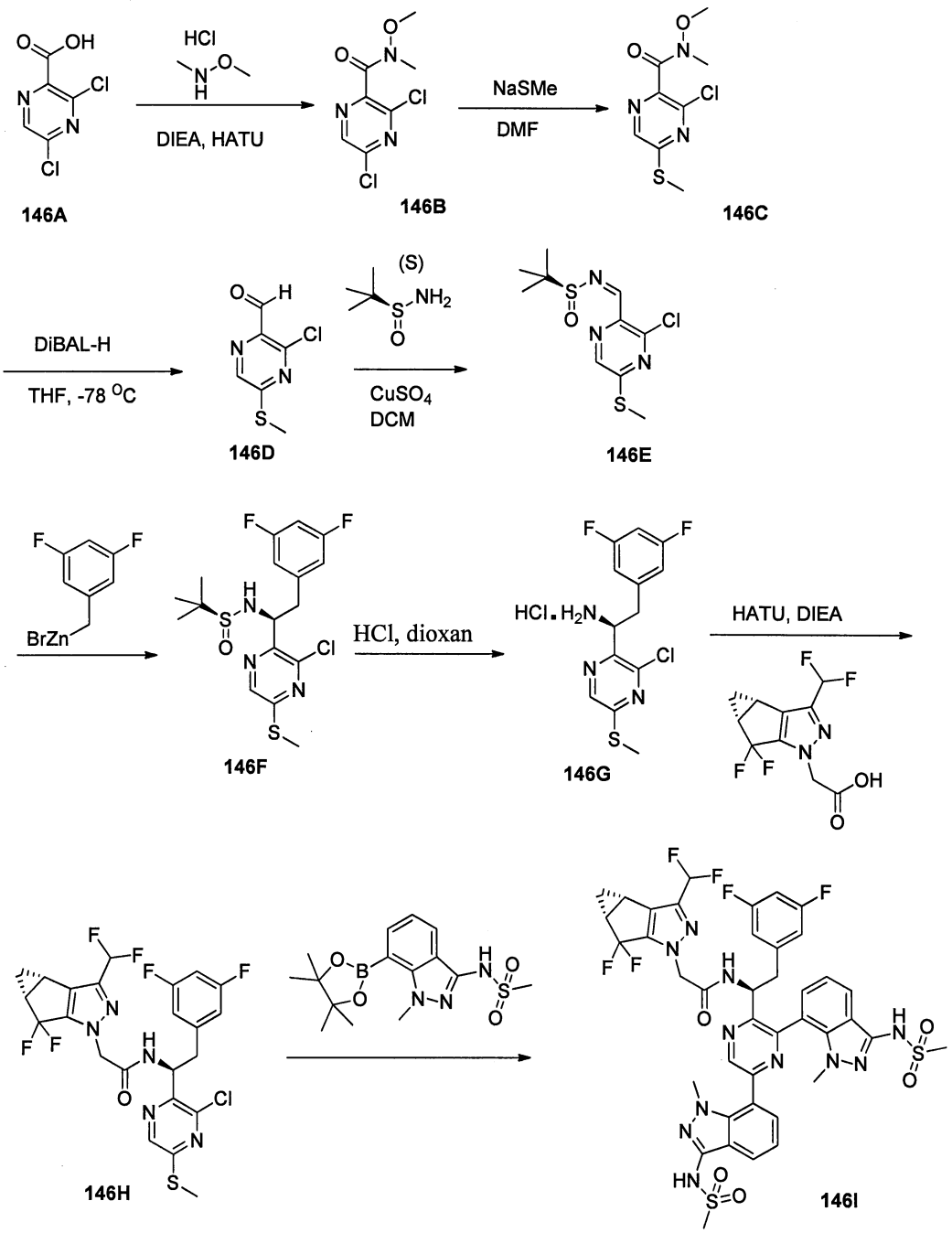


157F 145

Tổng hợp N-((1S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxypent-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (145):

Bổ sung pent-1-yn-3-ol (0,011 g, 0,13 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,7 mg, 0,003 mmol), và dietylamin (0,02 mL, 0,25 mmol) vào lọ phản ứng chứa hợp chất 157F (20 mg, 0,025 mmol) trong DMF (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được sục khí argon trong 5 phút sau đó được bít kín và được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng đến 125°C trong 20 phút. Trong khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được lọc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo hợp chất nêu trong đề mục 145 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,72 (dd), 7,70 (dd), 7,54 (dd), 7,16 (d), 7,06 (d), 6,81 – 6,71 (m), 6,66-6,59 (m), 6,46 – 6,34 (m), 5,35-5,20 (m), 5,03 – 4,93 (m), 4,81 – 4,70 (m), 4,61 – 4,52 (m), 3,34 (s), 3,24 (d), 3,20 – 3,11 (m), 3,05 – 2,93 (m), 2,52 – 2,43 (m), 1,96 – 1,79 (m), 1,41 (dt), 1,13 (td). MS (*m/z*) 840,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 146.



Tổng hợp 3,5-diclo-N-metoxy-N-metylpyrazin-2-carboxamit (146B):

Bổ sung DIEA (19,86 mL, 114 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 146A (10 g, 51,82 mmol) và HATU (21,67 g, 57 mmol) trong DMF (50 mL). Sau 30 phút, N,O-dimetylhydroxyamin hydroclorua (6,09 g, 62,18 mmol) được bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp được khuấy qua đêm. 300mL nước được bổ sung và được chiết bằng EtOAc ba lần (100 mL). Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột nhanh để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS (*m/z*) 236 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 3-clo-N-metoxy-N-metyl-5-(metylthio)pyrazin-2-carboxamit (146C):

Bổ sung 1 đương lượng natri metanthiolat vào dung dịch chứa hợp chất 146B (2g, 8,47 mmol) trong DMF (10 mL). Sau 5 giờ, 0,5 đương lượng natri metanthiolat được bổ sung vào huyền phù. Phản ứng được khuấy qua đêm sau đó được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng $NaHCO_3$ (chứa nước) và nước muối. Lớp hữu cơ được cô và được tinh chế bằng cột nhanh để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (m/z) 248 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 3-clo-5-(metylthio)pyrazine-2-carbaldehyt (146D):

Bổ sung từ từ DIBAL-H (3,33 mL, 3,33 mmol) trong toluen vào dung dịch chứa 146C (750 mg, 3,03 mmol) trong THF ở nhiệt độ -78°C. Sau đó, dung dịch được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ -78°C. 4mL HCl(trong nước) 1 N được bổ sung vào dung dịch và được làm ấm đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ 0°C sau đó được chiết bằng EtOAc hai lần. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 189 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S,Z)-N-((3-clo-5-(metylthio)pyrazin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (146E):

Hợp chất nêu trong đề mục (146E) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 21C của Ví dụ 21 sử dụng hợp chất 146D. MS (m/z) 292 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-((S)-1-(3-clo-5-(metylthio)pyrazin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (146F):

Hợp chất nêu trong đề mục (146F) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 182D của Ví dụ 182 sử dụng hợp chất 146E. MS (m/z) 420 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-1-(3-clo-5-(metylthio)pyrazin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etanamin hydroclorua (146G):

Hợp chất nêu trong đề mục (146G) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 21E của Ví dụ 21 sử dụng hợp chất 146F. MS (m/z) 316 $[M+H]^+$.

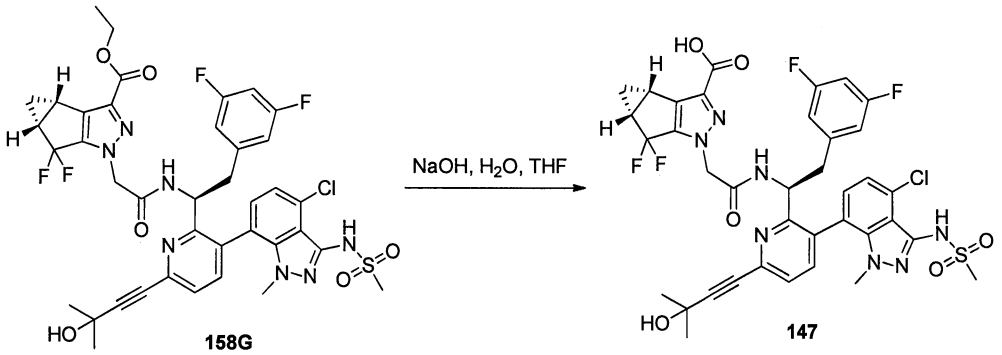
Tổng hợp N-((S)-1-(3-clo-5-(metylthio)pyrazin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (146H):

Hợp chất nêu trong đề mục (146H) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 10A của Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 146G và axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. MS (*m/z*) 562 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3,5-bis(1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyrazin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (146I):

Hợp chất nêu trong đề mục (146I) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19E của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 33B và 146H. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,15 (d), 8,91 (s), 7,93 (t), 7,63 (d), 7,35-7,25 (m), 7,23-7,1 (m), 6,85-6,75 (m), 6,74-6,6 (m), 6,6-6,50 (m), 6,4-6,32 (m), 5,75-5,6 (m), 5,10-5,25 (m), 4,71 (s), 3,65 (s), 3,56 (s), 3,10-3,25 (m), 2,92 (s), 2,60-2,40 (m), 1,45-1,30 (m), 1,1-0,80 (m). MS (*m/z*) 928 $[M+H]^+$.

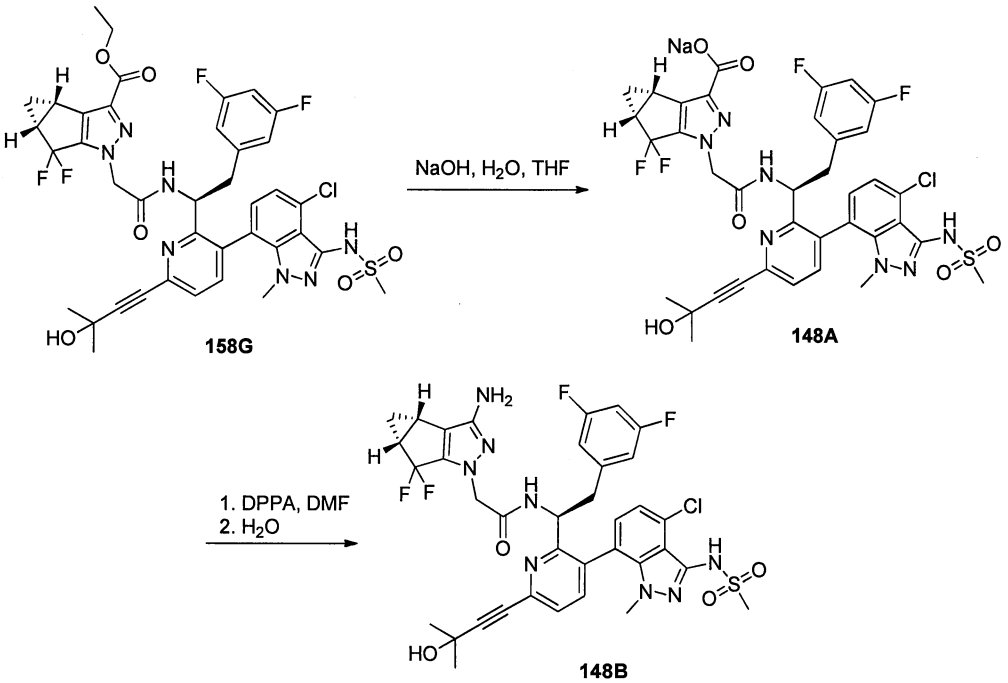
Ví dụ 147.



Tổng hợp axit (3bS,4aR)-1-(2-(((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)amino)-2-oxoetyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-carboxylic (147):

Dung dịch chứa hợp chất 158G (0,41 g, 0,49 mmol) trong THF (0,5 ml) được xử lý bằng NaOH 1M (2 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch được axit hóa đến ~ pH=4 bằng AcOH và được chiết bằng 2-MeTHF (2 x 5 mL) và nước (5 mL). Các chất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra sản phẩm 147 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$o*d*) δ, 8,69 (d), 7,69 (d), 7,53 (dd), 7,19 (d), 7,06 (d), 6,81 – 6,71 (m), 6,63 (t), 6,46 – 6,35 (m), 5,32 – 5,23 (m), 5,03 – 4,93 (m), 4,85 – 4,80 (m), 4,72 (s), 3,36 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,22 – 3,09 (m), 3,05 – 2,92 (m), 2,63 – 2,51 (m), 2,50 – 2,39 (m), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,49 – 1,35 (m), 1,15 – 1,07 (m), 1,08 – 0,97 (m). MS (*m/z*) 814,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 148.



Tổng hợp natri (3bS,4aR)-1-(2-(((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)amino)-2-oxoetyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-carboxylat (148A):

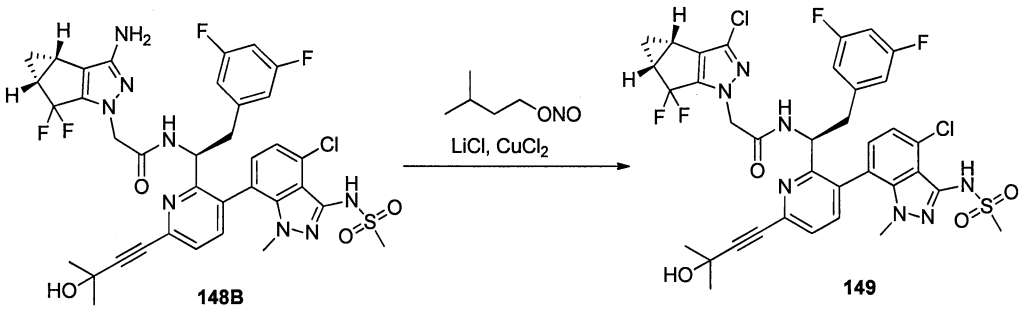
Bổ sung NaOH 1M (0,65 ml) vào dung dịch chứa hợp chất 158G (0,22 g, 0,26 mmol) trong THF (0,65 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch được axit hóa đến ~ pH=4 bằng AcOH và được chiết bằng 2-MeTHF (2 x 5 mL) và nước muối (5 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ (10mL). Các

chất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 814,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-3-amino-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)axetamit (148B):

Bổ sung diphenyl phosphoryl azit (28,35 µl, 0,13 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 148A (110 mg, 0,13 mmol) trong DMF (1,0 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Dung dịch được làm lạnh xuống 0°C và nước (0,75 mL) được bổ sung từng giọt. Dung dịch thu được được bít kín và được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 130°C trong 15 phút. Nguyên liệu thô được xử lý bằng TFA (20 µl) và được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm 148B dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,72 – 8,59 (m), 7,75 – 7,65 (m), 7,53 (dd), 7,22 – 7,15 (m), 7,09 (d), 6,83 – 6,72 (m), 6,67 – 6,60 (m), 6,46 – 6,33 (m), 5,28 (dd), 4,96 (t), 4,90 – 4,70 (m), 4,69 – 4,52 (m), 3,35 (s), 3,26 (s), 3,25 – 3,22 (m), 3,20 (s), 3,17 – 3,10 (m), 3,04 – 2,91 (m), 2,51 – 2,33 (m), 1,65 (s), 1,47 – 1,31 (m), 1,15 – 1,06 (m), 1,03 (m). MS (*m/z*) 785,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 149.

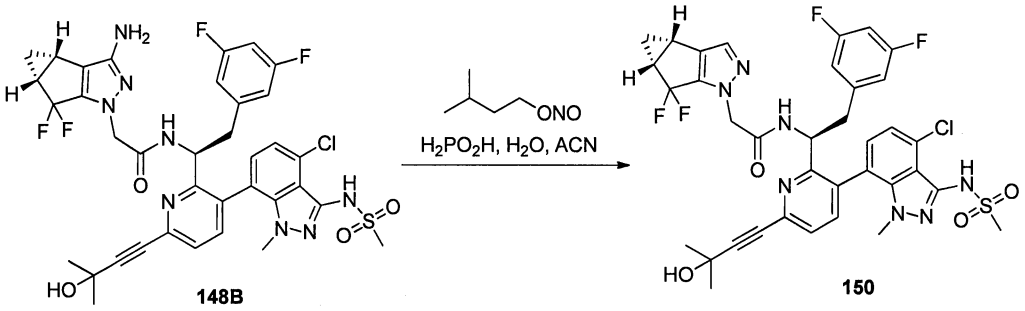


Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-clo-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (149):

Dung dịch chứa hợp chất 148B (19,1 mg, 0,02 mmol), lithi clorua đã được nghiền (5,16 mg, 0,12 mmol), và đồng (Ii) clorua (6,54 mg, 0,05 mmol) trong ACN (1 ml) được khuấy âm trong 5 phút. Isoamyl nitrit (6,51 µl, 0,05 mmol) được bổ sung và

phản ứng được khuấy âm trong 5 phút nữa sau đó được khuấy trong 45 phút. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn 149 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$o*d*) δ 8,67 (d), 8,62 (d), 7,69 (dd), 7,53 (dd), 7,19 (s), 7,07 (d), 6,82 – 6,72 (m), 6,68 – 6,58 (m), 6,47 – 6,32 (m), 5,27 (m), 5,03 – 4,92 (m), 4,69 – 4,67 (m), 4,64 (d), 3,34 (s), 3,26 (s), 3,24 (s), 3,18 – 3,08 (m), 3,05 – 2,92 (m), 2,53 – 2,30 (m), 1,64 (s), 1,45 – 1,27 (m), 1,13 – 1,07 (m), 1,08 – 1,01 (m). MS (*m/z*) 804,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 150.

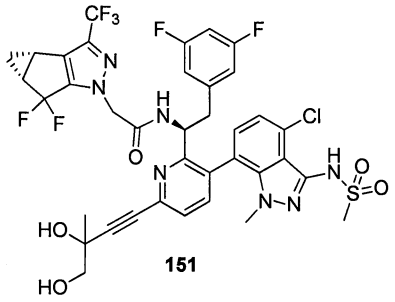


148B 150

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (150):

Bổ sung isoamyl nitrit (3,41 µl, 0,03 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 148B (10 mg, 0,01 mmol) trong ACN (0,2 ml) và axit hypophosphorus nồng độ 50% trong nước (50 µl). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm nêu trong đề mục 150 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$o*d*) δ 8,48 (d), 8,41 (d), 7,74 – 7,63 (m), 7,54 (d), 7,51 (d), 7,34 (s), 7,31 (s), 7,17 (s), 7,07 (d), 6,81 – 6,72 (m), 6,66 – 6,58 (m), 6,45 – 6,33 (m), 5,34 – 5,26 (m), 5,02 – 4,93 (m), 4,74 (d), 4,69 (d), 3,33 (s), 3,26 (s), 3,24 (s), 3,14 – 3,06 (m), 3,03 – 2,91 (m), 2,46 – 2,33 (m), 1,65 (s), 1,39 – 1,28 (m), 1,03 (s), 1,00 – 0,93 (m). MS (*m/z*) 770,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 151.

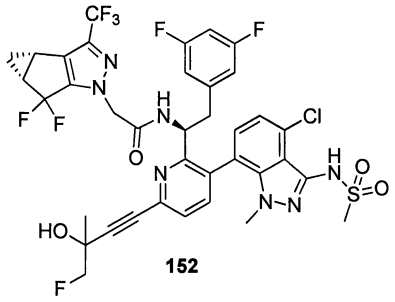


151

Tổng hợp N-((1S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3,4-dihydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (151):

Hợp chất nêu trong đề mục (151) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 145 của Ví dụ 145 sử dụng 2-metylbut-3-yn-1,2-diol. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 8,78 (d), 7,70 (dd), 7,62 – 7,52 (m), 7,16 (s), 7,05 (d), 6,81 – 6,72 (m), 6,65-6,60 (m), 6,44 – 6,30 (m), 5,28 (d), 4,97 (d), 4,84 – 4,70 (m), 3,66 (d), 3,33 (s), 3,24 (d), 3,14 (dd), 3,07 – 2,92 (m), 2,86 (s), 2,53 – 2,42 (m), 1,59 (d), 1,47 – 1,36 (m), 1,29 (t), 1,19-1,10 (m), 1,09 – 1,04 (m). MS (*m/z*) 854,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 152.



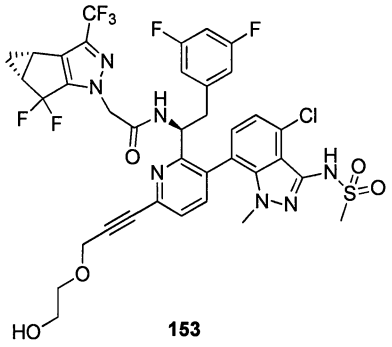
152

Tổng hợp N-((1S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(4-flo-3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (152):

Hợp chất nêu trong đề mục (152) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 145 của Ví dụ 145 sử dụng 1-flo-2-metylbut-3-yn-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) δ 7,71 (dd),

7,64 – 7,51 (m), 7,22 – 7,12 (m), 7,06 (d), 6,81 – 6,71 (m),6,68-6,58 (m), 6,44 – 6,33 (m), 5,30-5,21 (m), 4,98 (t), 4,85 – 4,70 (m), 4,50 (d), 4,38 (d), 3,24 (d), 3,20 – 3,11 (m), 3,06 – 2,93 (m), 2,56 – 2,43 (m), 1,62 (s), 1,47 – 1,27 (m),1,16-1,10 (m), 1,09-1,04 (s). MS (*m/z*) 858,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 153.

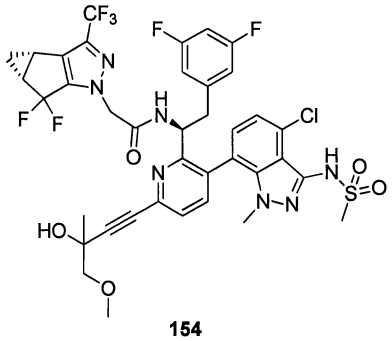


153

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-(2-hydroxyetoxy)prop-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (153):

Hợp chất nêu trong đề mục (153) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 145 của Ví dụ 145 sử dụng 2-(prop-2-yn-1-yloxy)etanol. ^{1}H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,67 (d), 7,71 (dd), 7,62 – 7,52 (m), 7,17 (d), 7,07 (d), 6,81 – 6,71 (m), 6,68 – 6,60 (m), 6,45 – 6,34 (m), 5,29 – 5,24 (m), 4,98 (q), 4,84 – 4,70 (m), 4,54 (d), 3,86 – 3,80 (m), 3,80 – 3,66 (m), 3,36 – 3,31 (m), 3,28 – 3,09 (m), 2,98 (d), 2,52 – 2,44 (m), 1,40 (q), 1,16 – 1,11 (m), 1,10 – 1,05 (m). MS (*m/z*) 854,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 154.

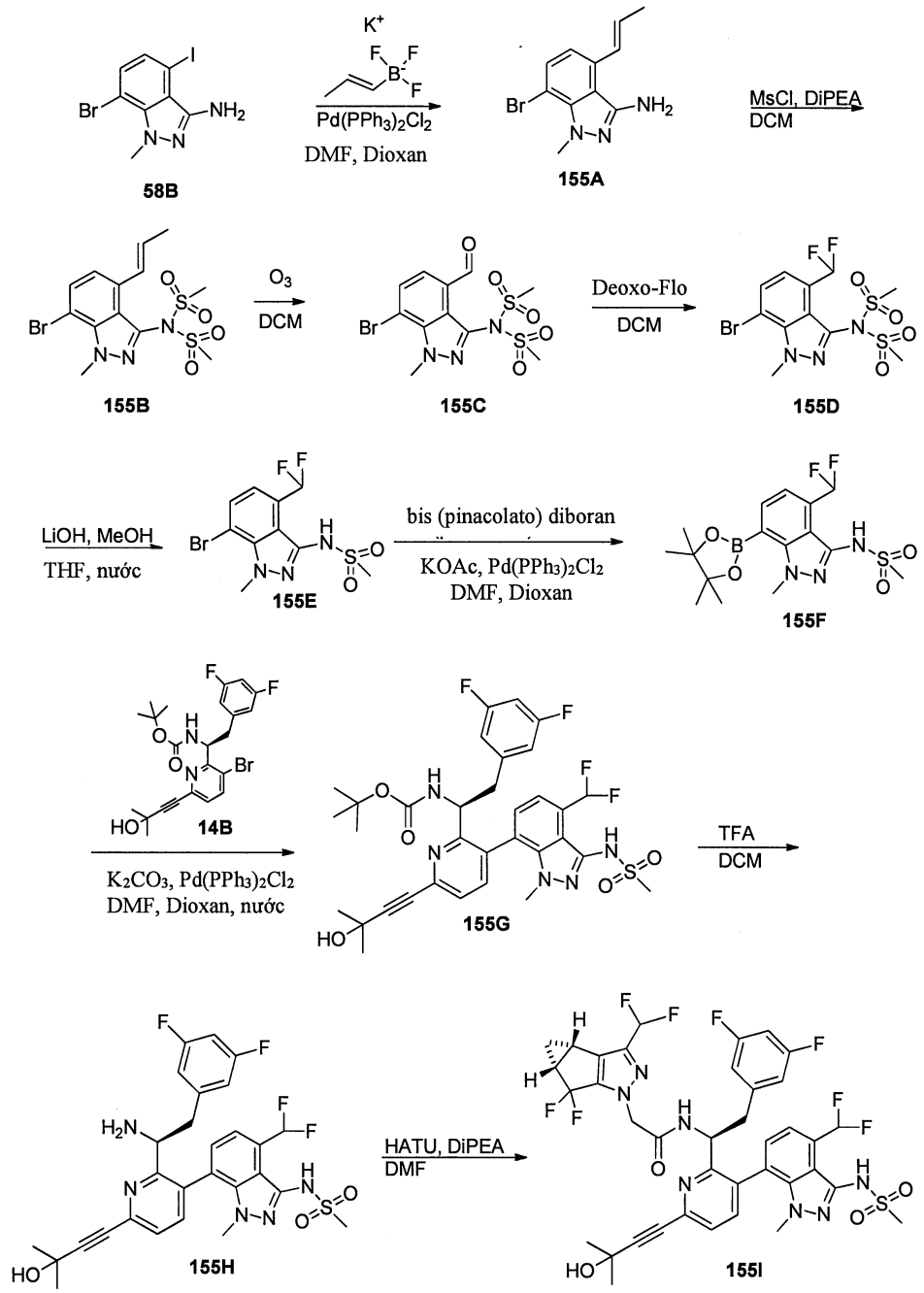


154

Tổng hợp N-((1S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-4-metoxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (154):

Hợp chất nêu trong đề mục (154) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 145 của Ví dụ 145 sử dụng 1-metoxy-2-metylbut-3-yn-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,67 (d), 7,71 (dd), 7,62 – 7,52 (m), 7,17 (d), 7,07 (d), 6,81 – 6,71 (m), 6,64 (d), 6,45 – 6,34 (m), 5,26 (s), 4,98 (q), 4,84 – 4,70 (m), 4,62 (s), 4,54 (d), 3,86 – 3,80 (m), 3,80 – 3,66 (m), 3,34 (s), 3,28 – 3,09 (m), 2,98 (d), 2,48 (dd), 1,40 (q), 1,14 (m), 1,07 (m).MS (*m/z*) 869,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 155.



Tổng hợp (E)-7-brom-1-metyl-4-(prop-1-en-1-yl)-1H-indazol-3-amin (155A):

Bổ sung kali triflo(prop-1-en-1-yl)borat (3,7 g, 25,2 mmol), nước K_2CO_3 2M (21,0 ml), và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (740,0 mg, 1,1 mmol) vào hợp chất 58B (7,4 g, 21,0 mmol) trong dioxan (40 mL) và DMF (40 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 100°C. Phản ứng được làm nguội, được pha loãng với EtOAc và nước muối. Hỗn hợp được chiết 2 lần bằng EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được

cô và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 266,3 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (E)-N-(7-brom-1-metyl-4-(prop-1-en-1-yl)-1H-indazol-3-yl)-N-(metylsulfonyl)metansulfonamit (155B):

Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (9,7 ml, 55,6 mmol) vào hợp chất 155A (3,7 g, 13,9 mmol) trong DCM (100 mL) sau đó phản ứng được làm lạnh trong bể nước đá và metansulfonyl clorua (3,2 ml, 41,7 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C. Phản ứng được pha loãng với nước và được chiết 2 lần bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô. Hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 421,9 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-(7-brom-4-formyl-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-N-(metylsulfonyl) metansulfonamit (155C):

Bình đáy tròn được nạp hợp chất 155B (2,7 g, 6,4 mmol) và DCM (100 mL). Hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C và ozon được sục vào phản ứng. Ngay sau khi chuyển hóa hoàn toàn, DMS được bổ sung để làm dừng phản ứng trong điều kiện khuấy trong 30 phút. Bổ sung dung dịch natri thiosulfat bão hòa vào hỗn hợp đang khuấy và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy 30 phút nữa. Các lớp được tách và lớp nước được chiết lại bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô. Phần cặn được hòa tan trong DCM và sau đó là bổ sung hexan. Hỗn hợp được lọc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 410,0 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-(7-brom-4-(diflometyl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-N-(metylsulfonyl)metansulfonamit (155D):

Bình teflon được nạp hợp chất 155C (650 mg, 1,6 mmol) và DCM (100 mL). Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C và Deoxo-Flo (0,4 ml, 2,4 mmol) được bổ sung vào phản ứng và sau đó hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 8 giờ và được kiểm tra. Đương lượng khác của Deoxo-Flo được bổ sung và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết 2 lần bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô. Phần cặn được

hòa tan trong DCM sau đó là bổ sung hexan. Hỗn hợp được lọc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 431,9 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-(7-brom-4-(diflometyl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (155E):

Bổ sung dung dịch bão hòa chứa LiOH (10 ml) và nước (10 ml) vào hợp chất 155D (5,9 g, 13,7 mmol), THF (50 ml) và MeOH (20 ml). Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút, sau đó được pha loãng với nước và được chiết 2 lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô. Phần cặn được hòa tan trong DCM sau đó là bổ sung hexan. Hỗn hợp được lọc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 354,6 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-(4-(diflometyl)-1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (155F):

Hợp chất nêu trong đề mục (155F) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19C của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 155E. MS (m/z) 402,3 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(4-(diflometyl)-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (155G):

Bổ sung K_2CO_3 2N (0,2 ml), và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (7,1 mg, 0,01 mmol) vào hợp chất 14B (100 mg, 0,2 mmol) trong dioxan (8 mL) và DMF (2 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C, sau đó hợp chất 155F (170 mg, 0,4 mml) được hòa tan trong dioxan (4 ml) và DMF (2 ml) được bổ sung chậm hơn vào phản ứng bằng bơm tiêm. Phản ứng được làm nguội sau 8 giờ, được pha loãng với EtOAc và nước muối. Hỗn hợp được chiết 2 lần bằng EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. MS (*m/z*) 689,8 $[M+H]^+$.

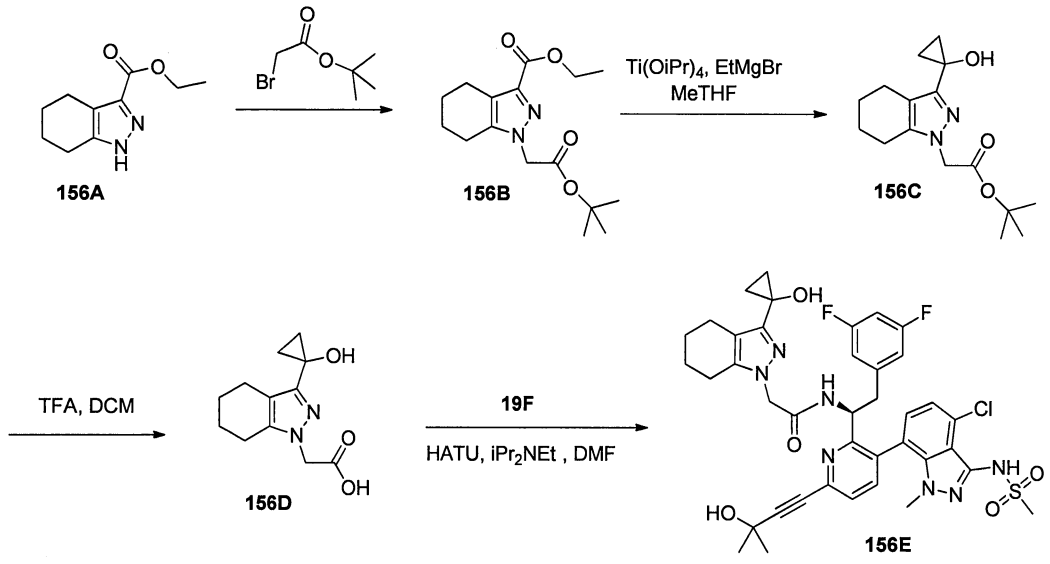
Tổng hợp (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-4-(diflometyl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (155H):

Hợp chất nêu trong đề mục (155H) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19F của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 155G. MS (m/z) 590,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-(diflometyl)-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (155I):

Hợp chất nêu trong đề mục (155I) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 10A của Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 155H và 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic acid. ^{1}H NMR (Cloroform-*d*) δ: 7,60 (dd), 7,53 (dd), 7,49 – 7,38 (m), 7,30 – 7,19 (m), 7,14 (s), 6,83 – 6,78 (m), 6,70 (t), 6,69 – 6,62 (m), 6,34 (d), 6,25 – 6,14 (m), 4,95 (q), 4,75 – 4,69 (m), 3,59 – 3,42 (m), 3,35 (s), 3,01 – 2,88 (m), 2,56 – 2,36 (m), 1,72 (s), 1,46 – 1,37 (m), 1,19 – 1,09 (m). MS (*m/z*) 836,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 156.



Tổng hợp etyl 1-(2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxylat (156B):

Bổ sung Cs_2CO_3 (4,0 g, 12,3 mmol) và tert-butyl 2-bromaxetat (2,3 ml, 15,5 mmol) vào hợp chất 156A (2 g, 10,3 mmol) trong MeTHF (100 mL) và DMF (5 ml).

Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ. Chất rắn được lọc, dung môi rửa giải được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 309,6 $[M+H]^+$.

Tổng hợp tert-butyl 2-(3-(1-hydroxyxyclopropyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetat (156C):

Bổ sung titan (iv) isopropoxit (2,9 ml, 9,73mmol) vào hợp chất 156B (300 mg, 1,0 mmol) trong MeTHF (20 mL). Bổ sung từ từ EtMgBr 3M (3,2 ml) vào hỗn hợp đang khuấy. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng với EtOAc và nước muối. Hỗn hợp được chiết 2 lần bằng EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 293,0 $[M+H]^+$.

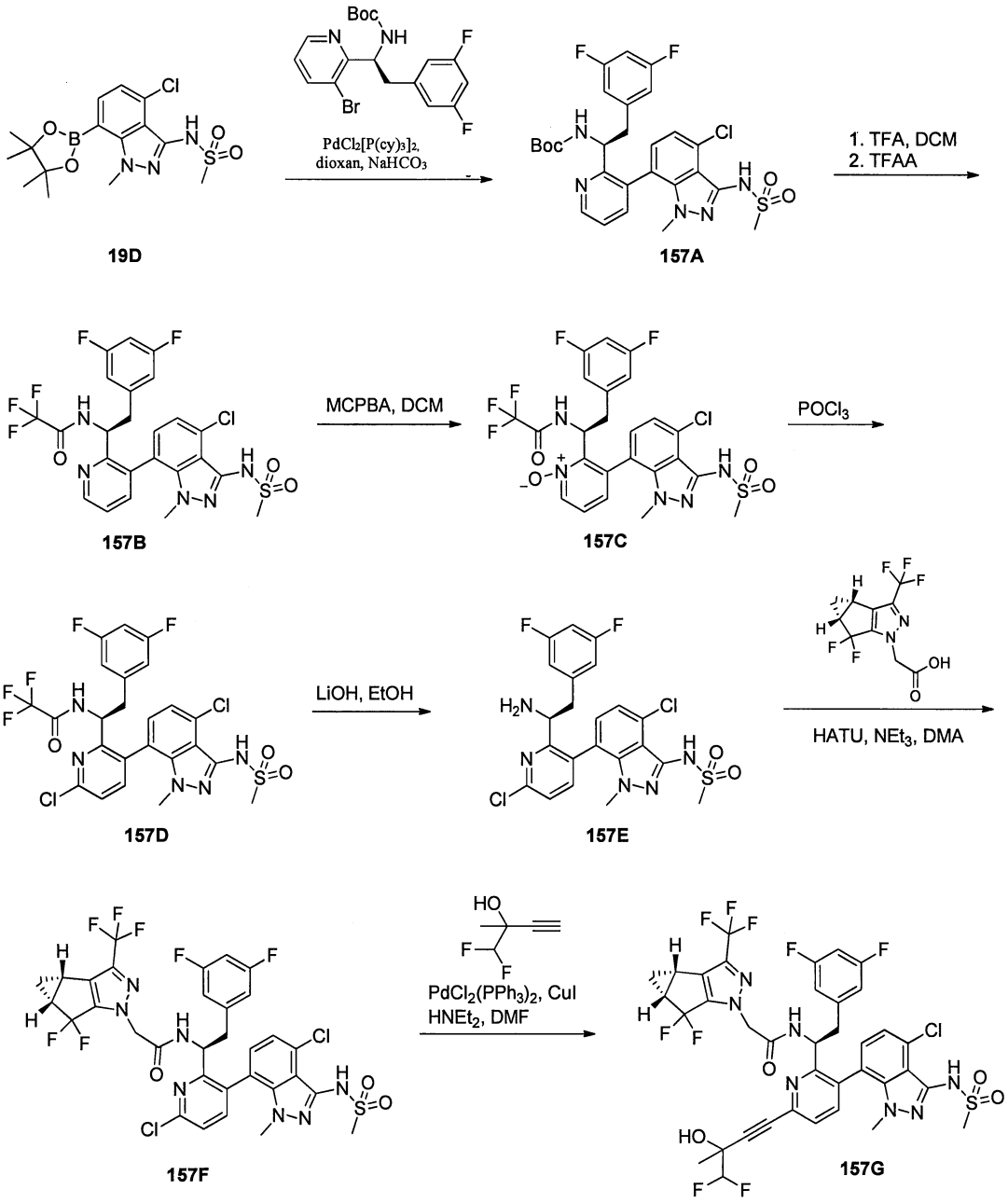
Tổng hợp axit 2-(3-(1-hydroxyxyclopropyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetic (156D):

Bổ sung TFA (0,5 ml) vào hợp chất 156C (20 mg, 0,07 mmol) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được cô và sau đó được pha loãng với HCl 1 N và được chiết 2 lần bằng DCM. Lớp nước được làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 237,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(1-hydroxyxyclopropyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)axetamit (156E):

Hợp chất nêu trong đề mục (156E) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 10A của Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 156D và 19F. ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ: 7,76 – 7,68 (m), 7,53 (dd), 7,25 – 7,14 (m), 6,64 (tt), 6,39 (dd), 5,27 (dd), 4,64 (d), 3,28 – 3,21 (m), 3,21 – 3,10 (m), 3,04 (s), 2,98 (dd), 2,67 – 2,55 (m), 2,47 – 2,37 (m), 1,86 – 1,69 (m), 1,64 (s), 1,10 – 0,97 (m). MS (*m/z*) 792,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 157.



Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (157A):

(S)-tert-butyl (1-(3-brompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (1,0 g, 2,42 mmol), N-(4-clo-1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (19D, 1,12 g, 2,90 mmol), và $PdCl_2[P(cy)_3]_2$ (89,0 mg, 0,121 mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (12 mL) và nước $NaHCO_3$ nồng độ 1,0 M (4 mL). Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng cách sục argon trong 5 phút sau đó được bít kín và được đun nóng ở nhiệt độ 150°C trong 15 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Trong khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và

được chiết bằng ba phần EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 157A. MS (*m/z*) 591,72 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2,2,2-trifloaxetamit (157B):

Bổ sung axit trifloaxetic (5 mL) vào (S)-tert-butyl (1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (157A, 3,39 g, 5,73 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Khi loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ Boc, anhydrit trifloaxetic (2,02 mL, 14,31 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, được cô trong chân không, được hấp thụ trong EtOAc, và được trung hòa một cách cẩn thận bằng nước $NaHCO_3$ nồng độ 1M cho đến khi lớp chứa nước có độ pH bằng 10. Lớp hữu cơ được thu gom và lớp chứa nước được chiết một lần nữa bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 157B. MS (*m/z*) 588,14 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-2-(2-(3,5-diflophenyl)-1-(2,2,2-trifloaxetamido)etyl)pyridin 1-oxit (157C):

Bổ sung MCPBA (3,659 g, 16,33 mmol) trong 4 phần trong khoảng thời gian 15 phút vào dung dịch chứa (S)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2,2,2-trifloaxetamit (157B, 8,0 g, 13,61 mmol) trong DCM (70 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Khi hoàn thành, phản ứng được làm dừng bằng nước $NaHSO_3$ nồng độ 1M và nước $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom và lớp chứa nước được chiết một lần nữa bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 157C. MS (*m/z*) 604,10 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-(1-(6-clo-3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2,2,2-trifloaxetamit (157D):

(S)-3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-2-(2-(3,5-diflophenyl)-1-(2,2,2-trifloaxetamido)etyl)pyridin 1-oxit (157C, 1,0 g, 1,66 mmol) được hấp thụ trong $POCl_3$ (2,32 mL, 24,84 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 115°C trong 2 giờ. Trong khi làm nguội, phản ứng được cô trong chân không, được hấp thụ trong DCM, và được khuấy mạnh với nước $NaHCO_3$ bão hòa trong 1 giờ. Lớp hữu cơ được thu gom, và lớp chứa nước được chiết một lần nữa bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 157D. MS (*m/z*) 622,13 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-clopyridin-3-yl)-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (157E):

Bổ sung nước LiOH nồng độ 2M (7,0 mL, 13,98 mmol) vào dung dịch chứa (S)-N-(1-(6-clo-3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2,2,2-trifloaxetamit (157D, 870 mg, 1,40 mmol) trong EtOH (16 mL). Phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 130°C trong 10 phút. Trong khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng nước HCl nồng độ 2N cho đến khi đạt độ pH 5. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được hấp thụ trong EtOAc. Bổ sung nước $NaHCO_3$ bão hòa vào dung dịch này cho đến khi lớp chứa nước đạt độ pH 10. Lớp hữu cơ được thu gom, và lớp chứa nước được chiết một lần nữa bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 526,06 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(6-clo-3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (157F):

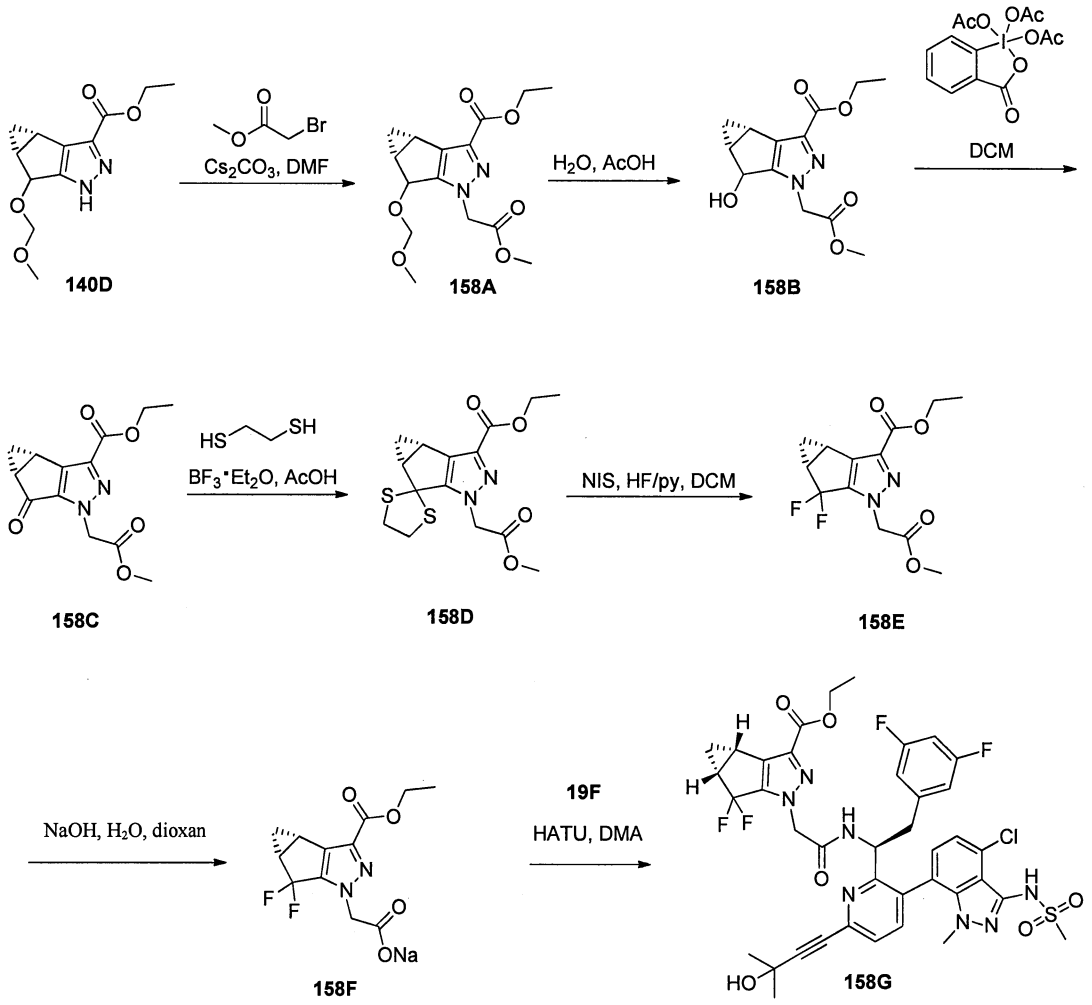
Bổ sung NEt_3 (0,32 mL, 2,28 mmol), axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (160,6 mg, 0,61 mmol), sau đó là HATU (173,4 mg, 0,46 mmol) vào dung dịch chứa (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-clopyridin-3-yl)-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit thô (157E, 400 mg, 0,76 mmol) trong DMA

(6 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó HATU thêm nữa (86,7 mg, 0,23 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút nữa. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 157F. MS (*m/z*) 790,12 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((1S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(4,4-diflo-3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (157G):

N-((S)-1-(6-clo-3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (157F, 20 mg, 0,025 mmol), 1,1-diflo-2-metylbut-3-yn-2-ol (15,2 mg, 0,126 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1,8 mg, 0,003 mmol), và CuI (0,5 mg, 0,003 mmol) được hấp thụ trong DMF (0,25 mL). Bổ sung dietylamin (26 µL, 0,253 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng cách sục argon trong 5 phút sau đó được bít kín và được đun nóng ở nhiệt độ 125°C trong 30 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Trong khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được lọc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 157G dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,88 – 8,78 (m), 7,74 (dd), 7,60 (dd), 7,24 – 7,13 (m), 7,10 – 7,05 (m), 6,77 (t), 6,64 (t), 6,46 – 6,33 (m), 5,82 (t), 5,35 – 5,23 (m), 5,00 (q), 4,82 (s), 4,79 (s), 4,76 (s), 3,34 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,20 – 3,10 (m), 3,07 – 2,93 (m), 2,58 – 2,37 (m), 1,63 (s), 1,50 – 1,34 (m), 1,18 – 1,11 (m), 1,10 – 1,01 (m). MS (*m/z*) 874,07 $[M+H]^+$.

Ví dụ 158.



Tổng hợp (3bS,4aR)-etyl 1-(2-metoxy-2-oxoetyl)-5-(metoxymetoxy)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-carboxylat (158A):

Bổ sung từng phần nhỏ kali t-butoxit (1,61 g, 14,39 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa (3bS,4aR)-etyl 5-(metoxymetoxy)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-carboxylat (140D) (3,3 g, 13,1 mmol) trong DMF (12 ml). Bổ sung 2-metyltetrahydrofuran (12 ml) sau đó là bổ sung từng giọt metyl bromaxetat (1,36 ml, 14,4 mmol) vào phản ứng. Sau khi làm ấm dần dần đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ, phản ứng được chiết bằng EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 324,96 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (3bS,4aR)-etyl 5-hydroxy-1-(2-metoxy-2-oxoetyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-carboxylat (158B):

Bổ sung nước (30 ml) vào dung dịch chứa (3bS,4aR)-etyl 1-(2-metoxy-2-oxoetyl)-5-(metoxymetoxy)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-carboxylat (158A) (4,2 g) trong axit axetic (15 ml). Sau khi khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 2 giờ, phản ứng được cô trong chân không. Hỗn hợp thu được được pha loãng với dioxan (40 ml) và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan (20 ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 281,02 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (3bS,4aR)-etyl 1-(2-metoxy-2-oxoetyl)-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-carboxylat (158C):

Bổ sung Dess–Martin periodinan (4,87 g, 12,95 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 156B (3,63 g, 12,95 mmol) trong DCM (30 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, được nạp chất rắn lên trên silic oxit và được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 278,9 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (3bS,4aR)-etyl 1-(2-metoxy-2-oxoetyl)-1,3b,4,4a-tetrahydrospiro[xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-5,2'-[1,3]dithiolan]-3-carboxylat (158D):

Bổ sung bo triflorua dietyl eteat (0,81 ml, 6,53 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 158C (0,69 g, 2,61 mmol), axit 1,2-etandithiol (0,44 ml, 5,22 mmol), axetic (0,75 ml, 13,06 mmol) trong DCM (10 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô, được nạp chất rắn lên trên silic oxit và được tinh chế bằng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 158D. MS (*m/z*) 354,9 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (3bS,4aR)-etyl 5,5-diflo-1-(2-metoxy-2-oxoetyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-carboxylat (158E):

Bổ sung từng giọt HF 70% trong pyridin (5 ml) ở nhiệt độ -78°C vào huyền phù chứa N-iodosucxinimit, 98% (1,35 g, 6,0 mmol) trong DCM (5 ml). Sau khi khuấy trong 15 phút, hợp chất 158D (0,85 g, 2,39 mmol) trong DCM (5 ml) được bổ sung và phản ứng được làm ấm từ từ đến - 30°C và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 1 giờ. Dung dịch thu được được rót một cách cẩn thận lên trên nước đá chứa $NaHCO_3$ 1,0 N.

Sản phẩm được chiết bằng etyl axetat, được rửa bằng $NaHSO_3$, nước muối và nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 158E. MS (*m/z*) 300,9 $[M+H]^+$.

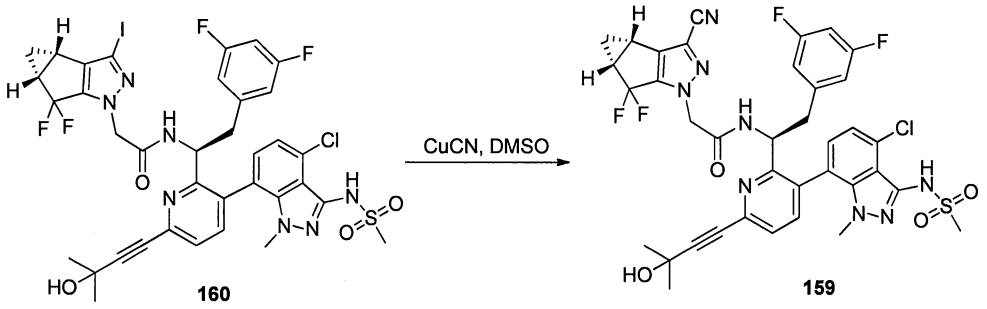
Tổng hợp natri 2-((3bS,4aR)-3-(etoxycacbonyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetat (158F):

Bổ sung từng giọt NaOH 1M (0,55 ml) vào dung dịch chứa hợp chất 158E (0,16 g, 532,87 µmol) trong dioxan (3 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. 0,500mL NaOH 1M nữa được bổ sung và được khuấy trong 0,5 giờ nữa. Phản ứng được cô, được pha loãng với DMA (3mL) và được cô cho đến khi khô. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 286,9 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (3bS,4aR)-etyl 1-(2-(((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)amino)-2-oxoetyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-carboxylat (158G):

Bổ sung HATU (212,31 mg, 558,7 µmol) vào dung dịch chứa hợp chất 19F (305,45 mg, 532,1 µmol) và hợp chất 158F (164 mg, 532,1 µmol) trong DMA (2 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Phản ứng được pha loãng với NaCl 0,1 M (10mL) và được chiết bằng etyl axetat (2x10mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (20 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 158G dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,77 (d), 8,75 – 8,68 (m), 8,43 (dd), 7,70 (t), 7,57 – 7,48 (m), 7,22 – 7,15 (m), 7,06 (d), 6,81 – 6,72 (m), 6,68 – 6,59 (m), 6,41 (dd), 5,30 – 5,19 (m), 4,99 (q), 4,82 (d), 4,73 (s), 4,42 – 4,31 (m), 3,36 (s), 3,34 – 3,27 (m), 3,25 (s), 3,22 (s), 3,17 (dd), 3,04 – 2,97 (m), 2,96 (s), 2,63 – 2,39 (m), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,49 – 1,32 (m), 1,14 – 1,07 (m), 1,07 – 0,99 (m). MS (*m/z*) 842,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 159.

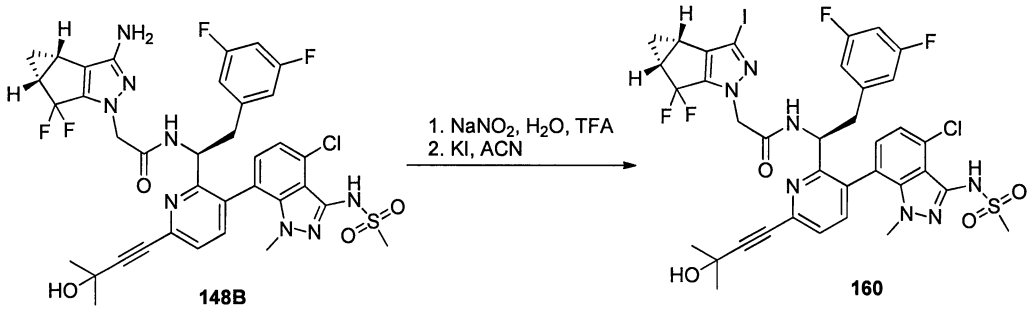


160 159

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-xyano-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (159):

Bổ sung đồng (I) xyanua (2,7 mg, 30,7 µmol) vào dung dịch chứa hợp chất 160 (11 mg, 12,2 µmol) trong DMSO (0,2 ml). Hỗn hợp phản ứng được bít kín và được đun nóng đến 180°C trong 0,5 giờ. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với etyl axetat, và được rửa bằng nước. Sau đó, pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm 159 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$o*d*) δ 8,87 – 8,78 (m), 7,73 – 7,66 (m), 7,58 – 7,48 (m), 7,18 (s), 7,07 (d), 6,81 – 6,71 (m), 6,68 – 6,58 (m), 6,48 – 6,32 (m), 5,32 – 5,20 (m), 5,03 – 4,91 (m), 4,80 (d), 3,34 (s), 3,25 (s), 3,24 (s), 3,15 (dd), 3,06 – 2,93 (m), 2,63 – 2,47 (m), 1,64 (s), 1,45 (dd), 1,19 – 1,14 (m), 1,11 – 1,06 (m). MS (*m/z*) 795,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 160.



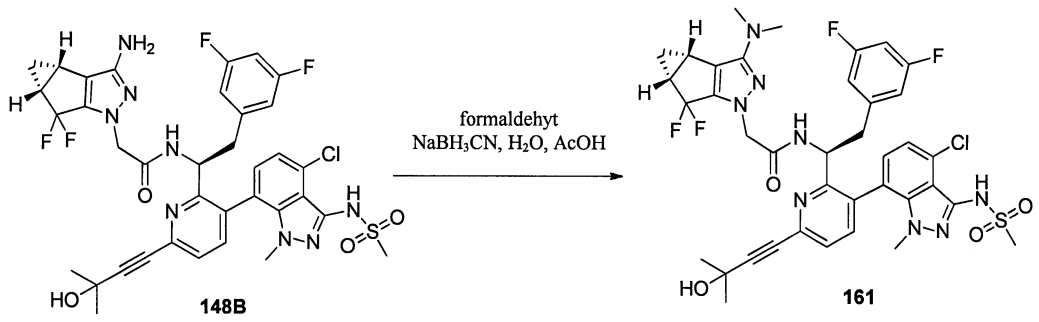
148B 160

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-

((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-iodo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (160):

Bổ sung natri nitrit (1M trong nước, 0,3 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 148B (75 mg, 95,5µmol) trong axit trifloaxetic (0,5 ml) và nước (0,2 mL sau đó là khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng kali iodua (238 mg, 1,4 mmol), axetonitril (0,8 mL) và được khuấy trong 1,5 giờ nữa. Phản ứng được bazơ hóa bằng $NaHCO_3$ 1M, được làm dừng bằng $NaHSO_3$ 1M, và được chiết bằng etyl axetat (20 mL). Sau đó, pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm 160 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$o*d*) δ7,75 – 7,63 (m), 7,58 – 7,48 (m), 7,18 (s), 7,12 – 7,02 (m), 6,82 – 6,72 (m), 6,68 – 6,58 (m), 6,46 – 6,32 (m), 5,32 – 5,22 (m), 4,96 (t), 4,76 – 4,56 (m), 3,34 (s), 3,30 – 3,22 (m), 3,26 (s), 3,25 (s), 3,20 – 3,06 (m), 3,04 – 2,91 (m), 2,51 – 2,35 (m), 2,30 – 2,16 (m), 2,03 (), 1,65 (s), 1,42 – 1,27 (m), 1,10 – 1,04 (m), 1,04 – 0,99 (m). MS (*m/z*) 896,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 161.



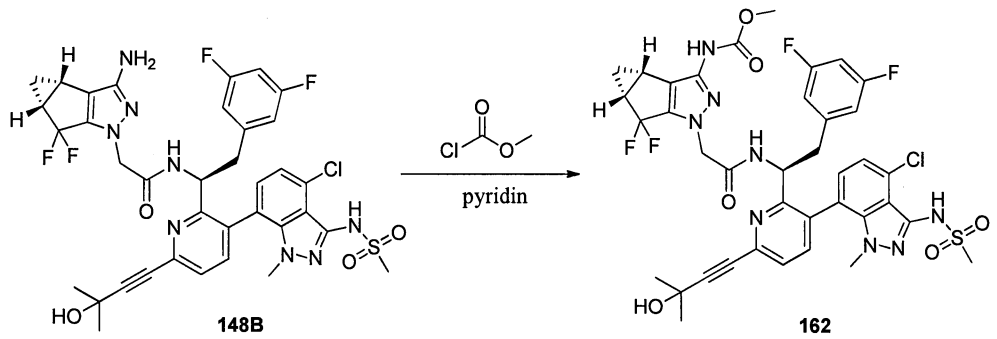
148B 161

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(dimetylamino)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (161):

Bổ sung natri xyanoborohydrua (1,7 mg, 26,7 µmol) vào dung dịch chứa hợp chất 148B (10 mg, 12,7 µmol) trong axit axetic (0,1 ml) và formaldehyt (35% trong nước, 6,7 µl, 63,6 µmol) sau đó là khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với ACN và được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm 161 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz,

cd3o*d*) δ 7,74 – 7,64 (m), 7,58 – 7,48 (m), 7,16 (q), 7,07 (d), 6,82 – 6,72 (m), 6,68 – 6,56 (m), 6,45 – 6,30 (m), 5,28 (dd), 4,95 (t), 4,51 (d), 4,47 (d), 3,33 (s), 3,26 (s), 3,25 (s), 3,27 – 3,18 (m), 3,09 (dd), 2,98 (s), 2,92 (s), 2,92 (s), 2,49 – 2,40 (m), 2,40 – 2,28 (m), 1,65 (s), 1,41 – 1,29 (m), 1,09 – 0,98 (m). MS (*m/z*) 813,2 $[M+H]^+$.

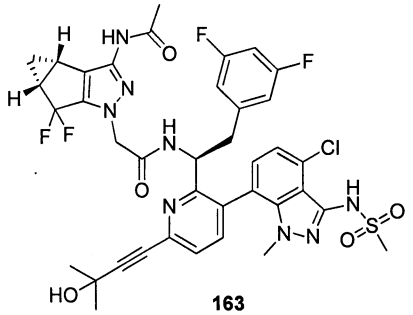
Ví dụ 162.



Tổng hợp metyl ((3bS,4aR)-1-(2-(((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)amino)-2-oxoetyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-yl)carbamat (162):

Bổ sung pyridin (3,08 µl, 38,21 µmol) sau đó là metylCloformat (0,7 mg, 7,18 µmol) vào dung dịch chứa hợp chất 148B (6 mg, 7,64 µmol) trong DCM (0,1 ml), sau đó khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được cô và sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm 162 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, cd3o*d*) δ 7,72 – 7,65 (m), 7,54 (d), 7,51 (d), 7,17 (s), 7,06 (d), 6,81 – 6,73 (m), 6,67 – 6,59 (m), 6,44 – 6,33 (m), 5,27 (dd), 4,96 (t), 4,59 (d), 4,54 (d), 3,76 (s), 3,75 (s), 3,34 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,15 – 3,07 (m), 3,04 – 2,91 (m), 2,61 (s), 2,37 – 2,22 (m), 1,64 (s), 1,37 – 1,25 (m), 1,06 – 0,99 (m), 0,99 – 0,93 (m). MS (*m/z*) 843,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 163.

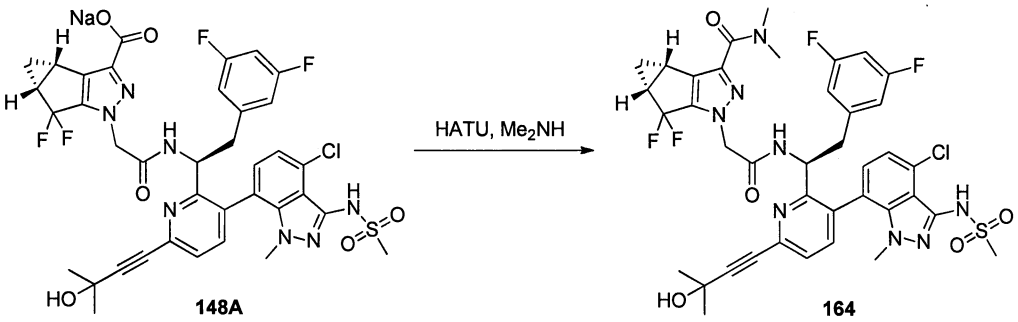


163

Tổng hợp 2-((3bS,4aR)-3-axetamido-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)-N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)axetamit (163):

Hợp chất nêu trong đề mục (163) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 162 của Ví dụ 162 sử dụng axetyl clorua. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$o*d*) δ 7,69 (t), 7,54 (d), 7,51 (d), 6,80 – 6,74 (m), 6,67 – 6,60 (m), 6,44 – 6,33 (m), 5,27 (dd), 4,96 (t), 4,61 (s), 4,56 (d), 3,34 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,16 – 3,07 (m), 3,02 – 2,92 (m), 2,68 – 2,56 (m), 2,34 – 2,23 (m), 2,12 (s), 2,11 (s), 1,64 (s), 1,36 – 1,25 (m), 1,03 – 0,98 (m), 0,98 – 0,92 (m). MS (*m/z*) 827,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 164.



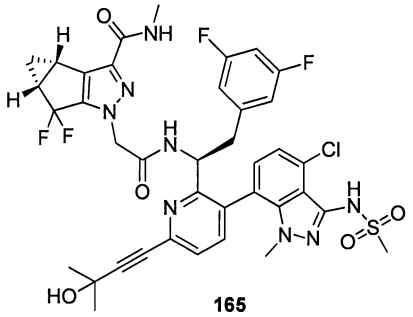
148A 164

Tổng hợp (3bS,4aR)-1-(2-(((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)amino)-2-oxoetyl)-5,5-diflo-N,N-dimetyl-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-carboxamit (164):

Bổ sung dung dịch chứa HATU (2,73 mg, 7,18 μmol) trong DMA (50 μl) sau đó là dimetylamin (2M trong THF, 50 μl, 0,1 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 148A (6 mg, 7,18 μmol) trong DMA (100 μl), sau đó khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ

trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô, được lọc, và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra sản phẩm 164 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$o*d*) δ 8,64 (d), 8,59 (d), 7,76 – 7,65 (m), 7,54 (d), 7,51 (d), 7,16 (s), 7,08 (d), 6,80 – 6,72 (m), 6,66 – 6,60 (m), 6,44 (d), 6,42 – 6,34 (m), 5,28 (dd), 4,98 (t), 4,78 (s), 4,73 (d), 3,34 (s), 3,33 (s), 3,28 (s), 3,25 (s), 3,23 (s), 3,15 – 3,07 (m), 3,09 (s), 3,07 (s), 3,03 – 2,92 (m), 2,57 – 2,38 (m), 1,66 – 1,61 (m), 1,43 – 1,26 (m), 1,13 – 1,07 (m), 1,03 (dt). MS (*m/z*) 841,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 165.

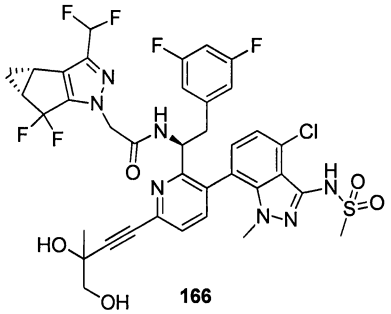


165

Tổng hợp (3bS,4aR)-1-(2-(((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)amino)-2-oxoetyl)-5,5-diflo-N-metyl-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-3-carboxamit (165):

Hợp chất nêu trong đề mục (165) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 164 của Ví dụ 164 sử dụng metylamin. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$o*d*) δ 8,65-8,60 (m), 7,18-7,07 (m), 6,79-6,61 (m), 7,73 – 7,65 (m), 7,54 (d), 7,51 (d), 7,17 (s), 7,08 (d), 6,81 – 6,71 (m), 6,65 – 6,57 (m), 6,45 (d), 6,42 – 6,34 (m), 5,29 (dd), 4,97 (t), 4,78 (s), 4,72 (d), 3,34 (s), 3,25 (s), 3,21 (s), 3,24 – 3,11 (m), 3,02 – 2,93 (m), 2,88 (s), 2,87 (s), 2,69 – 2,52 (m), 2,51 – 2,36 (m), 1,64 (s), 1,45 – 1,24 (m), 1,10 – 1,02 (m), 1,02 – 0,95 (m). MS (*m/z*) 827,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 166.

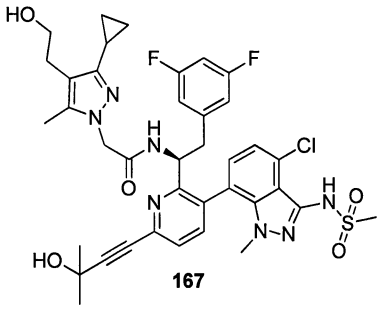


166

Tổng hợp N-((1S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3,4-dihydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (166):

Hợp chất nêu trong đề mục (166) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 142 của Ví dụ 142 sử dụng 2-metylbut-3-yn-1,2-diol. ^{1}H NMR (400 MHz, cd$_3$od) 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,68 (d), 7,70 (dd), 7,62 – 7,52 (m), 7,17 (s), 7,06 (d), 6,88 – 6,66 (m), 6,65 – 6,52 (m), 6,44 – 6,32 (m), 5,00 – 4,93 (m), 4,78 – 4,64 (m), 3,67 (s), 3,24 (d), 3,02 – 2,92 (m), 2,49 – 2,42 (m), 1,59 (s), 1,40 – 1,34 (m), 1,12-1,07 (m), 1,05-0,98 (s). MS (*m/z*) 837,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 167.



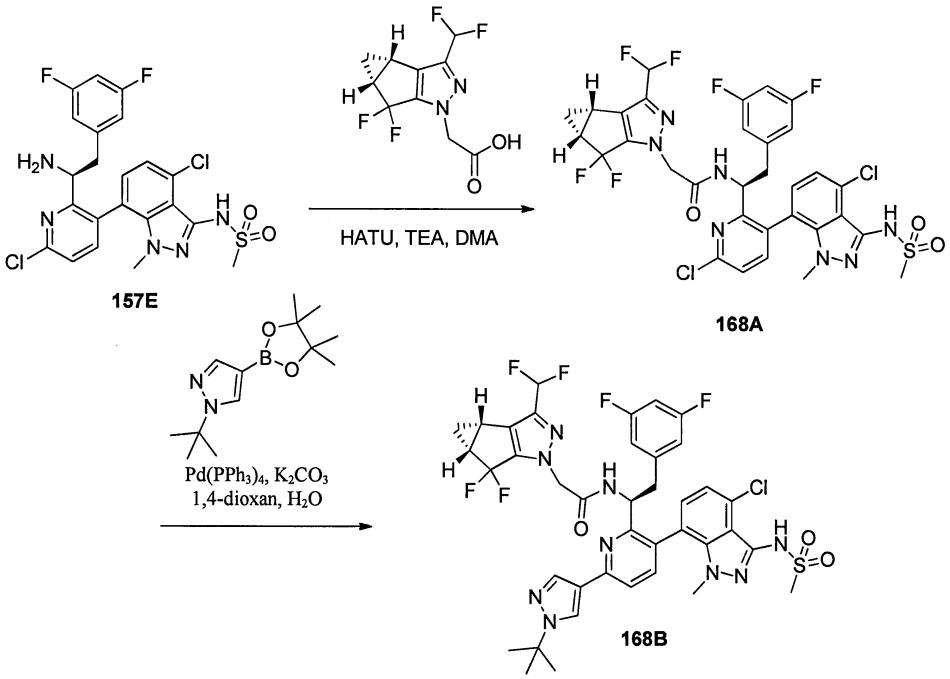
167

Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-xyclopropyl-4-(2-hydroxyetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)axetamit (167):

Hợp chất nêu trong đề mục (167) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 10A trong Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 19F và axit 2-(3-xyclopropyl-4-(2-hydroxyetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)axetic (được điều chế như được mô tả trong

US2012045761). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,71 (dd), 7,53 (dd), 7,27 – 7,15 (m), 7,12 (d), 6,80 – 6,70 (m), 6,69 – 6,58 (m), 6,55 (d), 6,44 – 6,29 (m), 5,33 – 5,22 (m), 5,03 – 4,93 (m), 4,73 – 4,52 (m), 3,69 – 3,53 (m), 3,32 (s), 3,27 – 3,21 (m), 3,17 – 3,08 (m), 3,05 (s), 2,99 – 2,85 (m), 2,76 – 2,60 (m), 2,11 (s), 2,01 (s), 1,88 – 1,78 (m), 1,64 (s), 0,93 – 0,86 (m), 0,79 – 0,70 (m). MS (*m/z*) 780,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 168.



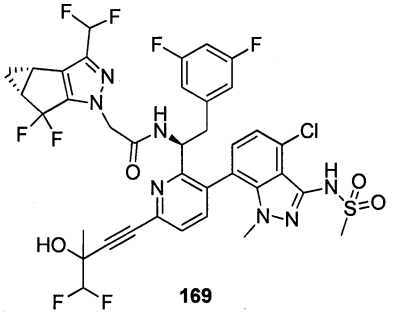
Tổng hợp N-((S)-1-(6-clo-3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (168A):

Hợp chất nêu trong đề mục (168A) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 157F của Ví dụ 157 sử dụng axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. MS (*m/z*) 772,03 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(6-(1-(tert-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (168B):

N-((S)-1-(6-clo-3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (168A, 20 mg, 0,026 mmol), axit 1-*t*-Butylpyrazol-4-boronic, pinacol este (7,77 mg, 0,031 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (1,50 mg, 0,001 mmol), và K_2CO_3 (10,7 mg, 0,078 mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (0,2 mL). Bổ sung nước (0,05 mL) vào huyền phù này. Hỗn hợp phản ứng thu được được loại khí bằng cách sục argon trong 60 giây sau đó được bít kín và được đun nóng bằng nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 3,5 giây. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc, được cô trong chân không, được hấp thụ trong DMF, và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 168B dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,51 (s), 8,50 (s), 8,25 (s), 8,22 (d), 7,70 (t), 7,68 – 7,60 (m), 7,17 (s), 7,08 (s), 7,06 (s), 6,87 – 6,51 (m), 6,46 – 6,33 (m), 5,34 – 5,24 (m), 4,98 (dd), 4,81 (s), 4,79 (s), 4,77 (s), 3,38 (s), 3,26 (s), 3,24 (s), 3,22 – 3,17 (m), 3,04 (s), 2,98 (dd), 2,53 – 2,36 (m), 1,70 (s), 1,46 – 1,27 (m), 1,08 (m), 1,00 (m). MS (*m/z*) 860,21 $[M+H]^+$.

Ví dụ 169.



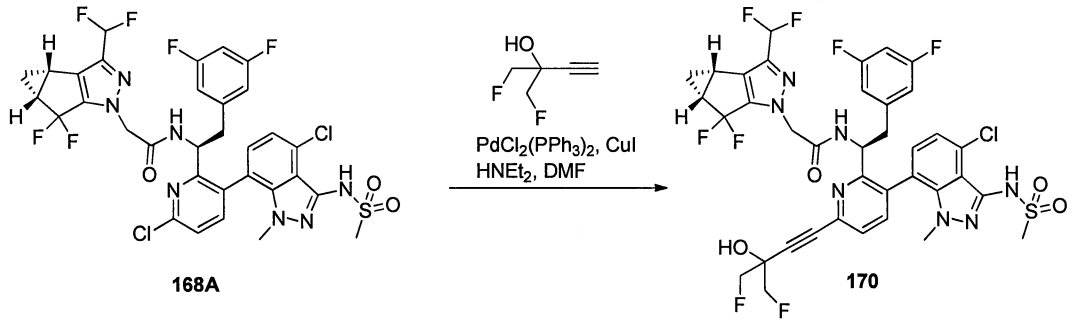
169

Tổng hợp N-((1S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(4,4-diflo-3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (169):

Hợp chất nêu trong đề mục (169) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 142 của Ví dụ 142 sử dụng 1,1-diflo-2-metylbut-3-yn-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8,73 (t), 7,77 – 7,68 (d), 7,64-7,59 (m), 7,22 – 7,13 (m), 7,07 (dd), 6,87 – 6,51 (m), 6,46 – 6,34

(m), 5,82 (t), 5,37-5,21 (m), 5,04 – 4,93 (m), 4,78 – 4,63 (m), 3,24 (d), 3,05 – 2,93 (m), 2,45 (m), 1,63 (s), 1,47 – 1,32 (m), 1,08 (s), 1,01 (s). MS (*m/z*) 857,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 170.

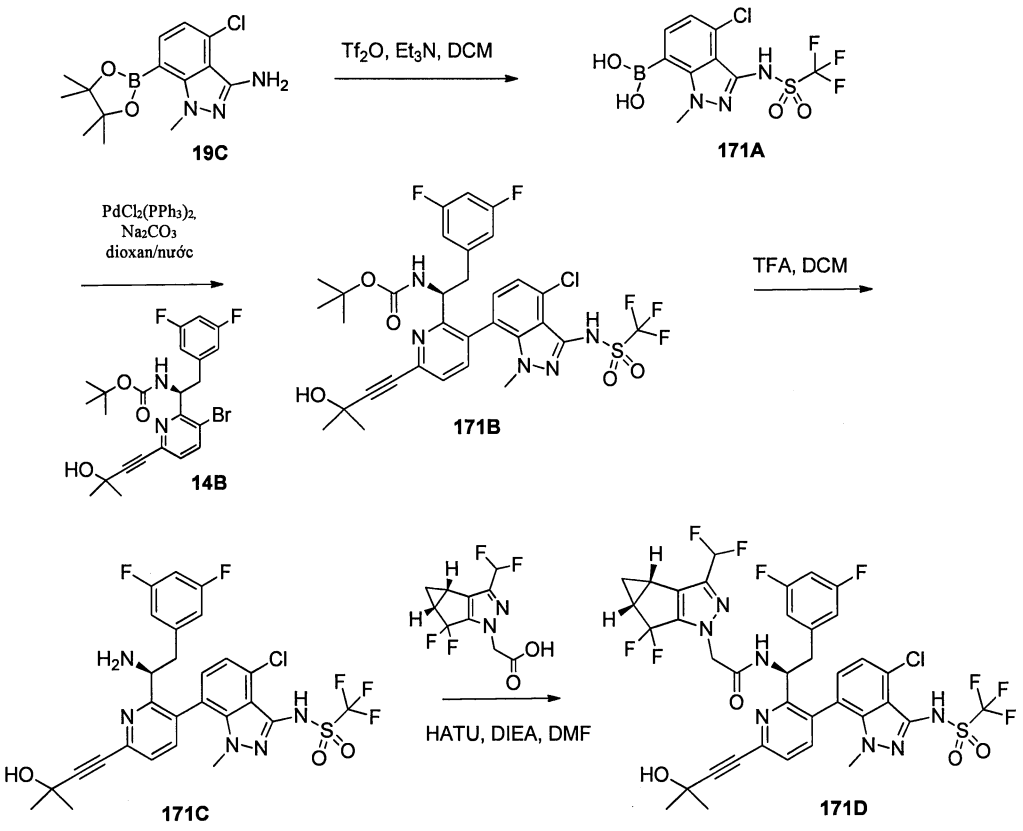


168A 170

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(4-flo-3-(flometyl)-3-hydroxybut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (170):

N-((S)-1-(6-clo-3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (168A, 20 mg, 0,025 mmol), 1-flo-2-(flometyl)but-3-yn-2-ol (15,5 mg, 0,129 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1,8 mg, 0,003 mmol), và CuI (0,5 mg, 0,003 mmol) được tạo huyền phù trong DMF (0,25 mL). Bổ sung dietylamin (27 µL, 0,259 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng cách sục argon trong 5 phút sau đó được bít kín và được đun nóng ở nhiệt độ 125°C trong 30 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Trong khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được lọc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo. Các phân đoạn chứa sản phẩm được thu gom và được làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 170 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,72 (t), 7,74 (dd), 7,61 (dd), 7,22 – 7,14 (m), 7,09 (s), 7,07 (s), 6,87 – 6,53 (m), 6,46 – 6,35 (m), 5,35 – 5,26 (m), 4,99 (q), 4,76 (s), 4,72 (s), 4,70 (s), 4,66 (d), 4,54 (d), 3,33 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,18 – 3,09 (m), 3,05 – 2,91 (m), 2,54 – 2,37 (m), 1,45 – 1,33 (m), 1,09 (s), 1,02 (s). MS (*m/z*) 856,09 $[M+H]^+$.

Ví dụ 171.



Tổng hợp axit (4-clo-1-metyl-3-(triflometylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)boronic (171A):

4-clo-1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (19C) (0,20 g, 0,65 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 mL) và trietylamin (0,36 mL, 2,6 mmol). Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C và anhydrit triflic (0,55 g, 1,95 mmol) được bổ sung từng giọt. Sau khi khuấy trong 30 phút, phản ứng được làm dừng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 20 mL). Các chất chiết kết hợp được rửa bằng nước muối và được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong etanol (10 mL) và được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Dung dịch nước KOH nồng độ 50% (0,2 mL) được bổ sung từng giọt và tiếp tục khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp được axit hóa bằng nước HCl nồng độ 1N. Chất kết tủa tạo ra được lọc và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 358,0 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(triflometylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (171B):

Axit (4-clo-1-metyl-3-(triflometylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)boronic (171A, 26 mg, 0,073 mmol), (S)-tert-butyl (1-(3-brom-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (14B, 36 mg, 0,073 mmol), và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (5,1 mg, 0,007 mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (1 mL) và nước $NaHCO_3$ nồng độ 1,0 M (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 150°C trong 15 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (50 mL), được rửa bằng nước và nước muối, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel, rửa giải bằng 20-100% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 728,3 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-1,1,1-triflometansulfonamit (171C):

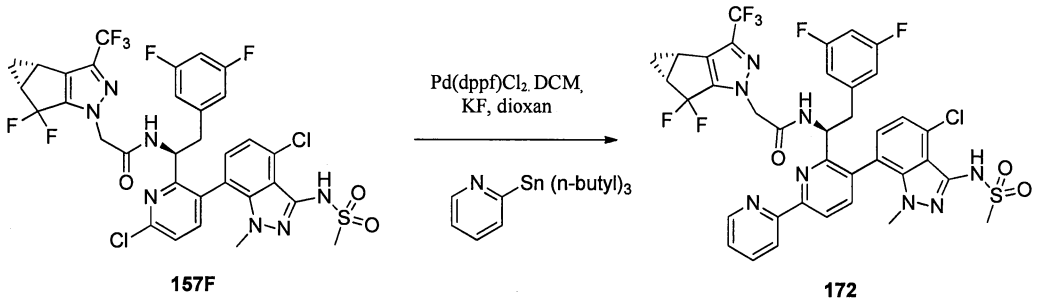
Bổ sung axit trifloaxetic (1 mL) vào dung dịch chứa (S)-tert-butyl (1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(triflometylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (171B, 43 mg, 0,059 mmol) trong DCM (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và sau đó được cô trong chân không và được đồng sôi ngay với toluen (20 mL) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 628,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(triflometylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (171D):

Bổ sung axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (15,6 mg, 0,059 mmol), và HATU (27 mg, 0,071 mmol) sau đó là diisopropyletylamin (31 µL, 0,177 mmol) vào dung dịch chứa (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)pyridin-3-yl)-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit thô (171C, 44 mg, 0,059 mmol) trong DMF (1 mL). Sau khi khuấy trong hai giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được lọc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (d), 8,95 (d), 7,87 (d), 7,83

(d), 7,51 (d), 7,26 (d), 7,19 (s), 7,12 – 6,74 (m), 6,62 – 6,56 (m), 6,49 – 6,35 (m), 4,95 (q), 4,79 – 4,54 (m), 3,26 (s), 3,06 (s), 3,31 – 2,92 (m), 2,58 – 2,38 (m), 1,52 (s), 1,42 – 1,30 (m), 0,95 – 0,78 (m). MS (*m/z*) 874,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 172.

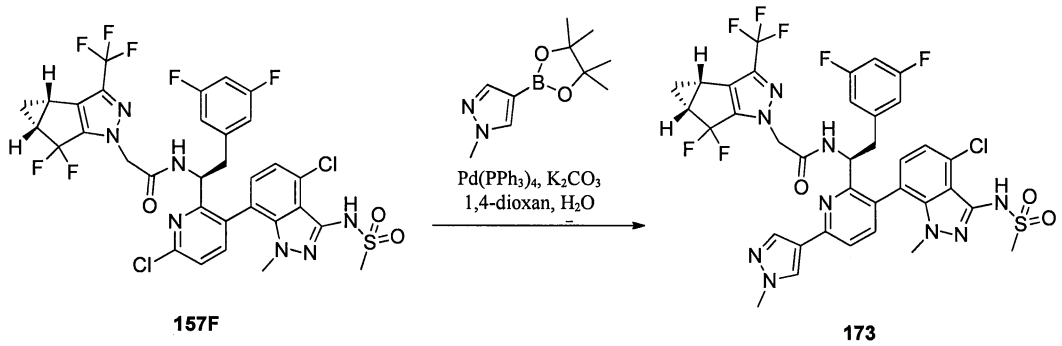


157F 172

Tổng hợp N-((S)-1-(5-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-[2,2'-bipyridin]-6-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (172):

Bổ sung 2-(tributylstannyl)pyridin (0,01 mL, 0,027 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (1,2 mg, 0,001 mmol), và KF (4 mg, 0,75 mmol) vào lọ phản ứng chứa hợp chất 157F (20 mg, 0,025 mmol) trong dioxan (0,25 mL). Hỗn hợp phản ứng được sục khí argon trong 5 phút sau đó được bít kín và được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng đến 135°C trong 30 phút. Trong khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được lọc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 172 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 9,90-9,8 (m), 8,80-8,76 (m), 8,74 – 8,70 (m,), 8,52-8,45 (m), 7,98 – 7,88 (m, 1H), 7,30 – 7,04 (m,), 6,82 – 6,71 (m), 6,51 – 6,34 (m), 5,45-5,35 (m), 5,14 – 5,05 (m), 4,98 – 4,86 (m), 3,35 (s), 3,21 – 3,00 (m), 2,60 – 2,38 (m), 1,42 – 1,22 (m), 1,19 – 1,09 (m,), 1,06-1,00 (m). MS (*m/z*) 833,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 173.



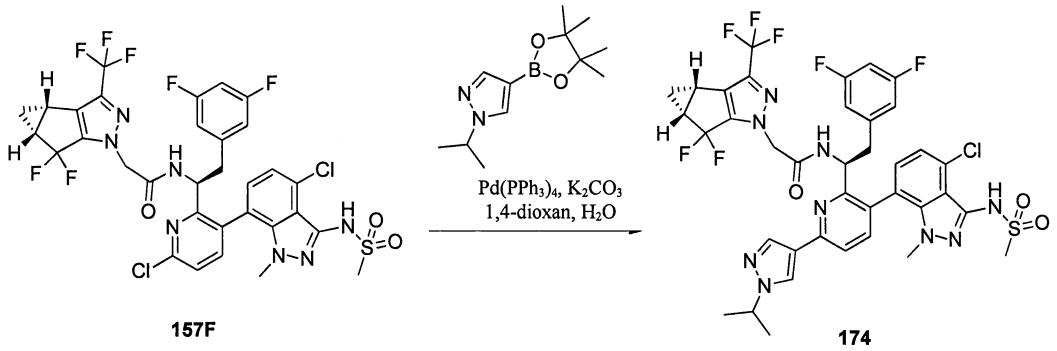
157F

173

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (173):

N-((S)-1-(6-clo-3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (157F, 20 mg, 0,025 mmol), axit 1-metylpyrazol-4-boronic (3,8 mg, 0,030 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (1,5 mg, 0,001 mmol), và K_2CO_3 (10,5 mg, 0,076 mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (0,2 mL). Bổ sung nước (0,05 mL) vào huyền phù này. Hỗn hợp phản ứng thu được được loại khí bằng cách sục argon trong 60 giây sau đó được bít kín và được đun nóng bằng nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc, được cô trong chân không, được hấp thụ trong DMF, và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 173 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,39 (s), 8,35 (s), 8,23 (s), 8,20 (s), 7,71 – 7,60 (m), 7,15 (s), 7,06 (d), 6,76 (tt), 6,63 (tt), 6,49 – 6,41 (m), 6,41 – 6,34 (m), 5,24 (dd), 4,99 (dd), 4,03 (s), 4,02 (s), 3,46 – 3,41 (m), 3,39 (s), 3,26 (s), 3,24 (s), 3,23 – 3,17 (m), 3,07 – 2,95 (m), 2,59 – 2,38 (m), 1,49 – 1,34 (m), 1,17 – 1,11 (m), 1,09 – 1,03 (m). MS (*m/z*) 836,16 $[M+H]^+$.

Ví dụ 174.

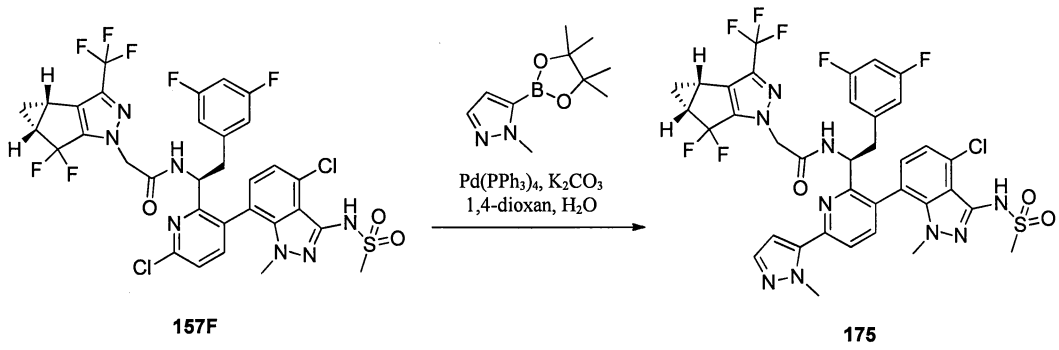


157F 174

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (174):

Hợp chất nêu trong đề mục (174) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 173 của Ví dụ 173 sử dụng axit 1-isopropylpyrazol-4-boronic, pinacol este. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,46 (s), 8,44 (s), 8,24 (s), 8,22 (s), 7,72 – 7,60 (m), 7,16 (s), 7,06 (d), 6,76 (tt), 6,68 – 6,57 (m), 6,49 – 6,42 (m), 6,41 – 6,33 (m), 5,26 (dd), 4,99 (dd), 4,86 (s), 4,70 – 4,58 (m), 3,47 – 3,40 (m), 3,39 (s), 3,37 – 3,34 (m), 3,26 (s), 3,24 (s), 3,23 – 3,16 (m), 3,09 – 2,93 (m), 2,59 – 2,37 (m), 1,61 (d), 1,49 – 1,34 (m), 1,17 – 1,11 (m), 1,09 – 1,02 (m). MS (*m/z*) 864,20 $[M+H]^+$.

Ví dụ 175.

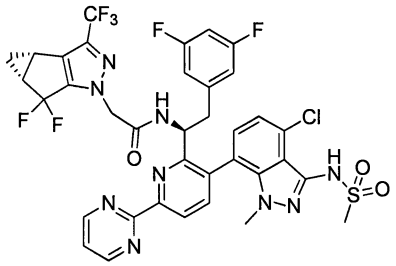


157F 175

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (175):

Hợp chất nêu trong đề mục (175) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 173 của Ví dụ 173 sử dụng pinacol este của axit 1-metyl-1*H*-pyrazol-5-boronic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,87 – 7,78 (m), 7,59 (d), 7,31 (d), 7,20 (d), 7,11 (d), 6,90 (d), 6,88 (d), 6,79 (tt), 6,63 (tt), 6,55 – 6,51 (m), 6,47 – 6,37 (m), 5,40 (dd), 5,07 (dd), 4,78 (s), 4,77 (s), 4,43 (s), 4,34 (s), 3,39 (s), 3,25 (s), 3,24 – 3,21 (m), 3,15 – 3,12 (m), 3,11 – 3,02 (m), 2,59 – 2,35 (m), 1,47 – 1,33 (m), 1,15 – 1,08 (m), 1,06 – 0,98 (m). MS (*m/z*) 836,15 $[M+H]^+$.

Ví dụ 176.

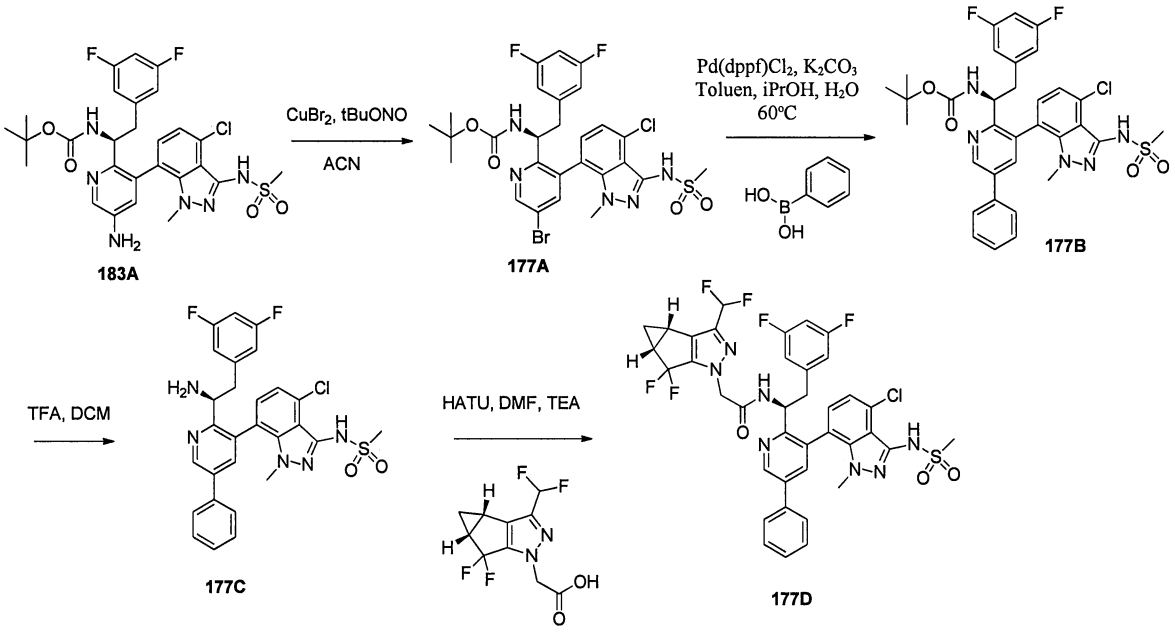


176

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (176):

Hợp chất nêu trong đề mục (176) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 172 của Ví dụ 172 sử dụng 2-(tributylstannyl)pyrimidin. ^{1}H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 9,90 – 9,86 (m), 9,84-9,80 (m), 8,80-8,75 (m, 1H), 8,74 (d), 8,47 (d),7,92 (t), 7,25 – 7,12 (m), 6,80 – 6,50 (m), 6,45-6,40 (m), 5,45-5,38 (m), 5,15-5,05 (m), 4,90 – 4,81 (m), 3,37 (s), 3,18-3,04 (m), 2,50-2,39 (m), 1,44 – 1,25 (m), 1,15-1,09 (m), 1,08 – 0,97 (m). MS (*m/z*) 835,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 177.



Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(5-brom-3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (177A):

Hợp chất 183A (0,500g, 0,82mmol) được bổ sung vào huyền phù được khuấy chứa t-BuONO (0,15mL, 1,24mmol) và $CuBr_2$ (0,276g, 1,24mmol) trong axetonitril với bể nước đá, huyền phù này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Nước amoni clorua được bổ sung. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được cô và được tinh chế bằng cột silicagel để thu được hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop (177A). MS (m/z) 670 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-5-phenylpyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (177B):

Hợp chất 177A (31,3mg, 0,047mmol), axit phenylbronic (6,3mg, 0,051mmol), K_2CO_3 (39mg, 0,28mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (14mg, 0,019mmol) được trộn cùng nhau. Toluen (1mL), iPrOH (0,5mL) và nước (1mL) được bổ sung. Lọ được đậy nắp chặt, được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silicagel để thu được hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop (177B). MS (m/z) 668 $[M+H]^+$.

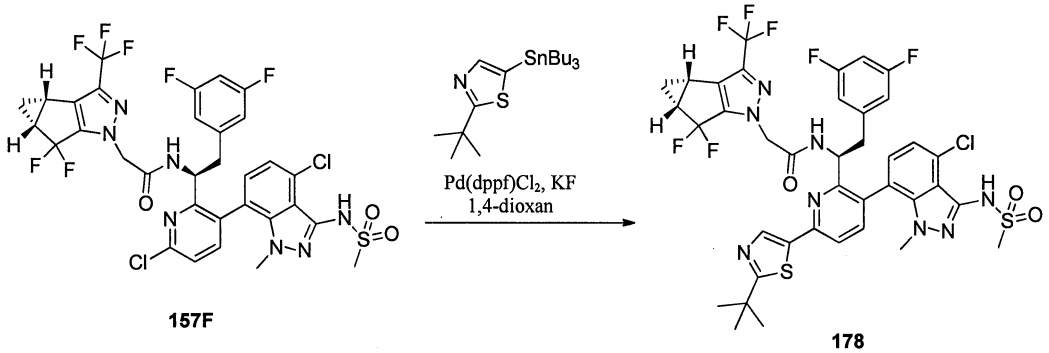
Tổng hợp (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-5-phenylpyridin-3-yl)-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (177C):

Hợp chất 177B (21,7mg, 0,032mmol) được hòa tan trong DCM (1mL). TFA (0,5mL) được bổ sung. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Phản ứng được cô để thu được hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop (177C). MS (m/z) 568 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-5-phenylpyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (177D):

Hợp chất 177C (18,4mg, 0,032mmol) và axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (8,6mg, 0,032mmol) được hòa tan trong DMF (1mL). TEA (23uL, 0,162mmol) và HATU (18,5mg, 0,049mmol) được bổ sung. Khi hoàn thành, một vài giọt HCl 1M được bổ sung. Phản ứng được tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop (177D). ^{1}H NMR (400 MHz, Axetonitril-d3) δ 9,04 (dd), 7,99 (dd), 7,82 – 7,73 (m), 7,69 (d), 7,59 – 7,43 (m), 7,34 (d), 7,29 – 7,18 (m), 7,15 (d), 6,90 (d), 6,85 – 6,73 (m), 6,69 – 6,58 (m), 6,49 – 6,36 (m), 5,30 (q), 4,96 (q), 4,69 (d), 3,33 (s), 3,28 (s), 3,27 (s), 3,20 – 2,91 (m), 2,58 – 2,40 (m), 1,40 (q), 1,09 – 0,97 (m). MS (m/z) 814 $[M+H]^+$.

Ví dụ 178.



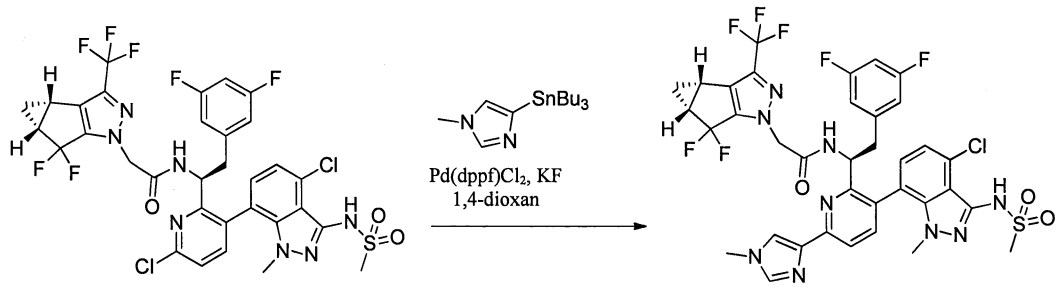
157F 178

Tổng hợp N-((S)-1-(6-(2-(tert-butyl)thiazol-5-yl)-3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-

((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (178):

N-((S)-1-(6-clo-3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (157F, 20 mg, 0,025 mmol), 2-(tert-butyl)-5-(tributylstannyl)thiazol (12,03 mg, 0,028 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,1 mg, 0,001 mmol), và KF (4,4 mg, 0,076 mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (0,25 mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được loại khí bằng cách sục argon trong 60 giây sau đó được bít kín và được đun nóng ở nhiệt độ 130°C trong 30 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Trong khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được lọc, được cô trong chân không, được hấp thụ trong DMF, và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 178 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,40 (s), 7,91 (dd), 7,76 (d), 7,74 (d), 7,20 – 7,13 (m), 7,08 (d), 6,77 (tt), 6,65 (tt), 6,55 – 6,47 (m), 6,45 – 6,38 (m), 5,20 (dd), 5,02 (dd), 4,80 (s), 3,41 (s), 3,26 (s), 3,25 (s), 3,09 – 2,98 (m), 2,95 (s), 2,60 – 2,39 (m), 1,71 (s), 1,70 (s), 1,69 (s), 1,48 – 1,34 (m), 1,17 – 1,11 (m), 1,09 – 1,03 (m). MS (*m/z*) 897,04 $[M+H]^+$.

Ví dụ 179.



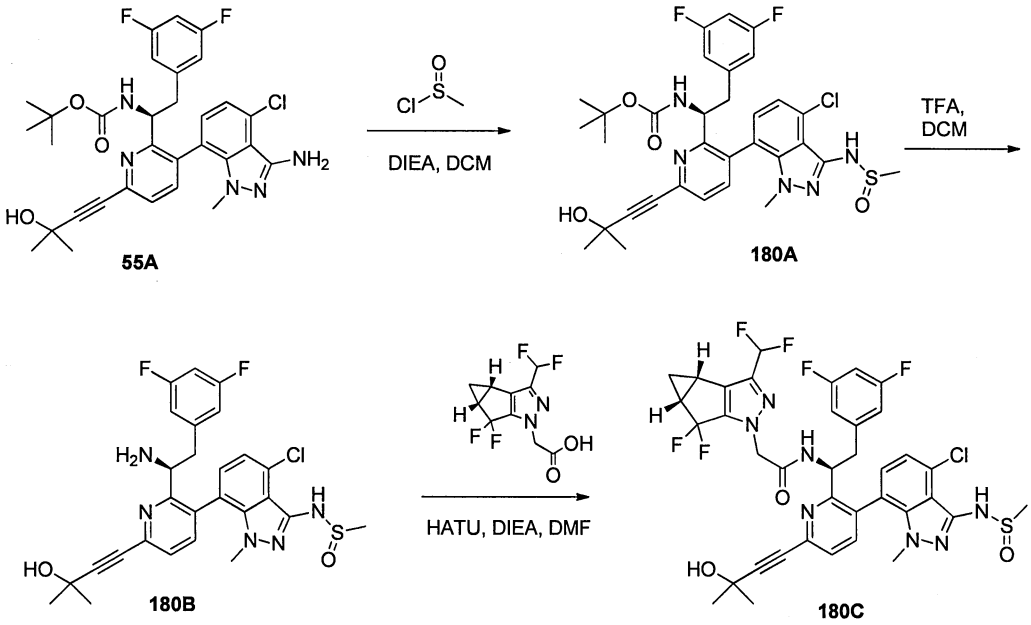
157F 179

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (179):

Hợp chất nêu trong đề mục (179) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 178 của Ví dụ 178 sử dụng 1-metyl-4-(tributylstannyl)-1*H*-imidazol. ^{1}H NMR (400 MHz,

Metanol-d_4) δ 8,89 (s), 8,84 (s), 8,29 (s), 8,25 (s), 7,94 – 7,82 (m), 7,19 (s), 7,07 (d), 6,78 (tt), 6,64 (tt), 6,48 – 6,41 (m), 6,37 (dd), 5,35 (dd), 5,05 (dd), 4,81 (s), 4,77 (s), 4,05 (s), 4,04 (s), 3,36 (s), 3,27 (s), 3,25 (s), 3,23 – 3,18 (m), 3,12 – 2,98 (m), 2,59 – 2,41 (m), 1,48 – 1,37 (m), 1,33 – 1,26 (m), 1,16 – 1,10 (m), 1,09 – 1,03 (m). MS (*m/z*) 836,15 $[M+H]^+$.

Ví dụ 180.



Tổng hợp tert-butyl ((1S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfinamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (180A):

(S)-tert-butyl (1-(3-(3-amino-4-clo-1-metyl-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (55A, 61 mg, 0,102 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 mL) và diisopropyletylamin (0,071 mL, 0,409 mmol). Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C và metansulfinyl clorua (30,3 mg, 0,307 mmol) được bổ sung từng giọt. Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL), được rửa bằng nước và nước muối và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế trên silicagel tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 658,3 $[M+H]^+$.

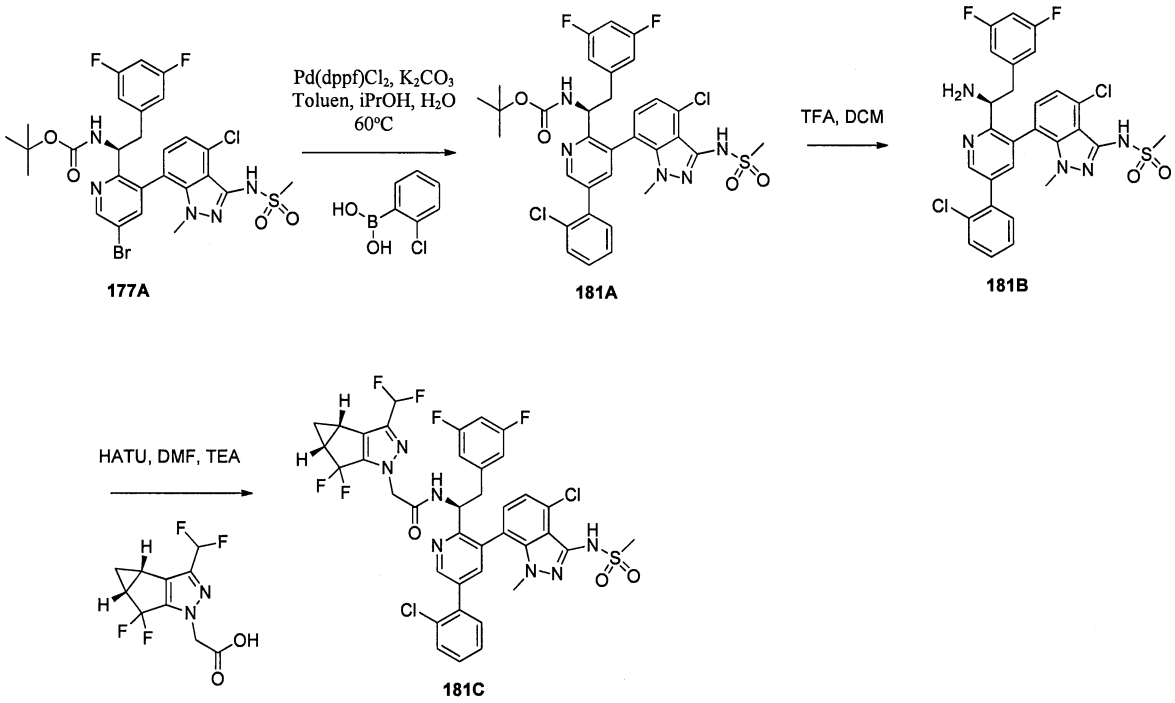
Tổng hợp N-(7-(2-((S)-1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfinamit (180B):

Bổ sung axit trifloaxetic (1 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl ((1S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfinamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (180A, 50 mg, 0,076 mmol) trong DCM (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và sau đó được cô trong chân không và được đồng sôi ngay với toluen (20 mL) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục. MS (*m/z*) 558,2 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((1S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfinamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (180C):

Bổ sung axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (20 mg, 0,076 mmol), và HATU (34,7 mg, 0,091 mmol) sau đó là diisopropyletylamin (66 µL, 0,38 mmol) vào dung dịch chứa N-(7-(2-((S)-1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfinamit thô (180B, 52 mg, 0,076 mmol) trong DMF (1 mL). Sau khi khuấy trong hai giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được lọc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp chứa các chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân atrop. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 – 8,60 (m), 7,85 – 7,70 (m), 7,55 (d), 7,05 – 6,70 (m), 6,56 – 6,28 (m), 4,93 – 4,49 (m), 3,30 – 2,59 (m), 2,96 (s), 2,65 (s), 2,48 – 2,30 (m), 1,72 – 1,66 (m), 1,42 – 1,30 (m), 0,95 – 0,78 (m). MS (*m/z*) 804,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 181.



Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-5-(2-clophenyl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (181A):

Hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop (181A) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 177B của Ví dụ 177 sử dụng hợp chất 177A và axit 2-clophenylbronic. MS (m/z) 702 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-5-(2-clophenyl)pyridin-3-yl)-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (181A):

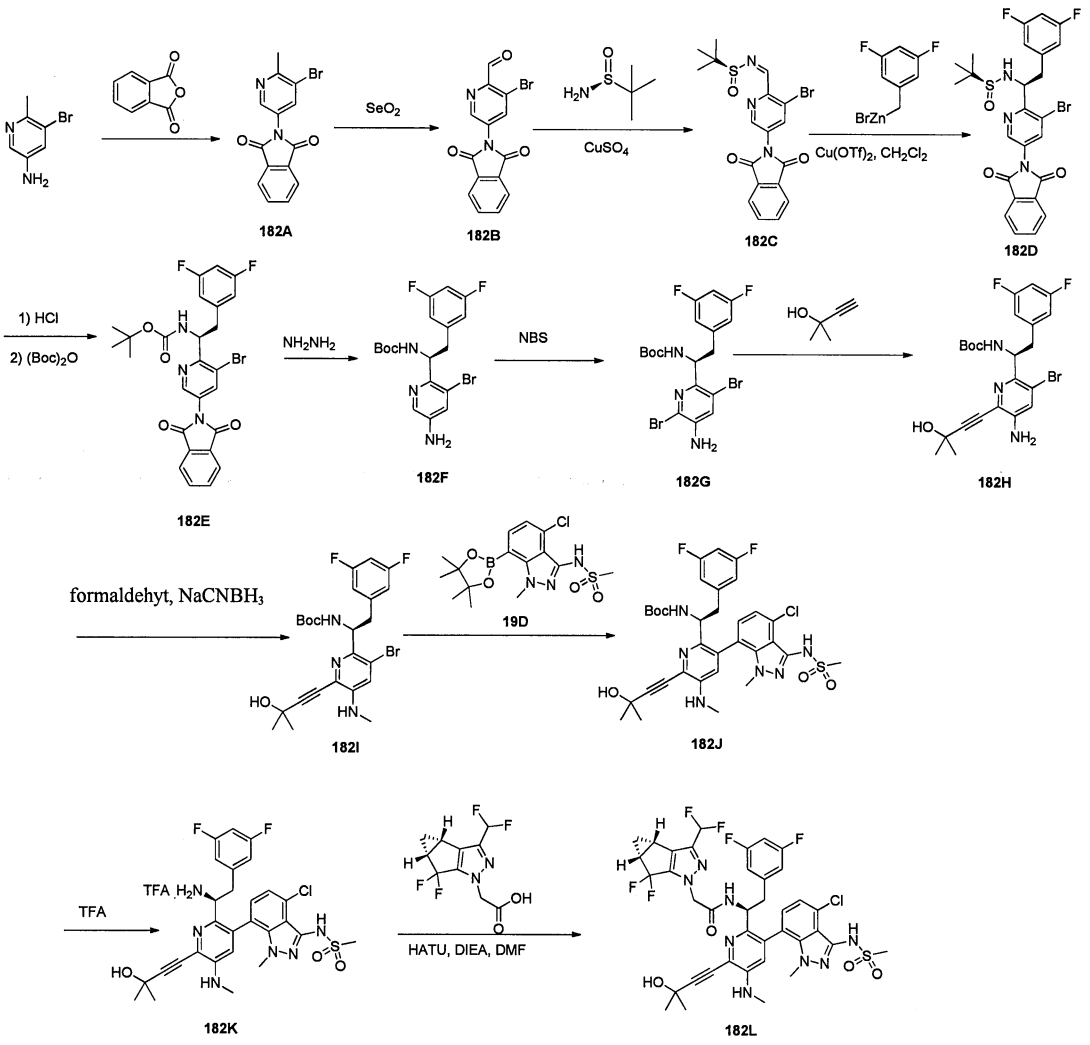
Hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop (181B) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 177C của Ví dụ 177 sử dụng hợp chất 181A. MS (m/z) 602 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-5-(2-clophenyl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (181C):

Hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop (181C) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 177D của Ví dụ 177 sử dụng hợp chất 181B và axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^1H

NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,82 (s), 9,75 (s), 9,07 (d), 8,94 (d), 8,87 (dd), 7,97(d), 7,90 (d), 7,69 – 7,39 (m), 7,23 – 6,74 (m), 6,54 (d), 6,44 (d), 5,03 (q), 4,90 – 4,53 (m), 3,32 (s), 3,23 – 2,89 (m), 2,60 – 2,37 (m), 1,47 – 1,30 (m), 0,83 (s). MS (m/z) 848 $[M+H]^+$.

Ví dụ 182.



Tổng hợp 2-(5-brom-6-metylpyridin-3-yl)isoindolin-1,3-dion (182A):

Hỗn hợp chứa anhydrit phtalic (3,7 g, 25 mmol), 5-brom-6-metylpyridin-3-amin (3,9 g, 20,85 mmol) và natri axetat (1,5 g, 25 mmol) trong axit axetic băng (44 ml) được hồi lưu qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc chân không và được rửa bằng nước. Sau đó, nó được làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất nêu trong đề mục 182A. MS (*m/z*) 318,91 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 3-brom-5-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)picolinaldehyt (182B):

Nạp hợp chất 182A (1,5 g, 4,73 mmol) và selen dioxit (682 mg, 6,15 mmol) vào ống vi sóng. Bổ sung 14mL 1,2-dimetoxyetan vào đó và ống vi sóng được bít kín. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong bể đun nóng 130°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và chất rắn được lọc ra. Phần dịch lọc được cô để thu được hợp chất nêu trong đề mục 182B. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 8,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,07 – 7,84 (m, 4H).

Tổng hợp (S,Z)-N-((3-brom-5-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)pyridin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (182C):

Đồng(II) sulfat (khan, 5,8 g, 36,2 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-brom-5-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)picolinaldehyt (182B, 6 g, 18 mmol) và (S)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,2 g, 18 mmol) trong CH_2Cl_2 (60 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ và sau đó được lọc và được rửa bằng CH_2Cl_2. Phần dịch lọc được cô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng EtOAc và metylen clorua để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 182C. MS (*m/z*) 433,87 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-((S)-1-(3-brom-5-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (182D):

Bổ sung (3,5-diflobenzyl)kẽm bromua (0,5 M trong THF, 25,5 ml, 12,8 mmol) từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất (182C, 3,7 g, 8,5 mmol) và $Cu(OTf)_2$ (154 mg, 0,4 mmol) trong metylen clorua (30 ml) ở nhiệt độ 0°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Amoni clorua (trong nước, 100 ml) được bổ sung vào phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2x100ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký silicagel sau đó bằng HPLC pha đảo để thu được hợp chất nêu trong đề mục 182D. MS (m/z) 563,83 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl 1-(3-brom-5-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etylcarbamat (182E):

Hợp chất 182D (2,6 g, 4,6 mmol) được hòa tan trong 40mL metanol và được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Bổ sung HCl 4N/1,4-dioxan (4,6 ml) vào hỗn hợp

này. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và được cô để thu được sản phẩm (S)-2-(6-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-5-brompyridin-3-yl)isoindolin-1,3-dion hydroclorua. Bổ sung trietylamin (1,28 mL, 9,2 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp chứa muối HCl nêu trên (~4,6 mmol) và Di-tert-Butyl dicacbonat (1 g, 4,6 mmol) trong 50mL CH_2Cl_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm và được cô trong chân không. Phần cặn được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO4, được lọc và cô. Sau đó, nó được tinh chế trên sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 182E. MS (m/z) 559,71 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(5-amino-3-brompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (182F):

Bổ sung 0,9mL hydrazin monohydrat vào hỗn hợp chứa hợp chất 182E (1,5 g, 2,7 mmol) trong 27mL etanol và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Etanol thêm nữa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Chất kết tủa được lọc và phần dịch lọc được cô. Phần cặn được pha loãng với etyl axetat, và được rửa bằng nước và sau đó bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được cho qua sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 182F. MS (m/z) 427,83 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(5-amino-3,6-dibrompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (182G):

Dung dịch chứa hợp chất 182F (960 mg, 2,24 mmol) trong 20mL axetonitril được làm lạnh xuống 0°C và được xử lý bằng *N*-Bromsucxinimit (399 mg, 2,24 mmol) dưới dạng dung dịch trong 20mL axetonitril. Hỗn hợp phản ứng được phân bố với EtOAc và nước $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô trên $MgSO_4$ và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được hợp chất nêu trong đề mục 182G. MS (m/z): 507,52 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(5-amino-3-brom-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (182H):

Hợp chất nêu trong đề mục (182H) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4F của Ví dụ 4 sử dụng hợp chất 182G. MS (*m/z*) 511,87 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-brom-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-5-(metylamino)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (182I):

Hợp chất 182H (200 mg, 0,39 mmol) được hòa tan trong 2mL axetonitril, bổ sung formaldehyt (0,1 mL, 37 % trong H_2O) và axit axetic (0,2 mL, 4 mmol) vào hỗn hợp này, sau đó là bổ sung từ từ dung dịch natri xyanoborohydrua (1,2 mL, 1M trong THF). Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và được làm dừng bằng cách bổ sung nước natri bicacbonat. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng RP-HPLC để thu được hợp chất nêu trong đề mục 182I. MS (*m/z*): 525,99 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-5-(metylamino)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (182J):

Hợp chất nêu trong đề mục (182J) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19E của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 182I và hợp chất 19D. MS (*m/z*) 703,35 $[M+H]^+$.

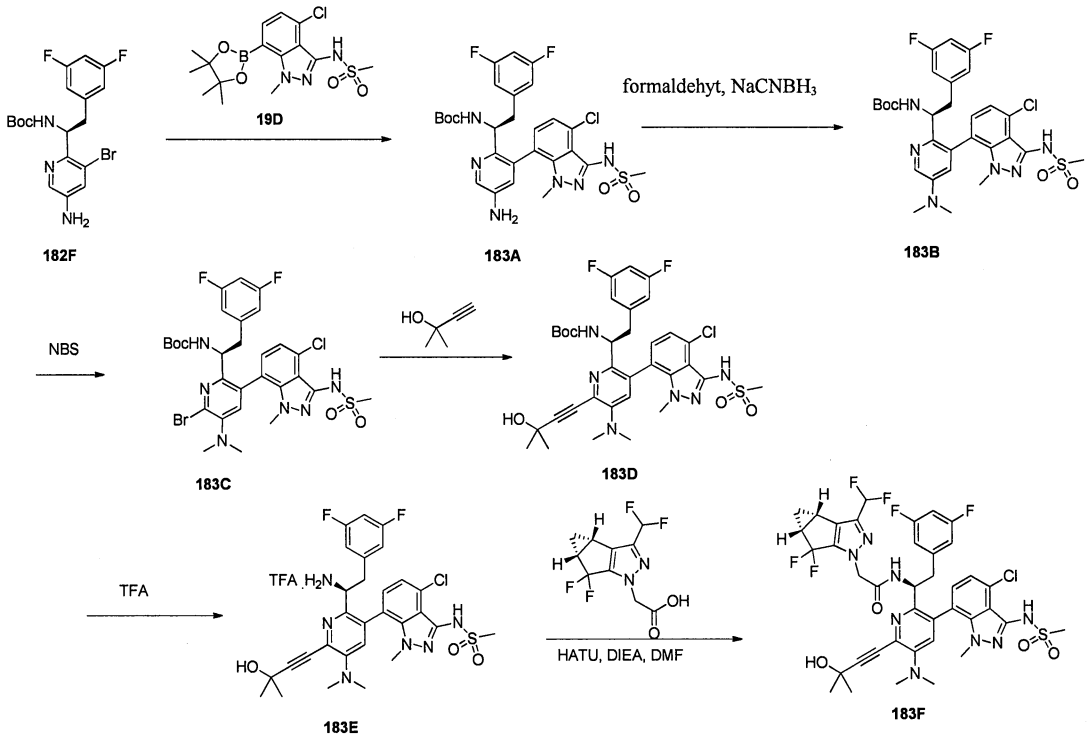
Tổng hợp (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-5-(metylamino)pyridin-3-yl)-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (182K):

Hợp chất nêu trong đề mục (182K) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 105C của Ví dụ 105 sử dụng hợp chất 182J. MS (*m/z*) 603,17 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-5-(metylamino)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (182L):

Hợp chất nêu trong đề mục (182L) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 37E của Ví dụ 37 sử dụng axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic và hợp chất 182K. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,00 (d), 6,82 (d), 6,76 (tt), 6,70 (t), 6,43 – 6,30 (m), 6,24 (d), 4,78 – 4,56 (m), 3,39 (s), 3,22 (s), 3,16-2,99 (m), 2,98 – 2,88 (m), 2,84 (s), 2,52-2,31 (m), 1,66 (d), 1,49 – 1,21 (m), 1,12 – 0,86 (m). MS (*m/z*) 849,90 $[M+H]^+$.

Ví dụ 183.



Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(5-amino-3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (183A):

Hợp chất nêu trong đề mục (183A) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 19E của Ví dụ 19 sử dụng hợp chất 182F và hợp chất 19D. MS (*m/z*) 606,88 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-5-(dimetylamino)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (183B):

Hợp chất nêu trong đề mục (183B) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 182I của Ví dụ 182 sử dụng hợp chất 183A. MS (*m/z*) 635,48 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(6-brom-3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-5-(dimetylamino)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (183C):

Hợp chất nêu trong đề mục (183C) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 182G của Ví dụ 182 sử dụng hợp chất 183B. MS (*m/z*) 714,81 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-5-(dimetylamino)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (183D):

Hợp chất nêu trong đề mục (183D) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 4F của Ví dụ 4 sử dụng hợp chất 183C. MS (*m/z*) 717,62 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-5-(dimetylamino)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (183E):

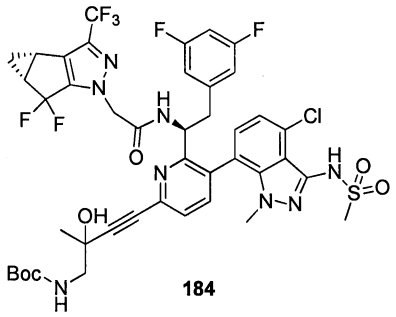
Hợp chất nêu trong đề mục (183E) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 105C của Ví dụ 105 sử dụng hợp chất 183D. MS (*m/z*) 617,09 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-5-(dimetylamino)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (183F):

Hợp chất nêu trong đề mục (183F) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 37E của Ví dụ 37 sử dụng axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic và hợp chất 183E. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,26 – 7,10 (m), 7,03 (d), 6,76 (t), 6,69 (t), 6,60 (t), 6,52 – 6,33 (m), 6,32 (d), 4,85 – 4,78 (m), 4,78 – 4,60 (m), 3,37 (s), 3,23 (d), 3,10 (dd), 2,99 (d),

2,98 – 2,74 (m), 2,45 (ddd), 1,66 (s), 1,48 – 1,30 (m), 1,17 – 0,92 (m).). MS(*m/z*): 863,19 $[M+H]^+$.

Ví dụ 184.

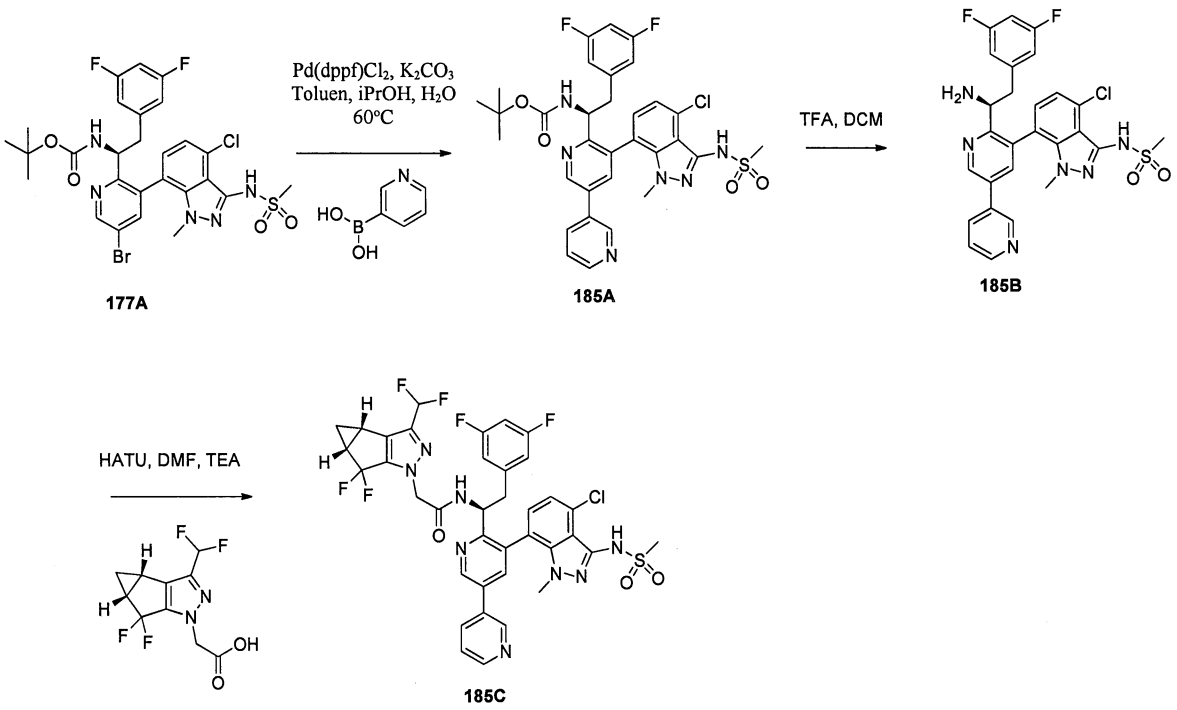


184

Tổng hợp tert-butyl (4-(5-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)pyridin-2-yl)-2-hydroxy-2-metylbut-3-yn-1-yl)carbamat (184):

Hợp chất nêu trong đề mục (184) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 145 của Ví dụ 145 sử dụng tert-butyl (2-hydroxy-2-metylbut-3-yn-1-yl)carbamat. MS (*m/z*) 953,9 $[M+H]^+$. Thời gian lưu giữ HPLC là 7,54 phút và 7,69 phút (gradien 2-98% axetonitril: nước với axit trifloaxetic 0,1%, 8,5 phút trên cột Phenomonex Kinetex C18).

Ví dụ 185.



Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(5-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (185A):

Hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop (185A) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 177B của Ví dụ 177 sử dụng hợp chất 177A và axit 3-pyridinbronic. MS (m/z) 669 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-(7-(6-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-[3,3'-bipyridin]-5-yl)-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (185B):

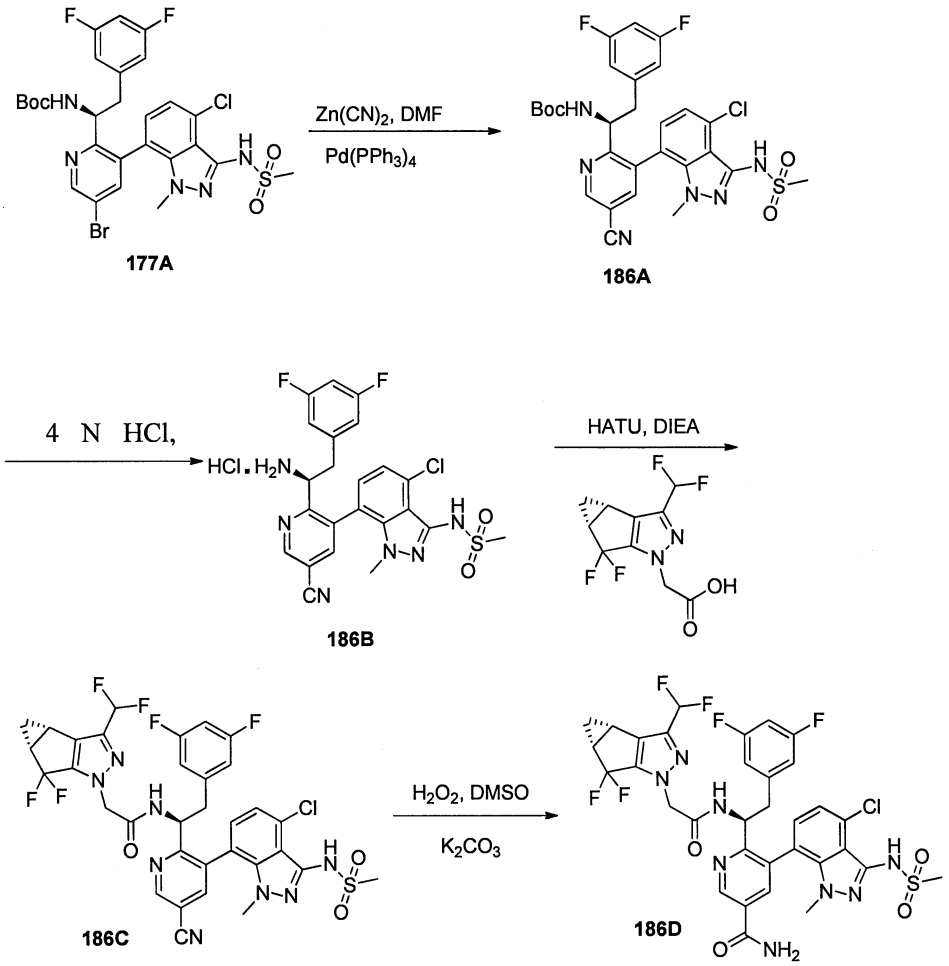
Hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop (185B) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 177C của Ví dụ 177 sử dụng hợp chất 185A. MS (m/z) 569 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(5-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (185C):

Hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop (185C) được điều chế theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 177D của Ví dụ 177 sử dụng hợp chất 185B. ^{1}H NMR (400 MHz, Axetonitril-d3) δ 9,07 (t), 8,96 (dd), 8,66 (dd), 8,15 – 8,06 (m), 8,03 (dd), 7,56 – 7,44 (m), 7,35 (d), 7,28 (d), 7,22 (d),

7,16 (dd), 6,93 – 6,87 (m), 6,86 – 6,72 (m), 6,69 – 6,57 (m), 6,48 – 6,34 (m), 5,37 – 5,29 (q), 4,98 (q), 4,78 – 4,59 (m), 3,36 – 2,91 (m), 2,49 (dtd), 1,41 (p), 1,05 (t). MS (m/z) 815 $[M+H]^+$.

Ví dụ 186.



Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-5-xyanopyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (186A):

Bổ sung $Zn(CN)_2$ (14,7 mg, 0,125 mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (24,1 mg, 0,021 mmol) vào huyền phù chứa 177A (140 mg, 0,21 mmol) trong DMF khan/được loại khí (1,5 ml). Hỗn hợp được đun nóng ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được rót vào EtOAc (50 ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế trên cột nhanh để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. MS (m/z) 617 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-5-xyanopyridin-3-yl)-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit hydroclorua (186B):

Hợp chất nêu trong đề mục (186B) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 21E của Ví dụ 21 sử dụng hợp chất 186A. MS (m/z) 517 $[M+H]^+$.

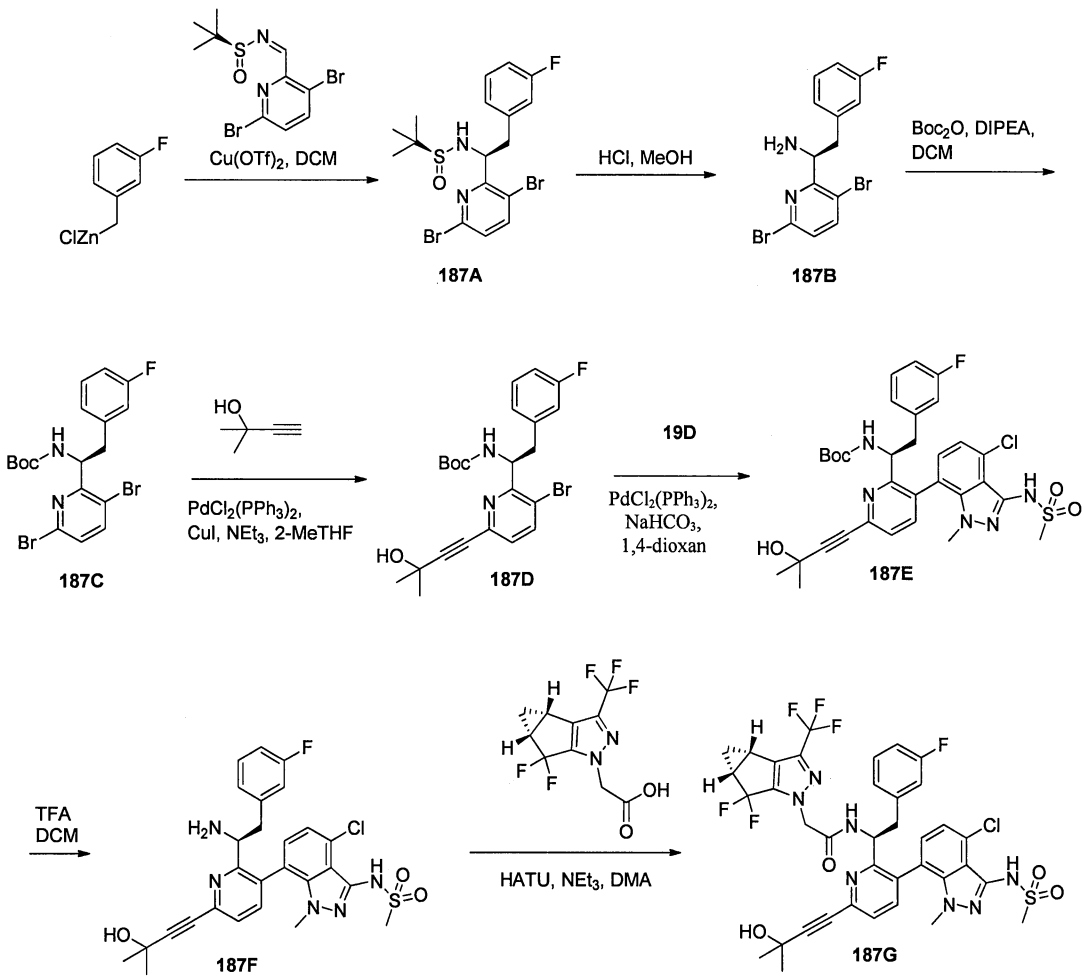
Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-5-xyanopyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (186C):

Hợp chất nêu trong đề mục (186C) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 10A của Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 186B và axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. MS (*m/z*) 763 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 5-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamido)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)nicotinamit (186D):

Bổ sung từ từ H_2O_2 (30 % khối lượng trong H_2O, 0,028 mL, 0,28 mmol) vào huyền phù chứa hợp chất 186C (21 mg, 0,028 mmol) và K_2CO_3(38 mg, 0,28 mmol) trong DMSO,. Sau 10 phút, hỗn hợp được lọc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,26 (t), 8,73 (t), 8,14 (dd), 7,31 – 7,14 (m), 7,09 (d), 6,77 (tt),6,72 (t), 6,68 – 6,59 (m), 6,49 – 6,30 (m), 5,35-5,25 (m), 5,08 – 5,00 (m), 4,78 – 4,68 (m), 3,25 (d), 3,18 – 3,09 (m), 3,05 – 2,93 (m), 2,65 (s), 2,44 (ddd), 1,39 (dq), 1,01 (h). MS (m/z) 781 $[M+H]^+$.

Ví dụ 187.



Tổng hợp (S)-N-((S)-1-(3,6-dibrompyridin-2-yl)-2-(3-flophenyl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (187A):

Bổ sung từng giọt 3-flobenzyl kẽm clorua (0,5M trong THF, 7,6 mL, 3,803 mmol) trong 7 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa (S,Z)-N-((3,6-dibrompyridin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,0 g, 2,717 mmol) và $Cu(OTf)_2$ (49,1 mg, 0,136 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, sau đó được làm dừng bằng nước NH_4Cl bão hòa và được pha loãng với EtOAc. Lớp hữu cơ được thu gom, và lớp chứa nước được chiết một lần nữa bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô, và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 187A. MS (*m/z*) 476,93, 478,84, 480,79 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-1-(3,6-dibrompyridin-2-yl)-2-(3-flophenyl)etanamin (187B):

Bổ sung HCl (4M trong 1,4-dioxan, 3,7 mL, 14,93 mmol) vào dung dịch chứa (S)-N-((S)-1-(3,6-dibrompyridin-2-yl)-2-(3-flophenyl)etyl)-2-metylpropan-2-

sulfinamit (187A, 714,2 mg, 1,493 mmol) trong MeOH (3,7 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 187B, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế. MS (*m/z*) 373,08, 374,92, 376,86 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3,6-dibrompyridin-2-yl)-2-(3-flophenyl)etyl)carbamat (187C):

Bổ sung DIPEA (0,52 mL, 2,987 mmol) vào dung dịch chứa (S)-1-(3,6-dibrompyridin-2-yl)-2-(3-flophenyl)etanamin (187B, 558,62 mg, 1,493 mmol) trong DCM. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, sau đó Boc_2O (358,6 mg, 1,643 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 187C. MS (*m/z*) 472,71, 474,68, 476,68 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-brom-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3-flophenyl)etyl)carbamat (187D):

Dung dịch chứa (S)-tert-butyl (1-(3,6-dibrompyridin-2-yl)-2-(3-flophenyl)etyl)carbamat (187C, 200,0 mg, 0,422 mmol) trong 2-MeTHF được loại khí bằng cách sục argon trong 60 giây. Bổ sung NEt_3 (0,18 mL, 1,268 mmol) và 2-metyl-3-butyn-2-ol (62 µL, 0,633 mmol) sau đó là CuI (2,4 mg, 0,013 mmol) và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (8,9 mg, 0,013 mmol) vào dung dịch đã được loại khí. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được chiết ba lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 187D. MS (*m/z*) 476,91, 478,83 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3-flophenyl)etyl)carbamat (187E):

(S)-tert-butyl (1-(3-brom-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3-flophenyl)etyl)carbamat (187D, 189,7 mg, 0,397 mmol), N-(4-clo-1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (19D,

214,6 mg, 0,556 mmol), và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (27,9 mg, 0,04 mmmol) được hấp thụ trong 1,4-dioxan (10 mL) và $NaHCO_3$ (1 M trong nước, 1,19 mL, 1,19 mmol). Dung dịch thu được được loại khí bằng cách sục argon trong 5 phút, sau đó bình phản ứng được bít kín và phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 150°C trong 20 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Trong khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được lọc, được cô trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 187E dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. MS (*m/z*) 655,92 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3-flophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (187F):

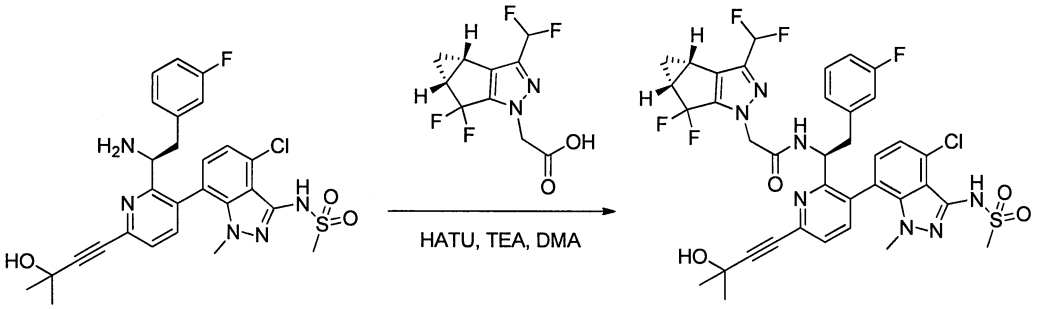
Bổ sung TFA (4 mL) vào dung dịch chứa (S)-tert-butyl (1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3-flophenyl)etyl)carbamat (187E, 257,3 mg, 0,392 mmol) trong DCM (4 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ 15 phút. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 187F dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop, hỗn hợp này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 556,15 $[M+H]^+$.

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3-flophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (187G):

Bổ sung NEt_3 (0,16 mL, 1,176 mmol), axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (77,5 mg, 0,274 mmol), sau đó là HATU (104,4 mg, 0,274 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3-flophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (187F, 218,0 mg, 0,392 mmol) trong DMA (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo. Các phân đoạn chứa sản phẩm được thu gom và được làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục 187G dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,80 – 8,70 (m), 7,65 (dd), 7,51 (dd), 7,22 – 7,11 (m), 6,99 (d), 6,96 – 6,89 (m), 6,77

(t), 6,60 – 6,46 (m), 6,15 – 6,07 (m), 5,37 – 5,25 (m), 5,02 – 4,93 (m), 4,84 (s), 4,80 (s), 4,78 (s), 4,74 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,21 – 3,11 (m), 3,04 – 2,94 (m), 2,82 (s), 2,61 – 2,39 (m), 1,65 (s), 1,50 – 1,35 (m), 1,19 – 1,12 (m), 1,11 – 1,02 (m). MS (*m/z*) 820,12 $[M+H]^+$.

Ví dụ 188.

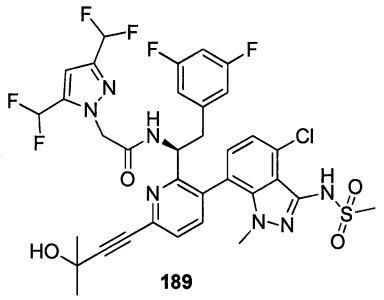


187F 188

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3-flophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (188):

Hợp chất nêu trong đề mục (188) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được đưa ra để tổng hợp hợp chất 187G của Ví dụ 187 sử dụng axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,72 – 8,62 (m), 7,65 (dd), 7,57 – 7,44 (m), 7,33 (dd), 7,22 – 7,11 (m), 6,99 (d), 6,98 – 6,65 (m), 6,61 – 6,46 (m), 6,14 (d), 6,13 (d), 5,31 (dd), 4,96 (dd), 4,79 (s), 4,74 (s), 4,72 (s), 4,68 (s), 3,26 (s), 3,22 (s), 3,20 – 3,11 (m), 3,04 – 2,92 (m), 2,83 (s), 2,55 – 2,39 (m), 1,65 (s), 1,45 – 1,32 (m), 1,15 – 1,07 (m), 1,07 – 0,98 (m). MS (*m/z*) 802,15 $[M+H]^+$.

Ví dụ 189.

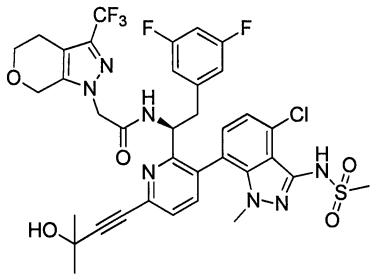


189

Tổng hợp (S)-2-(3,5-bis(diflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)axetamit (189):

Hợp chất nêu trong đề mục (189) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 10A trong Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 19F và axit 2-(3,5-bis(diflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,70 (dd), 7,53 (dd), 7,18 (q), 7,07 (d), 7,01 – 6,56 (m), 6,42 (d), 6,40 – 6,31 (m), 5,26 (dd), 5,04 – 4,86 (m), 3,25 (s), 3,21 (s), 3,15 (dd), 3,04 – 2,93 (m), 1,64 (s). MS (*m/z*) 783,1 $[M+H]^+$.

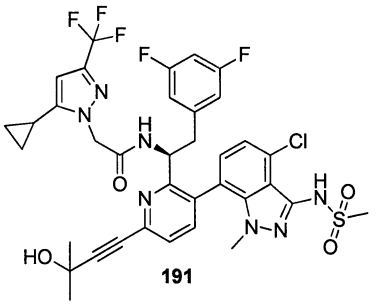
Ví dụ 190.



Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(3-(triflometyl)-4,5-dihydropyrano[3,4-c]pyrazol-1(7H)-yl)axetamit (190):

Hợp chất nêu trong đề mục (190) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 10A trong Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 19F và axit 2-(3-(triflometyl)-4,5-dihydropyrano[3,4-c]pyrazol-1(7H)-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,71 (dd), 7,53 (dd), 7,17 (q), 7,09 (d), 6,82 – 6,69 (m), 6,68 – 6,59 (m), 6,42 (dd), 5,28 – 5,19 (m), 5,01 – 4,92 (m), 4,69 (t), 4,52 (s), 3,92 – 3,78 (m), 3,25 (d), 3,20 – 3,09 (m), 3,01 (s), 2,96 (dd), 2,73 – 2,59 (m), 1,64 (s). MS (*m/z*) 807,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 191.

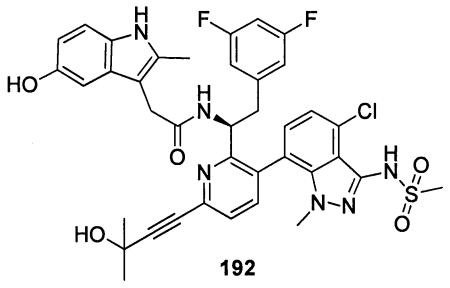


191

Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(5-xyclopropyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)axetamit (191):

Hợp chất nêu trong đề mục (191) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 10A trong Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 19F và axit 2-(5-xyclopropyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,71 (dd), 7,53 (dd), 7,27 (d), 7,17 (d), 7,10 (d), 6,80 – 6,72 (m), 6,67 – 6,58 (m), 6,52 (d), 6,45 – 6,33 (m), 6,24 (s), 6,19 (s), 5,37 – 5,22 (m), 5,05 – 4,95 (m), 4,90 (d), 3,23 (d), 3,21 – 3,08 (m), 3,05 (s), 3,03 – 2,93 (m), 1,64 (s), 1,59 – 1,47 (m), 1,04 – 0,90 (m), 0,69 – 0,55 (m). MS (*m/z*) 791,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 192.



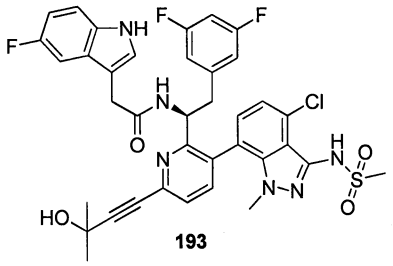
192

Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(5-hydroxy-2-metyl-1H-indol-3-yl)axetamit (192):

Hợp chất nêu trong đề mục (192) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 10A trong Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 19F và axit 2-(5-hydroxy-2-metyl-1H-indol-3-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,63 (dd), 7,46 (dd), 7,13 – 7,03 (m), 7,03 – 6,92 (m), 6,74 – 6,54 (m), 6,46 (d), 6,35 (d), 6,26 (d), 5,29 – 5,18 (m), 5,04 –

4,89 (m), 3,47 (d), 3,43 (s), 3,22 (d), 3,18 – 3,08 (m), 2,97 (s), 2,95 – 2,75 (m), 2,31 (s), 2,28 (s), 1,65 (s). MS (*m/z*) 761,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 193.

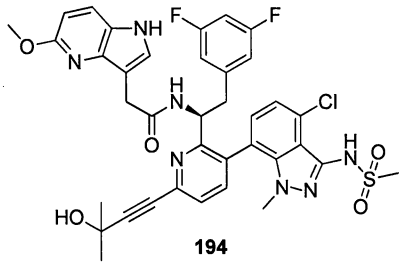


193

Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(5-flo-1H-indol-3-yl)axetamit (193):

Hợp chất nêu trong đề mục (193) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 10A trong Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 19F và axit 2-(5-flo-1H-indol-3-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,63 (d), 7,53 – 7,43 (m), 7,34 – 7,24 (m), 7,18 – 7,06 (m), 7,02 (dd), 6,91 – 6,77 (m), 6,74 – 6,64 (m), 6,64 – 6,56 (m), 6,49 (d), 6,43 – 6,30 (m), 5,26 – 5,16 (m), 5,05 – 4,95 (m), 3,64 – 3,39 (m), 3,24 (s), 3,23 (s), 3,14 – 2,80 (m), 1,64 (s). MS (*m/z*) 749,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 194.



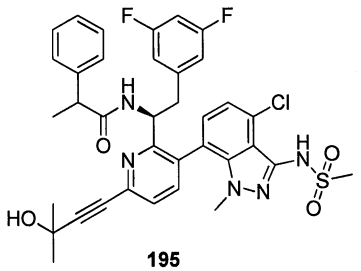
194

Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(5-metoxy-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)axetamit (194):

Hợp chất nêu trong đề mục (194) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 10A trong Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 19F và axit 2-(5-metoxy-1H-pyrolo[3,2-

b]pyridin-3-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,32 – 8,20 (m), 7,77 – 7,59 (m), 7,56 – 7,49 (m), 7,17 (dd), 7,09 – 6,97 (m), 6,94 (d), 6,72 (d), 6,57 – 6,48 (m), 6,38 (d), 6,29 (d), 5,29 – 5,17 (m), 5,12 – 5,00 (m), 4,18 – 4,14 (m), 4,03 (d), 3,69 – 3,45 (m), 3,29 – 3,18 (m), 3,20 – 3,03 (m), 3,03 – 2,90 (m), 1,65 (s). MS (*m/z*) 762,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 195.

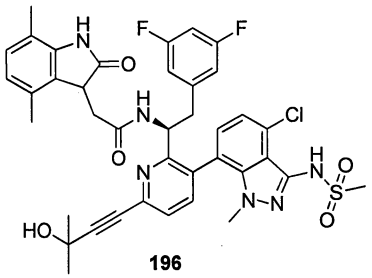


195

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-phenylpropanamit (195):

Hợp chất nêu trong đề mục (195) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 10A trong Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 19F và axit 2-phenylpropanoic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,71 (dd), 7,63 – 7,42 (m), 7,37 – 7,05 (m), 6,81 – 6,72 (m), 6,69 (d), 6,67 – 6,52 (m), 6,49 (d), 6,47 – 6,39 (m), 6,35 – 6,24 (m), 5,28 – 5,22 (m), 5,08 – 5,00 (m), 5,00 – 4,95 (m), 3,72 – 3,49 (m), 3,39 (s), 3,29 – 3,22 (m), 3,18 – 2,95 (m), 2,91 (s), 2,88 – 2,84 (m), 2,81 (s), 1,64 (s), 1,35 (dd), 1,32 – 1,19 (m). MS (*m/z*) 706,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 196.

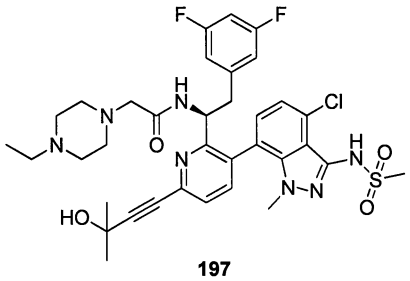


196

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(4,7-dimetyl-2-oxoindolin-3-yl)axetamit (196) :

Hợp chất nêu trong đề mục (196) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 10A trong Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 19F và axit 2-(4,7-dimetyl-2-oxoindolin-3-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,69 – 7,61 (m), 7,61 – 7,41 (m), 7,16 (d), 7,12 – 7,06 (m), 7,03 (d), 6,89 – 6,76 (m), 6,76 – 6,68 (m), 6,67 (d), 6,64 – 6,54 (m), 6,49 (d), 6,43 – 6,36 (m), 6,34 (d), 5,18 (s), 5,14 – 5,06 (m), 4,83 – 4,75 (m), 3,67 – 3,57 (m), 3,57 – 3,43 (m), 3,36 (s), 3,25 (dd), 3,21 – 3,11 (m), 3,10 – 2,97 (m), 2,97 – 2,68 (m), 2,35 – 2,06 (m), 1,71 – 1,59 (m). MS (*m/z*) 776,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 197.

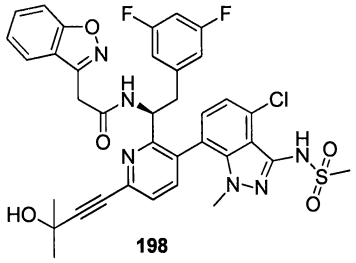


197

Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(4-etylpiperazin-1-yl)axetamit (197):

Hợp chất nêu trong đề mục (197) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 10A trong Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 19F và axit 2-(4-etylpiperazin-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,75 (dd), 7,54 (dd), 7,35 (d), 7,27 (d), 7,20 (d), 6,82 (d), 6,80 – 6,73 (m), 6,69 – 6,62 (m), 6,50 – 6,37 (m), 5,47 – 5,39 (m), 5,07 (dd), 3,40 (s), 3,27 (s), 3,23 – 2,87 (m), 1,63 (s), 1,35 (td). MS (*m/z*) 729,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 198.

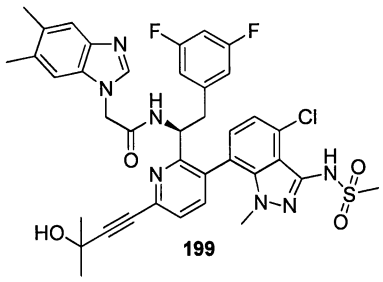


198

Tổng hợp (S)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)axetamit (198):

Hợp chất nêu trong đề mục (198) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 10A trong Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 19F và axit 2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,72 – 7,63 (m), 7,60 (d), 7,59 – 7,49 (m), 7,37 – 7,30 (m), 7,31 – 7,24 (m), 7,16 (d), 7,11 (d), 7,00 (d), 6,74 – 6,66 (m), 6,58 (d), 6,47 – 6,38 (m), 5,30 – 5,22 (m), 5,07 – 4,95 (m), 3,93 – 3,76 (m), 3,24 (s), 3,21 – 3,10 (m), 3,08 – 2,93 (m), 1,65 (s). MS (*m/z*) 733,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 199.



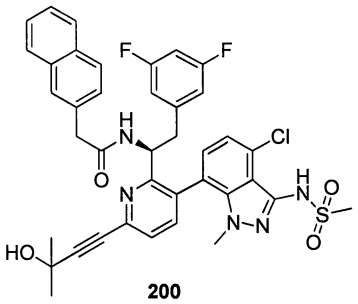
199

Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(5,6-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)axetamit (199):

Hợp chất nêu trong đề mục (199) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 10A trong Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 19F và axit 2-(5,6-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,19 (s), 9,07 (s), 7,74 (dd), 7,63 – 7,50 (m), 7,49 – 7,33 (m), 7,27 (s), 7,24 – 6,99 (m), 6,74 – 6,56 (m),

6,47 – 6,34 (m), 5,38 – 5,29 (m), 5,22 – 4,91 (m), 4,03 (s), 3,25 (d), 3,23 – 3,19 (m), 3,14 (s), 3,09 – 2,95 (m), 2,52 – 2,38 (m), 1,65 (s). MS (*m/z*) 761,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 200.



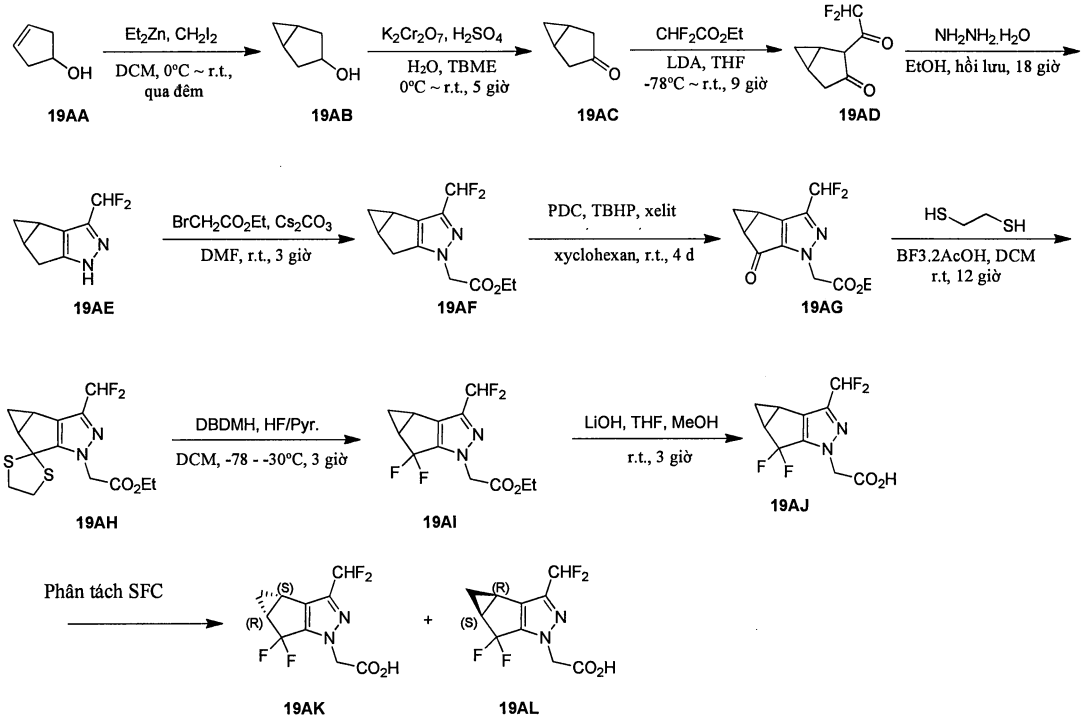
200

Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(naphtalen-2-yl)axetamit (200):

Hợp chất nêu trong đề mục (200) được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân atrop theo phương pháp được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 10A trong Ví dụ 10 sử dụng hợp chất 19F và axit 2-(naphtalen-2-yl)axetic. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,86 – 7,69 (m), 7,69 – 7,62 (m), 7,59 (s), 7,55 – 7,49 (m), 7,50 – 7,37 (m), 7,34 (d), 7,25 – 7,19 (m), 7,10 (dd), 6,99 (d), 6,84 (d), 6,71 – 6,62 (m), 6,60 – 6,57 (m), 6,55 (dd), 6,47 – 6,34 (m), 5,24 – 5,16 (m), 5,02 (t), 3,64 – 3,44 (m), 3,24 (s), 3,20 (s), 3,18 – 3,11 (m), 3,10 (d), 3,03 – 2,93 (m), 1,64 (s). MS (*m/z*) 742,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 201.

Điều chế (S)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-ynyl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(diflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (19G) trên quy mô lớn.



Tổng hợp bixyclo[3,1,0]hexan-3-ol (19AB):

Et_2Zn (1M trong hexan, 2,37 L, 2,37 mol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 19AA (100 g, 1,19 mol) trong DCM (800 ml) trong điều kiện N_2 ở nhiệt độ 0-5°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0-5°C trong 30 phút, sau đó CH_2I_2 (636 g, 2,37 mol) trong DCM (200 ml) được bổ sung từng giọt trong 1 giờ ở nhiệt độ 0-5°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được bổ sung từ từ vào nước NH_4Cl lạnh đá (1,5 L). Hỗn hợp được lọc. Pha chứa nước được chiết bằng DCM (2L x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được cô trong chân không để tạo ra phần cặn thô, phần cặn này được tinh chế bằng cách chưng cất (20 mmHg, 80°C-82°C) để tạo ra hợp chất 19AB. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,35 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,70 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,65 (s, 1H), 1,27-1,24 (m, 2H), 0,52-0,47 (m, 2H).

Tổng hợp bixyclo[3,1,0]hexan-3-on (19AC):

Bổ sung từng giọt H_2SO_4 (240 g, 2,45 mol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa $K_2Cr_2O_7$ (240 g, 0,82 mol) trong H_2O (2 L). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hệ này được làm lạnh xuống 0°C, hợp chất 19AB (100 g, 1,02 mol) trong TBME (2 L) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Lớp hữu cơ được tách. Lớp chứa nước được chiết

bằng TBME (1 L x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách chưng cất (20 mmHg, 60°C-62°C) để tạo ra hợp chất 19AC. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,57-2,52 (m, 2H), 2,13-2,08 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 2H), 0,88-0,85 (m, 1H), 0,08--0,01(m, 1H).

Tổng hợp 2-(2,2-difloaxetyl)bixyclo[3,1,0]hexan-3-on (19AD):

Bổ sung từng giọt trong điều kiện N_2 trong khoảng thời gian 2 giờ vào dung dịch chứa hợp chất 19AC (100 g, 1,04 mol) trong THF (1 L), LDA (700 ml, 1,05 mol, 1,5M trong THF). Hỗn hợp thu được được khuấy 1 giờ ở nhiệt độ -78°C. Etyl difloaxetat (142 g, 1,14 mol) trong THF (500 ml) được bổ sung từng giọt trong khoảng thời gian 1 giờ và phản ứng được khuấy 1 giờ ở nhiệt độ -78°C. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng nước HCl nồng độ 1N (1,5 L) và sau đó được phân bố giữa EA (1,0 L) và nước axit xitric (300 ml). Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra hợp chất 19AD, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,17 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,25-2,24 (m, 1H), 1,70-1,69 (m, 1H), 1,22-1,14 (m, 1H), 0,31-0,27 (m, 1H).

Tổng hợp 3-(diflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol (19AE):

$N_2H_4{\cdot}H_2O$ (104 g, 2,08 mol) được bổ sung từng giọt trong 30 phút vào dung dịch chứa hợp chất 19AD (380 g, 2,08 mol) trong EtOH (4 L) ở nhiệt độ trong phòng Hỗn hợp được khuấy ở điều kiện hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (PE: EA= 10:1- 5:1) để tạo ra hợp chất 19AE. MS (m/z): 171,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,74 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 2H), 1,14-1,08 (m, 1H), 0,30-0,27 (m, 1H).

Tổng hợp etyl 2-(3-(diflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetat (19AF):

Bổ sung etyl bromaxetat (207 g, 1,24 mol) và Cs_2CO_3 (404 g, 1,24 mol) trong một phần ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa hợp chất 19AE (201 g, 1,18 mol)

trong DMF (2 L). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được rót vào H_2O (4 L) và sau đó được chiết bằng EA (2 L x 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 L x 3), được làm khô trên $MgSO_4$, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (PE: EA= 20:1- 8:1) để thu được hỗn hợp chứa các chất đồng phân alkyl hóa N1 và N2. Tinh chế thêm từ PE/EA (10/1) tạo ra hợp chất 19AF. MS (m/z): 257,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,61 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 17,2, 11,2 Hz, 2H), 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,91 (dd, J = 16,0, 6,0 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,10-1,07 (m, 1H), 0,33-0,30 (m, 1H).

Tổng hợp etyl 2-(3-(diflometyl)-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetat (19AG):

Hợp chất 19AF (102 g, 0,39 mol) và xelit 545 (390 g) được bổ sung vào xyclohexan (3,5 L) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 10°C. PDC (599 g, 1,59 mol) được bổ sung trong một phần sau đó là TBHP (289 ml, 1,59 mol) từng giọt trong 30 phút ở nhiệt độ 10°C. Phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 4 ngày. Phản ứng được lọc qua xelit và bánh lọc được rửa bằng EtOAc (600 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được khuấy với nước $Na_2S_2O_3$ bão hòa (1000 ml) trong 1 giờ. Lớp hữu cơ được tách và được xử lý bằng $FeSO_4$ nửa bão hòa (300 ml), được rửa bằng nước muối và được làm khô trên Na_2SO_4. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế thêm từ PE (300 ml) để tạo ra hợp chất 19AG. MS (m/z): 271,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,67 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,79-2,78 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,28 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Tổng hợp etyl 2-(3-(diflometyl)-4,4a-dihydrospiro[xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-5,2'-[1,3]dithiolan]-1(3bH)-yl)axetat (19AH):

Bổ sung etan-1,2-dithiol (88,0 g, 0,94 mol) trong một phần vào hợp chất 19AG (148,5 g, 0,55 mol) trong DCM (2,0 L) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. BF_3,2AcOH (175,8 g, 0,94 mol) được bổ sung vào dung dịch nêu trên. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hệ được làm lạnh xuống 0°C và được làm dừng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa (1000 ml). Lớp hữu cơ được tách, được

rửa bằng nước muối (500 ml) và được làm khô trên Na_2SO_4. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (PE: EtOAc =30:1- 10:1) để tạo ra hợp chất 19AH. MS (m/z): 347,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,61 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 4,90 (dd, J = 17,2, 10,8 Hz, 2H), 4,21 (q, J = 4,8 Hz, 2H), 3,51-3,45 (m, 4H), 2,60-2,58 (m, 1H), 2,43-2,42 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 4H), 0,63-0,61 (m, 1H).

Tổng hợp etyl 2-(3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetat (19AI):

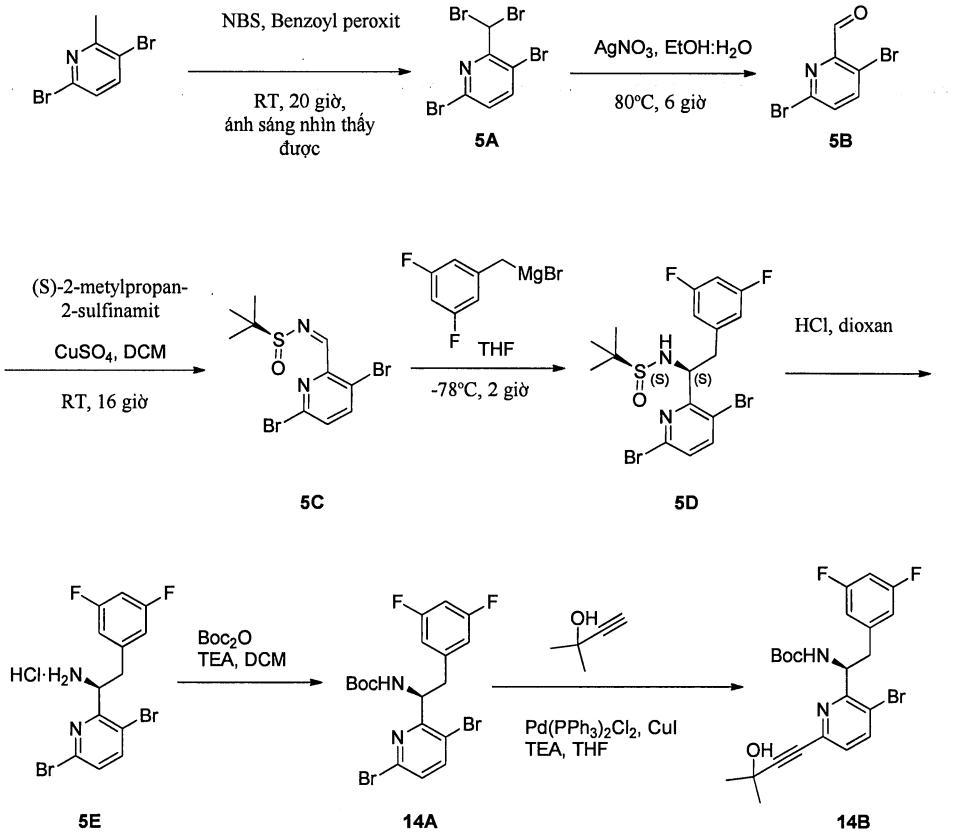
Dung dịch chứa DBDMH (99 g, 0,35 mol) trong DCM khô (120 mL) được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C trong chai teflon. HF/Py (120 mL) được bổ sung từng giọt trong khoảng thời gian 30 phút. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. Sau đó, dung dịch chứa hợp chất 19AH (40 g, 0,12 mol) trong DCM khô (80 mL) được bổ sung từng giọt trong khoảng thời gian 15 phút ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ này, sau đó làm ấm từ từ đến -30°C và được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót từ từ vào nước $NaHCO_3$ (500 mL) và được chiết bằng EA (500 mLx3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước $Na_2S_2O_3$ 10% (500 mL), nước muối (500 mL) và được làm khô trên Na_2SO_4. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế thêm bằng sắc ký cột (PE: EA =80: 1 đến 50: 1) để tạo ra hợp chất 19AI. MS (m/z): 293,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,63 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,24 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,48-2,45 (m, 2H), 1,38-1,36 (m, 1H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,13-1,12 (m, 1H).

Tổng hợp axit 2-(3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (19AJ):

Bổ sung dung dịch chứa LiOH (6,2 g, 257 mmol) trong H_2O (350 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 19AI (50 g, 171 mmol) trong THF (87,5 mL) và MeOH (350 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô để loại bỏ hầu hết THF và MeOH, phần chứa nước được axit hóa bằng HCl 1N để điều chỉnh độ pH đến 2-3, sau đó được chiết bằng EA (600 mLx2). Pha hữu cơ được tách và được kết hợp, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất 19AJ.

axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (19AK) và axit 2-((3bR,4aS)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (19AL):

Hợp chất 19AJ được tách bằng SFC (ChiralPak IC-10 u, 300×50mm I.D., pha động: CO_2 / isopropanol (0,1% $NH_3.H_2O$), gradien 35%, tốc độ dòng 200 mL / phút, nhiệt độ cột 38 °C, dò ở 220 nm) để tạo ra hợp chất 19AK (79,3 g) và 19AL (80,8 g). 19AK: MS (m/z): 265,0 $[M+H]^+$; ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,43 (br, 1H), 7,04 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 4,99-4,87 (m, 2H), 2,62-2,57 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 1H), 0,96 (s, 1H). 19AL: MS (m/z): 265,0 $[M+H]^+$; ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,42 (br, 1H), 7,04 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 4,99-4,88 (m, 2H), 2,63-2,51 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 1H), 0,97 (s, 1H).



Tổng hợp 3,6-dibrom-2-(dibrommetyl)pyridin (5A):

Bổ sung benzoyl peroxit (192,89 g, 797,06 mmol) sau đó là NBS (565,0 g, 3188,0 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa 3,6-dibrom-2-metylpyridin (200,0 g, 797,06 mmol) trong CCl_4 (4000 mL),. Sau khi bổ sung hoàn

toàn, hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong điều kiện có mặt bóng đèn ánh sáng trắng 400 W ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được rửa bằng CCl_4 (2 x 800 mL). Phần dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, được tinh chế thêm bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng 0- 5% EA trong hexan làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất 5A. MS (m/z): 409,66 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 3,6-dibrompicolinaldehyt (5B):

Bạc nitrat trong nước (103,9 g, 611,6 mmol, trong 300 mL nước) được bổ sung từng giọt, trong 1 giờ ở cùng nhiệt độ vào dung dịch chứa hợp chất 5A (100,0 g, 244,67 mmol) trong EtOH (1000 mL) ở nhiệt độ 80°C. Sau khi bổ sung hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy để hồi lưu trong 5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc. Phần dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần thô thu được được pha loãng với nước (1000 mL). Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 400 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 x 400 mL), được làm khô trên natri sulfat và được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất 5B. MS (m/z): 265,96. $[M+H]^+$

Tổng hợp (S,Z)-N-((3,6-dibrompyridin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (5C):

Bổ sung đồng (II) sulfat khan (102,3 g, 641,75 mmol) sau đó là (S)-2-metylpropan-2-sulfinamit (37,3 g, 308,0 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 5B (68,0 g, 256,7 mmol) trong DCM (1400 mL). Huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được rửa bằng DCM (100 mL). Dung môi rửa giải được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô thu được được tái kết tinh từ dietyl ete (300 mL) để tạo ra hợp chất 5C. MS (*m/z*) 368,86 $[M+H]^+$

Tổng hợp (S)-N-((S)-1-(3,6-dibrompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (5D):

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa 3,5-diflobenzylmagie bromua (260,8 mL, 0,2M trong ete, 65,20 mmol) trong 1 giờ ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 5C (20,0 g, 54,33 mmol) trong THF khô (300 mL), ở nhiệt độ -78°C. Sau khi bổ sung hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ -78°C

trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước NH_4Cl (200 mL) ở cùng nhiệt độ. Lớp hữu cơ được tách và lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc (3 x 150 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 x 200 mL) và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4. Dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm và hợp chất thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng 0-18% EA trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất 5D. MS (*m/z*) 496,99 $[M+H]^+$

Tổng hợp (S)-1-(3,6-dibrompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etanamin hydroclorua(5E):

Bổ sung từ từ 4 N HCl trong dioxan (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa hợp chất 5D (53 g, 107 mmol) trong metanol (100 mL). Khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong ete (200 mL) và được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất 5E. MS (*m/z*) 393,17 $[M+H]^+$

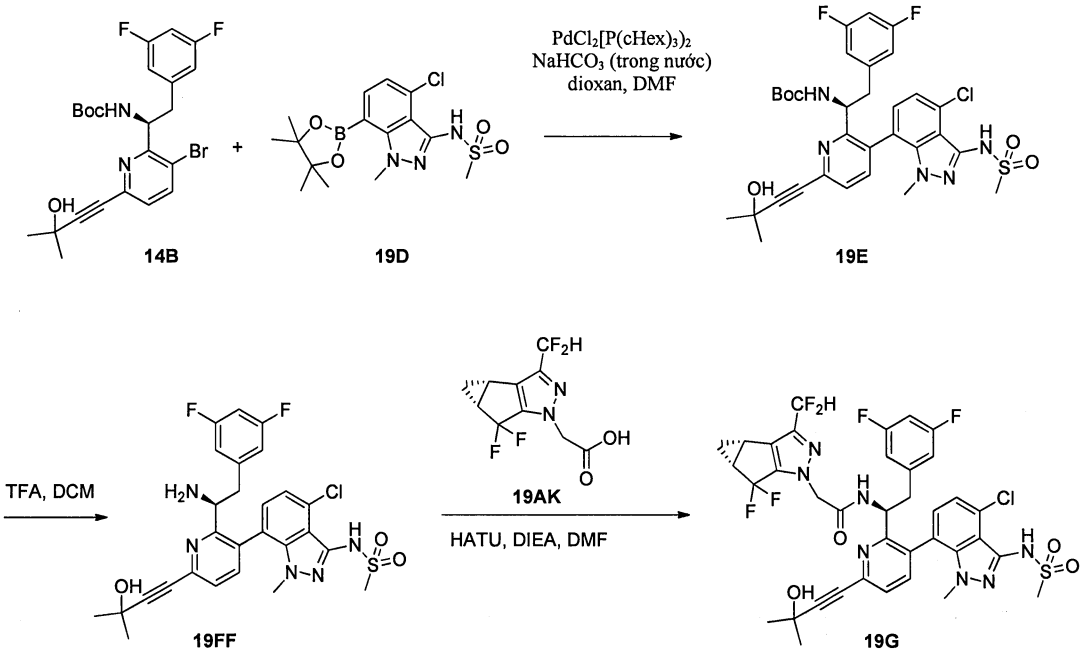
Tổng hợp (S)-tert-butyl 1-(3,6-dibrompyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etylcarbamat (14A):

Bổ sung di-tert-butyl dicacbonat (3,1 g, 14 mmol) và trietylamin (2,4 g, 23 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào huyền phù chứa hợp chất 5E (5 g, 11,7 mmol) trong DCM (50 mL). Khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn thu được được hòa tan trong EtOAc và được rửa bằng nước amoni clorua bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat. Dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm và hợp chất thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất 14A. MS (*m/z*) 492,96 $[M+H]^+$

Tổng hợp (S)-tert-butyl (1-(3-brom-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (14B):

Dung dịch chứa hợp chất 14A (570 mg, 1,16 mmol), 3-metyl butynol (179 µL, 1,74 mmol), CuI (6 mg, 0,03 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (20 mg, 0,03 mmol) và trietylamin (0,5 mL) trong THF (2 mL) được loại khí bằng argon trong 15 phút. Sau đó, dung dịch thu được được đun nóng ở nhiệt độ 35°C trong 2 giờ. Khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được lọc qua đệm xelit và được rửa bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước NH_4Cl, nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4. Dung môi

được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm và hợp chất thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất 14B. MS (*m/z*) 496,90 $[M+H]^+$



Tổng hợp (S)-tert-butyl 1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-ynyl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etylcarbamat (19E):

Bổ sung N-(4-clo-1-metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit (3114 mg, 8,075 mmol), natri bicacbonat 1N (20,2 ml, 20,2 mmol), và diclobis(trixyclohexylphosphin)paladi(II) (715,3 mg, 0,97 mmol) vào bình chứa hợp chất 14B (4000 mg, 8,075 mmol) trong dioxan (150 mL) và DMF (75 ml). Hỗn hợp phản ứng được loại khí nhờ N_2 trong 30 phút và sau đó được chuyển đến bể dầu ở nhiệt độ 150°C trong 45 phút. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc. Phần dịch lọc được cô và được hòa tan trong EtOAc (300 mL) và được rửa bằng nước muối hai lần. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng 50-90% EtOAc trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất 19E. MS (*m/z*) 674,7 $[M+H]^+$.

Tổng hợp muối (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-ynyl)pyridin-3-yl)-4-clo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)metansulfonamit TFA (19FF):

Bổ sung 10mL 40% TFA trong diclometan vào bình chứa hợp chất 19E (1g, 1,48 mmol). Hỗn hợp được trung hòa bằng $NaHCO_3$ (chứa nước) và được chiết bằng EtOAc (200 mL hai lần). Lớp hữu cơ được cô và được làm khô để tạo ra 0,85 g sản phẩm mong muốn 19FF, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (*m/z*) 574,4 $[M+H]^+$.

Tổng hợp (S)-N-(1-(3-(4-clo-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-ynyl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(diflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (19G):

Bổ sung từ từ hợp chất 19AK (350 mg, 1,33 mmol) và HATU (507 mg, 1,33 mmol) trong 10mL DMF ở nhiệt độ 0°C vào bình chứa hợp chất 19FF (850 mg, 1,48 mmol) và DIEA (0,5 mL, 2,96 mmol) trong 20 mL DMF. Hỗn hợp này được pha loãng với EtOAc (300 mL) và được rửa bằng $NaHCO_3$. Lớp hữu cơ được cô và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng 50-80% EtOAc trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất 19G. MS (m/z) 820,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 202

Phần sau đây minh họa các dạng liều lượng dược đại diện, chứa hợp chất có công thức I ('Hợp chất X'), để sử dụng trong việc chữa hoặc phòng bệnh ở người.

(i) Viên nén 1	mg/viên nén
Hợp chất X=	100,0
Lactoza	77,5
Povidon	15,0
Croscarmeloza natri	12,0
Xenluloza vi tinh thể	92,5
Magie stearat	3,0
	300,0
(ii) Viên nén 2	mg/viên nén
Hợp chất X=	20,0

Xenluloza vi tinh thể	410,0
Tinh bột	50,0
Natri tinh bột glycolat	15,0
Magie stearat	5,0
	500,0
(iii) Viên nang	mg/viên nang
Hợp chất X=	10,0
Silic dioxit dạng keo	1,5
Lactoza	465,5
Tinh bột được gelatin hóa sơ bộ	120,0
Magie stearat	3,0
	600,0
(iv) Dung dịch tiêm 1 (1 mg/ml)	mg/ml
Hợp chất X= (dạng axit tự do)	1,0
Diaxit natri phosphat	12,0
Natri phosphat monobazơ	0,7
Natri clorua	4,5
Dung dịch natri hydroxit 1,0 N	
(điều chỉnh độ pH đến 7,0-7,5)	vừa đủ
Nước để tiêm	bổ sung vừa đủ 1 mL
(v) Dung dịch tiêm 2 (10 mg/ml)	mg/ml
Hợp chất X= (dạng axit tự do)	10,0
Natri phosphat monobazơ	0,3
Diaxit natri phosphat	1,1
Polyetylen glycol 400	200,0

Dung dịch natri hydroxit 1,0 N	
(điều chỉnh độ pH đến 7,0-7,5)	vừa đủ
Nước để tiêm	bổ sung vừa đủ 1 mL
(vi) Sol khí	mg/lọ
Hợp chất X=	20,0
Axit oleic	10,0
Triclomonoflometan	5000,0
Diclodiflometan	10.000,0
Diclotetrafloetan	5000,0

Các chế phẩm nêu trên có thể thu được nhờ các quy trình thông thường đã biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm.

Tất cả các tài liệu viện dẫn, kể cả các tài liệu công bố, các patent và các tài liệu patent đều được đưa vào đây bằng cách viện dẫn, như thể từng tài liệu được đưa một cách riêng rẽ vào đây bằng cách viện dẫn. Sáng chế được mô tả bằng các phương án và kỹ thuật cụ thể và được ưu tiên. Tuy nhiên, cần hiểu rằng nhiều cải biến và thay đổi có thể được tạo ra nhưng vẫn nằm trong tinh thần và phạm vi của sáng chế.

Việc sử dụng mạo từ số ít và các chỉ dẫn tương tự trong nội dung của sáng chế (đặc biệt là trong nội dung của các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây) cần được hiểu là bao gồm cả số ít và số nhiều, trừ khi có quy định khác. Tất cả các phương pháp được mô tả ở đây có thể được tiến hành theo trình tự thích hợp bất kỳ, trừ khi có quy định khác. Việc sử dụng ví dụ bất kỳ và tất cả các ví dụ, hoặc cách diễn đạt ví dụ (ví dụ, như, được ưu tiên, tốt hơn là) được đưa ra ở đây, chỉ được dự định để minh họa thêm nội dung mô tả và không đưa ra giới hạn đối với phạm vi của sáng chế. Không có cách diễn đạt nào trong bản mô tả này được coi là chỉ dẫn đến yếu tố không được yêu cầu bảo hộ bất kỳ là cần thiết để thực hiện sáng chế.

Các phương án thay thế của sáng chế được mô tả ở đây, bao gồm phương án tốt nhất để các tác giả sáng chế thực hiện sáng chế. Trong số các phương án này, các giá trị biến đổi của các phương án đã được mô tả sẽ được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rõ dựa trên phần mô tả ở trên. Các tác giả sáng chế cho rằng

người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này có thể sử dụng các giá trị biến đổi nêu trên nếu cần (ví dụ, thay đổi hoặc kết hợp các dấu hiệu, hoặc các phương án), và các tác giả sáng chế cũng dự định rằng sáng chế sẽ được thực hiện theo cách khác với cách được mô tả ở đây.

Do đó, sáng chế bao gồm tất cả các cải biến và các dạng tương đương của các đối tượng được nêu trong yêu cầu bảo hộ đi kèm như quy định của luật. Hơn thế nữa, dạng kết hợp bất kỳ của các yếu tố được mô tả ở trên ở tất cả các giá trị biến đổi có thể có của nó đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế trừ khi có quy định khác.

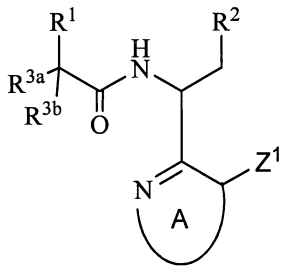
Việc sử dụng các trị số riêng biệt được nêu dưới dạng các trị số gần đúng giống như trường hợp các trị số này đứng sau từ "khoảng" hoặc "xấp xỉ". Tương tự, các trị số trong các khoảng khác nhau được nêu bởi sáng chế, trừ khi có quy định khác, được nêu dưới dạng các trị số gần đúng giống như trường hợp trị số lớn nhất và nhỏ nhất trong các khoảng đã nêu đều đứng sau từ "khoảng" hoặc "xấp xỉ". Theo cách này, các trị số thay đổi lớn hơn và nhỏ hơn khoảng đã nêu có thể được sử dụng để thu được kết quả gần bằng với trị số trong khoảng. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "khoảng" và 'xấp xỉ" khi đề cập đến trị số sẽ có nghĩa đơn giản và thông thường đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật có liên quan gần nhất với sáng chế hoặc lĩnh vực kỹ thuật liên quan đến khoảng hoặc yếu tố đang bàn tới. Lượng mở rộng từ giới hạn số chặt chẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Ví dụ, một số yếu tố được xem xét là bao gồm tầm quan trọng của yếu tố đó và/hoặc tác động của lượng thay đổi nhất định có thể xuất hiện đối với hiệu quả của đối tượng, cũng như các đánh giá khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Như được sử dụng ở đây, việc sử dụng các lượng khác nhau của số có ý nghĩa cho các trị số khác nhau không có nghĩa giới hạn cách sử dụng từ "khoảng" hoặc "xấp xỉ" sẽ đóng vai trò mở rộng trị số hoặc khoảng cụ thể. Tương tự, phần mô tả khoảng được dự định là khoảng liên tục bao gồm mọi trị số nằm giữa trị số lớn nhất và nhỏ nhất cộng với mở rộng khoảng thu được bằng cách sử dụng thuật ngữ "khoảng" hoặc "xấp xỉ". Do đó, việc trích dẫn khoảng trị số ở đây chỉ được dự định là phương pháp viết nhanh khi đề cập riêng lẻ đến từng trị số nằm trong khoảng này, trừ khi có quy định khác, và mỗi trị số riêng biệt này được đưa vào bản mô tả này như thể chúng được đưa riêng lẻ vào đây. Theo một khía cạnh, khoảng trị số bao gồm và dự định chính các trị số này. Ví dụ, khoảng x bao gồm và dự định chính trị số x.

Cần hiểu rằng khoảng, tỷ lệ và khoảng tỷ lệ bất kỳ có thể được tạo ra bằng hoặc thu được từ, số liệu bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả thể hiện các phương án khác của sáng chế và được coi là một phần của sáng chế như thể chúng được nêu rõ ràng. Điều này bao gồm các khoảng có thể được tạo ra mà bao gồm hoặc không bao gồm giới hạn trên và/hoặc giới hạn dưới. Do đó, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan nhất đến khoảng, tỷ lệ hoặc khoảng tỷ lệ cụ thể sẽ hiểu rằng các trị số như vậy rõ ràng thu được từ số liệu được nêu trong bản mô tả này.

Các phương án thực hiện sáng chế

Được đề xuất dưới đây là một số phương án thực hiện sáng chế.

Phương án I-1. Hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

A là heteroaryl một vòng có 6 cạnh có một hoặc hai nguyên tử nitơ, trong đó heteroaryl một vòng có 6 cạnh này được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện, một nhóm Z^2, và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1 hoặc 2) nhóm Z^3;

R^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh hoặc dị vòng có 3-12 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh hoặc dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4;

R^2 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5 cạnh, heteroaryl một vòng có 6 cạnh hoặc vòng cacbon (C_3-C_7), trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5 cạnh, heteroaryl một vòng có 6 cạnh hoặc vòng cacbon (C_3-C_7) bất kỳ của R^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^5;

mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập được chọn từ H, halogen, (C_1-C_3)alkyl và (C_1-C_3)haloalkyl, hoặc R^{3a} được chọn từ H, (C_1-C_3)alkyl và (C_1-C_3)haloalkyl và R^{3b} được chọn từ -OH và -CN;

Z^1 được chọn từ aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh và dị vòng có 3-14 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh và dị vòng có 3-14 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b};

mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ vòng cacbon (C_3-C_7), aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, dị vòng có 3-12 cạnh, halogen, -CN, $-OR^{n1}$, $-OC(O)R^{p1}$, $-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$, $-SR^{n1}$, $-S(O)R^{p1}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p1}$, $-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}COR^{p1}$, $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$, $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, NO_2, $-C(O)R^{n1}$, $-C(O)OR^{n1}$, $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$ và $-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^{1a} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d};

mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl và (C_2-C_8)alkynyl, trong đó (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl và (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^{1b} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c};

mỗi Z^{1c} độc lập được chọn từ vòng cacbon (C_3-C_7), phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, dị vòng có 3-7 cạnh, halogen, -CN, $-OR^{n2}$, $-OC(O)R^{p2}$, $-OC(O)NR^{q2}R^{r2}$, $-SR^{n2}$, $-S(O)R^{p2}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p2}$, $-S(O)_2NR^{q2}R^{r2}$, $-NR^{q2}R^{r2}$, $-NR^{n2}COR^{p2}$, $-NR^{n2}CO_2R^{p2}$, $-NR^{n2}CONR^{q2}R^{r2}$, $-NR^{n2}S(O)_2R^{p2}$, $-NR^{n2}S(O)_2OR^{p2}$, $-NR^{n2}S(O_2NR^{q2}R^{r2}$, NO_2, $-C(O)R^{n2}$, $-C(O)OR^{n2}$, $-C(O)NR^{q2}R^{r2}$, halophenyl, haloheteroaryl có 5-6 cạnh, dị vòng halo có 3-7 cạnh và (C_1-C_8)heteroalkyl;

mỗi Z^{1d} độc lập được chọn từ (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl và (C_1-C_8)haloalkyl;

mỗi R^{n1} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh và phenyl, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh và phenyl bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5)

nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, và trong đó (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl và (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c};

mỗi R^{p1} độc lập được chọn từ (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh và phenyl, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh và phenyl bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, và trong đó (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl và (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c};

mỗi R^{q1} và R^{r1} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh và phenyl, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh và phenyl bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, và trong đó (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl và (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c}, hoặc R^{q1} và R^{r1} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh, trong đó dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d};

mỗi R^{n2} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, phenyl, halophenyl, haloheteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, dị vòng halo có 3-7 cạnh, (C_1-C_8)haloalkyl và (C_1-C_8)heteroalkyl;

mỗi R^{p2} độc lập được chọn từ (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, phenyl, halophenyl, haloheteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, dị vòng halo có 3-7 cạnh, (C_1-C_8)haloalkyl và (C_1-C_8)heteroalkyl;

mỗi R^{q2} và R^{r2} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, phenyl, halophenyl, haloheteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, dị vòng halo có 3-7 cạnh, (C_1-C_8)haloalkyl và (C_1-C_8)heteroalkyl, hoặc R^{q2} và R^{r2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh;

Z^2 được chọn từ (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, $-C(O)R^{n3}$ và $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh và dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkenyl và (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ,1, 2, 3, 4, hoặc 5) nhóm Z^{2c};

mỗi Z^{2a} độc lập được chọn từ vòng cacbon (C_3-C_7), aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, dị vòng có 3-12 cạnh, halogen, -CN, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, NO_2, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ và $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^{2a} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c};

mỗi Z^{2b} độc lập được chọn từ (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)heteroalkyl và (C_1-C_4)haloalkyl;

mỗi Z^{2c} độc lập được chọn từ halogen, -CN, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, NO_2, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ và $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

mỗi R^{n3} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4)alkyl, (C_2-C_4)alkenyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và aryl có 6-12 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và aryl có 6-12 cạnh bất kỳ của R^{n3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_1-C_4)alkyl, (C_2-C_4)alkenyl và (C_2-C_4)alkynyl bất kỳ của R^{n3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2a};

mỗi R^{q3} và R^{r3} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4)alkyl, (C_2-C_4)alkenyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và aryl có 6-12 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và aryl có 6-12 cạnh bất kỳ của R^{q3} hoặc R^{r3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_1-C_4)alkyl và (C_2-C_4)alkenyl bất kỳ của

R^{q3} hoặc R^{r3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2a}, hoặc R^{q3} và R^{r3} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng hoặc heteroaryl, trong đó dị vòng hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c};

mỗi R^{n4} độc lập được chọn từ H, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_2$-$C_8)$alkenyl, $(C_2$-$C_8)$alkynyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl và $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl;

mỗi R^{p4} độc lập được chọn từ $(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_2$-$C_4)$alkenyl, $(C_2$-$C_4)$alkynyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl và $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl;

mỗi R^{q4} và R^{r4} độc lập được chọn từ H, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_2$-$C_4)$alkenyl, $(C_2$-$C_4)$alkynyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl và $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl;

mỗi Z^3 độc lập được chọn từ halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, -OH, -CN, $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl và $(C_1$-$C_4)$haloalkyl;

mỗi Z^4 độc lập được chọn từ $(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_2$-$C_8)$alkenyl, $(C_2$-$C_8)$alkynyl, vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, halogen, -CN, $-OR^{n5}$, $-OC(O)R^{p5}$, $-OC(O)NR^{q5}R^{r5}$, $-SR^{n5}$, $-S(O)R^{p5}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p5}$, $-S(O)_2NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-NR^{n5}CONR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}S(O)_2R^{p5}$, $-NR^{n5}S(O)_2OR^{p5}$, $-NR^{n5}S(O)_2NR^{q5}R^{r5}$, NO_2, $-C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$ và $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, trong đó vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$ bất kỳ, của Z^4 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{4a} hoặc Z^{4b}, và trong đó $(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_2$-$C_8)$alkenyl và $(C_2$-$C_8)$alkynyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{4a};

mỗi Z^{4a} độc lập được chọn từ halogen, -CN, $-OR^{n6}$, $-OC(O)R^{p6}$, $-OC(O)NR^{q6}R^{r6}$, $-SR^{n6}$, $-S(O)R^{p6}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p6}$, $-S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$, $-NR^{q6}R^{r6}$, $-NR^{n6}COR^{p6}$, $-NR^{n6}CO_2R^{p6}$, $-NR^{n6}CONR^{q6}R^{r6}$, $-NR^{n6}S(O)_2R^{p6}$, $-NR^{n6}S(O)_2OR^{p6}$, $-NR^{n6}S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$, NO_2, $-C(O)R^{n6}$, $-C(O)OR^{n6}$ và $-C(O)NR^{q6}R^{r6}$;

mỗi Z^{4b} độc lập được chọn từ $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_2$-$C_4)$alkenyl $(C_2$-$C_4)$alkynyl và $(C_1$-$C_4)$haloalkyl;

mỗi R^{n5} độc lập được chọn từ H, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl, $(C_2$-$C_4)$alkenyl và $(C_2$-$C_4)$alkynyl;

mỗi R^{p5} độc lập được chọn từ $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl, $(C_2$-$C_4)$alkenyl và $(C_2$-$C_4)$alkynyl;

mỗi R^{q5} và R^{r5} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, (C_1-C_4)heteroalkyl, (C_2-C_4)alkenyl và (C_2-C_4)alkynyl;

mỗi R^{n6} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, (C_1-C_4)heteroalkyl, (C_2-C_4)alkenyl và (C_2-C_4)alkynyl;

mỗi R^{p6} độc lập được chọn từ (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, (C_1-C_4)heteroalkyl, (C_2-C_4)alkenyl và (C_2-C_4)alkynyl;

mỗi R^{q6} và R^{r6} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, (C_1-C_4)heteroalkyl, (C_2-C_4)alkenyl và (C_2-C_4)alkynyl;

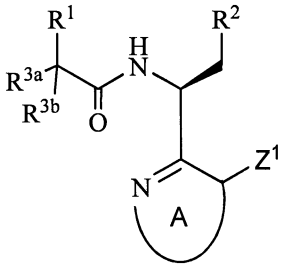
mỗi Z^5 độc lập được chọn từ (C_1-C_6)alkyl, halogen, -CN và $-OR^{n7}$,

trong đó (C_1-C_6)alkyl bất kỳ của Z^5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) halogen; và

mỗi R^{n7} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3)haloalkyl và vòng cacbon (C_3-C_7);

hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án I-2. Hợp chất theo Phương án I-1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức Ia:



Ia

hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án I-3. Hợp chất theo Phương án I-1 hoặc Phương án I-I-2, trong đó mỗi R^{3a} và R^{3b} là H.

Phương án I-4. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-3 trong đó R^2 là phenyl hoặc heteroaryl một vòng có 5 cạnh, trong đó phenyl hoặc heteroaryl một vòng có 5 cạnh bất kỳ của R^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^5.

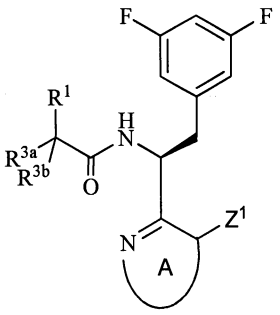
Phương án I-5. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-3, trong đó R^2 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^5.

Phương án I-6. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-5, trong đó mỗi Z^5 là halogen.

Phương án I-7. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-5, trong đó mỗi Z^5 là flo.

Phương án I-8. Hợp chất theo Phương án I-1 hoặc Phương án I-2, trong đó R^2 là 3,5-diflophenyl.

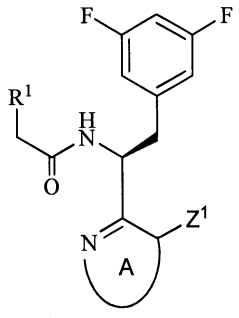
Phương án I-9. Hợp chất theo Phương án I-1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức Ig:



Ig

hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án I-10. Hợp chất theo Phương án I-1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức Ie:



Ie

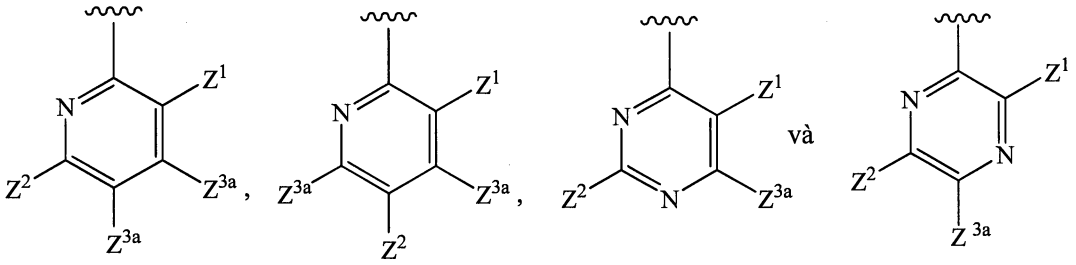
hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án I-11. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-10, trong đó A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl, trong đó pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl bất kỳ của A được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện, một nhóm Z^2, và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^3.

Phương án I-12. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-10, trong đó A là pyridinyl, trong đó pyridinyl bất kỳ của A được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện, một nhóm Z^2, và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^3.

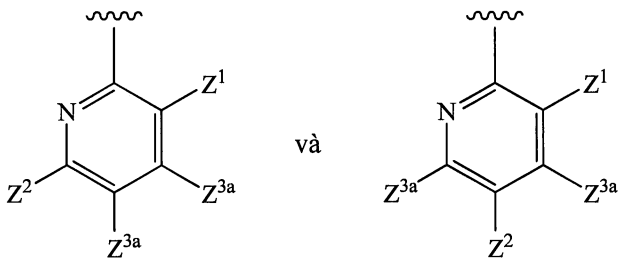
Phương án I-13. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-12, trong đó A được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện và một nhóm Z^2.

Phương án I-14. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-10, trong đó A-Z^1 được chọn từ:



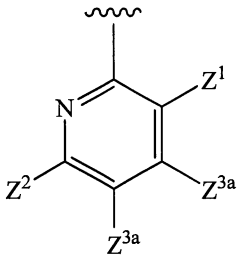
trong đó mỗi Z^{3a} độc lập được chọn từ H và Z^3.

Phương án I-15. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-10, trong đó A-Z^1 được chọn từ:



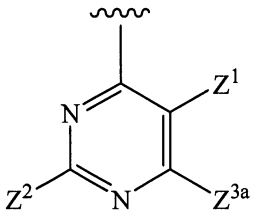
trong đó mỗi Z^{3a} độc lập được chọn từ H và Z^3.

Phương án I-16. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-10, trong đó A-Z^1 là:



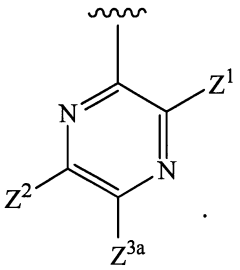
trong đó mỗi Z^{3a} độc lập được chọn từ H và Z^3.

Phương án I-17. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-10, trong đó A-Z^1 là:



trong đó Z^{3a} được chọn từ H và Z^3.

Phương án I-18. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-10, trong đó A-Z^1 là:



trong đó Z^{3a} được chọn từ H và Z^3.

Phương án I-19. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-14 đến I-18, trong đó mỗi Z^{3a} là H.

Phương án I-20. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-19, trong đó Z^1 được chọn từ phenyl, heteroaryl có 5-14 cạnh và dị vòng có 3-14

cạnh, trong đó phenyl, heteroaryl có 5-14 cạnh và dị vòng có 3-14 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Phương án I-21. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-19, trong đó Z^1 được chọn từ phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Phương án I-22. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-19, trong đó Z^1 được chọn từ phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh, trong đó heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh này có 1-11 nguyên tử cacbon và 1-5 nguyên tử khác loại trong hệ vòng này, và trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Phương án I-23. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-19, trong đó Z^1 được chọn từ heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Phương án I-24. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-19, trong đó Z^1 được chọn từ heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh này có 3-9 nguyên tử cacbon và 1-5 nguyên tử khác loại trong hệ vòng này, và trong đó heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Phương án I-25. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-19, trong đó Z^1 được chọn từ phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl, 1-oxoisoindolinyl, 4-oxo-3,4-dihydroquinazolinyl, 3-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-yl, 1H-2-oxo-pyridinyl và 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydorquinazolinyl, trong

đó phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl, 1-oxoisoindolinyl, 4-oxo-3,4-dihydroquinazolinyl, 3-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-yl, 1H-2-oxo-pyridinyl và 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydorquinazolinyl bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

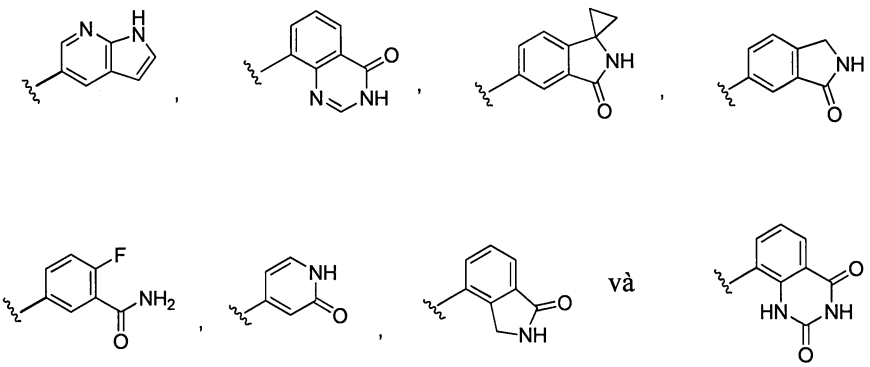
Phương án I-26. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-19, trong đó Z^1 được chọn từ phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1-oxoisoindolin-5-yl, 1-oxoisoindolin-4-yl, 4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-8-yl, 3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-5'-yl, 1H-2-oxo-pyridin-4-yl và 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydorquinazolin-8-yl, trong đó phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1-oxoisoindolin-5-yl, 1-oxoisoindolin-4-yl, 4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-8-yl, 3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-5'-yl, 1H-2-oxo-pyridin-4-yl và 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydorquinazolin-8-yl bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Phương án I-27. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-26, trong đó mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ halogen, $-OR^{n1}$, $NR^{q1}R^{r1}$, và $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$.

Phương án I-28. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-26, trong đó mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ halogen và $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$.

Phương án I-29. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-26, trong đó mỗi R^{n1}, R^{q1} và R^{r1} là H.

Phương án I-30. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-19, trong đó Z^1 được chọn từ:



Phương án I-31. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-30, trong đó Z^2 được chọn từ (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh và -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh và dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2c}.

Phương án I-32. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-30, trong đó Z^2 được chọn từ (C_2-C_8)alkynyl, phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh và -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2c}.

Phương án I-33. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-30, trong đó Z^2 được chọn từ (C_2-C_8)alkynyl, phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh và -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh này có 1-9 nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại trong hệ vòng, và trong đó phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2c}.

Phương án I-34. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-30, trong đó Z^2 được chọn từ 4-metylpentynyl, phenyl, pyridinyl, 1H-2-oxo-pyridinyl, triazolyl, 1-oxoisoindolinyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl và -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó phenyl, pyridinyl, 2-oxopyridinyl, triazolyl, 1-oxoisoindolinyl và 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó 4-metylpentynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2c}.

Phương án I-35. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-30, trong đó Z^2 được chọn từ 4-metylpentyn-1-yl, phenyl, pyridin-4-yl, 1H-2-oxo-pyridin-2-yl, triazol-4-yl, 1-oxoisoindolin-6-yl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl và $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó phenyl, pyridin-4-yl, 2-hydroxypyridin-2-yl, triazol-4-yl, 1-oxoisoindolin-6-yl và 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó 4-metylpentyn-1-yl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2c}.

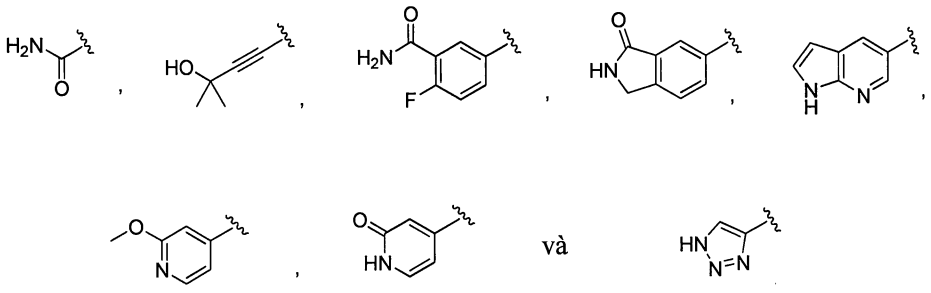
Phương án I-36. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-35, trong đó Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2c}.

Phương án I-37. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-36, trong đó mỗi R^{q3} và R^{r3} là H.

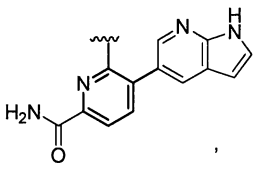
Phương án I-38. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-37, trong đó mỗi Z^{2c} độc lập được chọn từ halogen, $-OR^{n4}$ và $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$.

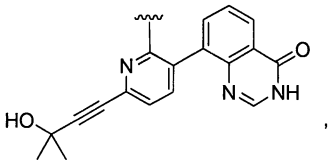
Phương án I-39. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-38, trong đó R^{n4} là H hoặc metyl, và mỗi R^{q4} và R^{r4} là H.

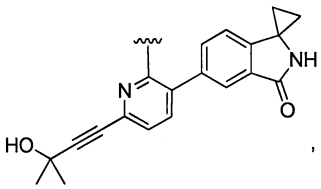
Phương án I-40. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-30, trong đó Z^2 được chọn từ:

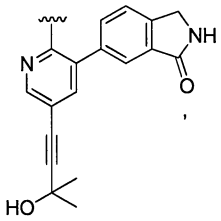


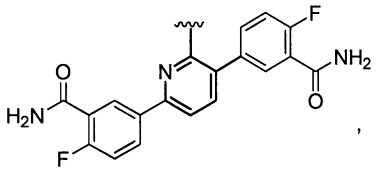
Phương án I-41. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-10, trong đó A-Z^1 được chọn từ:

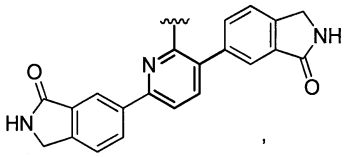


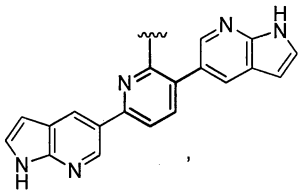


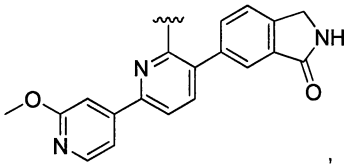


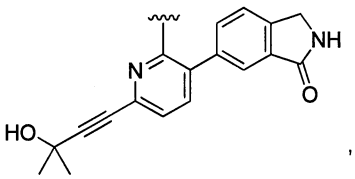


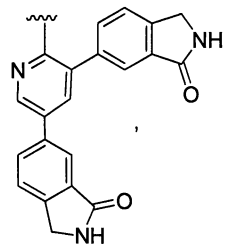


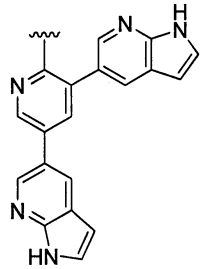


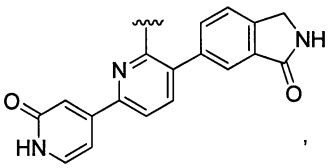


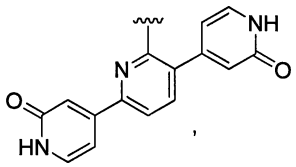


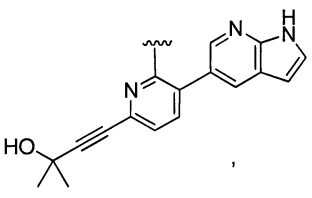


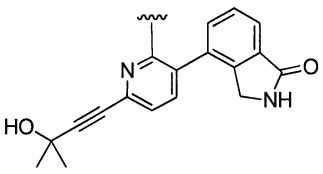


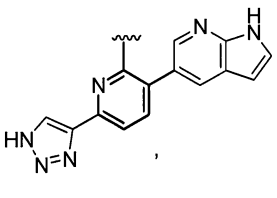


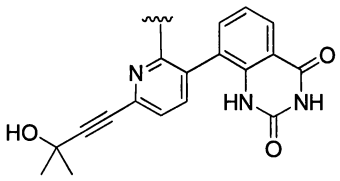




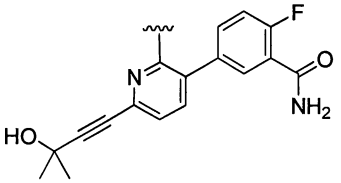








và



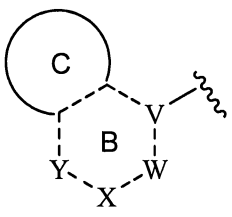
Phương án I-42. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-41 trong đó R^1 là heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó heteroaryl có 5-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^4.

Phương án I-43. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-41 trong đó R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^4.

Phương án I-44. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-41 trong đó R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh này có 4-10 nguyên tử cacbon và 1-5 nguyên tử khác loại trong hệ vòng này, và trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^4.

Phương án I-45. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-41 trong đó R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh này chứa ít nhất một vòng chưa no một phần, và trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4.

Phương án I-46. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-41 trong đó R^1 có công thức IIb sau:



IIb

trong đó:

C cùng với hai nguyên tử cacbon của vòng B mà nó gắn vào tạo thành vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-8 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 5-8 cạnh, trong đó vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-8 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 5-8 cạnh bất kỳ của C tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4; và

B là heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ;

V là C hoặc N;

W là CZ^{4c}, NZ^{4c} hoặc N;

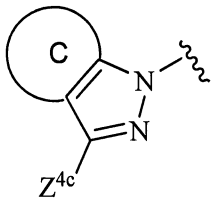
X là CZ^{4c}, NZ^{4c} hoặc N;

Y là CZ^{4c}, N hoặc không có mặt;

liên kết dạng nét đứt được chọn từ liên kết đơn và liên kết đôi, trong đó liên kết dạng nét đứt, V, W, X và Y được chọn sao cho heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh B là thơm; và

mỗi Z^{4c} độc lập được chọn từ H hoặc Z^4.

Phương án I-47. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-41, trong đó R^1 có công thức IId sau:



IId

trong đó:

C cùng với hai nguyên tử cacbon mà nó gắn vào tạo thành vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-9 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 5-9 cạnh, trong đó vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-9 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có

5-9 cạnh bất kỳ của C tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4; và

mỗi Z^{4c} độc lập được chọn từ H hoặc Z^4.

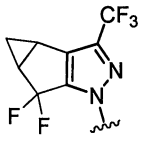
Phương án I-48. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-41, trong đó R^1 được chọn từ 3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazolyl và 4,5,6,7-tetrahydro-indazolyl, trong đó 3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazolyl và 4,5,6,7-tetrahydro-indazolyl bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^4.

Phương án I-49. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-41 trong đó R^1 được chọn từ 3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl và 4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-yl, trong đó 3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl và 4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-yl bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^4.

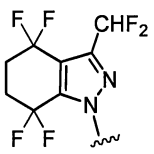
Phương án I-50. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-49, trong đó mỗi Z^4 độc lập được chọn từ (C_1-C_6)alkyl và halogen, trong đó (C_1-C_6)alkyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen.

Phương án I-51. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-49, trong đó mỗi Z^4 độc lập được chọn từ flo, triflometyl và diflometyl.

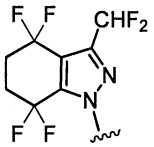
Phương án I-52. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-41, trong đó R^1 được chọn từ:



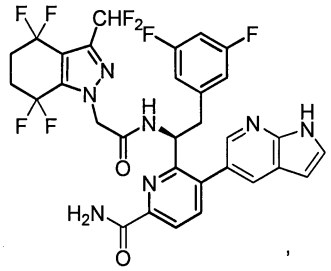
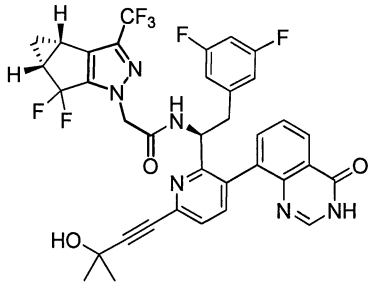
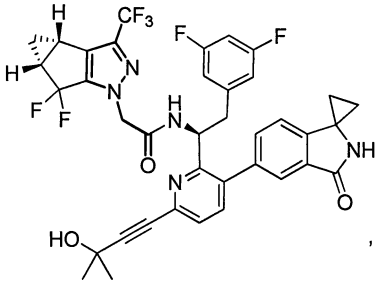
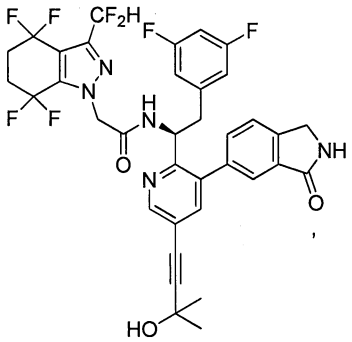
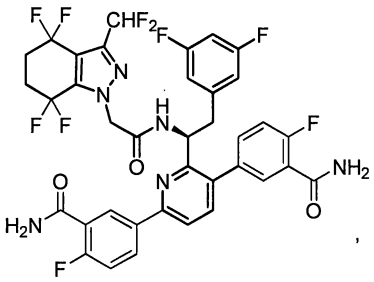
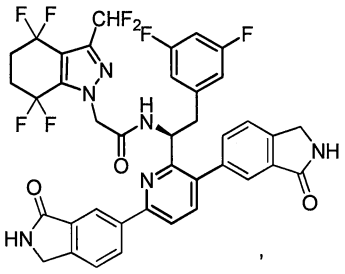
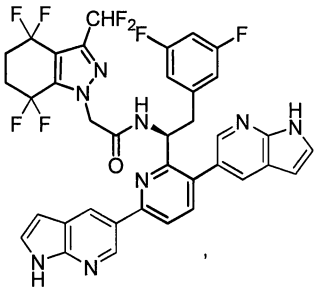
và

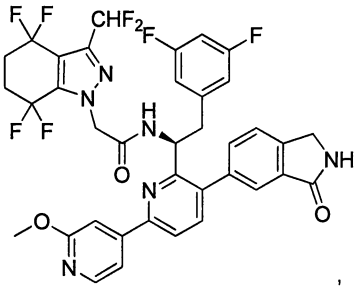


Phương án I-53. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-41, trong đó R^1 được chọn từ:

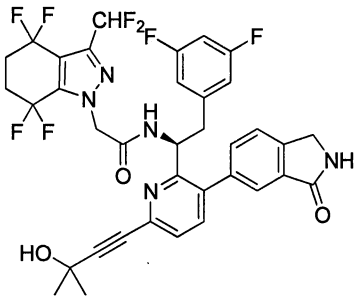
và


Phương án I-54. Hợp chất theo Phương án I-1 được chọn từ:

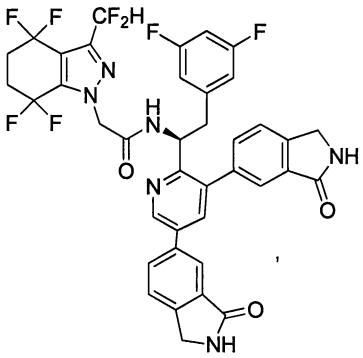

,

,

,

,

,

,

,



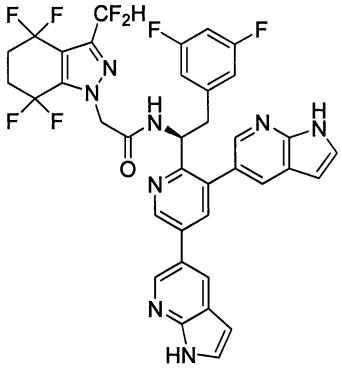
,



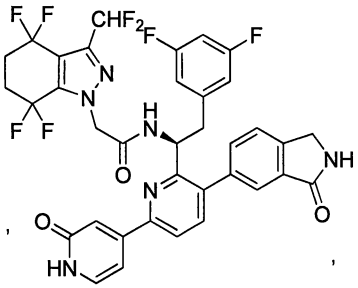
,



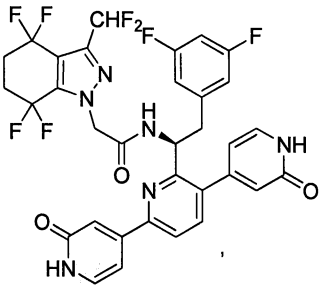
,



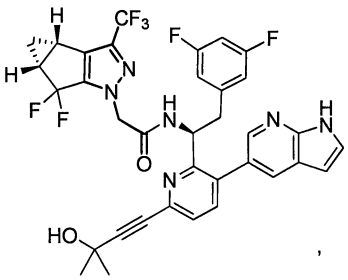
,



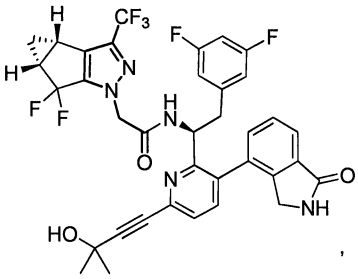
,



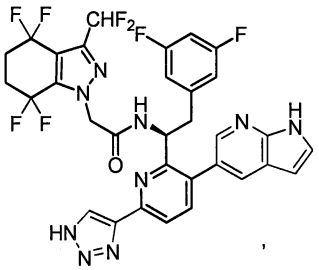
,



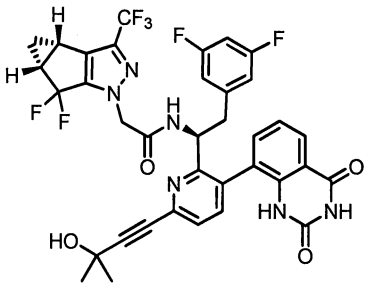
,



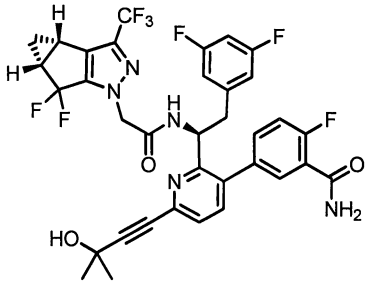
,



,



và



và muối dược dụng của nó.

Phương án I-55. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I như được mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-54, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

Phương án I-56. Phương pháp điều trị sự lây nhiễm virut *Retroviridae* ở động vật có vú bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-54, hoặc muối dược dụng của nó, cho động vật có vú này.

Phương án I-57. Phương pháp theo điểm 56, trong đó sự lây nhiễm virut *Retroviridae* là sự lây nhiễm virut HIV.

Phương án I-58. Phương pháp điều trị sự lây nhiễm HIV ở động vật có vú bao gồm việc dùng cho động vật có vú cần điều trị lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức I như được mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-54, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, các chất ức chất ức HIV nucleosit của enzym phiên mã ngược, các chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, các chất ức chế HIV integraza, chất ức chế gp41, các chất ức chế CXCR4, các chất ức chế gp120, các chất ức chế CCR5, các chất ức chế polyme hóa capsit, và các thuốc khác để điều trị HIV, và hỗn hợp của chúng.

Phương án I-59. Hợp chất có công thức I như được mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-54, hoặc muối dược dụng của nó dùng trong trị liệu y tế.

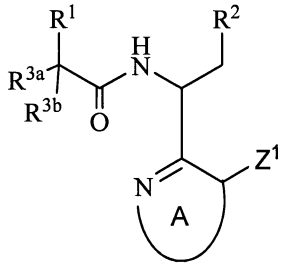
Phương án I-60. Hợp chất có công thức I như được mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-54 hoặc muối dược dụng của nó, để điều trị phòng ngừa hoặc chữa trị sự lây nhiễm *Retroviridae* hoặc sự lây nhiễm virut HIV.

Phương án I-61. Sử dụng hợp chất như được mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-54 hoặc muối dược dụng của nó, để sản xuất thuốc để điều trị sự lây nhiễm virut *Retroviridae* hoặc sự lây nhiễm virut HIV ở động vật có vú.

Phương án I-62. Hợp chất hoặc phương pháp như được mô tả ở đây.

Cũng được đề xuất dưới đây là một số phương án thực hiện sáng chế.

Phương án II-1. Hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

A là heteroaryl một vòng có 6 cạnh có một hoặc hai nguyên tử nitơ, trong đó heteroaryl một vòng có 6 cạnh này được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện, một nhóm Z^2, và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1 hoặc 2) nhóm Z^3;

R^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh hoặc dị vòng có 3-12 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh hoặc dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4;

R^2 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5 cạnh, heteroaryl một vòng có 6 cạnh hoặc vòng cacbon (C_3-C_7), trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5 cạnh, heteroaryl một vòng có 6 cạnh hoặc vòng cacbon (C_3-C_7) bất kỳ của R^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^5;

mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập được chọn từ H, halogen, (C_1-C_3)alkyl và (C_1-C_3)haloalkyl, hoặc R^{3a} được chọn từ H, (C_1-C_3)alkyl và (C_1-C_3)haloalkyl và R^{3b} được chọn từ -OH và -CN;

Z^1 được chọn từ aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh và dị vòng có 3-14 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh và dị vòng có 3-14 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b};

mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ vòng cacbon (C_3-C_7), aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, dị vòng có 3-12 cạnh, halogen, -CN, -OR^{n1}, -$OC(O)R^{p1}$, -$OC(O)NR^{q1}R^{r1}$, -SR^{n1}, -$S(O)R^{p1}$, -$S(O)_2OH$, -$S(O)_2R^{p1}$, -$S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{n1}COR^{p1}$, -$NR^{n1}CO_2R^{p1}$, -$NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, -$NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$, -$NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, NO_2, -$C(O)R^{n1}$, -$C(O)OR^{n1}$, -$C(O)NR^{q1}R^{r1}$ và -$S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$,

trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^{1a} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d};

mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl và (C_2-C_8)alkynyl, trong đó (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl và (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^{1b} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c};

mỗi Z^{1c} độc lập được chọn từ vòng cacbon (C_3-C_7), phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, dị vòng có 3-7 cạnh, halogen, -CN, -OR^{n2}, -$OC(O)R^{p2}$, -$OC(O)NR^{q2}R^{r2}$, -SR^{n2}, -$S(O)R^{p2}$, -$S(O)_2OH$, -$S(O)_2R^{p2}$, -$S(O)_2NR^{q2}R^{r2}$, -$NR^{q2}R^{r2}$, -$NR^{n2}COR^{p2}$, -$NR^{n2}CO_2R^{p2}$, -$NR^{n2}CONR^{q2}R^{r2}$, -$NR^{n2}S(O)_2R^{p2}$, -$NR^{n2}S(O)_2OR^{p2}$, -$NR^{n2}S(O_2NR^{q2}R^{r2}$, NO_2, -$C(O)R^{n2}$, -$C(O)OR^{n2}$, -$C(O)NR^{q2}R^{r2}$, halophenyl, haloheteroaryl có 5-6 cạnh, dị vòng halo có 3-7 cạnh và (C_1-C_8)heteroalkyl;

mỗi Z^{1d} độc lập được chọn từ (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl và (C_1-C_8)haloalkyl;

mỗi R^{n1} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh và phenyl, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh và phenyl bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, và trong đó (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl và (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c};

mỗi R^{p1} độc lập được chọn từ (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh và phenyl, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh và phenyl bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, và trong đó (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl và (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c};

mỗi R^{q1} và R^{r1} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh và phenyl, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh và phenyl bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, và trong đó (C_1-C_8)alkyl,

(C_2-C_8)alkenyl và (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c}, hoặc R^{q1} và R^{r1} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh, trong đó dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d};

mỗi R^{n2} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, phenyl, halophenyl, haloheteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, dị vòng halo có 3-7 cạnh, (C_1-C_8)haloalkyl và (C_1-C_8)heteroalkyl;

mỗi R^{p2} độc lập được chọn từ (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, phenyl, halophenyl, haloheteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, dị vòng halo có 3-7 cạnh, (C_1-C_8)haloalkyl và (C_1-C_8)heteroalkyl;

mỗi R^{q2} và R^{r2} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, phenyl, halophenyl, haloheteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, dị vòng halo có 3-7 cạnh, (C_1-C_8)haloalkyl và (C_1-C_8)heteroalkyl, hoặc R^{q2} và R^{r2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh;

Z^2 được chọn từ (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, -C(O)R^{n3} và -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh và dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkenyl và (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ,1, 2, 3, 4, hoặc 5) nhóm Z^{2c};

mỗi Z^{2a} độc lập được chọn từ vòng cacbon (C_3-C_7), aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, dị vòng có 3-12 cạnh, halogen, -CN, -OR^{n4}, -OC(O)R^{p4}, -OC(O)$NR^{q4}R^{r4}$, -SR^{n4}, -S(O)R^{p4}, -$S(O)_2OH$, -$S(O)_2R^{p4}$, -$S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, -$NR^{q4}R^{r4}$, -$NR^{n4}COR^{p4}$, -$NR^{n4}CO_2R^{p4}$, -$NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, -$NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, -$NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, -$NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, NO_2, -C(O)R^{n4}, -C(O)OR^{n4} và -C(O)$NR^{q4}R^{r4}$, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và dị vòng có 3-12 cạnh bất

kỳ của Z^{2a} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c};

mỗi Z^{2b} độc lập được chọn từ (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)heteroalkyl và (C_1-C_4)haloalkyl;

mỗi Z^{2c} độc lập được chọn từ halogen, -CN, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, NO_2, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ và $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

mỗi R^{n3} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4)alkyl, (C_2-C_4)alkenyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và aryl có 6-12 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và aryl có 6-12 cạnh bất kỳ của R^{n3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_1-C_4)alkyl, (C_2-C_4)alkenyl và (C_2-C_4)alkynyl bất kỳ của R^{n3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2a};

mỗi R^{q3} và R^{r3} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4)alkyl, (C_2-C_4)alkenyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và aryl có 6-12 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và aryl có 6-12 cạnh bất kỳ của R^{q3} hoặc R^{r3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_1-C_4)alkyl và (C_2-C_4)alkenyl bất kỳ của R^{q3} hoặc R^{r3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2a}, hoặc R^{q3} và R^{r3} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng hoặc heteroaryl, trong đó dị vòng hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c};

mỗi R^{n4} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, (C_1-C_4)haloalkyl và (C_1-C_4)heteroalkyl;

mỗi R^{p4} độc lập được chọn từ (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_4)alkenyl, (C_2-C_4)alkynyl, (C_1-C_4)haloalkyl và (C_1-C_4)heteroalkyl;

mỗi R^{q4} và R^{r4} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4)alkyl, (C_2-C_4)alkenyl, (C_2-C_4)alkynyl, (C_1-C_4)haloalkyl và (C_1-C_4)heteroalkyl;

mỗi Z^3 độc lập được chọn từ halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, -OH, -CN, $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl và $(C_1$-$C_4)$haloalkyl;

mỗi Z^4 độc lập được chọn từ $(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_2$-$C_8)$alkenyl, $(C_2$-$C_8)$alkynyl, vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$, halogen, -CN, $-OR^{n5}$, $-OC(O)R^{p5}$, $-OC(O)NR^{q5}R^{r5}$, $-SR^{n5}$, $-S(O)R^{p5}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p5}$, $-S(O)_2NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-NR^{n5}CONR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}S(O)_2R^{p5}$, $-NR^{n5}S(O)_2OR^{p5}$, $-NR^{n5}S(O)_2NR^{q5}R^{r5}$, NO_2, $-C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$ và $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, trong đó vòng cacbon $(C_3$-$C_7)$ bất kỳ, của Z^4 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{4a} hoặc Z^{4b}, và trong đó $(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_2$-$C_8)$alkenyl và $(C_2$-$C_8)$alkynyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{4a};

mỗi Z^{4a} độc lập được chọn từ halogen, -CN, $-OR^{n6}$, $-OC(O)R^{p6}$, $-OC(O)NR^{q6}R^{r6}$, $-SR^{n6}$, $-S(O)R^{p6}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p6}$, $-S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$, $-NR^{q6}R^{r6}$, $-NR^{n6}COR^{p6}$, $-NR^{n6}CO_2R^{p6}$, $-NR^{n6}CONR^{q6}R^{r6}$, $-NR^{n6}S(O)_2R^{p6}$, $-NR^{n6}S(O)_2OR^{p6}$, $-NR^{n6}S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$, NO_2, $-C(O)R^{n6}$, $-C(O)OR^{n6}$ và $-C(O)NR^{q6}R^{r6}$;

mỗi Z^{4b} độc lập được chọn từ $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_2$-$C_4)$alkenyl $(C_2$-$C_4)$alkynyl và $(C_1$-$C_4)$haloalkyl;

mỗi R^{n5} độc lập được chọn từ H, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl, $(C_2$-$C_4)$alkenyl và $(C_2$-$C_4)$alkynyl;

mỗi R^{p5} độc lập được chọn từ $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl, $(C_2$-$C_4)$alkenyl và $(C_2$-$C_4)$alkynyl;

mỗi R^{q5} và R^{r5} độc lập được chọn từ H, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl, $(C_2$-$C_4)$alkenyl và $(C_2$-$C_4)$alkynyl;

mỗi R^{n6} độc lập được chọn từ H, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl, $(C_2$-$C_4)$alkenyl và $(C_2$-$C_4)$alkynyl;

mỗi R^{p6} độc lập được chọn từ $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl, $(C_2$-$C_4)$alkenyl và $(C_2$-$C_4)$alkynyl;

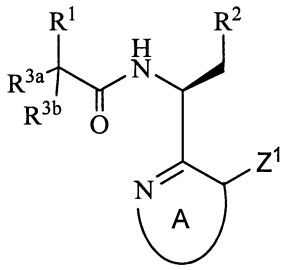
mỗi R^{q6} và R^{r6} độc lập được chọn từ H, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, $(C_1$-$C_4)$heteroalkyl, $(C_2$-$C_4)$alkenyl và $(C_2$-$C_4)$alkynyl;

mỗi Z^5 độc lập được chọn từ (C_1-C_6)alkyl, halogen, -CN và -OR^{n7}, trong đó (C_1-C_6)alkyl bất kỳ của Z^5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) halogen; và

mỗi R^{n7} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3)haloalkyl và vòng cacbon (C_3-C_7);

hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án II-2. Hợp chất theo Phương án II-1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức Ia:



Ia

hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án II-3. Hợp chất theo Phương án II-1 hoặc Phương án II-2, trong đó mỗi R^{3a} và R^{3b} là H.

Phương án II-4. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1-3 trong đó R^2 là phenyl hoặc heteroaryl một vòng có 5 cạnh, trong đó phenyl hoặc heteroaryl một vòng có 5 cạnh bất kỳ của R^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^5.

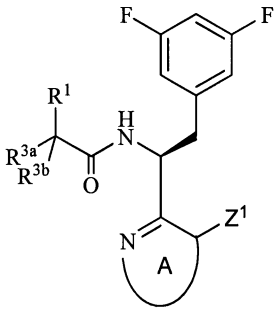
Phương án II-5. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-3, trong đó R^2 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^5.

Phương án II-6. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-5, trong đó mỗi Z^5 là halogen.

Phương án II-7. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-5, trong đó mỗi Z^5 là flo.

Phương án II-8. Hợp chất theo Phương án II-1 hoặc Phương án II-2, trong đó R^2 là 3,5-diflophenyl.

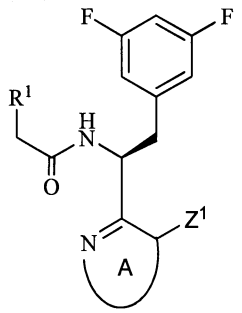
Phương án II-9. Hợp chất theo Phương án II-1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức Ig:



Ig

hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án II-10. Hợp chất theo Phương án II-1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức Ie:



Ie

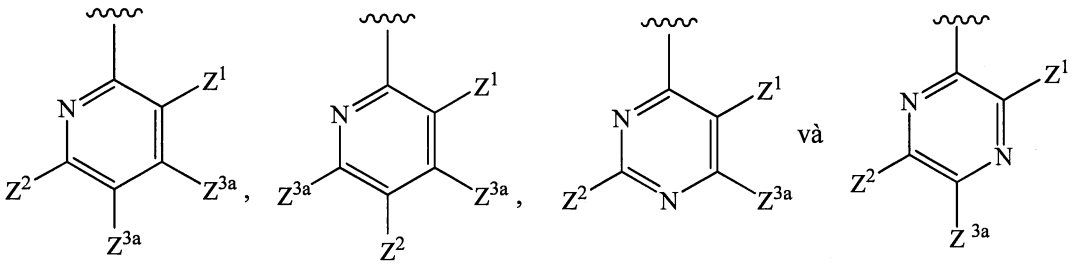
hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án II-11. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-10, trong đó A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl, trong đó pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl bất kỳ của A được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện, một nhóm Z^2, và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^3.

Phương án II-12. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-10, trong đó A là pyridinyl, trong đó pyridinyl bất kỳ của A được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện, một nhóm Z^2, và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^3.

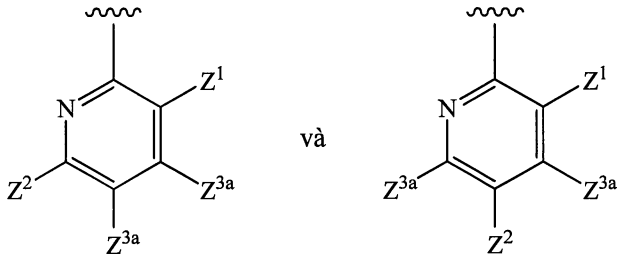
Phương án II-13. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-12, trong đó A được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được thể hiện và một nhóm Z^2.

Phương án II-14. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-10, trong đó A-Z^1 được chọn từ:



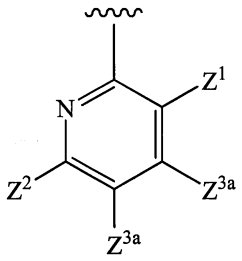
trong đó mỗi Z^{3a} độc lập được chọn từ H và Z^3.

Phương án II-15. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-10, trong đó A-Z^1 được chọn từ:



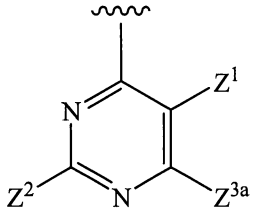
trong đó mỗi Z^{3a} độc lập được chọn từ H và Z^3.

Phương án II-16. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-10, trong đó A-Z^1 là:



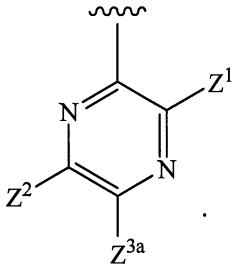
trong đó mỗi Z^{3a} độc lập được chọn từ H và Z^3.

Phương án II-17. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-10, trong đó A-Z^1 là:



trong đó Z^{3a} được chọn từ H và Z^3.

Phương án II-18. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-10, trong đó A-Z^1 là:



trong đó Z^{3a} được chọn từ H và Z^3.

Phương án II-19. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-14 đến II-18, trong đó mỗi Z^{3a} là H.

Phương án II-20. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-19, trong đó Z^1 được chọn từ phenyl, heteroaryl có 5-14 cạnh và dị vòng có 3-14 cạnh, trong đó phenyl, heteroaryl có 5-14 cạnh và dị vòng có 3-14 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Phương án II-21. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-19, trong đó Z^1 được chọn từ phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Phương án II-22. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-19, trong đó Z^1 được chọn từ phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh,

heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh, trong đó heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh này có 1-11 nguyên tử cacbon và 1-5 nguyên tử khác loại trong hệ vòng, và trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Phương án II-23. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-19, trong đó Z^1 được chọn từ heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Phương án II-24. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-19, trong đó Z^1 được chọn từ heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh này có 3-9 nguyên tử cacbon và 1-5 nguyên tử khác loại trong hệ vòng, và trong đó heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Phương án II-25. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-19, trong đó Z^1 được chọn từ phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl, 1-oxoisoindolinyl, 4-oxo-3,4-dihydroquinazolinyl, 3-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-yl, 1H-2-oxo-pyridinyl và 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydorquinazolinyl, trong đó phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl, 1-oxoisoindolinyl, 4-oxo-3,4-dihydroquinazolinyl, 3-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-yl, 1H-2-oxo-pyridinyl và 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydorquinazolinyl bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Phương án II-26. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-19, trong đó Z^1 được chọn từ phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1-oxoisoindolin-5-yl, 1-oxoisoindolin-4-yl, 4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-8-yl, 3'-oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-5'-yl, 1H-2-oxo-pyridin-4-yl và 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydorquinazolin-8-yl, trong đó phenyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1-oxoisoindolin-5-yl, 1-oxoisoindolin-4-yl, 4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-8-yl, 3'-

oxospiro[xyclopropan-1,1'-isoindolin]-5'-yl, 1H-2-oxo-pyridin-4-yl và 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydorquinazolin-8-yl bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Phương án II-27. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-19, trong đó Z^1 là 1H-indazol-7-yl, trong đó Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

Phương án II-28. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-27, trong đó mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ halogen, $-OR^{n1}$, $NR^{q1}R^{r1}$, và $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$.

Phương án II-29. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-27, trong đó mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ halogen và $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$.

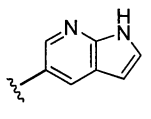
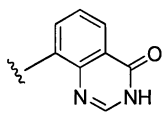
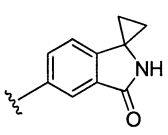
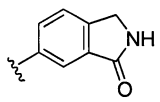
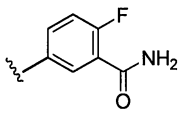
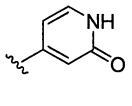
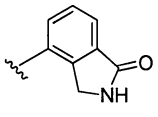
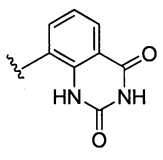
Phương án II-30. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-27, trong đó mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ $(C_1\text{-}C_8)$alkyl.

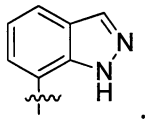
Phương án II-31. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-27, trong đó mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ halogen và $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ và mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ $(C_1\text{-}C_8)$alkyl.

Phương án II-32. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-27, trong đó mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ halogen và $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$.

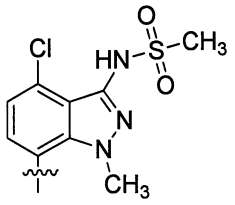
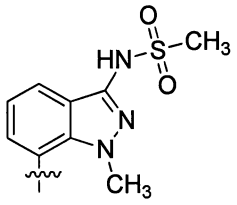
Phương án II-33. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-27, trong đó mỗi R^{n1}, R^{q1} và R^{r1} là H.

Phương án II-34. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-19, trong đó Z^1 được chọn từ:








và


Phương án II-35. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-19, trong đó Z^1 là  .

Phương án II-36. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-19, trong đó Z^1 được chọn từ

 và  .

Phương án II-37. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-36, trong đó Z^2 được chọn từ $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh và $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh và dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2c}.

Phương án II-38. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-36, trong đó Z^2 được chọn từ $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl, phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh và $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2c}.

Phương án II-39. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-36, trong đó Z^2 được chọn từ $(C_2\text{-}C_8)$alkynyl, phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh và $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh và dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh này có 1-9 nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại trong hệ vòng, và trong đó phenyl, heteroaryl một vòng liên kết với C có 5-6 cạnh,

heteroaryl hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh, và dị vòng hai vòng liên kết với C có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó (C_2-C_8)alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2c}.

Phương án II-40. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-36, trong đó Z^2 được chọn từ 4-metylpentynyl, phenyl, pyridinyl, 1H-2-oxo-pyridinyl, triazolyl, 1-oxoisoindolinyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl và -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó phenyl, pyridinyl, 2-oxopyridinyl, triazolyl, 1-oxoisoindolinyl và 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó 4-metylpentynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2c}.

Phương án II-41. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-36, trong đó Z^2 được chọn từ 4-metylpentyn-1-yl, phenyl, pyridin-4-yl, 1H-2-oxo-pyridin-2-yl, triazol-4-yl, 1-oxoisoindolin-6-yl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl và -C(O)$NR^{q3}R^{r3}$, trong đó phenyl, pyridin-4-yl, 2-hydroxypyridin-2-yl, triazol-4-yl, 1-oxoisoindolin-6-yl và 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c}, và trong đó 4-metylpentyn-1-yl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2c}.

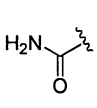
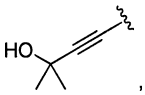
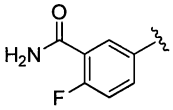
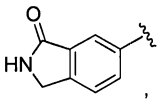
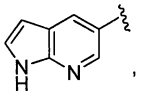
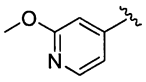
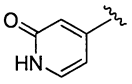
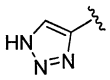
Phương án II-42. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-41 trong đó Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{2c}.

Phương án II-43. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-42, trong đó mỗi R^{q3} và R^{r3} là H.

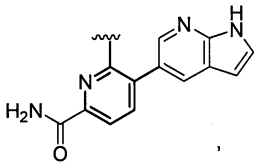
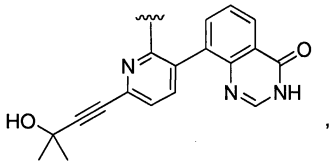
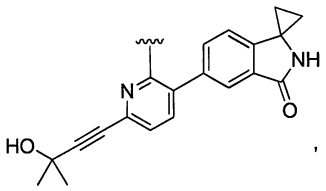
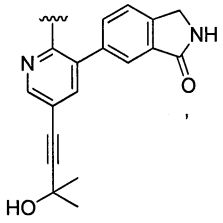
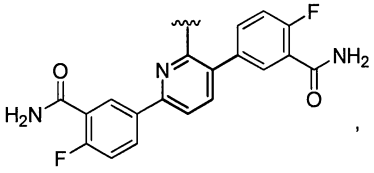
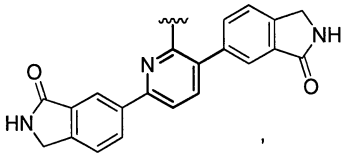
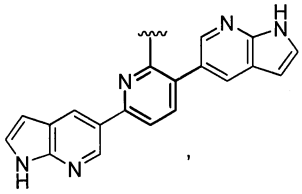
Phương án II-44. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-43, trong đó mỗi Z^{2c} độc lập được chọn từ halogen, -OR^{n4} và -C(O)$NR^{q4}R^{r4}$.

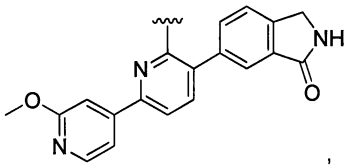
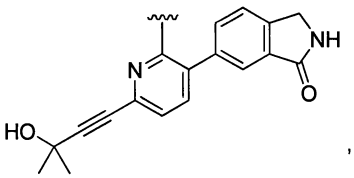
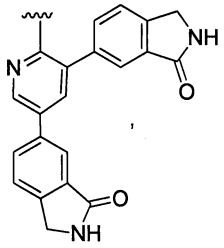
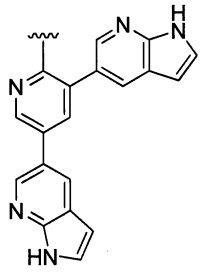
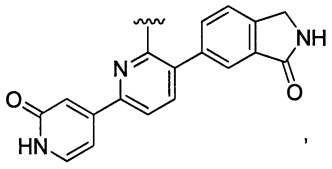
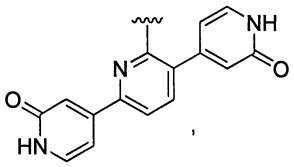
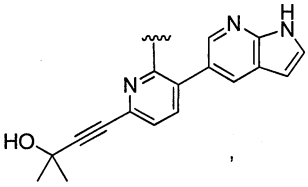
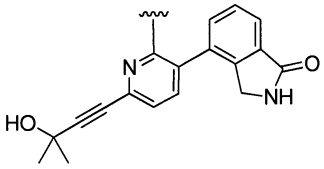
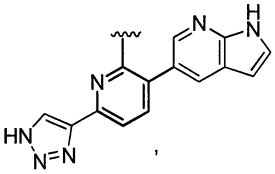
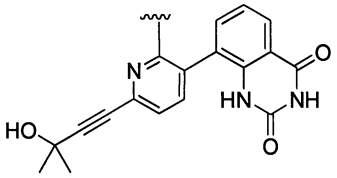
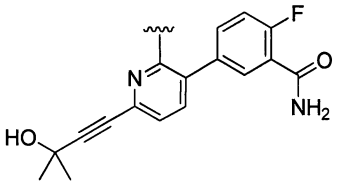
Phương án II-45. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-44, trong đó R^{n4} là H hoặc metyl, và mỗi R^{q4} và R^{r4} là H.

Phương án II-46. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-36, trong đó Z^2 được chọn từ:

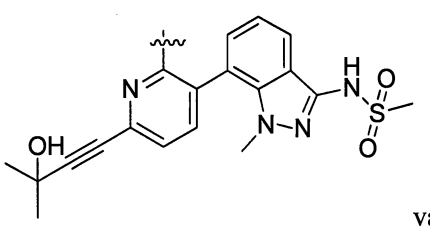
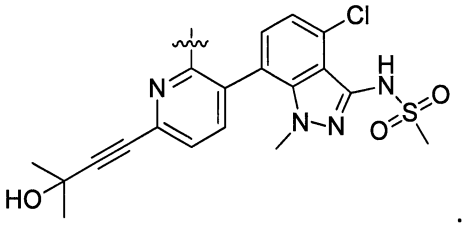

,

,

,

,

,

,

và

.

Phương án II-47. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-10, trong đó A-Z^1 được chọn từ:


,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

và

.

Phương án II-48. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-10, trong đó A-Z^1 được chọn từ:


và

.

Phương án II-49. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-48, trong đó R^1 là heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó heteroaryl có 5-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^4.

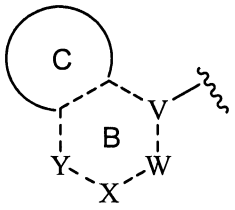
Phương án II-50. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-48, trong đó R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có

8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^4.

Phương án II-51. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-48, trong đó R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh này có 4-10 nguyên tử cacbon và 1-5 nguyên tử khác loại trong hệ vòng này, và trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^4.

Phương án II-52. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-48, trong đó R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh này chứa ít nhất một vòng chưa no một phần, và trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4.

Phương án II-53. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-48, trong đó R^1 có công thức IIb sau:



IIb

trong đó:

C cùng với hai nguyên tử cacbon của vòng B mà nó gắn vào tạo thành vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-8 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 5-8 cạnh, trong đó vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-8 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 5-8 cạnh bất kỳ của C tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4; và

B là heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ;

V là C hoặc N;

W là CZ^{4c}, NZ^{4c} hoặc N;

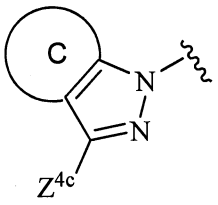
X là CZ^{4c}, NZ^{4c} hoặc N;

Y là CZ^{4c}, N hoặc không có mặt;

liên kết dạng nét đứt được chọn từ liên kết đơn và liên kết đôi, trong đó liên kết dạng nét đứt, V, W, X và Y được chọn sao cho heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh B là thơm; và

mỗi Z^{4c} độc lập được chọn từ H hoặc Z^4.

Phương án II-54. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-48, trong đó R^1 có công thức IId sau:



IId

trong đó:

C cùng với hai nguyên tử cacbon mà nó gắn vào tạo thành vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-9 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 5-9 cạnh, trong đó vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-9 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 5-9 cạnh bất kỳ của C tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4; và

mỗi Z^{4c} độc lập được chọn từ H hoặc Z^4.

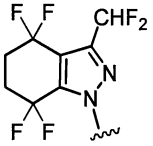
Phương án II-55. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-48, trong đó R^1 được chọn từ 3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazolyl và 4,5,6,7-tetrahydro-indazolyl, trong đó 3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazolyl và 4,5,6,7-tetrahydro-indazolyl bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^4.

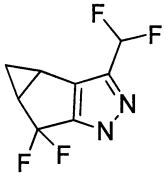
Phương án 56. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-48, trong đó R^1 được chọn từ 3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl và 4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-yl, trong đó 3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl và 4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-yl bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^4.

Phương án II-57. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-56 trong đó mỗi Z^4 độc lập được chọn từ $(C_1$-$C_6)$alkyl và halogen, trong đó $(C_1$-$C_6)$alkyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen.

Phương án II-58. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-56 trong đó mỗi Z^4 độc lập được chọn từ flo, triflometyl và diflometyl.

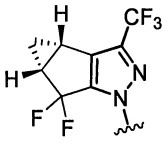
Phương án II-59. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-48, trong đó R^1 được chọn từ:

và


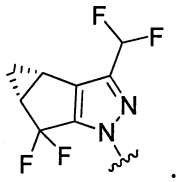
Phương án II-60. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-48, trong đó R^1 là 

.

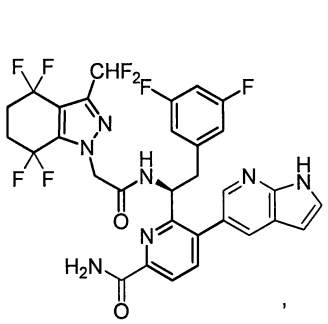
Phương án II-61. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-48, trong đó R^1 được chọn từ:

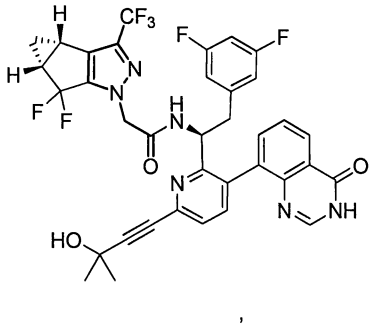


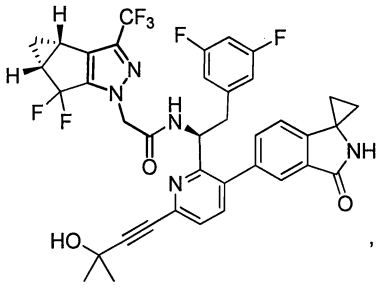
và

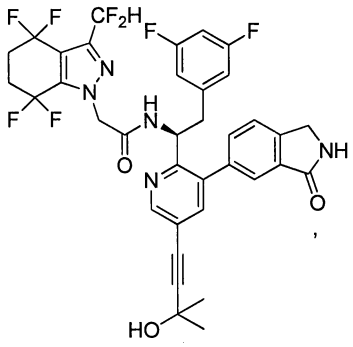
Phương án II-62. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-48, trong đó R^1 là  .

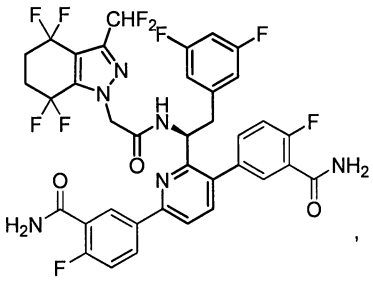
Phương án II-63. Hợp chất theo Phương án II-1 được chọn từ:

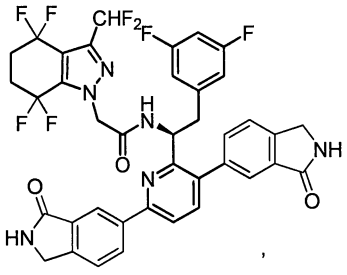
 ,

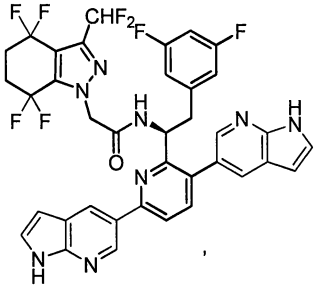
 ,

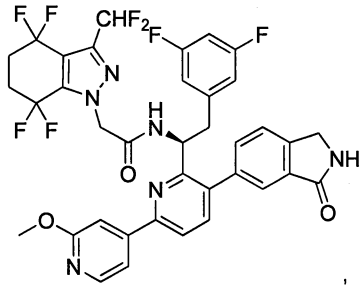
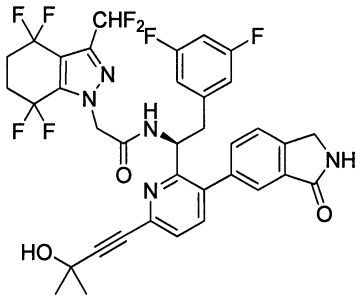
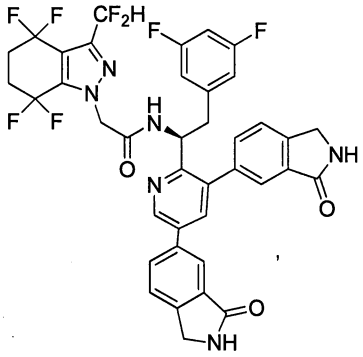
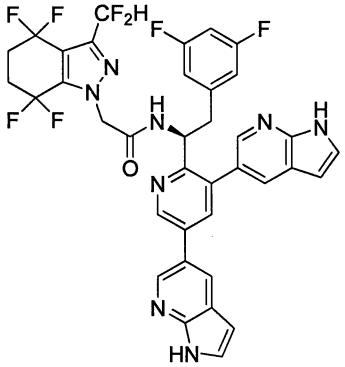
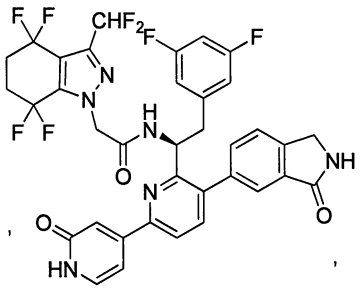
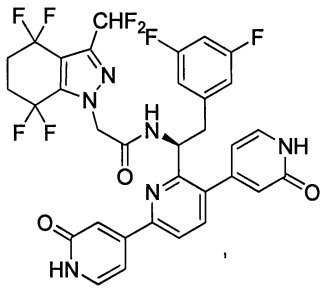
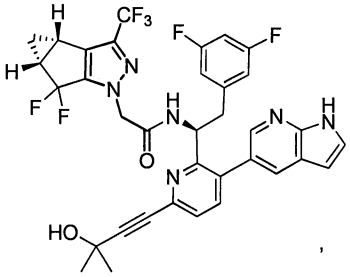
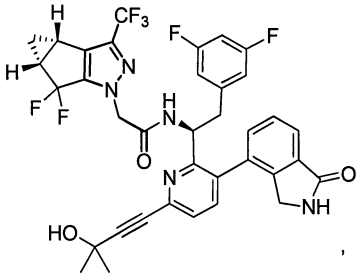
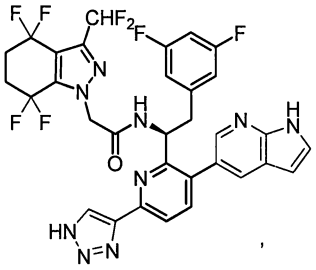
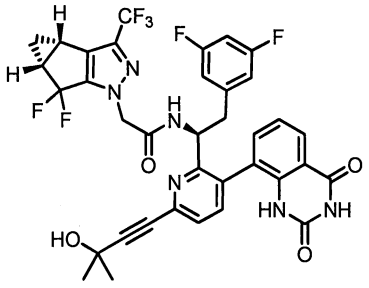
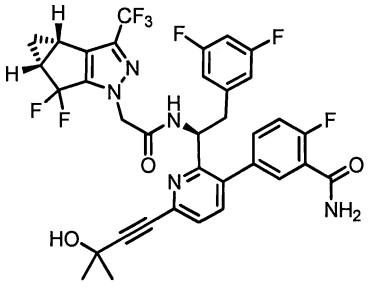
 ,

 ,

 ,

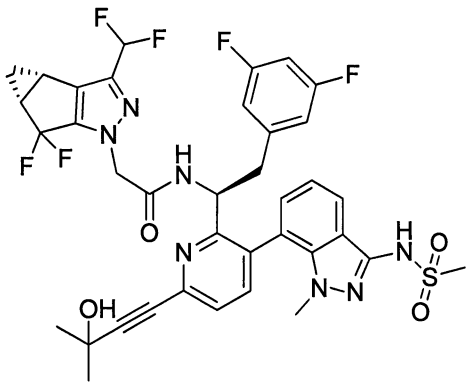
 ,

 ,

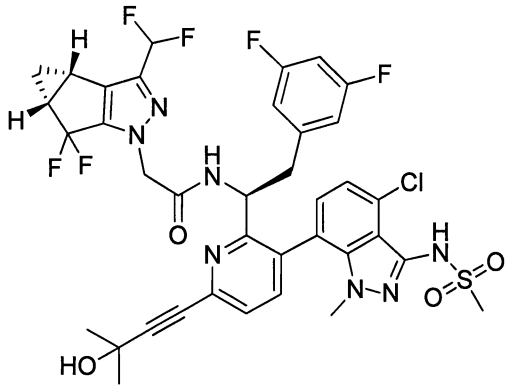

,

,

,

,

,

,

,

,

,

và


và muối dược dụng của nó.

Phương án II-64. Hợp chất theo Phương án II-1 được chọn từ:



và



và muối dược dụng của nó.

Phương án II-65. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I như được mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-64, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

Phương án II-66. Phương pháp điều trị sự lây nhiễm virut *Retroviridae* ở động vật có vú bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-64, hoặc muối dược dụng của nó, cho động vật có vú này.

Phương án II-67. Phương pháp theo Phương án II-66, trong đó sự lây nhiễm virut *Retroviridae* là sự lây nhiễm virut HIV.

Phương án II-68. Phương pháp điều trị sự lây nhiễm HIV ở động vật có vú bao gồm việc dùng cho động vật có vú cần điều trị lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức I như được mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-64, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, các chất ức chất ức HIV nucleosit của enzym phiên mã ngược, các chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, các chất ức chế HIV integraza, chất ức chế gp41, các chất ức chế CXCR4, các chất ức chế gp120, các chất ức chế CCR5, các chất ức chế polyme hóa capsit, và các thuốc khác để điều trị HIV, và hỗn hợp của chúng.

Phương án II-69. Hợp chất có công thức I như được mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-44, hoặc muối dược dụng của nó dùng trong trị liệu y tế.

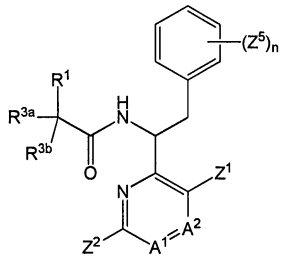
Phương án II-70. Hợp chất có công thức I như được mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-44 hoặc muối dược dụng của nó, để điều trị phòng ngừa hoặc chữa trị sự lây nhiễm *Retroviridae* hoặc sự lây nhiễm virut HIV.

Phương án II-71. Sử dụng hợp chất như được mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-44 hoặc muối dược dụng của nó, để sản xuất thuốc để điều trị sự lây nhiễm virut *Retroviridae* hoặc sự lây nhiễm virut HIV ở động vật có vú.

Phương án II-72. Hợp chất hoặc phương pháp như được mô tả ở đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức IIId:



IIId

trong đó:

A^1 là CH, C-Z^3, hoặc nitơ;

A^2 là CH hoặc nitơ;

R^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, trong đó các nhóm Z^4 này là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập là H hoặc (C_1-C_3)alkyl;

Z^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}, trong đó nhóm Z^{1a} và Z^{1b} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1a} độc lập là vòng cacbon (C_3-C_7), heteroaryl có 5-12 cạnh, dị vòng có 3-12 cạnh, halogen, -CN, -OR^{n1}, -$OC(O)R^{p1}$, -$OC(O)NR^{q1}R^{r1}$, -SR^{n1}, -$S(O)R^{p1}$, -$S(O)_2OH$, -$S(O)_2R^{p1}$, -$S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{n1}COR^{p1}$, -$NR^{n1}CO_2R^{p1}$, -$NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, -$NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$, -$NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, -$C(O)R^{n1}$, -$C(O)OR^{n1}$, -$C(O)NR^{q1}R^{r1}$ và -$S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), heteroaryl có 5-12 cạnh và dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^{1a} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1b} độc lập là (C_1-C_8)alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen, trong đó các halogen này là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1c} độc lập là halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-C(O)NR^{q2}R^{r2}$, hoặc (C_1-C_8)heteroalkyl;

mỗi Z^{1d} độc lập là (C_1-C_8)alkyl hoặc (C_1-C_8)haloalkyl;

mỗi R^{n1} độc lập là H, (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_1-C_8)alkyl bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c}, trong đó các nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{p1} độc lập là (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_1-C_8)alkyl bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c}, trong đó các nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{q1} và R^{r1} độc lập là H, (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_1-C_8)alkyl bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c}, trong đó các nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc R^{q1} và R^{r1} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh, trong đó dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d}, trong đó nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{q2} và R^{r2} độc lập là H, (C_1-C_8)alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), hoặc R^{q2} và R^{r2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh;

Z^2 là (C_2-C_8)alkynyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{2c}, trong đó các nhóm Z^{2c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{2c} độc lập là oxo, halogen, -CN, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, -

$NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$, hoặc $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

mỗi R^{n4} độc lập là H, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkyl, hoặc $(C_1\text{-}C_4)$heteroalkyl;

mỗi R^{p4} độc lập là $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkyl, hoặc $(C_1\text{-}C_4)$heteroalkyl;

mỗi R^{q4} và R^{r4} độc lập là H, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkyl, hoặc $(C_1\text{-}C_4)$heteroalkyl;

mỗi Z^3 độc lập là $(C_1\text{-}C_4)$heteroalkyl;

mỗi Z^4 độc lập là oxo, $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$, halogen, -CN, $-OR^{n5}$, $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$, hoặc $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, trong đó vòng cacbon $(C_3\text{-}C_7)$ hoặc $(C_1\text{-}C_8)$alkyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{4a}, trong đó các nhóm Z^{4a} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{4a} độc lập là halogen, -CN, hoặc $-OR^{n6}$;

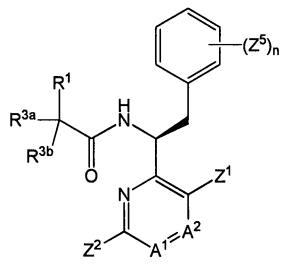
mỗi R^{n5}, R^{p5}, R^{q5}, R^{r5}, và R^{n6} độc lập là H hoặc $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

mỗi Z^5 độc lập là halogen, trong đó các halogen này có thể giống nhau hoặc khác nhau; và

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

hoặc muối dược dụng của nó.

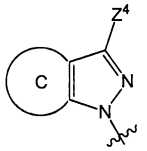
2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức IIIe:



IIIe

hoặc muối dược dụng của nó.

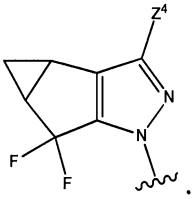
3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 là:



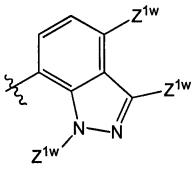
trong đó:

C cùng với hai nguyên tử cacbon mà nó gắn vào tạo thành vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh hoặc vòng cacbon hai vòng có 5-9 cạnh, trong đó vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh hoặc vòng cacbon hai vòng có 5-9 cạnh bất kỳ của C tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, trong đó các nhóm Z^4 là giống nhau hoặc khác nhau.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 là:



5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Z^1 là:



trong đó mỗi Z^{1w} độc lập là Z^{1a}, Z^{1b}, hoặc H.

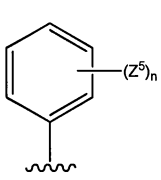
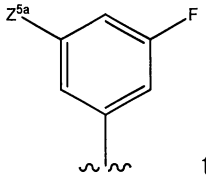
6. Hợp chất theo điểm 5, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

mỗi Z^{1a} độc lập là halogen, -CN, -OR^{n1}, -$NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, -$NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{q1}R^{r1}$, -$NR^{n1}COR^{p1}$, -$NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, hoặc -$NR^{n1}CO_2R^{p1}$;

mỗi Z^{1b} độc lập là (C_1-C_8alkyl), trong đó (C_1-C_8alkyl) tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 halogen, trong đó các halogen này là giống nhau hoặc khác nhau; và

ít nhất một trong số Z^{1w} là Z^{1a} hoặc Z^{1b}, trong đó ít nhất hai trong số Z^{1w} độc lập là Z^{1a}.

7. Hợp chất theo điểm 6, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi Z^{1a} độc lập là halogen, -$NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, hoặc -$NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó gốc  là  trong đó Z^{5a} là H hoặc halogen.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó A^1 là CH hoặc C-Z^3.

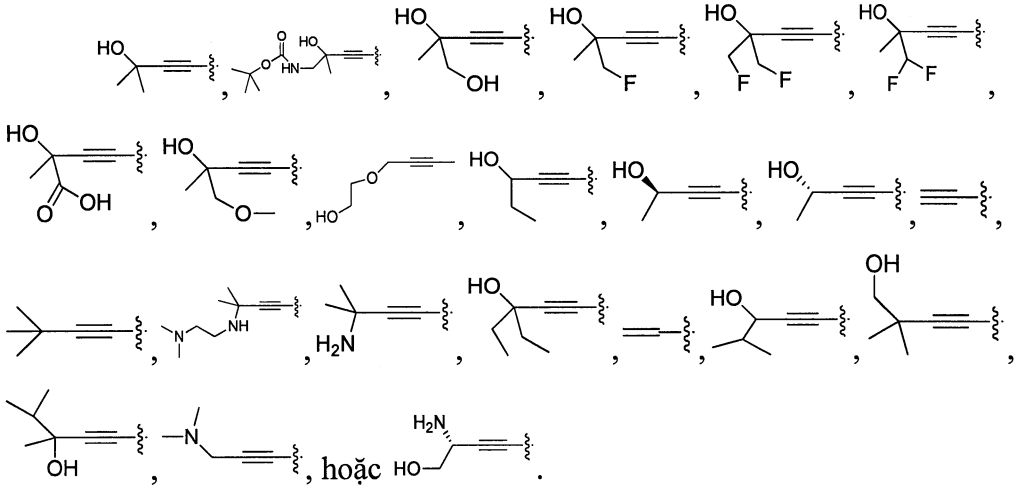
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó A^2 là CH.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi Z^3, khi có mặt, độc lập là metoxy, dimetylamino, hoặc metylamino.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi R^{3a} và R^{3b} là H hoặc trong đó R^{3a} là metyl và R^{3b} là H.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi Z^{2c} độc lập là halogen, $-OR^{n4}$, $NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-C(O)OR^{n4}$, hoặc $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$, chẳng hạn, trong đó mỗi Z^{2c} độc lập là halogen hoặc $-OR^{n4}$.

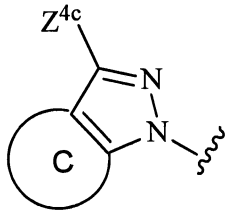
14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc nhóm Z^{2c} là:



15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2 và từ 5 đến 14, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

(i) R^1 là heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-12 cạnh bất kỳ hoặc heteroaryl ba vòng có 8-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4; hoặc

(ii) R^1 có công thức IId sau:



IId

trong đó:

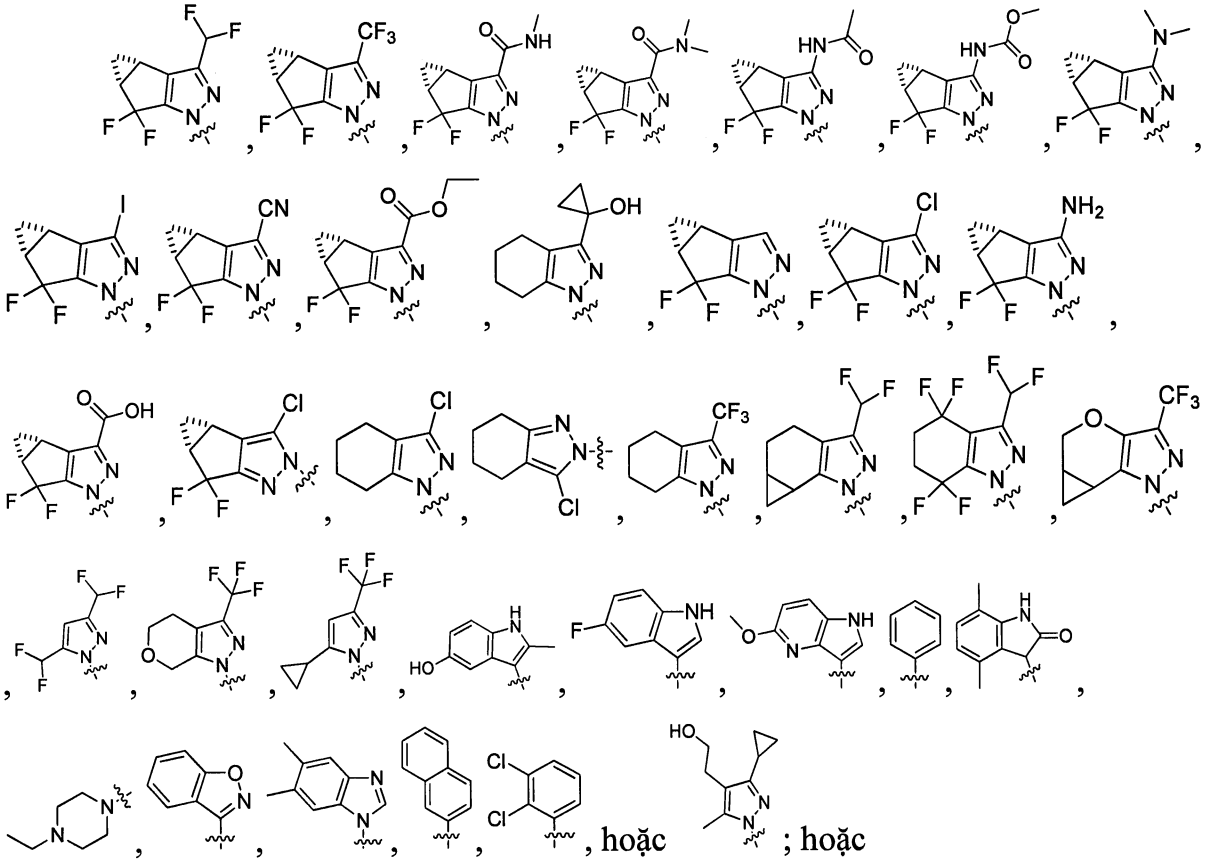
C cùng với hai nguyên tử cacbon mà nó gắn vào tạo thành vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-9 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh, hoặc dị vòng hai vòng có 5-9 cạnh, trong đó vòng cacbon một vòng có 3-7 cạnh, vòng cacbon hai vòng có 5-9 cạnh, dị vòng một vòng có 3-7 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 5-9 cạnh bất kỳ của C tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4, trong đó các nhóm Z^4 là giống nhau hoặc khác nhau; và

mỗi Z^{4c} độc lập được chọn từ H hoặc Z^4, trong đó các nhóm Z^4 là giống nhau hoặc khác nhau.

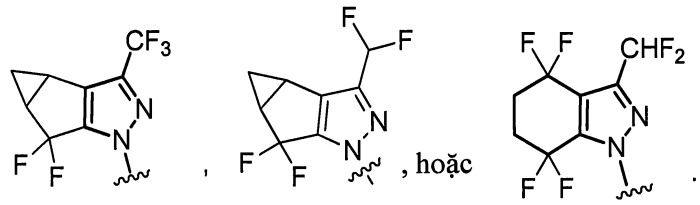
16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi Z^4 độc lập là $(C_1\text{-}C_4)$alkyl hoặc halogen, trong đó $(C_1\text{-}C_4)$alkyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2 và từ 5 đến 14, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^4 là:

(i)



(ii)



18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 và từ 8 đến 17, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

(i) Z^1 là phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh, trong đó phenyl, heteroaryl một vòng có 5-6 cạnh, heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh, dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc dị vòng ba vòng có 9-12 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}; hoặc

(ii) Z^1 là heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh, trong đó heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh bất kỳ có 3-9 nguyên tử cacbon và 1-5 nguyên tử khác loại trong hệ vòng này, và trong đó

heteroaryl hai vòng có 8-10 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 8-10 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}.

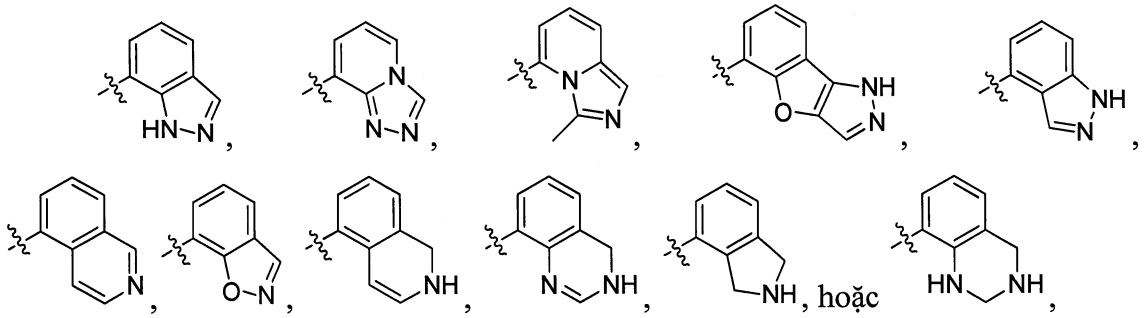
19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 8 đến 18, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi Z^{1a} độc lập là oxo, vòng cacbon (C_3-C_7), halogen, -CN, -O-(C_1-C_8)alkyl, $-NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}COR^{p1}$, $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$, $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, hoặc $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$.

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi Z^{1b} độc lập là metyl hoặc diflometyl.

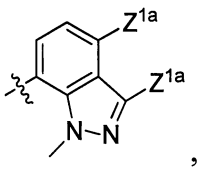
21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Z^1 được thế bằng 2 nhóm Z^{1a}, trong đó mỗi Z^{1a} độc lập là $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, hoặc halogen.

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

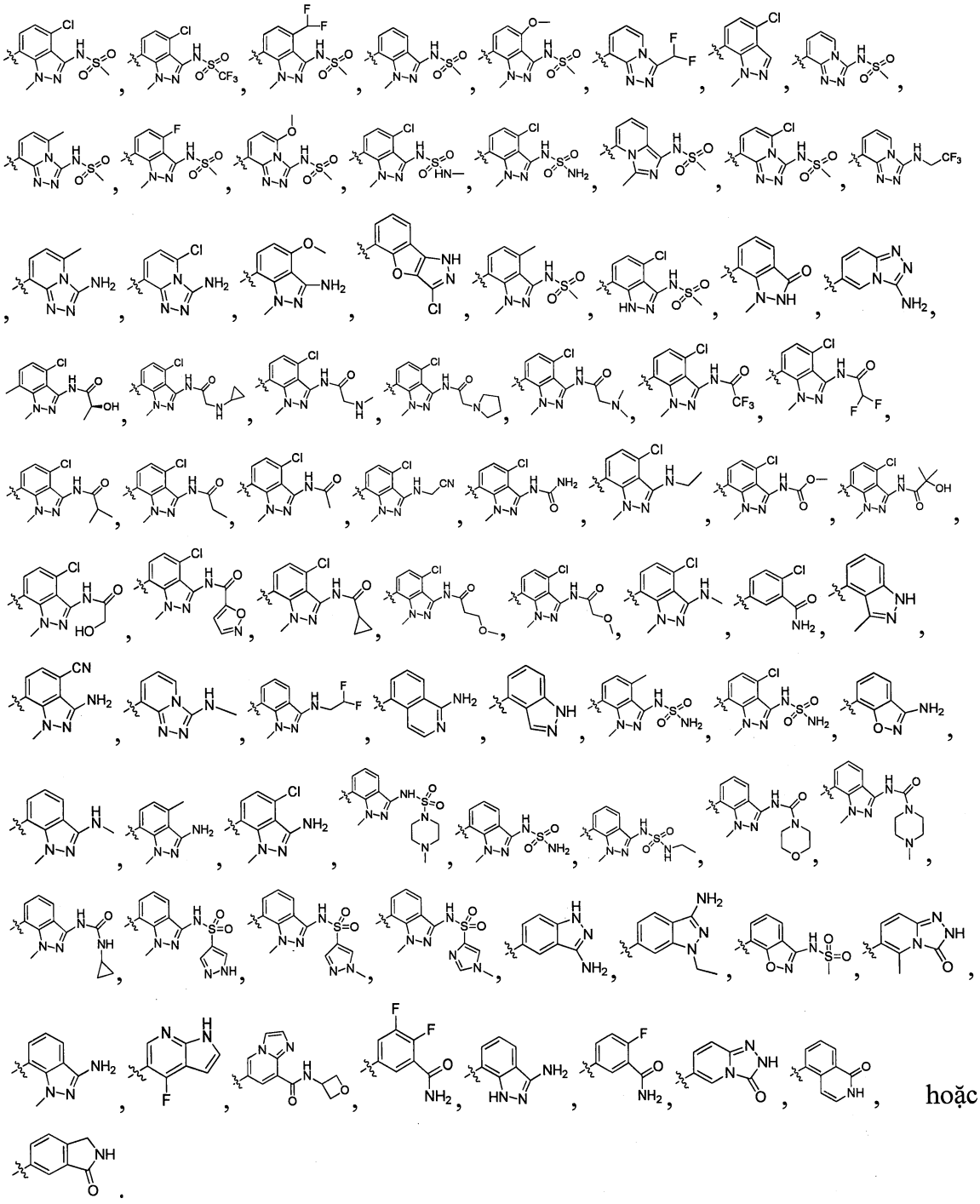
(i) Z^1 là:



tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b}; hoặc

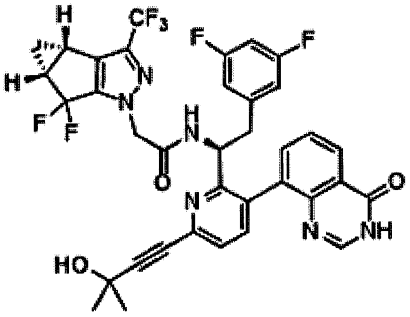
(ii) Z^1 là  , trong đó mỗi Z^{1a} độc lập là halogen, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ hoặc $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$; hoặc

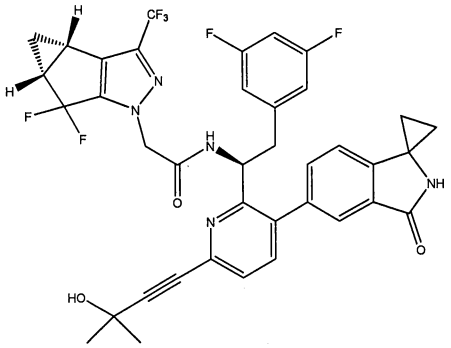
(iii) Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{1a} hoặc Z^{1b} là:

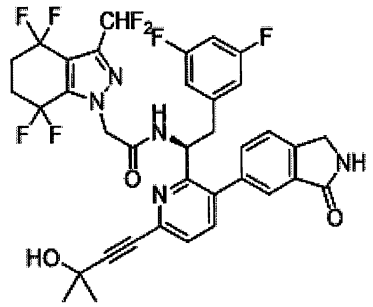


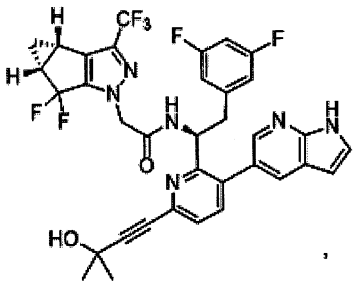
hoặc

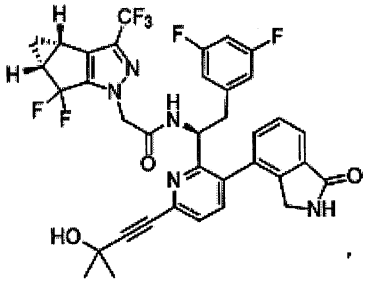
23. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là:

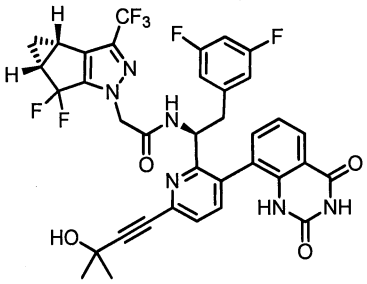


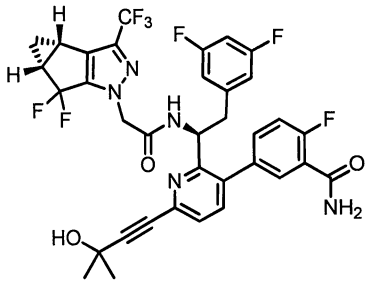


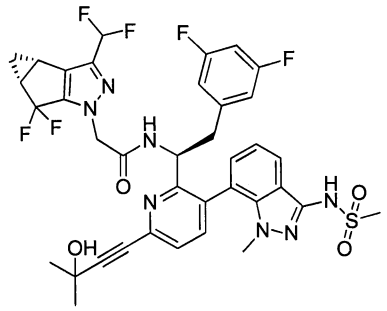


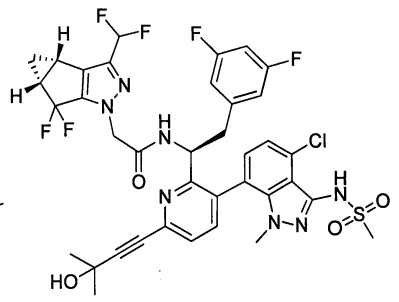


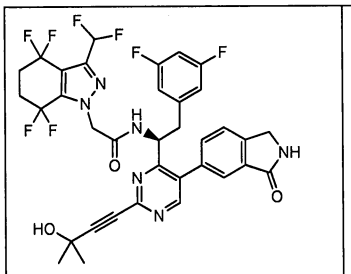
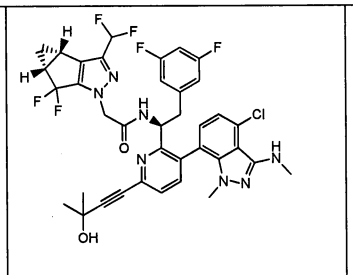
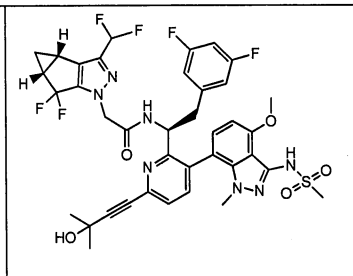
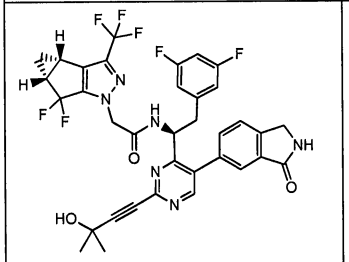
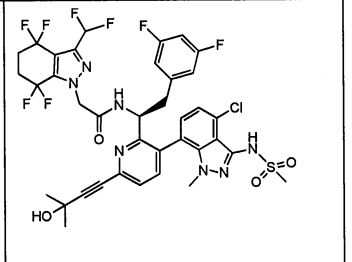
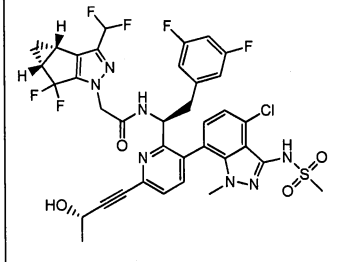
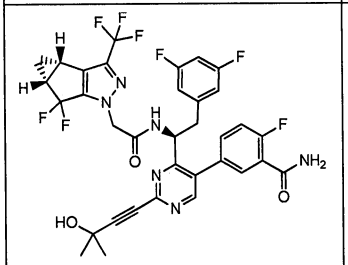
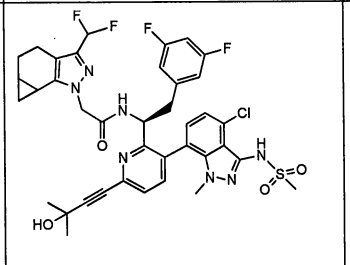
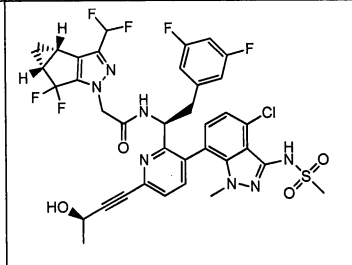
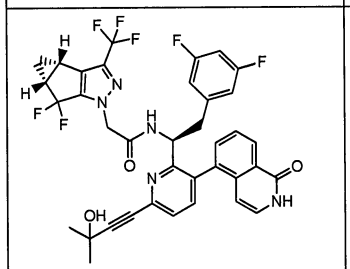
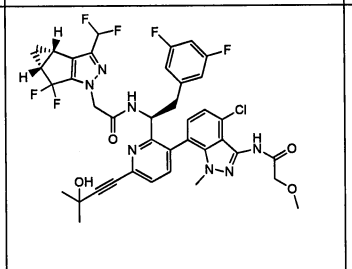
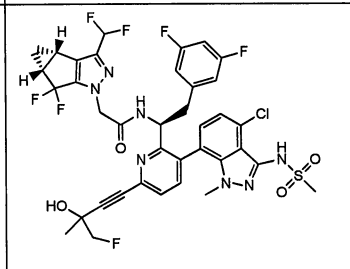
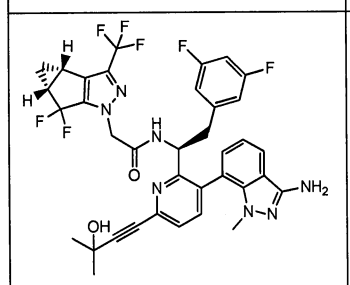
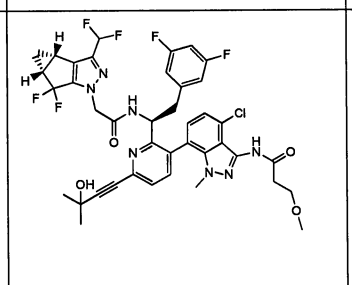
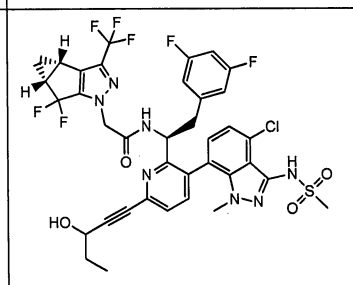
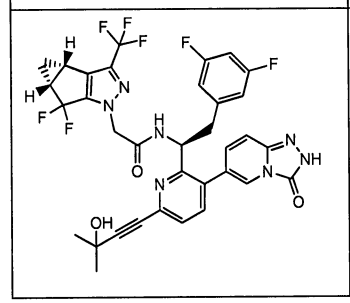
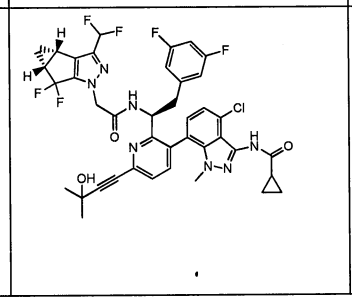


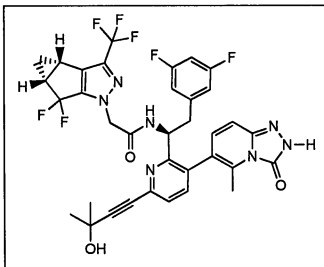
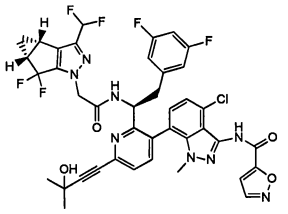
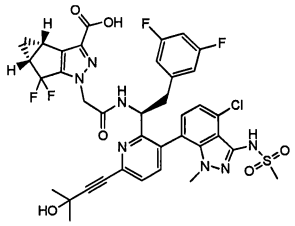
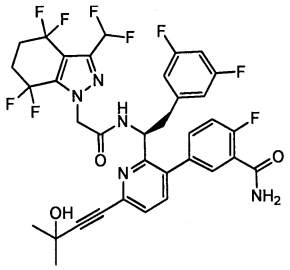
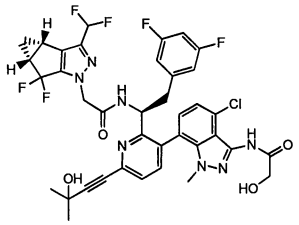
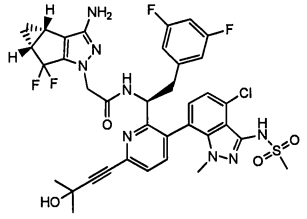
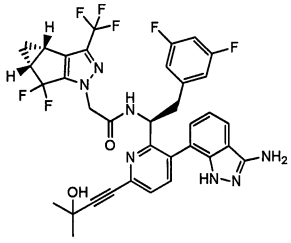
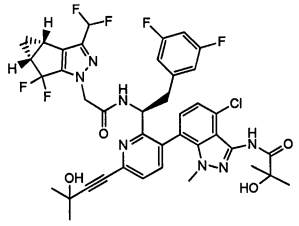
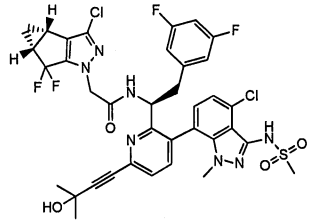
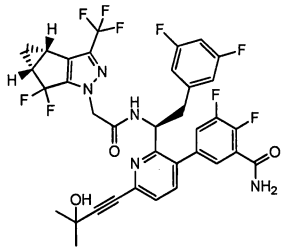
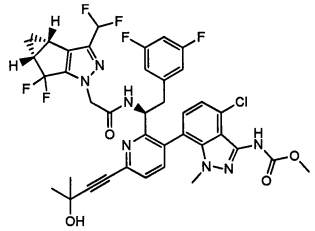
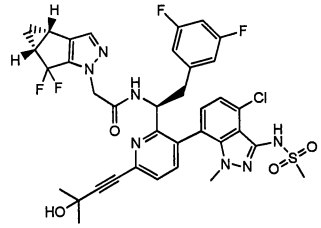
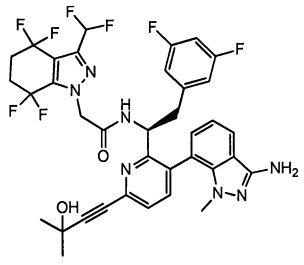
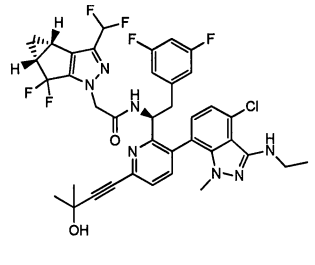
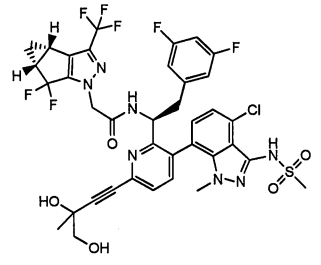
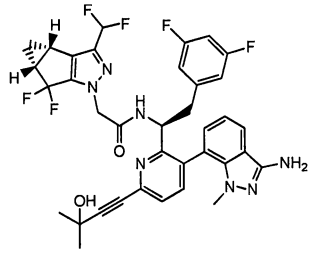
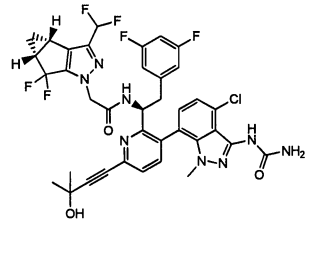
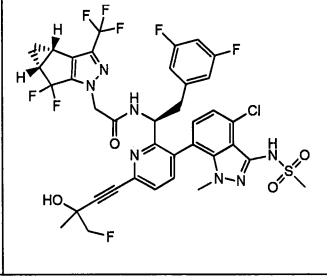


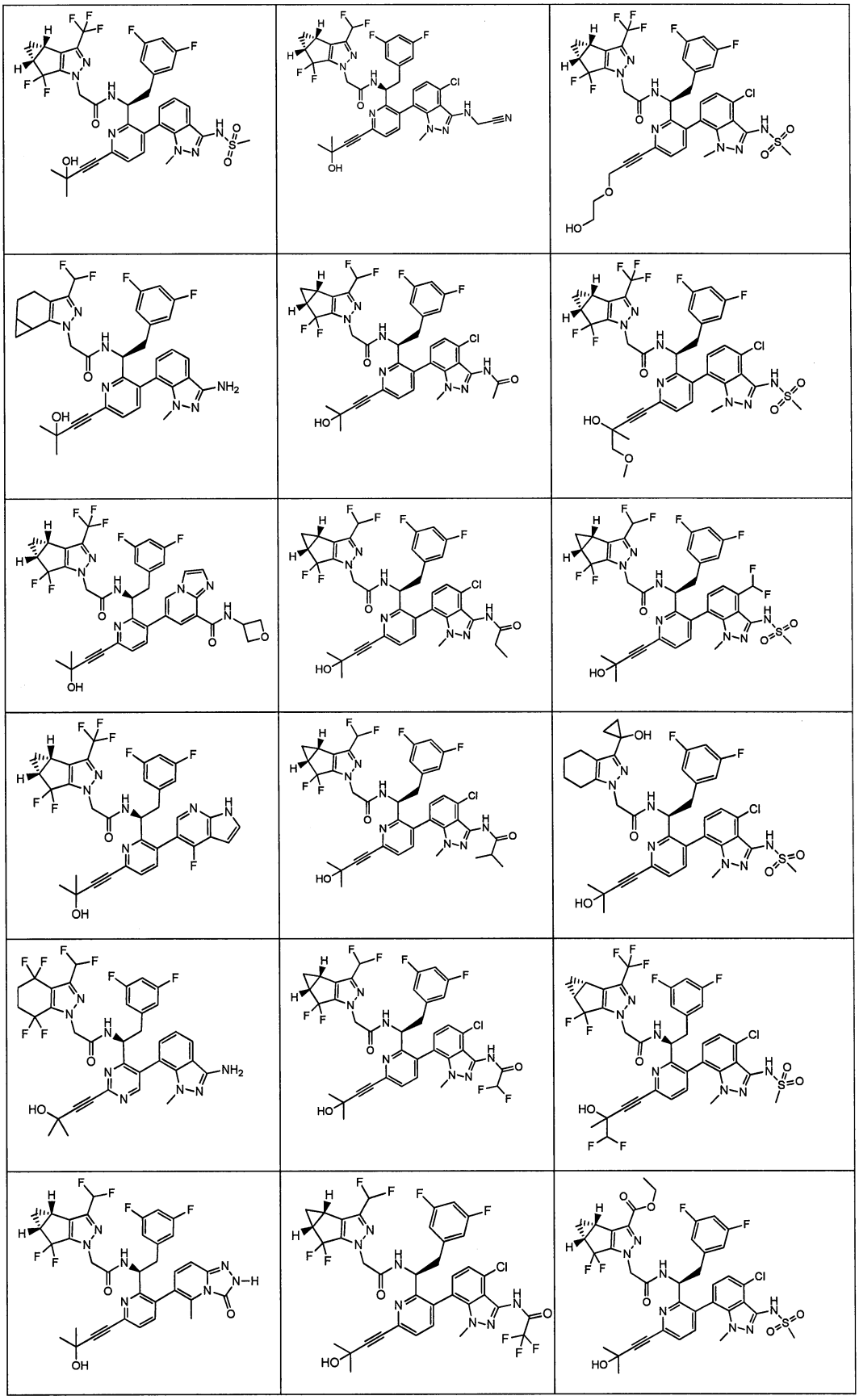


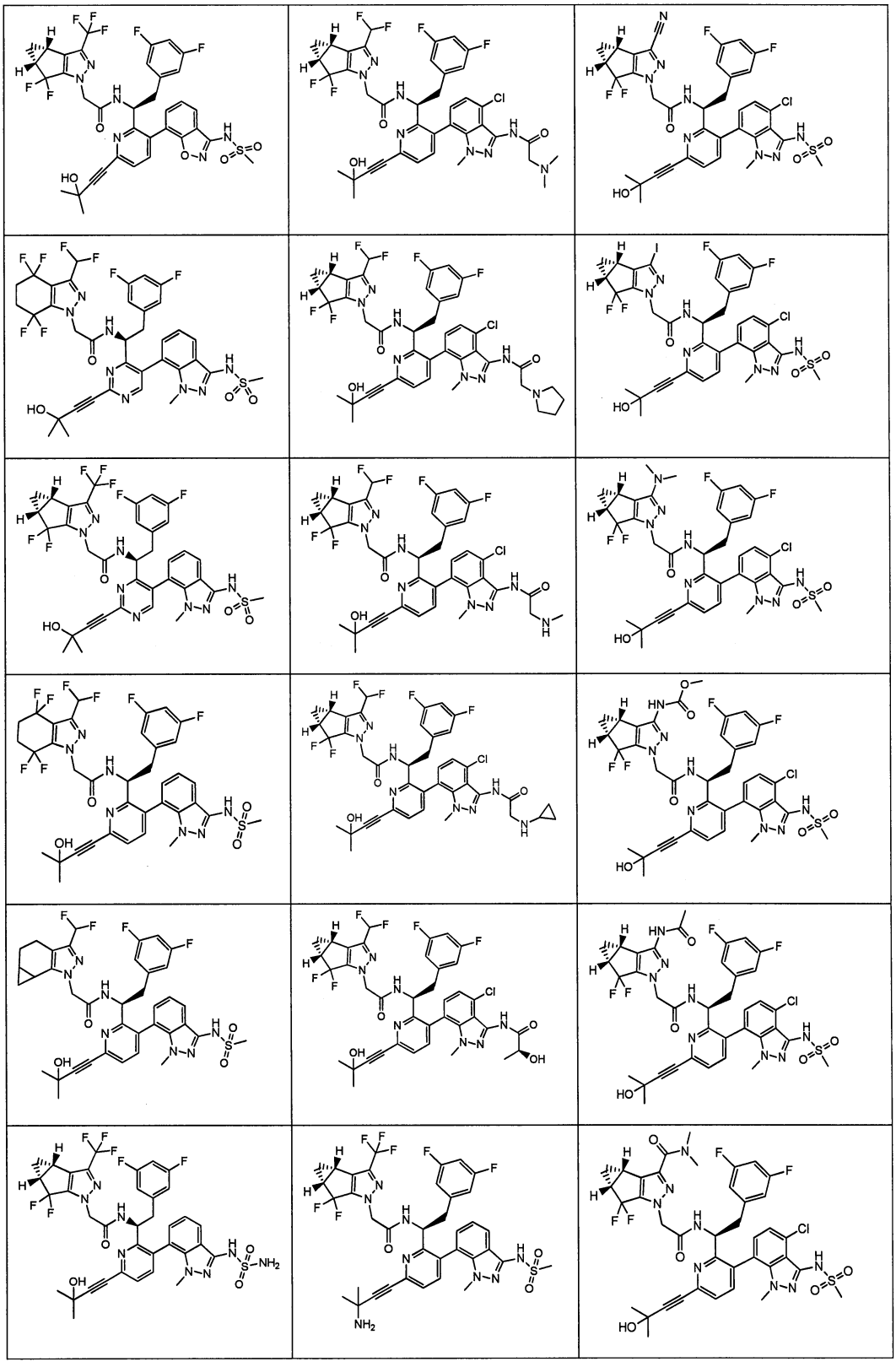


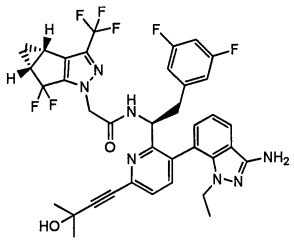
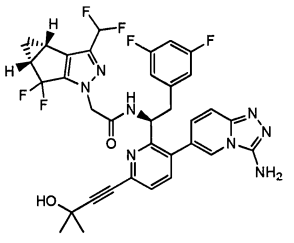
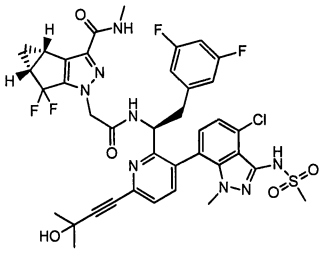
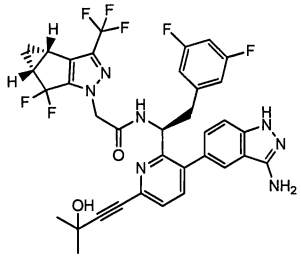
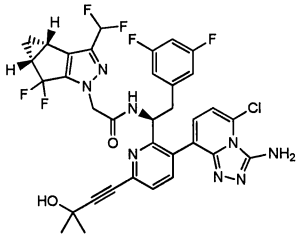
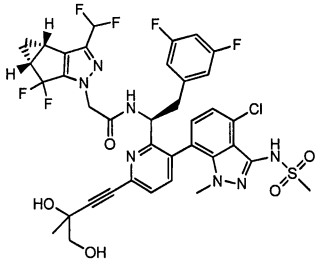
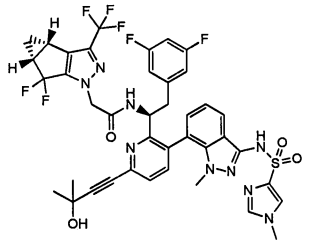
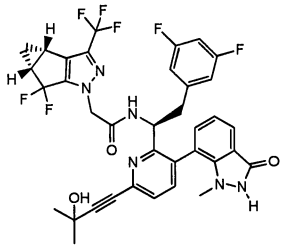
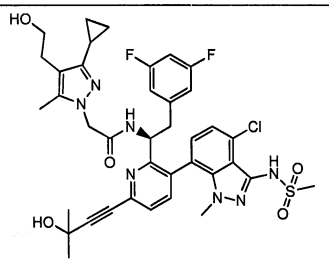
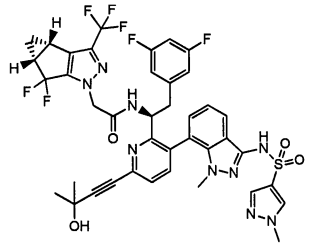
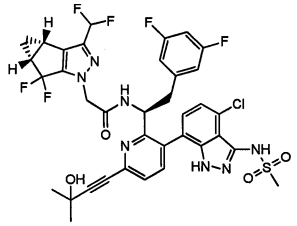
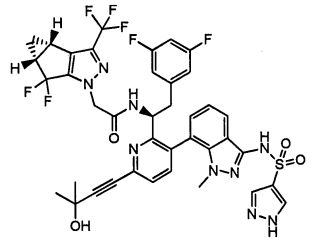
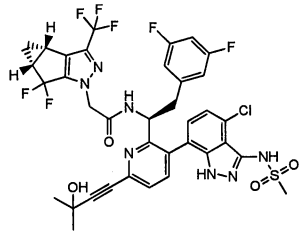
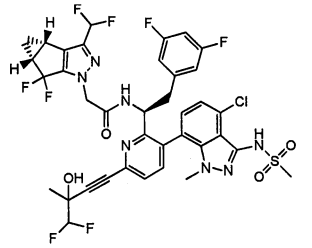
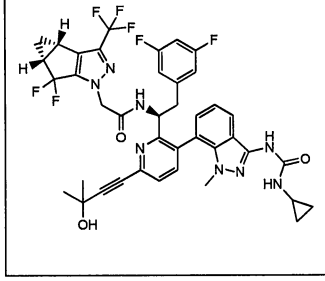
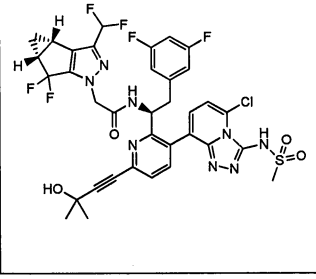
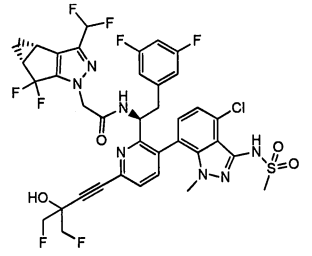


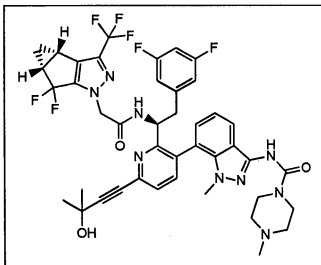
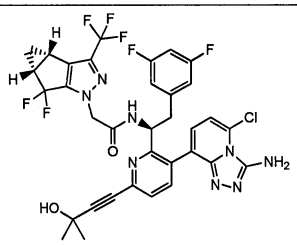
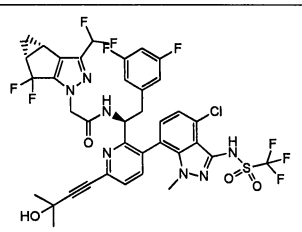
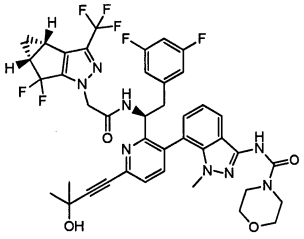
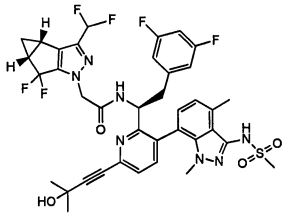
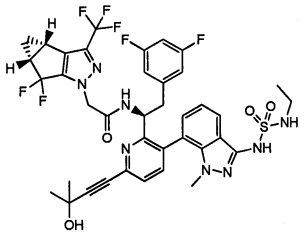
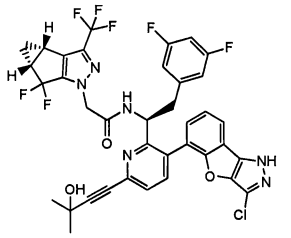
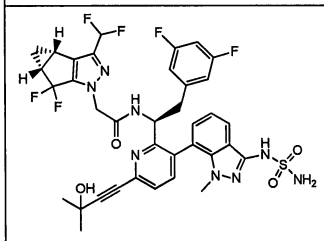
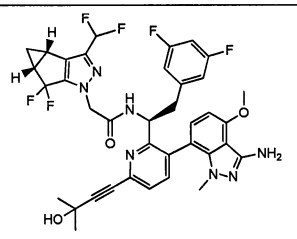
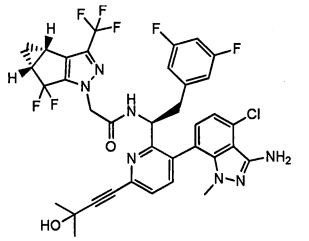
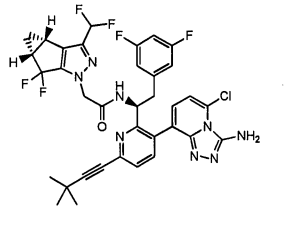
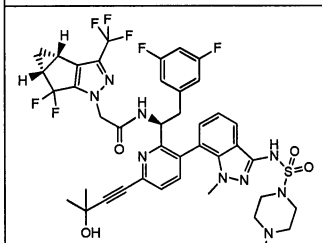
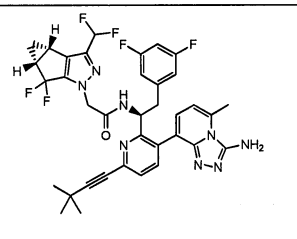
		
		
		
		
		
		

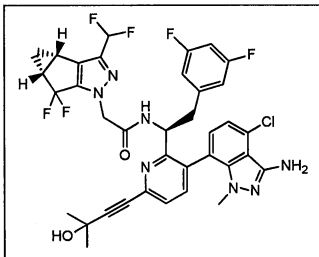
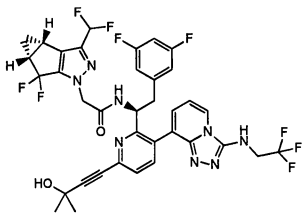
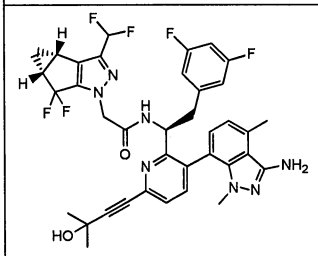
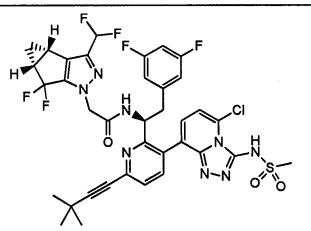
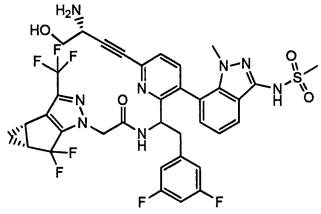
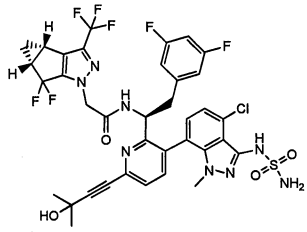
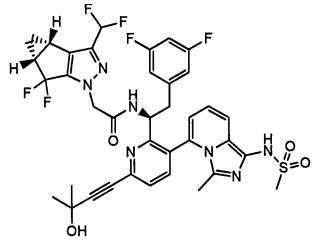
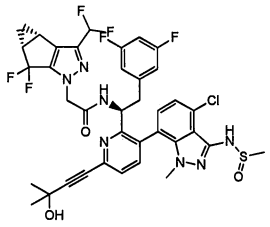
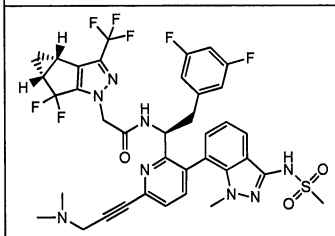
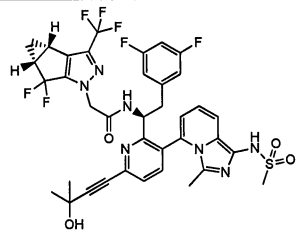
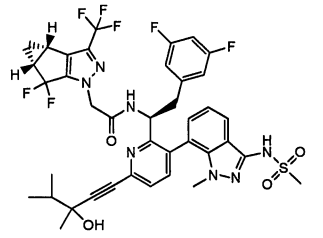
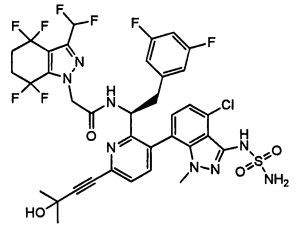
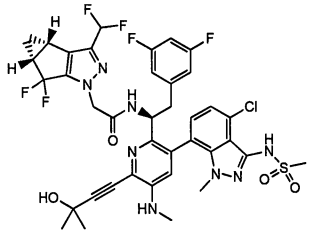
		
		
		
		
		
		

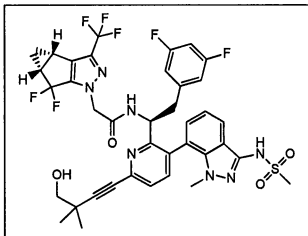
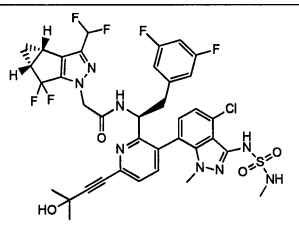
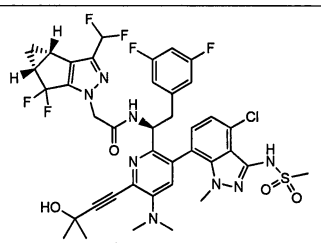
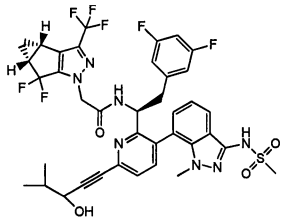
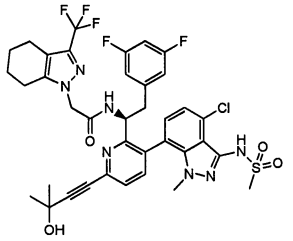
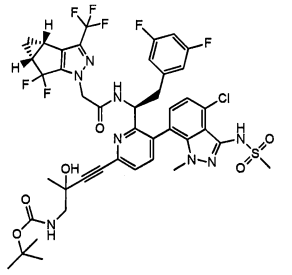
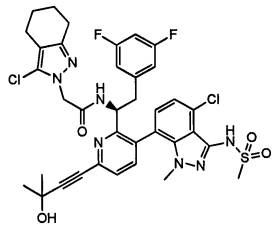
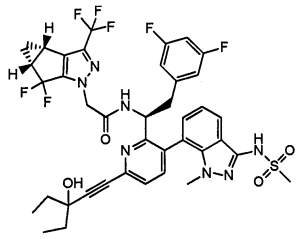
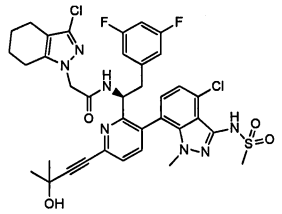
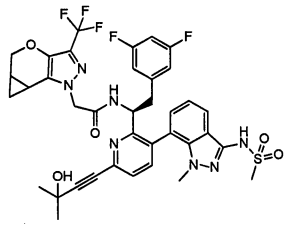
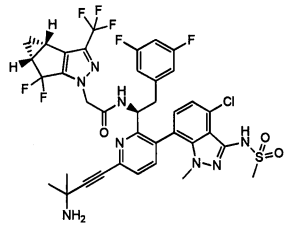
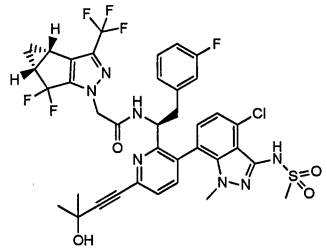
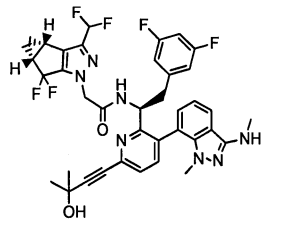
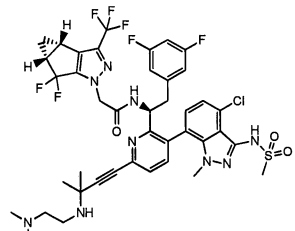
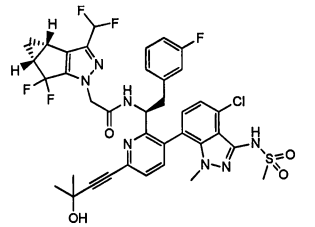


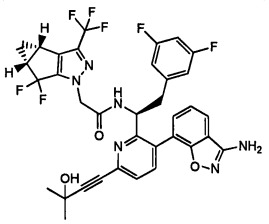
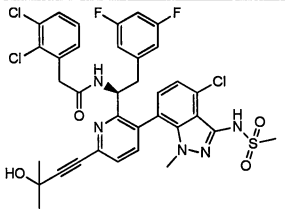
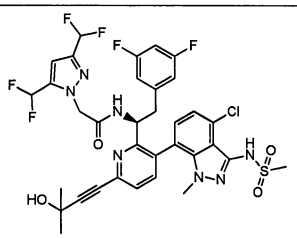
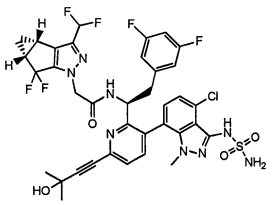
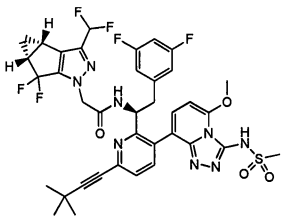
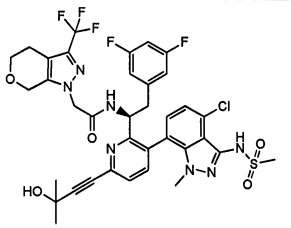
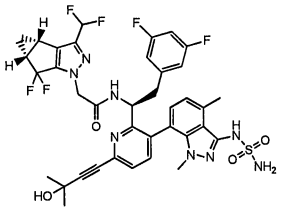
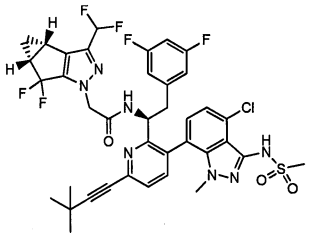
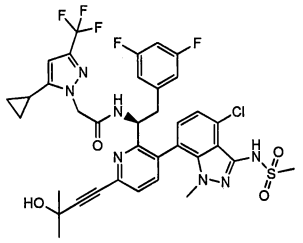
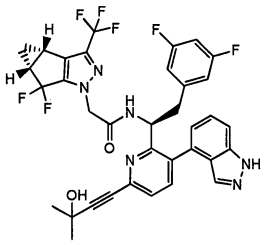
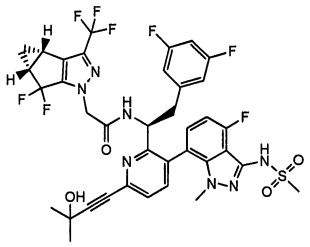
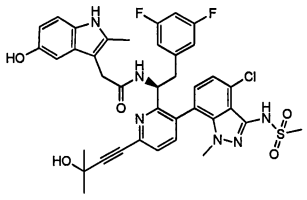
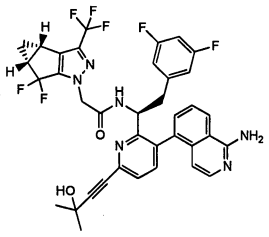
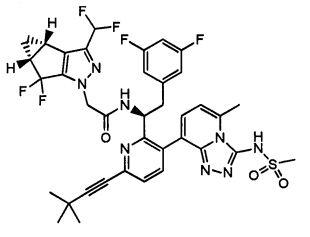
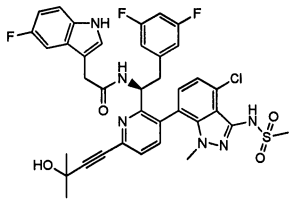
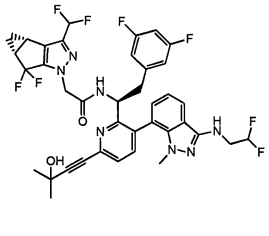
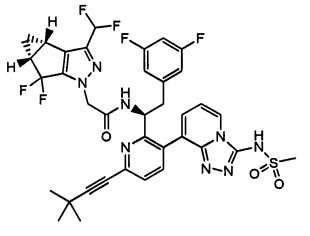
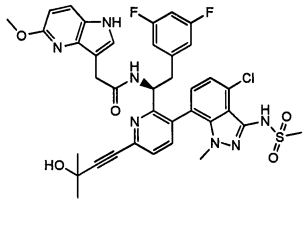
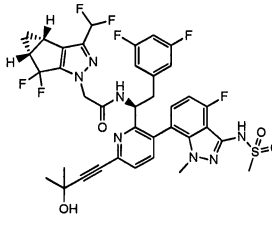
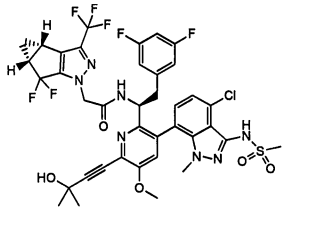
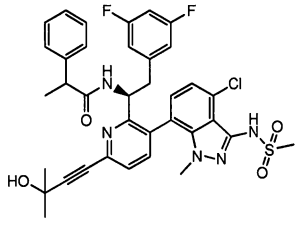


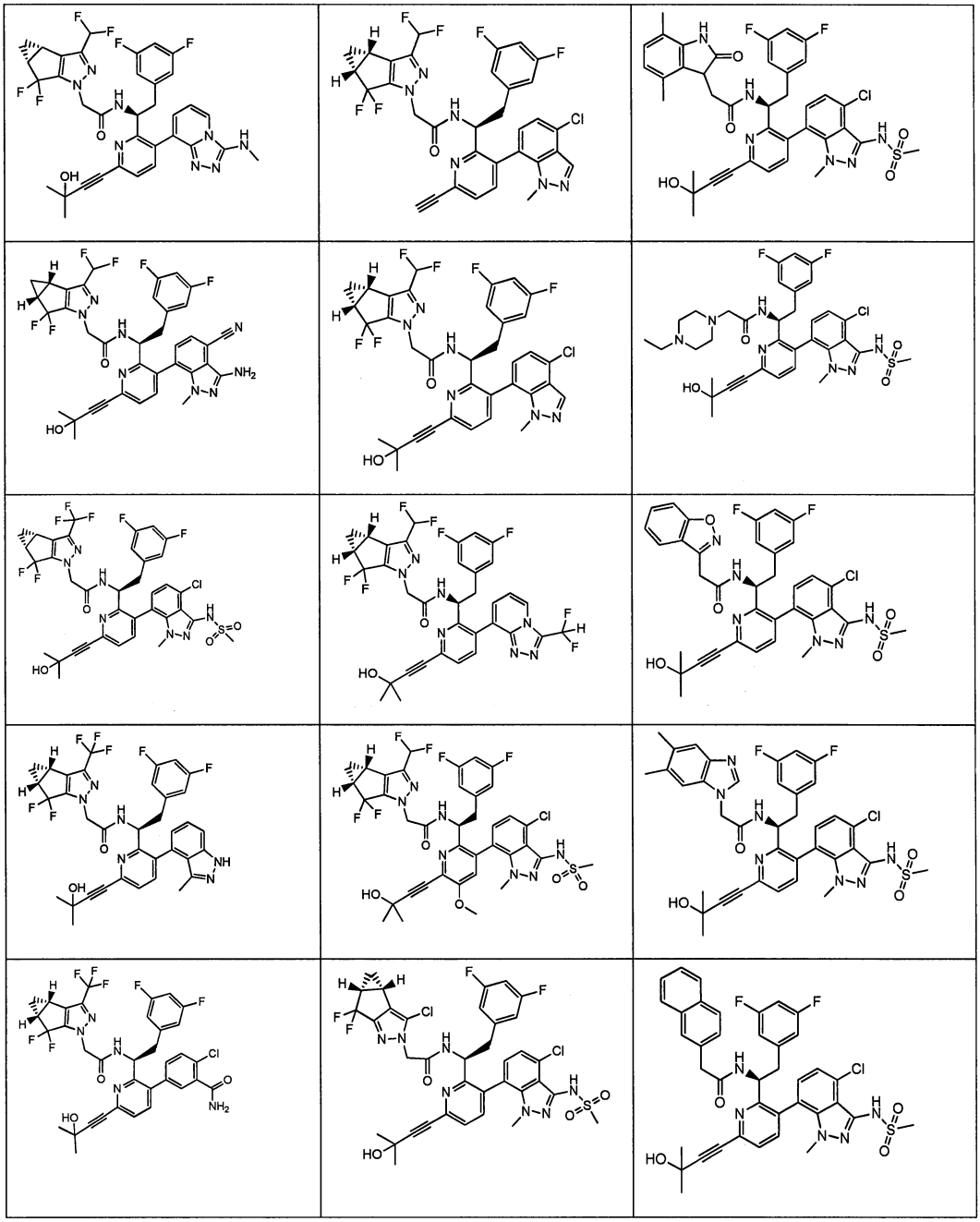
		
		
		
		
		
		

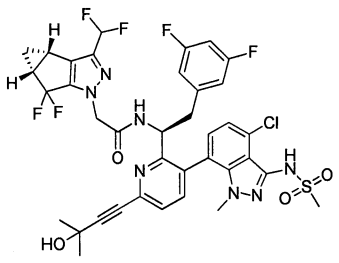
		
		
		
		
		
		



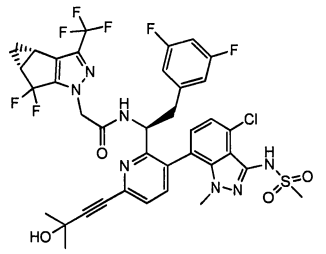
24. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này:

(i) có công thức:



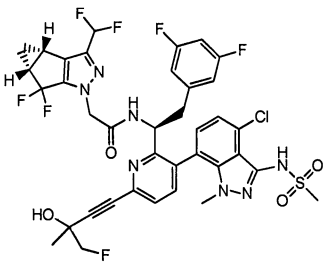
hoặc muối dược dụng của nó;

(ii) có công thức:



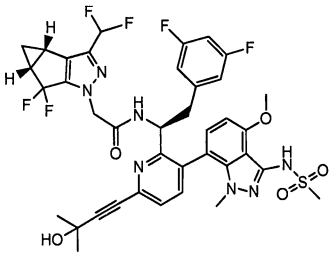
hoặc muối dược dụng của nó;

(iii) có công thức:



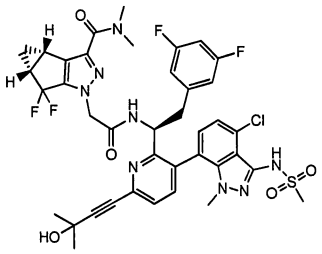
hoặc muối dược dụng của nó;

(iv) có công thức:



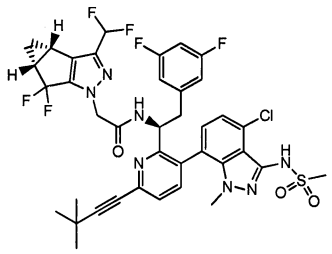
hoặc muối dược dụng của nó;

(v) có công thức:



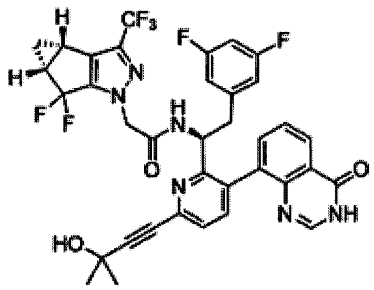
hoặc muối dược dụng của nó; hoặc

(vi) có công thức:

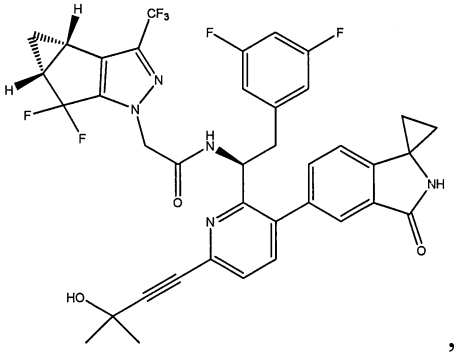


hoặc muối dược dụng của nó.

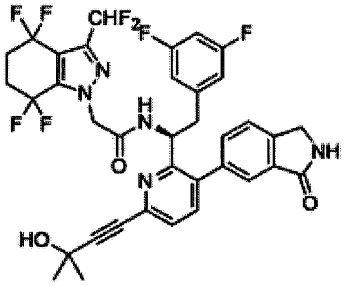
25. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là:



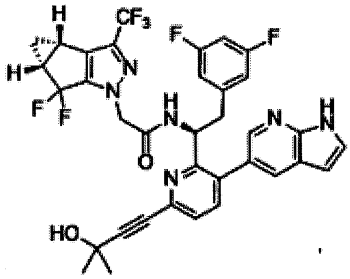
,



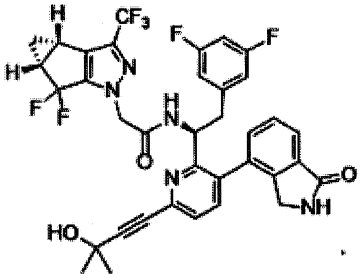
,



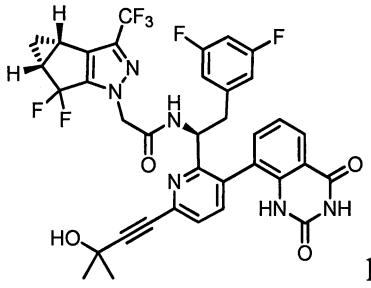
,



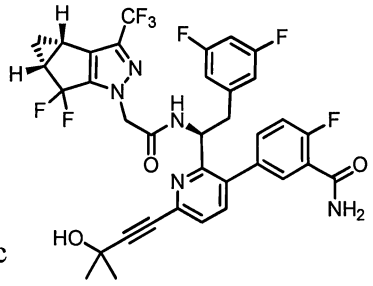
,



,

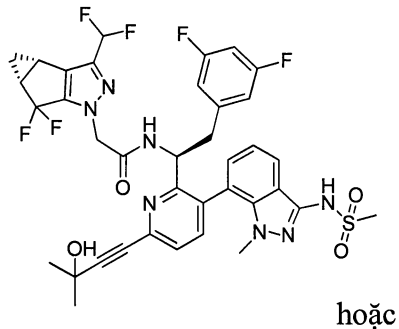


hoặc

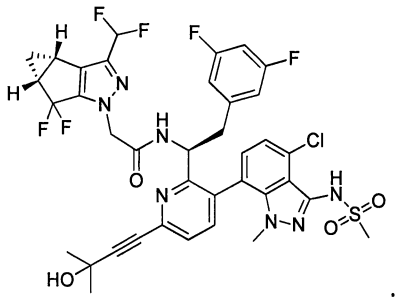


.

26. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là:



hoặc



27. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

28. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26, hoặc muối dược dụng của nó, và chất trị liệu bổ sung, trong đó chất trị liệu bổ sung này là hợp chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV không nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleosit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV nucleotit của enzym phiên mã ngược, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, chất ức chế gp120, chất ức chế CCR5, chất ức chế polyme hóa capsit, hoặc chất ức chế HIV integraza ở vị trí không xúc tác và hỗn hợp của chúng.