(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) **1-0025039**

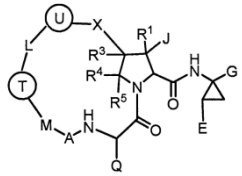
(51)[7] **C07D 491/18**; A61K 31/4995; A61P 31/14

(13) **B**

(21) 1-2014-04304 (22) 02/07/2013
(86) PCT/US2013/049119 02/07/2013 (87) WO2014/008285 09/01/2014
(30) 61/667,806 03/07/2012 US; 61/798,524 15/03/2013 US
(45) 25/08/2020 389 (43) 25/06/2015 327A
(73) Gilead Pharmasset LLC (US)
333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, United States of America
(72) Kyla BJORNSON (US); Eda CANALES (US); Jeromy J. COTTELL (US); Kapil Kumar KARKI (NP); Ashley Anne KATANA (US); Darryl KATO (US); Tetsuya KOBAYASHI (JP); John O. LINK (US); Ruben MARTINEZ (US); Barton W. PHILLIPS (US); Hyung-jung PYUN (US); Michael SANGI (US); Adam James SCHRIER (US); Dustin SIEGEL (US); James G. TAYLOR (US); Chinh, Viet TRAN (US); Teresa Alejandra TREJO MARTIN (US); Randall W. VIVIAN (US); Zheng-Yu YANG (US); Jeff ZABLOCKI (US); Sheila ZIPFEL (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT VÒNG LỚN DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ VIRUT VIÊM GAN C VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



I,

cũng như muối dược dụng của chúng.
Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất này.

BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ SỐ: 25039

Danh sách các Tác giả tiếp theo

2. Eda CANALES (US)
3. Jeromy J. COTTELL (US)
4. Kapil Kumar KARKI (NP)
5. Ashley Anne KATANA (US)
6. Darryl KATO (US)
7. Tetsuya KOBAYASHI (JP)
8. John O. LINK (US)
9. Ruben MARTINEZ (US)
10. Barton W. PHILLIPS (US)
11. Hyung-jung PYUN (US)
12. Michael SANGI (US)
13. Adam James SCHRIER (US)
14. Dustin SIEGEL (US)
15. James G. TAYLOR (US)
16. Chinh, Viet TRAN (US)
17. Teresa Alejandra TREJO MARTIN (US)
18. Randall W. VIVIAN (US)
19. Zheng-Yu YANG (US)
20. Jeff ZABLOCKI (US)
21. Sheila ZIPFEL (US)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chất ức chế sự tái tạo virut có phân tử thấp và dược phẩm chứa các chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Virut viêm gan C (the hepatitis C virus - HCV), một thành phần của giống hepacivirut thuộc họ Flaviviridae, là nguyên nhân chính gây bệnh gan mạn tính trên toàn thế giới (Boyer, N. et al. J Hepatol. 2000, 32, 98-112). Do đó, trọng tâm đáng chú ý của nghiên cứu kháng virut hiện nay hướng đến việc phát triển các phương pháp được cải tiến để điều trị lây nhiễm HCV mạn tính ở người (Ciesek, S., von Hahn T., and Manns, MP., Clin. Liver Dis., 2011, 15, 597-609; Soriano, V. et al, J. Antimicrob. Chemother., 2011, 66, 1573-1686; Brody, H., Nature Outlook, 2011, 474, S1-S7; Gordon, C. P., et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D., et al., Nat. Rev. Micro. 2007, 5, 453-463).

Việc chữa bệnh virut ở bệnh nhân mắc bệnh lây nhiễm HCV mạn tính là khó đạt được bởi vì lượng lớn virut tạo ra hàng ngày ở bệnh nhân bị nhiễm mạn tính và sự biến đổi tự ý ở mức cao của HCV (Neumann, et al., Science 1998, 282, 103-7; Fukimoto, et al., Hepatology, 1996, 24, 1351-4; Domingo, et al., Gene 1985, 40, 1-8; Martell, et al., J. Virol. 1992, 66, 3225-9). Việc điều trị HCV còn phức tạp do thực tế là HCV thường thay đổi khác nhau và biểu hiện ở dạng một vài kiểu gen khác nhau và nhiều kiểu phụ. Ví dụ, HCV hiện nay được phân loại thành sáu kiểu gen chính (được đặt tên từ 1 đến 6), nhiều kiểu phụ (được đặt tên là a, b, c, và v.v..), và khoảng 100 chủng khác nhau (được đánh số 1, 2, 3, và v.v..).

HCV được phân bố trên toàn thế giới với các kiểu gen 1, 2, và 3 chủ yếu ở Mỹ, châu Âu, Úc, và Đông Á (Nhật, Đài Loan, Thái Lan, và Trung Quốc). Kiểu gen 4 được tìm thấy phần lớn ở Trung Đông, Ai Cập và Trung Phi trong khi kiểu gen 5 và 6

lần lượt được tìm thấy chủ yếu ở Nam Phi và Đông Nam Á (Simmonds, P. et al. J Virol. 84: 4597-4610, 2010).

Hỗn hợp chứa ribavirin, chất tương tự nucleosit, và interferon-alpha (α) (IFN), được dùng để điều trị nhiều kiểu gen của bệnh lây nhiễm HCV mạn tính ở người. Tuy nhiên, phản ứng lâm sàng thay đổi quan sát thấy ở bệnh nhân và tính độc của chế độ điều trị này làm hạn chế lợi ích của hỗn hợp này. Ngoài chất ức chế HCV proteaza (telaprevir hoặc boceprevir) đối với ribavirin và chế độ điều trị IFN cải thiện về căn bản tốc độ đáp ứng virut điều trị sau 12 tuần (SVR12). Tuy nhiên, chế độ điều trị hiện nay chỉ được chấp nhận cho bệnh nhân có kiểu gen 1 và còn tính độc và các tác dụng phụ khác.

Việc sử dụng trực tiếp tác dụng kháng virut để điều trị nhiều kiểu gen của bệnh lây nhiễm HCV được xác định là thách thức do tác dụng kháng virut biến đổi theo các kiểu gen khác nhau. Chất ức chế HCV proteaza thường xuyên làm ảnh hưởng đến hoạt tính in vitro chống lại các kiểu gen HCV 2 và 3 so với kiểu gen 1 (xem, ví dụ, Table 1 of Summa, V. et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2012, 56, 4161-4167; Gottwein, J. et al, Gastroenterology, 2011, 141, 1067-1079). Tương tự, hiệu quả lâm sàng cũng chứng minh các kiểu gen HCV chéo biến đổi ở mức cao. Ví dụ, các liệu pháp có hiệu quả cao chống lại kiểu gen HCV 1 và 2 có thể bị giới hạn hoặc không có hiệu quả lâm sàng chống lại kiểu gen 3. (Moreno, C. et al., Poster 895, 61st AASLD Meeting, Boston, MA, USA, Oct. 29 – Nov. 2, 2010; Graham, F., et al, Gastroenterology, 2011, 141, 881-889; Foster, G.R. et al., EASL 45th Annual Meeting, April 14-18, 2010, Vienna, Austria.) Trong một số trường hợp, các chất kháng virut có hiệu quả lâm sàng chống lại kiểu gen 1 tốt, nhưng hiệu quả lâm sàng chống lại các kiểu gen 2 và 3 có biến đổi kém hơn và tốt hơn. (Reiser, M. et al., Hepatology, 2005, 41, 832-835.) Để khắc phục hiệu quả bị giảm ở bệnh nhân có kiểu gen 3, về căn bản các liều cao hơn của chất kháng virut có thể cần để đạt được sự giảm tải lượng virut thực tế (Fraser, IP et al., Abstract #48, HEP DART 2011, Koloa, HI, December 2011.)

Cũng cần chất kháng virut mà ít bị ảnh hưởng bởi tính kháng virut. Ví dụ, các đột biến kháng ở vị trí 155 và 168 trong HCV proteaza thường xuyên làm giảm đáng kể hiệu quả kháng virut của chất ức chế HCV proteaza (Mani, N. Ann Forum Collab HIV Res., 2012, 14, 1-8; Romano, KP et al, PNAS, 2010, 107, 20986-20991; Lenz O, Antimicrobial agents and chemotherapy, 2010, 54, 1878–1887.)

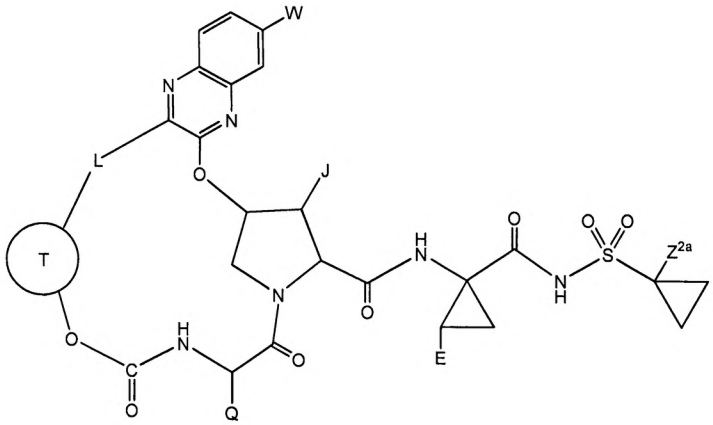
WO2007/016441 và tài liệu Srikanth Venkatraman et al, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2009, vol 19 (9), 1277 bộc lộ các hợp chất có chứa peptit vòng lớn làm chất ức chế HCV NS3 proteaza.

Do hạn chế của liệu pháp HCV hiện tại, nên cần phát triển các liệu pháp kháng HCV hiệu quả hơn. Cũng cần tạo ra các liệu pháp hữu dụng có hiệu quả chống lại nhiều kiểu phụ và kiểu gen HCV.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế bộc lộ các hợp chất ức chế virut viêm gan C (HCV) NS3 proteaza. Theo các phương án nhất định, các hợp chất bộc lộ sự ức chế nhiều kiểu gen của virut viêm gan C. Các hợp chất này là hữu dụng để điều trị lây nhiễm HCV và các triệu chứng liên quan.

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



(IV),

hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

J là C_1-C_4 alkyl hoặc C_3-C_6 carboxyclyl, trong đó C_1-C_4 alkyl hoặc C_3-C_6 carboxyclyl tùy ý được thế bằng halogen, -OH, aryl hoặc xyano;

Ⓣ là C_3-C_5 carboxyclylen được gắn với L và với phần cặn của hợp chất qua hai cacbon liền kề, trong đó C_3-C_6 carboxyclylen này tùy ý được thế bằng C_1-C_4 alkyl, C_1-C_3 haloalkyl, halogen, -OH, hoặc xyano, hoặc Ⓣ là C_5-C_8 carboxyclylen hai vòng được gắn với L và với phần cặn của hợp chất qua hai cacbon liền kề;

L là C_3-C_6 alkylen, C_3-C_6 alkenylen hoặc –$(CH_2)_3$-xyclopropyl–, tùy ý được thế bằng 1-4 halogen, -OH, hoặc xyano;

Q là C_2-C_4 alkyl hoặc C_3-C_6 carboxyclyl tùy ý được thế bằng C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, hoặc xyano;

E là C_1-C_3 alkyl hoặc C_2-C_3 alkenyl, tùy ý được thế bằng C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, hoặc xyano;

W là H, -OH, –O(C_1-C_3)alkyl, –O(C_1-C_3)haloalkyl, halogen hoặc xyano; và

Z^{2a} là H hoặc C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, hoặc xyano.

Theo phương án khác của công thức (IV), Ⓣ là C_3-C_6 carboxyclylen được gắn với L và với phần cặn của hợp chất có công thức IV qua hai cacbon liền kề, trong đó C_3-C_6 carboxyclen này tùy ý được thế bằng C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_3 haloalkyl.

Theo phương án khác của công thức (IV), Ⓣ là C_3-C_6 carboxyclylen được gắn với L và với phần cặn của hợp chất có công thức IV qua hai cacbon liền kề, trong đó C_3-C_6 carboxyclen tùy ý được thế bằng metyl, etyl hoặc triflometyl.

Theo phương án khác của công thức (IV), Ⓣ là xyclopropylen.

Theo phương án khác của công thức (IV), Ⓣ là C_6-C_8 carboxyclylen hai vòng liên kết cầu hoặc C_6-C_8 carboxyclylen hai vòng ngưng tụ được gắn với L và với phần cặn của hợp chất có công thức IV qua hai cacbon liền kề.

Theo phương án khác của công thức (IV), L là C_3-C_6 alkylen, được thế bằng 1-4 halogen. Theo phương án khác của công thức (IV), L là C_5 alkylen, được thế bằng hai halogen. Theo một số phương án, halogen là flo.

Theo phương án khác của công thức (IV), L là C_3-C_6 alkylen.

Theo phương án khác của công thức (IV), L là C_5 alkylen.

Theo phương án khác của công thức (IV), Q là t-butyl hoặc C_5-C_6 carboxyclyl.

Theo phương án khác của công thức (IV), Q là t-butyl.

Theo phương án khác của công thức (IV), E là C_1-C_3 alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nguyên tử halogen.

Theo phương án khác của công thức (IV), E là diflometyl.

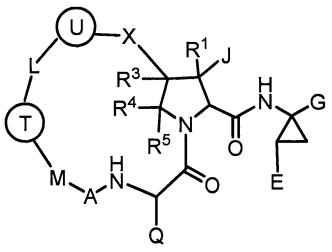
Theo phương án khác của công thức (IV), W là hydro, –O(C_1-C_3)alkyl, halogen hoặc xyano.

Theo phương án khác của công thức (IV), W là metoxy.

Theo phương án khác của công thức (IV), Z^{2a} là hydro hoặc metyl.

Theo phương án khác của công thức (IV), Z^{2a} là metyl.

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



(I),

hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

J là J^1, J^2, J^3, J^4, J^5, J^6, J^7, J^8 hoặc J^9;

Ⓣ là T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6, T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}, T^{13} hoặc T^{14};

L là L^1, L^2, L^3, L^4, L^5, L^6, L^7, L^8, L^9 hoặc L^{10};

X là -O-, -CH_2-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -SO_2-, -S(O)-, -N(R^{16})-, -S-, =N-O- hoặc liên kết;

A là -C(O)- , -$S(O)_2$-, arylen có 6-10 cạnh, heteroarylen có 5-10 cạnh, hoặc heteroxyclen có 4-10 cạnh, trong đó bất kỳ trong số arylen, heteroxyclen, hoặc heteroarylen tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

M là liên kết, C_1-C_6 alkylen, -O-, hoặc -N(R^{16})-;

R^1 là H hoặc F;

mỗi R^3, R^4, và R^5 độc lập được chọn từ H hoặc Z^1;

Q là Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, Q^6 hoặc Q^7;

E là E^1, E^2, E^3, E^4, E^5, hoặc E^6;

G là –CO_2H, -CONHSO_2Z^2, tetrazolyl, -CONHP(O)(R^{16})$_2$, –P(O)(OH)(R^{16}), và –P(O)(R^{16})$_2$;

Ⓤ là U^1, U^2, U^3 , U^4 , U^5, U^6 hoặc U^7;

J^1 là halogen;

J^2 là -OH và R^1 là H;

J^3 là -N$R^{17}R^{18}$ và R^1 là H;

J^4 là C_1-C_8 alkyl;

J^5 là C_1-C_8 alkyl được thế bằng 1-4 nhóm Z^3;

J^6 là C_3-C_8 carboxyclyl tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^3;

J^7 là C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-10 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^3;

J^8 là C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^3 và R^1 là H;

J^9 là C_3-C_8 carboxyclyleoxy tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^3 và R^1 là H;

T^1 là C_3-C_8 carboxyclylen được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề;

T^2 là C_3-C_8 carboxyclylen được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó carboxyclylen này được thế bằng 1-4 nhóm C_1-C_8 alkyl;

T^3 là C_3-C_8 carboxyclylen được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó carboxyclylen này được thế bằng 1-4 nguyên tử halogen và carboxyclylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm C_1-C_6 alkyl;

T^4 là C_3-C_8 carboxyclylen được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó carboxyclylen này tùy ý được thế bằng nhóm C_1-C_8 alkyl, trong đó nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^3;

T^5 là heteroxyclen có 4-10 cạnh được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề;

T^6 là heteroxyclen có 4-10 cạnh được gắn với L qua nguyên tử cacbon và gắn với M qua nguyên tử N, trong đó heteroxyclen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^7 là heteroxyclen có 4-10 cạnh được gắn với M qua nguyên tử cacbon và gắn với L qua nguyên tử N, trong đó heteroxyclen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^8 là heteroxyclen có 4-10 cạnh được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó heteroxyclen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^9 là C_5-C_{12} carboxyclylen hai vòng xoắn được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó carboxyclylen hai vòng xoắn này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^{10} là C_5-C_{12} carboxyclylen hai vòng ngưng tụ được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó carboxyclylen hai vòng ngưng tụ này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^{11} là C_5-C_{12} carboxyclylen hai vòng liên kết cầu được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó carboxyclylen hai vòng liên kết cầu này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^{12} là C_4-C_8 carboxyclylen được gắn với L và M qua hai cacbon không liền kề, trong đó carboxyclylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^{13} là heteroxyclen hai vòng ngưng tụ, liên kết cầu hoặc xoắn có 5-8 cạnh được gắn với L và M qua hai nguyên tử liền kề, trong đó heteroxyclen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^{14} là C_3-C_8 carboxyclylen được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó carboxyclylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^4;

L^1 là C_1-C_8 alkylen hoặc C_2-C_8 alkenylen;

L^2 là C_1-C_8 alkylen hoặc C_2-C_8 alkenylen, trong đó C_1-C_8 alkylen này được thế bằng 1-4 halogen hoặc C_2-C_8 alkenylen này được thế bằng 1-4 halogen;

L^3 là C_1-C_8 alkylen hoặc C_2-C_8 alkenylen, trong đó C_1-C_8 alkylen này được thế bằng 1-4 nhóm Z^4 hoặc C_2-C_8 alkenylen này được thế bằng 1-4 nhóm Z^4 và trong đó mỗi chất tùy ý được thế bằng 1-4 halogen;

L^4 là C_1-C_8 alkylen hoặc C_2-C_8 alkenylen được thế bằng hai nhóm C_1-C_4 alkyl sinh đôi cùng tạo thành nhóm C_3-C_8 carboxyclyl xoắn, trong đó L^4 tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

L^5 là heteroalkylen có 2-8 cạnh hoặc heteroalkenylen có 4-8 cạnh được nối với Ⓣ bằng nguyên tử O, S hoặc N và heteroalkylen hoặc heteroalkenylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^3;

L^6 là heteroalkylen có 2-8 cạnh hoặc heteroalkenylen có 5-8 cạnh được nối với Ⓣ bằng nguyên tử cacbon và heteroalkylen hoặc heteroalkenylen này được thế bằng 1-4 nguyên tử halogen và tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^4;

L^7 là heteroalkylen có 2-8 cạnh hoặc heteroalkenylen có 4-8 cạnh được nối với Ⓣ bằng nguyên tử cacbon và heteroalkylen hoặc heteroalkenylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^4;

L^8 là L^{8A}- L^{8B} -L^{8C} trong đó mỗi L^{8A} và L^{8C} độc lập được chọn từ C_1-C_6 alkylen, C_1-C_6 heteroalkylen, C_2-C_6 alkenylen hoặc liên kết và L^{8B} là vòng no hoặc không no có 3 đến 6 cạnh chứa từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, trong đó L^{8A} và L^{8C} nối với L^{8B} ở hai nguyên tử vòng khác nhau và L^{8B} tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

L^9 là C_2-C_8 alkynylen tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

L^{10} là C_1-C_8 alkylen hoặc C_3-C_8 alkenylen được thế bằng hai nhóm Z^1 sinh đôi cùng tạo thành nhóm heteroxyclyl xoắn có 4-8 cạnh, trong đó L^{10} tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

U^1 là C_6-C_{14} arylen tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm W;

U^2 là C_3-C_8 carboxyclylen tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm W;

U^3 là heteroxyclen có 4-14 cạnh tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm W được đặt trên một hoặc nhiều nguyên tử vòng được chọn từ C hoặc N;

U^4 là heteroarylen vòng đơn có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, hoặc S, trong đó heteroarylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm W được đặt trên một hoặc nhiều nguyên tử vòng được chọn từ C hoặc N;

U^5 là heteroarylen hai vòng ngưng tụ có 8, 9 hoặc 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, hoặc S, trong đó heteroarylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm W được đặt trên một hoặc nhiều nguyên tử vòng được chọn từ C hoặc N;

U^6 là heteroarylen ba vòng ngưng tụ có 11-14 cạnh chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, hoặc S, trong đó heteroarylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm W được đặt trên một hoặc nhiều nguyên tử vòng được chọn từ C hoặc N;

U^7là heteroarylen hai vòng ngưng tụ có 8-10 cạnh chứa 4 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, hoặc S, trong đó

heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1-2 nhóm W được đặt trên một hoặc nhiều nguyên tử vòng được chọn từ C hoặc N;

W độc lập là W^1, W^2, W^3, W^4, W^5, W^6 hoặc W^7;

W^1 là oxo, halogen, $-OR^6$, C_1-C_6 alkyl, -CN, $-CF_3$, $-SR^6$, $-C(O)_2R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-SO_2$(C_1-C_6 alkyl), -S(O)(C_1-C_6 alkyl), C_3-C_8 carboxyclyl, C_3-C_8 xycloalkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, $-N(R^6)_2$, $-NR^6$(C_1-C_6 alkyl)O(C_1-C_6 alkyl), halo(C_1-C_6 alkoxy), $-NR^6SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-NHCOOR^6$, $-NHCONHR^6$, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh hoặc -O(heteroxyclyl có 4-10 cạnh), trong đó W^1 alkyl, carboxyclyl, xycloalkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1c};

mỗi R^6 độc lập được chọn từ H, C_6-C_{10} aryl hoặc C_1-C_6 alkyl, trong đó aryl hoặc alkyl này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ các nguyên tử halogen, C_1-C_6 alkyl, C_6-C_{10} aryl, C_3-C_8 carboxyclyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, halo(C_1-C_6 alkoxy), -OH, -O(C_1-C_6 alkyl), -SH, -S(C_1-C_6 alkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(O)(C_1-C_6 alkyl), $-SO_2N$(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -NHCOO(C_1-C_6 alkyl), -NHCO(C_1-C_6 alkyl), -NHCONH(C_1-C_6 alkyl), $-CO_2$(C_1-C_6 alkyl), hoặc -C(O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

W^2 là C_1-C_6 alkoxy được thế bằng heteroaryl có 5-14 cạnh hoặc C_6-C_{10} aryl; trong đó heteroaryl hoặc aryl này được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

W^3 là C_2-C_6 alkynyl được thế bằng C_6-C_{10} aryl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, hoặc heteroaryl có 5-14 cạnh; trong đó aryl, carboxyclyl, alkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

W^4 là $-SF_5$;

W^5 là -O(C_2-C_6 alkyl)OR^{22} trong đó R^{22} là C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh hoặc heteroxyclyl có 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

W^6 là -O(C_2-C_6 alkyl)$NR^{16}R^{22}$ trong đó R^{22} là C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh hoặc heteroxyclyl có 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

W^7 là -O(heteroaryl có 5-14 cạnh); trong đó -O(heteroaryl có 5-14 cạnh) tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

E^1 là C_2-C_6 alkenyl;

E^2 là C_1-C_6 alkyl;

E^3 là C_1-C_6 haloalkyl;

E^4 là C_2-C_6 haloalkenyl;

E^5 là C_3-C_6 carboxyclyl;

E^6 là C_1-C_6 alkyl được thế bằng $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCF_3$, hoặc $-OCF_2H$;

Q^1 là H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-6 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 5-6 cạnh, trong đó nếu Q^1 không phải là H, thì Q^1 này tùy ý được thế bằng 1-3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $-OR^6$, $-SR^6$, $-N(R^6)_2$, C_6-C_{10} aryl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 haloalkoxy, -CN, $-CF_3$, $-SO_2(C_1$-C_6 alkyl), $-S(O)(C_1$-C_6 alkyl), $-NR^6SO_2Z^2$, $-SO_2NR^{17}R^{18}$, $-NHCOOR^{16}$, $-NHCOZ^2$, $-NHCONHR^{16}$, $-CO_2R^6$, $-C(O)R^6$, hoặc $-CON(R^6)_2$;

Q^2 là C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng xoắn tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

Q^3 là C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng ngưng tụ tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

Q^4 là C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng liên kết cầu tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

Q^5 là heteroxyclyl 4 cạnh có 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó Q^5 tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^3;

Q^6 là C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-6 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 5-6 cạnh, trong đó Q^6 được thế bằng 1 nhóm oxo và bằng 0 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $-OR^6$, $-SR^6$, $-N(R^6)_2$, C_6-C_{10} aryl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 haloalkoxy, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, $-SO_2(C_1$-C_6 alkyl), $-S(O)(C_1$-C_6 alkyl), $-NR^6SO_2Z^2$, $-SO_2NR^{17}R^{18}$, $-NHCOOR^{16}$, $-NHCOZ^2$, $-NHCONHR^{16}$, $-CO_2R^6$, $-C(O)R^6$, hoặc $-CON(R^6)_2$;

Q^7 là C_3-C_8 carboxyclyl, trong đó Q^7 được thế bằng 4-8 nguyên tử F và mỗi cacbon của Q^7 được thế bằng 0-2 nguyên tử F;

mỗi Z^1 độc lập là oxo, halogen, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_1-C_8 haloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, -CN, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$, $-OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)NR^{17}R^{18}$, $-SR^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$ hoặc $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$ trong đó bất kỳ trong số alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl của Z^1 tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1a};

mỗi Z^{1a} độc lập là oxo, halogen, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_1-C_8 haloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, -CN, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-NR^{16}C(O)OR^{16}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$, $-OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)NR^{17}R^{18}$, $-SR^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$ hoặc $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$ trong đó bất kỳ trong số alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl của Z^{1a} tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1c};

mỗi R^{16} độc lập là H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-

14 cạnh hoặc heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó bất kỳ trong số alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl của R^{16} tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1c};

mỗi Z^{1c} độc lập là oxo, halogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_1-C_8 haloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, -CN, -C(O)(C_1-C_8 alkyl), -C(O)O(C_1-C_8 alkyl), -C(O)N(C_1-C_8 alkyl)$_2$, -NH_2, -NH(C_1-C_8 alkyl), -N(C_1-C_8 alkyl)$_2$, -NHC(O)O(C_1-C_8 alkyl), -NHC(O)(C_1-C_8 alkyl), -NHC(O)NH(C_1-C_8 alkyl), -OH, -O(C_1-C_8 alkyl), C_3-C_8 xycloalkoxy, C_5-C_{10} carboxyclyloxy hai vòng, -S(C_1-C_8 alkyl) hoặc -S(O)$_2$N(C_1-C_8 alkyl)$_2$ trong đó phần alkyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl hoặc xycloalkoxy bất kỳ của Z^{1c} tùy ý được thế bằng 1-4 nguyên tử halogen hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxy;

mỗi R^{17} và R^{18} độc lập là H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, -C(O)R^{16}, -C(O)OR^{16}, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh hoặc heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó bất kỳ trong số alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl của R^{17} hoặc R^{18} tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1c}, hoặc R^{17} và R^{18} cùng với nitơ mà chúng gắn kết tạo thành nhóm heteroxyclyl có 4-7 cạnh, trong đó nhóm heteroxyclyl có 4-7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1c};

mỗi Z^2 độc lập là C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, -$NR^{17}R^{18}$ hoặc -OR^{16} trong đó phần alkyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{2a};

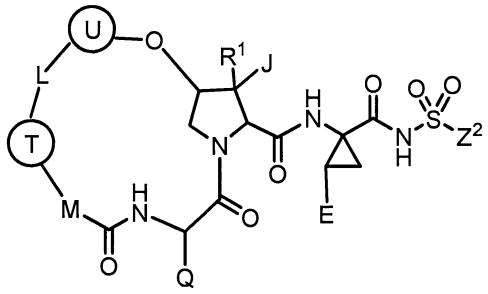
mỗi Z^{2a} độc lập là oxo, halogen, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_1-C_8 haloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, -(C_2-C_8 alkynyl)aryl, -(C_2-C_8 alkynyl)heteroaryl, -CN, -C(O)(C_1-C_6 alkyl), -C(O)O(C_1-C_6 alkyl),

-C(O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -NHC(O)O(C_1-C_6 alkyl), -NHC(O)(C_1-C_6 alkyl), -NHC(O)NH(C_1-C_6 alkyl), -OH, -O(C_1-C_6 alkyl), halo(C_1-C_6 alkoxy), C_3-C_8 xycloalkoxy, -S(C_1-C_6 alkyl), hoặc -SO_2N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; trong đó phần alkyl, alkynyl, carboxyclyl, xycloalkoxy, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của Z^{2a} tùy ý được thế bằng 1-4 halogen hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxy;

mỗi Z^3 độc lập là oxo, halogen, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_1-C_8 haloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, -CN, -C(O)OR^{16}, -C(O)$NR^{17}R^{18}$, -$NR^{17}R^{18}$, -NR^{16}C(O)$NR^{17}R^{18}$, -OR^{16}, -SR^{16} hoặc -SO_2R^{16}; trong đó phần alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của Z^3 tùy ý được thế bằng 1-4 halogen; và

mỗi Z^4 độc lập là oxo, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_1-C_8 haloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, -CN, -C(O)OR^{16}, -C(O)$NR^{17}R^{18}$, -$NR^{17}R^{18}$, -NR^{16}C(O)$NR^{17}R^{18}$, -OR^{16}, -SR^{16} hoặc -SO_2R^{16}, trong đó phần alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng 1-4 halogen.

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



(II),

hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

M là -O-;

J là J^1, J^2, J^3, J^4, J^5, J^6, J^7, J^8 hoặc J^9;

Ⓣ là T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}, T^{13} hoặc T^{14};

L là L^1, L^2, L^3, L^4, L^5, L^6, L^7, L^8, L^9 hoặc L^{10};

R^1 là H hoặc F;

Q là Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, Q^6 hoặc Q^7;

E là E^1, E^2, E^3, E^4, E^5, hoặc E^6;

Ⓤ là U^1, U^2, U^3 , U^4 , U^5, U^6 hoặc U^7;

J^1 là halogen;

J^2 là -OH và R^1 là H;

J^3 là $-NR^{17}R^{18}$ và R^1 là H;

J^4 là C_1-C_8 alkyl;

J^5 là C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^3;

J^6 là C_3-C_8 carboxyclyl tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^3;

J^7 là C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 4-10 cạnh, bất kỳ trong số đó tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^3;

J^8 là C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^3 và R^1 là H;

J^9 là C_3-C_8 carboxyclyloxy tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^3 và R^1 là H;

T^1 là C_3-C_8 carboxyclylen được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề;

T^2 là C_3-C_8 carboxyclylen được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó carboxyclylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm C_1-C_8 alkyl;

T^3 là C_3-C_8 carboxyclylen được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó carboxyclylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nguyên tử halogen và carboxyclylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm C_1-C_6 alkyl;

T^4 là C_3-C_8 carboxyclylen được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó carboxyclylen này tùy ý được thế bằng nhóm C_1-C_8 alkyl, trong đó nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^3;

T^5 là heteroxyclen có 4-10 cạnh được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề;

T^7 là heteroxyclen có 4-10 cạnh được gắn với M qua nguyên tử cacbon và được gắn với L qua nguyên tử N, trong đó heteroxyclen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^8 là heteroxyclen có 4-10 cạnh được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó heteroxyclen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^9 là C_5-C_{12} carboxyclylen hai vòng xoắn được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó carboxyclylen hai vòng xoắn này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^{10} là C_5-C_{12} carboxyclylen hai vòng ngưng tụ được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó carboxyclylen hai vòng ngưng tụ này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^{11} là C_5-C_{12} carboxyclylen hai vòng liên kết cầu được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó carboxyclylen hai vòng liên kết cầu này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^{12} là C_4-C_8 carboxyclylen được gắn với L và M qua hai cacbon không liền kề, trong đó carboxyclylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^{13} là heteroxyclen hai vòng ngưng tụ, liên kết cầu hoặc xoắn có 5-8 cạnh được gắn với L và M qua hai nguyên tử liền kề, trong đó heteroxyclen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^{14} là C_3-C_8 carboxyclylen được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó carboxyclylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^4;

L^1 là C_1-C_8 alkylen hoặc C_2-C_8 alkenylen;

L^2 là C_1-C_8 alkylen hoặc C_2-C_8 alkenylen, trong đó C_1-C_8 alkylen này được thế bằng 1-4 halogen hoặc C_2-C_8 alkenylen này được thế bằng 1-4 halogen;

L^3 là C_1-C_8 alkylen hoặc C_2-C_8 alkenylen, trong đó C_1-C_8 alkylen này được thế bằng 1-4 nhóm Z^4 hoặc C_2-C_8 alkenylen này được thế bằng 1-4 nhóm Z^4 và trong đó mỗi chất tùy ý được thế bằng 1-4 halogen;

L^4 là C_1-C_8 alkylen hoặc C_2-C_8 alkenylen được thế bằng hai nhóm C_1-C_4 alkyl sinh đôi cùng tạo thành nhóm C_3-C_8 carboxyclyl xoắn, trong đó L^4 tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

L^5 là heteroalkylen có 2-8 cạnh hoặc heteroalkenylen có 4-8 cạnh được nối với Ⓣ bằng nguyên tử O, S hoặc N và heteroalkylen hoặc heteroalkenylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^3;

L^6 là heteroalkylen có 2-8 cạnh hoặc heteroalkenylen có 5-8 cạnh được nối với Ⓣ bằng nguyên tử cacbon và heteroalkylen hoặc heteroalkenylen này được thế bằng 1-4 nguyên tử halogen và tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^4;

L^7 là heteroalkylen có 2-8 cạnh hoặc heteroalkenylen có 4-8 cạnh được nối với Ⓣ bằng nguyên tử cacbon và heteroalkylen hoặc heteroalkenylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^4;

L^8 là L^{8A}- L^{8B} -L^{8C} trong đó mỗi L^{8A} và L^{8C} độc lập được chọn từ C_1-C_6 alkylen, C_1-C_6 heteroalkylen, C_2-C_6 alkenylen hoặc liên kết và L^{8B} là vòng no hoặc không no có 3 đến 6 cạnh chứa từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, trong đó L^{8A} và L^{8C} nối với L^{8B} ở hai nguyên tử vòng khác nhau và L^{8B} tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

L^9 là C_2-C_8 alkynylen tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

L^{10} là C_1-C_8 alkylen hoặc C_3-C_8 alkenylen được thế bằng hai nhóm Z^1 sinh đôi cùng tạo thành nhóm heteroxyclyl xoắn có 4-8 cạnh, trong đó L^{10} tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

U^1 là C_6-C_{14} arylen tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm W;

mỗi U^2 là C_3-C_8 carboxyclylen tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm W;

mỗi U^3 là heteroxyclen có 4-14 cạnh tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm W được đặt trên một hoặc nhiều nguyên tử vòng được chọn từ C hoặc N;

U^4 là heteroarylen vòng đơn có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, hoặc S, trong đó heteroarylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm W được đặt trên một hoặc nhiều nguyên tử vòng được chọn từ C hoặc N;

U^5 là heteroarylen hai vòng ngưng tụ có 8, 9 hoặc 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, hoặc S, trong đó heteroarylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm W được đặt trên một hoặc nhiều nguyên tử vòng được chọn từ C hoặc N;

U^6 là heteroarylen ba vòng ngưng tụ có 11-14 cạnh chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, hoặc S, trong đó heteroarylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm W được đặt trên một hoặc nhiều nguyên tử vòng được chọn từ C hoặc N;

U^7là heteroarylen hai vòng ngưng tụ có 8-10 cạnh chứa 4 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, hoặc S, trong đó heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1-2 nhóm W được đặt trên một hoặc nhiều nguyên tử vòng được chọn từ C hoặc N;

mỗi W độc lập là W^1, W^2, W^3, W^4, W^5, W^6 hoặc W^7;

mỗi W^1 là oxo, halogen, -OR^6, C_1-C_6 alkyl, -CN, -CF_3, -SR^6, -$C(O)_2R^6$, -$C(O)N(R^6)_2$, -$C(O)R^6$, -$N(R^6)C(O)R^6$, -SO_2(C_1-C_6 alkyl), -S(O)(C_1-C_6 alkyl), C_3-C_8 carboxyclyl, C_3-C_8 xycloalkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, -$N(R^6)_2$, -NR^6(C_1-C_6 alkyl)O(C_1-C_6 alkyl), halo(C_1-C_6 alkoxy), -$NR^6SO_2R^6$, -$SO_2N(R^6)_2$, -NHCOOR^6, -NHCONHR^6, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh hoặc -O(heteroxyclyl có 4-10 cạnh), trong đó W^1 alkyl, carboxyclyl, xycloalkoxy, haloalkyl,

haloalkoxy, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1c};

mỗi R^6 độc lập được chọn từ H, C_6-C_{10} aryl hoặc C_1-C_6 alkyl, trong đó aryl hoặc alkyl này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ các nguyên tử halogen, C_1-C_6 alkyl, C_6-C_{10} aryl, C_3-C_8 carboxyclyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, halo(C_1-C_6 alkoxy), -OH, -O(C_1-C_6 alkyl), -SH, -S(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(O)(C_1-C_6 alkyl), -SO_2N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -NHCOO(C_1-C_6 alkyl), -NHCO(C_1-C_6 alkyl), -NHCONH(C_1-C_6 alkyl), -CO_2(C_1-C_6 alkyl), hoặc -C(O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

mỗi W^2 là C_1-C_6 alkoxy được thế bằng heteroaryl có 5-14 cạnh hoặc C_6-C_{10} aryl; trong đó heteroaryl hoặc aryl này được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1c};

mỗi W^3 là C_2-C_6 alkynyl được thế bằng C_6-C_{10} aryl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, hoặc heteroaryl có 5-14 cạnh; trong đó aryl, carboxyclyl, alkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

mỗi W^4 là -SF_5;

mỗi W^5 là -O(C_2-C_6 alkyl)OR^{22} trong đó R^{22} là C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh hoặc heteroxyclyl có 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

mỗi W^6 là -O(C_2-C_6 alkyl)N$R^{16}R^{22}$ trong đó R^{22} là C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh hoặc heteroxyclyl có 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

mỗi W^7 là -O(heteroaryl có 5-14 cạnh); trong đó -O(heteroaryl có 5-14 cạnh) tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1 và 2 phần tử thế liền kề của -O(heteroaryl có 5-14 cạnh) này có thể cùng tạo thành vòng xyclic có 3 đến 6 cạnh chứa 0 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, hoặc S;

E^1 là C_2-C_6 alkenyl;

E^2 là C_1-C_6 alkyl;

E^3 là C_1-C_6 haloalkyl;

E^4 là C_2-C_6 haloalkenyl;

E^5 là C_3-C_6 carboxyclyl;

E^6 là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCF_3$, hoặc $-OCF_2H$;

Q^1 được chọn từ H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_6-C_{10} aryl, nhóm heteroaryl có 5-6 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 5-6 cạnh, trong đó nếu Q^1 không phải là H, thì Q^1 này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $-OR^6$, $-SR^6$, $-N(R^6)_2$, C_6-C_{10} aryl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 haloalkoxy, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, $-SO_2(C_1$-C_6 alkyl), $-S(O)(C_1$-C_6 alkyl), $-NR^6SO_2Z^2$, $-SO_2NR^{17}R^{18}$, $-NHCOOR^{16}$, $-NHCOZ^2$, $-NHCONHR^{16}$, $-CO_2R^6$, $-C(O)R^6$, và $-CON(R^6)_2$;

Q^2 là C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng xoắn tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

Q^3 là C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng ngưng tụ tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

Q^4 là C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng liên kết cầu tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

Q^5 là heteroxyclyl 4 cạnh có 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó Q^5 tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^3;

Q^6 là C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-6 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 5-6 cạnh, trong đó Q^6 được thế bằng 1 nhóm oxo và bằng 0 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $-OR^6$, $-SR^6$, $-N(R^6)_2$, C_6-C_{10} aryl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 haloalkoxy, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, $-SO_2(C_1$-C_6 alkyl), $-S(O)(C_1$-C_6 alkyl), $-NR^6SO_2Z^2$, $-SO_2NR^{17}R^{18}$, $-NHCOOR^{16}$, $-NHCOZ^2$, $-NHCONHR^{16}$, $-CO_2R^6$, $-C(O)R^6$, hoặc $-CON(R^6)_2$;

Q^7 là C_3-C_8 carboxyclyl, trong đó Q^7 được thế bằng 4-8 nguyên tử F và mỗi cacbon của Q^7 được thế bằng 0-2 nguyên tử F;

mỗi Z^1 độc lập là oxo, halogen, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_1-C_8 haloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, -CN, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$, $-OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)NR^{17}R^{18}$, $-SR^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$ hoặc $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1a};

mỗi Z^{1a} độc lập là oxo, halogen, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_1-C_8 haloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, -CN, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-NR^{16}C(O)OR^{16}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$, $-OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)NR^{17}R^{18}$, $-SR^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$ hoặc $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$, trong đó alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của Z^{1a} tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1c};

mỗi R^{16} độc lập là H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh hoặc heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của R^{16} tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1c};

mỗi Z^{1c} độc lập là oxo, halogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_1-C_8 haloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, -CN, $-C(O)(C_1$-C_8 alkyl), $-C(O)O(C_1$-C_8 alkyl), $-C(O)N(C_1$-C_8 alkyl)$_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_8 alkyl), $-N(C_1$-C_8

alkyl)$_2$, -NHC(O)O(C_1-C_8 alkyl), -NHC(O)(C_1-C_8 alkyl), -NHC(O)NH(C_1-C_8 alkyl), -OH, -O(C_1-C_8 alkyl), C_3-C_8 xycloalkoxy, C_5-C_{10} carboxyclyloxy hai vòng, -S(C_1-C_8 alkyl) hoặc -S(O)$_2$N(C_1-C_8 alkyl)$_2$ trong đó phần alkyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl hoặc xycloalkoxy bất kỳ của Z^{1c} tùy ý được thế bằng 1-4 nguyên tử halogen hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxy;

mỗi R^{17} và R^{18} độc lập là H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, -C(O)R^{16}, -C(O)OR^{16}, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh hoặc heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó bất kỳ trong số alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl của R^{17} hoặc R^{18} tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1c}, hoặc R^{17} và R^{18} cùng với nitơ mà chúng gắn kết tạo thành nhóm heteroxyclyl có 4-7 cạnh, trong đó nhóm heteroxyclyl có 4-7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1c};

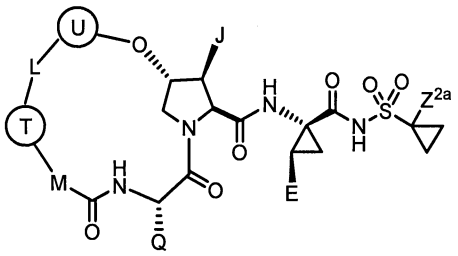
mỗi Z^2 độc lập là C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, -$NR^{17}R^{18}$ hoặc -OR^{16} trong đó phần alkyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{2a};

mỗi Z^{2a} độc lập là oxo, halogen, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_1-C_8 haloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, -(C_2-C_8 alkynyl)aryl, -(C_2-C_8 alkynyl)heteroaryl, -CN, -C(O)(C_1-C_6 alkyl), -C(O)O(C_1-C_6 alkyl), -C(O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -NHC(O)O(C_1-C_6 alkyl), -NHC(O)(C_1-C_6 alkyl), -NHC(O)NH(C_1-C_6 alkyl), -OH, -O(C_1-C_6 alkyl), halo(C_1-C_6 alkoxy), C_3-C_8 xycloalkoxy, -S(C_1-C_6 alkyl), hoặc -SO_2N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; trong đó phần alkyl, alkynyl, carboxyclyl, xycloalkoxy, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của Z^{2a} tùy ý được thế bằng 1-4 halogen hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxy;

mỗi Z^3 độc lập là oxo, halogen, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_1-C_8 haloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, -CN, -C(O)OR^{16}, -C(O)$NR^{17}R^{18}$, -$NR^{17}R^{18}$, -NR^{16}C(O)$NR^{17}R^{18}$, -OR^{16}, -SR^{16} hoặc -SO_2R^{16}; trong đó alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của Z^3 tùy ý được thế bằng 1-4 halogen; và

mỗi Z^4 độc lập là oxo, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_1-C_8 haloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, -CN, -C(O)OR^{16}, -C(O)$NR^{17}R^{18}$, -$NR^{17}R^{18}$, -NR^{16}C(O)$NR^{17}R^{18}$, -OR^{16}, -SR^{16} hoặc -SO_2R^{16}, trong đó phần alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng 1-4 halogen.

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



(III),

hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

M là -O-;

J là J^1, J^2, J^3, J^4, J^5, J^6, J^7, J^8 hoặc J^9;

Ⓣ là T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}, T^{13} hoặc T^{14};

L là L^1, L^2, L^3, L^4, L^5, L^6, L^7, L^8, L^9 hoặc L^{10};

Q là Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5 hoặc Q^7;

E là E^1, E^2, E^3, hoặc E^4;

Ⓤ được chọn từ U^1, U^3 , U^4 , U^5, U^6 hoặc U^7;

J^1 là halogen;

J^2 là -OH;

J^3 là $-NR^{17}R^{18}$;

J^4 là C_1-C_8 alkyl;

J^5 là C_1-C_8 alkyl được thế bằng 1-4 nhóm Z^3;

J^6 là C_3-C_8 carboxyclyl tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^3;

J^7 là C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 4-10 cạnh, bất kỳ trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^3;

J^8 là C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^3;

J^9 là C_3-C_8 carboxyclyleoxy tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^3;

T^1 là C_3-C_8 carboxyclylen gắn với L và M qua hai cacbon liền kề;

T^2 là C_3-C_8 carboxyclylen gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó carboxyclylen này được thế bằng 1-4 nhóm C_1-C_8 alkyl;

T^3 là C_3-C_8 carboxyclylen gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó carboxyclylen này được thế bằng 1-4 nguyên tử halogen và carboxyclylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm C_1-C_6 alkyl;

T^4 là C_3-C_8 carboxyclylen được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó carboxyclylen này được thế bằng nhóm C_1-C_8 alkyl, trong đó nhóm alkyl này được thế bằng 1-4 nhóm Z^3;

T^5 là heteroxyclen có 4-10 cạnh được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề;

T^7 là heteroxyclen có 4-10 cạnh được gắn với M qua nguyên tử cacbon và được gắn với L qua nguyên tử N, trong đó heteroxyclen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^8 là heteroxyclen có 4-10 cạnh được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó heteroxyclen này được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^9 là C_5-C_{12} carboxyclylen hai vòng xoắn được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó carboxyclylen hai vòng xoắn này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^{10} là C_5-C_{12} carboxyclylen hai vòng ngưng tụ được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó carboxyclylen hai vòng ngưng tụ này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^{11} là C_5-C_{12} carboxyclylen hai vòng liên kết cầu được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó carboxyclylen hai vòng liên kết cầu này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^{12} là C_4-C_8 carboxyclylen được gắn với L và M qua hai cacbon không liền kề, trong đó carboxyclylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^{13} là heteroxyclen hai vòng ngưng tụ, liên kết cầu hoặc xoắn có 5-8 cạnh được gắn với L và M qua hai nguyên tử liền kề, trong đó heteroxyclen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

T^{14} là C_3-C_8 carboxyclylen được gắn với L và M qua hai cacbon liền kề, trong đó carboxyclylen này được thế bằng 1-4 nhóm Z^4;

L^1 là C_1-C_8 alkylen hoặc C_2-C_8 alkenylen;

L^2 là C_1-C_8 alkylen hoặc C_2-C_8 alkenylen, trong đó C_1-C_8 alkylen này hoặc C_2-C_8 alkenylen này được thế bằng 1-4 halogen;

L^3 là C_1-C_8 alkylen hoặc C_2-C_8 alkenylen, trong đó C_1-C_8 alkylen này hoặc C_2-C_8 alkenylen này và trong đó C_1-C_8 alkylen này hoặc C_2-C_8 alkenylen này tùy ý được thế bằng 1-4 halogen;

L^4 là C_1-C_8 alkylen hoặc C_2-C_8 alkenylen được thế bằng hai nhóm C_1-C_4 alkyl sinh đôi cùng tạo thành nhóm C_3-C_8 carboxyclyl xoắn, trong đó L^4 tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

L^5 là heteroalkylen có 2-8 cạnh hoặc heteroalkenylen có 4-8 cạnh được nối với Ⓣ bằng nguyên tử O, S hoặc N và heteroalkylen hoặc heteroalkenylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^3;

L^6 là heteroalkylen có 2-8 cạnh hoặc heteroalkenylen có 5-8 cạnh được nối với Ⓣ bằng nguyên tử cacbon và heteroalkylen hoặc heteroalkenylen này được thế bằng 1-4 nguyên tử halogen và tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^4;

L^7 là heteroalkylen có 2-8 cạnh hoặc heteroalkenylen có 4-8 cạnh được nối với Ⓣ bằng nguyên tử cacbon và heteroalkylen hoặc heteroalkenylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^4;

L^8 là L^{8A}- L^{8B} -L^{8C} trong đó mỗi L^{8A} và L^{8C} độc lập là C_1-C_6 alkylen, C_1-C_6 heteroalkylen, C_2-C_6 alkenylen hoặc liên kết và L^{8B} là vòng no hoặc không no có 3 đến 6 cạnh chứa từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, trong đó L^{8A} và L^{8C} nối với L^{8B} ở hai nguyên tử vòng khác nhau và L^{8B} tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

L^9 là C_2-C_8 alkynylen tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

L^{10} là C_1-C_8 alkylen hoặc C_3-C_8 alkenylen được thế bằng hai nhóm sinh đôi Z^1 cùng tạo thành nhóm heteroxyclyl xoắn có 4-8 cạnh, trong đó L^{10} tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

U^1 là C_6-C_{14} arylen tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm W;

U^3 là heteroxyclen có 4-14 cạnh tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm W được đặt trên một hoặc nhiều nguyên tử vòng được chọn từ C hoặc N;

U^4 là heteroarylen vòng đơn có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, hoặc S, trong đó heteroarylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm W được đặt trên một hoặc nhiều nguyên tử vòng được chọn từ C hoặc N;

U^5 là heteroarylen hai vòng ngưng tụ có 8, 9 hoặc 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, hoặc S, trong đó heteroarylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm W được đặt trên một hoặc nhiều nguyên tử vòng được chọn từ C hoặc N;

U^6 là heteroarylen ba vòng ngưng tụ có 11-14 cạnh chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, hoặc S, trong đó heteroarylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm W được đặt trên một hoặc nhiều nguyên tử vòng được chọn từ C hoặc N;

U^7 là heteroarylen hai vòng ngưng tụ có 8-10 cạnh chứa 4 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, hoặc S, trong đó heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1-2 nhóm W được đặt trên một hoặc nhiều nguyên tử vòng được chọn từ C hoặc N;

mỗi W độc lập là W^1, W^2, W^3, W^4, W^5, W^6 hoặc W^7;

mỗi W^1 độc lập là oxo, halogen, $-OR^6$, C_1-C_6 alkyl, -CN, $-CF_3$, $-SR^6$, $-C(O)_2R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-SO_2$(C_1-C_6 alkyl), -S(O)(C_1-C_6 alkyl), C_3-C_8 carboxyclyl, C_3-C_8 xycloalkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, $-N(R^6)_2$, $-NR^6$(C_1-C_6 alkyl)O(C_1-C_6 alkyl), halo(C_1-C_6 alkoxy), $-NR^6SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-NHCOOR^6$, $-NHCONHR^6$, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh hoặc -O(heteroxyclyl có 4-10 cạnh), trong đó W^1 alkyl, carboxyclyl, xycloalkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1c};

mỗi R^6 độc lập là H, C_6-C_{10} aryl hoặc C_1-C_6 alkyl, trong đó aryl hoặc alkyl này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ các nguyên tử halogen, C_1-C_6 alkyl, C_6-C_{10} aryl, C_3-C_8 carboxyclyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, halo(C_1-C_6 alkoxy), -OH, -O(C_1-C_6 alkyl), -SH, -S(C_1-C_6 alkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(O)(C_1-C_6 alkyl), $-SO_2N$(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -NHCOO(C_1-

C_6 alkyl), -NHCO(C_1-C_6 alkyl), -NHCONH(C_1-C_6 alkyl), -CO_2(C_1-C_6 alkyl), hoặc -C(O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

mỗi W^2 là C_1-C_6 alkoxy được thế bằng heteroaryl có 5-14 cạnh hoặc C_6-C_{10} aryl; trong đó heteroaryl hoặc aryl này được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

mỗi W^3 là nhóm C_2-C_6 alkynyl được thế bằng nhóm C_6-C_{10} aryl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, hoặc heteroaryl có 5-14 cạnh; trong đó nhóm aryl, carboxyclyl, alkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

mỗi W^4 là -SF_5;

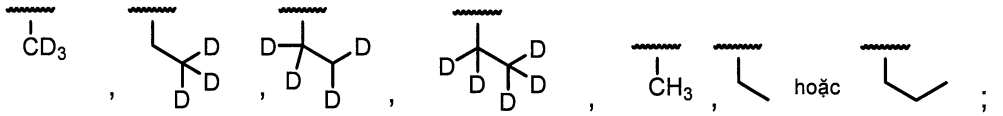
mỗi W^5 là -O(C_2-C_6 alkyl)OR^{22} trong đó R^{22} là nhóm C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh hoặc heteroxyclyl có 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

mỗi W^6 là -O(C_2-C_6 alkyl)N$R^{16}R^{22}$ trong đó R^{22} là nhóm aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

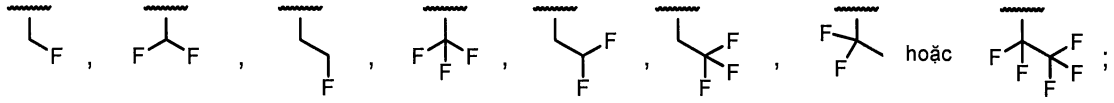
mỗi W^7 là -O(heteroaryl có 5-14 cạnh); trong đó -O(heteroaryl có 5-14 cạnh) này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1 và 2 phần tử thế liền kề của -O(heteroaryl có 5-14 cạnh) này có thể cùng tạo thành vòng xyclic có 3 đến 6 cạnh chứa 0 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, hoặc S;

E^1 là ;

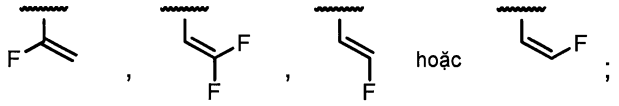
E^2 là



E^3 là



E^4 là



Q^1 là H, nhóm C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-6 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 5-6 cạnh, trong đó nếu Q^1 không phải là H, thì Q^1 này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $-OR^6$, $-SR^6$, $-N(R^6)_2$, C_6-C_{10} aryl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 haloalkoxy, -CN, $-CF_3$, $-SO_2(C_1$-C_6 alkyl), $-S(O)(C_1$-C_6 alkyl), $-NR^6SO_2Z^2$, $-SO_2NR^{17}R^{18}$, $-NHCOOR^{16}$, $-NHCOZ^2$, $-NHCONHR^{16}$, $-CO_2R^6$, $-C(O)R^6$ hoặc $-CON(R^6)_2$;

Q^2 là C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng xoắn tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

Q^3 là C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng ngưng tụ tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

Q^4 là C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng liên kết cầu tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1;

Q^5 là heteroxyclyl 4 cạnh có 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó Q^5 tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^3;

Q^7 là C_3-C_8 carboxyclyl được thế bằng 4-8 nguyên tử F và mỗi cacbon của Q^7 được thế bằng 0-2 nguyên tử F;

mỗi Z^1 độc lập là oxo, halogen, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_1-C_8 haloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, -CN, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$, $-OR^{16}$,

$-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)NR^{17}R^{18}$, $-SR^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$ hoặc $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$ trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1a};

mỗi Z^{1a} độc lập là oxo, halogen, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_1-C_8 haloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, -CN, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-NR^{16}C(O)OR^{16}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$, $-OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)NR^{17}R^{18}$, $-SR^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$ hoặc $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$ trong đó alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của Z^{1a} tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1c};

mỗi R^{16} độc lập là H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh hoặc heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của R^{16} tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1c};

mỗi Z^{1c} độc lập là oxo, halogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_1-C_8 haloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, -CN, $-C(O)(C_1$-C_8 alkyl), $-C(O)O(C_1$-C_8 alkyl), $-C(O)N(C_1$-C_8 alkyl)$_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_8 alkyl), $-N(C_1$-C_8 alkyl)$_2$, $-NHC(O)O(C_1$-C_8 alkyl), $-NHC(O)(C_1$-C_8 alkyl), $-NHC(O)NH(C_1$-C_8 alkyl), -OH, $-O(C_1$-C_8 alkyl), C_3-C_8 xycloalkoxy, C_5-C_{10} carboxyclyloxy hai vòng, $-S(C_1$-C_8 alkyl) hoặc $-S(O)_2N(C_1$-C_8 alkyl)$_2$ trong đó phần alkyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl hoặc xycloalkoxy bất kỳ của Z^{1c} tùy ý được thế bằng 1-4 nguyên tử halogen hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxy;

mỗi R^{17} và R^{18} độc lập là H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, -C(O)R^{16}, -C(O)OR^{16}, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh hoặc heteroxyclyl có 4-10 cạnh, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của R^{17} hoặc R^{18} tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1c}, hoặc R^{17} và R^{18} cùng với nitơ mà chúng gắn kết tạo thành nhóm heteroxyclyl có 4-7 cạnh, trong đó nhóm heteroxyclyl có 4-7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1c};

mỗi Z^2 độc lập là C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, -$NR^{17}R^{18}$ hoặc -OR^{16} trong đó phần alkyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{2a};

mỗi Z^{2a} độc lập là oxo, halogen, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_1-C_8 haloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, -(C_2-C_8 alkynyl)aryl, -(C_2-C_8 alkynyl)heteroaryl, -CN, -C(O)(C_1-C_6 alkyl), -C(O)O(C_1-C_6 alkyl), -C(O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -NHC(O)O(C_1-C_6 alkyl), -NHC(O)(C_1-C_6 alkyl), -NHC(O)NH(C_1-C_6 alkyl), -OH, -O(C_1-C_6 alkyl), halo(C_1-C_6 alkoxy), C_3-C_8 xycloalkoxy, -S(C_1-C_6 alkyl), hoặc -SO_2N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; trong đó phần alkyl, alkynyl, carboxyclyl, xycloalkoxy, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của Z^{2a} tùy ý được thế bằng 1-4 halogen hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxy;

mỗi Z^3 độc lập là oxo, halogen, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_1-C_8 haloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, -CN, -C(O)OR^{16}, -C(O)N$R^{17}R^{18}$, -N$R^{17}R^{18}$, -NR^{16}C(O)N$R^{17}R^{18}$, -OR^{16}, -SR^{16} hoặc -SO_2R^{16}; trong đó phần alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của Z^3 tùy ý được thế bằng 1-4 halogen; và

mỗi Z^4 độc lập là oxo, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_5-C_{10} carboxyclyl hai vòng, C_1-C_8 haloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, -CN, -C(O)OR^{16}, -C(O)$NR^{17}R^{18}$, -$NR^{17}R^{18}$, -NR^{16}C(O)$NR^{17}R^{18}$, -OR^{16}, -SR^{16} hoặc -SO_2R^{16}, trong đó phần alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng 1-4 halogen.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, và chất mang dược dụng.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị lây nhiễm virut Flaviviridae (ví dụ, lây nhiễm virut HCV) ở bệnh nhân cần điều trị (ví dụ, động vật có vú như người). Phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân dùng hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp ức chế sự tăng sinh của virut HCV, điều trị HCV hoặc làm chậm sự khởi phát của các triệu chứng của HCV ở bệnh nhân cần điều trị (ví dụ, động vật có vú như người). Phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân dùng hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh) hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh) hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong liệu pháp điều trị y tế (ví dụ, để sử dụng trong điều trị lây nhiễm virut Flaviviridae như lây nhiễm virut HCV hoặc trong điều trị sự tăng sinh của virut HCV hoặc làm chậm sự khởi phát các triệu chứng của HCV ở bệnh nhân cần điều trị (ví dụ, động vật có vú như người)).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc bào chế thuốc để điều trị lây nhiễm virut Flaviviridae (ví dụ, lây nhiễm virut HCV) hoặc sự tăng sinh virut HCV hoặc làm chậm sự khởi phát các triệu chứng của HCV ở bệnh nhân cần điều trị (ví dụ, động vật có vú như người).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị sự tăng sinh của virut Flaviviridae, virut HCV hoặc để sử dụng trong phương pháp điều trị làm chậm sự khởi phát các triệu chứng của HCV.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh) hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị sự lây nhiễm virut Flaviviridae (ví dụ, lây nhiễm virut HCV).

Theo một phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, để sản xuất thuốc điều trị lây nhiễm virut Flaviviridae (ví dụ, lây nhiễm virut HCV) ở bệnh nhân cần điều trị (ví dụ, động vật có vú như người).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các quy trình và chất trung gian được bộc lộ ở đây là hữu dụng để sản xuất các hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh) hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối của chúng.

Theo các phương án khác, các đối tượng, đặc điểm và ưu điểm sẽ được nêu trong phần mô tả chi tiết các phương án sau đây, và một phần sẽ rõ ràng nhờ phần mô tả sáng chế, hoặc có thể học được từ thực tế sáng chế. Các mục đích và ưu điểm này

được thực hiện và đạt được nhờ các quy trình và chế phẩm được nêu cụ thể trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ. Bản chất kỹ thuật nêu trên được thực hiện với điều kiện là được xem xét ở dạng bảng tóm tắt chung và ngắn gọn một số phương án được bộc lộ trong sáng chế, chỉ nhằm tạo ra lợi ích và thuận lợi cho độc giả, và theo cách bất kỳ không nhằm làm giới hạn phạm vi, hoặc khoảng tương đương, đối với yêu cầu bảo hộ kèm theo có quyền lợi về mặt pháp luật.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong khi sáng chế có khả năng được thể hiện ở các dạng khác nhau, thì phần mô tả một số phương án dưới đây được thực hiện với điều kiện bản mô tả sáng chế được xem xét ở dạng ví dụ minh họa của đối tượng bảo hộ, và không làm giới hạn yêu cầu bảo hộ kèm theo đối với các phương án cụ thể được minh họa. Các tiêu đề được sử dụng trong suốt bản mô tả này được tạo ra chỉ để thuận tiện và không được hiểu là làm giới hạn yêu cầu bào hộ theo cách bất kỳ. Các phương án được minh họa trong tiêu đề bất kỳ có thể được kết hợp với các phương án được minh họa trong tiêu đề khác bất kỳ.

Chữ viết tắt

Các chữ viết tắt sau được sử dụng trong suốt bản mô tả sáng chế, và có nghĩa như sau:

°C = độ bách phân, độ C

Å = Angstrom

Ac = axetyl

AcOH = axit axetic

aq = nước

Ar = agon

atm = khí quyển

BEP = 2-bromo-1-etyl pyridinium tetrafloborat

Bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi(II) diclorua

Bn = benzyl

Boc = *tert*-butoxy carbonyl

Boc_2O = di-*tert*-butyl dicarbonat

bp = điểm sôi

Bs = 4-bromophenylsulfonyl

Bu = butyl

calcd = được tính theo lý thuyết

CBS = Corey-Bakshi-Shibata

CBZ = Cbz = carboxybenzyl

CDI = 1,1'-carbonyldiimidazol

cm = xentimet

COMU = (1-xyano-2-etoxy-2-oxoetylidenaminooxy)dimetylamino-morpholino-carbenium hexaflophosphat

DABCO = 1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan

DBU = 1,8-diazabixycloundec-7-en

DCE = 1,2-dicloetan

DCM = diclometan

DDQ = 2,3-diclo-5,6-dixyanobenzoquinon

DIAD = diisopropyl azodicarboxylat

dioxane = 1,4-dioxan

DIPEA = *N,N*-diisopropyl-*N*-etylamin

DMF = *N,N*-dimetylformamit

DMAP = 4-dimetylaminopyridin

DMPU = 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon

DMSO = dimetysulfoxit

dppf = 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen

DSC = N,N′-disucxinimidyl carbonat

EA = EtOAc = etyl axetat

EC_{50} = nồng độ 50% tác dụng tối đa

EDC = 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit

Et = etyl

Et_2O = dietyl ete

EtOAc = etyl axetat

EtOH = etanol

equiv = đương lượng

F-NMR = phổ cộng hưởng từ hạt nhân flo

g = gam

h = hr = giờ

HATU = *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N′,N′*-tetrametyluronium Hexaflophosphat

HCV = virut viêm gan C

HEPES = axit hydroxyetyl piperazinetansulfonic

Hex = hex = hexan

HMDS = hexametyldisilazan(azit)

HMPA = hexametylphosphoramit

^{1}H-NMR = phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton

HOAc = axit axetic

HOBT = hydroxybenzotriazol

HPLC = sắc ký lỏng áp suất cao

Hz = Hertz

IPA = rượu isopropylic

i = iso

J = hằng số ghép

KHMDS = kali bis(trimetylsilyl)amit

L = lít

LCMS-ESI$^+$ = quang phổ khối sắc ký lỏng (ion hóa tia điện)

LiHMDS = lithi bis(trimetylsilyl)amit

M = nồng độ mol (mol/L)

*m*CPBA = axit *meta*-cloperoxybenzoic

Me = metyl

MeCN = ACN = axetonitril

MeOH = metanol

MeTHF = 2-metyltetrahydrofuran

mg = miligam

MHz = mega Hertz

mL = mililit

mmol = millimol

min = phút

MTBE = metyl tert-butylete

Ms = metansulfonyl

MsCl = metansulfonyl clorua

MS = rây phân tử

MSA = axit metylsulfonic

n = bình thường

N = nồng độ bình thường

NCS = N-closucxinimit

NMM = N-metylmorpholin

NMO = *N*-metylmorpholin-*N*-oxit

NMP = *N*-metylpyrolidinon

o/n = qua đêm

PCR = phản ứng chuỗi polymeraza

Pf = 9-phenyl-9H-fluoren-9-yl

PG = nhóm bảo vệ

PE = ete dầu mỏ

Ph = phenyl

PhMe = toluen

pM = picomol

PMB = 4-metoxybenzyl

Pr = propyl

$Pd(dppf)Cl_2$ = $PdCl_2(dppf)$ = $PdCl_2dppf$ = (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)diclopaladium(II)

PPh_3 = triphenylphosphin

RetTime = thời gian lưu

rt = nhiệt độ trong phòng

sat = sat. = bão hòa/no

sec = bậc hai

S_N1 = sự thay thế ưa nhân đơn phân tử

S_N2 = sự thay thế ưa nhân hai phân tử

S_NAr = sự thay thế ưa nhân thơm

t = tert = bậc ba

TBAF = tetra-*n*-butylamoni florua

TBS = TBDMS = *tert*-butyldimetylsilyl

TBTU = *O*-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium tetrafloborat

TEA = trietylamin

temp = nhiệt độ

TEMPO = (2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oxyl

Tf = triflometansulfonyl

TFA = axit trifloaxetic

THF = tetrahydrofuran

TIPS = triisoproylsilyl

TLC = sắc ký lớp mỏng

TMS = trimetylsilyl

TMSOTf = trimetylsilyl triflometansulfonat

TPAP = tetrapropylamoni perruthenat

Tr = triphenylmetyl

Ts = *para*-toluensulfonyl

wt = trọng lượng

w/w = tỷ lệ trọng lượng

Định nghĩa

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ và cụm từ sau được sử dụng ở đây có nghĩa sau:

Nếu nhóm xyclic (ví dụ, xycloalkyl, carboxyclyl, carboxyclyl hai vòng, heteroaryl, heteroxyclyl) bị giới hạn bởi số lượng hoặc trong khoảng số lượng, thì số lượng hoặc khoảng số lượng là nói đến số nguyên tử tạo ra nhóm xyclic, bao gồm các nguyên tử khác loại bất kỳ. Do đó, ví dụ, nhóm heteroxyclyl có 4-8 cạnh có 4, 5, 6, 7 hoặc 8 nguyên tử vòng.

"Alkenyl" là nói đến hydrocarbyl mạch thẳng hoặc nhánh với ít nhất một vị trí chưa no, ví dụ, liên kết đôi (sp^2)cacbon-(sp^2)cacbon. Ví dụ, nhóm alkenyl có thể có từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon (nghĩa là, C_2-C_8 alkenyl), hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon (nghĩa là, C_2-C_6 alkenyl). Ví dụ về nhóm alkenyl thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etylen hoặc vinyl (-CH=CH_2) và alyl (-CH_2CH=CH_2).

"Alkenylen" là nói đến alken có hai tâm gốc hóa trị một bắt nguồn từ việc loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi hai nguyên tử cacbon giống hoặc khác nhau của alken gốc. Các gốc alkenylen minh họa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 1,2-etenylen (-CH=CH-) hoặc prop-1-enylen (-CH_2CH=CH-).

"Alkoxy" là RO- trong đó R là alkyl, như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ không giới hạn về nhóm alkoxy bao gồm metoxy, etoxy và propoxy.

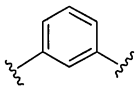
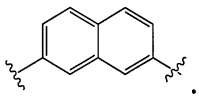
"Alkyl" là nói đến gốc hydrocarbyl no, mạch thẳng hoặc nhánh. Ví dụ, nhóm alkyl có thể có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon (nghĩa là, (C_1-C_8) alkyl) hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon (nghĩa là, (C_1-C_6 alkyl) hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *t*-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl và decyl.

"Alkylen" là nói đến alkyl có hai tâm gốc hóa trị một bắt nguồn từ việc loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi hai nguyên tử cacbon giống hoặc khác nhau của alkan gốc. Ví dụ về các gốc alkylen bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metylen (-CH_2-), etylen (-CH_2CH_2-), propylen (-$CH_2CH_2CH_2$-) và butylen (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-).

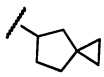
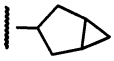
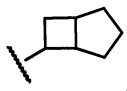
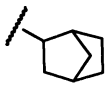
"Alkynyl" là nói đến hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh với ít nhất một vị trí chưa no, ví dụ, liên kết ba (*sp*)cacbon-(*sp*)cacbon. Ví dụ, nhóm alkynyl có thể có từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon (C_2-C_8 alkyn) hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon (C_2-C_6 alkynyl). Ví dụ về nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm axetylenyl (-C≡CH) và propargyl (-CH_2C≡CH).

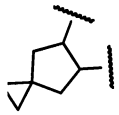
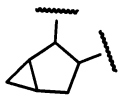
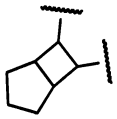
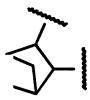
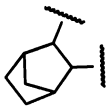
"Alkynylen" là nói đến alkynyl có hai tâm gốc hóa trị một bắt nguồn từ việc loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi hai nguyên tử cacbon giống hoặc khác nhau của alkyn gốc. Các gốc alkynylen thông thường bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axetylen (-C≡C-), propargylen (-CH_2C≡C-), và 1-pentynylen (-$CH_2CH_2CH_2$C≡C-).

"Aryl" là nói đến vòng cacbon thơm đơn hoặc hệ vòng cacbon đa ngưng tụ (ví dụ, hệ vòng đa vòng ngưng tụ) trong đó ít nhất một trong số các vòng này là thơm. Ví dụ, nhóm aryl có thể có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon, 6 đến 14 nguyên tử cacbon, hoặc 6 đến 12 nguyên tử cacbon. Được hiểu là điểm gắn kết của hệ vòng đa ngưng tụ, như được xác định ở đây, có thể ở vị trí bất kỳ trong hệ vòng bao gồm vị trí thơm hoặc vị trí carboxyclyl của vòng. Ví dụ về nhóm aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl và indanyl.

"Arylen" là nói đến aryl như được định nghĩa ở đây có hai tâm gốc hóa trị một bắt nguồn từ việc loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi hai nguyên tử cacbon khác nhau của aryl gốc. Các gốc arylen thông thường bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phenylen, ví dụ,  , và naphthylen, ví dụ,  .

"Carboxyclyl hai vòng" là nói đến hydrocacbon vòng hai vòng ngưng tụ, liên kết cầu hoặc xoắn no hoặc không no một phần có 5-14 cạnh gắn qua cacbon vòng. Trong carboxyclyl hai vòng xoắn, hai vòng sử dụng chung nguyên tử cacbon đơn chung. Trong carboxyclyl hai vòng ngưng tụ, hai vòng dùng chung hai nguyên tử cacbon chung và liền kề. Trong carboxyclyl hai vòng liên kết cầu, hai vòng dùng chung ba hoặc nhiều nguyên tử cacbon chung, không liền kề. Ví dụ về các nhóm carboxyclyl hai vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở các nhóm carboxyclyl hai vòng xoắn, trong đó hai vòng carboxyclyl dùng chung một nguyên tử chung

(Ví dụ  và), nhóm carboxyclyl hai vòng ngưng tụ trong đó hai vòng carboxyclyl dùng chung hai nguyên tử chung (Ví dụ  và ), và các nhóm carboxyclyl hai vòng liên kết cầu trong đó hai vòng carboxyclyl dùng chung ba hoặc nhiều (như 3, 4, 5 hoặc 6) nguyên tử chung (Ví dụ và ).

"Carboxyclylen hai vòng" là nói đến carboxyclyl hai vòng, như được xác định ở đây, có hai tâm gốc hóa trị một bắt nguồn từ việc loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi hai nguyên tử cacbon giống hoặc khác nhau của carboxyclyl hai vòng gốc. Ví dụ về các nhóm carboxyclylen hai vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm carboxyclylen hai vòng xoắn trong đó hai vòng carboxyclyl dùng chung một nguyên tử chung (Ví dụ  và), các nhóm carboxyclylen hai vòng ngưng tụ trong đó hai vòng carboxyclyl dùng chung hai nguyên tử chung (Ví dụ  và ), và các nhóm carboxyclylen hai vòng liên kết cầu trong đó hai vòng carboxyclyl dùng chung ba hoặc nhiều (như 3, 4, 5 hoặc 6) nguyên tử chung (Ví dụ  và ).

"Carboxyclyloxy" là RO- trong đó R là carboxyclyl, như được định nghĩa ở đây.

"Carboxyclyloxy hai vòng" là RO- trong đó R là carboxyclyl hai vòng, như được định nghĩa ở đây.

"Carboxyclyl", và "vòng cacbon" là nói đến nhóm hydrocarbyl chứa một cấu trúc vòng no hoặc không no một phần, được gắn qua cacbon vòng. Theo các phương

án khác nhau, carboxyclyl là nói đến nhóm C_3-C_{12} xyclic no hoặc không no một phần, ví dụ về các gốc này bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xycloheptyl và xyclooctyl.

"Carboxyclylen" (cũng như "carboxyclen") là nói đến carboxyclyl, như được định nghĩa ở đây, có hai tâm gốc hóa trị một bắt nguồn từ việc loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi hai nguyên tử cacbon giống hoặc khác nhau của carboxyclyl gốc. Ví dụ về carboxyclen bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropylen, xyclobutylen, xyclopentylen và xyclohexylen.

"Carboxyclylalkyl" là nói đến nhóm hydrocarbyl chứa một cấu trúc vòng no hoặc không no một phần gắn với nhóm alkyl, được gắn qua cacbon vòng hoặc alkyl cacbon. Theo các phương án khác nhau, carboxyclylalkyl là nói đến nhóm C_1-C_{12} carboxyclylalkyl no hoặc không no một phần, ví dụ về các gốc này bao gồm xyclopropylalkyl, xyclobutylalkyl, xyclopropyletyl, và xyclopropylpropyl.

"Carboxyclylalkylen" là nói đến carboxyclylalkyl, như được định nghĩa ở đây, có hai tâm gốc hóa trị một bắt nguồn từ việc loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi hai nguyên tử cacbon giống hoặc khác nhau của xycloalkylalkyl gốc. Ví dụ về xycloalkylen bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropylmetylen và xyclopropylmetylen.

"Xycloalkyl" là nói đến nhóm hydrocarbyl chứa một cấu trúc vòng no, được gắn qua cacbon vòng. Theo các phương án khác nhau, xycloalkyl là nói đến nhóm C_3-C_{12} xyclic no, ví dụ về các gốc này bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl.

"Xycloalkoxy" là RO- trong đó R là xycloalkyl, như được định nghĩa ở đây.

"Liên kết trực tiếp" là nói đến liên kết cộng hóa trị giữa hai nguyên tử.

"Halo" hoặc "halogen" là nói đến cloro (-Cl), bromo (-Br), floro (-F) hoặc iodo (-I).

"Haloalkenyl" là nói đến nhóm alkenyl, như được định nghĩa ở đây, được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

"Haloalkoxy" là nói đến alkoxy, như được định nghĩa ở đây, được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

"Haloalkyl" là nói đến nhóm alkyl, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay bằng nguyên tử halogen. Ví dụ về nhóm haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$ và $-CH_2CF_3$.

"Haloalkylen" là nói đến nhóm alkylen, như được định nghĩa ở đây, được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

"Heteroalkyl" là nói đến nhóm alkyl, như được định nghĩa ở đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thay bằng nguyên tử oxy, lưu huỳnh, hoặc nitơ.

"Heteroalkylen" là nói đến nhóm alkylen, như được định nghĩa ở đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thay bằng nguyên tử oxy, lưu huỳnh, hoặc nitơ.

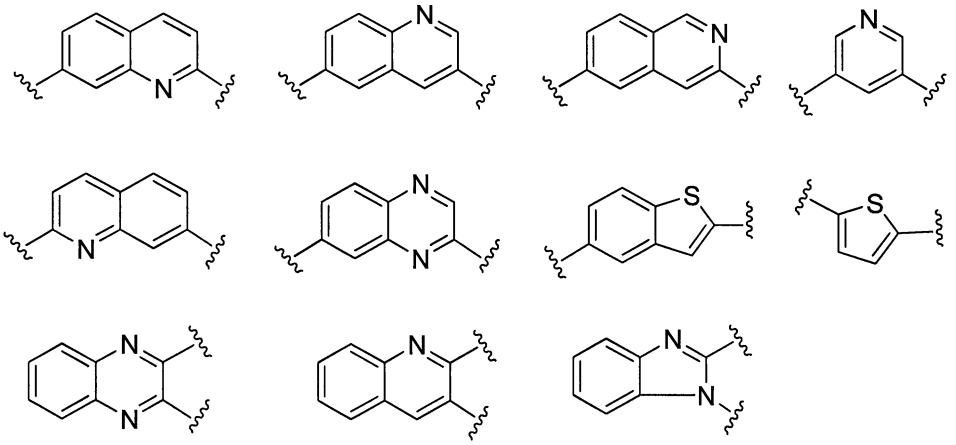
"Heteroalkenyl" là nói đến nhóm alkenyl, như được định nghĩa ở đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thay bằng nguyên tử oxy, lưu huỳnh, hoặc nitơ.

"Heteroalkenylen" là nói đến nhóm heteroalkenyl, như được xác định ở đây, có hai tâm gốc hóa trị một bắt nguồn từ việc loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi hai nguyên tử giống hoặc khác nhau của nhóm heteroalkenyl gốc.

"Heteroaryl" là nói đến vòng thơm đơn 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 vòng đa ngưng tụ có ít nhất một vòng thơm. Ví dụ, heteroaryl bao gồm vòng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng có đến 6 nguyên tử trong mỗi vòng, trong đó ít nhất một vòng là thơm và chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ và lưu huỳnh. Các vòng của hệ vòng đa ngưng tụ có thể được nối với nhau qua liên kết ngưng tụ, liên kết xoắn và liên kết cầu theo nhu cầu về hóa trị. Ví dụ không giới hạn về heteroaryl bao gồm pyridyl, thienyl, furanyl, pyrimidyl, imidazolyl, pyranyl, pyrazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrolyl,

pyridazinyl, pyrazinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, benzothienyl, indolyl, benzothiazolyl, benzooxazolyl, benzimidazolyl, isoindolyl, benzotriazolyl, purinyl, thianaphthenyl và pyrazinyl. Việc gắn kết heteroaryl có thể xảy ra trong vòng thơm, hoặc, nếu heteroaryl là hai vòng hoặc ba vòng và một trong số các vòng là không thơm hoặc không chứa nguyên tử khác loại, do vòng không thơm hoặc vòng không chứa nguyên tử khác loại. "Heteroaryl" còn được hiểu là bao gồm dẫn xuất N-oxit của nitơ bất kỳ chứa heteroaryl.

"Heteroarylen" là nói đến heteroaryl, như được xác định ở đây, có hai tâm gốc hóa trị một bắt nguồn từ việc loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi hai nguyên tử cacbon giống hoặc khác nhau hoặc loại bỏ hydro ra khỏi một nguyên tử cacbon và loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi một nguyên tử nitơ của nhóm heteroaryl gốc. Ví dụ không giới hạn về các nhóm heteroarylen là:



"Heteroxyclyl" là nói đến nhóm chứa 2 đến 14 nguyên tử cacbon vòng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng no hoặc không no một phần và, ngoài các nguyên tử cacbon vòng, 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các nhóm heteroxyclyl hai hoặc ba vòng có thể có sự liên kết vòng ngưng tụ, liên kết cầu, hoặc xoắn. Theo các phương án khác nhau, nhóm dị vòng được gắn với nhóm khác qua cacbon hoặc qua nguyên tử khác loại. Ví dụ về heteroxyclyl bao gồm nhưng không giới hạn ở azetidinyl, oxazolinyl, isoxazolinyl, oxetanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydroisoquinolinyl, 1,4-dioxanyl, pyrolidinyl,

morpholinyl, thiomorpholinyl, dihydrobenzoimidazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, dihydrobenzoxazolyl, dihydrofuranyl, dihydroimidazolyl, dihydroindolyl, dihydroisooxazolyl, dihydroisothiazolyl, dihydrooxadiazolyl, dihydrooxazolyl, dihydropyrazinyl, dihydropyrazolyl, dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, dihydropyrolyl, dihydroquinolinyl, dihydrotetrazolyl, dihydrothiadiazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothienyl, dihydrotriazolyl, dihydroazetidinyl, metylendioxybenzoyl, chromanyl, dihydropyranoquinoxalinyl, tetrahydroquinoxalinyl, tetrahydroquinolinyl, dihydropyranoquinolinyl và tetrahydrothienyl và các N-oxit của chúng. Nhóm heteroxyclyl hai vòng xoắn là nói đến nhóm heteroxyclyl hai vòng, trong đó hai vòng của nhóm heteroxyclyl hai vòng dùng chung một nguyên tử chung. Nhóm heteroxyclyl hai vòng ngưng tụ là nói đến nhóm heteroxyclyl hai vòng, trong đó hai vòng của nhóm heteroxyclyl hai vòng dùng chung hai nguyên tử chung. Nhóm heteroxyclyl hai vòng liên kết cầu là nói đến nhóm heteroxyclyl hai vòng, trong đó hai vòng của nhóm heteroxyclyl hai vòng dùng chung ba hoặc nhiều (như 3, 4, 5 hoặc 6) nguyên tử chung.

"Heteroxyclen" là nói đến heteroxyclyl, như được định nghĩa ở đây, có hai tâm gốc hóa trị một bắt nguồn từ việc loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi hai nguyên tử cacbon giống hoặc khác nhau, thông qua cacbon và nguyên tử khác loại, hoặc thông qua hai nguyên tử khác loại của dị vòng gốc.

"Tiền dược chất" là nói đến hợp chất bất kỳ khi dùng cho hệ sinh học tạo ra chất dược chất, hoặc thành phần hoạt tính, là kết quả của (các) phản ứng hóa học tự phát, (các) phản ứng hóa học có xúc tác enzym, sự quang phân, và/hoặc (các) phản ứng hóa học chuyển hóa. Do đó, tiền dược chất là chất tương tự biến đổi cộng hóa trị hoặc dạng ẩn của hợp chất có hoạt tính điều trị bệnh. Ví dụ không giới hạn về các tiền dược chất bao gồm các nhóm este, các nhóm amoni bậc bốn, các nhóm glycol, và tương tự.

Thuật ngữ "tùy ý được thế" là nói đến nhóm trong đó tất cả các phần tử thế là hydro hoặc trong đó một hoặc nhiều hydro của nhóm đó được thay bằng các phần tử thế không phải hydro; nghĩa là nhóm này là tùy ý được thế hoặc không được thế.

"Nhóm rời chuyển" (Leaving group - LG) là nói đến nhóm chứa hợp chất hoạt tính hướng đến sự chuyển vị hoặc thay thế trong phản ứng hóa học. Ví dụ về sự chuyển vị hoặc thay thế xảy ra bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sự thay thế ưa nhân hai phân tử (S_N2), sự thay thế ưa nhân đơn phân tử (S_N1), sự thay thế ưa nhân thơm (S_NAr), và các liên kết chéo được xúc tác bằng kim loại chuyển tiếp. Ví dụ về các nhóm rời chuyển bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nguyên tử halogen (ví dụ, -Cl, -Br, -I) và sulfonat (ví dụ, mesylat (-OMs), tosylat (-OTs) hoặc triflat (-OTf)). Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng nhận biết được các nhóm rời chuyển hóa học khác nhau và các kế hoạch để hoạt hóa và sẽ xác định được nhóm thích hợp đóng vai trò làm nhóm rời chuyển, dựa trên phản ứng hóa học cụ thể, về mặt chức năng là nhóm này được gắn với, và các chất phản ứng hóa học sử dụng để tác động đến phản ứng chuyển vị hoặc thay thế. Ví dụ không giới hạn, trong một số trường hợp, nguyên tử halogen (ví dụ, –Cl, –Br, hoặc –I) dùng làm nhóm rời chuyển trong phản ứng được xúc tác bởi kim loại chuyển tiếp (ví dụ, sự ghép đôi Suzuki có xúc tác Pd giữa aryl halogenua và axit aryl boronic) và chất phản ứng khác như bazơ.

Chất đồng phân lập thể

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

Thuật ngữ "bất đối" là nói đến các phân tử có đặc điểm ảnh đối xứng qua gương không chồng khít nhau, trong khi thuật ngữ "đối xứng" là nói đến các phân tử có ảnh đối xứng qua gương chồng khít nhau.

"Chất đồng phân" là các hợp chất khác nhau có cùng công thức phân tử. Các chất đồng phân bao gồm chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối quang và chất đồng phân không đối quang.

"Chất đồng phân không đối quang" là chất đồng phân lập thể có ít nhất hai nguyên tử không đối xứng, nhưng chúng không phải là ảnh đối xứng qua gương của nhau.

"Chất đồng phân đối quang" là cặp chất đồng phân lập thể có ảnh đối xứng qua gương không chồng khít nhau. Hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của cặp chất đồng phân đối quang là hỗn hợp "raxemic". Thuật ngữ "(±)" được dùng để chỉ hỗn hợp raxemic thích hợp.

Thuật ngữ "chất đồng phân lập thể" là nói đến các hợp chất có cấu tạo hóa học giống nhau, nhưng khác về sự sắp xếp các nguyên tử hoặc nhóm trong không gian.

Các hợp chất bộc lộ ở đây có thể có các tâm bất đối, ví dụ, các nguyên tử cacbon bất đối. Do đó, các hợp chất này bao gồm các hỗn hợp raxemic của tất cả các chất đồng phân lập thể, bao gồm chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, và chất đồng phân atropi. Ngoài ra, các hợp chất bộc lộ ở đây bao gồm các chất đồng phân quang học được làm giàu hoặc được phân giải ở bất kỳ hoặc tất cả nguyên tử không đối xứng, bất đối. Nói cách khác, các tâm bất đối nêu trong phần mô tả được đề xuất ở dạng chất đồng phân bất đối hoặc hỗn hợp raxemic. Cả hai hỗn hợp raxemic và hỗn hợp đồng phân không đối quang, cũng như các chất đồng phân quang học riêng lẻ được tách hoặc tổng hợp, gần như không chứa các thành phần đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang của chúng, đều nằm trong phạm vi sáng chế. Các hỗn hợp raxemic có thể được tách thành các chất đồng phân gần như tinh khiết quang học, riêng lẻ thông qua các kỹ thuật đã biết như, ví dụ, tách các muối đồng phân không đối quang tạo ra bằng các chất phụ trợ có hoạt tính quang học, ví dụ, axit hoặc bazơ sau đó chuyển hóa trở lại thành chất có hoạt tính quang học. Chất đồng phân quang mong muốn cũng có thể được tổng hợp bằng phản ứng cố định trong không gian, bắt đầu bằng chất đồng phân lập thể thích hợp của nguyên liệu ban đầu mong muốn.

Được hiểu là đối với các hợp chất bộc lộ ở đây khi liên kết được tạo ra theo cách không phải hóa học lập thể (ví dụ, mặt phẳng) thì nguyên tử mà liên kết này gắn vào bao gồm tất cả các khả năng có thể có của hóa học lập thể. Cũng được hiểu là khi liên kết được tạo ra theo cách không phải hóa học lập thể (ví dụ, liên kết nét đậm, liên kết đám rõ nét, liên kết dạng nét đứt hoặc liên kết đám đứt đoạn) thì nguyên tử mà liên kết hóa học lập thể gắn vào có hóa học lập thể như được thể hiện trừ khi có quy định khác. Do đó, theo một phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây có chất đồng phân đối

quang riêng lẻ lớn hơn 50%. Theo phương án khác, hợp chất bộc lộ ở đây có chất đồng phân đối quang riêng lẻ ít nhất là 80%. Theo phương án khác, hợp chất bộc lộ ở đây có chất đồng phân đối quang riêng lẻ ít nhất là 90%. Theo phương án khác, hợp chất bộc lộ ở đây có chất đồng phân đối quang riêng lẻ ít nhất là 98%. Theo phương án khác, hợp chất bộc lộ ở đây có chất đồng phân đối quang riêng lẻ ít nhất là 99%. Theo phương án khác, hợp chất được bộc lộ ở đây có chất đồng phân không đối quang là lớn hơn 50%. Theo phương án khác, hợp chất bộc lộ ở đây có chất đồng phân không đối quang ít nhất là 80%. Theo phương án khác, hợp chất bộc lộ ở đây có chất đồng phân không đối quang ít nhất là 90%. Theo phương án khác, hợp chất bộc lộ ở đây có chất đồng phân không đối quang ít nhất là 98%. Theo phương án khác, hợp chất bộc lộ ở đây có chất đồng phân không đối quang ít nhất là 99%.

Chất hỗ biến

Các hợp chất được mô tả ở đây cũng có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân hỗ biến trong một số trường hợp nhất định. Mặc dù chỉ một cấu trúc cộng hưởng chuyển vị có thể được mô tả, nhưng tất cả các dạng này được dự định nằm trong phạm vi sáng chế. Ví dụ, chất hỗ biến en-amin có thể tồn tại đối với các hệ purin, pyrimidin, imidazol, guanidin, amidin, và hệ tetrazol và tất cả các dạng hỗ biến có thể có của chúng là nằm trong phạm vi sáng chế.

Chất đồng vị

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng hiểu là sáng chế này còn bao gồm hợp chất bất kỳ được bảo hộ mà có thể được làm giàu ở nguyên tử bất kỳ hoặc tất cả các nguyên tử nêu trên theo tỷ lệ đồng vị có trong tự nhiên với một hoặc nhiều chất đồng vị như, nhưng không giới hạn ở, đơteri (^2H hoặc D). Theo ví dụ không giới hạn, nhóm $-CH_3$ có thể được thay bằng $-CD_3$.

Các giá trị cụ thể được nêu dưới đây cho các gốc, các phần tử thế, và các khoảng chỉ để minh họa; chúng không làm loại trừ các giá trị được xác định khác hoặc khác giá trị khác trong các khoảng xác định đối với các gốc và các phần tử thế.

Nhóm bảo vệ

Theo một số phương án nhất định, nhóm bảo vệ bao gồm các gốc tiền thuốc và nhóm bảo vệ hóa học. Nhóm bảo vệ có thể được thể hiện bởi chữ viết tắt "PG."

"Nhóm bảo vệ" (Protecting group - "PG") đề cập đến gốc chứa hợp chất che giấu hoặc làm thay đổi các đặc điểm nhóm chức hoặc các đặc điểm của hợp chất ở dạng toàn phần. Các nhóm bảo vệ hóa học và các chiến lược để bảo vệ/khử bảo vệ đã được biết đến trong tình trạng kỹ thuật. Xem ví dụ, tài liệu của Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th edition; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, 2007. Cũng xem tài liệu Kocienski, P.J. Protecting Groups, 3rd edition; Georg Thieme Verlag Stuttgart: New York, 2005, đặc biệt là Chương 1, Nhóm bảo vệ: Khái quát, các trang 1-48, Chương 2, Các nhóm bảo vệ carbonyl, các trang 49-118, Chương 3, Các nhóm bảo vệ diol, các trang 119-186, Chương 4, Nhóm bảo vệ hydroxyl, các trang 187-364, Chương 5, Nhóm bảo vệ thiol, các trang 365-392. Nhóm bảo vệ thường dùng để che khả năng phản ứng của các nhóm chức nhất định, hỗ trợ hiệu quả các phản ứng hóa học mong muốn, ví dụ, tạo ra và phá vỡ các liên kết hóa học theo thứ tự và có kế hoạch.

Việc bảo vệ các nhóm chức của hợp chất làm thay đổi các đặc điểm vật lý khác bên cạnh khả năng phản ứng của nhóm chức được bảo vệ, như tính có cực, tính thu hút bởi chất mỡ (tính kỵ nước), và các đặc điểm khác mà có thể được đo bằng các công cụ phân tích thông thường. Các chất trung gian được bảo vệ về mặt hóa học tự chúng có thể hoạt động hoặc không hoạt động về mặt sinh học.

Theo một số phương án nhất định, nhóm bảo vệ tùy ý được dùng để ngăn các phản ứng phụ với nhóm được bảo vệ trong quá trình tổng hợp. Việc lựa chọn các nhóm thích hợp để bảo vệ, khi thực hiện phản ứng, và bản chất của nhóm bảo vệ hóa học "PG" phụ thuộc vào bản chất hóa học của phản ứng để được bảo vệ chống lại (ví dụ, điều kiện axit, bazơ, oxy hóa, khử hoặc các điều kiện khác) và hướng tổng hợp dự định. Các PG không cần, và thường không, giống nhau nếu hợp chất được thế bằng nhiều PG. Nói chung, PG sẽ được sử dụng để bảo vệ các nhóm chức như nhóm carboxyl, hydroxyl, thio, hoặc amino và do đó ngăn ngừa các phản ứng phụ hoặc mặt khác tạo điều kiện thuận lợi cho hiệu quả tổng hợp. Thứ tự của việc khử bảo vệ để thu

các nhóm khử bảo vệ bảo phụ thuộc vào hướng tổng hợp dự tính và các điều kiện phản ứng gặp phải, và có thể xảy ra theo thứ tự bất kỳ được xác định bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng.

Muối và hydrat

Ví dụ về các muối dược dụng của các hợp chất được mô tả ở đây bao gồm các muối lấy 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 axit carboxylic hữu cơ như axit axetic, axit benzoic, axit lactic, axit fumaric, axit tartaric, axit maleic, axit malonic, axit malic, axit isethionic, axit lactobionic và axit sucxinic; 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 phosphoric và axit sulfamic. Các muối dược dụng chứa hợp chất của nhóm hydroxy bao gồm anion của hợp chất này kết hợp với cation thích hợp như Na^+ và NX_4^+ (trong đó mỗi X độc lập được chọn từ H hoặc nhóm C_1–C_4 alkyl).

Đối với việc sử dụng để điều trị, các muối của thành phần hoạt tính của các hợp chất được mô tả ở đây thường là dược dụng, nghĩa là, chúng sẽ là các muối có nguồn gốc từ axit hoặc bazơ khả dụng về mặt sinh lý. Tuy nhiên, các muối của axit hoặc bazơ mà không dược dụng cũng có thể được sử dụng, ví dụ, trong việc điều chế hoặc tinh chế hợp chất có công thức I, II, III hoặc IV, (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh) hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc hợp chất khác được bộc lộ ở đây. Tất cả các muối, dù được hay không được bắt nguồn từ axit hoặc bazơ khả dụng về mặt sinh lý, đều nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Các muối kim loại thường được điều chế bằng cách cho hydroxit kim loại phản ứng với hợp chất được bộc lộ ở đây. Ví dụ về muối kim loại được điều chế theo cách này là các muối chứa Li^+, Na^+, và K^+. Muối kim loại tan ít có thể được kết tủa trong dung dịch chứa muối tan nhiều bằng cách thêm hợp chất kim loại thích hợp.

Ngoài ra, các muối có thể được tạo ra từ việc bổ sung axit của một số axit hữu cơ và vô cơ nhất định, ví dụ, HCl, HBr, H_2SO_4, H_3PO_4 hoặc axit sulfonic hữu cơ, vào tâm bazơ, như các amin. Cuối cùng, được hiểu là các chế phẩm ở đây chứa các hợp chất được bộc lộ ở đây ở dạng không ion hóa, cũng như dạng ion lưỡng tính của chúng, và hỗn hợp chứa lượng tỷ lượng nước ở dạng hydrat.

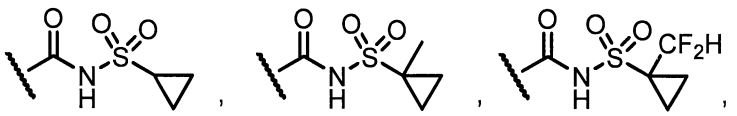
Các phương án

Theo một số phương án nhất định, A là -C(O)-, arylen có 6-10 cạnh, hoặc nhóm heteroarylen có 5-6 cạnh, trong đó arylen hoặc heteroarylen này tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm halogen hoặc haloalkyl. Theo một số phương án, A là -C(O)-.

Theo một số phương án nhất định, M là -O- hoặc liên kết. Theo một số phương án, M là -O-.

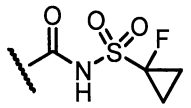
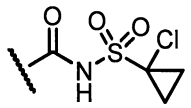
Theo một số phương án nhất định, G là $-CO_2H$ hoặc $-CONHSO_2Z^2$. Theo một số phương án, G là $-CONHSO_2Z^2$. Theo một số phương án, G là $-CONHSO_2Z^2$ và Z^2 là xyclopropyl tùy ý được thế bằng metyl.

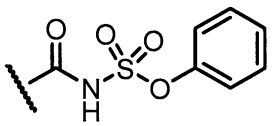
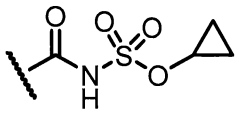
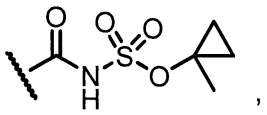
Theo một số phương án nhất định, G là:

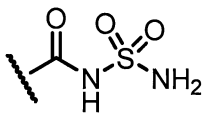
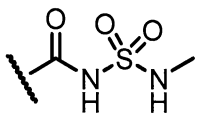
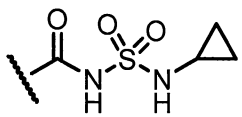

,

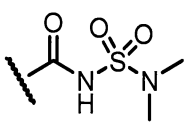
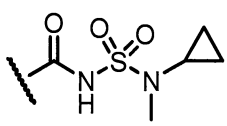
,

,

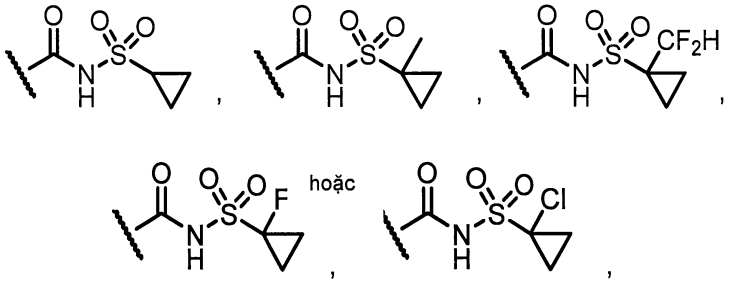

,

,


,

,

,

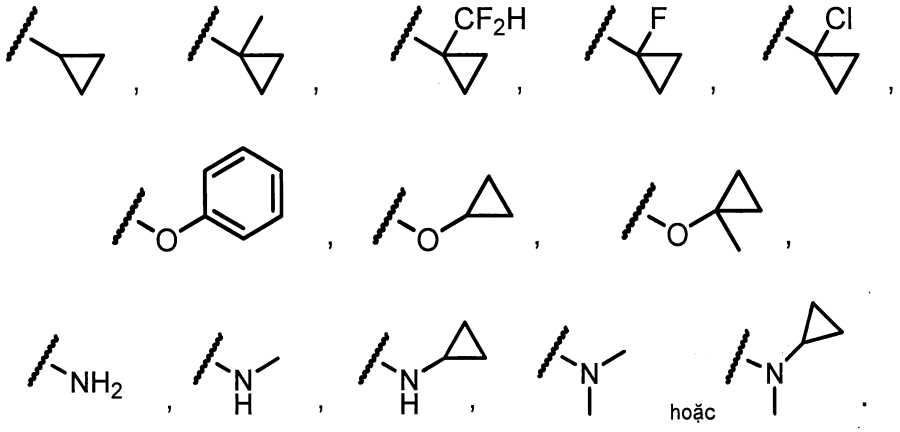

,

,

,


hoặc

.

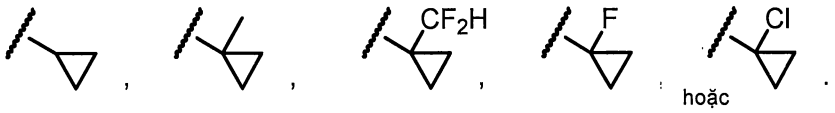
Theo một số phương án, G là:



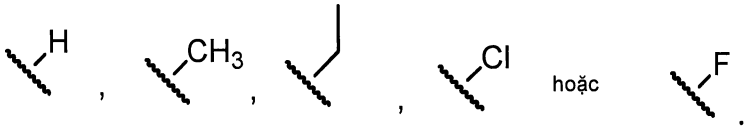
Theo một số phương án nhất định, Z^2 là:

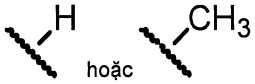


Theo một số phương án nhất định, Z^2 là:



Theo một số phương án nhất định, Z^{2a} là hydro, halogen hoặc metyl. Theo một số phương án, Z^{2a} là:



Theo các phương án khác, Z^{2a} là  (nghĩa là, hydro hoặc metyl).

Theo các phương án khác, Z^{2a} là .

Theo các phương án khác nữa, Z^{2a} là (nghĩa là, metyl).

Theo một số phương án nhất định, một trong số R^3, R^4, và R^5 là Z^1 và hai nhóm còn lại là H. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3, R^4 và R^5 là H.

Theo một số phương án nhất định , X là -OC(O)-, -O-, hoặc liên kết trực tiếp. Theo một số phương án, X là -O-.

Theo một số phương án nhất định, X là -OC(O)-, -O-, hoặc liên kết trực tiếp. Theo một số phương án nhất định khác, X là -O-.

Theo một số phương án nhất định, Ⓣ là C_3-C_6 carboxyclylen được gắn với L và với phần còn lại của hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như IVa-IVh) qua hai cacbon liền kề, trong đó C_3-C_5 carboxyclylen này tùy ý được thế bằng C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_3 haloalkyl.

Theo một số phương án nhất định, Ⓣ là C_3-C_6 carboxyclylen được gắn với L và với phần còn lại của hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh) qua hai cacbon liền kề, trong đó C_3-C_5 carboxyclylen tùy ý được thế bằng metyl, etyl hoặc triflometyl. Theo một số phương án, Ⓣ là C_3-C_6 carboxyclylen được gắn với L và với phần còn lại của hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh) qua hai cacbon liền kề.

Theo một số phương án nhất định, Ⓣ là C_3-C_6 xycloalkyl được gắn với L và với phần còn lại của hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh) qua hai cacbon liền kề, trong đó C_3-C_5 xycloalkyl tùy ý được thế bằng metyl, etyl hoặc triflometyl. Theo một số phương án, Ⓣ là C_3-C_6 xycloalkyl được gắn với L và với phần còn lại của hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh) qua hai cacbon liền kề.

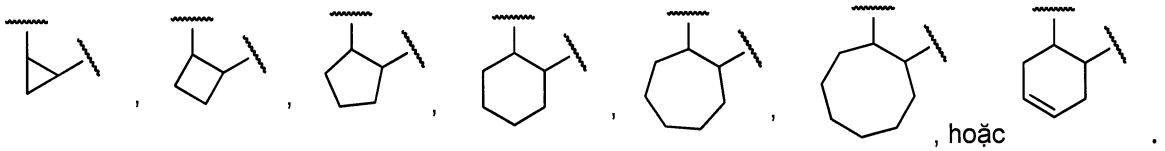
Theo một số phương án nhất định, Ⓣ là xyclopropyl tùy ý được thế bằng metyl hoặc triflometyl.

Theo một số phương án nhất định, Ⓣ là C_6-C_8 carboxyclylen hai vòng liên kết cầu hoặc C_6-C_8 carboxyclylen ngưng tụ cầu được gắn với L và với phần còn lại của hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh) qua hai cacbon liền kề.

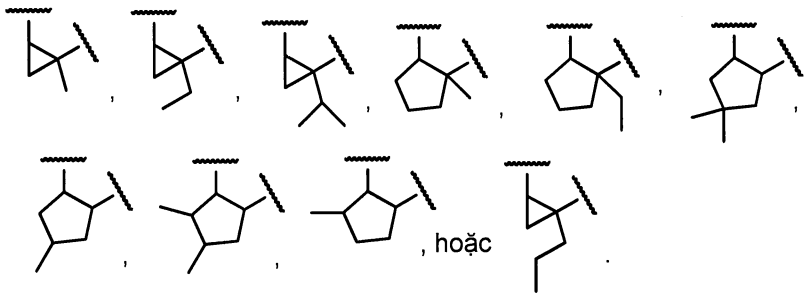
Theo một số phương án nhất định, Ⓣ là C_6-C_8 xycloalkyl hai vòng liên kết cầu hoặc C_6-C_8 xycloalkyl ngưng tụ cầu được gắn với L và với phần còn lại của hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh) qua hai cacbon liền kề.

Theo một số phương án, Ⓣ là T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, hoặc T^{12}. Theo một số phương án nhất định, Ⓣ là T^1, T^2, T^3, T^4, T^9, T^{10}, T^{11} hoặc T^{14}. Theo một số phương án, Ⓣ là T^1, T^2, hoặc T^3, tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1 là giống hoặc khác nhau.

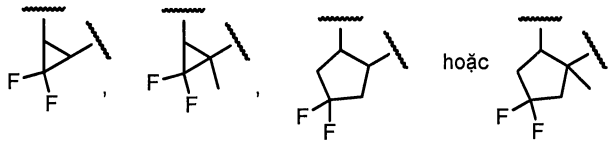
Theo một số phương án, T^1 là



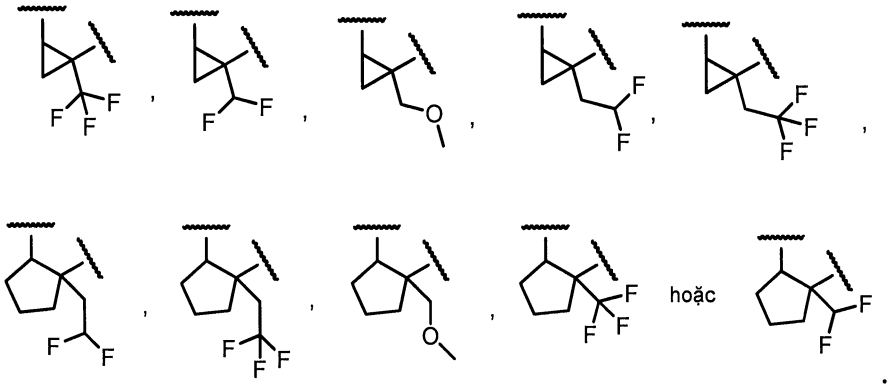
Theo một số phương án, T^2 là



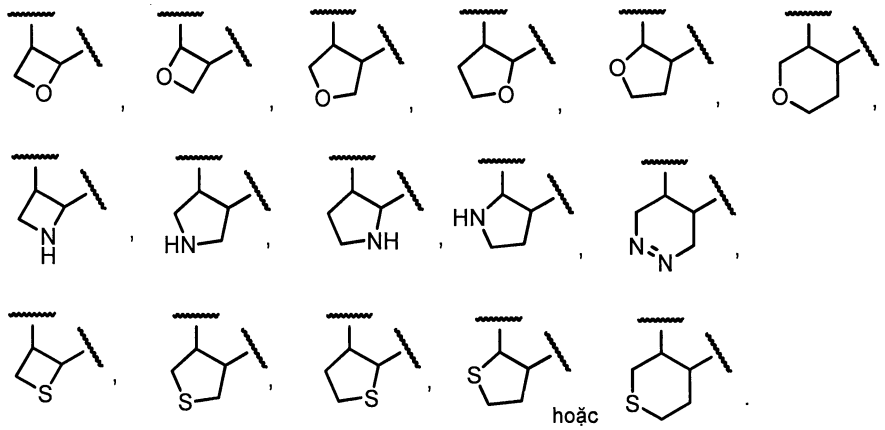
Theo một số phương án, T^3 là



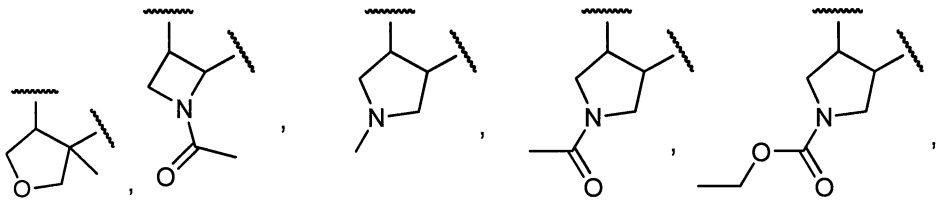
Theo một số phương án, T^4 là

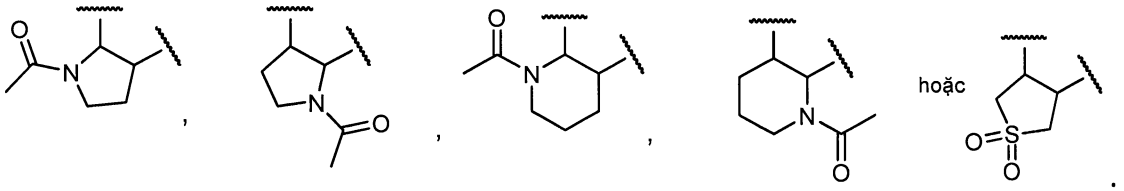


Theo một số phương án, T^5 là

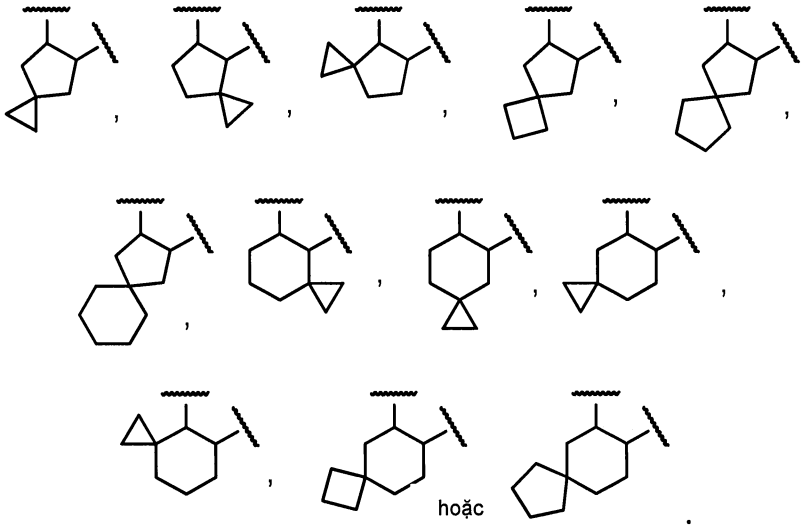


Theo một số phương án, T^8 là

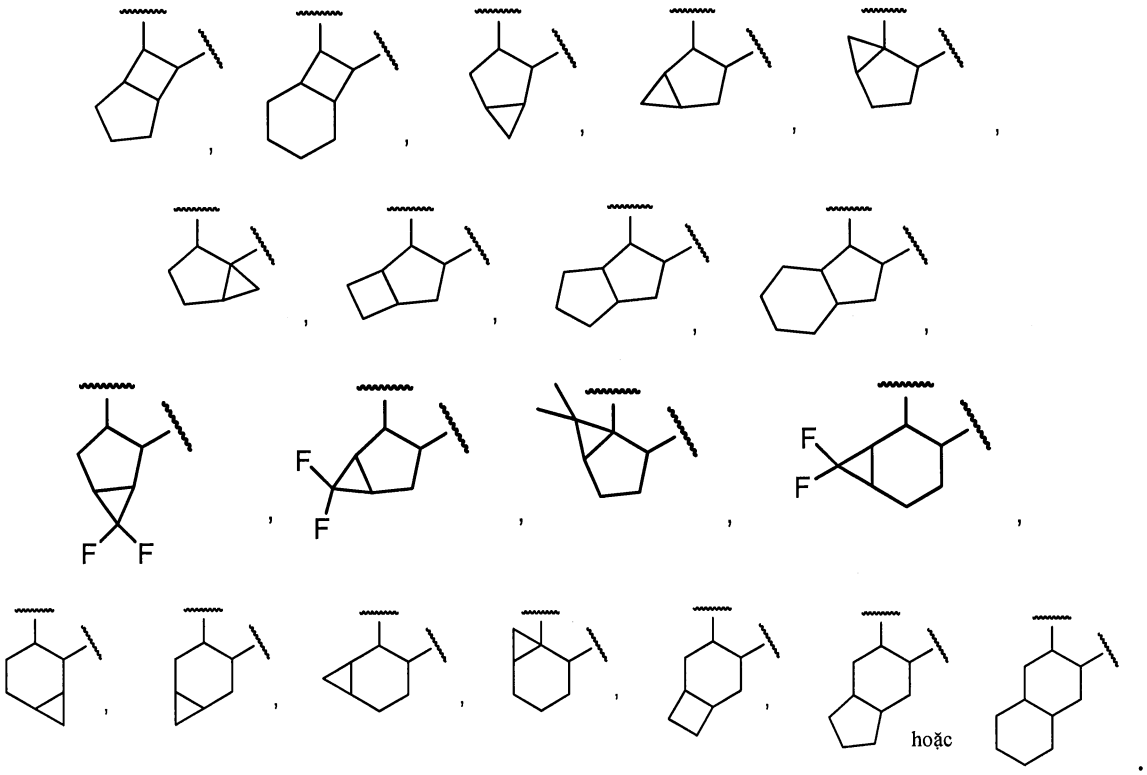




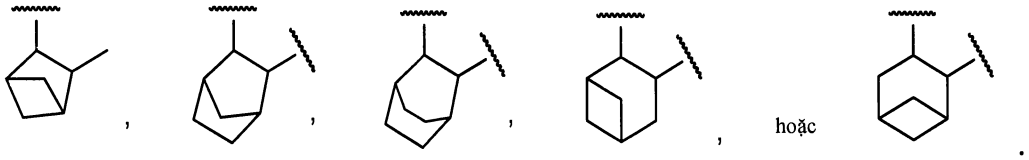
Theo một số phương án, T^9 là



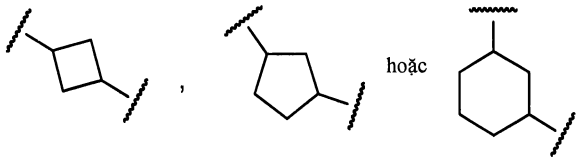
Theo một số phương án, T^{10} là



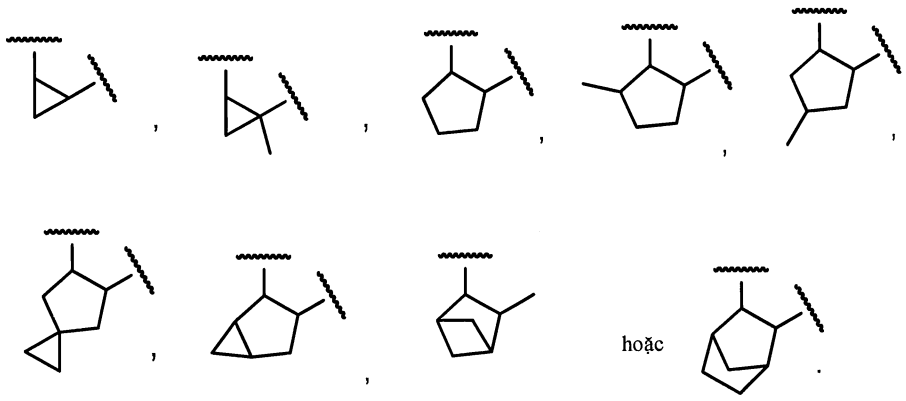
Theo một số phương án, T^{11} là



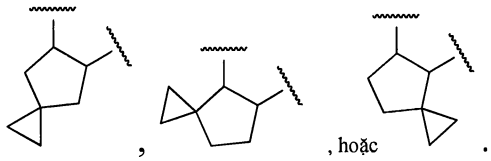
Theo một số phương án, T^{12} là



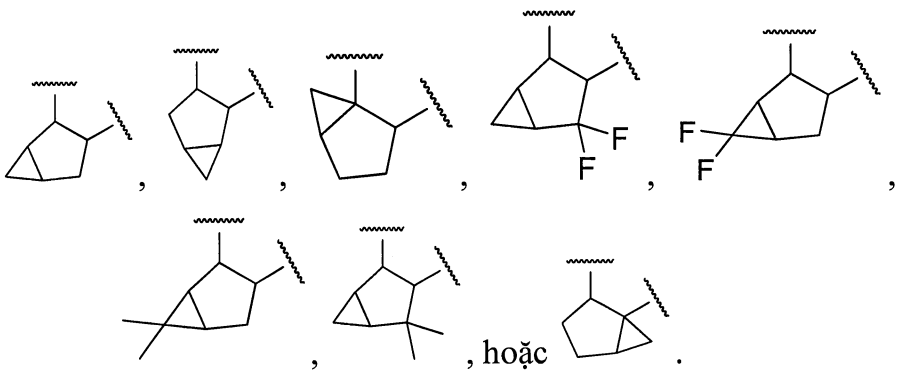
Theo các phương án khác, Ⓣ là



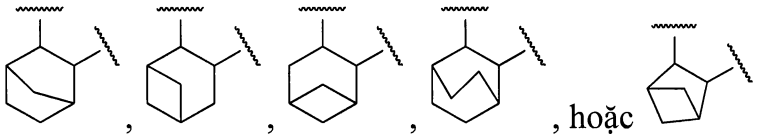
Theo một số phương án nhất định, T^1 là:



Theo một số phương án nhất định, T^2 là:

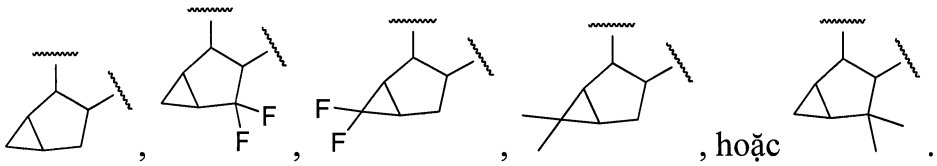


Theo một số phương án nhất định, T^3 là:

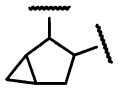


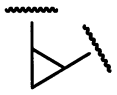
Theo một số phương án nhất định, Ⓣ là T^2, tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^1, là giống hoặc khác nhau.

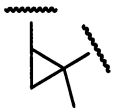
Theo một số phương án nhất định, T^2 là:

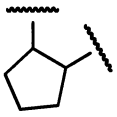


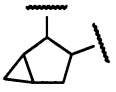
Theo một số phương án nhất định, Ⓣ là

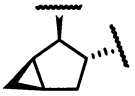


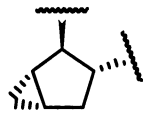
Theo các phương án khác, Ⓣ là  .

Theo các phương án khác, Ⓣ là  .

Theo các phương án khác, Ⓣ là  .

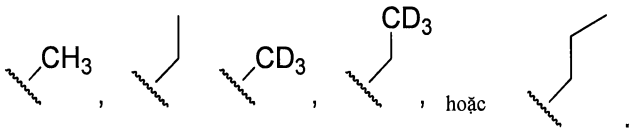
Theo một số phương án nhất định, T^2 là:  .

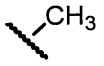
Theo một số phương án nhất định, T^2 là:  .

Theo một số phương án nhất định, T^2 là:  (chất đồng phân lập thể của bixyclo[3.1.0]hexanylen).

Theo một số phương án nhất định, J là J^1, J^4, J^5 hoặc J^8. Theo các phương án khác, J là J^4. Theo một số phương án nhất định, J là J^5.

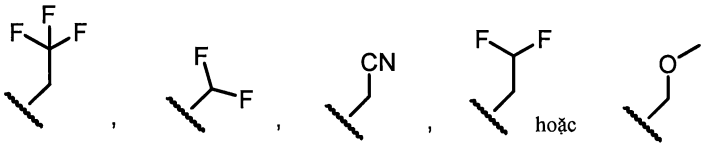
Theo các phương án khác, J^4 là



Theo các phương án khác, J là  .

Theo các phương án khác, J là .

Theo các phương án khác, J^5 là



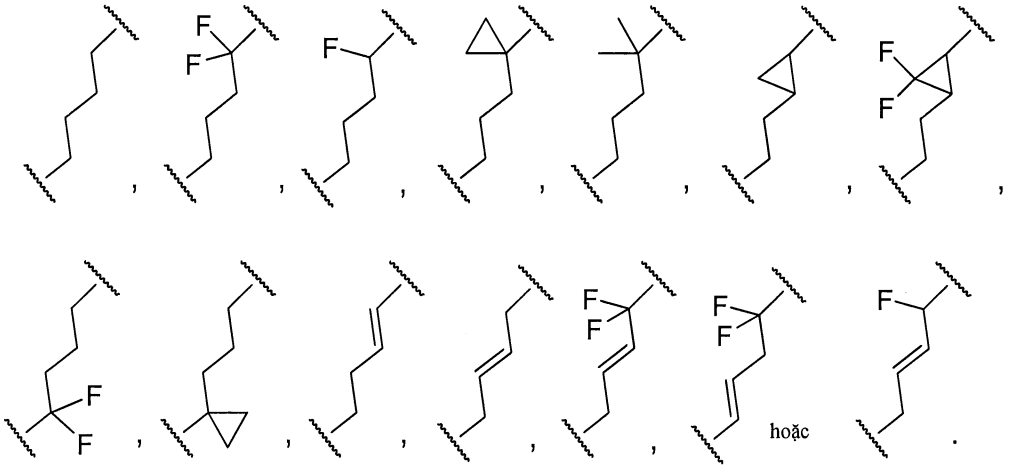
Theo một số phương án nhất định, J là C_1-C_3 alkyl. Theo một số phương án nhất định, J là metyl hoặc etyl. Theo các phương án khác nữa, J là $–CH_2$-CH_3.

Theo một số phương án, L là L^1, L^2, L^3, L^4, L^5, L^6, L^7, L^8 hoặc L^9. Theo một phương án, L là L^1, L^2, L^3, L^4, L^5 hoặc L^6. Theo một số phương án nhất định, L là L^1 hoặc L^2.

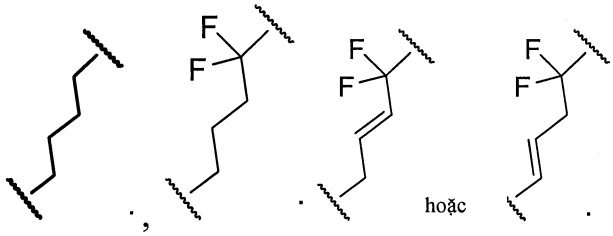
Theo một số phương án, L là C_3-C_6 alkylen, được thế bằng 1-4 halogen.

Theo một số phương án, L là C_5 alkylen, được thế bằng hai halogen. Theo một số phương án, các halogen của L chỉ là flo.

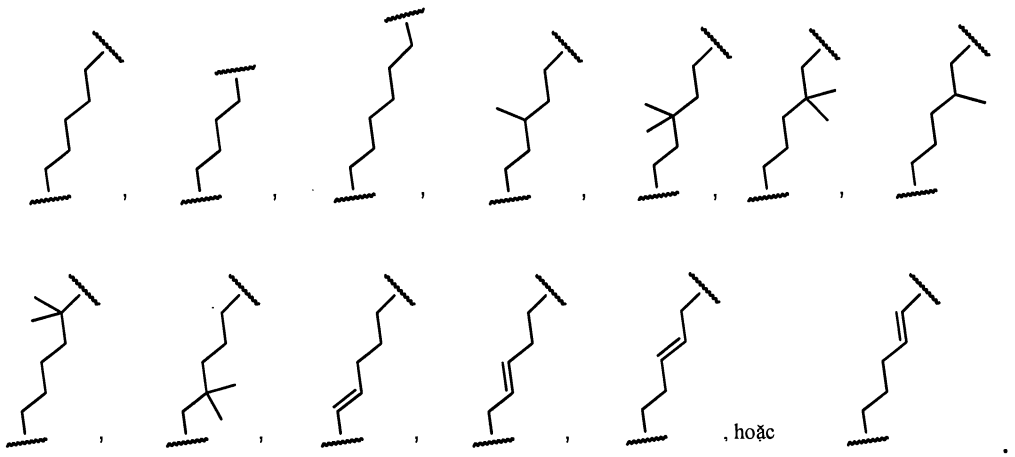
Theo một số phương án nhất định, L là:



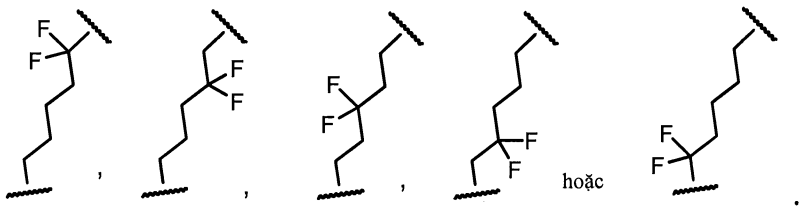
Theo một số phương án nhất định khác, L là



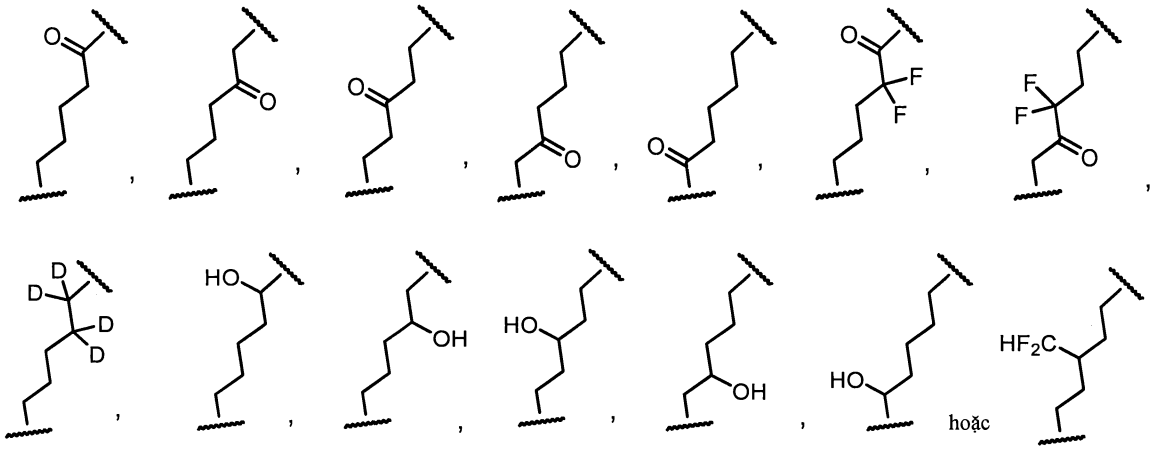
Theo một số phương án, L^1 là:



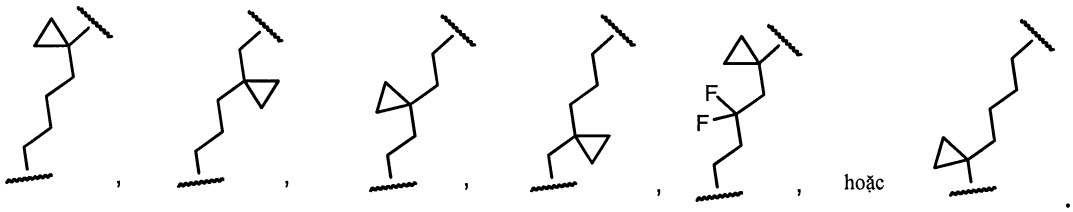
Theo một số phương án, L^2 là:



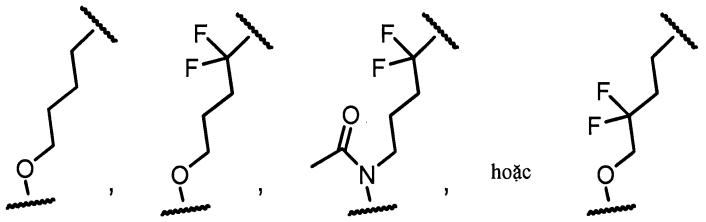
Theo một số phương án, L^3 là



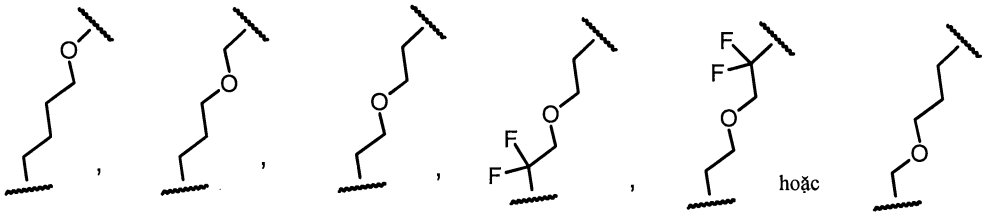
Theo một số phương án, L^4 là



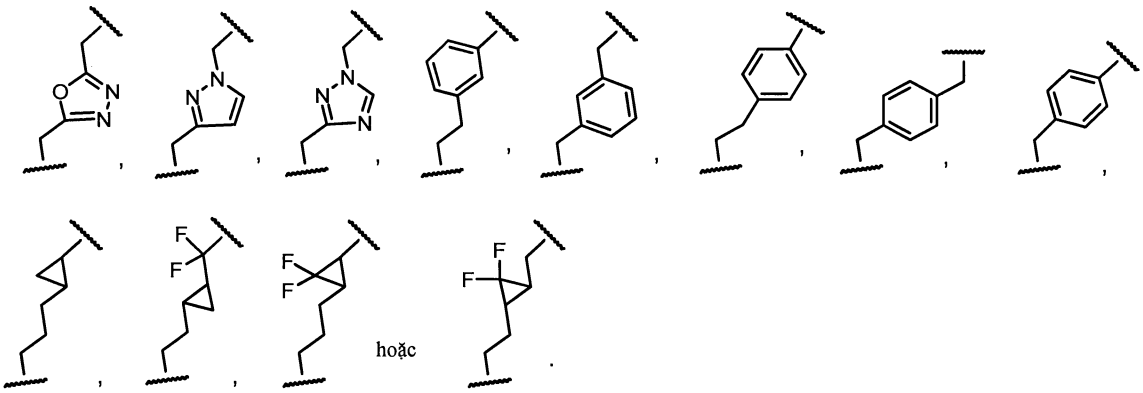
Theo một số phương án, L^5 là



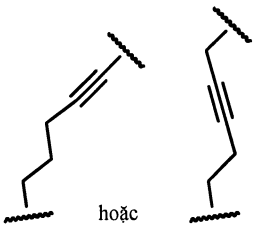
Theo một số phương án, L^6 là



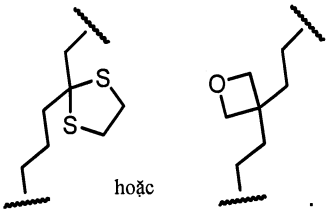
Theo một số phương án, L^7 là



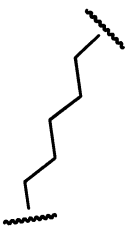
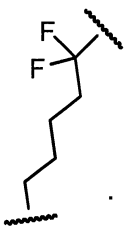
Theo một số phương án, L^8 là

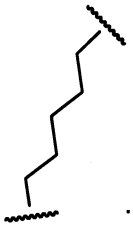


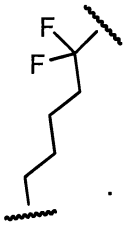
Theo một số phương án, L^9 là

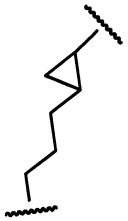


Theo các phương án khác, L là

Theo các phương án khác, L là  hoặc 

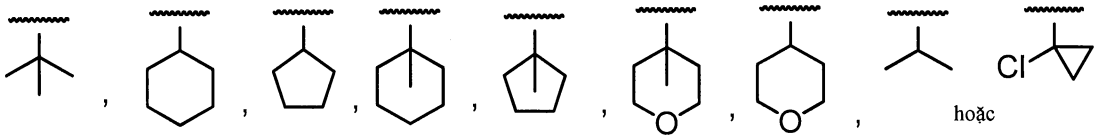
Theo các phương án khác, L là  .

Theo các phương án khác nữa, L là  .

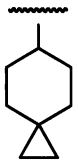
Theo các phương án khác, L là  .

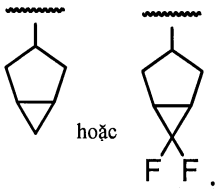
Theo một số phương án, Q là Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5 hoặc Q^7

Theo một số phương án, Q^1 là

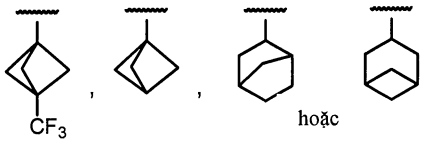


.

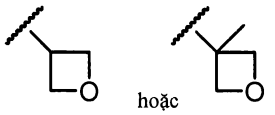
Theo một số phương án, Q^2 là  .

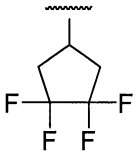
Theo một số phương án, Q^3 là 

.

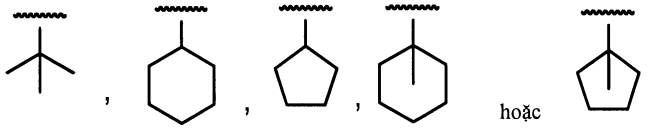
Theo một số phương án, Q^4 là 

.

Theo một số phương án, Q^5 là  hoặc .

Theo một số phương án, Q^7 là  .

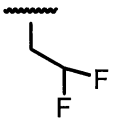
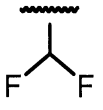
Theo các phương án khác, Q là

 .

Theo một số phương án nhất định, Q là Q^1. Theo một số phương án nhất định khác, Q là C_1-C_4 alkyl hoặc C3-6 carboxyclyl. Theo các phương án khác, Q là (nghĩa là, t-butyl). Theo một số phương án, Q là t-butyl hoặc C_5-C_6 xycloalkyl.

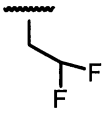
Theo một số phương án nhất định, E là E^1, E^2, E^3, hoặc E^4. Theo một số phương án nhất định, E là E^3.

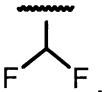
Theo một số phương án nhất định, E là C_1-C_3 alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nguyên tử halogen. Theo một số phương án nhất định, E là diflometyl.

Theo một số phương án nhất định khác, E là  hoặc  .

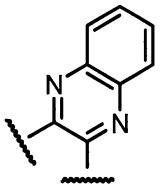
Theo một số phương án, E là .

Theo các phương án khác, E là .

Theo các phương án khác, E là  .

Theo các phương án khác, E là  .

Theo một số phương án nhất định, Ⓤ là heteroaryl hai vòng, tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm W là giống hoặc khác nhau.

Theo một số phương án nhất định khác, Ⓤ là  tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm W, là giống hoặc khác nhau.

Theo một số phương án nhất định, Ⓤ được thế bằng một nhóm W.

Theo một số phương án, Ⓤ là U^1, U^3, U^4, U^5 hoặc U^6, trong đó mỗi U^1, U^3, U^4, U^5 hoặc U^6 tùy ý được thế bằng 1-3 W ở vị trí có thể được thế bất kỳ, và mỗi W độc lập là W^1, W^2, W^3, W^4, W^5, W^6 hoặc W^7.

Theo một số phương án nhất định, W^1 là oxo, halogen, $-OR^6$, C_1-C_6 alkyl, -CN, $-CF_3$, $-SR^6$, $-C(O)_2R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-SO_2(C_1$-C_6 alkyl), $-S(O)(C_1$-C_6 alkyl), C_3-C_8 carboxyclyl, C_3-C_8 xycloalkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, $-N(R^6)_2$, $-NR^6(C_1$-C_6 alkyl)$O(C_1$-C_6 alkyl), halo(C_1-C_6 alkoxy), $-NR^6SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-NHCOOR^6$, $-NHCONHR^6$, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh hoặc -O(heteroxyclyl có 4-10 cạnh), trong đó W^1 alkyl, carboxyclyl, xycloalkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1c}.

Theo một số phương án nhất định, mỗi R^6 độc lập là H, C_6-C_{10} aryl hoặc C_1-C_6 alkyl, trong đó aryl hoặc alkyl này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ các nguyên tử halogen, C_1-C_6 alkyl, C_6-C_{10} aryl, C_3-C_8 carboxyclyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, halo(C_1-C_6 alkoxy), -OH, $-O(C_1$-C_6 alkyl), -SH, $-S(C_1$-C_6 alkyl), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alkyl), $-N(C_1$-C_6 alkyl)$_2$, $-C(O)(C_1$-

C_6 alkyl), $-SO_2N(C_1-C_6$ alkyl$)_2$, $-NHCOO(C_1-C_6$ alkyl), $-NHCO(C_1-C_6$ alkyl), $-NHCONH(C_1-C_6$ alkyl), $-CO_2(C_1-C_6$ alkyl), hoặc $-C(O)N(C_1-C_6$ alkyl$)_2$.

Theo một số phương án nhất định, W^2 là C_1-C_6 alkoxy được thế bằng heteroaryl có 5-14 cạnh hoặc C_6-C_{10} aryl; trong đó heteroaryl hoặc aryl này được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1c}.

Theo một số phương án nhất định, W^3 là nhóm C_2-C_8 alkynyl được thế bằng C_6-C_{10} aryl, C_3-C_8 carboxyclyl, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, heteroxyclyl có 4-10 cạnh, hoặc nhóm heteroaryl có 5-14 cạnh; trong đó aryl, carboxyclyl, alkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1c}.

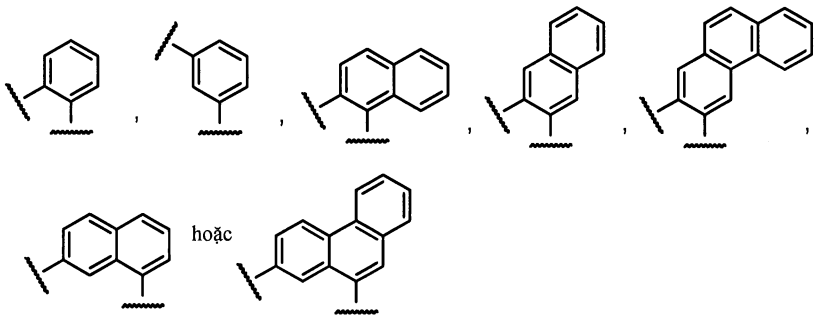
Theo một số phương án, W^4 là $-SF_5$.

Theo một số phương án, W^5 là $-O(C_2-C_6$ alkyl$)OR^{22}$ trong đó R^{22} là C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5-14 cạnh hoặc nhóm heteroxyclyl có 4-10 cạnh tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm Z^{1c}.

Theo một số phương án nhất định, W là hydro, $-O(C_1-C_3)$alkyl, halogen hoặc xyano.

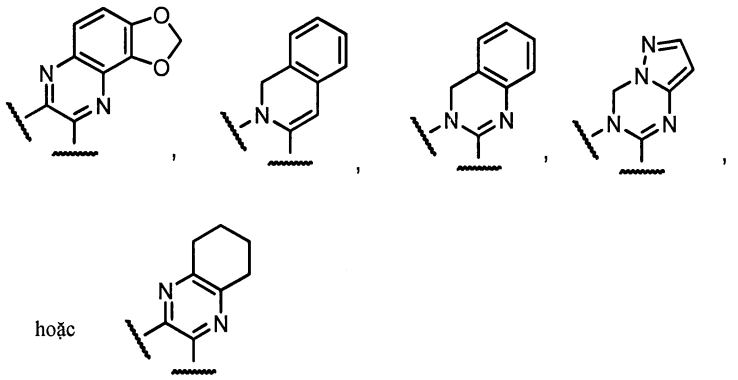
Theo một số phương án nhất định, W là metoxy.

Theo một số phương án, U^1 là



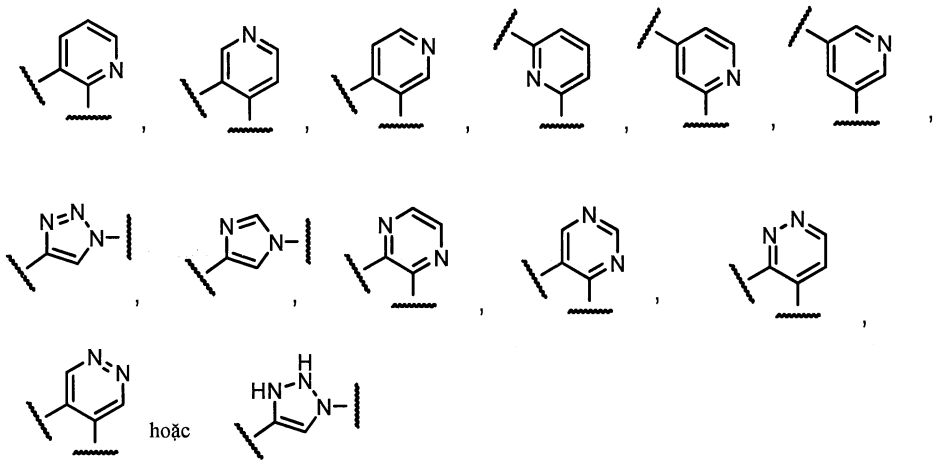
trong đó mỗi U^1 tùy ý được thế bằng 1-2 nhóm Z^1.

Theo một số phương án, U^3 là



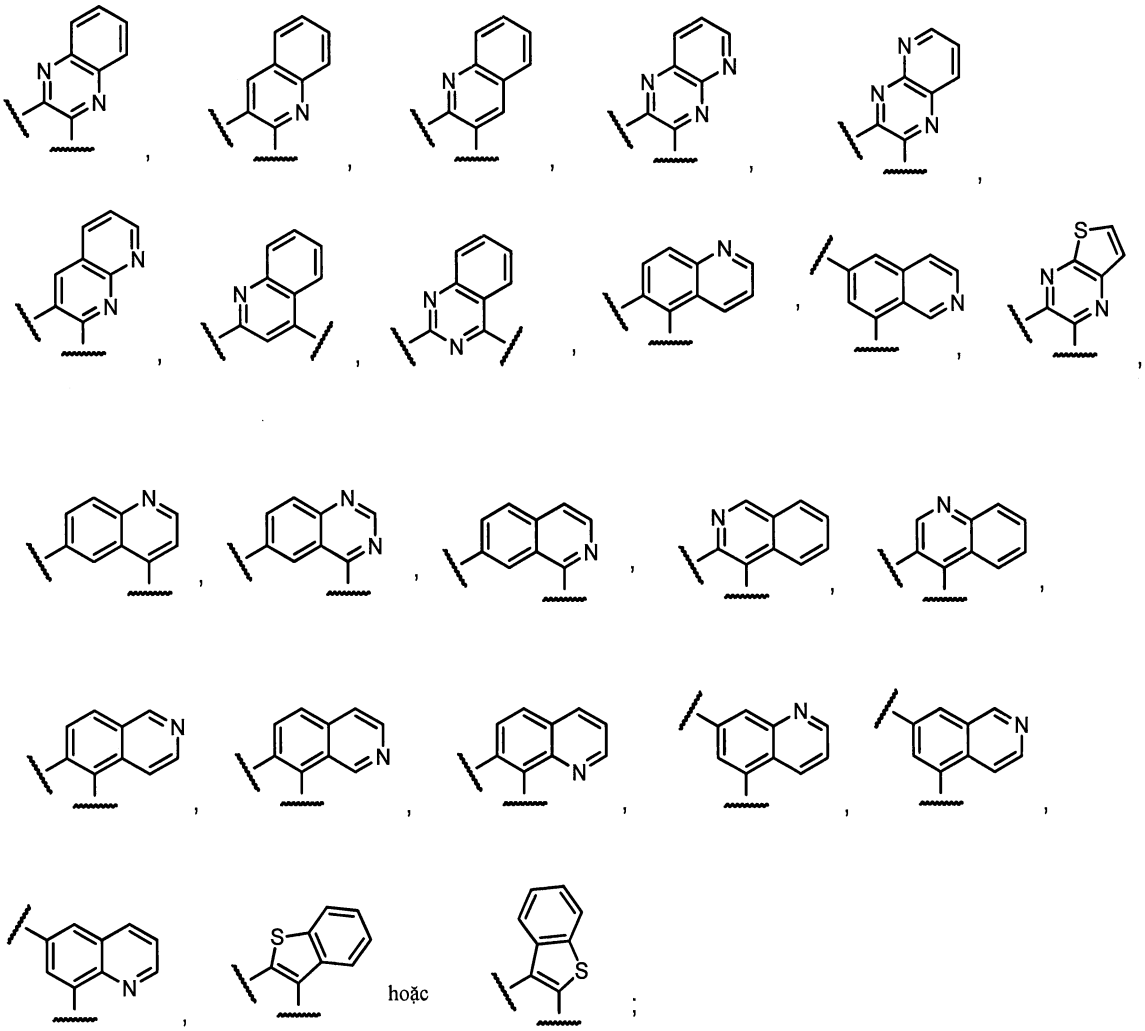
trong đó mỗi U^3 tùy ý được thế bằng 1-2 nhóm Z^1.

Theo một số phương án, U^4 là



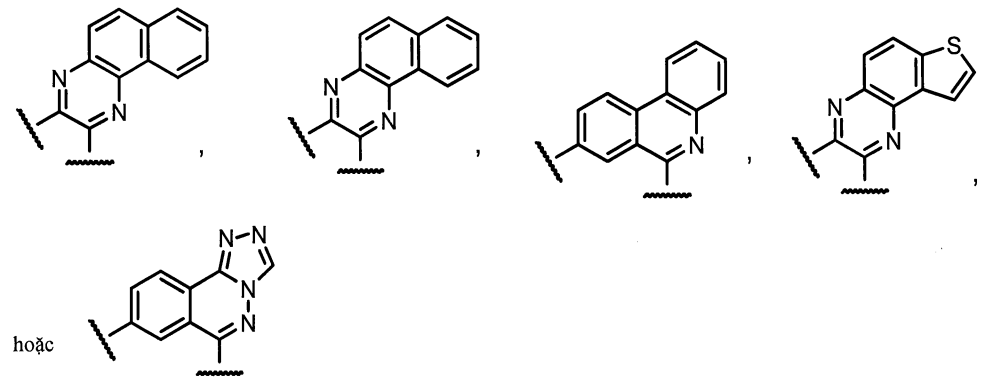
trong đó mỗi U^4 tùy ý được thế bằng 1-2 nhóm Z^1.

Theo một số phương án, U^5 là



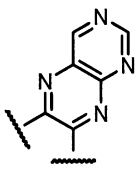
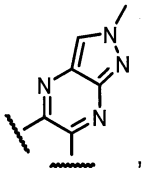
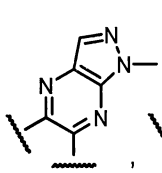
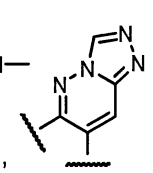
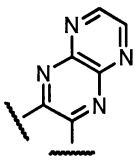
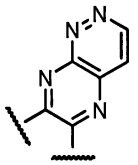
trong đó mỗi U^5 tùy ý được thế bằng 1-2 nhóm Z^1.

Theo một số phương án, U^6 là



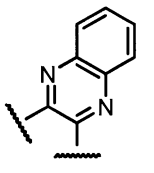
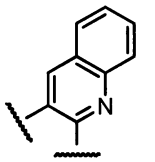
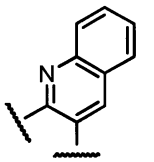
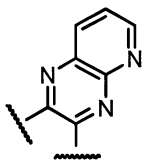
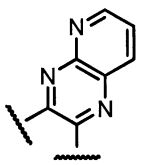
trong đó mỗi U^6 tùy ý được thế bằng 1-2 nhóm Z^1.

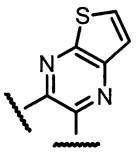
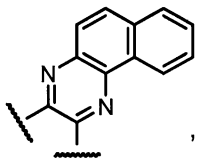
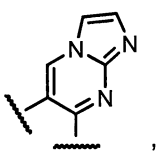
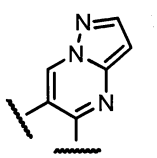
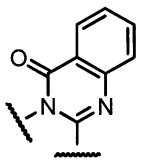
Theo một số phương án, U^7 là

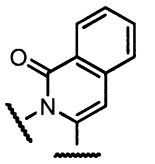
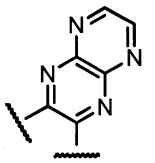
 ,  ,  ,  ,  hoặc  ;

trong đó mỗi U^7 tùy ý được thế bằng 1-2 nhóm Z^1.

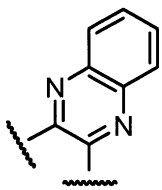
Theo các phương án khác, Ⓤ tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm W ở vị trí có thể được thế bất kỳ, và mỗi nhóm W độc lập là W^1, W^2, W^3, W^4, W^5, W^6 hoặc W^7 trong đó Ⓤ là

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

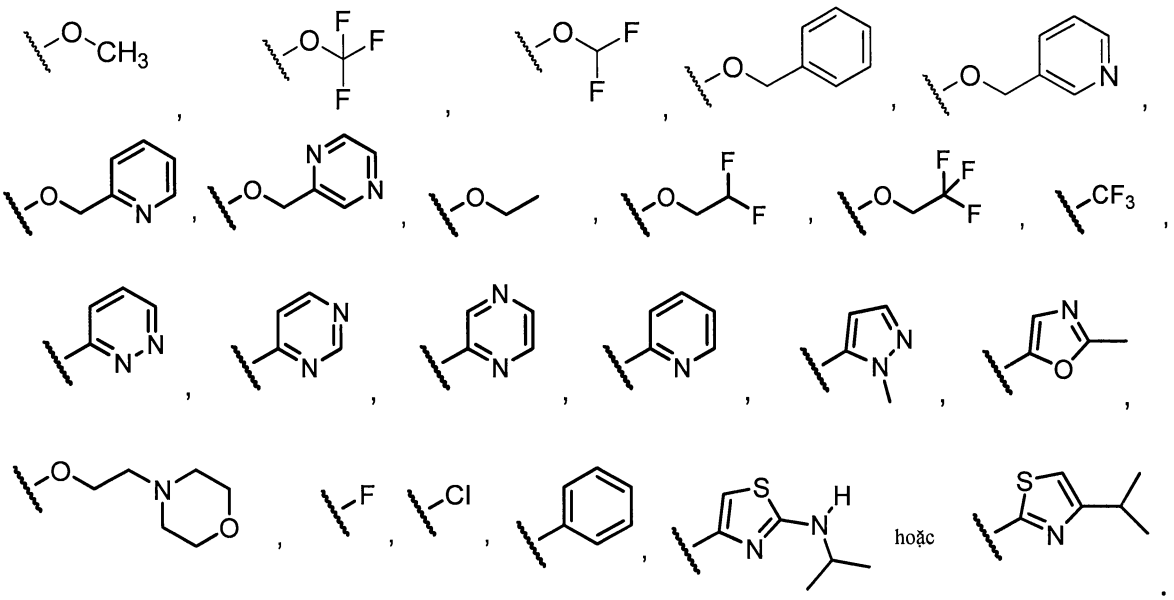
 , hoặc  .

Theo các phương án khác, Ⓤ tùy ý được thế bằng một W ở vị trí có thể được thế bất kỳ, và mỗi nhóm W độc lập là W^1, W^2, W^3, W^4, W^5, W^6 hoặc W^7 trong đó Ⓤ là

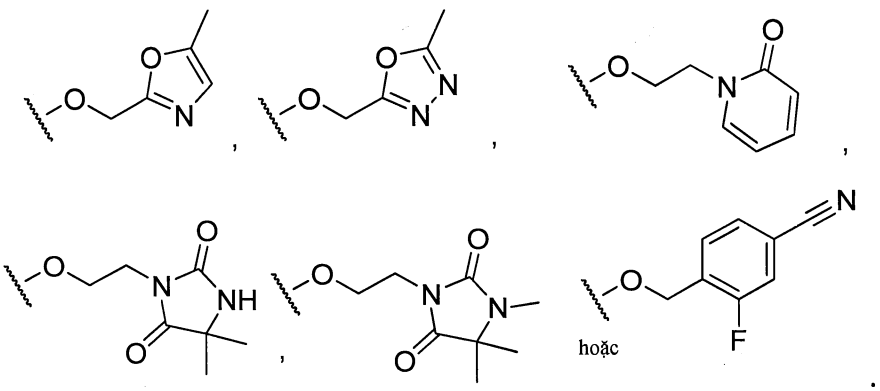
 .

Theo các phương án khác, mỗi W độc lập là W^1, W^2, W^3, W^4, W^5, W^6 hoặc W^7.

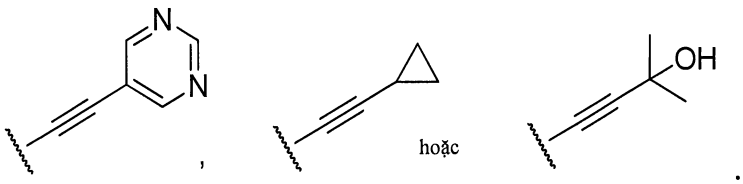
Theo một số phương án, W^1 là

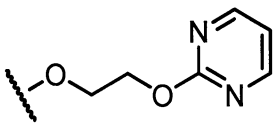


Theo một số phương án, W^2 là

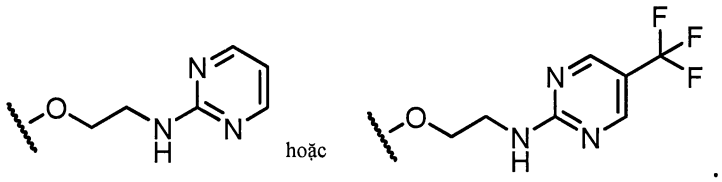


Theo một số phương án, W^3 là

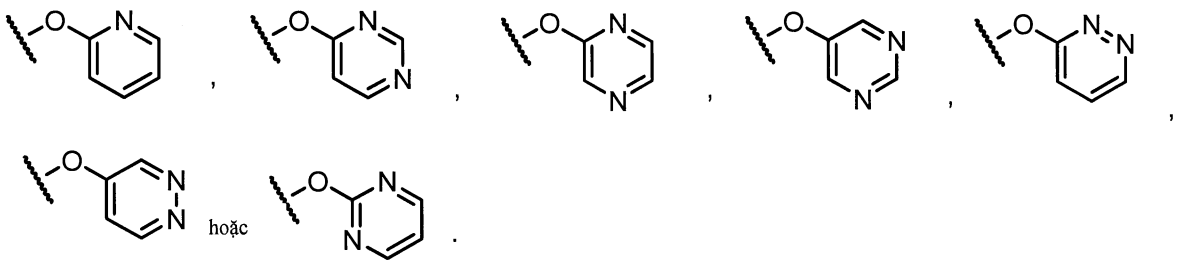


Theo một số phương án, W^5 là  .

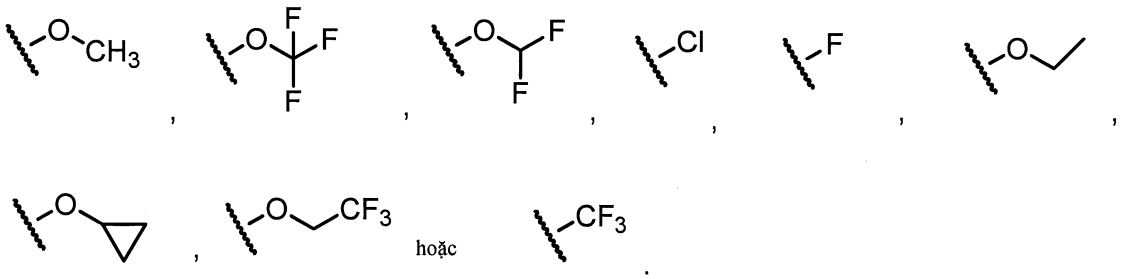
Theo một số phương án, W^6 là



Theo một số phương án, W^7 là



Theo các phương án khác, W là

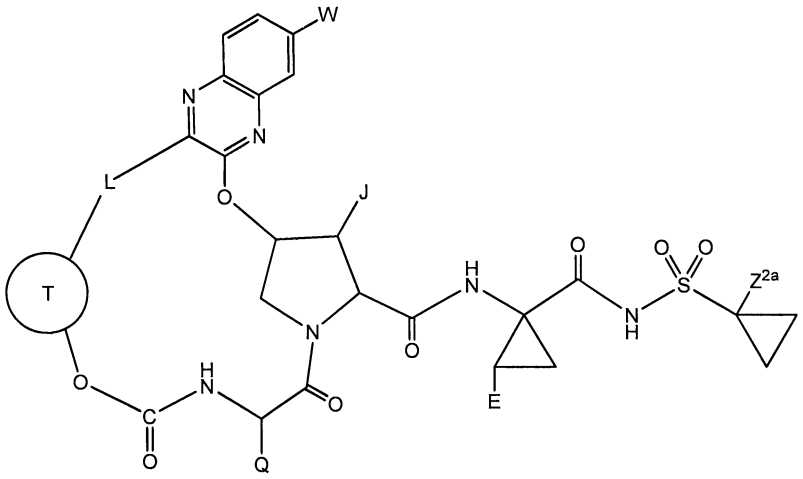


Theo một số phương án nhất định, mỗi nhóm W độc lập là halogen hoặc C_1-C_4 alkoxy.

Theo phương án cụ thể, J là metyl hoặc etyl; E là được thế bằng 1-2 nguyên tử halogen; L được thế bằng 1-2 nguyên tử halogen, và T không được thế.

Theo phương án khác, J là metyl hoặc etyl; E là C_1-C_3 haloalkyl; L là C_5-alkyl hoặc C_5-alkenyl.

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



(IV),

hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

J là C_1-C_4 alkyl hoặc C_3-C_6 carboxyclyl, trong đó C_1-C_4 alkyl hoặc C_3-C_6 carboxyclyl tùy ý được thế bằng halogen, -OH, aryl hoặc xyano;

Ⓣ là C_3-C_5 carboxyclylen được gắn với L và với phần cặn của hợp chất qua hai cacbon liền kề, trong đó C_3-C_5 carboxyclylen tùy ý được thế bằng C_1-C_4 alkyl, C_1-C_3 haloalkyl, halogen, -OH, hoặc xyano, hoặc Ⓣ là C_5-C_8 carboxyclylen hai vòng được gắn với L và với phần cặn của hợp chất qua hai cacbon liền kề, hoặc Ⓣ là C_3-C_6 carboxyclylen được gắn với L và với phần cặn của hợp chất có công thức IV qua hai cacbon liền kề, trong đó C_3-C_6 carboxyclen tùy ý được thế bằng C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_3 haloalkyl;

L là C_3-C_6 alkylen, C_3-C_6 alkenylen hoặc –$(CH_2)_3$-xyclopropylen–, tùy ý được thế bằng 1-4 halogen, -OH, hoặc xyano;

Q là C_2-C_4 alkyl hoặc C_3-C_6 carboxyclyl tùy ý được thế bằng C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, hoặc xyano;

E là C_1-C_3 alkyl hoặc C_2-C_3 alkenyl, tùy ý được thế bằng C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, hoặc xyano;

W là H, -OH,–O(C_1-C_3)alkyl, –O(C_1-C_3)haloalkyl, halogen hoặc xyano; và

Z^{2a} là H hoặc C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, hoặc xyano.

Theo phương án khác của công thức (IV), J là C_1-C_3 alkyl.

Theo phương án khác của công thức (IV), J là metyl hoặc etyl.

Theo phương án khác của công thức (IV), Ⓣ là C_3-C_6 carboxyclylen được gắn với L và với phần cặn của hợp chất có công thức IV qua hai cacbon liền kề, trong đó C_3-C_6 carboxyclen tùy ý được thế bằng C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_3 haloalkyl.

Theo phương án khác của công thức (IV), Ⓣ là C_3-C_6 carboxyclylen được gắn với L và với phần cặn của hợp chất có công thức IV qua hai cacbon liền kề, trong đó C_3-C_6 carboxyclen tùy ý được thế bằng metyl, etyl hoặc triflometyl.

Theo phương án khác của công thức (IV), Ⓣ là xyclopropylen.

Theo phương án khác của công thức (IV), Ⓣ là C_6-C_8 carboxyclylen hai vòng liên kết cầu hoặc C_6-C_8 carboxyclylen hai vòng ngưng tụ được gắn với L và với phần cặn của hợp chất có công thức IV qua hai cacbon liền kề.

Theo phương án khác của công thức (IV), L là C_3-C_6 alkylen, được thế bằng 1-4 halogen. Theo phương án khác của công thức (IV), L là C_5 alkylen, được thế bằng hai halogen. Theo một số phương án, các halogen là flo.

Theo phương án khác của công thức (IV), L là C_3-C_6 alkylen.

Theo phương án khác của công thức (IV), L là C_5 alkylen.

Theo phương án khác của công thức (IV), Q là t-butyl hoặc C_5-C_6 carboxyclyl.

Theo phương án khác của công thức (IV), Q là t-butyl.

Theo phương án khác của công thức (IV), E là C_1-C_3 alkyl tùy ý được thế bằng 1-3 nguyên tử halogen.

Theo phương án khác của công thức (IV), E là diflometyl.

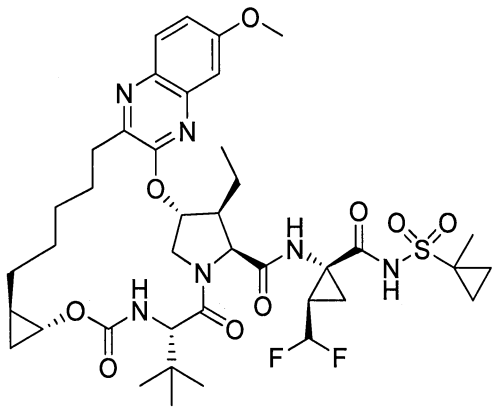
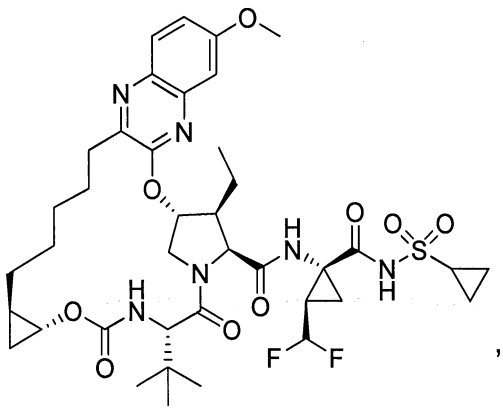
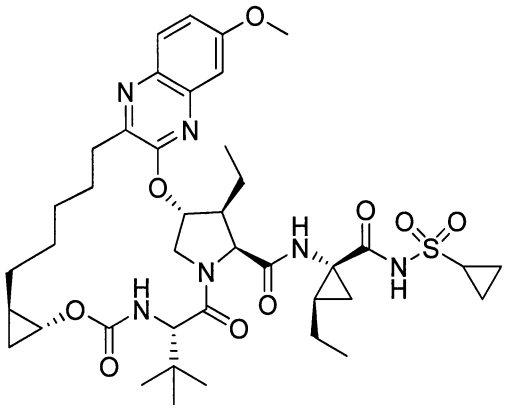
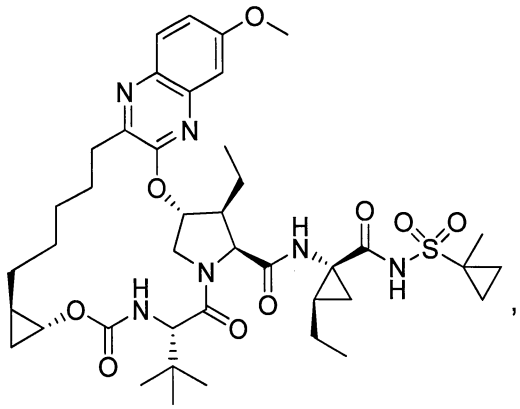
Theo phương án khác của công thức (IV), W là hydro, –O(C_1-C_3)alkyl, halogen hoặc xyano.

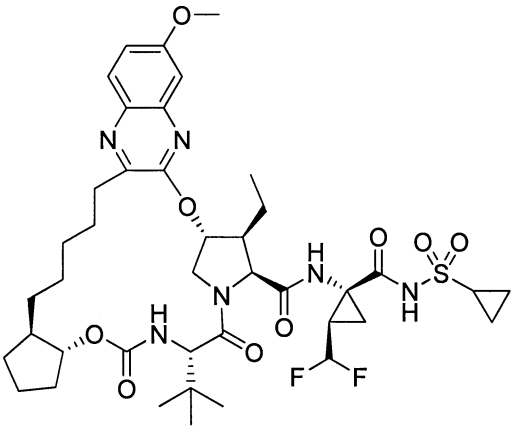
Theo phương án khác của công thức (IV), W là metoxy.

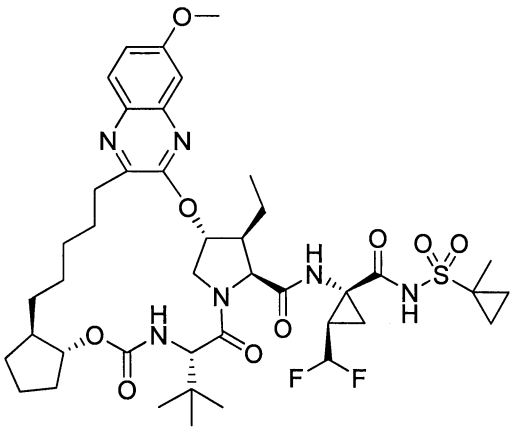
Theo phương án khác của công thức (IV), Z^{2a} là hydro hoặc metyl.

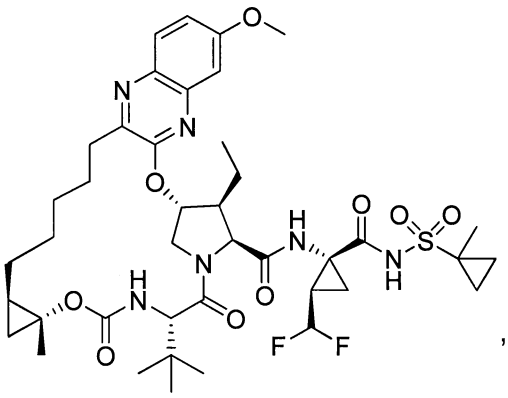
Theo phương án khác của công thức (IV), Z^{2a} là metyl.

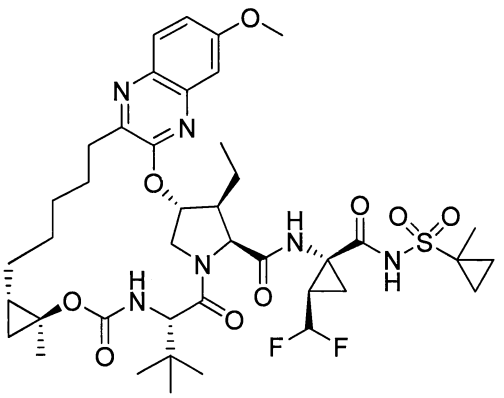
Sáng chế còn đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

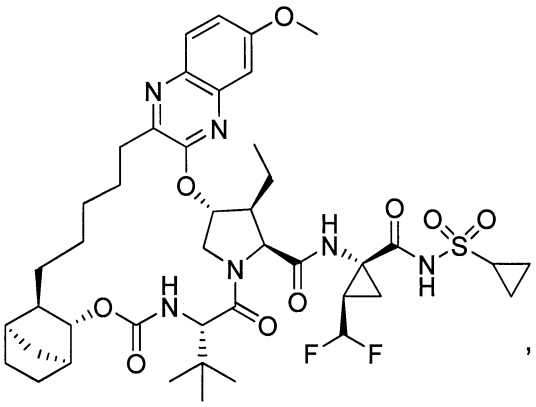

,

,

,

,

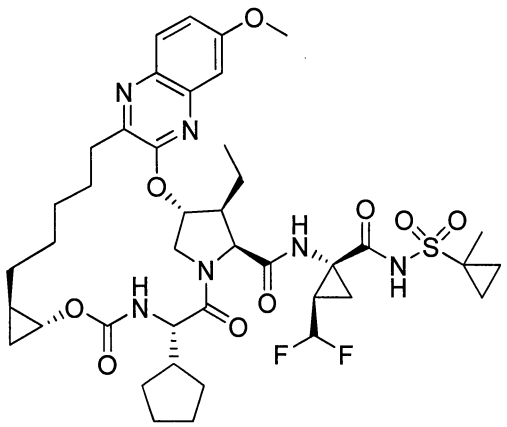

,

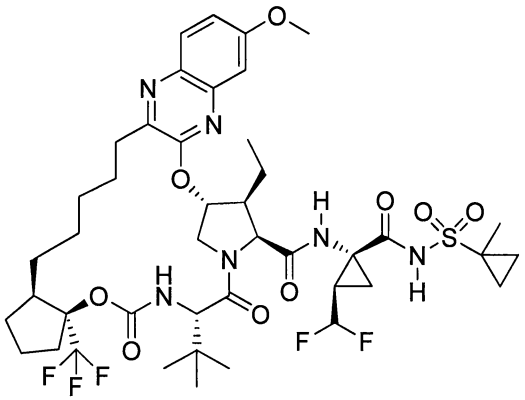
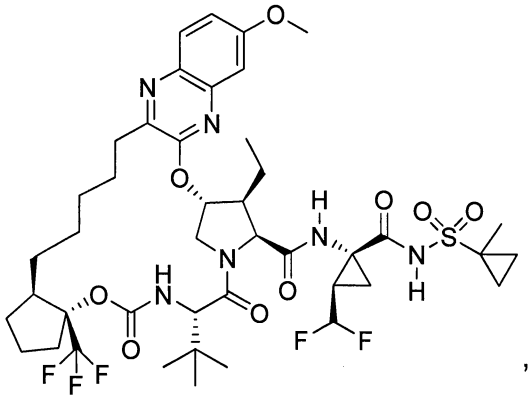
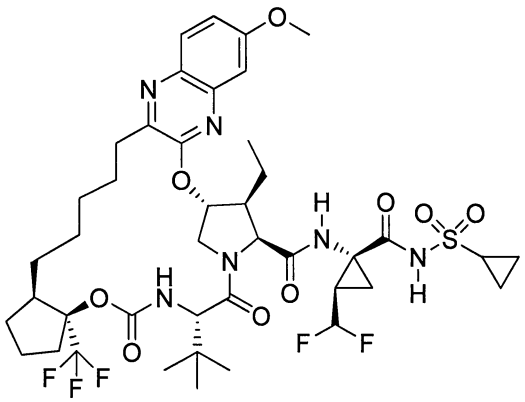
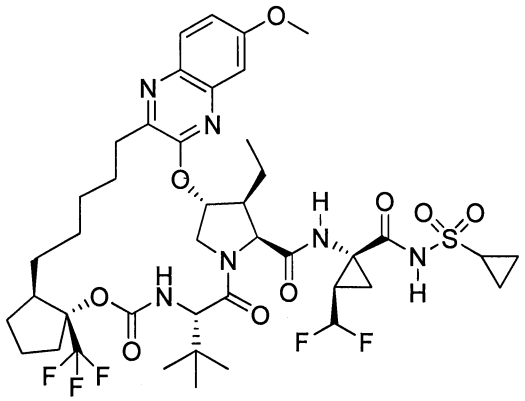
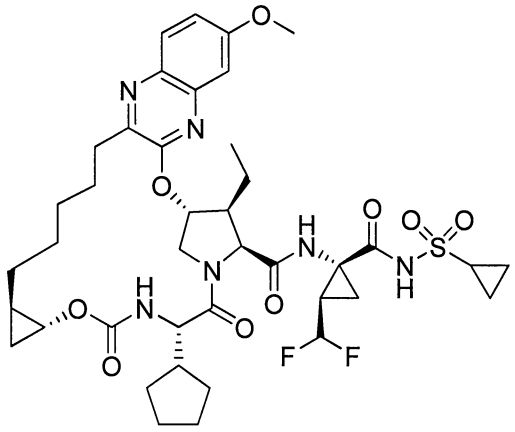
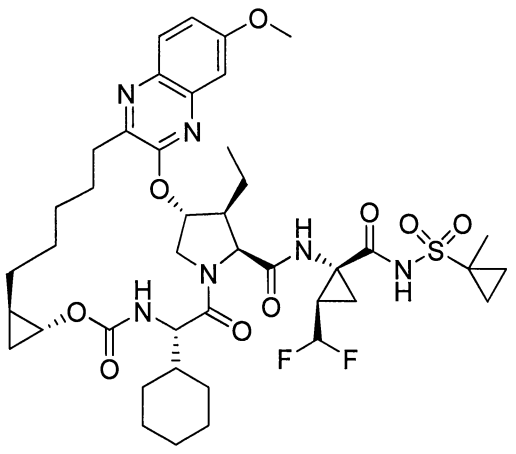

,

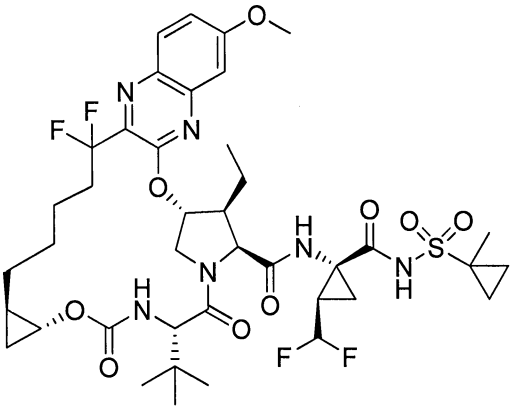
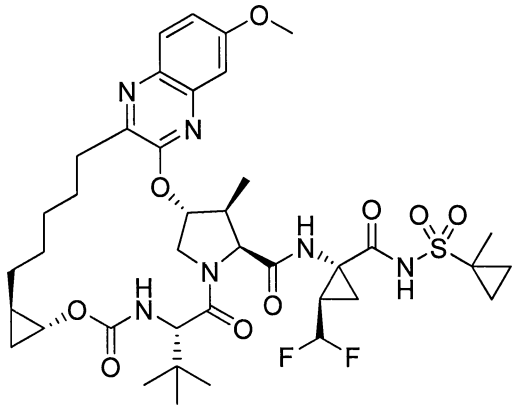
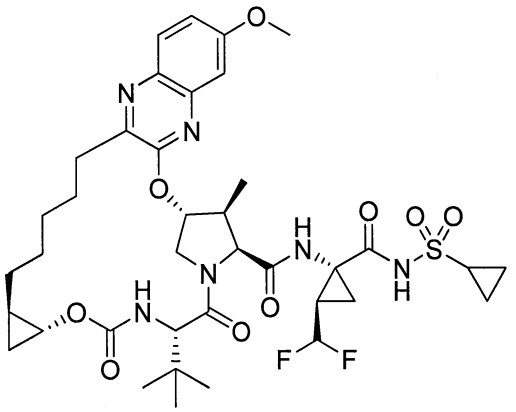
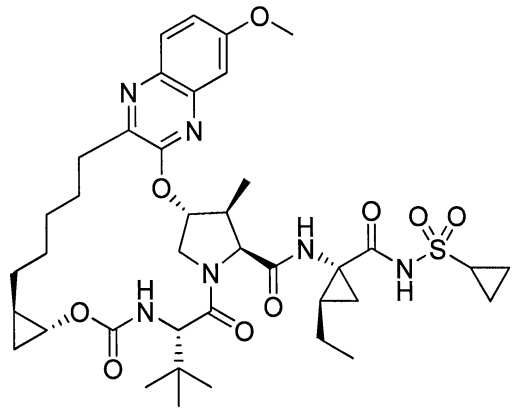
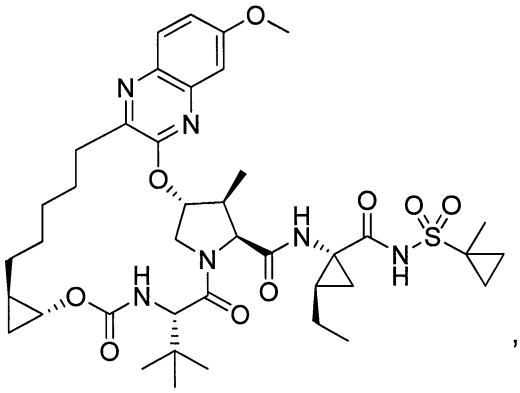
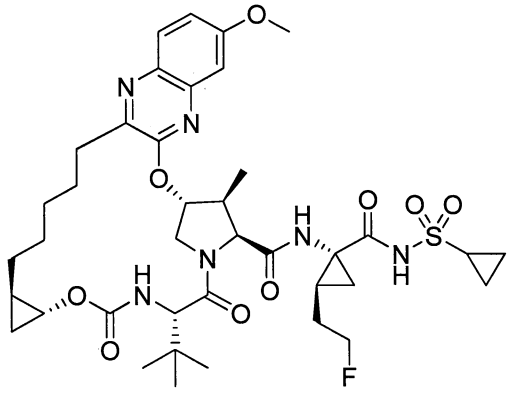
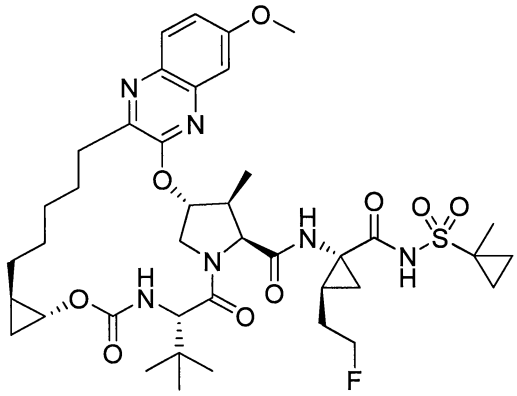
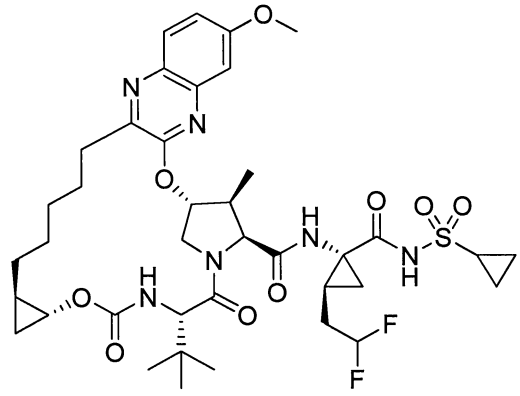

,

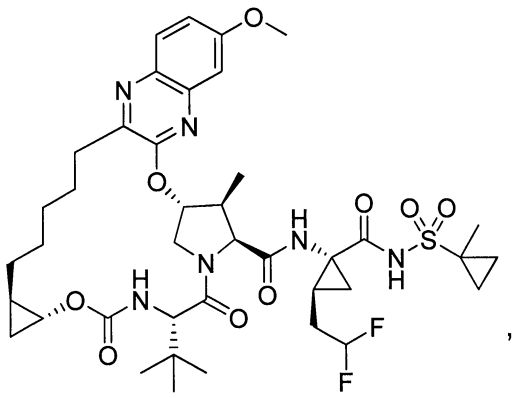

,

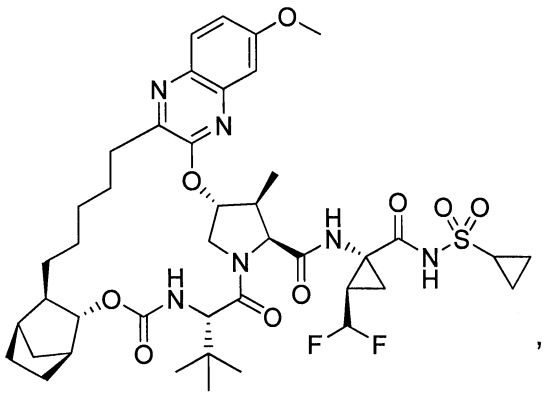

,

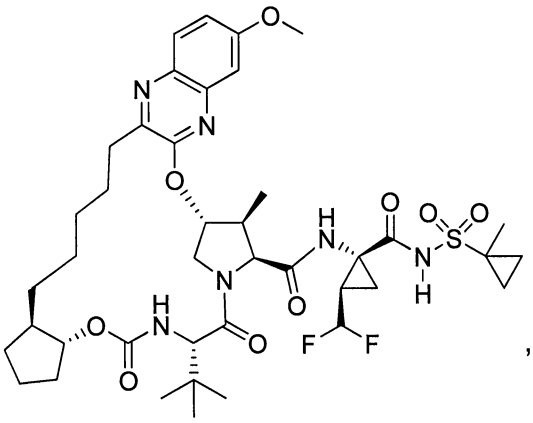

,

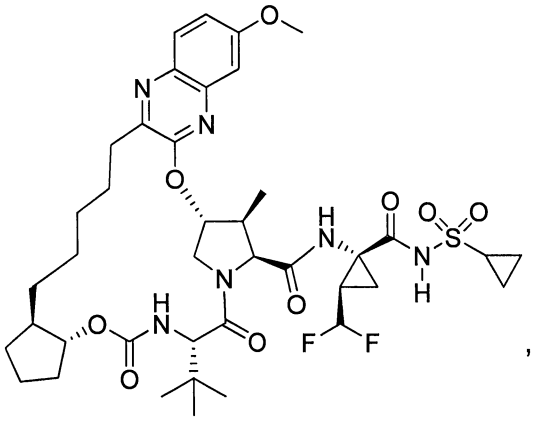

,

,

,

,

,

,

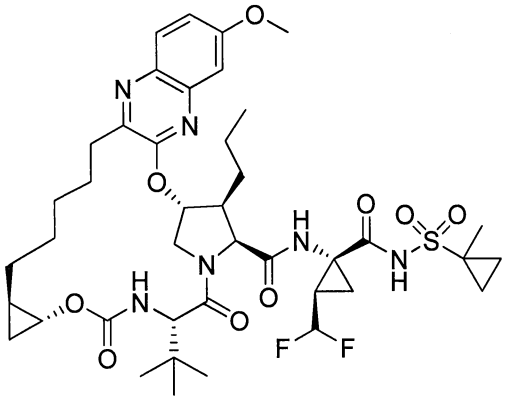

,

,

,

,

,

,

,

,

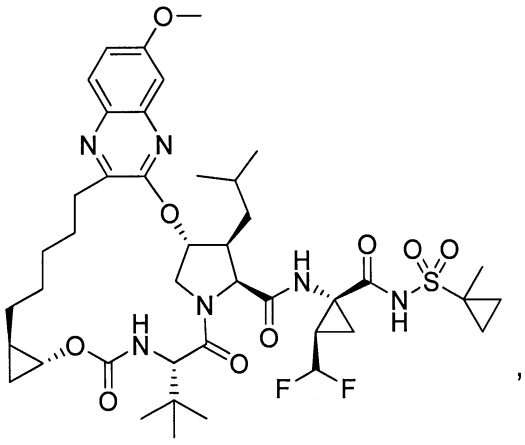

,

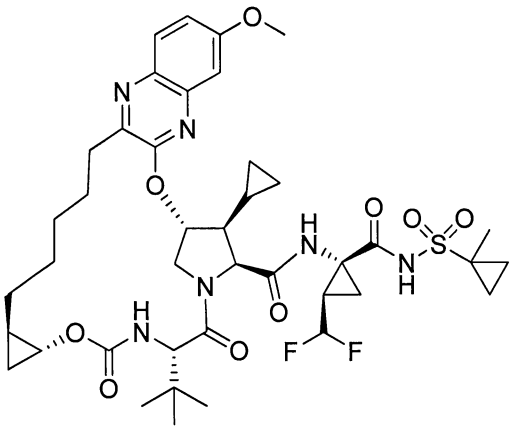
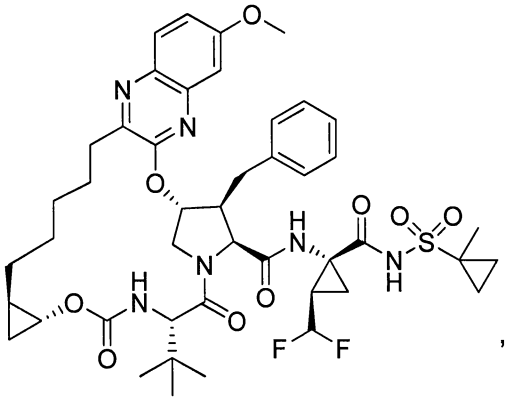
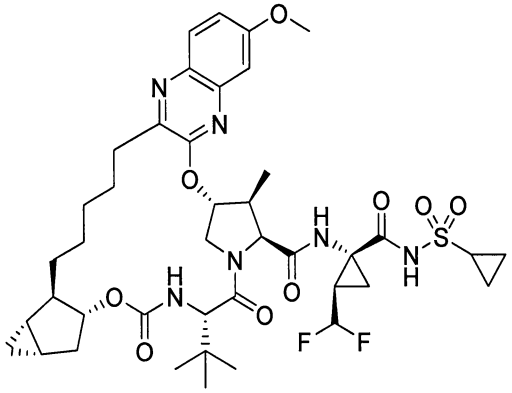
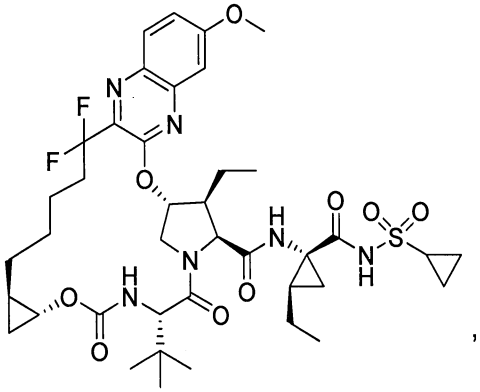
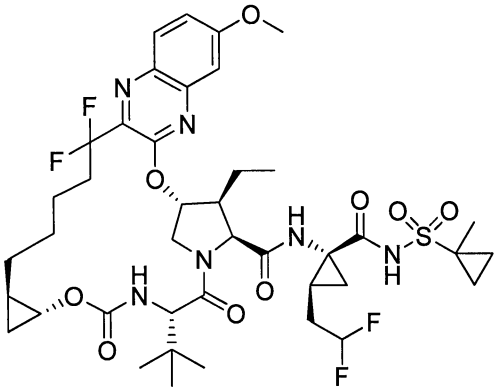
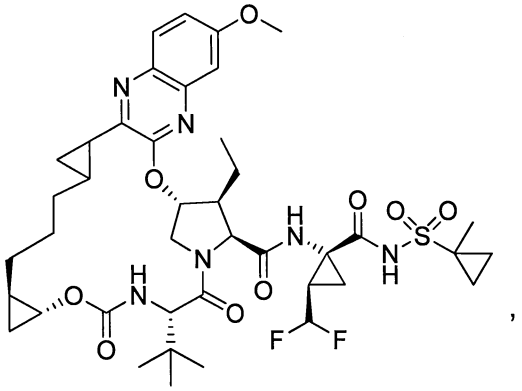
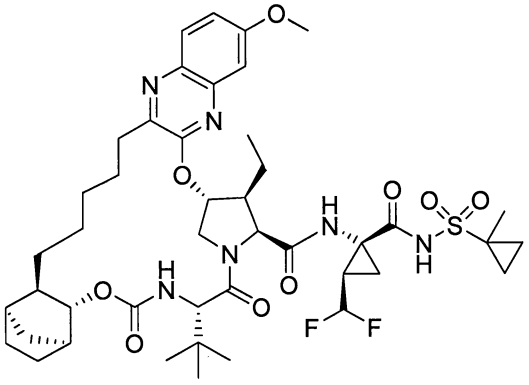
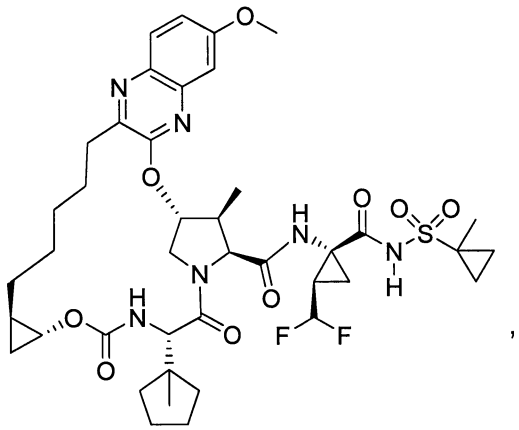

,

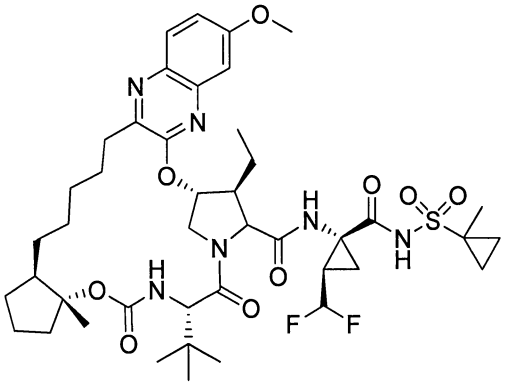
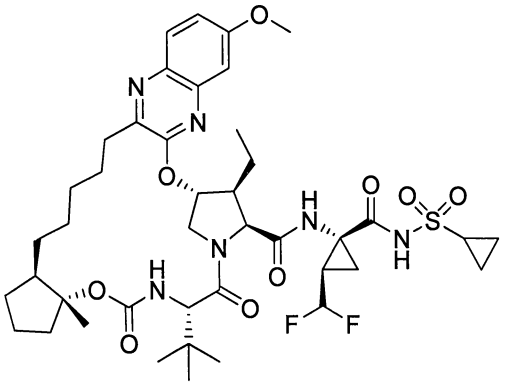
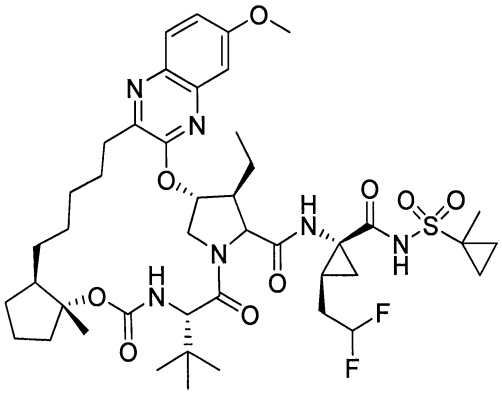
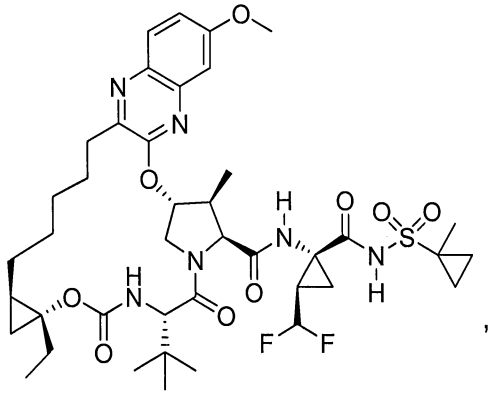
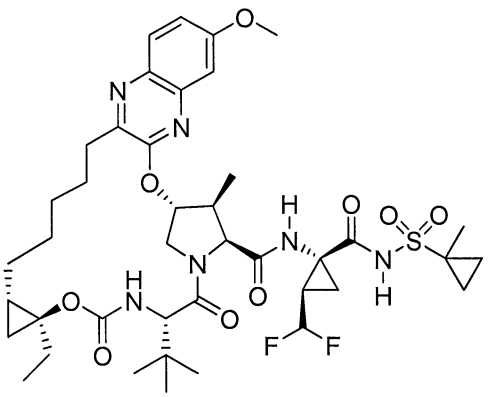
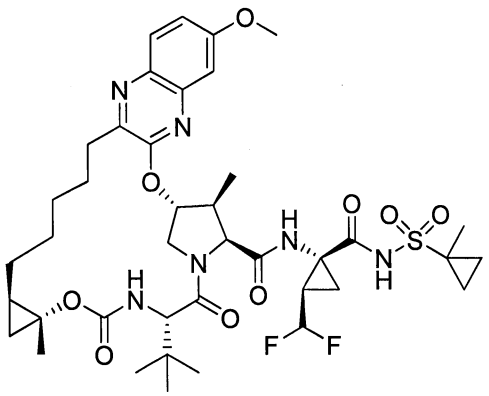
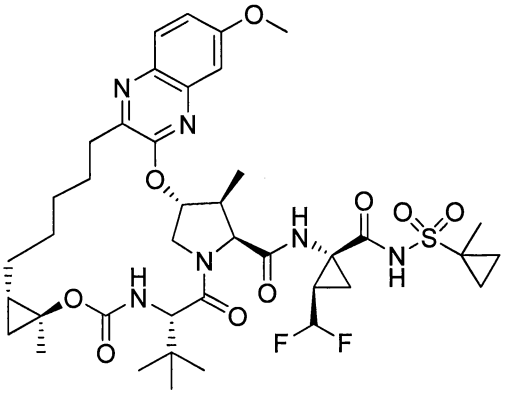
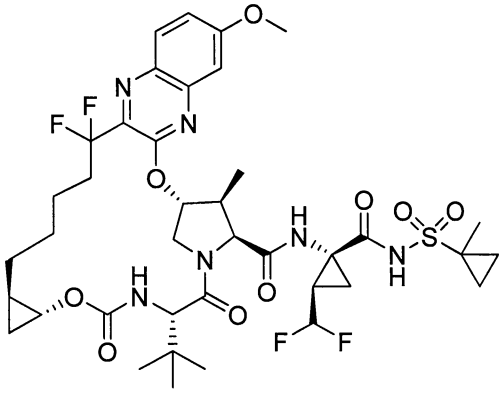

,

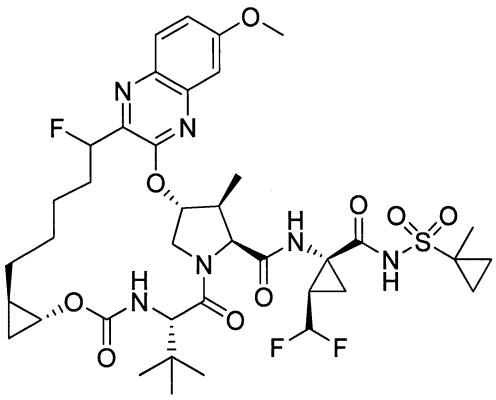
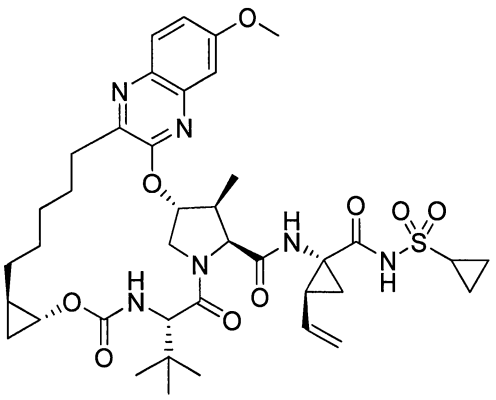
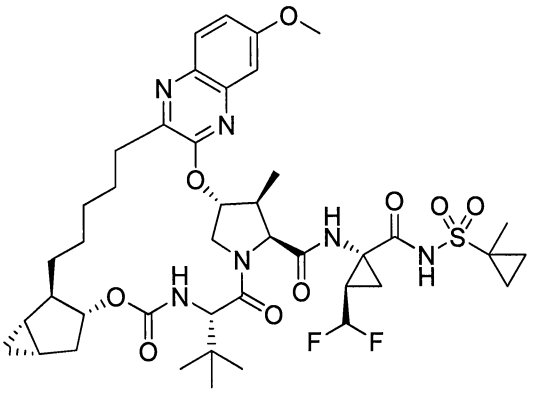
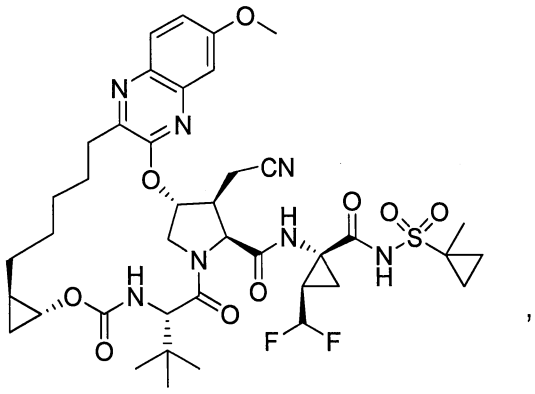
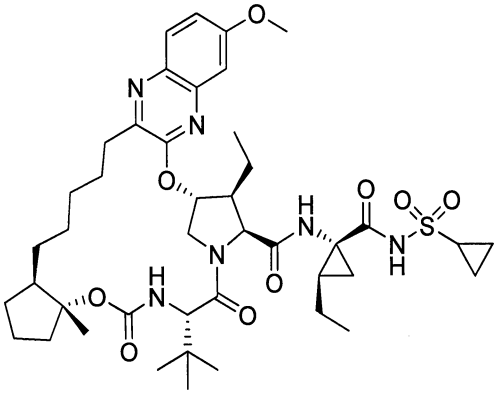
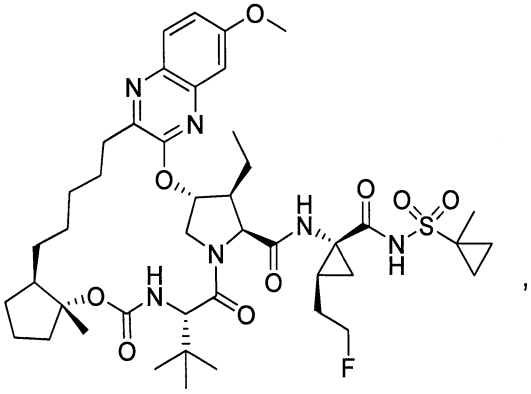
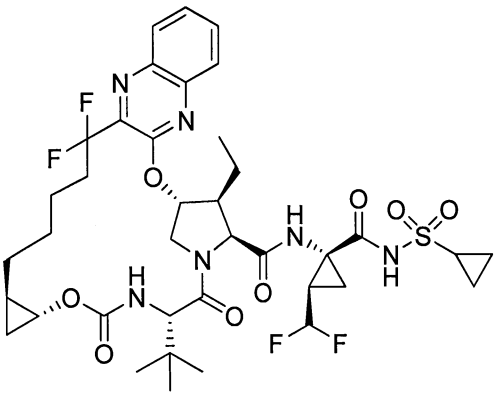
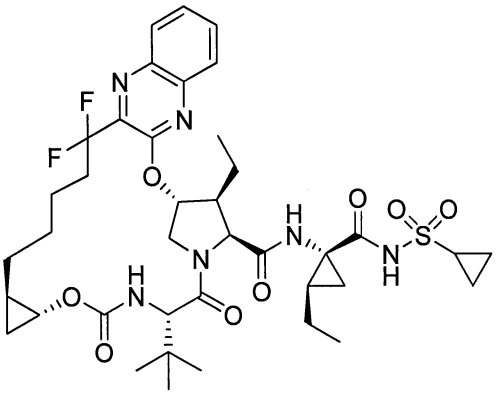

,

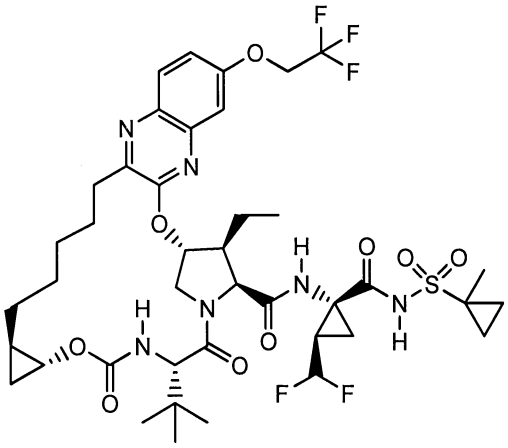
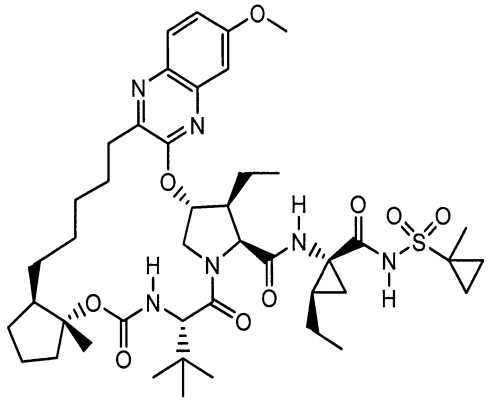
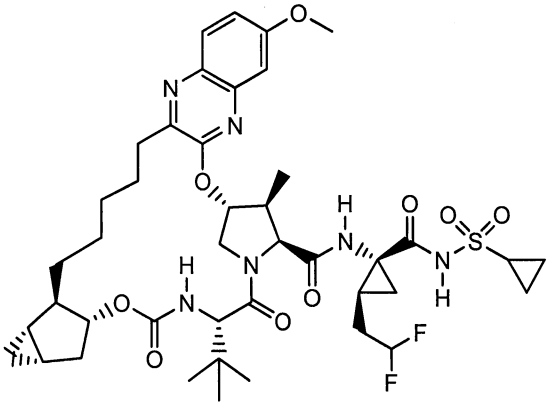
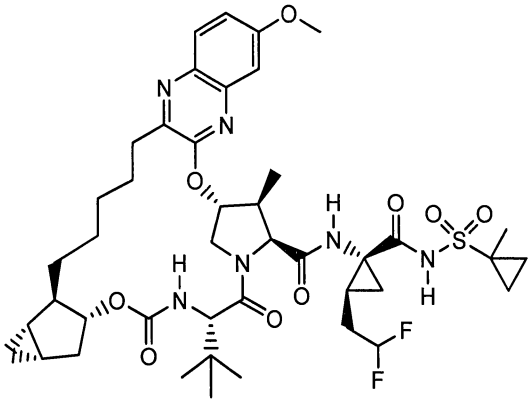
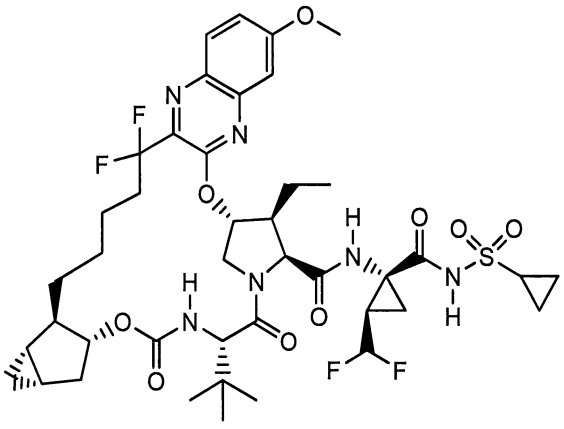
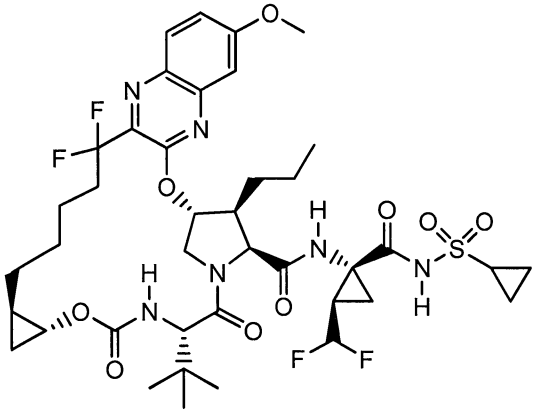

,

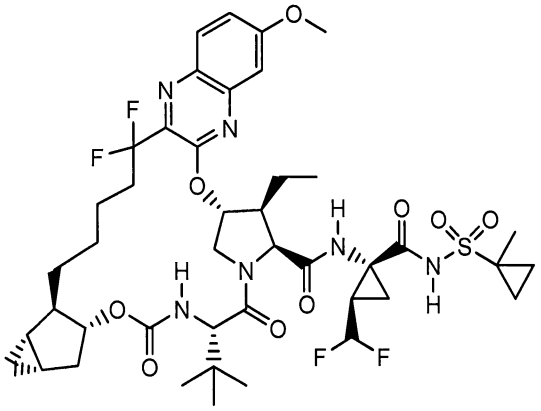
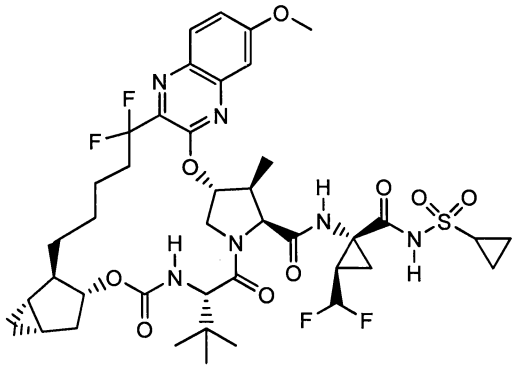

,

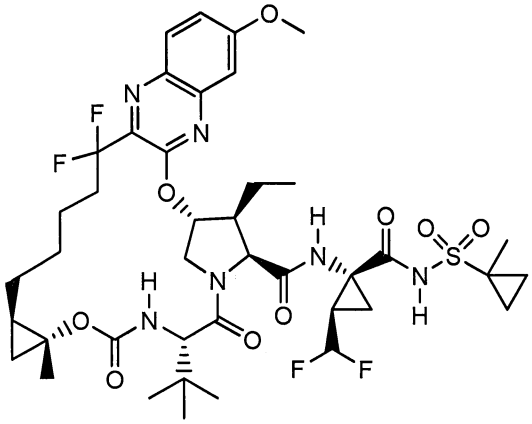
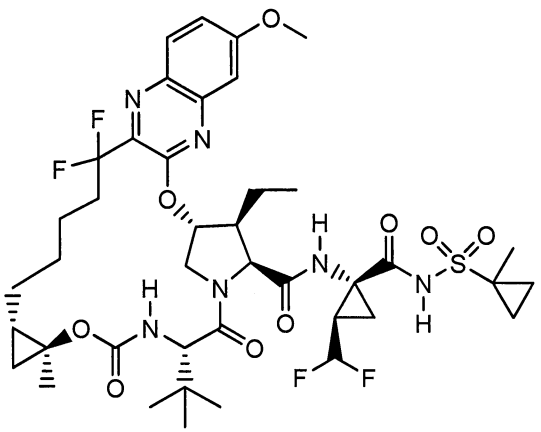

,

,

,

,

,

,

,


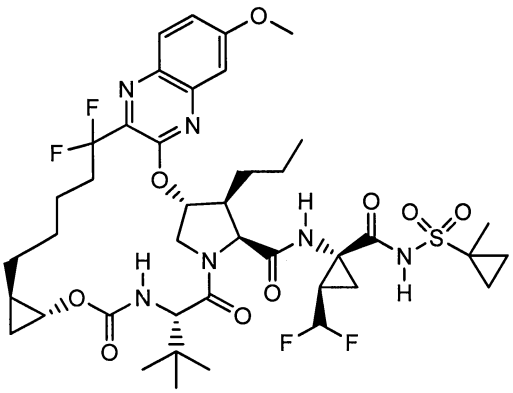
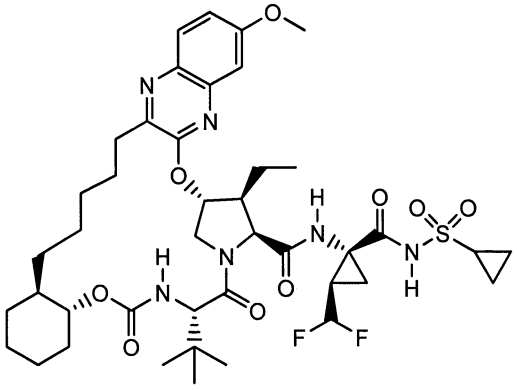

,

,

,

,

,

,

,

.

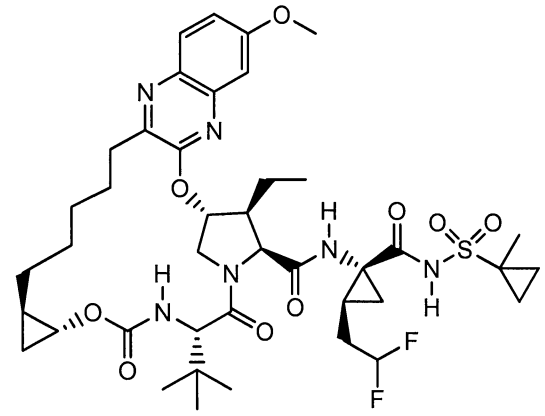
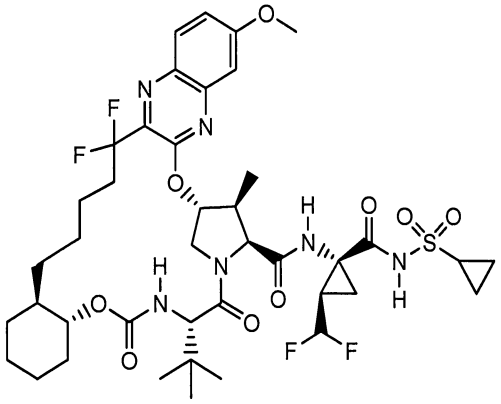
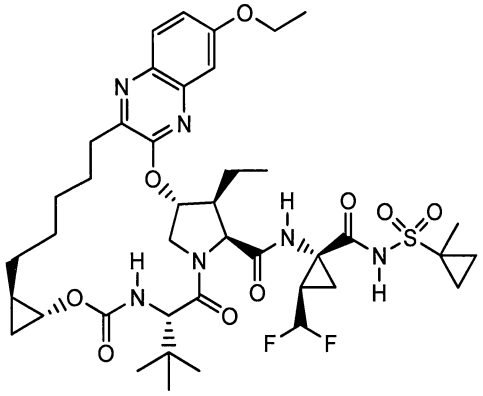
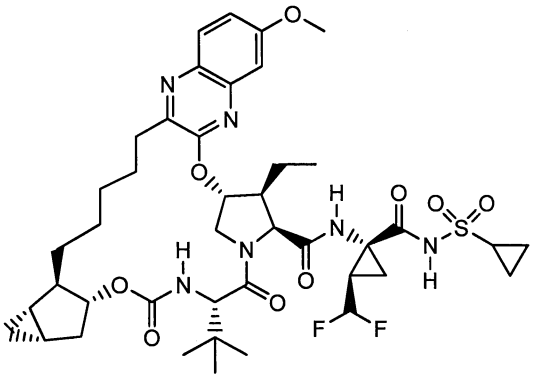
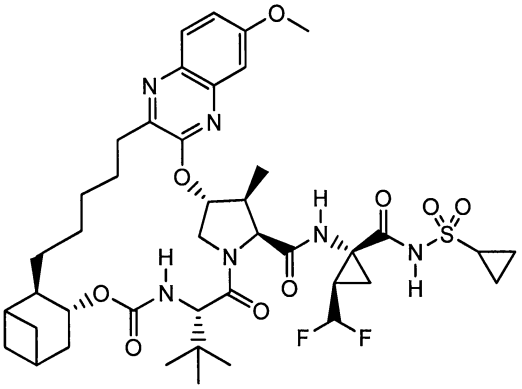
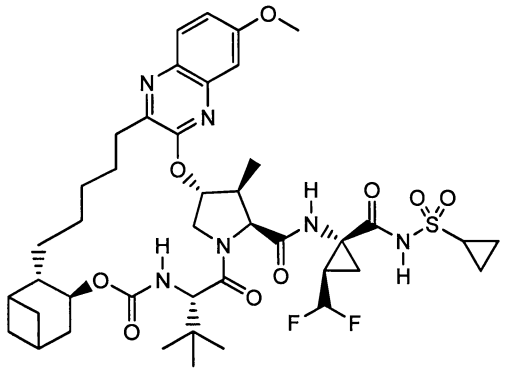
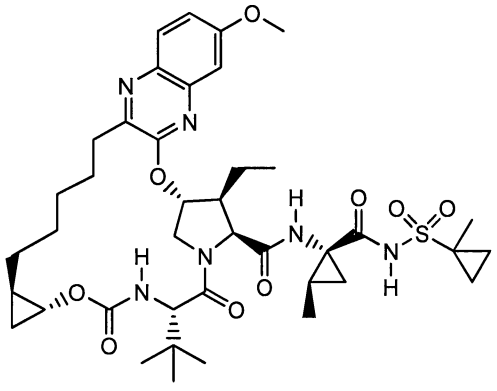
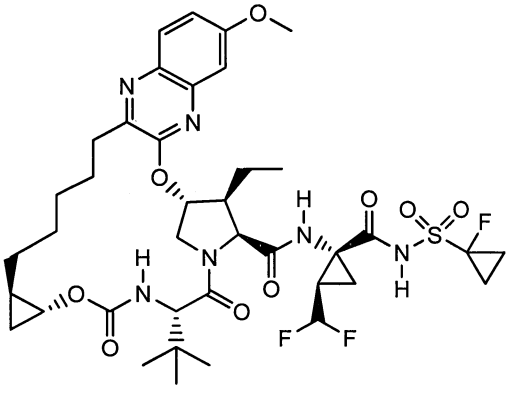

,

,

,

,

,

,

,

,

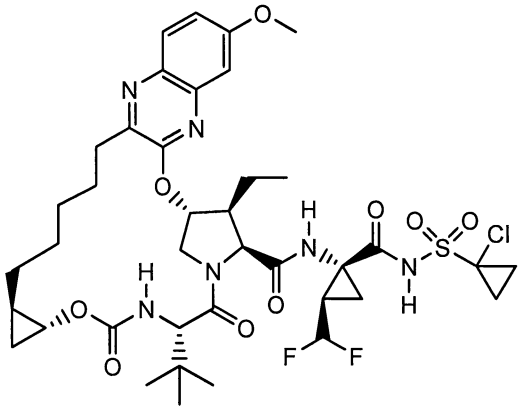
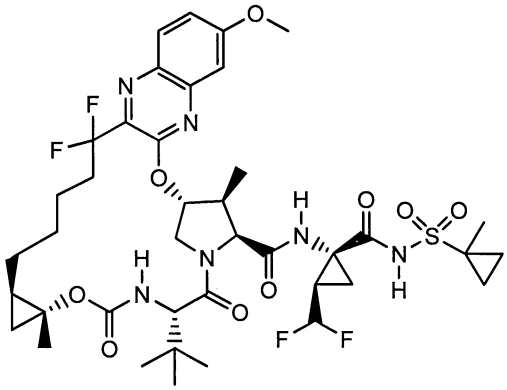

,

,

,

,

,

,

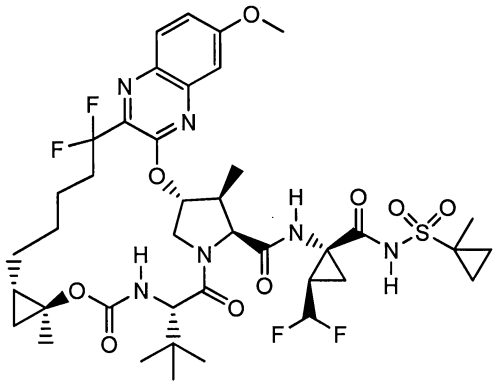
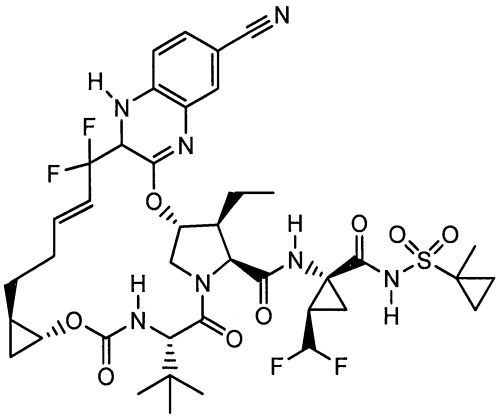

,

,

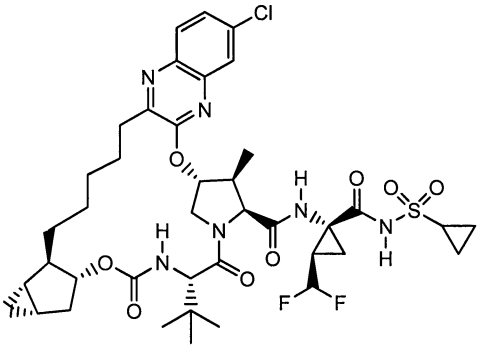
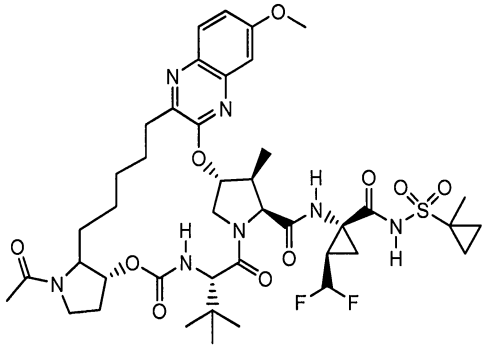

,

,

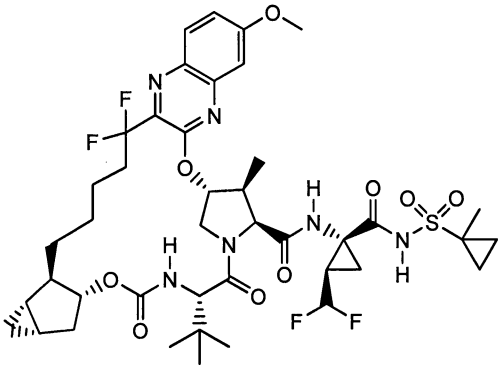
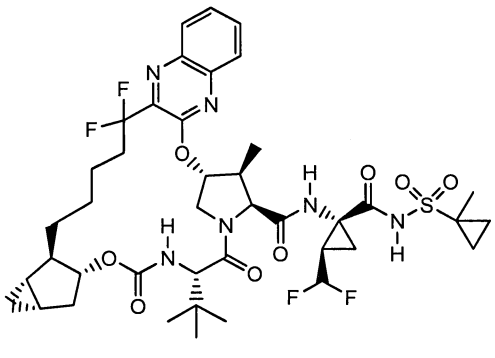

,


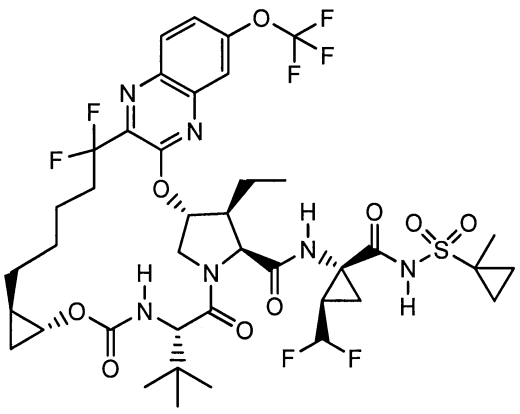
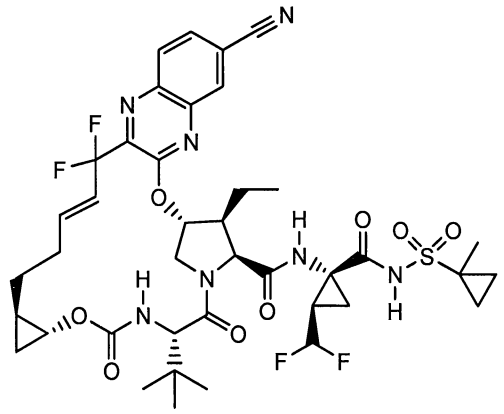
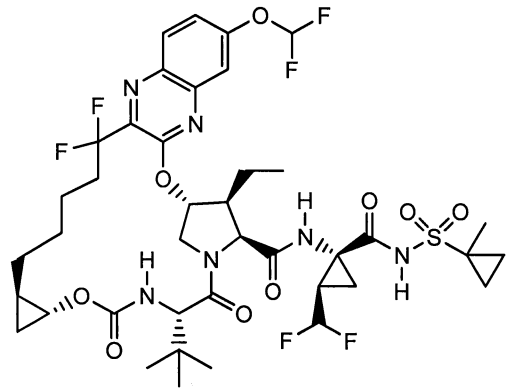
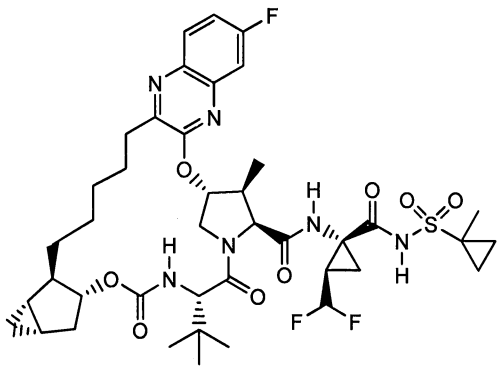
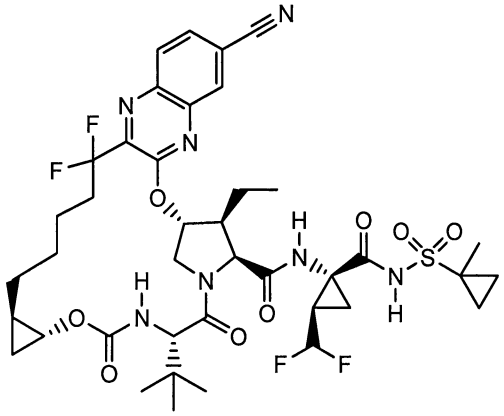
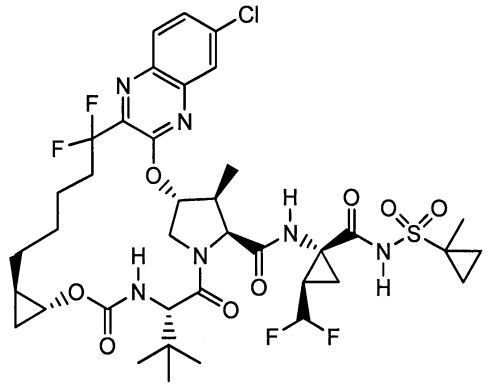
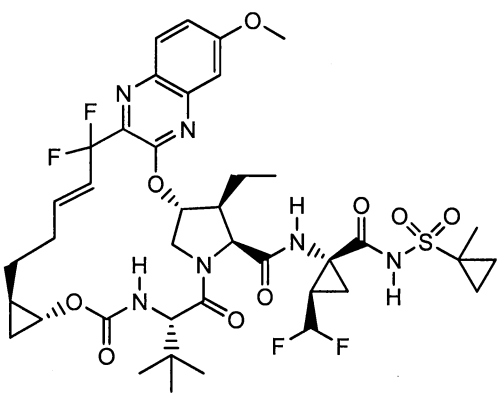
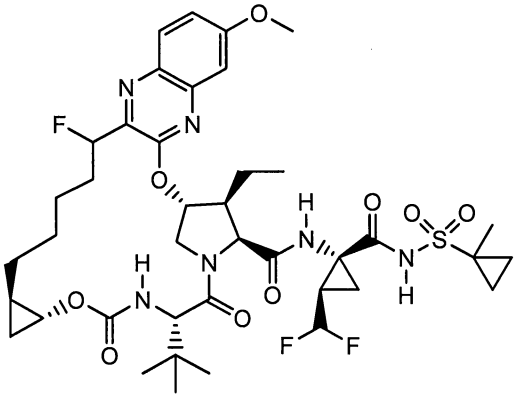

,

,

,

,

,

,

,

,

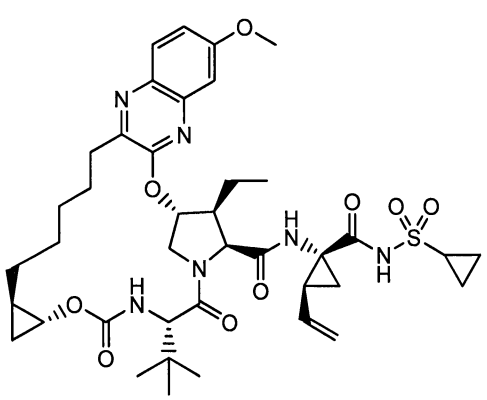
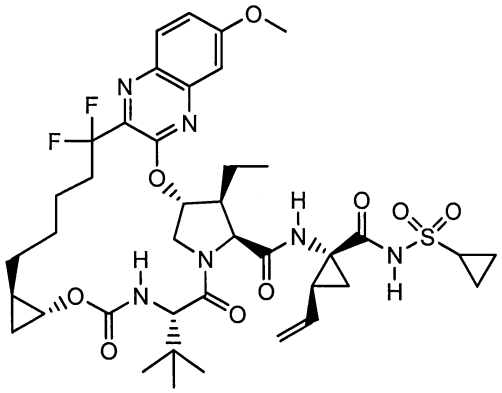
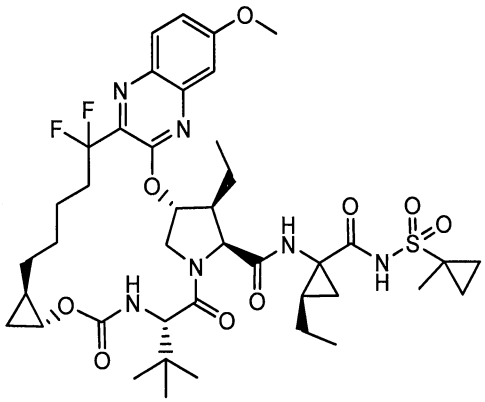
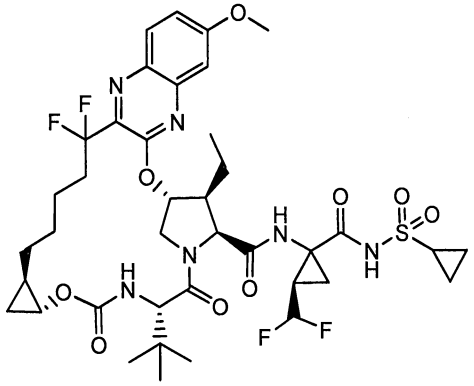
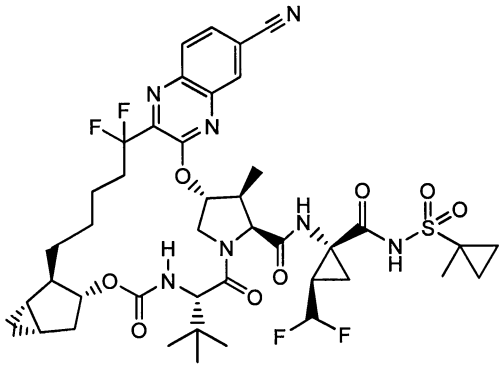
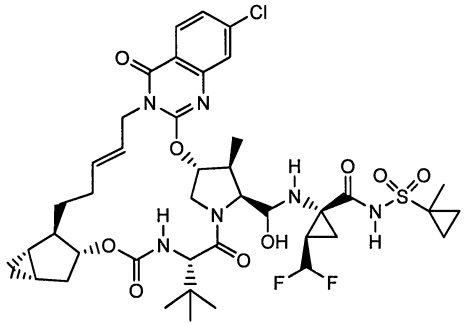
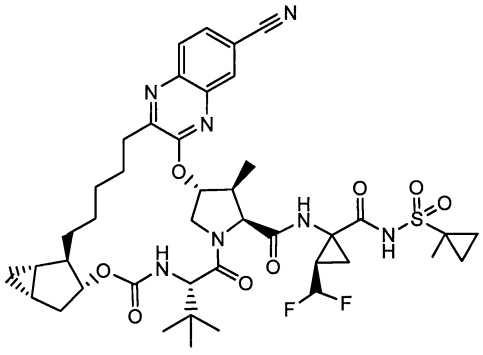

,

,


,

,

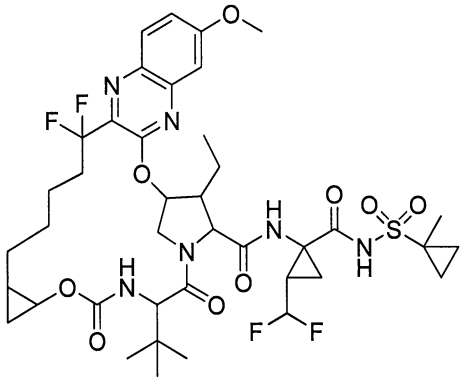

,

,


,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

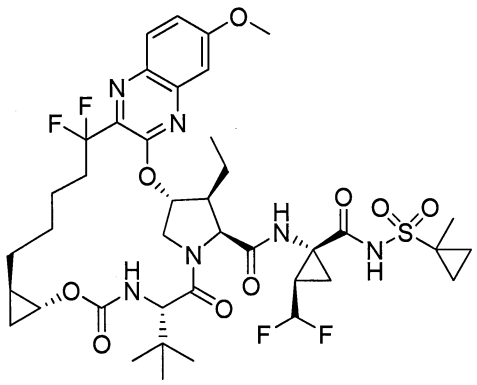

,

,

,

,

,

,
và

.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IVa, hoặc muối dược dụng của chúng:



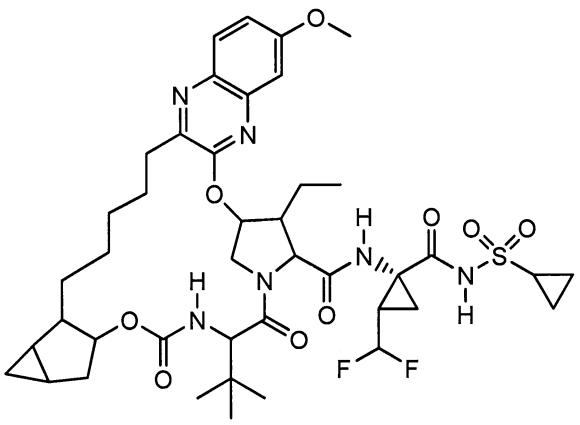
(IVa).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IVb: hoặc muối dược dụng của chúng:



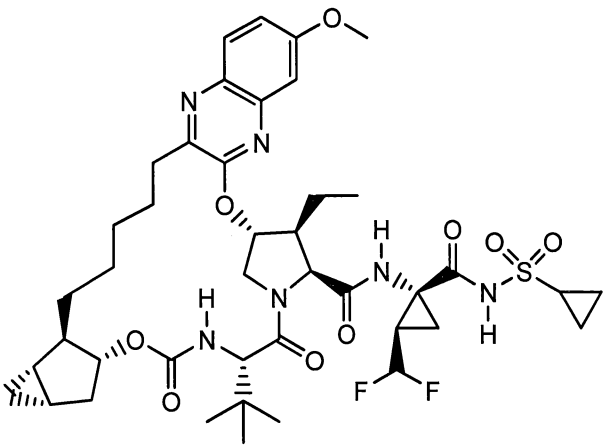
(IVb).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IVc, hoặc muối dược dụng của chúng:



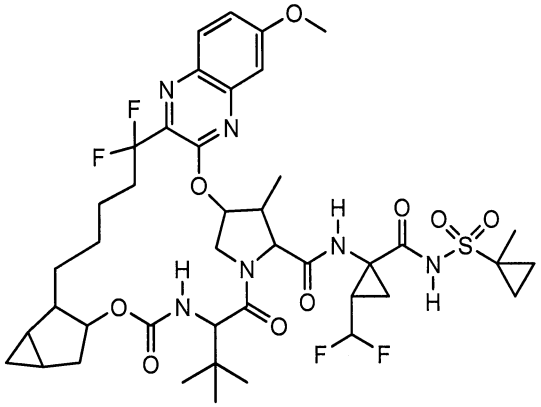
(IVc).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IVd, hoặc muối dược dụng của chúng:



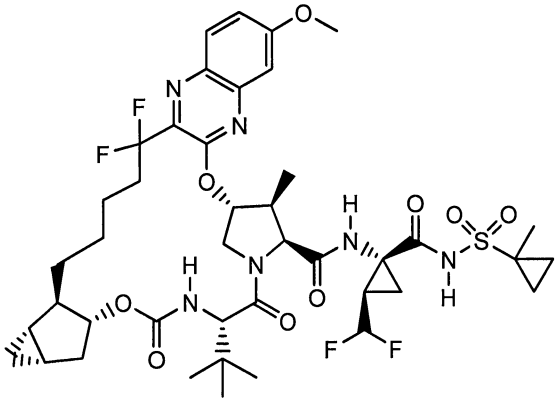
(IVd).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IVe, hoặc muối dược dụng của chúng:



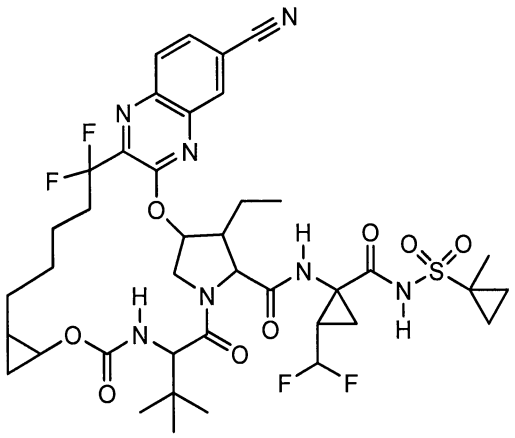
(IVe).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IVf, hoặc muối dược dụng của chúng:



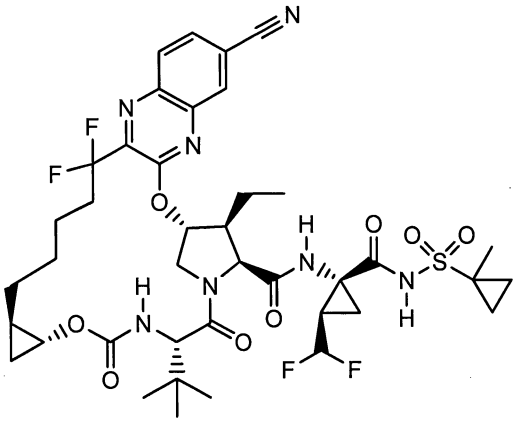
(IVf).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IVg, hoặc muối dược dụng của chúng:



(IVg).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IVh, hoặc muối dược dụng của chúng:



(IVh).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, hoặc IVh, hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng.

Phương pháp điều trị

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị lây nhiễm virut Flaviviridae (ví dụ, lây nhiễm virut HCV) ở bệnh nhân cần điều trị (ví dụ, động vật có vú như người). Phương pháp này bao gồm bước dùng hợp chất có công thức I, II III hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân

lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, cho bệnh nhân.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp ức chế sự tăng sinh của virut HCV, điều trị lây nhiễm HCV hoặc làm chậm sự khởi phát các triệu chứng của HCV ở bệnh nhân cần điều trị (ví dụ, động vật có vú như người). Phương pháp này bao gồm bước dùng hợp chất có công thức I, II, III hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, cho bệnh nhân.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, II, III hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong liệu pháp y tế (ví dụ, để sử dụng trong việc điều trị lây nhiễm virut Flaviviridae (ví dụ, lây nhiễm virut HCV) hoặc sự tăng sinh virut HCV hoặc làm chậm sự khởi phát các triệu chứng của HCV ở bệnh nhân (ví dụ, động vật có vú như người).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh) hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc bào chế thuốc để điều trị lây nhiễm virut Flaviviridae (ví dụ, lây nhiễm virut HCV) hoặc sự tăng sinh virut HCV hoặc làm chậm sự khởi phát các triệu chứng của HCV ở bệnh nhân cần điều trị (ví dụ, động vật có vú như người).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị sự tăng sinh của virut Flaviviridae, virut HCV hoặc để sử dụng trong việc điều trị làm chậm sự khởi phát các triệu chứng của HCV.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, II, III hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh) hoặc chất đồng phân lập thể,

hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị lây nhiễm virut Flaviviridae (ví dụ, lây nhiễm virut HCV).

Theo một phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I, II, III hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, để sản xuất thuốc cho sự lây nhiễm virut Flaviviridae (ví dụ, lây nhiễm virut HCV) ở động vật có vú (ví dụ, người).

Theo một số phương án nhất định, sáng chế mô tả phương pháp điều trị lây bệnh viêm gan C mạn tính. Phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng hợp chất có công thức I, II III hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án nhất định, sáng chế mô tả phương pháp điều trị lây bệnh viêm gan C ở bệnh nhân chưa trải qua chữa trị. Phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân chưa trải qua chữa trị dùng hợp chất có công thức I, II III hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án nhất định, sáng chế mô tả phương pháp điều trị lây nhiễm bệnh viêm gan C ở bệnh nhân đã từng trải qua điều trị. Phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân đã từng trải qua điều trị dùng hợp chất có công thức I, II III hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án nhất định, sáng chế mô tả phương pháp điều trị lây nhiễm bệnh viêm gan C ở bệnh nhân không đủ interferon hoặc bệnh nhân không dung nạp interferon. Phương pháp này bao gồm bước dùng hợp chất có công thức I, II III hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân

lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, cho bệnh nhân.

Theo một số phương án nhất định, phương pháp điều trị được mô tả ở đây bao gồm bước dùng hợp chất có công thức I, II III hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, cho bệnh nhân trong khoảng thời gian cố định. Theo một số phương án, khoảng thời gian cố định là 4 tuần, 6 tuần, 8 tuần, 10 tuần hoặc 12 tuần. Theo các phương án khác, khoảng thời gian cố định không lâu hơn 12 tuần.

Theo một số phương án, hợp chất này được dùng trong khoảng 12 tuần. Theo các phương án khác, hợp chất này được dùng trong khoảng 12 tuần hoặc ngắn hơn, trong khoảng 10 tuần hoặc ngắn hơn, trong khoảng 8 tuần hoặc ngắn hơn, trong khoảng 6 tuần hoặc ngắn hơn, hoặc trong khoảng 4 tuần hoặc ngắn hơn.

Hợp chất này có thể được dùng một lần hàng ngày, hai lần một ngày, một lần cách ngày, hai lần một tuần, ba lần một tuần, bốn lần một tuần, hoặc năm lần một tuần.

Theo một số phương án nhất định, phương pháp điều trị được mô tả ở đây bao gồm bước dùng hợp chất có công thức I, II III hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, cho bệnh nhân bị nhiễm HCV kiểu gen (GT) 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 (nghĩa là, phương pháp điều trị lây nhiễm GT 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 HCV).

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị lây nhiễm HCV ở bệnh nhân cần điều trị (ví dụ, động vật có vú như người), trong đó bệnh nhân bị nhiễm HCV kiểu gen 1. Phương pháp này bao gồm bước dùng hợp chất có công thức I, II III hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân

lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, cho bệnh nhân.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị lây nhiễm HCV ở bệnh nhân cần điều trị (ví dụ, động vật có vú như người), trong đó bệnh nhân bị nhiễm HCV kiểu gen 2. Phương pháp này bao gồm bước dùng hợp chất có công thức I, II III hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, cho bệnh nhân.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị lây nhiễm HCV ở bệnh nhân cần điều trị (ví dụ, động vật có vú như người), trong đó bệnh nhân bị nhiễm HCV kiểu gen 3. Phương pháp này bao gồm bước dùng hợp chất có công thức I, II III hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, cho bệnh nhân.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị lây nhiễm HCV ở bệnh nhân cần điều trị (ví dụ, động vật có vú như người), trong đó bệnh nhân bị nhiễm HCV kiểu gen 4. Phương pháp này bao gồm bước dùng hợp chất có công thức I, II III hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, cho bệnh nhân.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị lây nhiễm HCV ở bệnh nhân cần điều trị (ví dụ, động vật có vú như người), trong đó bệnh nhân bị nhiễm HCV kiểu gen 5. Phương pháp này bao gồm bước dùng hợp chất có công thức I, II III hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, cho bệnh nhân.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị lây nhiễm HCV ở bệnh nhân cần điều trị (ví dụ, động vật có vú như người), trong đó bệnh nhân bị nhiễm HCV kiểu gen 6. Phương pháp này bao gồm bước dùng hợp chất có công thức I, II III hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, cho bệnh nhân.

Theo các phương pháp điều trị được bộc lộ ở đây, bước dùng bao gồm dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức I, II III hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, cho bệnh nhân cần điều trị.

Theo một số phương án nhất định, sáng chế mô tả các phương pháp ức chế hoạt tính HCV. Các phương pháp này bao gồm bước điều trị mẫu nghi ngờ mắc HCV bằng hợp chất hoặc chế phẩm được bộc lộ ở đây.

Theo một phương án, các hợp chất bộc lộ ở đây đóng vai trò làm các chất ức chế HCV, chất trung gian cho các chất ức chế này hoặc có tính hữu dụng khác được mô tả dưới đây.

Theo một số phương án nhất định, các hợp chất gắn kết trên gan có thể gắn kết với mức độ thuận nghịch khác nhau.

Theo một phương án, phương pháp điều trị HCV bao gồm bước bổ sung hợp chất được bộc lộ ở đây vào mẫu. Bước bổ sung bao gồm phương pháp dùng bất kỳ được mô tả ở trên.

Nếu muốn, hoạt tính HCV sau khi dùng hợp chất có thể quan sát được bằng phương pháp bất kỳ bao gồm các phương pháp trực tiếp và gián tiếp dò hoạt tính HCV. Các phương pháp định lượng, định tính, và bán định lượng xác định hoạt tính HCV được dự tính. Thông thường, một trong số các phương pháp sàng lọc mô tả ở trên được áp dụng, tuy nhiên, phương pháp khác bất kỳ như sự quan sát các đặc điểm

sinh lý của cơ thể sống cũng có thể áp dụng được.

Nhiều sinh vật mắc HCV. Các hợp chất theo sáng chế này là hữu dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh lý kết hợp với sự hoạt hóa HCV ở động vật hoặc ở người.

Dược phẩm

"Dược dụng" nghĩa là thích hợp để sử dụng trong dược phẩm, thường được coi là an toàn để sử dụng, được chính thức chấp nhận bởi Cơ quan điều hành của nhà nước hoặc của quốc gia (regulatory agency of a national or state government) để sử dụng, hoặc được liệt kê trong Dược điển Mỹ hoặc Dược điển được công nhận chung khác để sử dụng ở động vật, và đặc biệt hơn là ở người.

"Chất mang dược dụng" là nói đến chất pha loãng, chất phụ trợ, tá dược, hoặc chất mang, hoặc thành phần khác là dược dụng và với hợp chất theo sáng chế được dùng.

Các hợp chất theo sáng chế này được bào chế với chất mang thông thường (ví dụ, thành phần bất hoạt hoặc nguyên liệu tá dược), được chọn theo thói quen thông thường. Viên nén chứa tá dược bao gồm chất gây trượt, chất độn, chất gắn kết và chất tương tự. Dạng bào chế chứa nước được điều chế ở dạng vô trùng, và để phân phối bằng cách dùng không phải qua đường miệng thường là đẳng trương. Tất cả chế phẩm thường chứa tá dược như được nêu trong tài liệu *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (1986). Các tá dược bao gồm axit ascorbic và các chất chống oxy hóa khác, chất tạo chelat như EDTA, carbohydrat như dextrin, hydroxyalkylxenluloza, hydroxyalkylmetylxenluloza, axit stearic và tương tự. Theo một phương án, sáng chế đề xuất dạng bào chế ở dạng liều rắn bao gồm dạng liều rắn dùng qua đường miệng. Độ pH của dạng bào chế này nằm trong khoảng từ 3 đến 11, nhưng thường là khoảng 7 đến 10.

Trong khi có khả năng các thành phần hoạt tính được dùng riêng, tốt hơn là có thể thể hiện chúng ở dạng dược phẩm (chế phẩm). Dạng bào chế 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 dạng bào chế và vô hại về mặt sinh lý với người nhận.

Dạng bào chế bao gồm dạng thích hợp cho các cách dùng đã đề cập đến. Dạng bào chế có thể có mặt thích hợp ở dạng liều đơn vị và có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực dược. Công nghệ và dạng bào chế thường được tìm thấy trong tài liệu *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA). Các phương pháp này bao gồm bước đưa thành phần hoạt tính vào kết hợp với các thành phần bất hoạt (ví dụ, chất mang, tá dược dược dụng, v.v..) tạo thành một hoặc nhiều thành phần phụ. Nói chung, dạng bào chế được điều chế bằng cách đưa thành phần hoạt tính vào 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.

Theo một số phương án nhất định, dạng bào chế thích hợp để dùng qua đường miệng được thể hiện ở dạng đơn vị riêng rẽ như viên nang, viên nhện hoặc viên nén, mỗi viên chứa lượng thành phần hoạt tính được xác định trước.

Theo một số phương án nhất định, dược phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược dược dụng và tùy ý chất điều trị 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. Dược 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 dược 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 là được chấp

nhận. Các tá dược này có thể là, ví dụ, chất pha loãng trơ, như canxi hoặc natri carbonat, lactoza, lactoza monohydrat, croscarmelloza natri, povidon, canxi hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và chất phân hủy, như tinh bột ngô, hoặc axit alginic; chất gắn kết, 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 vi nang làm chậm sự phân hủy và sự hấp phụ trong đường dạ dày ruột và do đó tạo ra hoạt tính duy trì trong khoảng thời gian dài. Ví dụ, chất làm trễ thời gian có thể được dùng như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat riêng hoặc với sáp.

Lượng thành phần hoạt tính mà được kết hợp với các thành phần bất hoạt tạo ra dạng liều 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 xấp xỉ 1 đến 1000 mg chất 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 phương án nhất định, nguyên liệu chất mang thay đổi từ khoảng 5 đến khoảng 95% tổng chế phẩm (trọng lượng: trọng lượng). Theo một số phương án, dược phẩm được mô tả ở đây chứa khoảng 1 đến 800 mg, 1 đến 600 mg, 1 đến 400 mg, 1 đến 200 mg, 1 đến 100 mg hoặc 1 đến 50 mg hợp chất có công thức I, II, III hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một số phương án, dược phẩm được mô tả ở đây chứa không nhiều hơn khoảng 400 mg hợp chất có công thức I, II, III hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một số phương án, dược phẩm được mô tả ở đây chứa khoảng 100 mg hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng.

Được hiểu là ngoài các thành phần được nêu cụ thể ở trên, dạng bào chế bộc lộ ở đây có thể bao gồm các thành phần thông thường khác trong lĩnh vực 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.

Các chế phẩm thú y bao gồm ít nhất một thành phần hoạt tính như được xác định ở trên cùng với chất mang thú y cũng được đề xuất.

Chất mang 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 phù hợp với thành phần hoạt tính. Các chế phẩm 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 vào ít nhất là bản chất của tình trạng bệnh 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 bác sỹ lâm sàng xác định sử dụng các nghiên cứu về thang liều thông thường.

Cách dùng

Một hoặc nhiều hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh) (được đề cập ở đây làm thành phần hoạt tính), hoặc muối dược dụng của chúng, được dùng theo cách thích hợp bất kỳ cho tình trạng ệnh cần điều trị. Cách dùng thích hợp bao gồm dùng qua đường miệng, trực tràng, mũi, dùng tại chỗ (bao gồm miệng và dưới lưỡi), âm đạo và dùng ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong da, nội tủy mạc và gây tê ngoài màng cứng), và tương tự. Có đánh giá cho rằng cách dùng thích hợp có thể thay đổi, ví dụ, theo tình trạng người nhận. Ưu điểm của các hợp chất theo sáng chế này là chúng khả dụng sinh học qua đường miệng và có thể được định liều qua đường miệng. Do đó, theo một phương án, dược phẩm được đề xuất ở đây là các dạng liều dùng qua đường miệng. Theo một số phương án nhất định, dược phẩm được đề xuất ở đây là các dạng liều rắn dùng qua đường miệng.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng sẽ nhận ra rằng các phần tử thế và các gốc khác của hợp chất có công thức chung ở đây nên được lựa chọn để tạo ra hợp chất đủ ổn định để tạo ra hợp chất hữu dụng về mặt dược mà có thể được bào chế thành dược phẩm bền chấp nhận được. Các hợp chất có độ ổn định được dự tính nằm trong phạm vi sáng chế này. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng hiểu rằng sự kết hợp bất kỳ của các định nghĩa và phần tử thế được mô tả ở trên không tạo ra hợp chất hoặc loại thuốc không hoạt động.

Điều trị kết hợp

Theo phương án khác nữa, sáng chế bộc lộ dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc muối dược dụng của chúng, kết hợp với ít nhất một chất điều trị bổ sung (nghĩa là, thành phần hoạt tính), và chất mang hoặc tá dược dược dụng. Theo một số phương án nhất định, các chất điều trị bổ sung bao gồm các chất kháng virut bổ sung.

Chất điều trị bổ sung được sử dụng kết hợp với các hợp chất được mô tả ở đây bao gồm, không giới hạn, chất bất kỳ có hiệu quả điều trị khi sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế. Các hỗn hợp này được chọn dựa trên tình trạng được điều trị, khả năng phản ứng chéo của các thành phần và các đặc điểm dược của hỗn hợp. Ví dụ, theo một số phương án nhất định, chất điều trị được sử dụng kết hợp với các hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh) bao gồm, không giới hạn, một trong số nhiều chất sau: interferon, chất tương tự ribavirin, chất ức chế NS3 proteaza, chất ức chế NS5a, chất ức chế NS5b, chất ức chế alpha-glucosidaza 1, chất bảo vệ gan, chất ức chế không nucleosit của HCV, chất tương tự nucleosit, và các thuốc khác để điều trị lây nhiễm HCV. Theo một số phương án, các chất điều trị bổ sung bao gồm, không giới hạn, chất ức chế NS3 proteaza, chất ức chế NS5a, và/hoặc chất ức chế NS5b. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều trong số chất ức chế NS3 proteaza, chất ức chế NS5a, và/hoặc chất ức chế NS5b. Theo

một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều trong số chất ức chế NS5a và/hoặc chất ức chế NS5b. Theo một số phương án nhất định, dược phẩm được đề xuất bao gồm hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh) và một hoặc nhiều chất kháng virut bổ sung, trong đó chất kháng virut bổ sung không phải là interferon, ribavirin, hoặc chất tương tự ribavirin. Theo các phương án khác, dược phẩm được đề xuất bao gồm hợp chất có công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức IVa-IVh), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, và một hoặc nhiều chất kháng virut bổ sung, trong đó chất kháng virut bổ sung không phải là ribavirin hoặc chất tương tự ribavirin.

Theo một số phương án nhất định, các hợp chất được mô tả ở đây được kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác (ví dụ, một hoặc nhiều chất kháng virut bổ sung) ở dạng liều đơn nhất để dùng đồng thời hoặc lần lượt cho bệnh nhân. Liệu pháp kết hợp có thể được dùng ở dạng chế độ trị liệu đồng thời hoặc tuần tự. Khi dùng tuần tự, hỗn hợp được dùng theo hai hoặc nhiều cách dùng. Theo một số phương án nhất định, thành phần hoạt tính là: (1) được bào chế đồng thời và được dùng hoặc hoặc được phân phối đồng thời trong dược phẩm kết hợp; (2) được phân phối bằng cách xen kẽ hoặc song song ở dạng dược phẩm riêng biệt; hoặc (3) bằng một số chế độ trị liệu khác. Khi được phân phối trong liệu pháp xen kẽ, thành phần hoạt tính được dùng hoặc được phân phối liên tục, ví dụ, trong viên nén, viên tròn hoặc viên nang riêng biệt, hoặc bằng cách tiêm khác nhau trong ống tiêm riêng biệt. Nói chung, trong liệu pháp xen kẽ, lượng hiệu quả của mỗi thành phần hoạt tính được dùng liên tục, nghĩa là theo thứ tự, trong khi ở liệu pháp kết hợp, liều hiệu quả của hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính được dùng cùng nhau.

Interferon làm ví dụ bao gồm, không giới hạn, rIFN-alpha 2b được pegyl hóa (PEG-Intron), rIFN-alpha 2a được pegyl hóa (Pegasys), rIFN-alpha 2b (Intron A), rIFN-alpha 2a (Roferon-A), interferon alpha (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, subalin), interferon alfacon-1 (Infergen), interferon alpha-n1

(Wellferon), interferon alpha-n3 (Alferon), interferon-beta (Avonex, DL-8234), interferon-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferon alpha-2b (Albuferon), IFN alpha XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferon alpha-2b được glycosyl hóa (AVI-005), PEG-Infergen, interferon lambda được PEGyl hóa (PEGylated IL-29), hoặc belerofon, IFN alpha-2b XL, rIFN-alpha 2a, IFN alpha liên ứng, infergen, rebif, IFN-beta được pegyl hóa, interferon alpha dùng qua đường miệng, feron, reaferon, intermax alpha, r-IFN-beta, và infergen + actimmune.

Chất tương tự ribavarin làm ví dụ bao gồm, không giới hạn, ribavirin (Rebetol, Copegus), levovirin VX-497, và taribavirin (Viramidine).

Chất ức chế N**S5**A làm ví dụ bao gồm, không giới hạn, ledipasvir (GS-5885), GS-5816, JNJ-47910382, daclatasvir (BMS-790052), ABT-267, MK-8742, EDP-239, IDX-719, PPI-668, GSK-2336805, ACH-3102, A-831, A-689, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689), và BMS-790052.

Chất ức chế N**S5**B làm ví dụ bao gồm, không giới hạn, chất ức chế polymeraza là sofosbuvir (GS-7977), tegobuvir (GS-9190), GS-9669, TMC647055, ABT-333, ABT-072, setrobuvir (ANA-598), filibuvir (PF-868554), VX-222, IDX-375, IDX-184, IDX-102, BI-207127, valopicitabin (NM-283), R1626, PSI-6130 (R1656), PSI-7851, BCX-4678, nesbuvir (HCV-796), BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, GSK625433, XTL-2125, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, A848837, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, BMS-791325, và BILB-1941.

Chất ức chế N**S3** proteaza làm ví dụ bao gồm, không giới hạn, GS-9451, GS-9256, simeprevir (TMC-435), ABT-450, boceprevir (SCH-503034), narlaprevir (SCH-900518), vaniprevir (MK-7009), MK-5172, danoprevir (ITMN-191), sovaprevir (ACH-1625), neceprevir (ACH-2684), Telaprevir (VX-950), VX-813, VX-500, faldaprevir (BI-201335), asunaprevir (BMS-650032), BMS-605339, VBY-376, PHX-1766, YH5531, BILN-2065, và BILN-2061.

Chất ức chế alpha-glucosidaza 1 làm ví dụ bao gồm, không giới hạn, celgosivir (MX-3253), Miglitol, và UT-231B.

Chất bảo vệ gan làm ví dụ bao gồm, không giới hạn, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, và LB-84451.

Chất ức chế không nucleosit của HCV làm ví dụ bao gồm, không giới hạn, dẫn xuất benzimidazol, dẫn xuất benzo-1,2,4-thiadiazin, và dẫn xuất phenylalanin.

Chất tương tự nucleosit làm ví dụ bao gồm, không giới hạn, ribavirin, viramidin, levovirin, L-nucleosit, hoặc isatoribin và interferon này là α-interferon hoặc interferon được pegyl hóa.

Các thuốc khác để điều trị lây nhiễm HCV làm ví dụ bao gồm, không giới hạn, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691, và SM-360320, chất ức chế xyclophillin (ví dụ, DEBIO-025, SCY-635, hoặc NIM811) hoặc chất ức chế HCV IRES (ví dụ, MCI-067).; emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilin, hoặc MitoQ. BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585, và roxythromyxin.

Các thuốc khác bổ sung để điều trị lây nhiễm HCV làm ví dụ bao gồm, không giới hạn, zadaxin, nitazoxanit (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanit, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975 (isatoribin), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, và NIM811.

Ví dụ khác nữa về các thuốc khác để điều trị lây nhiễm HCV bao gồm, không giới hạn, thymosin alpha 1 (Zadaxin), nitazoxanit (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide, FK-788, VX-497 (merimepodib), DEBIO-025, ANA-975 (isatoribin), XTL-6865, hoặc NIM811.

Quy trình tổng hợp chung

Các sơ đồ, quy trình, và ví dụ được đề xuất ở đây mô tả quy trình tổng hợp các hợp chất được bộc lộ ở đây cũng như các chất trung gian sử dụng để điều chế hợp chất. Được hiểu là các bước riêng lẻ được mô tả ở đây có thể được kết hợp. Cũng được hiểu là các lô hợp chất riêng rẽ có thể được kết hợp và sau đó được đưa vào bước tổng hợp tiếp theo.

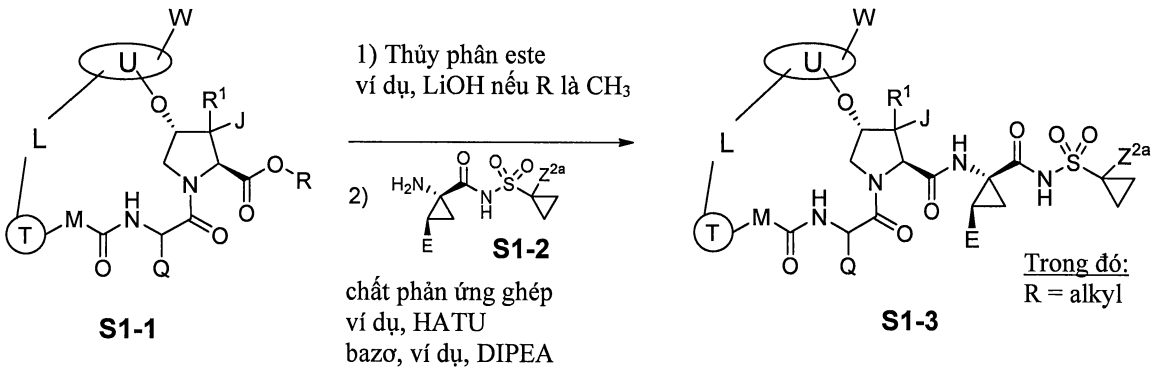
Các sơ đồ sau mô tả các phương pháp hữu dụng để điều chế các hợp chất được bộc lộ ở đây.

L_F là "mảnh liên kết," (nghĩa là, tiền chất đối với L) trong đó liên kết cacbon-cacbon không no được gắn kết (ví dụ, alken hoặc alkyn) ở vị trí L_F ngoại biên với Ⓣ, ở dạng ví dụ không giới hạn, tạo thuận lợi cho phản ứng có xúc tác kim loại dẫn đến sự liên kết của L_F với U tạo ra nhóm L. Ví dụ không giới hạn về phản ứng có xúc tác kim loại dẫn đến sự liên kết bao gồm phản ứng chuyển vị đóng vòng có xúc tác Ru hoặc phản ứng ghép chéo có xúc tác Pd (ví dụ, ghép đôi Negishi, Heck, hoặc Sonagashira).

Trong tất cả các trường hợp, phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H (Nuclear magnetic resonance - NMR) phù hợp với cấu trúc được đề xuất. Sự thay đổi hóa học đặc trưng (δ) được nêu ở dạng phần triệu của tetrametylsilan sử dụng chữ viết tắt thông thường để ký hiệu các đỉnh chính: ví dụ, s, mức đơn; d, mức đôi; t, mức ba; q, mức bốn; m, mức bội; br, rộng. Các chữ viết tắt sau được sử dụng cho các dung môi thường dùng trong các thử nghiệm cộng hưởng từ hạt nhân: $CDCl_3$, deuterocloroform; CD_3OD, perdeuterometanol; CD_3CN, perdeuteroaxetonitril; d_6-DMSO, perdeuterodimetylsulfoxit. Thu được phổ khối bằng cách sử dụng phép đo quang phổ khối Thermo Scientific hoặc Agilent Technologies được trang bị máy ion hóa tia điện (electrospray ionization - ESI). Các khối được báo cáo ở dạng tỷ lệ khối lượng so với điện tích (m/z) của, ví dụ, ion của hợp chất (được thể hiện bởi $[M]^+$), ion tạo ra từ hợp chất với ion khác, như ion hydro (được thể hiện bởi $[M+H]^+$), ion natri (được thể hiện

bởi $[M+Na]^+$), ion tạo ra từ hợp chất bằng cách mất ion, như hợp chất khử proton (được thể hiện bởi $[M-H]^-$), v.v.. Phép phân tích HPLC được thực hiện trên Agilent Technologies Series 1100 HPLC sử dụng cột Phenomenex Kinetex C18, 2,6 um 100 Å, cột 4,6 x 100 mm với chương trình rửa giải 2% dung môi B trong 0,55 phút, gradient đến 98% dung môi B trong 8 phút được duy trì ở 98% dung môi B trong 0,40 phút trước khi trở lại 2% dung môi B trong 0,02 phút và duy trì ở 2% dung môi B trong 2,03 phút ở tốc độ dòng là 1,5 mL/phút (Dung môi A = MiliQ đã lọc H_2O + 0,1% TFA, Dung môi B = MeCN + 0,1% TFA). Thuật ngữ "sắc ký lớp mỏng" (thin layer chromatography - TLC) đề cập đến sắc ký silica gel sử dụng 60 đĩa silica gel F_{254}. Yếu tố lưu ("R_f") của hợp chất là khoảng cách được dịch chuyển bởi hợp chất được phân chia bởi khoảng cách được dịch chuyển bởi dung môi trước đĩa TLC. Các thuật ngữ như "rửa giải sớm" và "rửa giải muộn" là nói đến thứ tự mà hợp chất rửa giải hoặc được thu hồi từ pha tĩnh rắn/pha động của dung môi lỏng dựa vào phương pháp sắc ký (ví dụ, sắc ký silica gel pha thường hoặc sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (high pressure liquid chromatography - HPLC)).

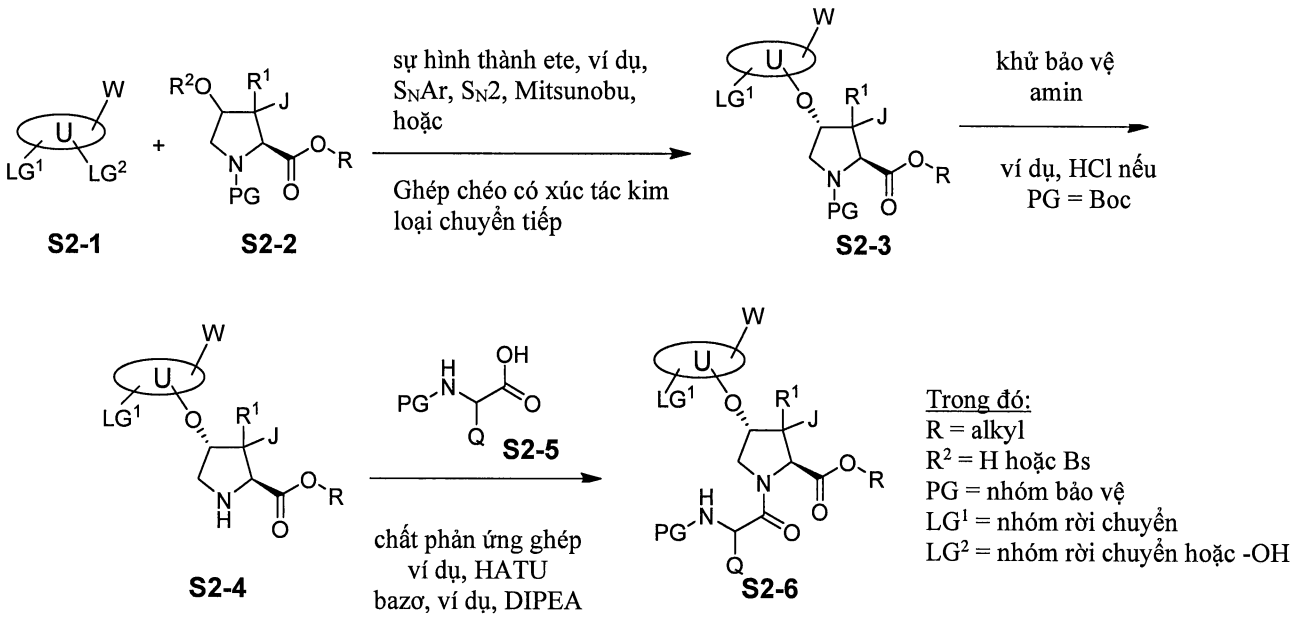
Sơ đồ 1



Sơ đồ 1 giải thích phương pháp chung để tạo **S1-3**, trong đó J, R^1, R, M, L, T, U, W và Q như được định nghĩa ở đây, Z^{2a} như được xác định trong công thức IV hoặc III, hoặc là H hoặc Z^{2a} như được xác định trong công thức I hoặc II. Trong sơ đồ 1, chất trung gian este **S1-1** được thủy phân bằng bazơ như lithi hydroxit nếu R là C_1-

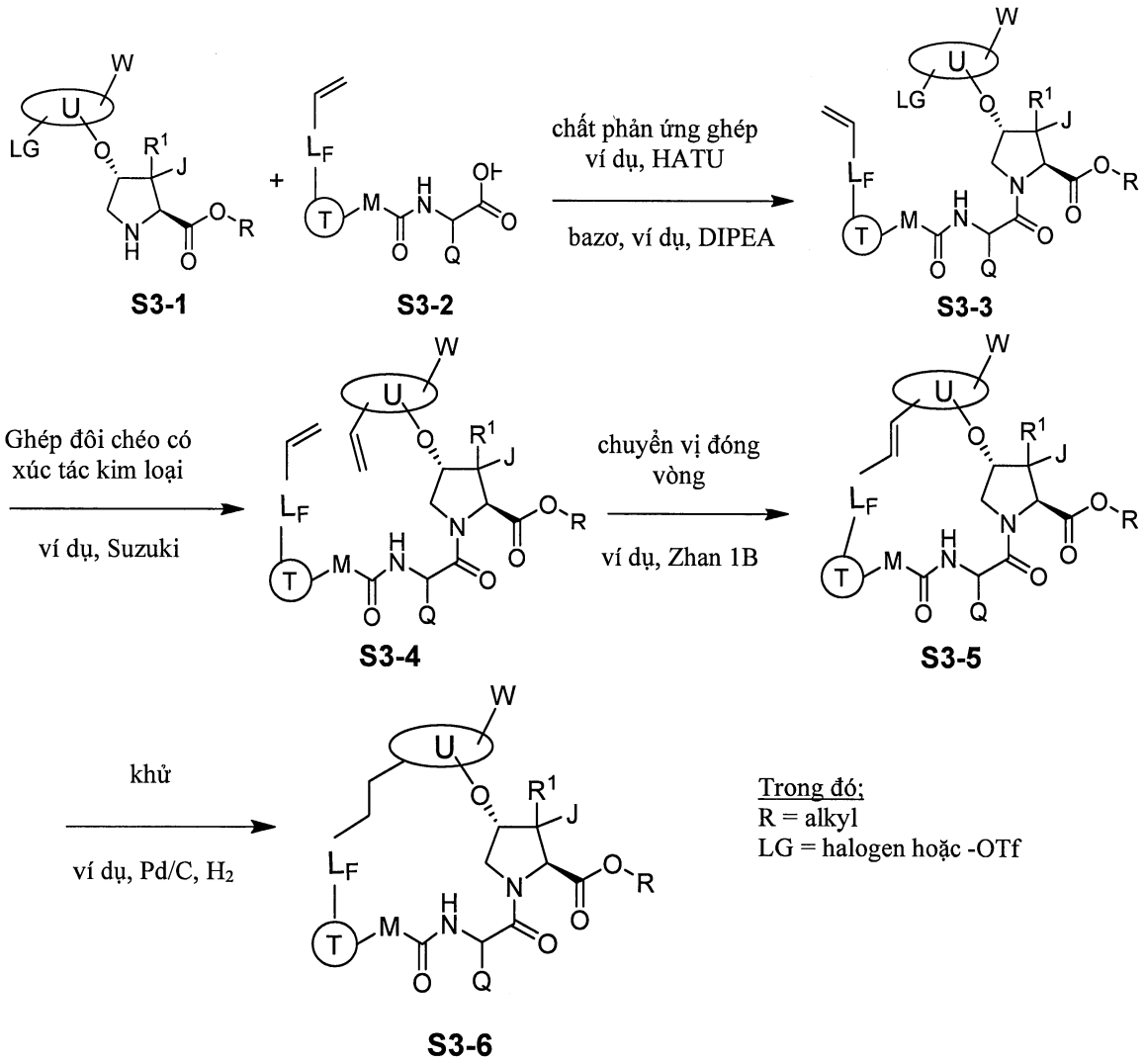
C_3 alkyl (ví dụ, metyl), hoặc bằng axit như axit trifloaxetic nếu R là tert-butyl. Sau đó, sản phẩm của phản ứng thủy phân este được ghép với chất trung gian **S1-2** nhờ phản ứng ghép (ví dụ, sử dụng chất ghép đôi peptit như HATU và bazơ như DIPEA) tạo ra các hợp chất có cấu trúc chung **S1-3**.

Sơ đồ 2



Sơ đồ 2 thể hiện quy trình tổng hợp chung của chất trung gian **S2-6**, trong đó U, W, R^1, J, và Q như được xác định ở đây. Trong sơ đồ 2, các loại prolin được bảo vệ và được thế thích hợp **S2-2** trải qua phản ứng ete hóa như S_NAr (ví dụ, xử lý bằng CS_2CO_3 và **S2-1**, trong đó R^2 là H và LG^2 là halo), S_N2 (ví dụ, tiền chuyển hóa **S2-2** thành brosyl hóa (R^2 là Bs) sau đó xử lý bằng **S2-1** trong đó LG^2 là -OH và bazơ như DABCO), phản ứng Mitsunobu (ví dụ, xử lý **S2-2** bằng DIAD và triphenylphosphin sau đó bằng **S2-1** trong đó LG^2 là -OH) hoặc phản ứng ghép chéo có xúc tác kim loại (LG^2 là halo, R^2 là H) tạo ra chất trung gian **S2-3**. Chất trung gian **S2-3** được khử bảo vệ (ví dụ, HCl 4N trong dioxan nếu PG là Boc) tạo ra chất trung gian **S2-4**. Việc hình thành liên kết amit qua sự hoạt hóa axit carboxylic của **S2-5** sử dụng chất ghép đôi peptit hoặc phương pháp hoạt hóa axit carboxylic khác trước khi xử lý **S2-4** tạo ra chất trung gian **S2-6**.

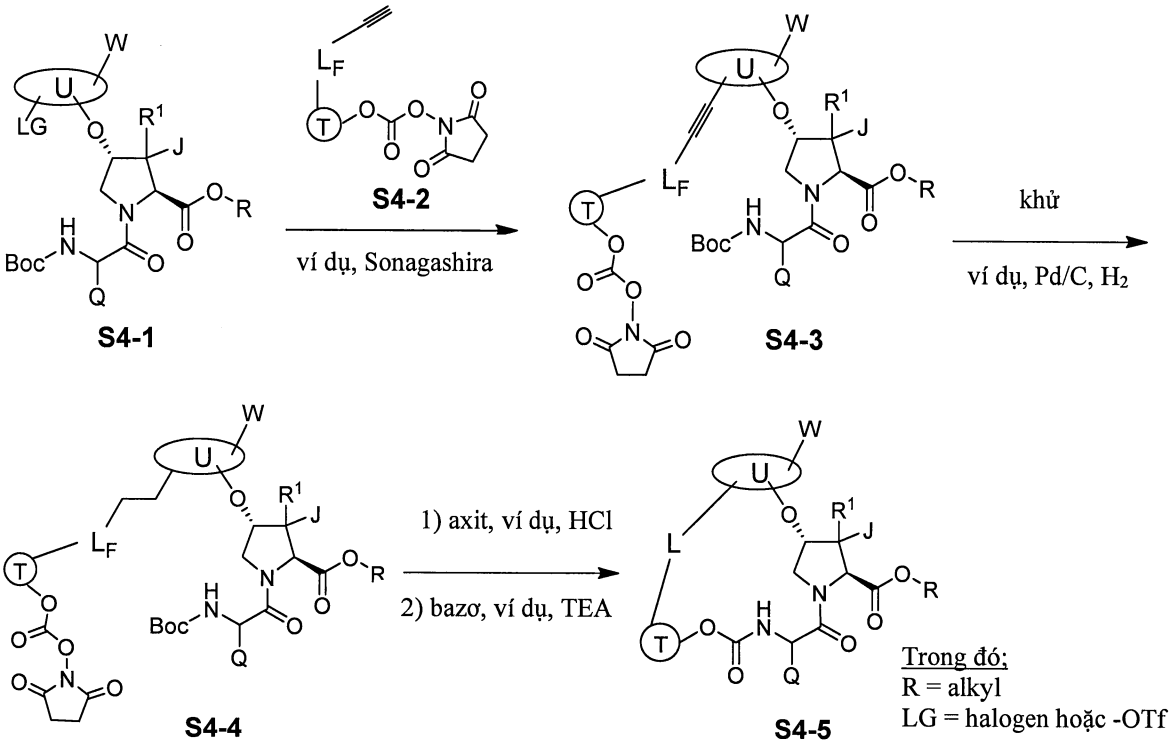
Sơ đồ 3



S3-1 S3-2 S3-3 S3-4 S3-5 S3-6

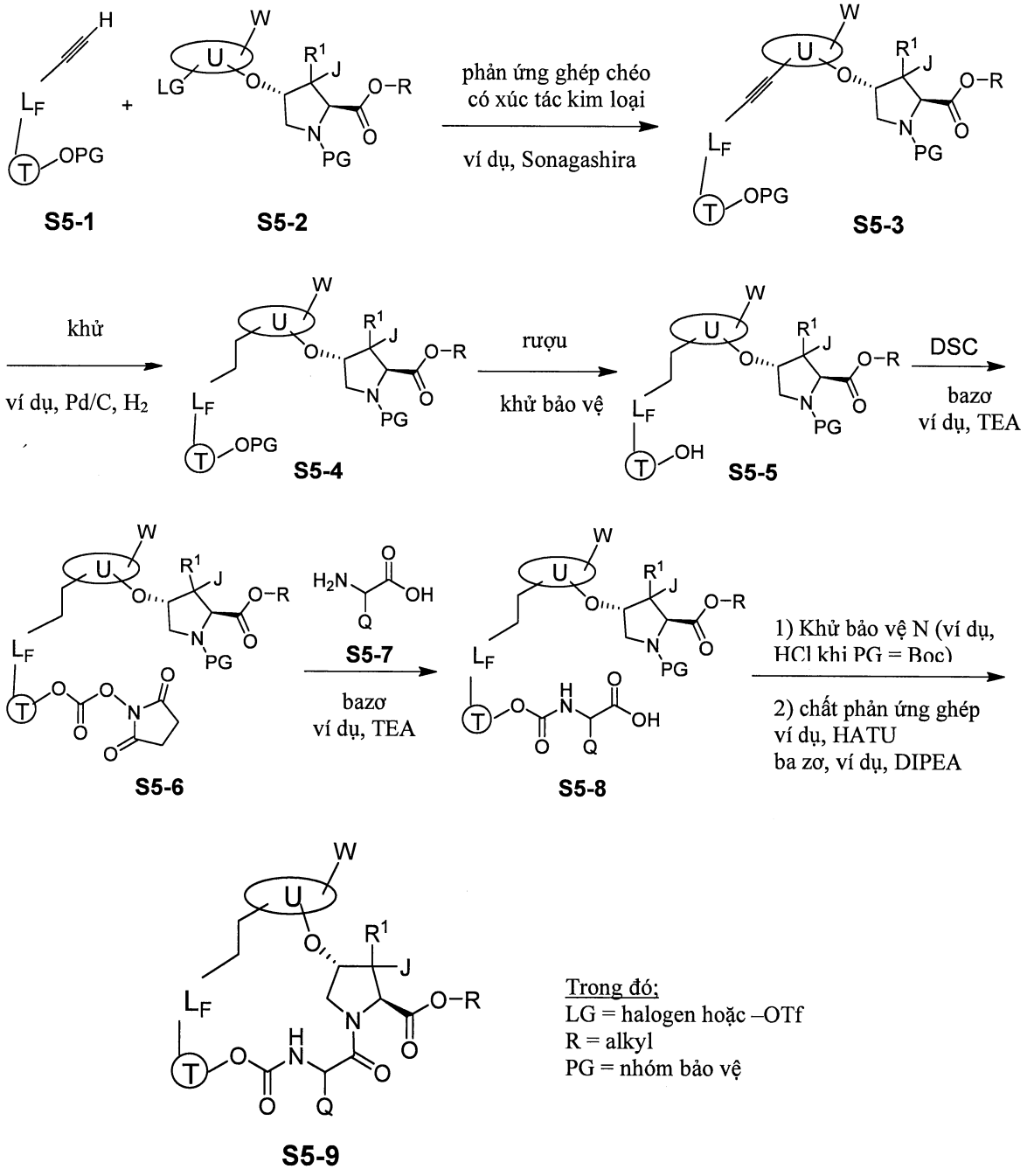
Sơ đồ 3 thể hiện quy trình tổng hợp chung của chất trung gian **S3-6**, trong đó L_F-CH_2-CH_2 là L, và U, W, R^1, J, Q, M, T, và L như được xác định ở đây. Trong sơ đồ 3, chất trung gian **S3-1** được ghép đôi qua phản ứng hình thành liên kết amit với chất trung gian **S3-2** tạo ra chất trung gian **S3-3**. Phản ứng ghép chéo có xúc tác kim loại (ví dụ, phản ứng Suzuki sử dụng kali vinyltrifloborat, Et_3N, $Pd(dppf)Cl_2$) thu được **S3-4**, sau đó chuyển vị đóng vòng (ví dụ, Zhan 1B) thu được **S3-5**, sau đó khử liên kết đôi (ví dụ, H_2, 10% Pd/C) tạo ra chất trung gian **S3-6**.

Sơ đồ 4



Sơ đồ 4 thể hiện quy trình tổng hợp chung của chất trung gian **S4-5**, trong đó L_F-CH_2-CH_2 là L, và U, W, R^1, J, Q, Q và L như được xác định ở đây. Trong sơ đồ 4, chất trung gian **S4-1** được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ như Boc. **S4-1** trải qua phản ứng ghép chéo có xúc tác kim loại chuyển tiếp (ví dụ, phản ứng ghép Sonogashira) với chất trung gian **S4-2** tạo ra chất trung gian **S4-3**. Liên kết ba của chất trung gian **S4-3** được khử thành liên kết đơn bằng cách hydro hóa (ví dụ, H_2, xúc tác 10% Pd/C) tạo ra chất trung gian **S4-4**. Khử bảo vệ Boc-amin sau đó ghép đôi trong điều kiện bazơ (ví dụ, trietylamin) tạo ra chất trung gian **S4-5**.

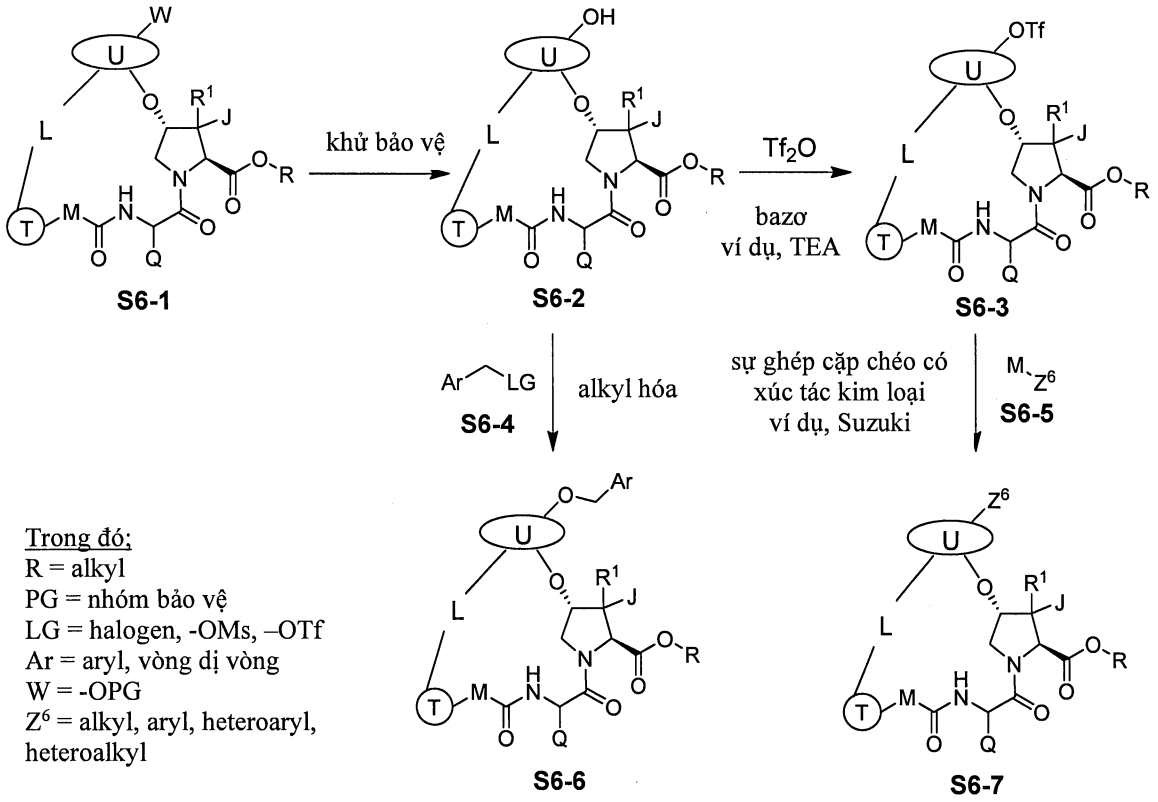
Sơ đồ 5



Sơ đồ 5 thể hiện quy trình tổng hợp chung của chất trung gian **S5-9**, trong đó L_F-CH_2-CH_2 là L, và U, W, R^1, J, Q, T và L như được xác định ở đây. Trong sơ đồ 5, chất trung gian **S5-1** trải qua phản ứng ghép chéo có xúc tác kim loại (như phản ứng Sonogashira) với chất trung gian **S5-2** tạo ra chất trung gian **S5-3**. Liên kết ba của chất

trung gian **S5-3** được khử thành liên kết đơn trong điều kiện thích hợp như, bằng cách hydro hóa (ví dụ, sử dụng H_2 xúc tác 10% Pd/C) tạo ra chất trung gian **S5-4**. Khử bảo vệ rượu tạo ra **S5-5**, sau đó hoạt hóa (ví dụ, DSC trong điều kiện bazơ, ví dụ, trietylamin) tạo ra chất trung gian **S5-6.** Ghép đôi **S5-6** và **S5-7** trong điều kiện bazơ tạo ra **S5-8.** Khử bảo vệ prolin nitơ (ví dụ, HCl trong dioxan khi PG = Boc) tiếp đó là macrolactam hóa (ví dụ, chất phản ứng ghép cặp như HATU trong điều kiện bazơ) tạo ra chất trung gian **S5-9**.

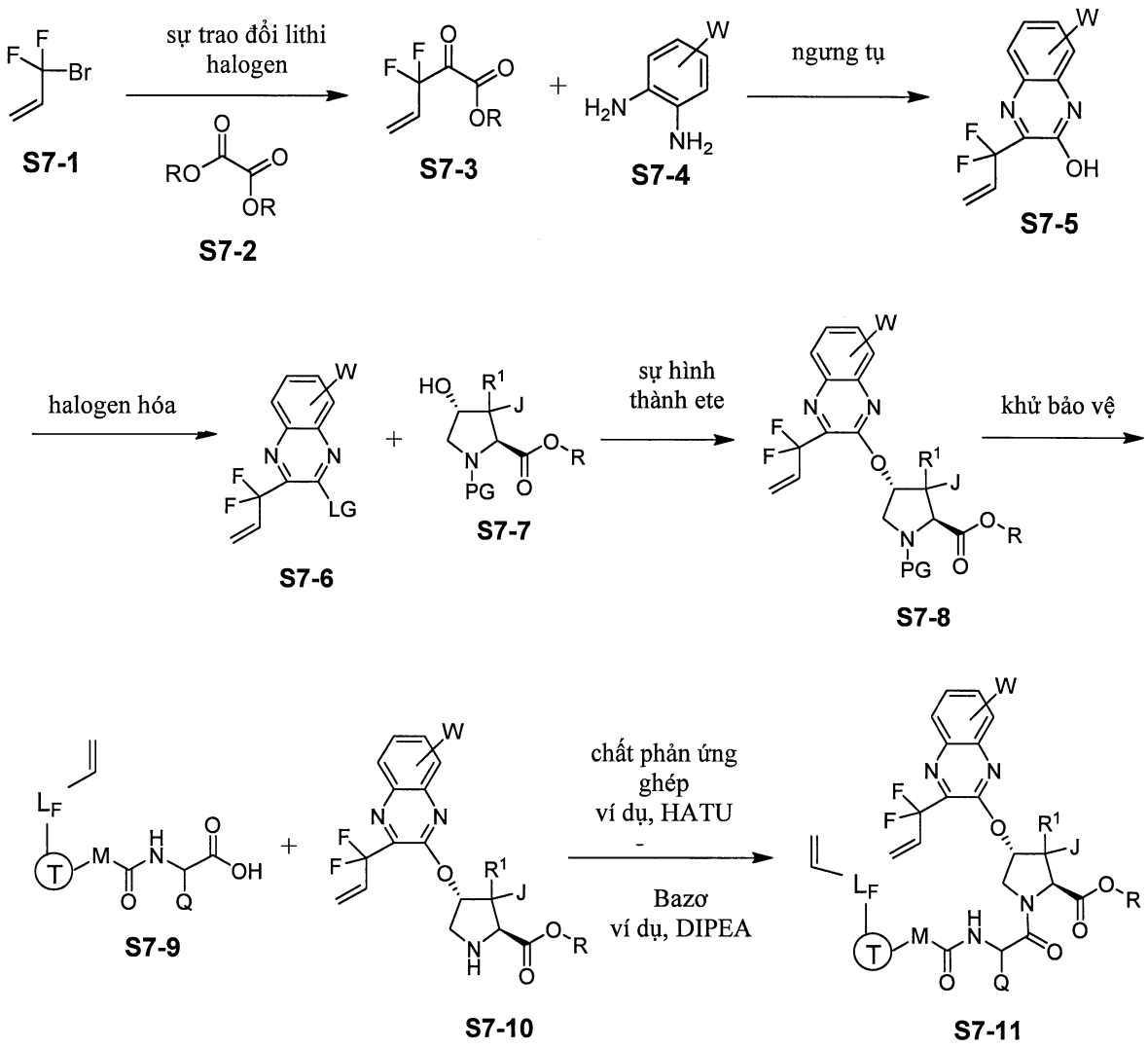
Sơ đồ 6

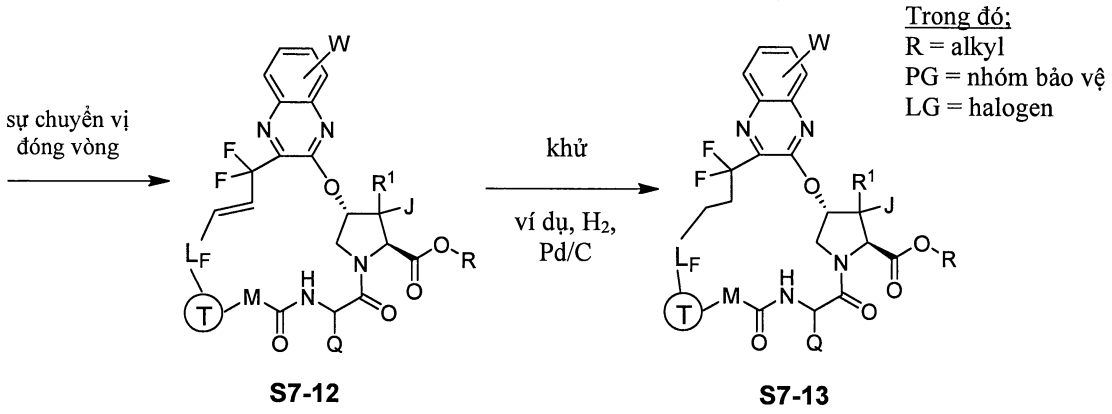


Sơ đồ 6 thể hiện quy trình tổng hợp chung của chất trung gian **S6-6** và **S6-7** trong đó U, R^1, J, Q, M, T và L như được xác định ở đây. Trong sơ đồ 6, chất trung gian **S6-1**, W là OPG, trong đó PG là nhóm bảo vệ. **S6-1** được khử bảo vệ lần thứ nhất tạo ra chất trung gian **S6-2**. Alkyl hóa chất trung gian **S6-2** bằng chất có ái lực với

điện tử thích hợp như **S6-4** tạo ra chất trung gian **S6-6**. Cho **S6-2** phản ứng với triflic anhydrit tạo ra **S6-3**, sau đó trải qua phản ứng ghép cặp chéo có xúc tác kim loại with thành phần ghép đôi ưa nhân thích hợp như **S6-5** (ví dụ, phản ứng Sonagashira hoặc Suzuki) tạo ra chất trung gian **S6-7**.

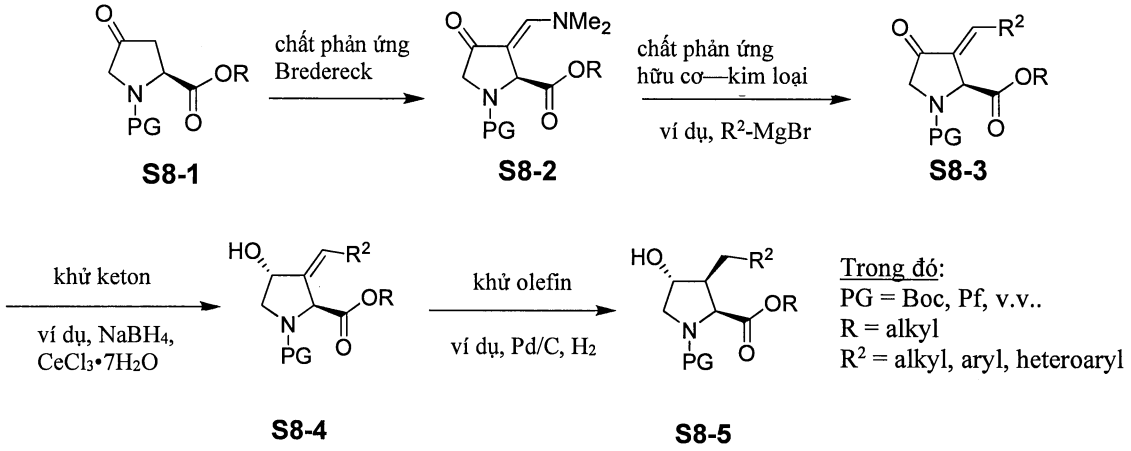
Sơ đồ 7





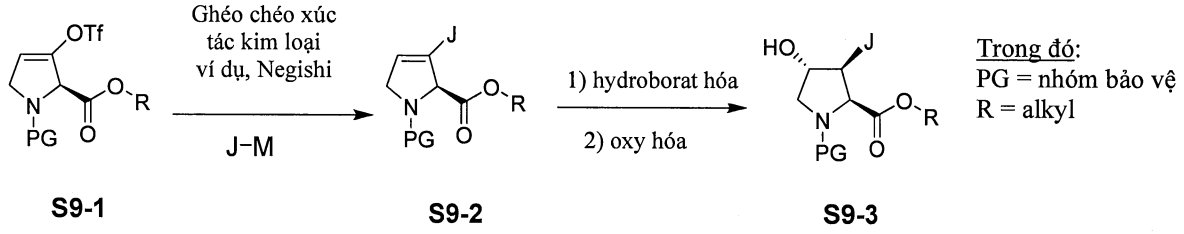
Sơ đồ 7 thể hiện quy trình tổng hợp chung của chất trung gian **S7-13**, trong đó L_F-CH_2-CH_2-CF_2 là L, và W, R^1, J, Q, M, và T như được xác định ở đây. Trong **S7-13**, L là C_1-C_3 alkyl. Trong sơ đồ 7, đầu tiên chất trung gian **S7-1** trải qua phản ứng trao đổi lithi halogen và sau đó được xử lý bằng chất trung gian **S7-2** tạo ra chất trung gian **S7-3**, sau đó được ngưng tụ bằng chất trung gian **S7-4** tạo ra chất trung gian quinoxalin **S7-5**. Halogen hóa **S7-5** (ví dụ, $POCl_3$) tạo ra chất trung gian **S7-6**. Chất trung gian **S7-6** được gắn nhờ vào chất trung gian **S7-7** sự hình thành ete thông qua phản ứng S_NAr (ví dụ, CS_2CO_3) tạo ra chất trung gian **S7-8**. Khử bảo vệ N-PG của chất trung gian **S7-8** tạo ra **S7-10**. Phản ứng ghép liên kết amit của chất trung gian **S7-9** và chất trung gian **S7-10** (ví dụ, EDC và HOBT, hoặc HATU, NMM, DIPEA) tạo ra chất trung gian **S7-11**. Chuyển vị đóng vòng **S7-11** sinh ra chất trung gian **S7-12**. Khử liên kết đôi (ví dụ, hydro hóa qua paladi trên cacbon) tạo ra chất trung gian **S7-13**.

Sơ đồ 8



Sơ đồ 8 thể hiện quy trình tổng hợp chung của chất trung gian **S8-5**, trong đó 4-oxo prolin **S8-1** được bảo vệ thích hợp được phản ứng với chất phản ứng Bredereck sinh ra enaminon **S8-2**. Việc bổ sung các loại hữu cơ-kim loại tạo ra enon **S8-3**, qua quá trình khử thành chất trung gian hydroxyl **S8-4** theo cách chọn lọc lập thể (ví dụ, khử Luche hoặc khử CBS). Phản ứng khử olefin tiếp theo tạo ra chất trung gian hydroxy prolin được thế 3 lần **S8-5**.

Sơ đồ 9

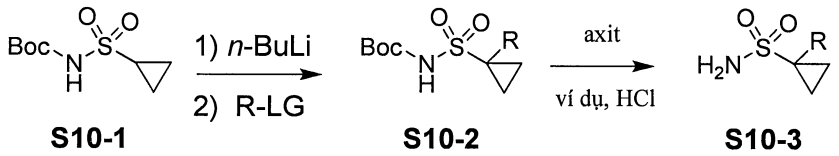


S9-1 **S9-2** **S9-3**

Trong đó:
PG = nhóm bảo vệ
R = alkyl

Sơ đồ 9 thể hiện quy trình tổng hợp chung của chất trung gian **S9-3**, trong đó vinyl triflat **S9-1** (ví dụ, được điều chế bằng các phương pháp nêu trong tài liệu Kamenecka, T.M., *et al. Tetrahedron Letters,* 2001, 8571) trải qua phản ứng ghép chéo có xúc tác kim loại (ví dụ, phản ứng ghép Negishi) tạo ra chất trung gian **S9-2**. Hydroborat hóa và tiếp đó oxy hóa chất trung gian **S9-2** tạo ra chất trung gian **S9-3**.

Sơ đồ 10

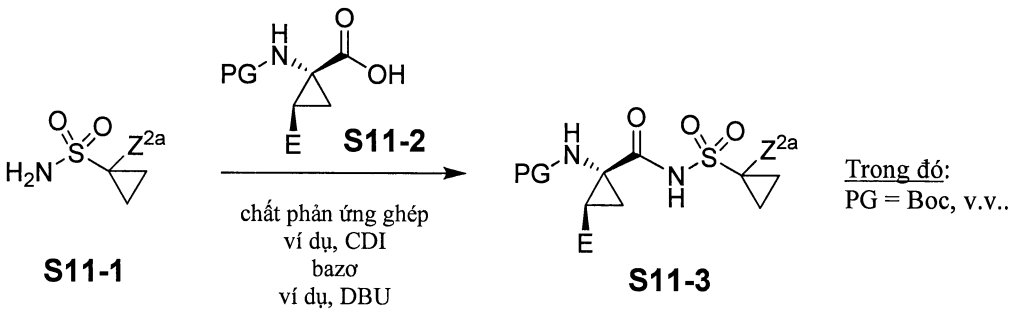


S10-1 **S10-2** **S10-3**

Trong đó:
R = alkyl, haloalkyl, heteroalkyl
LG = halogen, -OTf, v.v..

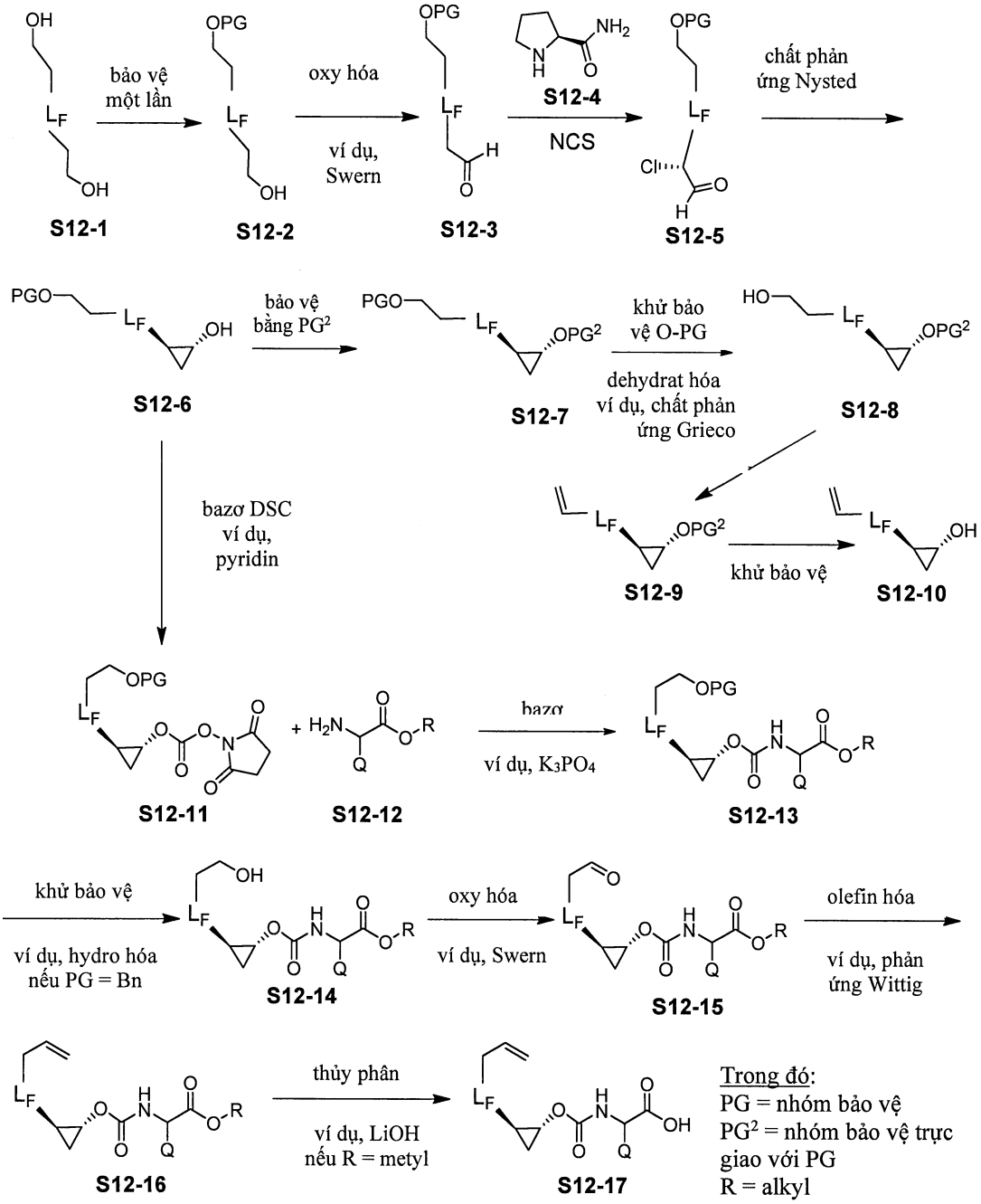
Sơ đồ 10 thể hiện quy trình tổng hợp chung chất trung gian sulfonamit được thế **S10-3**. Tert-butyl xyclopropylsulfonylcarbamat **S10-1** được khử proton (ví dụ, n-BuLi) và được phản ứng với chất ưa điện tử (ví dụ, alkyl halogenua) tạo ra chất trung gian sulfonamit được thế được bảo vệ **S10-2**, sau đó được khử bảo vệ (ví dụ, HCl 4N trong dioxan) tạo ra chất trung gian **S10-3**.

Sơ đồ 11



Sơ đồ 11 thể hiện quy trình tổng hợp chung của chất trung gian **S11-3**, trong đó E là như được định nghĩa ở đây. Trong sơ đồ 11, sulfonamit **S11-1** được ghép đôi với axit amin được bảo vệ **S11-2** sử dụng chất phản ứng ghép như CDI và bazơ như DBU.

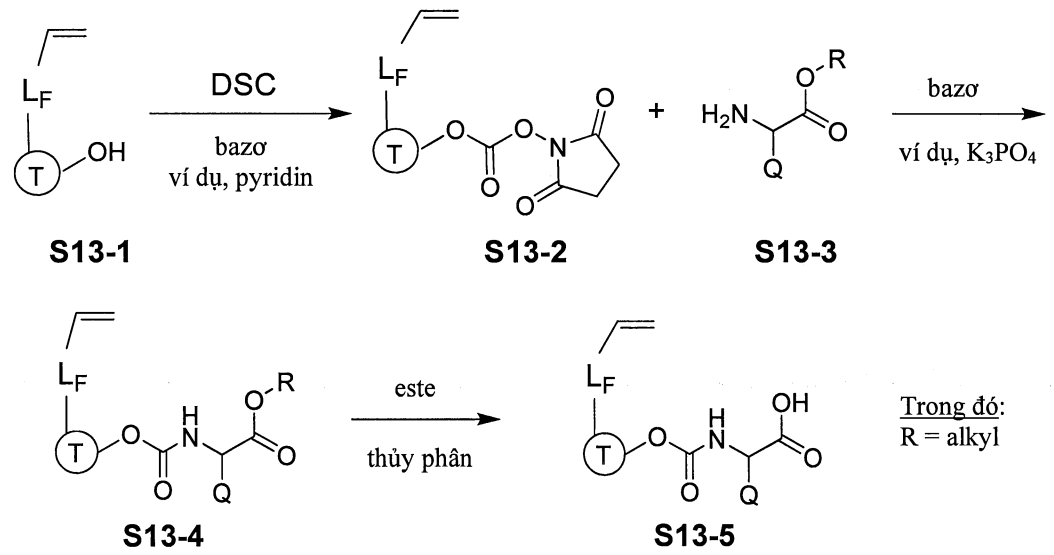
Sơ đồ 12



Sơ đồ 12 thể hiện quy trình tổng hợp chung của các chất trung gian **S12-10** và **S12-17**, trong đó L_F là C_1-C_3 alkylen. Trong sơ đồ 12, cả hai quy trình tổng hợp đều bắt đầu với việc bảo vệ một lần chất trung gian **S12-1** tạo ra **S12-2**, tiếp đó oxy hóa (ví

dụ, oxy hóa Swern) tạo ra chất trung gian **S12-3**. Clo hóa alpha chọn lọc đối quang (ví dụ, chất xúc tác hữu cơ **S12-4** và NCS) tạo ra cloaldehyt **S12-5**. Phản ứng của **S12-5** với dẫn xuất bis-zinciometan (ví dụ, chất phản ứng Nysted) tạo ra chất trung gian xyclopropan **S12-6**. Chất trung gian **S12-6** được bảo vệ trực giao tạo ra chất trung gian **S12-7**. Khử bảo vệ -OPG của **S12-7** tạo ra chất trung gian **S12-8**, mà sau đó được khử nước (ví dụ, chất phản ứng Grieco) thành chất trung gian **S12-9** và cuối cùng O-PG^2 được loại bỏ thu được chất trung gian **S12-10**. Theo cách khác, chất trung gian **S12-6** được hoạt hóa (ví dụ, DSC và bazơ như pyridin) tạo ra chất trung gian **S12-11** được ghép đôi với chất trung gian **S12-12** tạo ra chất trung gian carbamat **S12-13**. Chất trung gian **S12-13** được khử bảo vệ tạo ra chất trung gian **S12-14**, sau đó được oxy hóa (ví dụ, oxy hóa Swern) tạo ra chất trung gian aldehyt **S12-15**. Olefin hóa (ví dụ, phản ứng Wittig) chất trung gian **S12-15** tạo ra chất trung gian **S12-16**. Sự thủy phân este (ví dụ, LiOH nếu R là metyl, TFA nếu R = tert-butyl) thu được chất trung gian **S12-17**.

Sơ đồ 13

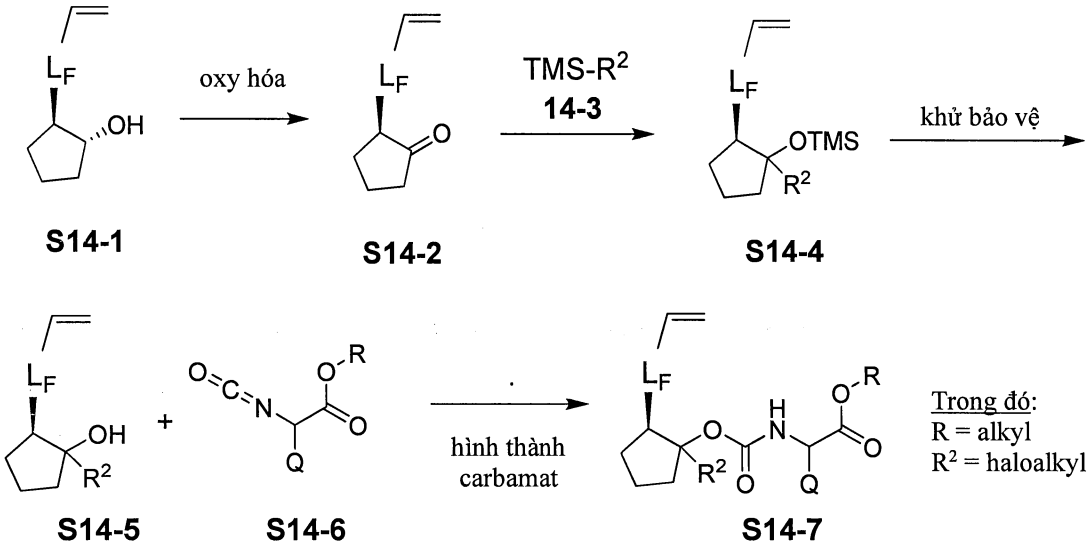


S13-1 **S13-2** **S13-3**

S13-4 **S13-5**

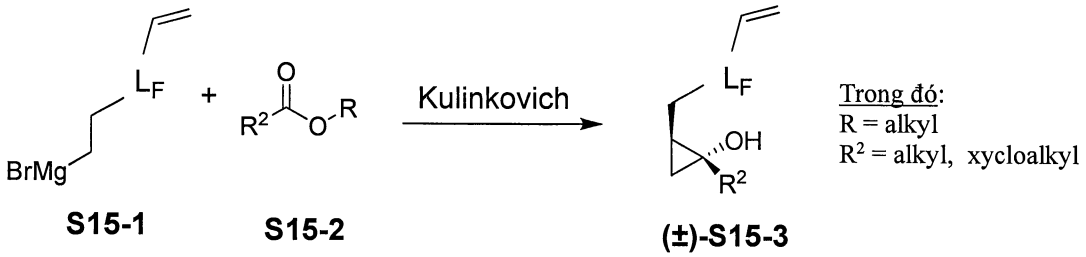
Sơ đồ 13 thể hiện quy trình tổng hợp chung của chất trung gian **S13-5**, trong đó Q và T như được định nghĩa ở đây và L_F là C_1-C_3 alkylen. Hoạt hóa chất trung gian **S13-1** (ví dụ, DSC) tiếp đó là sự hình thành carbamat giữa chất trung gian **S13-2** và chất trung gian este của axit amin **S13-3** trong điều kiện bazơ tạo ra chất trung gian este **S13-4**. Thủy phân este (ví dụ, LiOH nếu R = metyl hoặc TFA nếu R = tert-butyl) tạo ra chất trung gian **S13-5**.

Sơ đồ 14



Sơ đồ 14 thể hiện quy trình tổng hợp chung của chất trung gian **S14-7**, trong đó Q là như được định nghĩa ở đây và L_F là C_1-C_3 alkylen. Phản ứng oxy hóa chất trung gian **S14-1** (ví dụ, Dess-Martin periodinan) tạo ra keton **S14-2**. Xử lý **S14-2** bằng **S14-3** (ví dụ, R^2 là $-CF_3$) với sự có mặt của chất phản ứng thích hợp (như CsF) tạo ra chất trung gian **S14-4**. Khử bảo vệ **S14-4** (ví dụ, TBAF) tạo ra **S14-5**, sau đó thêm vào isoxyanat **S14-6** tạo ra chất trung gian **S14-7**.

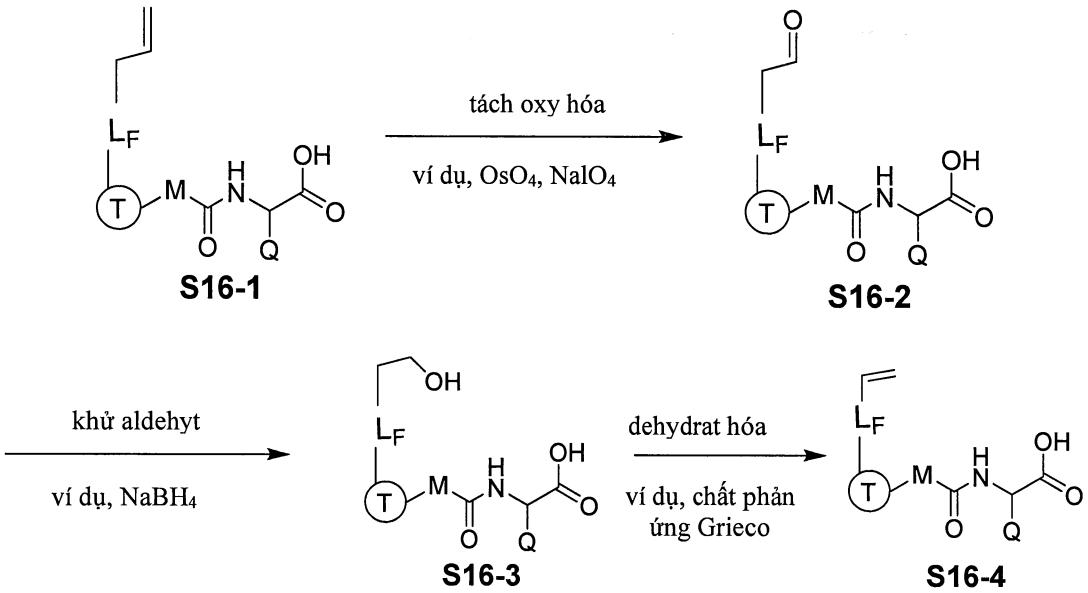
Sơ đồ 15



S15-1 **S15-2** **(±)-S15-3**

Sơ đồ 15 thể hiện quy trình tổng hợp chung của chất trung gian (±)-**S15-3**, được tạo ra từ phản ứng Kulinkovich của chất phản ứng Grignard **S15-1** và este **S15-2**, theo các quy trình tiêu chuẩn như được mô tả trong tài liệu Kulinkovich, O.G. and Kananovich, D.G., Eur. J. Org. Chem. 2007, 2007, 2121.

Sơ đồ 16

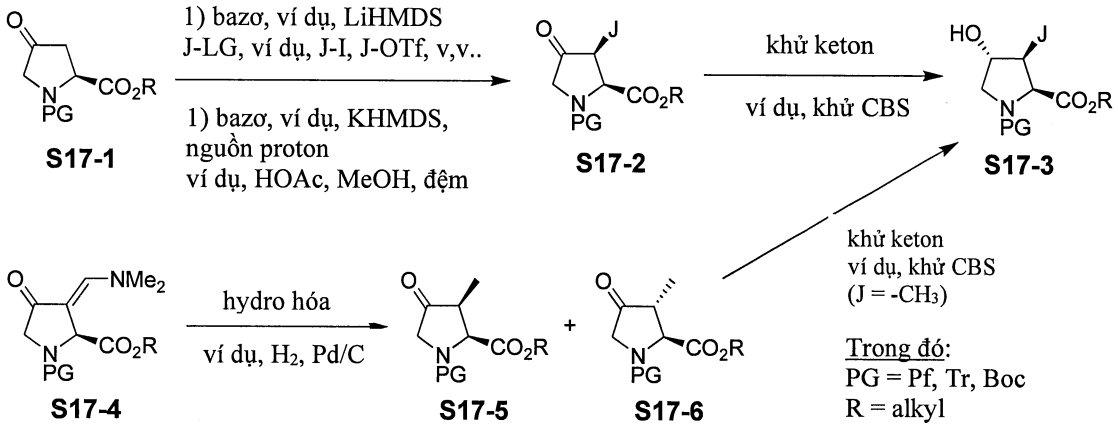


S16-1 **S16-2** **S16-3** **S16-4**

Sơ đồ 16 thể hiện quy trình tổng hợp chung của chất trung gian **S16-4**, trong đó Q, M, và T như được định nghĩa ở đây và L_F là C_1-C_3 alkylen. Trong sơ đồ 16, olefin **S16-1** trải qua phản ứng tách oxy hóa (ví dụ, OsO_4, $NaIO_4$) thành aldehyt **S16-2**, sau

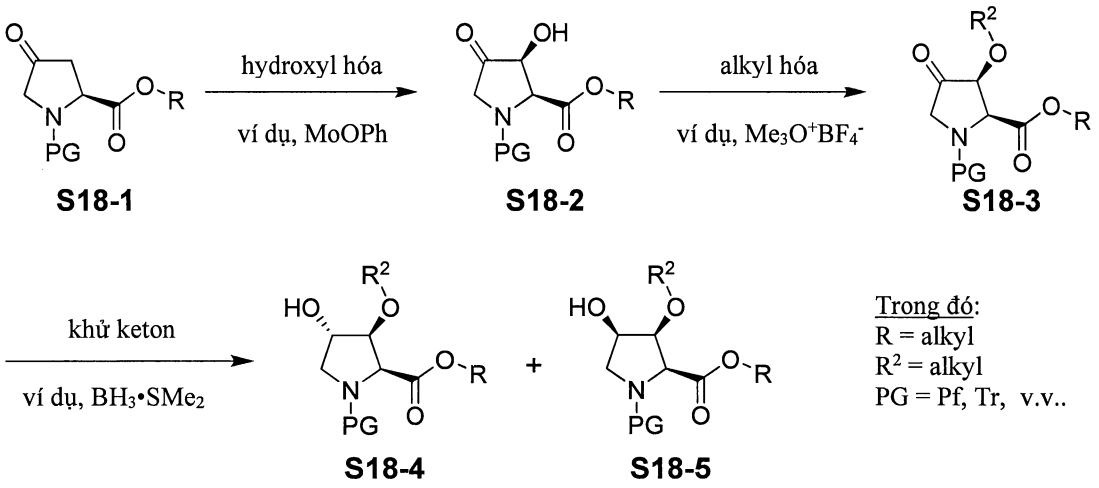
đó khử thành rượu **S16-3** (ví dụ, $NaBH_4$) và cuối cùng được khử nước (ví dụ, khử Greico) thu được chất trung gian **S16-4**.

Sơ đồ 17



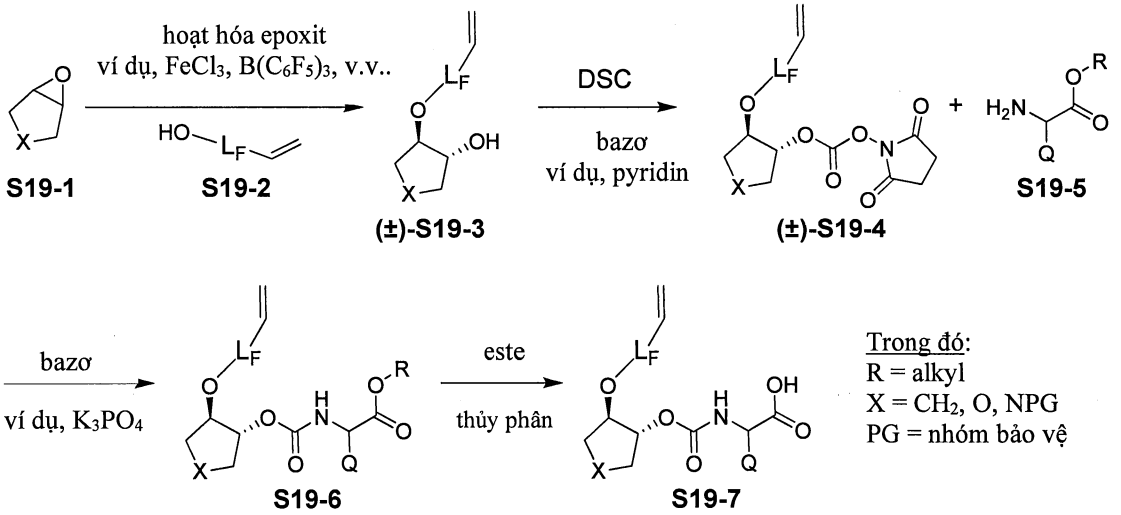
Sơ đồ 17 thể hiện hai giai đoạn tổng hợp chung để sản xuất chất trung gian **S17-3** trong đó J như được định nghĩa ở đây. Trong sơ đồ 17, 4-oxo prolin được bảo vệ thích hợp **S17-1** được khử proton và alkyl hóa (ví dụ, LiHMDS tiếp đó bằng J-LG). Khử proton lần thứ hai bằng bazơ tiếp đó proton hóa lại ở nhiệt độ thấp tạo ra chất trung gian được làm giàu lập thể **S17-2**, dựa trên cách thức được mô tả (Blanco, M-J. et. al. J. Org. Chem. 1999, 64, 8786). Khử keton theo cách chọn lọc lập thể (ví dụ, khử CBS) tạo ra rượu **S17-3**. Trong đó J là metyl, sơ đồ 17 thể hiện quy trình tổng hợp chung khác, trong đó chất trung gian **S17-4** được hydro hóa tạo ra hỗn hợp **S17-5** và **S17-6**. Khử keton **S17-5** theo cách chọn lọc lập thể (ví dụ, khử CBS) tạo ra chất trung gian **S17-3**, trong đó J là metyl.

Sơ đồ 18



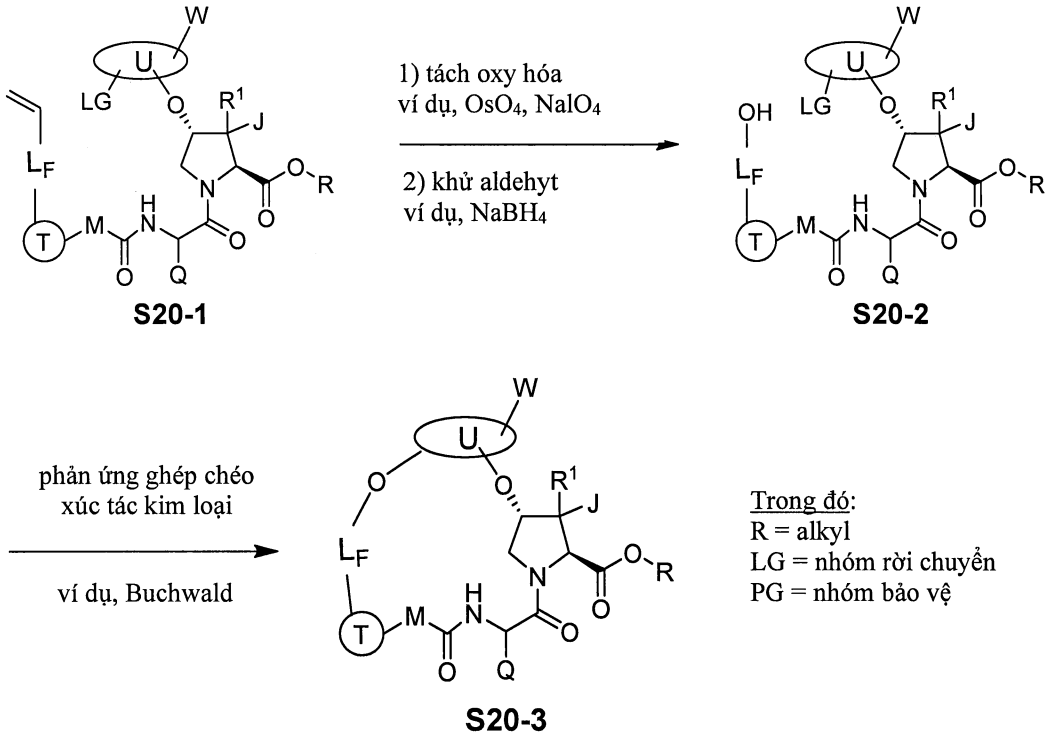
Sơ đồ 18 thể hiện quy trình tổng hợp chung của các chất trung gian **S18-4** và **S18-5**, trong đó 4-oxo prolin được bảo vệ thích hợp **S18-1** được hydroxyl hóa theo cách chọn lọc lập thể (ví dụ, MoOPh) tạo ra chất trung gian **S18-2**, sau đó được phản ứng với chất alkyl hóa (ví dụ, trimetyloxonium tetrafloborat) tạo ra chất trung gian **S18-3**. Khử keton (ví dụ, phức BH_3•SMe_2) tạo ra các chất trung gian **S18-4** và **S18-5**.

Sơ đồ 19



Sơ đồ 19 thể hiện quy trình tổng hợp chung của chất trung gian **S19-7**, trong đó Q là như được định nghĩa ở đây và L_F là C_1-C_3 alkylen. Trong sơ đồ 19, chất trung gian epoxit **S19-1** được chuyển hóa thành chất trung gian (±)-trans- **S19-3**. Hoạt hóa chất trung gian rượu **(±)-S19-3** (ví dụ, DSC) tạo ra carbonat **(±)-S19-4**, được xử lý bằng chất trung gian **S19-5** tạo ra chất trung gian carbamat **S19-6**. Sau đó, chất trung gian **S19-6** trải qua sự thủy phân este (ví dụ, LiOH nếu R = metyl hoặc TFA nếu R = tert-butyl) tạo ra chất trung gian **S19-7**.

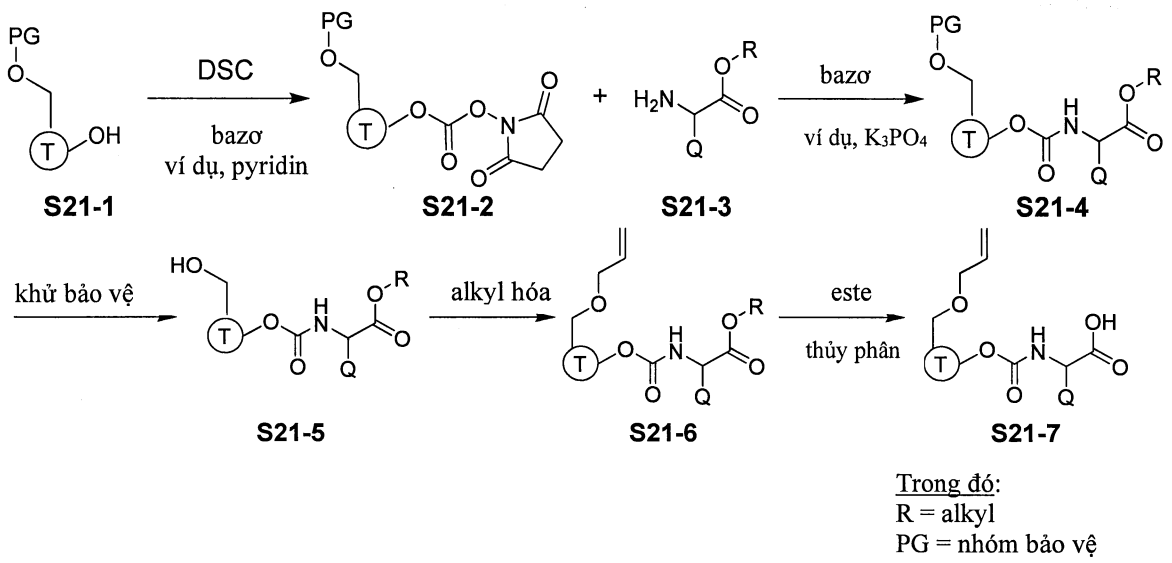
Sơ đồ 20



Sơ đồ 20 thể hiện quy trình tổng hợp chung của chất trung gian **S20-3**, trong đó L_F-O là F, và U, W, R^1, J, Q, M, T và L như được xác định ở đây. Trong sơ đồ 20, đầu tiên chất trung gian **S20-1** trải qua phản ứng tách oxy hóa olefin (ví dụ, OsO_4, $NaIO_4$)

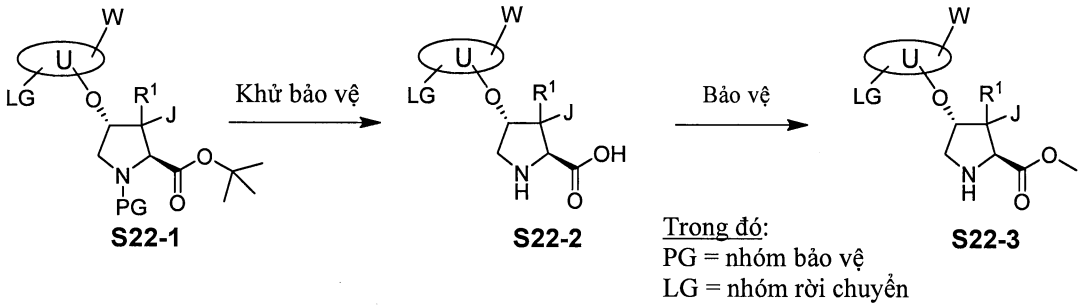
và sau đó khử aldehyt thu được (ví dụ, $NaBH_4$) tạo ra chất trung gian **S20-2**. Phản ứng ghép chéo có xúc tác kim loại chuyển tiếp tạo ra chất trung gian **S20-3**.

Sơ đồ 21



Sơ đồ 21 thể hiện quy trình tổng hợp chung của chất trung gian **S21-7**, trong đó Q và T như được định nghĩa ở đây. Trong sơ đồ 21, phản ứng hoạt hóa diol được bảo vệ một lần **S21-1** (ví dụ, DSC) tiếp đó ghép đôi bằng chất trung gian amino este **S21-3** tạo ra chất trung gian carbamat **S21-4**. Sau đó, chất trung gian **S21-4** được khử bảo vệ thành để không che chức rượu (chất trung gian **S21-5**) sau đó được allyl hóa tạo ra chất trung gian **S21-6**. Sau đó, chất trung gian **S21-6** trải qua phản ứng thủy phân este (ví dụ, LiOH nếu R = metyl hoặc TFA nếu R = tert-butyl) tạo ra chất trung gian **S21-7**.

Sơ đồ 22

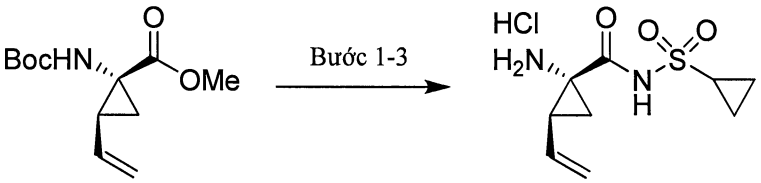


Trong đó:
PG = nhóm bảo vệ
LG = nhóm rời chuyển

Sơ đồ 22 thể hiện quy trình tổng hợp chung của chất trung gian **S22-3**, trong đó U, W, R^1, J, và Q như được xác định ở đây. Trong sơ đồ 22, chất trung gian **S22-1** được khử bảo vệ toàn bộ tạo ra chất trung gian axit amin **S22-2**. Sau đó, chức axit của chất trung gian **S22-2** được chuyển hóa thành este của axit carboxylic không bền bazơ (ví dụ, metyl este), chất trung gian **S22-3**.

Điều chế các chất trung gian chọn lọc

Điều chế chất trung gian **A1**.



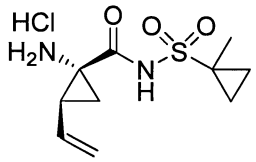
(1R,2S)-metyl 1-(tert-butoxycarbonylamino)-2-vinylxyclopropancarboxylat

A1

Các bước 1–3. Điều chế chất trung gian **A1**: Chất trung gian **A1** được điều chế sử dụng quy trình được nêu chi tiết trong Ví dụ 2.12 của WO 2008/064066 (dưới đây gọi là "WO '066") (trang 75–76) thay thế (1R,2S)-metyl 1-(tert-butoxycarbonylamino)-2-

vinylxyclopropan-carboxylat (được điều chế theo tài liệu Beaulieu, P.L., et al., J. Org. Chem. 2005, 70, 5869) cho (1R,2S)-etyl 1-(tert-butoxycarbonylamino)-2-vinylxyclopropan-carboxylat.

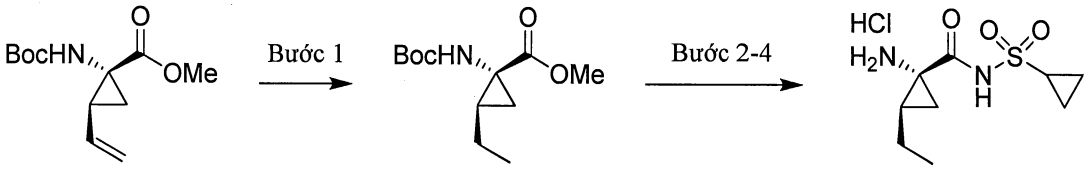
Điều chế chất trung gian **A2**.



A2

Chất trung gian **A2** được điều chế tương tự như chất trung gian **A1**, thay thế 1-metylxyclopropan-1-sulfonamit (điều chế theo Ví dụ 1.2 của WO '066, trang 47) cho xyclopropansulfonamit.

Điều chế chất trung gian **A3**.



(1R,2S)-metyl 1-(tert-butoxycarbonylamino)-2-vinylxyclopropancarboxylat

A3-1

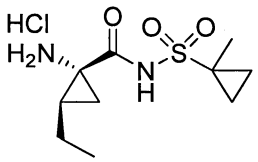
A3

Bước 1. Điều chế **A3-1**: Điều chế xyclopropan este **A3-1** từ (1R,2S)-metyl 1-(tert-butoxycarbonylamino)-2-vinylxyclopropancarboxylat (điều chế theo tài liệu Beaulieu, P.L., et al., J. Org. Chem. 2005, 70, 5869) sử dụng quy trình được nêu chi tiết trong Ví dụ 26 của WO 2009/005677 (dưới đây gọi là "WO'677") (trang 176).

Các bước 2–4. Điều chế chất trung gian **A3**: Chất trung gian **A3** được điều chế tương tự như (1R,2S)-1-amino-N-(xyclopropylsulfonyl)-2-vinylxyclopropancarboxamit

hydroclorua của Ví dụ 2.12 của WO '066 (trang 75–76) thay thế **A3-1** cho (1R,2S)-etyl 1-(tert-butoxycarbonylamino)-2-vinylxyclopropan-carboxylat.

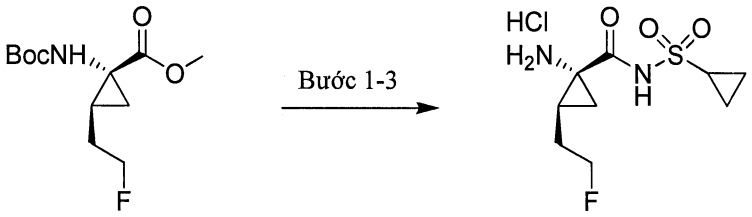
Điều chế chất trung gian **A4**.



A4

Chất trung gian **A4** được điều chế tương tự như chất trung gian **A3**, thay thế 1-metylxyclopropan-1-sulfonamit (điều chế theo Ví dụ 1.2 của WO '066, trang 47) cho xyclopropansulfonamit.

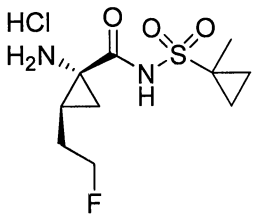
Điều chế chất trung gian **A5**.



A5-1 **A5**

Các bước 1–3. Điều chế chất trung gian **A5**: Chất trung gian **A5** được điều chế tương tự như (1R,2S)-1-amino-N-(xyclopropylsulfonyl)-2-vinylxyclopropan-carboxamit hydroclorua của Ví dụ 2.12 của WO '066 (trang 75–76) thay thế **A5-1** (điều chế theo Ví dụ 104 của WO'677, trang 265) cho (1R,2S)-etyl 1-(tert-butoxycarbonylamino)-2-vinylxyclopropancarboxylat.

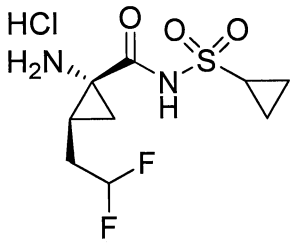
Điều chế chất trung gian **A6**.



A6

Chất trung gian **A6** được điều chế tương tự như chất trung gian **A5**, thay thế 1-metylxyclopropan-1-sulfonamit (điều chế theo Ví dụ 1.2 của WO '066, trang 47) cho xyclopropansulfonamit.

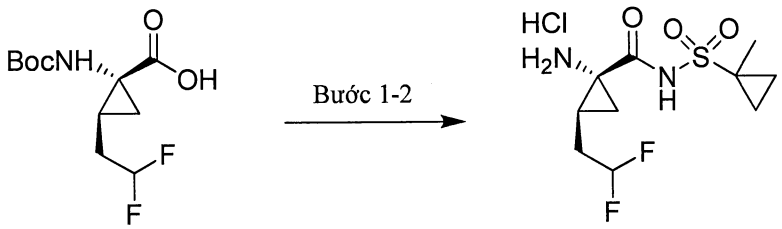
Điều chế chất trung gian **A7**.



A7

Điều chế chất trung gian **A7** theo Ví dụ 97.1.6 của công bố đơn Mỹ số 2009/274652 (dưới đây gọi là "US '652"), trang 72–73.

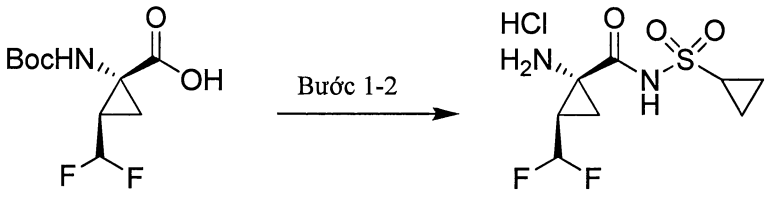
Điều chế chất trung gian **A8**.



A8-1 **A8**

Các bước 1–2. Điều chế chất trung gian **A8**: Chất trung gian **A8** được điều chế tương tự như (1R,2S)-1-amino-N-(xyclopropylsulfonyl)-2-vinylxyclopropan-carboxamit hydroclorua của Ví dụ 2.12 của WO '066 (trang 75–76) thay thế **A8-1** (điều chế theo quy trình được mô tả chi tiết trong Ví dụ 97.1.4 của US '652, trang 72–3) cho axit (1R,2S)-1-(tert-butoxycarbonylamino)-2-vinylxyclo-propancarboxylic và thay thế 1-metylxyclopropan-1-sulfonamit (điều chế theo Ví dụ 1.2 của WO '066, trang 47) cho xyclopropansulfonamit. **A8-1** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (br s, 1H), 6,05 – 5,75 (m, 1H), 5,38 (br s,1H), 2,04 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,61 (m, 3H), 1,52 (m, 9H), 1,42 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 0,85 (m, 2H).

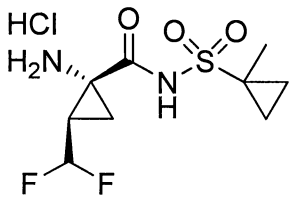
Điều chế chất trung gian **A9**.



A9-1 **A9**

Bước 1–2. Điều chế chất trung gian **A9**: Chất trung gian **A9** được điều chế tương tự như (1R,2S)-1-amino-N-(xyclopropylsulfonyl)-2-vinylxyclopropan-carboxamit hydroclorua của Ví dụ 2.12 của WO '066 (trang 75–76) thay thế **A9-1** (điều chế theo Ví dụ 1, các bước 1L–1O của WO 2009/134987, trang 75–77) cho axit (1R,2S)-1-(tert-butoxycarbonylamino)-2-vinylxyclopropancarboxylic.

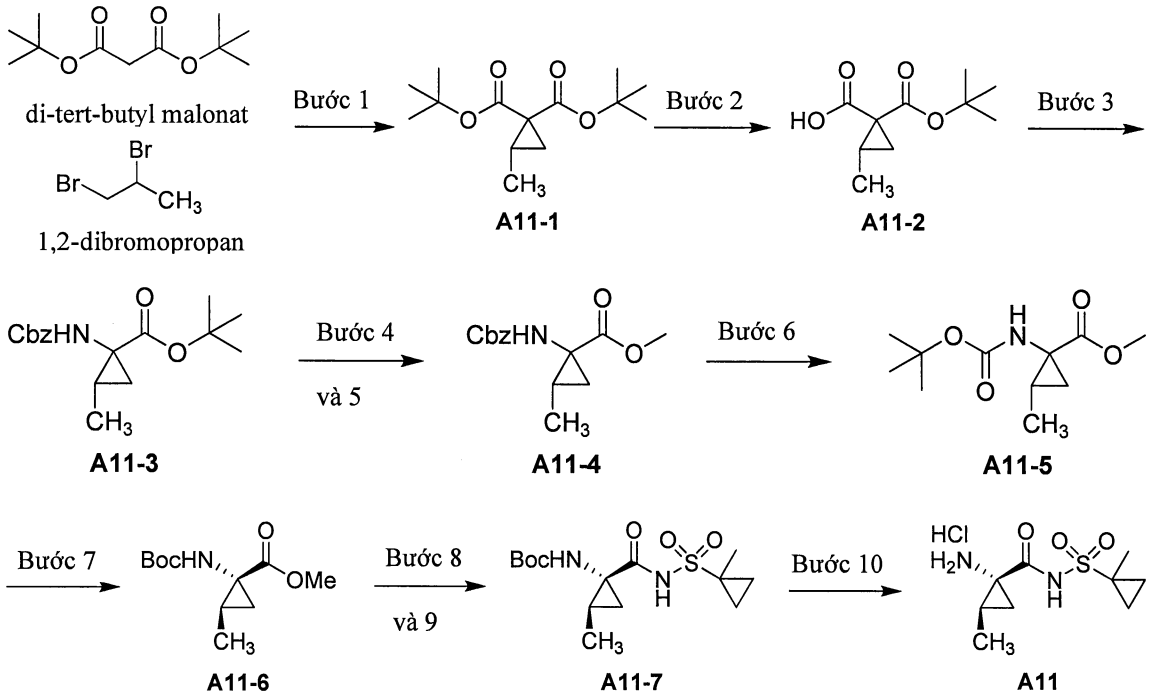
Điều chế chất trung gian **A10**.



A10

Chất trung gian **A10** được điều chế tương tự như chất trung gian **A9**, thay thế 1-metylxyclopropan-1-sulfonamit (điều chế theo Ví dụ 1.2 của WO '066, trang 47) cho xyclopropansulfonamit.

Điều chế chất trung gian **A11**.



Bước 1. Điều chế **A11-1**: Thêm $BnEt_3NCl$ (10,5 g, 46 mmol), di-tert-butyl malonat (10 g, 46 mmol) và 1,2-dibromopropan (14 g, 69,3 mmol) vào dung dịch chứa NaOH

(46,2 g, 50% trọng lượng trong nước) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và chiết bằng DCM (3×100 mL). Rửa các lớp hữu cơ bằng nước (80 mL) và nước muối (50 mL), sấy bằng Na_2SO_4 khan. Cô đặc trong chân không tạo ra **A11-1** được sử dụng sau đó mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,83-1,62 (m, 1H); 1,42 (s, 9H); 1,40 (s, 9H); 1,24-1,05 (m, 2H); 1,03-1,02 (d, 3H).

Bước 2. Điều chế **A11-2**: Thêm nước (3,4 mL) tiếp đó thêm dieste **A11-1** (91 g, 0,35 mol) vào hỗn hợp chứa t-BuOK (175 g, 1,56 mol) trong ete (1,2 L) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong ba ngày, sau đó làm ngừng phản ứng bằng nước đá. Chiết lớp chứa nước bằng ete (2×400 mL), axit hóa bằng axit critic, và sau đó chiết bằng EA (3×400 mL). Rửa dịch chiết etyl axetat kết hợp bằng nước (2×100 mL), nước muối (200 mL), sấy bằng Na_2SO_4 khan, và cô đặc trong chân không tạo ra **A11-2** được sử dụng sau đó mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,60 (s, 1H); 1,70-1,64 (s, 1H); 1,37 (s, 9H); 1,19-1,13 (m, 1H); 1,03-1,00 (m, 4H).

Bước 3. Điều chế **A11-3**: Thêm etyl cloroformat (22 mL) vào hỗn hợp **A11-2** (33,5 g, 0,17 mol) và trietylamin (70 mL) trong THF (200 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 1 giờ. Thêm natri azit (54 g, 0,83 mol, 4,9 đương lượng) trong nước (100 mL) vào hỗn hợp ở 0°C, khuấy hỗn hợp trong 40 phút. Chiết hỗn hợp bằng EA (2×400 mL), rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), sấy bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không tạo ra phần cặn được tiếp tục trong toluen (100 mL) và xử lý bằng rượu benzylic (50 mL). Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp ở 70°C trong 2 giờ, làm mát đến nhiệt độ trong phòng, điều chỉnh đến độ pH 8 bằng natri bicarbonat, và sau đó chiết bằng ete (3×200 mL). Sau đó điều chỉnh lớp chứa nước đến độ pH 5 bằng HCl 1N và chiết bằng EA (2×300 mL). Rửa dịch chiết etyl axetat kết hợp bằng nước (100 mL), nước muối (80 mL), sấy bằng Na_2SO_4 khan, và cô đặc trong chân không tạo ra amin được bảo vệ CBZ **A11-3** (16 g) được sử dụng sau đó mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (s, 1H); 7,28-7,15 (m, 5H); 4,97-5,03 (m, 2H); 1,33 (s, 9H); 1,33-1,17 (m, 2H); 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,90-1,00 (m, 1H).

Các bước 4 và 5. Điều chế **A11-4**: Thêm nhỏ giọt TFA (250 mL, 3,24 mol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa amin được bảo vệ Cbz **A11-3** (16 g, 52 mmol) trong DCM (250 mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô đặc hỗn hợp trong chân không, điều chỉnh đến độ pH 8~9 sử dụng natri carbonat chứa nước và rửa bằng ete (3×80 mL). Sau đó điều chỉnh pha nước đến độ pH 5~6 sử dụng HCl 1N và chiết bằng EA (2×300 mL). Rửa pha etyl axetat kết hợp bằng nước (80 mL), nước muối (80 mL), sấy bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc tạo ra 13 g ở dạng dầu màu vàng nhạt được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Đưa nguyên liệu này (8,0 g, 32 mmol) vào metanol (200 mL), xử lý bằng thionyl clorua (15 mL) ở 0°C, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô đặc hỗn hợp thu được trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit (chất rửa giải PE/EA 10:1-5:1) tạo ra metyl este **A11-4** (6 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (s, 1H); 7,37-7,26 (m, 5H); 4,99 (s, 2H); 3,61 (s, 3H); 1,48-1,45 (m, 1H); 1,17-1,08 (m, 2H); 1,06-1,04 (d, 3H).

Bước 6. Điều chế **A11-5**: Kết hợp Cbz carboxamit **A11-4** (36 g, 0,15 mol), Boc_2O (40 g, 0,18 mol), và Pd/C (3,6 g, 10% trọng lượng) trong metanol trong H_2 và khuấy ở 32°C qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng để loại bỏ chất xúc tác, thêm Boc_2O (40 g, 0,18 mol) và Pd/C (3,6 g, 10% trọng lượng) vào và đặt phản ứng trong khí quyển H_2 kèm khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong cuối tuần. Lọc hỗn hợp phản ứng để loại bỏ chất xúc tác, cô đặc trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit (chất rửa giải PE/EA 20:1-10:1) tạo ra amin được bảo vệ Boc **A11-5**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,43-1,41 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,21-1,18 (m, 1H), 1,07-1,01 (m, 4H).

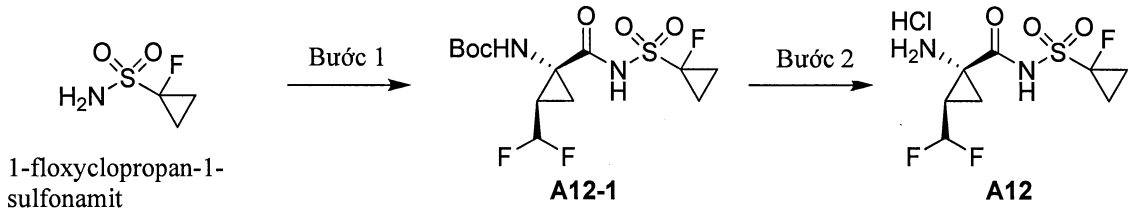
Bước 7. Điều chế **A11-6**: Thêm Alcalase (2,4 U/g, 16 mL) vào dung dịch chứa NaH_2PO_4 (1,9 g) trong nước (160 mL) ở 40°C. Điều chỉnh hỗn hợp bằng 50% natri hydroxit chứa nước đến độ pH 8. Thêm nhỏ giọt **A11-5** (2,80 g) trong DMSO (32 mL) vào đệm trong 30 phút. Khuấy hỗn hợp ở 40°C và duy trì ở độ pH 8 bằng cách thêm 50% NaOH trong 19 giờ. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, bằng ete (3 x 100 mL) và rửa pha hữu cơ bằng $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 40 mL), nước (2 x 40 mL),

nước muối (40 mL), sấy bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong chân không tạo ra **A11-6**. **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,18 (br s, 1H); 3,71 (s, 3H); 1,43-1,18 (m, 2H); 1,34 (s, 9H); 1,07-1,01 (m, 4H). Phân tích sản phẩm sử dụng cột chromegaChiral CC3 (0,46 cm I.D. X 25 cm L, phun 3µL, 80/20 hexan/IPA, 1 mL/phút, 34°C, dò tia UV 220 nM) xác định lượng dư đối ảnh là 99,4% (RT (Room Temperature: nhiệt độ trong phòng) mong muốn = 5,238 phút, RT không mong muốn = 6,745 phút).

Các bước 8 và 9. Điều chế **A11-7**: Đưa LiOH•H_2O rắn (19,1 g, 455 mmol) vào 50 mL MeOH/50 mL nước ở nhiệt độ trong phòng. Khi tất cả LiOH đã hòa tan, đưa metyl este **A11-6** (10,4 g, 45,5 mmol) vào 100 mL THF thêm vào hỗn hợp phản ứng và khuấy mạnh qua đêm. Pha loãng dung dịch thu được bằng nước (150 mL), điều chỉnh đến độ pH ~ 3 bằng HCl 12M và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, sấy bằng $MgSO_4$ khan và cô đặc trong chân không tạo ra bột màu trắng mịn (9,2 g). Đưa nguyên liệu này (1,5 g, 7 mmol) vào THF (30 mL) và xử lý bằng CDI (1,47 g, 9,1 mmol). Gia nhiệt dung dịch thu được đến 65°C trong 2 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và xử lý bằng DBU (2,1 mL, 13,9 mmol) và 1-metylxyclopropan-1-sulfonamit (1,4 g, 10,5 mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm HCl 1M để điều chỉnh độ pH ~ 1 trước khi loại bỏ phần lớn THF trong chân không. Chiết bùn sệt thu được bằng EtOAc và rửa phần hữu cơ thu được bằng nước muối, sấy bằng $MgSO_4$ khan và cô đặc trong chân không tạo ra 2,29 g axyl sulfonamit **A11-7**. LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+Na]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{14}H_{24}N_2NaO_5S$: 355,41; được tìm thấy theo thực tế: 355,84.

Bước 10. Điều chế chất trung gian **A11**. Xử lý axyl sulfonamit **A11-7** (0,25 g, 0,75 mmol) trong dioxan (1 mL) bằng HCl (4M trong dioxan, 2,8 mL, 11,2 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 4 giờ, cô đặc phản ứng trong chân không tạo ra 0,20 g chất trung gian **A-11** được sử dụng sau đó mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,87-1,84 (m, 0,5 H); 1,77-1,65 (m, 1,5H); 1,58-1,46 (m, 2H); 1,54 (d, J = 8 Hz, 3H); 1,34-1,26 (m, 3+1H); 1,02-0,92 (m, 1H); 0,83-0,77 (m, 1H).

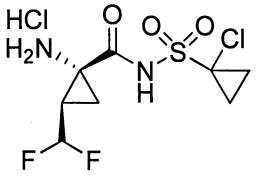
Điều chế chất trung gian **A12**.



Bước 1. Điều chế **A12-1**: Xử lý bình chứa dung dịch axit carboxylic **A9-1** (1 g, 4 mmol) trong THF (15 mL) bằng CDI (0,84 g, 5,2 mmol), làm kín và gia nhiệt đến 75°C trong 2 giờ. Chia dung dịch có màu nâu vàng trong làm đôi và sau đó sử dụng mà không cần tinh chế thêm cho phần cặn của Bước 1 trong việc điều chế chất trung gian **A12** cũng như việc điều chế chất trung gian **A13** như được mô tả chi tiết dưới đây. Xử lý dung dịch này bằng 1-floxyclopropan-1-sulfonamit (0,42 g, 3 mmol; điều chế theo các bước 1, 4, và 9 của Ví dụ 7 của WO 2009/14730, trang 107-110) và DBU (0,6 mL, 4 mmol) và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Axit hóa dung dịch đến độ pH ~1 bằng HCl 1M và cô đặc trong chân không để loại bỏ phần lớn THF. Chiết lớp chứa nước bằng EtOAc và rửa phần hữu cơ thu được bằng nước muối, sấy bằng $MgSO_4$ khan và cô đặc trong chân không đến khô tạo ra 0,73 g **A12-1** được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2. Điều chế chất trung gian **A12**: Đưa axyl sulfonamit **A12-1** (0,25 g, 0,67 mmol) vào 1 mL dioxan và xử lý bằng HCl (4M trong dioxan, 2,5 mL, 11 mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và cô đặc trong chân không đến khô tạo ra lượng chất trung gian **A12**. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,04 (td, J_{H-F} = 55,6 Hz, J = 5,2 Hz, 1H); 2,25-2,14 (m, 1H); 1,78-1,62 (m, 2H);1,52-1,38 (m, 4H).

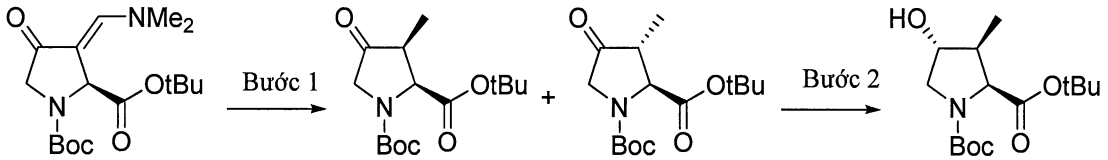
Điều chế chất trung gian **A13**.



A13

Chất trung gian **A13** được điều chế tương tự như chất trung gian **A12**, thay thế 1-cloxyclopropan-1-sulfonamit (điều chế theo Li, J, et al. Synlett, 2006, 5, các trang 725-728) cho 1-cloxyclopropan-1-sulfonamit trong Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,03 (td, J_{H-F} = 54,8 Hz, J = 6 Hz, 1H); 2,32-2,18 (m, 1H); 2,06-1,92 (m, 2H);1,80-1,68 (m, 2+1H); 1,56-1,44 (m, 1H); 1,44-1,37 (m, 1H).

Điều chế chất trung gian **B1**.

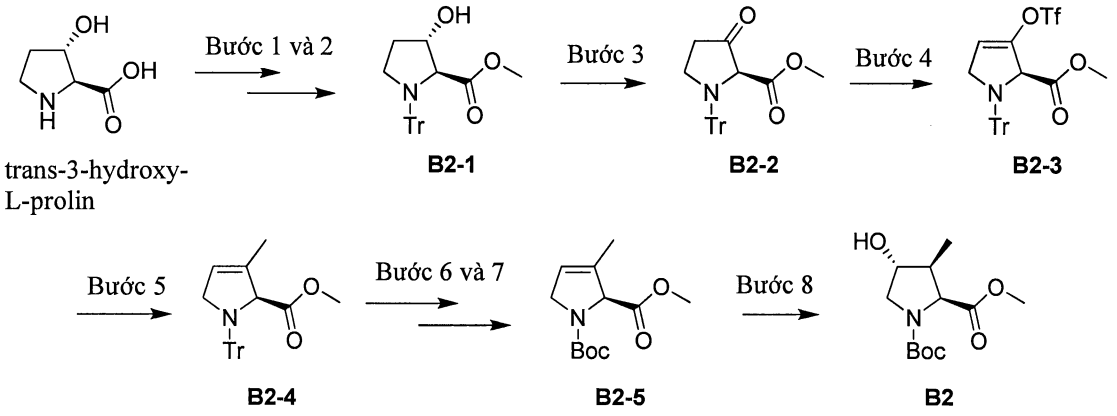


B1-1 **B1-2** **B1-3** **B1**

Các bước 1 và 2. Điều chế chất trung gian **B1**: Hòa tan enaminon **B1-1** (4,0 g, 11,8 mmol, điều chế theo Camplo, M., et al. Tetrahedron 2005, 61, 3725) trong axeton (120 mL) và làm sạch bình phản ứng bằng Ar. Thêm Pd/C (10% trọng lượng Pd, 820 mg) vào phần riêng và làm sạch bình phản ứng hai lần bằng H_2. Khuấy phản ứng trong 1 atm H_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ và sau đó lọc qua miếng Xelit bằng axeton. Cô đặc phần lọc và lọc qua miếng silica gel bằng 30% EtOAc trong hexan tạo ra hỗn hợp keton **B1-2** và **B1-3** (3,48 g) có tỷ lệ ~2:1 ở dạng chất rắn màu trắng. Hòa tan hỗn hợp này (3,37 g, 11,3 mmol) trong THF (100 mL) trong Ar. Thêm 1M dung

dịch chứa (*R*)-(+)-2-metyl-CBS-oxazaborolidin trong toluen (11,3 mL, 11,3 mmol) vào phần riêng và làm lạnh dung dịch thu được đến –78°C. Sau đó thêm nhỏ giọt dung dịch 1M chứa BH_3•SMe_2 trong CH_2Cl_2 (11,3 mL) trong 5 phút. Khuấy dung dịch thu được trong 20 phút và loại bỏ bể làm lạnh. Sau 15 phút nữa, đặt phản ứng trong bể nước ở nhiệt độ môi trường. Sau 7 phút nữa, ngừng phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt MeOH (20 mL). Sau khi khuấy trong 2,5 giờ nữa, cô đặc hỗn hợp phản ứng, hòa tan trong EtOAc (300 mL), và rửa bằng HCl 0,2M (200 mL). Tách các pha, và chiết pha nước bằng EtOAc (100 mL). Lọc pha hữu cơ kết hợp để loại bỏ phần rắn, sấy bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc. Hòa tan phần cặn thô trong CH_2Cl_2 và cô đặc trên 20 g silica gel. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (25 đến 40% EtOAc trong hexan) tạo ra việc tách một phần chất trung gian **B1** ra khỏi các sản phẩm chất đồng phân không đối quang. Gộp các phân đoạn đã trộn và cô đặc trên 9 g silica gel. Tinh chế bằng sắc ký silica gel tạo ra chất trung gian **B1** lẫn phần nhỏ các thành phần đồng phân không đối quang ở dạng chất rắn màu trắng (1,96 g). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, quan sát thấy đồng phân quay) δ 4,25 – 4,15 (m, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 3,91 – 3,79 (m, 1H), 3,28 – 3,09 (m, 1H), 2,41 – 2,23 (m, 1H), 2,04 (bs, 1H), 1,51 – 1,39 (m, 18H), 1,09 – 1,01 (m, 3H).

Điều chế chất trung gian **B2**.



Các bước 1 và 2. Điều chế **B2-1**: Tạo huyền phù trans-3-hydroxy-L-prolin (571 mg, 4,35 mmol, Chem-Impex International, Inc.) trong MeOH và làm lạnh đến 0°C. Thêm thionyl clorua (1,6 mL, 22 mmol) vào trong 5 phút và làm ấm dung dịch đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 24 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm tạo ra metyl este, được tiếp tục dùng mà không cần tinh chế thêm. Tạo huyền phù este thô trong DCM (22 mL) và xử lý bằng TEA (1,3 mL, 9,57 mmol). Làm lạnh hỗn hợp khuấy đến 0°C và thêm trityl clorua (1,21 g, 4,35 mmol) vào. Để hỗn hợp phản ứng từ từ đến nhiệt độ trong phòng qua đêm, và sau đó rót vào $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Chiết lớp chứa nước ba lần bằng DCM. Sấy phần hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (25% đến 50% EtOAc/Hex tạo ra rượu **B2-1** (1,27 g).

Bước 3. Điều chế **B2-2**: Tạo huyền phù rượu **B2-1** (1,23 g, 3,18 mmol) và 2 g 4Å MS trong DCM (16 mL) và xử lý bằng NMO (560 mg, 4,78 mmol) và TPAP (76 mg, 0,218 mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút, lọc hỗn hợp qua miếng silic oxit ngắn và rửa giải bằng 50% EtOAc/Hex. Cô đặc phần lọc và tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (10% đến 30% EtOAc/Hex tạo ra keton **B2-2** (0,99 g).

Bước 4. Điều chế **B2-3**: Thêm LiHMDS (1,0M trong THF, 5,8 mL, 5,8 mmol) vào THF (22 mL) và làm lạnh dung dịch khuấy đến –78°C. Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa keton **B2-2** (2,14 g, 5,55 mmol) trong THF (6 mL) ở nhiệt độ trong phòng vào bằng ống thông trong 5 phút. Sau đó, rửa bình phản ứng có chứa **B2-2** bằng THF (4 mL) và thêm nhỏ giọt nước rửa bằng ống thông vào hỗn hợp phản ứng. Sau 35 phút, thêm nhỏ giọt *N*-(5-clo-2-pyridyl)bis(triflometansulfonimit) (2,40 g, 6,11 mmol) trong THF (6 mL) vào hỗn hợp phản ứng bằng ống bơm trong 5 phút. Sau 1 giờ nữa, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Tiếp 30 phút nữa, ngừng phản ứng bằng cách thêm 20 mL H_2O và pha loãng bằng Et_2O. Rửa dung dịch hữu cơ bằng 10% NaOH và sấy bằng K_2CO_3, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Nạp phần cặn thô lên cột silic oxit mà được cân bằng trước bằng 1% TEA/Hex. Tinh chế nguyên liệu bằng sắc ký silica gel (0% đến 15% EtOAc/Hex pha lẫn với 1% TEA) tạo ra enol triflat **B2-3** (1,89 g).

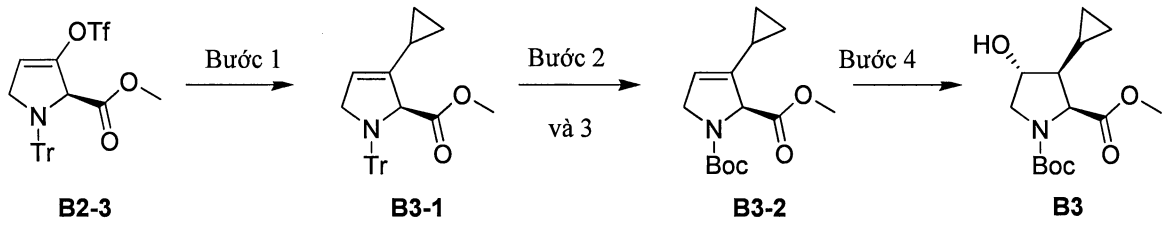
Bước 5. Điều chế **B2-4**: Hòa tan enol triflat **B2-3** (957 mg, 1,85 mmol) trong THF (9 mL) và xử lý bằng $Pd(PPh_3)_4$ (107 mg, 0,0925 mmol) và dimetyl kẽm (2,0M trong PhMe, 1,9 mL, 3,7 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, sau đó thêm nhiều dimetyl kẽm (2,0M trong PhMe, 1,9 mL, 3,7 mmol) vào và gia nhiệt phản ứng đến 50°C trong 15 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp bằng Et_2O. Rửa dung dịch hữu cơ bằng 10% NaOH hai lần, sau đó sấy bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Phần cặn thô **B2-4** được tiếp tục dùng mà không cần tinh chế thêm.

Các bước 6 và 7. Điều chế **B2-5**: Hòa tan hợp chất **B2-4** (1,85 mmol theo lý thuyết) trong MeOH/DCM tỷ lệ 1:1 (20 mL) và xử lý bằng HCl (4,0M trong dioxan, 2 mL, 8,0 mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô đặc hỗn hợp phản ứng và nguyên liệu thô được tiếp tục dùng mà không cần tinh chế thêm. Xử lý sản phẩm thô amin hydroclorua bằng Boc_2O (2,02 g, 9,25 mmol), DCM (18 mL), MeOH (1,8 mL) và TEA (0,52 mL, 3,7 mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng HCl 10%, $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và nước muối. Sấy dung dịch hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (15% đến 40% EtOAc/Hex) tạo ra carbamat **B2-5** (331 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{12}H_{20}NO_4$: 242,14; được tìm thấy theo thực tế: 243,26.

Bước 8. Điều chế chất trung gian **B2**: Hòa tan carbamat **B2-5** (345 mg, 1,43 mmol) trong THF (7 mL) và làm lạnh đến 0°C. Thêm nhỏ giọt phức BH_3•SMe_2 (2,0M trong THF, 0,79 mL, 1,58 mmol) vào và để hỗn hợp phản ứng từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Sau 15 giờ, ngừng phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt H_2O (thêm cho đến khi hết bọt khí), sau đó làm lạnh đến 0°C. Thêm nhanh liên tiếp hydro peroxit (30% trọng lượng trong H_2O, 0,73 mL, 7,2 mmol) và NaOH (2,0M trong H_2O, 0,86 mL, 1,72 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp khuấy đến 50°C trong 35 phút. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng Et_2O và rửa liên tục bằng H_2O, $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và nước muối, sau đó sấy bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Chất trung gian **B2** được sử dụng trong các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*):

$[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{12}H_{22}NO_5$: 260,15; được tìm thấy theo thực tế: 259,99.

Điều chế chất trung gian **B3**.



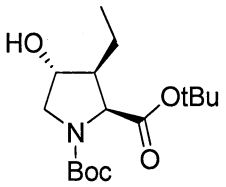
Bước 1. Điều chế **B3-1**: Hòa tan enol triflat **B2-3** (91 mg, 0,176 mmol) trong THF (1,7 mL) và xử lý bằng xyclopropyl kẽm bromua (0,5M trong THF, 1,7 mL, 0,85 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg, 0,018 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng khuấy đến 50°C trong 2 giờ sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc. Rửa liên tục dung dịch hữu cơ bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và nước muối, sau đó sấy bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0% đến 20% EtOAc/Hex) tạo ra xyclopropan **B3-1** (43 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): [M-Tr+H]$^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_9H_{14}NO_2$: 168,10; được tìm thấy theo thực tế: 168,04.

Các bước 2 và 3. Điều chế **B3-2**: Hòa tan vinyl xyclopropan **B3-1** (43 mg, 0,11 mmol) trong MeOH/DCM theo tỷ lệ 1:1 (10 mL) và xử lý bằng HCl (4,0M trong dioxan, 1 mL, 4,0 mmol). Sau khi khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô đặc hỗn hợp phản ứng và nguyên liệu thô được tiếp tục dùng mà không cần tinh chế thêm. Xử lý sản phẩm thô của bước 2 bằng Boc_2O (229 mg, 1,05 mmol), DMAP (13 mg, 0,105 mmol), DCM (5 mL) và TEA (0,293 mL, 2,10 mmol). Sau khi khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng 10% HCl, $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa hai lần và nước muối. Sấy dung dịch hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (10% đến 30% EtOAc/Hex) tạo ra carbamat **B3-2** (20 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): [M-(*t*-

Bu)+H]$^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{10}H_{14}NO_4$: 212,09; được tìm thấy theo thực tế: 211,91.

Bước 4. Điều chế chất trung gian **B3**: Hòa tan carbamat **B3-2** (152 mg, 0,569 mmol) trong THF (5,7 mL) và làm lạnh đến 0°C. Thêm nhỏ giọt phức BH_3•SMe_2 (2,0M trong THF, 0,31 mL, 0,63 mmol) vào và để hỗn hợp phản ứng từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Sau 20 giờ, ngừng phản ứng bằng cách thêm nhỏ giọt H_2O (thêm cho đến khi hết bọt khí), sau đó làm lạnh đến 0°C. Thêm nhanh liên tiếp hydro peroxit (30% trọng lượng trong H_2O, 0,29 mL, 2,85 mmol) và NaOH (2,0M trong H_2O, 0,43 mL, 0,86 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp khuấy đến 50°C trong 30 phút. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng Et_2O và rửa liên tục bằng H_2O, $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và nước muối, sau đó sấy bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Chất trung gian **B3** được tiếp tục dùng mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): [M-(*t*-Bu)+H]$^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{10}H_{16}NO_5$: 230,10; được tìm thấy theo thực tế: 230,03.

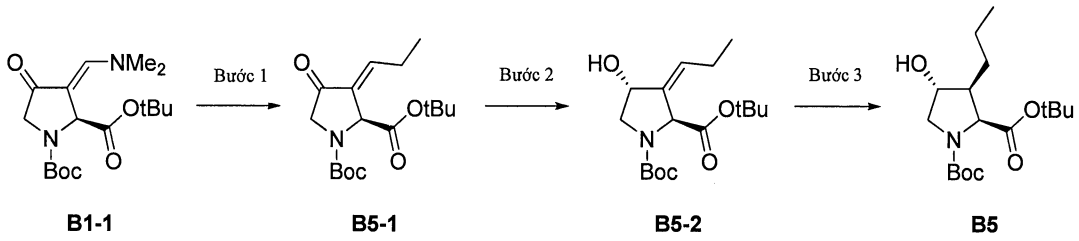
Điều chế chất trung gian **B4**.



(2S,3S,4R)-di-tert-butyl 3-etyl-4-hydroxypyrolidin-1,2-dicarboxylat
B4

Điều chế chất trung gian **B4** ((2S,3S,4R)-di-tert-butyl 3-etyl-4-hydroxypyrolidin-1,2-dicarboxylat) theo Camplo, M., et al. Tetrahedron 2005, 61, 3725.

Điều chế chất trung gian **B5**.



B1-1 **B5-1** **B5-2** **B5**

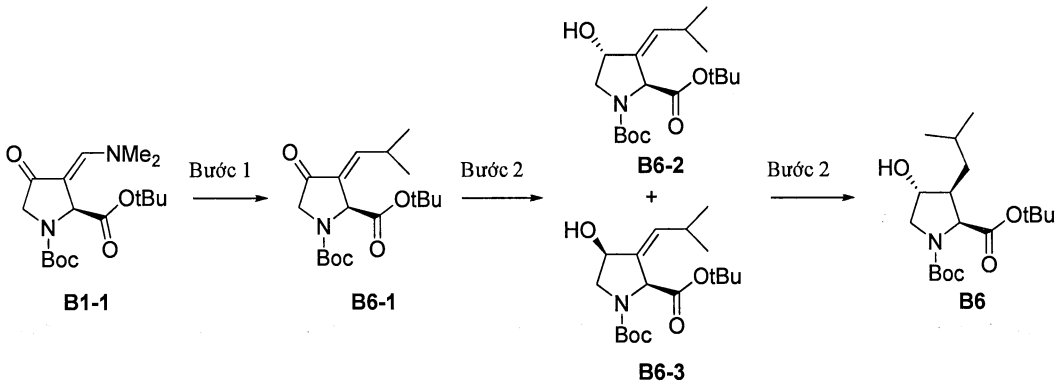
Bước 1. Điều chế enon **B5-2**: Thêm etylmagie bromua (3M trong dietyl ete, 1,47 mL 4,41 mmol) vào dung dịch chứa **B1-1** trong tetrahydrofuran (7,35 mL) qua ống bơm ở −78°C trong khí quyển agon. Sau 2,5 giờ, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút tại thời điểm đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (20 mL). Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (20 mL hai lần), và sấy các phần chiết hữu cơ gom được bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra chất trung gian **B5-1** (308,8 mg) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{17}H_{28}NO_5$: 326,2; được tìm thấy theo thực tế: 326,2.

Bước 2. Điều chế **B5-2**: Thêm xeri(III) clorua heptahydrat (566 mg, 1,52 mmol) vào dung dịch chứa enon **B5-1** (308 mg, 0,95 mmol) trong metanol (4,7 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Làm lạnh hỗn hợp thu được đến −78°C, và thêm natri borohydrua (57,7 mg, 1,52 mmol) vào ở dạng chất rắn. Sau 1 giờ, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến 0°C và thêm amoni clorua chứa nước bão hòa (20 mL) vào. Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (20 mL hai lần), và sấy các phần chiết hữu cơ gom được bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không tạo ra rượu alilic **B5-2** (319,3 mg) ở dạng dầu không màu, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{17}H_{29}NO_5$: 328,2; được tìm thấy theo thực tế: 328,2.

Bước 3. Điều chế chất trung gian **B5**: Thêm Pd/C (10%, 103,9 mg, 0,097 mmol) vào dung dịch chứa rượu **B5-2** (319 mg, 0,98 mmol) trong etanol (4,9 mL) ở nhiệt độ

trong phòng trong khí quyển agon. Thay khí quyển bằng hydro và khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (25 mL) và lọc qua miếng Xelit bằng nước rửa etyl axetat (10 mL ba lần). Cô đặc phần lọc trong chân không tạo ra chất trung gian **B5** (188 mg), được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{17}H_{32}NO_5$: 330,2; được tìm thấy theo thực tế: 330,3.

Điều chế chất trung gian **B6**.



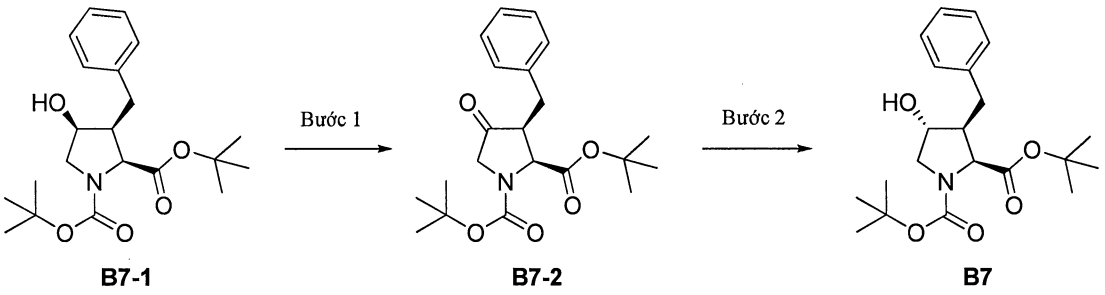
Bước 1. Điều chế **B6-1**: Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa isopropylmagie bromua (2,9M trong MeTHF, 3,2 mL, 9,3 mmol) vào dung dịch được làm lạnh chứa **B1-1** (1,02 g, 3,00 mmol) trong 60 mL ete ở –78°C trong agon. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Ngừng hỗn hợp phản ứng bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa và chiết ba lần bằng ete. Rửa phần hữu cơ gom được bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và nước muối, sấy ($MgSO_4$), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–30% etyl axetat trong hexan) tạo ra **B6-1** (743 mg) ở dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,60 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 5,14 và 5,06 (đồng phân quay rotame, d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,96 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,04 (d, J = 8,8 Hz, 6H).

Bước 2. Điều chế **B6-2** và **B6-3**: Thêm $CeCl_3$•$7H_2O$ (1,32 g, 3,50 mmol) vào dung dịch chứa **B6-1** (740 mg, 2,18 mmol) trong 47 mL metanol ở nhiệt độ trong phòng trong agon. Sau khi làm lạnh đến –78°C, thêm chậm từng phần natri borohydrua (127 mg, 3,34 mmol). Sau hai giờ, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến 0°C. Sau 15 phút, ngừng

hỗn hợp phản ứng bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa và chiết ba lần bằng etyl axetat. Rửa phần hữu cơ gom được bằng nước muối, sấy ($MgSO_4$), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm tạo ra hỗn hợp gồm **B6-2** (chính) và **B6-3** (phụ) có tỷ lệ ~3:1 ở dạng màng không màu (738 mg), được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,68–5,48 (m, 1H), 4,90–4,31 (m, 2H), 4,05–3,15 (m, 2H), 2,90–2,61 (m, 1H), 1,50–1,39 (br s, 18H), 1,02 (d, J = 9,2 Hz, 6H).

Bước 3. Điều chế chất trung gian **B6**: Hòa tan hỗn hợp chứa **B6-2** và **B6-3** có tỷ lệ ~3:1 (341 mg, 1,00 mmol) trong 28 mL etyl axetat. Sau đó, thêm paladi trên cacbon (10% trọng lượng, 109 mg, 0,11 mmol) vào và hydro hóa hỗn hợp trong khí quyển hydro trong 19 giờ. Sau đó lọc hỗn hợp qua Xelit, rửa bằng etyl axetat, và cô đặc phần lọc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–50% etyl axetat trong hexan) tạo ra chất trung gian **B6** (141 mg) ở dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,31–4,17 (m, 2H), 3,97–3,85 (m, 1H), 3,21–3,07 (m, 1H), 2,35–2,18 (m, 1H), 1,92–1,78 (m, 1H), 1,47–1,37 (m, 18H), 1,35–1,19 (m, 2H), 0,94 (d, J = 8,8 Hz, 6H).

Điều chế chất trung gian **B7**.

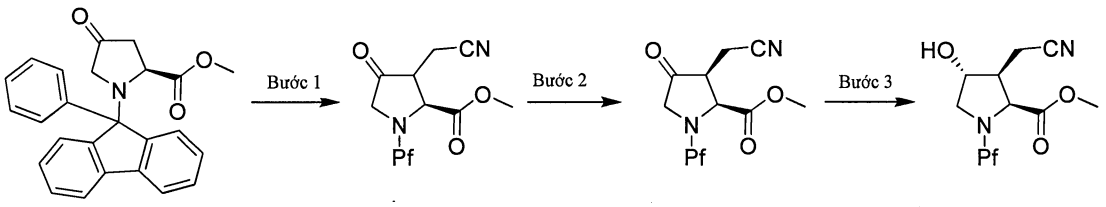


Bước 1. Điều chế **B7-2**: Thêm Dess-Martin periodinan (564 mg, 1,33 mmol) vào dung dịch rượu **B7-1** (500 mg, 1,33 mmol; điều chế theo Barreling, P., et al. Tetrahedron 1995, 51, 4195) trong DCM (6,65 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 2 giờ, tinh chế hỗn hợp phản ứng trực tiếp bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl

axetat/hexan gradient) tạo ra keton **B7-2** (431 mg) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{30}NO_5$: 376,2; được tìm thấy theo thực tế: 376,2.

Bước 2. Điều chế chất trung gian **B7**: Thêm BH_3•THF (1M trong toluen, 2,18 mL, 2,18 mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian **B7-2** (410 mg, 1,09 mmol) và (*R*)-(+)-2-metyl-CBS-oxazaborolidin (Aldrich, 1M trong toluen, 1,09 mL, 1,09 mmol) trong THF (5,45 mL) ở −78°C trong khí quyển agon. Sau 1 giờ, ngừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (15 mL) và làm ấm hỗn hợp thu được đến nhiệt độ trong phòng. Các pha được tách và pha nước được chiết hai lần (20 mL) bằng DCM. Sấy các lớp hữu cơ gom được bằng natri sulfat khan, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra chất trung gian **B7** (390,9 mg, hỗn hợp đồng phân không đối quang tỷ lệ 4:1) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{32}NO_5$: 378,2; được tìm thấy theo thực tế: 378,5.

Điều chế chất trung gian **B8**.



(S)-metyl 4-oxo-1-(9-phenyl)-9H-fluoren-9-yl)pyrolidin-2-carboxylat

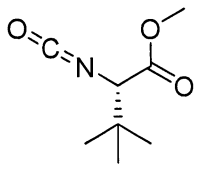
Bước 1. Điều chế **B8-1**. Thêm n-BuLi (0,44 mL, 1,1 mmol, 2,5M trong hexan) vào dung dịch lạnh (–78°C) chứa (S)-metyl 4-oxo-1-(9-phenyl-9H-fluoren-9-yl)pyrolidin-2-carboxylat (383 mg, 1 mmol, điều chế như được mô tả trong tài liệu Sardina, F.J., Blanco, M.-J. J. Org. Chem. 1996, 61, 4748) trong THF/HMPA (3,8 mL/ 0,4 mL). Khuấy dung dịch thu được ở –78°C đến –50°C trong 1,5 giờ, và sau đó thêm

bromoaxetonitril (0,2 mL, 3 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khi nhiệt độ đạt đến –10°C (4 giờ). Nạp NH_4Cl chứa nước bão hòa (1 mL) và EtOAc (15 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Tách lớp hữu cơ, và chiết lớp chứa nước bằng EtOAc (10 mL). Thu gom cả hai lớp hữu cơ, rửa bằng H_2O và nước muối, và sấy bằng Na_2SO_4. Cô đặc lớp hữu cơ và tinh chế bằng sắc ký silica gel tạo ra hỗn hợp đồng phân không đối quang **B8-1** (170 mg) ở dạng dầu không màu.

Bước 2. Điều chế **B8-2**. Thêm KHMDS (0,4 mL, 0,4 mmol, 1M trong THF) vào dung dịch lạnh (–78°C) chứa **B8-1** (140 mg, 0,33 mmol) trong THF/DMPU (1,5 mL/0,75 mL). Khuấy dung dịch thu được ở –78°C trong 1,5 giờ. Sau đó, thêm HOAc (0,1 mL) vào. Nạp NH_4Cl chứa nước bão hòa (1 mL) và EtOAc (15 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Tách lớp hữu cơ, và chiết lớp chứa nước bằng EtOAc (10 mL). Thu gom cả hai lớp hữu cơ, rửa bằng H_2O và nước muối, và sấy bằng Na_2SO_4. Cô đặc lớp hữu cơ và tinh chế bằng sắc ký silica gel tạo ra keton **B8-2** (120 mg) ở dạng dầu không màu.

Bước 3. Điều chế chất trung gian **B8**. Thêm BH_3•THF (0,28 mL, 0,28 mmol), tiếp đó là (*R*)-(+)-2-metyl-CBS-oxazaborolidin (0,012 mL, 0,03 mmol, 1,0M trong toluen) vào bình phản ứng được sục khí nitơ, sấy trong lò. Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa **B8-2** (120 mg, 0,28 mmol) trong THF (0,5 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút, và sau đó ngừng bằng cách thêm dung dịch nước HCl 1,0M (0,2 mL). Thêm EtOAc (20 mL) vào và rửa pha hữu cơ bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và nước muối, và sấy bằng Na_2SO_4. Cô đặc lớp hữu cơ và tinh chế bằng sắc ký silica gel tạo ra chất trung gian **B8** (100 mg) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{27}H_{24}N_2O_3$: 424,49; được tìm thấy theo thực tế: 424,77.

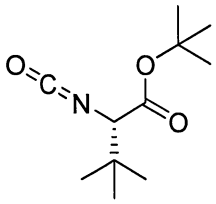
Điều chế chất trung gian **C1**.



metyl 3-metyl-N-(oxometylen)-L-valinat
C1

Điều chế metyl 3-metyl-N-(oxometylen)-L-valinat (Chất trung gian **C1**) theo Bước 3 của Chất trung gian B1 của WO 2010/11566 (dưới đây gọi là "WO'566"), trang 14.

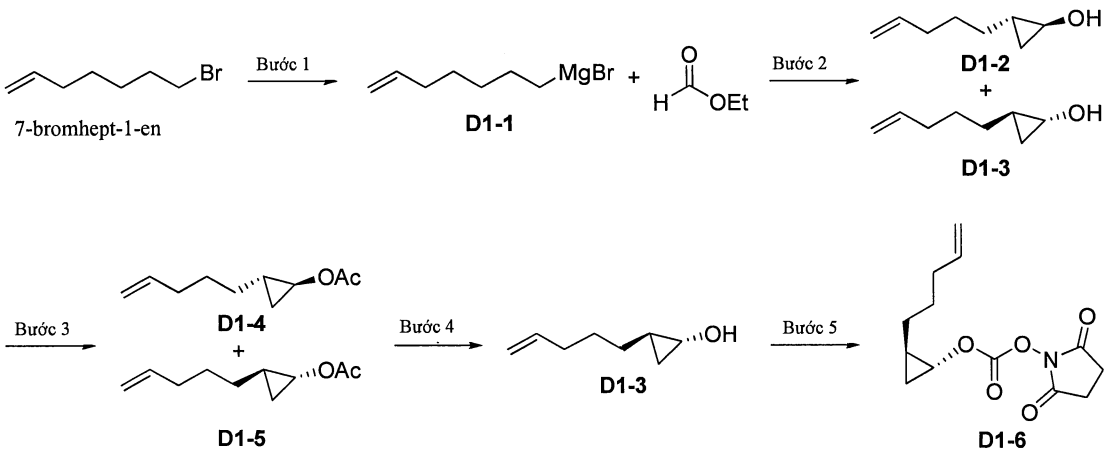
Điều chế chất trung gian **C2**.

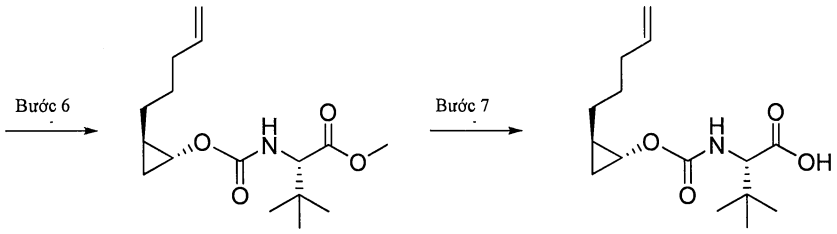


tert-butyl 3-metyl-N-(oxometylen)-L-valinat
C2

Điều chế chất trung gian **C2** (tert-butyl 3-metyl-N-(oxometylen)-L-valinat) theo cách tương tự với chất trung gian **C1**, thay thế tert-butyl 3-metyl-L-valinat (Bachem AG) cho metyl 3-metyl-L-valinat ở Bước 3 của chất trung gian B1 của WO'566, trang 14.

Điều chế chất trung gian **D1**.





Các bước 1 và 2. Điều chế hỗn hợp trans-xyclopropanol **D1-2** và **D1-3**: Đưa THF (1000 mL) vào bình phản ứng đáy tròn ba cổ chứa Mg (32,2 g, 1,34 mol). Đưa dung dịch 7-bromohept-1-en (216 g, 1,22 mol) trong THF (600 mL) vào phễu bổ sung. Thêm một ít tinh thể iot và 20 mL dung dịch 7-bromohept-1-en vào phản ứng. Gia nhiệt dung dịch đến hồi lưu, và thêm nhỏ giọt phần cặn của dung dịch 7-bromohept-1-en vào. Sau khi thêm xong, hồi lưu hỗn hợp trong 2 giờ nữa sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng tạo ra dung dịch chứa chất phản ứng Grignard **D1-1**, sau đó được thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa etyl format (30 g, 0,41 mol) và Ti(O*i*-Pr)$_4$ (115,2 g, 0,41 mol) trong THF (1200 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm, rót hỗn hợp vào 1600 mL dung dịch nước H_2SO_4 10% và chiết bằng MTBE (1500 mL ba lần). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, sấy bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel tạo ra 31,0 g hỗn hợp rượu trans-xyclopropylic **D1-2** và **D1-3** ở dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,77–5,70 (m, 1H), 4,96–4,86 (m, 2H), 3,15–3,12 (m, 1H), 2,03–1,98 (m, 2H), 1,75 (br s, 1H), 1,45–1,37 (m, 2H), 1,20–1,15 (m, 1H), 1,06–1,01 (m, 1H), 0,89–0,82 (m, 1H), 0,63–0,59 (m, 1H), 0,24 (q, J = 6,0 Hz, 1H).

Bước 3. Điều chế hỗn hợp xyclopropyl axetat **D1-4** và **D1-5**: Thêm hỗn hợp rượu trans-xyclopropylic **D1-2** và **D1-3** (60,3 g, 0,48 mol), 700 mL DCM và TEA (62,9 g, 0,62 mol) vào bình phản ứng đáy tròn thể tích 1000 mL trước khi làm lạnh dung dịch trong bể axeton/đá đến nhiệt độ bên trong < 5°C. Thêm nhỏ giọt axetyl clorua (41,3 g, 0,53 mol) vào dung dịch trong thời gian 30 phút trong khi duy trì nhiệt độ bên trong < 10°C. Sau đó, làm ấm bùn sệt thu được đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 350 mL nước. Chuyển hỗn hợp hai pha vào

phễu tách và loại bỏ lớp chứa nước. Rửa lớp hữu cơ bằng 480 mL dung dịch HCl 2N và sau đó bằng 500 mL $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa trước khi sấy bằng $MgSO_4$. Loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel tạo ra hỗn hợp **D1-4** và **D1-5** (56,3 g) ở dạng dầu màu vàng. Thông tin TLC (PE/EtOAc =5/1) R_f (nguyên liệu ban đầu) = 0,4; R_f(sản phẩm) = 0,8.

Bước 4. Điều chế **D1-3**: Thêm dung dịch của hỗn hợp **D1-4** và **D1-5** (39 g, 0,23 mol) trong 680 mL MTBE được bão hòa bằng đệm phosphat chứa nước 0,1M độ pH 7 vào bình phản ứng đáy tròn thể tích 1000 mL. Đặt bình phản ứng trong bể đá để duy trì nhiệt độ bên trong khoảng 10°C trong suốt phản ứng thủy phân mà được bắt đầu bằng cách thêm 3,0 g Novozyme 435. Già hóa phản ứng ở 10°C trong khoảng 6 giờ cho đến khi sự chuyển hóa đạt khoảng 40%. Lọc hỗn hợp phản ứng, và rửa enzym cố định rắn ba lần bằng 200 mL MTBE. Cô đặc dung dịch MTBE thu được trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel tạo ra **D1-3** (11,3 g) ở dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,80–5,75 (m, 1H), 5,02–4,91 (m, 2H), 3,20–3,17 (m, 1H), 2,09–2,03 (m, 3H), 1,50–1,43 (m, 2H), 1,26–1,22 (m, 1H), 1,17–1,08 (m, 1H), 1,07–0,89 (m, 1H), 0,70–0,65 (m, 1H), 0,32–0,27 (m, 1H).

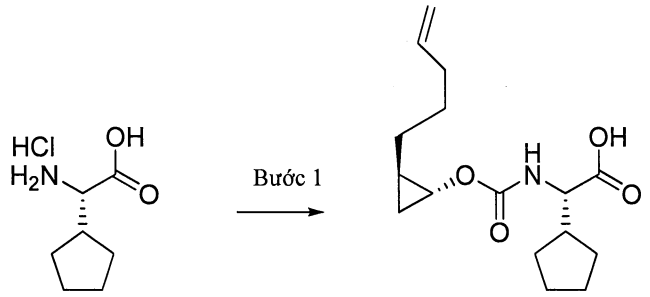
Bước 5. Điều chế **D1-6**: Hòa tan xyclopropanol **D1-3** (17,7 g, 0,140 mol) trong 300 mL MeCN ở 0°C. Thêm DSC (72,0 g, 0,280 mol) và TEA (42,42 g, 0,420 mol) vào dung dịch. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến 40°C và khuấy qua đêm và sau đó cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel tạo ra **D1-6** (25,8 g) ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,84–5,77 (m, 1H), 5,05–4,96 (m, 2H), 4,09–4,03 (d, J = 24 Hz, 1H), 2,86 (s, 4H), 2,12–2,06 (m, 2H), 1,58–1,51 (m, 2H), 1,33–1,27 (m, 3H), 1,09 (m, 1H), 0,68–0,62 (m, 1H).

Bước 6. Điều chế **D1-7**: Thêm hydroclorua của L-tert-leuxin metyl este (10,2 g, 0,056 mol) và TEA (11,3 g, 0,112 mol) vào dung dịch chứa **D1-6** (10 g, 0,0374 mol) trong THF (374 mL). Khuấy dung dịch qua đêm ở 40°C. Cô đặc hỗn hợp trong chân không. Pha loãng phần cặn bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối, sấy bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel tạo ra

D1-7 (10,2 g) ở dạng dầu màu vàng. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{16}H_{28}NO_4$: 298,2; được tìm thấy theo thực tế: 298,0.

Bước 7. Điều chế chất trung gian **D1**: Xử lý dung dịch chứa **D1-7** (20 g, 0,067 mol) trong hỗn hợp MeOH/H_2O có tỷ lệ 2:1 (447 mL/223 mL) bằng LiOH•H_2O (11,3 g, 0,269 mol) và sau đó gia nhiệt ở 60°C trong 4 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng, cô đặc còn nửa thể tích và chiết bằng MTBE. Sau đó axit hóa dung dịch nước bằng dung dịch HCl 1N (400 mL) và chiết bằng EtOAc (400 mL × 3), rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, sấy bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc tạo ra chất trung gian **D1** (18 g). ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,5–9,4 (br, 1H), 5,82–5,71 (m, 1H), 5,20–5,17 (m, 1H), 4,99–4,91 (m, 2H), 4,19–4,16 (m, 1H), 3,86–3,68 (m, 1H), 2,09–2,03 (m, 2H), 1,53–1,32 (m, 2H), 1,30–1,20 (m, 2H), 1,18–1,13 (m, 1H), 1,11–0,99 (s, 9H), 0,80–0,75 (m, 1H), 0,49–0,47 (m, 1H).

Điều chế chất trung gian **D2**.



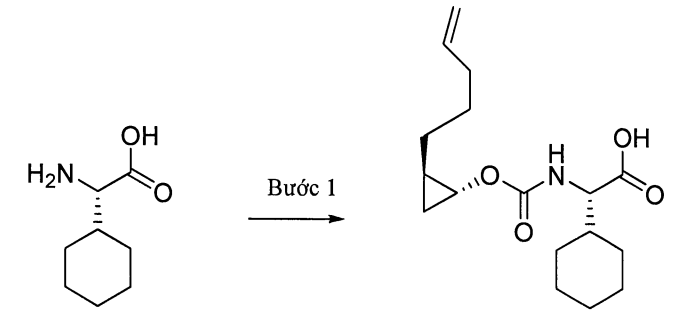
hydroclorua của axit (S)-2-amino-2-xyclopentylaxetic

D2

Bước 1. Điều chế chất trung gian **D2:** Thêm nước cất (6 mL) và trietylamin (0,94 mL, 6,74 mmol) vào huyền phù chứa **D1-6** (600 mg, 2,25 mmol) và muối hydroclorua của axit (S)-2-amino-2-xyclopentylaxetic (386 mg, 2,7 mmol, Betapharma Inc.) trong THF (20 mL). Khuấy dung dịch đồng nhất trong ~ 18 giờ. Làm bay hơi THF và pha loãng phần cặn chứa nước bằng nước (20 mL). Bazơ hóa hỗn hợp bằng NaOH 1N (pH > 10) và sau đó rửa hai lần (20 mL) bằng etyl axetat. Sau đó axit hóa pha nước bằng HCl 1N (pH < 2) và chiết dung dịch thu đươc hai lần (20 mL) bằng etyl axetat. Sấy pha hữu cơ gom được bằng $MgSO_4$ khan và cô đặc tạo ra chất trung gian **D2** (500 mg)

ở dạng dầu màu nâu. Chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{16}H_{26}NO_4$: 296,2; được tìm thấy theo thực tế: 296,3.

Điều chế chất trung gian **D3**.

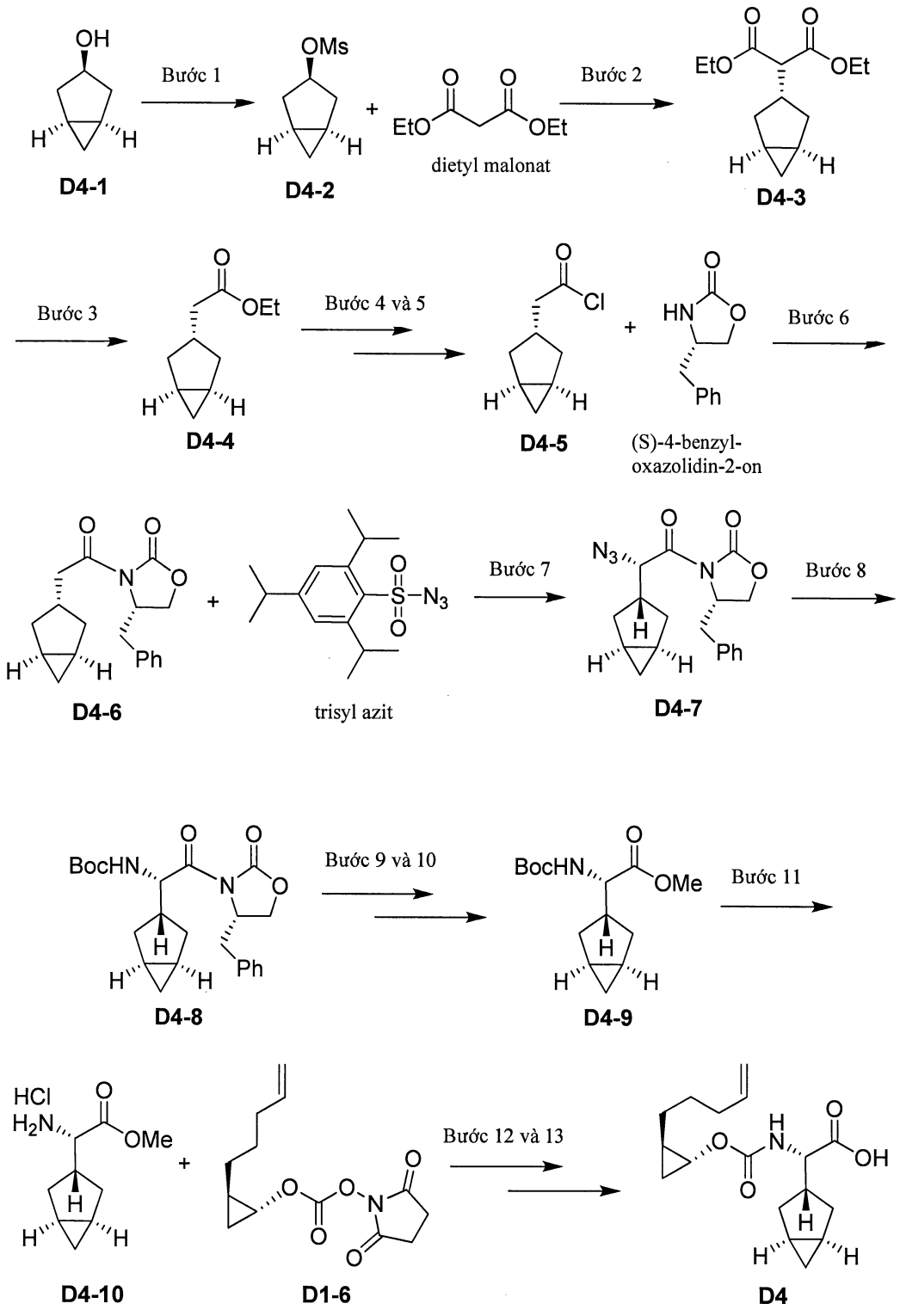


axit (S)-2-amino-2-xyclopentylaxetic

D3

Bước 1. Điều chế chất trung gian **D3:** Thêm K_3PO_4 (1,27 g, 6 mmol) vào huyền phù chứa **D1-6** (800 mg, 3 mmol) và axit (S)-2-amino-2-xyclohexylaxetic (519 mg, 3,3 mmol; Alfa Aesar) trong nước (15 mL). Khuấy dung dịch đồng thể ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Nạp nước (15 mL) và EtOAc (15 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Tách lớp hữu cơ, và chiết lớp chứa nước bằng EtOAc (10 mL). Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng HCl 1N, H_2O và nước muối, và sấy bằng Na_2SO_4. Cô đặc dung dịch hữu cơ tạo ra chất trung gian **D3** (850 mg) ở dạng dầu được sử dụng sau đó mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{17}H_{28}NO_4$: 310,4; được tìm thấy theo thực tế: 310,3.

Điều chế chất trung gian **D4**.



Bước 1. Điều chế **D4-2**: Hòa tan rượu hai vòng **D4-1** (2,9 g, 29,5 mmol, điều chế theo phần A, chất trung gian 1 của Patent Mỹ số US 8,178,491 B2 (dưới đây gọi là "US '491"), trang 192.) trong DCM (60 mL) và thêm TEA (8,2 mL, 59 mmol) vào. Làm lạnh dung dịch khuấy đến 0°C và thêm MsCl (3,4 mL, 44 mmol) vào. Làm ấm từ từ hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Sau 18 giờ, rót hỗn hợp phản ứng vào H_2O. Chiết lớp chứa nước 2 lần bằng DCM sau đó sấy phần hữu cơ gom được bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silica gel (20% đến 50% EtOAc/Hex) tạo ra **D4-2** (3,73 g).

Bước 2. Điều chế **D4-3**: Tạo huyền phù NaH (1,69 g, 42,3 mmol) trong 100 mL THF và làm lạnh hỗn hợp đến 0°C. Thêm nhỏ giọt dietyl malonat (6,4 mL, 47 mmol) trong 4 phút và làm ấm hỗn hợp khuấy đến nhiệt độ trong phòng. Sau một giờ nữa, thêm mesylat **D4-2** (3,73 g, 21,2 mmol) trong 20 mL THF vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong 15 giờ. Sau thời gian này, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và rót vào $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Chiết lớp chứa nước 2 lần bằng EtOAc. Sau đó, sấy các phần hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silica gel (0% đến 15% EtOAc/Hex) tạo ra **D4-3** (4,64 g).

Bước 3. Điều chế **D4-4**: Hòa tan malonat **D4-3** (4,64 g, 19,3 mmol) trong 20 mL DMSO sau đó thêm NaCl (1,24 g, 21,2 mmol) và nước (0,694 mL, 38,6 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp khuấy đến 170°C trong 48 giờ sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng Et_2O. Rửa dung dịch hữu cơ bằng H_2O hai lần, sau đó bằng nước muối, sấy bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silica gel (5% đến 15% EtOAc/Hex) tạo ra **D4-4** (2,83 g).

Các bước 4 và 5. Điều chế **D4-5**: Khuấy dung dịch chứa etyl este **D4-4** (2,83 g, 16,8 mmol) và LiOH (1M trong H_2O, 34 mL, 34 mmol) trong EtOH (68 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó cô đặc trong áp suất giảm để loại bỏ EtOH. Pha loãng nguyên liệu còn lại bằng H_2O và rửa hai lần bằng DCM. Axit hóa pha nước đến độ pH 1–2 bằng HCl 10% và sau đó chiết ba lần bằng DCM. Sấy dung dịch DCM này bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Hòa tan axit carboxylic thô thu được trong

DCM (100 mL) và xử lý bằng DMF (5 giọt). Thêm cẩn thận oxalyl clorua (2,2 mL, 25 mmol) vào. Sau khi khuấy qua đêm, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm tạo ra **D4-5**, được tiếp tục dùng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 6. Điều chế **D4-6**: Hòa tan (S)-4-benzyl-2-oxazolidinon (3,57 g, 20,2 mmol) trong THF (80 mL) và làm lạnh đến –78°C. Thêm nhỏ giọt *n*-BuLi (1,6M trong hexan, 12,6 mL, 20,2 mmol) trong 7 phút và khuấy hỗn hợp phản ứng ở –78°C trong 30 phút. Thêm dung dịch này, chứa oxazolidinon được lithi hóa vào dung dịch –78°C chứa axit clorua **D4-5** (16,8 mmol) trong THF (80 mL) trong 6 phút bằng ống thông. Sau khi khuấy ở –78°C trong 30 phút nữa, ngừng hỗn hợp phản ứng bằng cách thêm dung dịch $NaHSO_4$ 1M. Chiết pha nước bằng EtOAc và sấy lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silica gel (10% đến 40% EtOAc/Hex) tạo ra **D4-6** (4,32 g). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{22}NO_3$: 300,16; được tìm thấy theo thực tế: 300,14.

Bước 7. Điều chế **D4-7**: Làm lạnh dung dịch chứa KHMDS (0,5M trong PhMe, 3,4 mL, 1,7 mmol) trong THF (5 mL) đến –78°C và thêm nhỏ giọt dung dịch tách –78°C chứa oxazolidinon **D4-6** (465 mg, 1,55 mmol) trong THF (5 mL) vào bằng ống thông. Sau 30 phút, thêm dung dịch –78°C chứa trisyl azit (576 mg, 1,86 mmol) trong THF (5 mL) vào bằng ống thông. Ba phút sau, ngừng phản ứng bằng cách thêm AcOH (0,41 mL, 7,13 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 30°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh, rót hỗn hợp vào nước muối. Chiết lớp chứa nước ba lần bằng DCM. Sấy phần hữu cơ gom được bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silica gel (4% đến 25% EtOAc/Hex) tạo ra azit **D4-7** (367 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{21}N_4O_3$: 341,16; được tìm thấy theo thực tế: 341,10.

Bước 8. Điều chế **D4-8**: Hòa tan azit **D4-7** (367 mg, 1,08 mmol) và di-tert-butyl dicarbonat (471 mg, 2,16 mmol) trong EtOAc (20 mL). Thêm 10% Pd/C (197 mg) vào và thay khí quyển bằng H_2. Khuấy huyền phù trong 1 atm H_2 trong 20 giờ, sau đó lọc qua Xelit và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (15% đến 30% EtOAc/Hex) tạo ra **D4-8** (376 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M-(t\text{-Bu})+H]^+$

được tính theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{23}N_2O_5$: 359,16; được tìm thấy theo thực tế: 359,43.

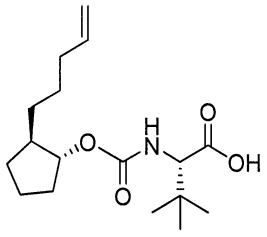
Các bước 9 và 10. Điều chế **D4-9**: Hòa tan carbamat **D4-8** (376 mg, 0,907 mmol) trong THF (9 mL) và làm lạnh đến 0°C. Thêm H_2O_2 (30% trong H_2O, 0,463 mL, 4,54 mmol) và LiOH (1M trong H_2O, 2,7 mL, 2,7 mmol) vào. Khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ nữa và sau đó cô đặc trong áp suất giảm. Rót nồng độ thu được vào H_2O và rửa dung dịch chứa nước hai lần bằng Et_2O, sau đó axit hóa đến độ pH 1–2 và chiết ba lần bằng DCM. Sấy phần chiết kết hợp bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Hòa tan phần cặn thô thu được trong DCM (8 mL) và MeOH (1 mL) và xử lý bằng trimetylsilyldiazometan (2M trong hexan, 0,9 mL, 1,8 mmol). Sau khi khuấy trong 40 phút ở nhiệt độ trong phòng, ngừng phản ứng bằng cách thêm 10% AcOH/MeOH và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (4% đến 25% EtOAc/Hex) tạo ra **D4-9** (167 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,77–1,46 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,22 (m, 2H), 0,28 (dd, J = 7,2 Hz, 13,3 Hz, 1H), 0,13 (d, J = 3,7 Hz, 1H).

Bước 11. Điều chế **D4-10**: Hòa tan carbamat **D4-9** (223 mg, 0,828 mmol) trong DCM (4 mL) và xử lý bằng HCl (4,0M trong dioxan, 1 mL, 4,0 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm tạo ra muối amin hydroclorua **D4-10**, được tiếp tục dùng mà không cần tinh chế. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_9H_{16}NO_2$: 170,12; được tìm thấy theo thực tế: 170,04.

Các bước 12 và 13. Điều chế chất trung gian **D4**: Xử lý muối amin hydroclorua **D4-10** (0,828 mmol, theo lý thuyết) trong H_2O (1,4 mL) bằng dung dịch **D1-6** mới được điều chế (1,35 mmol) trong DMF (1,4 mL). Thên K_3PO_4 (703 mg, 3,31 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi pha loãng bằng EtOAc, rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch HCl 10% và nước muối, sau đó sấy bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (0% đến 25% EtOAc/Hex) tạo ra carbamat mong muốn (239 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{28}NO_4$: 322,20; được tìm thấy theo thực

tế: 323,00. Hòa tan nguyên liệu này (239 mg, 0,744 mmol) trong MeOH và xử lý bằng LiOH (1,0M trong H_2O, 5,0 mL, 5,0 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, loại bỏ MeOH trong áp suất giảm. Axit hóa dung dịch chứa nước đến độ pH 1–2 bằng dung dịch HCl 10% và chiết ba lần bằng DCM. Sấy phần hữu cơ gom được bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm tạo ra chất trung gian **D4** (229 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{17}H_{26}NO_4$: 308,2; được tìm thấy theo thực tế: 307,9.

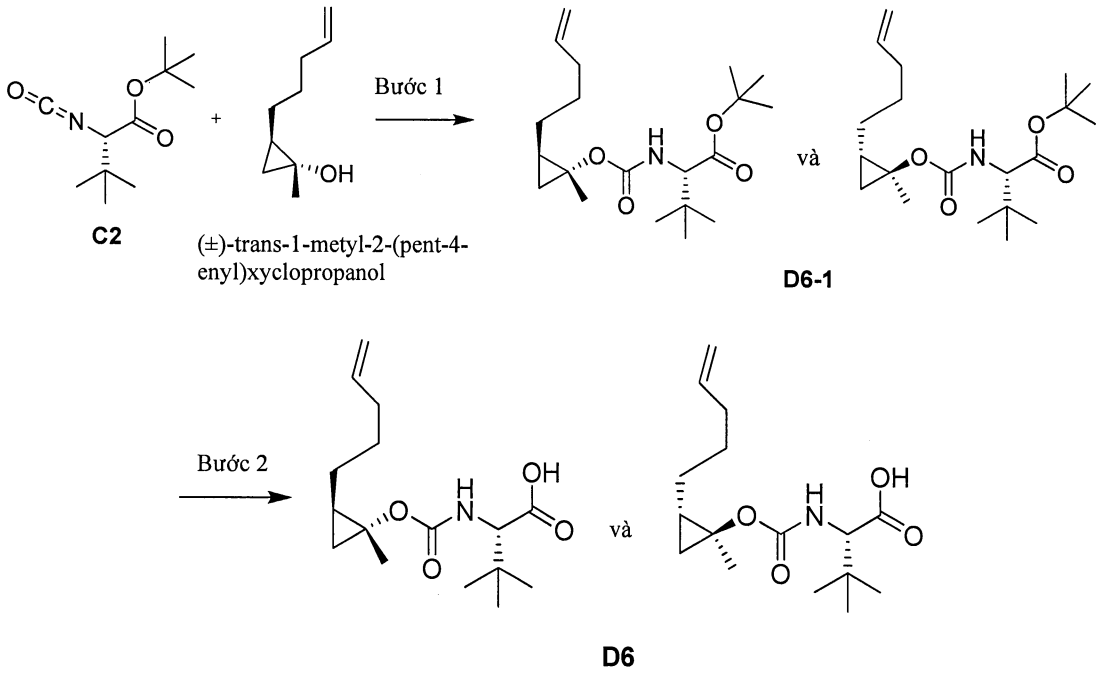
Điều chế chất trung gian **D5**.



D5

Điều chế chất trung gian **D5** theo quy trình được mô tả trong tài liệu Li, H., et al. Synlett 2011, 10, 1454.

Điều chế hỗn hợp chất trung gian **D6**.

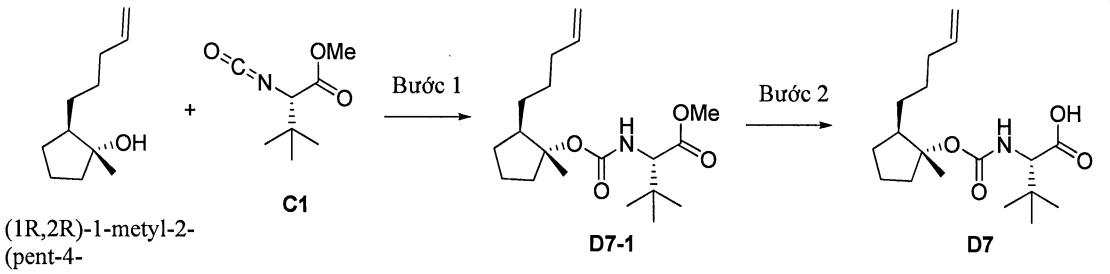


Bước 1. Điều chế hỗn hợp carbamat đồng phân không đối quang **D6-1**: Kết hợp chất trung gian **C2** (1,34 g, 6,31 mmol), (±)-trans-1-metyl-2-(pent-4-enyl)xyclopropanol (590 mg, 4,208 mmol; điều chế theo quy trình cho chất trung gian C3, WO2011014487, trang 36), DMAP (514 mg, 4,21 mmol), và DIPEA (2,93 mL, 16,83 mmol) trong toluen (14 mL). Gia nhiệt phản ứng ở 90°C trong 18 giờ. Pha loãng phản ứng bằng Et_2O (25 mL) và dung dịch HCl 1N (75 mL), khuấy kỹ, và loại bỏ phần hữu cơ. Chiết lớp chứa nước ba lần bằng ete (50 mL), kết hợp các phần hữu cơ, rửa bằng nước muối, sấy bằng $MgSO_4$, lọc, và cô đặc tạo ra dầu thô, tinh chế bằng sắc ký silica gel tạo ra hỗn hợp đồng phân không đối quang **D6-1** theo tỷ lệ 1:1 ở dạng dầu trong (820 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{35}NNaO_4$: 376,3; được tìm thấy theo thực tế: 376,2.

Bước 2: Điều chế hỗn hợp chất trung gian đồng phân không đối quang **D6**. Đưa hỗn hợp đồng phân không đối quang **D6-1** vào DCM (2 mL) và xử lý bằng TFA (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1,5 giờ, cô đặc phản ứng trong chân không và đồng bay hơi bằng cloroform nhiều lần để loại bỏ TFA còn lại và tinh chế bằng sắc ký silica gel tạo

ra hỗn hợp đồng phân không đối quang của chất trung gian **D6** theo tỷ lệ 1:1 ở dạng dầu màu nâu, (536 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{16}H_{27}NNaO_4$: 320,2; được tìm thấy theo thực tế: 320,1.

Điều chế chất trung gian **D7**.



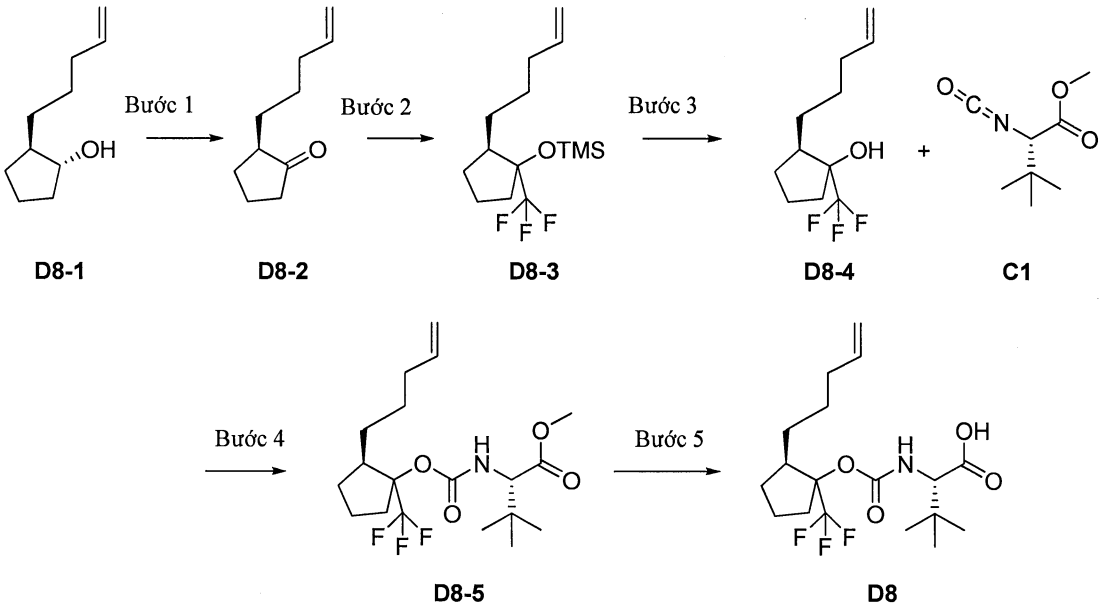
(1R,2R)-1-metyl-2-(pent-4-enyl)xyclopentanol

Bước 1. Điều chế **D7-1**: Xử lý (1R,2R)-1-metyl-2-(pent-4-enyl)xyclopentanol (220,9 mg, 1,313 mmol; điều chế theo quy trình cho chất trung gian B26, WO 2008/057209 (dưới đây gọi là "WO '209"), trang 45) và chất trung gian **C1** (337,1 mg, 1,969 mmol) bằng DIPEA (0,91 mL, 5,252 mmol) và DMAP (160,4 mg, 1,313 mmol) trong toluen (4,4 mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 85°C trong 21 giờ. Pha loãng dung dịch bằng ete (80 mL). Rửa liên tục dung dịch bằng dung dịch HCl 1N (30 mL) và nước muối (30 mL). Sấy lớp hữu cơ thu được bằng Na_2SO_4. Sau khi loại bỏ chất làm khô bằng cách lọc, loại bỏ dung môi trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (13% etyl axetat trong hexan) tạo ra **D7-1** (249,5 mg, 0,735 mmol) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, đồng phân quay được biểu thị ở dạng tổng giá trị H x phân đoạn hiện có) δ 5,76–5,92 (m, 1H), 5,12 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3 x 4/10H), 3,73 (s, 3 x 6/10H), 1,80–2,15 (m, 7H), 1,04–1,74 (m, 6H), 1,36 (s, 3H), 1,04 (s, 9 x 4/10H), 0,97 (s, 9 x 6/10H).

Bước 2. Điều chế chất trung gian **D7**: Xử lý este **D7-1** (249,5 mg, 0,735 mmol) bằng dung dịch nước LiOH 2M (2 mL, 4,0 mmol) trong MeOH/THF (4 mL / 4 mL) ở nhiệt

độ trong phòng trong 25 giờ. Sau đó, xử lý hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl 1N (5 mL) và dung dịch nước muối (25 mL) đến khi axit hóa nhẹ. Chiết hỗn hợp ba lần bằng CH_2Cl_2 (30 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối (30 mL). Sấy lớp hữu cơ thu được bằng Na_2SO_4. Sau khi loại bỏ chất làm khô bằng cách lọc, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm tạo ra chất trung gian **D7** (191,2 mg, 0,587 mmol) ở dạng dầu không màu được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (br s, 1H), 5,72–5,90 (m, 1H), 5,12 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,80–2,16 (m, 7H), 1,04–1,74 (m, 6H), 1,35 (s, 3H), 1,02 (s, 9H).

Điều chế hỗn hợp chất trung gian **D8**.



Bước 1. Điều chế **D8-2**: Thêm Dess-Martin periodinan (1,37 g, 3,24 mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian **D8-1** (500 mg, 3,24 mmol, điều chế theo WO '209, trang 36) trong DCM (6,65 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 6 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng Xelit và tinh chế trực tiếp bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra keton **D8-2** (252 mg) ở dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,81 (ddt, J = 16,9, 10,2, 6,6 Hz, 1H), 5,05 – 4,92 (m, 2H), 2,38 – 1,93 (m, 7H), 1,87 – 1,68 (m, 2H), 1,60 – 1,37 (m, 3H), 1,35 – 1,20 (m, 1H).

Bước 2. Điều chế hỗn hợp đồng phân không đối quang **D8-3**: Thêm CsF (7,0 mg, 46 μmol) vào dung dịch chứa keton **D8-2** (385 mg, 2,53 mmol) và $TMSCF_3$ (749 μL, 5,07 mmol) trong THF (2,3 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 2,5 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (10 mL) và chiết hỗn hợp thu được hai lần bằng DCM (10 mL). Sấy các lớp hữu cơ gom được bằng natri sulfat khan, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra silyl ete **D8-3** (714 mg, hỗn hợp đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1:1) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,67 (ddt, J = 13,3, 10,1, 6,7 Hz, 1H), 4,91 – 4,76 (m, 2H), 2,02 – 1,00 (m, 13H), 0,00 (s, 9H).

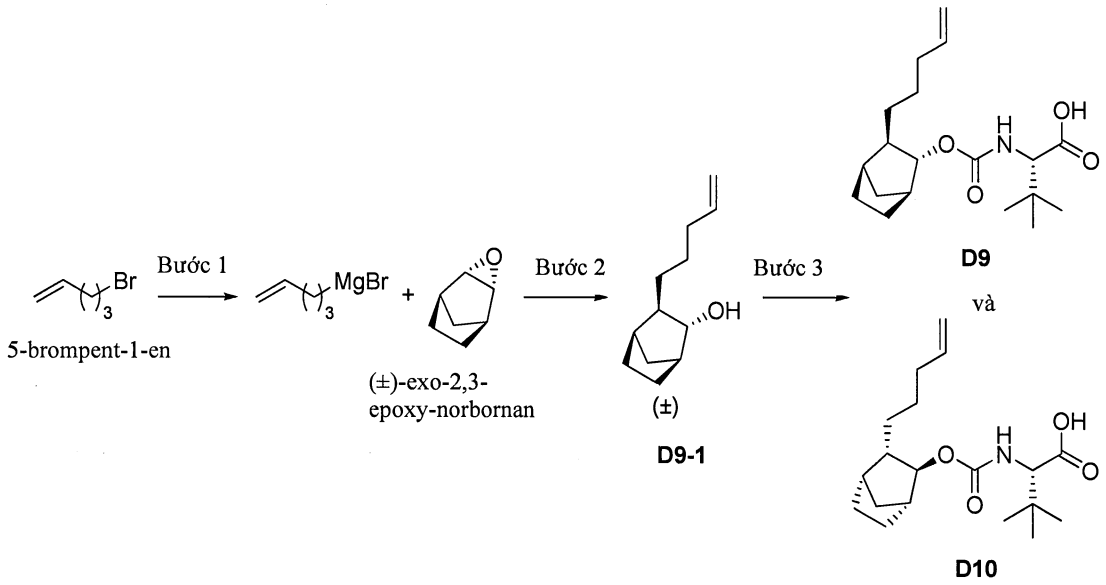
Bước 3. Điều chế hỗn hợp đồng phân không đối quang **D8-4**: Thêm TBAF (1M trong THF, 2,38 mL, 2,38 mmol) vào dung dịch chứa **D8-3** (700 mg, 2,38 mmol) trong THF (11,9 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng diclometan (100 mL). Rửa hỗn hợp thu được bằng dung dịch natri bicarbonat chứa nước bão hòa (75 mL), sấy bằng natri sulfat khan, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra rượu **D8-4** (418 mg, hỗn hợp đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1:1) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,81 (dt, J = 16,8, 6,6 Hz, 1H), 5,09 – 4,88 (m, 2H), 2,20 – 1,91 (m, 4H), 1,86 – 1,08 (m, 10H).

Bước 4. Điều chế hỗn hợp đồng phân không đối quang **D8-5**: Gia nhiệt dung dịch chứa **D8-4** (380 mg, 1,72 mmol), chất trung gian **C1** (295,7 mg, 1,72 mmol), DIPEA (1,20 mL, 6,88 mmol), và DMAP (210 mg, 1,72 mmol) trong toluen (8,6 mL) đến 85°C trong khí quyển agon. Sau 20 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat (100 mL). Rửa hỗn hợp thu được bằng dung dịch HCl 1N (50 mL), dung dịch natri bicarbonat chứa nước bão hòa (50 mL), và nước muối (50 mL). Sấy lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan

gradient) tạo ra carbamat **D8-5** (550 mg, hỗn hợp đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1:1) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,81 (ddt, J = 16,7, 9,8, 6,6 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,06 – 4,89 (m, 2H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,84 – 2,29 (m, 2H), 2,27 – 1,89 (m, 3H), 1,85 – 1,12 (m, 8H), 0,98 (s, 9H).

Bước 5. Điều chế hỗn hợp chất trung gian đồng phân không đối quang **D8**: Thêm trimetyl thiếc hydroxit (2,30 g, 12,7 mmol) vào dung dịch chứa carbamat **D8-5** (500 mg, 1,27 mmol) trong DCE (6,4 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon, và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 65°C. Sau 21 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng dung dịch HCl 1N (50 mL). Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (2 × 50 mL). Sấy phần chiết hữu cơ gom được bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không tạo ra chất trung gian **D8** (575 mg, hỗn hợp đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1:1) ở dạng dầu không màu, được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,90 – 5,71 (m, 1H), 5,32 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,07 – 4,89 (m, 2H), 4,16 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,83 – 2,30 (m, 2H), 2,27 – 1,87 (m, 3H), 1,83 – 1,12 (m, 8H), 1,04 (s, 9H).

Điều chế hỗn hợp chất trung gian **D9** và **D10**.

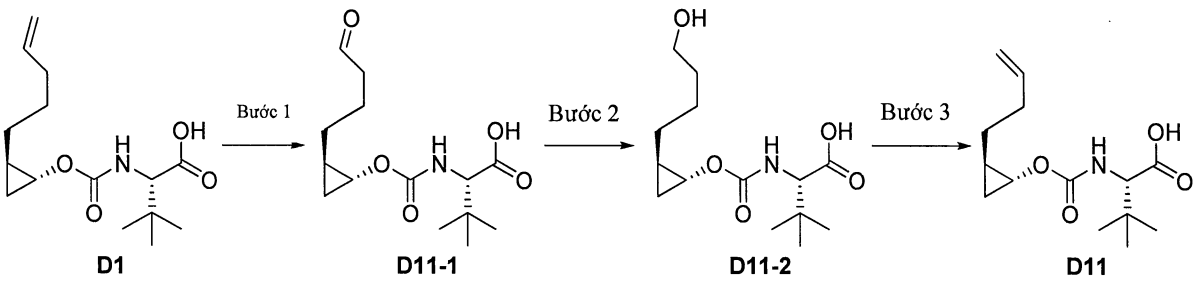


Các bước 1 và 2: Điều chế raxemat **D9-1**: Thêm kim loại magie (1,32 g, 54,3 mmol) vào bình phản ứng có 2 cổ được lắp với thiết bị ngưng tụ hồi lưu và sục bình bằng Ar. Thêm THF (42 mL) sau đó là iot (khoảng 5 mg) vào. Gia nhiệt huyền phù khuấy đến 45°C và thêm một phần 5-bromopent-1-en (1,2 g, 8,1 mmol) vào. Sau khi khuấy vài phút, thêm 5-bromopent-1-en (5,5 g, 37 mmol) nữa vào ở tốc độ đủ để duy trì sự hồi lưu nhẹ. Khuấy hỗn hợp thu được ở 50°C trong 15 phút và sau đó làm nguội đến nhiệt độ môi trường và sử dụng ngay trong bước tiếp theo. Làm lạnh huyền phù chứa CuI (630 mg, 3,3 mmol) trong THF (24 mL) trong agon đến –5°C. Thêm phần nhỏ pent-4-enylmagie bromua (khoảng 0,95M, 20 mL, 19 mmol) đã điều chế ở Bước 1 vào trong 5 phút, và khuấy hỗn hợp thu được trong 15 phút nữa. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến –20°C, và thêm (±)-exo-2,3-epoxynorbornan (1,5 g, 14 mmol) vào ở dạng dung dịch trong THF (5 mL) trong 1 phút. Sử dụng hai phần THF bổ sung (mỗi phần 2,5 mL) để đảm bảo chuyển đổi hoàn toàn, và khuấy hỗn hợp thu được trong 20 phút. Sau đó loại bỏ phản ứng ra khỏi bể làm lạnh và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy thêm 1,75 giờ, ngừng phản ứng bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa (5 mL) và lọc bằng EtOAc (100 mL) và H_2O (100 mL) qua Xelit. Tách các pha, và sấy pha hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc tạo ra (±)-**D9-1** ở dạng phần cặn không màu (813 mg). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,90 – 5,67 (m, 1H), 5,04 – 4,86 (m, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,20 – 1,92 (m, 5H), 1,69 – 1,57 (m, 1H), 1,55 – 1,12 (m, 9H), 1,03 – 0,84 (m, 1H).

Bước 3. Điều chế hỗn hợp chất trung gian đồng phân không đối quang **D9** và **D10**: Hòa tan hỗn hợp rượu (±)-**D9-1** (813 mg, 4,51 mmol) trong DMF (4,5 mL). Thêm pyridin (370 µL, 4,5 mmol) sau đó là DSC (1,5 g, 5,8 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 45°C và khuấy trong 4 giờ. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C và thêm nhỏ giọt nước (4,5 mL) vào trong 2 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 phút và loại bỏ ra khỏi bể làm lạnh. Sau 5 phút nữa, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C và thêm L-tert-leuxin (835 mg, 6,37 mmol) và K_3PO_4 (2,70 g, 12,7 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp trong 10 phút và loại bỏ ra khỏi bể làm lạnh. Sau khi khuấy thêm 24 giờ, pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc (30 mL), axit hóa bằng dung dịch HCl 1M (15 mL), và pha loãng bằng dung dịch HCl 0,2M (15 mL). Tách các pha, và rửa pha hữu cơ bằng dung dịch HCl 0,2M (2 x 20 mL), sấy bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc tạo ra hỗn

hợp chất trung gian đồng phân không đối quang **D9** và **D10** (1,64 g). LCMS-ESI$^-$ (*m/z*): $[M-H]^-$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{30}NO_4$: 336,2; được tìm thấy theo thực tế: 336,0.

Điều chế chất trung gian **D11**.

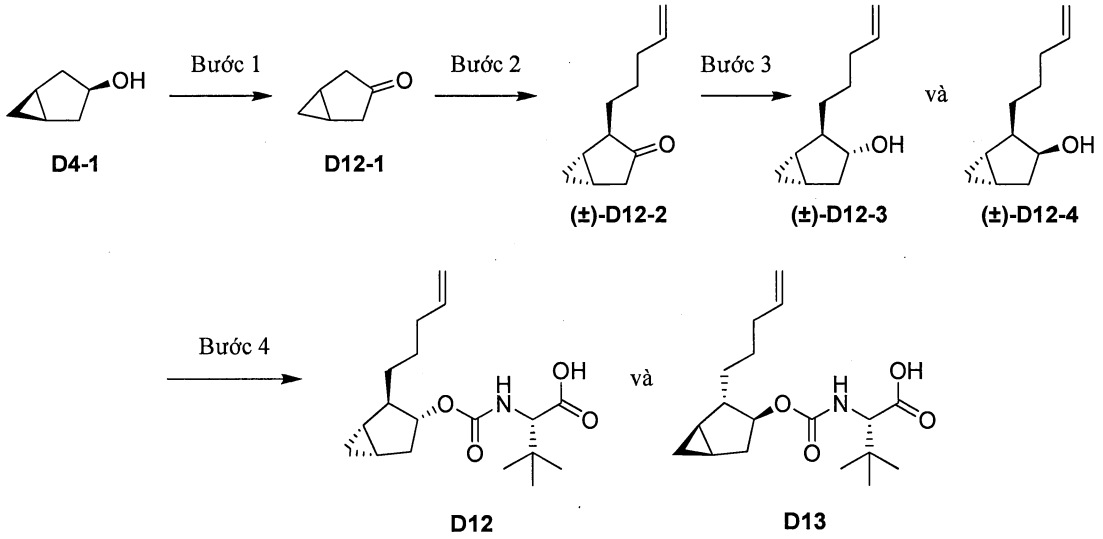


Bước 1. Điều chế **D11-1**: Thêm Os EnCat™ 40 (nạp 0,25 mmol/g, 282 mg, 0,071 mmol, Sigma-Aldrich) vào hỗn hợp chứa **D1** (1,0 g, 3,53 mmol), natri periodat (2,26 g, 10,59 mmol) trong 24 mL THF và 12 mL nước. Khuấy hỗn hợp trong 3 ngày. Thêm nước (50 mL) vào và lọc hỗn hợp. Rửa bánh lọc bằng nước (tổng thể tích 400 mL) và etyl axetat (tổng thể tích 600 mL). Tách các lớp lọc. Sấy pha hữu cơ bằng natri sulfat, lọc và cô đặc tạo ra **D11-1** (1,56 g) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{14}H_{24}NO_5$: 286,2 được tìm thấy theo thực tế: 286,1.

Bước 2. Điều chế **D11-2**: Thêm natri borohydrua trong các phần (809 mg, 21,4 mmol) vào dung dịch chứa **D11-1** (3,05 g, 10,7 mmol) trong MeOH (50 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng 50 mL etyl axetat và 50 mL nước muối và tách các lớp. Chiết pha hữu cơ bằng hai phần 25 mL etyl axetat. Sấy pha hữu cơ gom được bằng natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế hỗn hợp sản phẩm thô bằng sắc ký silica gel (EtOAc trong hexan: 10% đến 100%) tạo ra **D11-2** (380 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{14}H_{26}NO_5$: 288,2; được tìm thấy theo thực tế: 288,1.

Bước 3. Điều chế chất trung gian **D11**: Thêm 1-nitro-2-selenoxyanatobenzen (336 mg, 1,47 mmol) và tributylphosphin (363 µL, 1,47 mmol) vào dung dịch chứa **D11-2** (283 mg, 0,98 mmol) trong THF (2,8 mL) ở 0°C. Loại bỏ bể làm lạnh và khuấy hỗn hợp trong 25 phút ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh lại phản ứng đến 0°C và xử lý bằng 30% dung dịch hydro peroxit (0,665 mL, 5,85 mmol) và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó gia nhiệt ở 60°C trong 1 giờ. Pha loãng phản ứng bằng EtOAc và chiết sản phẩm mong muốn thành natri bicarbonat chứa nước. Axit hóa phần chiết bicarbonat bằng HCl 2N và chiết bằng etyl axetat. Sấy pha hữu cơ bằng natri sulfat và cô đặc tạo ra chất trung gian **D11** (136 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{14}H_{24}NO_4$: 270,2; được tìm thấy theo thực tế: 270,1.

Điều chế hỗn hợp chất trung gian **D12** và **D13**.



Bước 1: Điều chế **D12-1**: Thêm nhỏ giọt H_2SO_4 (143 g, 1,46 mol) vào dung dịch chứa $K_2Cr_2O_7$ (121 g, 0,41 mol) trong H_2O (1,5 L) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Sau đó làm lạnh hỗn hợp đến 0°C và thêm nhỏ giọt **D4-1** (80 g, 0,814 mol; điều chế theo Phần A, chất trung gian 1 của US '491, trang 192.) trong MTBE (1,5 L). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chiết pha nước

bằng MTBE (3 x 500 mL), sấy bằng $MgSO_4$, lọc, và cô đặc *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách chưng cất (20 mmHg, bp: 60 – 62°C) tạo ra **D12-1** ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt (60 g). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,57 – 2,63 (m, 2H), 2,14 – 2,19 (d, J = 20 Hz, 2H), 1,52 – 1,57 (m, 2H), 0,89 – 0,94 (m, 1H), -0,05 – -0,02 (m, 1H).

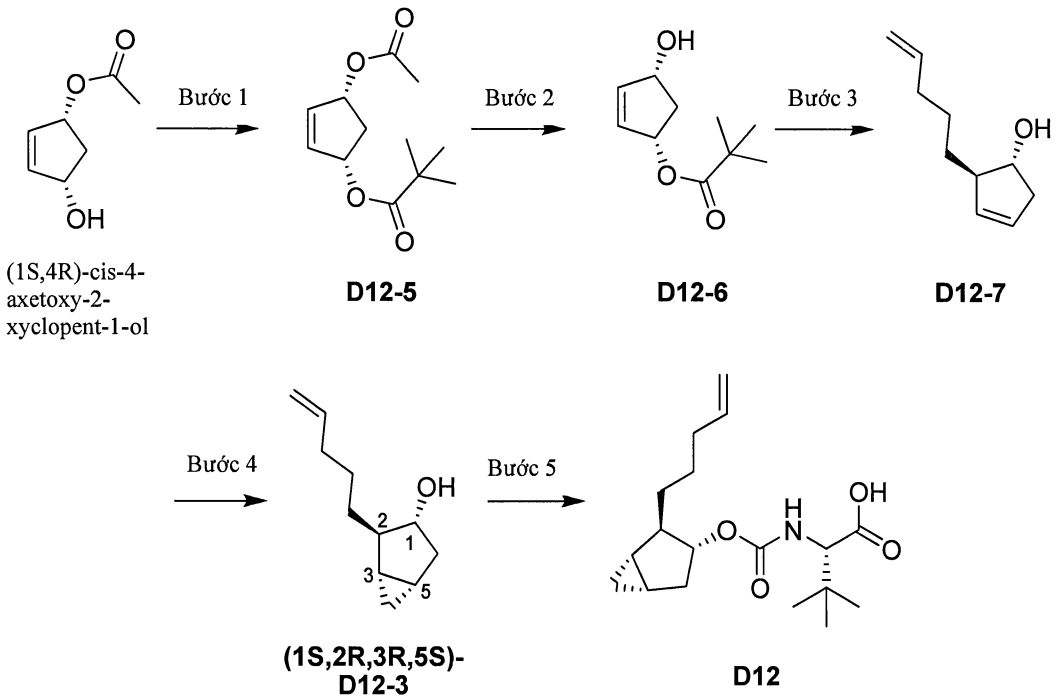
Bước 2: Điều chế (±)-**D12-2**: Trong Ar, làm lạnh hỗn hợp chứa THF (4,4 mL) và HMPA (1,8 mL) đến –78°C. Thêm dung dịch LiHMDS 1M trong THF (2,2 mL, 2,2 mmol) vào. Thêm keton **D12-1** (202 mg, 2,10 mmol) vào ở dạng dung dịch trong THF (2 mL) trong 1 phút, rửa bằng THF bổ sung (2 x 1 mL) để đảm bảo chuyển đổi hoàn toàn. Sau 25 phút, thêm 5-iodopent-1-en (điều chế theo Jin, J. et. al. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5098-5103) (880 mg, 4,5 mmol) vào trong 30 giây bằng ống bơm. Sau 10 phút, đặt phản ứng trong bể nước lạnh ở –45°C và làm ấm đến –30°C trong 1,5 giờ. Ngừng phản ứng bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa (15 mL) và pha loãng bằng EtOAc (30 mL) và H_2O (15 mL). Tách các pha, và chiết pha nước bằng EtOAc (30 mL). Sấy phần hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc tạo ra phần cặn thô mà được tinh chế bằng sắc ký silica gel (0% đến 15% EtOAc trong hexan) tạo ra (+/–) **-D12-2** là dầu không màu (162 mg). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 5,82 – 5,67 (m, 1H), 5,03 – 4,87 (m, 2H), 2,61 – 2,51 (m, 1H), 2,11 (d, J = 19,1 Hz, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 3H), 1,61 – 1,40 (m, 5H), 1,36 – 1,28 (m, 1H), 0,92 – 0,81 (m, 1H), -0,03 – -0,11 (m, 1H).

Bước 3: Điều chế (±)-**D12-3** và (±)-**D12-4**: Làm lạnh dung dịch chứa (±)-**D12-2** (142 mg, 0,865 mmol) trong THF (4 mL) đến –78°C. Thêm nhỏ giọt dung dịch 1M THF chứa $LiBHEt_3$ (1,3 mL, 1,3 mmol) vào trong 30 giây. Khuấy phản ứng 15 phút và loại bỏ bể làm lạnh. Sau khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng (15 phút), ngừng phản ứng bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa (1 mL). Pha loãng hỗn hợp thu được bằng Et_2O (20 mL) và H_2O (20 mL). Tách các pha, và chiết pha nước bằng Et_2O (20 mL). Sấy phần hữu cơ gom được bằng $MgSO_4$, lọc, và cô đặc thành phần cặn thô. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (0% đến 10% EtOAc trong hexan) tạo ra 133 mg hỗn hợp chất đồng phân không đối quang (±)-**D12-3** và (±)-**D12-4**. Tinh chế tiếp nguyên liệu kết hợp từ hai thử nghiệm (253 mg) bằng sắc ký silica gel (0% đến 15% EtOAc trong hexan) tạo ra (±)-

D12-3 (150 mg) và (±)-**D12-4** (58 mg) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR đối với (±)-**D12-3** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,91 – 5,69 (m, 1H), 5,07 – 4,88 (m, 2H), 3,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,19 – 1,99 (m, 3H), 1,84 – 1,73 (m, 1H), 1,62 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 1,54 – 1,40 (m, 2H), 1,32 – 1,17 (m, 3H), 1,16 – 1,06 (m, 1H), 0,60 – 0,43 (m, 2H). ^{1}H NMR đối với (±)-**D12-4** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,95 – 5,73 (m, 1H), 5,09 – 4,88 (m, 2H), 4,05 – 3,86 (m, 1H), 2,17 – 1,84 (m, 4H), 1,72 – 1,34 (m, 5H), 1,28 – 1,08 (m, 3H), 0,49 – 0,36 (m, 1H), 0,21 – 0,11 (m, 1H).

Bước 4: Điều chế hỗn hợp chất trung gian đồng phân không đối quang **D12** và **D13**: Hòa tan hỗn hợp chứa (±)-**D12-3** (150 mg, 0,90 mmol) trong DMF (1,0 mL). Thêm pyridin (75 µL, 0,92 mmol) và DSC (302 mg, 1,18 mmol) vào, và khuấy phản ứng ở 45°C trong 21,5 giờ. Sau đó đặt phản ứng trong bể nước đá và thêm nhỏ giọt H_2O (1,0 mL) vào qua ống bơm trong 1 phút. Loại bỏ hỗn hợp ra khỏi bể làm lạnh và khuấy trong 5 phút. Làm lạnh lại hỗn hợp trong bể nước đá và thêm L-tert-leuxin (154 mg, 1,17 mmol) sau đó là K_3PO_4 (502 mg, 2,36 mmol) vào. Loại bỏ hỗn hợp phản ứng ra khỏi bể làm lạnh và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc (40 mL) và dung dịch HCl 1M (20 mL). Tách các pha, và chiết pha nước bằng EtOAc (30 mL). Rửa pha hữu cơ gom được bằng dung dịch HCl 0,2M (2 x 20 mL), sấy bằng $MgSO_4$, lọc, và cô đặc tạo ra hỗn hợp chất trung gian đồng phân không đối quang **D12** và **D13** (300 mg) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI$^-$ (*m/z*): $[M-H]^-$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{28}NO_4$: 322,2; được tìm thấy theo thực tế: 322,0).

Điều chế chất trung gian **D12.**



Bước 1: Điều chế **D12-5**: Thêm nhỏ giọt pivaloyl clorua (10,8 mL, 87,75 mmol) vào dung dịch chứa (1S,4R)-*cis*-4-acetoxy-2-xyclopent-1-ol (Aldrich, 10 g, 70,4 mmol), trietylamin (48,8 mL, 350 mmol), và DMAP (4,29 g, 35,2 mmol) trong diclometan (352 mL) qua ống bơm ở 0°C trong khí quyển agon. Sau 2 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch natri bicarbonat chứa nước bão hòa (500 mL), và chiết bằng diclometan (2 × 500 mL). Sấy phần chiết hữu cơ gom được bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không tạo ra **D12-5** (15,0 g) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,08 (br s, 2H), 5,54 (td, J = 8,0, 4,1 Hz, 2H), 2,88 (dt, J = 14,9, 7,5 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,69 (dt, J = 14,7, 4,1 Hz, 1H), 1,20 (s, 9H).

Bước 2: Điều chế **D12-6**: Thêm kali carbonat (9,73 g, 70,4 mmol) vào dung dịch chứa **D12-5** (15,0 g, 70,4 mmol) trong metanol (352 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 5 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng và cô đặc trong chân không. Hòa tan phần cặn vào etyl axetat (500 mL) và rửa hỗn hợp thu được bằng nước (500 mL) và

nước muối (500 mL), sấy bằng natri sulfat khan, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan) tạo ra **D12-6** (12,0 g) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,11 (br d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,97 (br d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,48 (br s, 1H), 4,73 (br s, 1H), 2,82 (dt, J = 14,6, 7,3 Hz, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,61 (dt, J = 14,5, 4,0 Hz, 1H), 1,20 (s, J = 3,8 Hz, 9H).

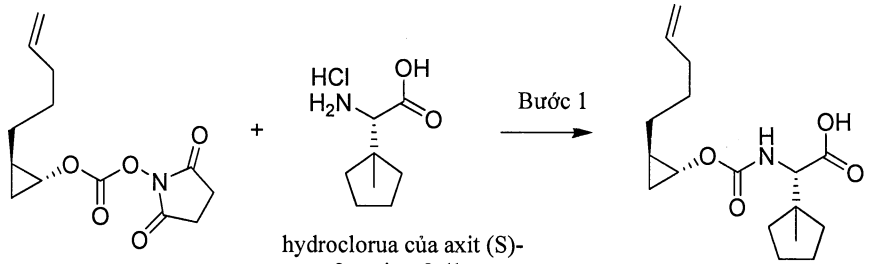
Bước 3: Điều chế **D12-7**: Thêm nhỏ giọt pent-4-enylmagie bromua (Novel Chemical Solutions, 0,5M trong THF, 114 mL, 57,0 mmol) vào dung dịch chứa đồng(I) xyanua (5,10 g, 57,0 mmol) trong dietyl ete (95 mL) qua ống thông trong 30 phút ở 0°C trong khí quyển agon. Sau 10 phút, thêm chậm dung dịch chứa **D12-6** (3,50 g, 19,0 mmol) trong dietyl ete (10 mL) vào qua ống thông. Sau đó, làm ấm từ từ hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, ngừng hỗn hợp thu được bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (400 mL) và chiết hỗn hợp thu được thành etyl axetat (2 × 400 mL). Rửa pha hữu cơ gom được bằng nước muối (400 mL), sấy bằng natri sulfat khan, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan) tạo ra **D12-7** (2,4 g) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,80 (ddt, J = 16,9, 10,2, 6,7 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 5,8, 1,7 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 17,1, 1,3 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,12 – 4,05 (m, 1H), 2,69 (ddd, J = 17,2, 6,4, 1,5 Hz, 1H), 2,54 – 2,45 (m, 1H), 2,24 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 1,69 (br s, 1H), 1,52 – 1,19 (m, 6H).

Bước 4: Điều chế **(1S,2R,3R,5S)-D12-3**: Thêm diiodometan (21 µL, 0,26 mmol) vào dung dịch chứa **D12-7** (20 mg, 0,13 mmol), và dietyl kẽm (1M trong hexan, 132 µL, 0,132 mmol) trong dietyl ete (0,66 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 2 giờ, ngừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl 1N (0,66 mL). Sau 5 phút, pha loãng hỗn hợp màu vàng thu được bằng dung dịch natri bicarbonat chứa nước bão hòa (5 mL) và chiết hỗn hợp thu được bằng diclometan (3 × 5 mL). Sấy phần chiết hữu cơ gom được bằng dung dịch natri sulfat khan, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan) tạo ra **(1S,2R,3R,5S)-D12-3** (10 mg) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,83 (ddt, J = 16,9, 10,2, 6,7 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 11,3 Hz,

1H), 4,00 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,19 – 2,02 (m, 3H), 1,82 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 1,55 – 1,42 (m, 2H), 1,38 – 1,20 (m, 4H), 1,19 – 1,08 (m, 1H), 0,62 – 0,47 (m, 2H).

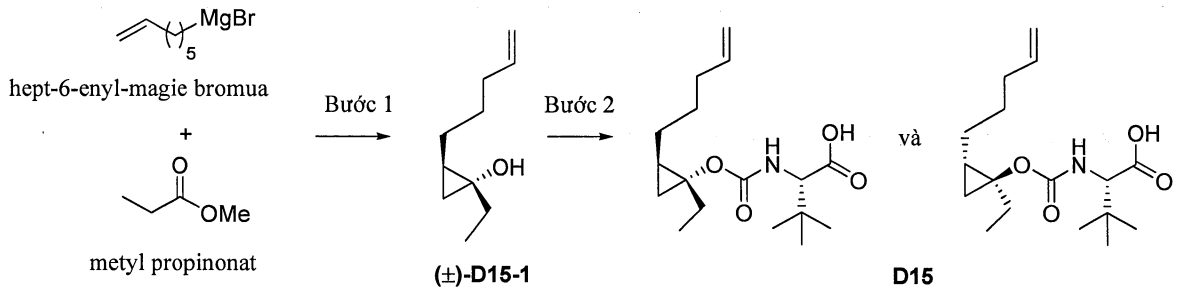
Bước 5: Điều chế chất trung gian **D12**: Đưa rượu **(1S,2R,3R,5S)-D12-3** (0,450 g, 2,7 mmol) vào DMF (2,7 mL) và xử lý tiếp bằng DSC (0,92 g, 3,52 mmol) và pyridin (0,22 mL, 2,8 mmol). Sau đó gia nhiệt phản ứng đến 50°C qua đêm. Sau đó làm lạnh phản ứng đến 0°C và thêm nhỏ giọt nước (5,5 mL) vào trong 1 phút. Khuấy huyền phù đục thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút trước khi làm lạnh lại đến 0°C. Sau đó, xử lý tiếp phản ứng bằng L-tert-leuxin (0,462 g, 3,5 mmol) và K_3PO_4 (1,5 g, 7,0 mmol) và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm bằng cách khuấy mạnh. Pha loãng huyền phù đục thu được bằng EtOAc và dung dịch HCl 1M. Thêm nhỏ giọt HCl bổ sung (12 M) vào để điều chỉnh độ pH ~ 3. Chiết lớp chứa nước bằng EtOAc và rửa phần hữu cơ gom được bằng nước muối và sấy bằng $MgSO_4$ khan. Sau đó cô đặc trong chân không, thu được chất trung gian **D12** (1,72 g) dưới dạng dầu nhớt, không màu mà tạp nhiễm với lượng nhỏ DMF và EtOAc. Nguyên liệu được sử dụng trong các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{30}NO_4$: 324,2; tìm thấy 324,7.

Điều chế chất trung gian **D14**.


HCl
H2N
OH
O
Bước 1
OH
H
N
O
O
O

H_2O (8,4 mL) và TEA (1,4 mL, 9,7 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ và loại bỏ THF trong chân không. Pha loãng nguyên liệu còn lại bằng H_2O và điều chỉnh độ pH đến ~10–12 bằng cách thêm 10% dung dịch NaOH. Rửa pha nước hai lần bằng EtOAc và sau đó axit hóa đến độ pH ~ 1–2 bằng 10% dung dịch HCl. Chiết dung dịch axit 3x bằng EtOAc. Sấy phần chiết kết hợp bằng $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc trong chân không. Rửa nước rửa EtOAc ban đầu (của dung dịch nước bazơ) bằng 10% dung dịch HCl, sấy bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cô đặc kết hợp bằng sắc ký silica gel (50% đến 100% EtOAc/Hex) tạo ra chất trung gian **D14** (980 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{17}H_{28}NO_4$: 310,2; tìm thấy 310,0.

Điều chế hỗn hợp chất trung gian **D15**.

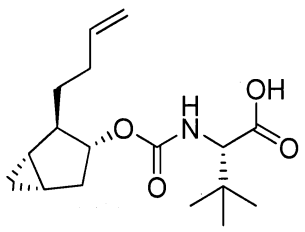


Bước 1. Điều chế **(±)-D15-1**: Thêm nhỏ giọt metyl magie bromua (3M trong Et_2O, 20 mL, 60,0 mmol) vào dung dịch chứa titan (IV) isopropoxit (11,3 g, 40,0 mmol) trong THF (160 mL) qua ống bơm ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 10 phút, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C và thêm chậm dung dịch chứa metyl propionat (3,80 mL, 40,0 mmol) trong THF (10 mL) vào qua ống bơm. Sau 5 phút, thêm nhỏ giọt hept-6-enylmagie bromua (Novel Chemical Solutions, 0,5M trong THF, 160 mL, 80 mmol) qua phễu bổ sung trong 1 giờ. Sau 2,5 giờ, ngừng hỗn hợp phản ứng bằng 10% dung dịch axit sulfuric (100 mL) và chiết hỗn hợp thu được bằng dietyl ete (2 × 200 mL). Sấy pha hữu cơ bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không.

Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan) tạo ra **(±)-D15-1** (3,03 g, 50%) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,77 (ddt, J = 16,9, 10,2, 6,7 Hz, 1H), 5,03 – 4,86 (m, 2H), 2,04 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 1,75 – 1,14 (m, 6H), 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,01 – 0,91 (m, 1H), 0,89 – 0,71 (m, 2H), 0,02 (t, J = 5,5 Hz, 1H).

Bước 2. Điều chế hỗn hợp chất trung gian đồng phân không đối quang **D15**: Hòa tan hỗn hợp rượu raxemic **(±)-D15-1** (2,00 g, 13,0 mmol) hòa tan trong DMF (13,0 mL). Thêm pyridin (1,05 mL, 13,0 mmol) tiếp đó là DSC (4,00 g, 15,6 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 50°C và khuấy trong 20 giờ. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và thêm nhỏ giọt nước (13 mL) trong 2 phút. Sau đó, thêm L-tert-leuxin (2,17 g, 13,0 mmol) và K_3PO_4 (8,28 g, 39,0 mmol) vào và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến 50°C. Sau 5 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (500 mL). Rửa hỗn hợp thu được bằng diclometan (100 mL). Sau đó axit hóa pha nước đến độ pH 2 bằng dung dịch HCl 2N chứa nước, và chiết bằng DCM (2 × 400 mL). Sấy phần chiết hữu cơ gom được bằng natri sulfat khan và cô đặc trong áp suất giảm tạo ra hỗn hợp chất trung gian đồng phân không đối quang **D15** (4,5 g) ở dạng dầu màu cam nhạt, được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm.

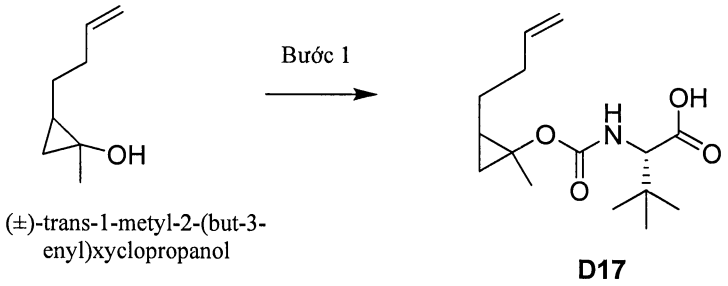
Điều chế chất trung gian **D16**:



D16

Điều chế chất trung gian **D16** tương tự cách điều chế chất trung gian **D12**, thay thế but-3-enylmagie bromua cho pent-4-enylmagie bromua ở Bước 3. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{17}H_{28}NO_4$: 310,2; tìm thấy 310,8.

Điều chế chất trung gian **D17**:

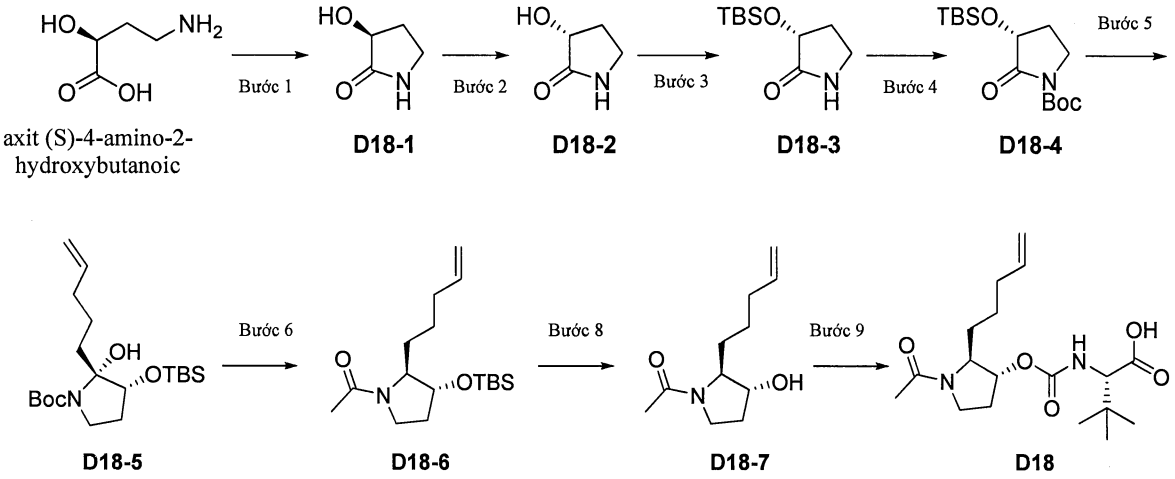


(±)-trans-1-metyl-2-(but-3-enyl)xyclopropanol

D17

Bước 1. Điều chế hỗn hợp chất trung gian **D17**. Hòa tan (±)-trans-1-metyl-2-(but-3-enyl)xyclopropanol (900 mg, .13 mmol), điều chế theo quy trình cho chất trung gian B2, Công bố đơn quốc tế số WO 2012/40040 (dưới đây gọi là "WO '040"), trang 38, trong DMF (6 mL). Thêm pyridin (577 µL, 7,13 mmol) tiếp đó là DSC (2,37 g, 9,27 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 40°C và khuấy trong 18 giờ. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C và thêm nhỏ giọt nước (6 mL) vào trong 5 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 phút và loại bỏ ra khỏi bể làm lạnh. Sau 5 phút nữa, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C và thêm L-tert-leuxin (1,21 g, 9,27 mmol) và K_3PO_4 (4,69 g, 22,1 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp trong 10 phút và loại bỏ ra khỏi bể làm lạnh. Sau khi khuấy thêm 6 giờ, pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc (30 mL), axit hóa bằng dung dịch HCl 1M (25 mL), và pha loãng bằng dung dịch HCl 0,2M (25 mL). Tách các pha, và rửa pha hữu cơ bằng dung dịch HCl 0,2M (2 x 20 mL), sấy bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc tạo ra hỗn hợp carbamat đồng phân không đối quang **D17** (2,10 g). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{15}H_{25}NNaO_4$: 306,2; được tìm thấy theo thực tế: 306,1.

Điều chế chất trung gian **D18**:



Bước 1. Điều chế **D18-1**: (Điều chế theo WO2011013141) Thêm axit sulfuric đậm đặc (8 mL) vào dung dịch chứa axit (*S*)-4-amino-2-hydroxybutanoic (15 g, 126 mmol) trong metanol (95 mL), và gia nhiệt phản ứng đến hồi lưu. Sau 18 giờ, làm mát hỗn hợp thu được đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Tạo bùn sệt phần cặn bằng etyl axetat (95 mL) và thu được **D18-1** bằng cách lọc chân không. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,69 (br s, 1H), 4,31 (ddd, J = 9,2, 8,1, 2,2 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,41 (tt, J = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 3,33 (td, J = 9,4, 6,5 Hz, 1H), 2,81 (br s, 1H), 2,59 – 2,48 (m, 1H), 2,09 (dq, J = 12,9, 9,1 Hz, 1H).

Bước 2. Điều chế **D18-2**: Thêm nhỏ giọt diisopropyl azodicarboxylat (12,1 mL, 61,6 mmol) vào dung dịch chứa **D18-1** (4,5 g, 44 mmol), axit 4-nitrobenzoic (8,19 g, 49 mmol), và triphenylphosphin (22,4 g, 132 mmol) trong tetrahydrofuran (220 mL) qua ống bơm ở 23°C trong khí quyển agon. Sau 20 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng màu cam vẩn đục thu được trong chân không và thêm metanol (200 mL) tiếp đó là kali carbonat (15 g, 109 mmol) vào và khuấy phản ứng ở 23°C. Sau 5 giờ nữa, pha loãng hỗn hợp thu được bằng cloroform (200 mL) và lọc. Cô đặc phần lọc trong chân không và đưa phần cặn thô vào nước (150 mL) và dung dịch axit clohydric 1N chứa nước (50 mL). Rửa lớp chứa nước bằng etyl axetat (3 × 200 mL) để loại bỏ các sản phẩm phụ hữu cơ,

và cô đặc trong chân không tạo ra **D18-2** thô được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 4,28 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,43 – 3,20 (m, 1H), 2,56 – 2,39 (m, 1H), 1,96 (dq, J = 12,7, 8,7 Hz, 1H).

Bước 3. Điều chế **D18-3**: Thêm TBSCl (7,5 g, 49,5 mmol) vào dung dịch **D18-2** thô (5 g, 49,5 mmol) và imidazol (3,4 g, 49,5 mmol) trong DMF (247 mL) ở 0°C trong khí quyển agon. Làm ấm hỗn hợp thu được đến 23°C. Sau 7 giờ, thêm lần lượt imidazol (7 g, 102 mmol) và TBSCl (16 g, 106 mmol) bổ sung. Sau 16 giờ nữa, pha loãng hỗn hợp thu được bằng dung dịch axit hydrocloric chứa nước 1N (1 L) và chiết bằng etyl axetat (1 L). Tách lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối (1 L), sấy bằng natri sulfat khan, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra **D18-3**. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,99 (s, 1H), 4,26 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 1H), 3,30 – 3,19 (m, 1H), 2,45 – 2,29 (m, 1H), 2,11 – 1,95 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

Bước 4. Điều chế **D18-4**: Thêm di-*tert*-butyl dicarbonat (1,5 g, 6,97 mmol) vào dung dịch chứa **D18-3** (1,00 g, 4,65 mmol), DMAP (57,8 mg, 0,465 mmol), và trietylamin (1,29 mL, 9,3 mmol) trong diclometan (23,3 mL) ở 23°C trong khí quyển agon. Sau 20 giờ, tinh chế hỗn hợp phản ứng trực tiếp bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra **D18-4**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,31 (dd, J = 9,4, 7,9 Hz, 1H), 3,79 (ddd, J = 11,0, 8,9, 2,2 Hz, 1H), 3,53 – 3,41 (m, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 1,92 (dq, J = 12,2, 9,2 Hz, 1H), 1,53 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 0,17 (s, 3H), 0,13 (s, 3H).

Bước 5. Điều chế **D18-5**: Thêm nhỏ giọt pent-4-enylmagie bromua (Novel Chemical Solutions, 0,5M trong 2-MeTHF, 4,89 mL, 2,44 mmol) vào dung dịch chứa **D18-4** (700 mg, 2,22 mmol) trong tetrahydrofuran (11,1 mL) ở −78°C qua ống bơm trong khí quyển agon. Sau 1 giờ, ngừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (50 mL) và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (2 × 100 mL), và rửa phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (100 mL), sấy bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra **D18-5**. ^{1}H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,77 – 5,62 (m, 1H), 4,95 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,26 (app t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,77 – 3,69 (m, 1H), 3,41 (td, J = 10,4, 6,7 Hz, 1H), 2,48 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,28 – 2,17 (m, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 2H), 1,77 – 1,65 (m, 1H), 1,60 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

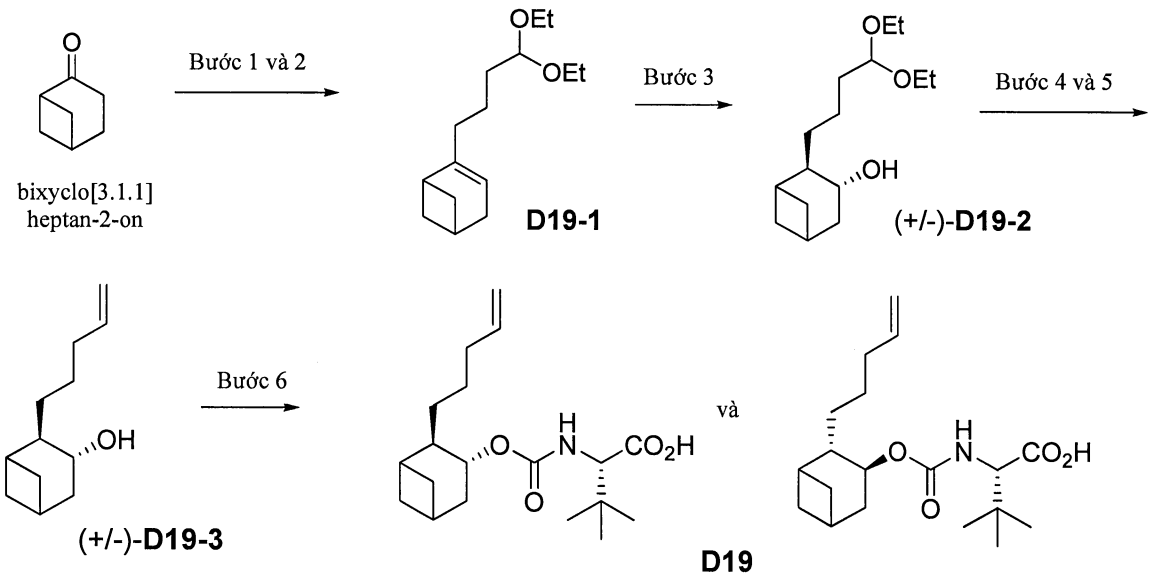
Bước 6. Điều chế **D18-6**: Thêm nhỏ giọt boron triflorua dietyl eterat (308 µL, 2,50 mmol) vào dung dịch chứa **D18-5** (740 mg, 1,92 mmol) và trietylsilan (6,10 mL, 38,4 mmol) trong diclometan (9,6 mL) ở −78°C qua ống bơm trong khí quyển agon. Sau 1 giờ, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Sau 4 giờ nữa, ngừng phản ứng bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (10 mL), và pha loãng bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (50 mL). Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (50 mL), và sấy lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không tạo ra amin tự do thô mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. Thêm axetic anhydrit (146,5 µL, 1,55 mmol) vào dung dịch chứa amin tự do thô, và trietylamin (535 µL, 3,84 mmol) trong tetrahydrofuran (9,6 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 1 giờ, cô đặc hỗn hợp thu được trong chân không và tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra **D18-6** (2:1 hỗn hợp đồng phân không đối quang mong muốn là chất đồng phân không đối quang 1-((2S,3R)-3-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(pent-4-enyl)pyrolidin-1-yl)etanon). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, chất đồng phân không đối quang thứ yếu được biểu thị là *) δ 5,80 – 5,64 (m, 1H, 1H*), 5,01 – 4,82 (m, 2H, 2H*), 4,10 (d, J = 4,2 Hz, 1H*), 4,04 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 10,3, 4,0 Hz, 1H), 3,66 – 3,56 (m, 1H*), 3,55 – 3,29 (m, 2H, 1H*), 3,24 – 3,16 (m, 1H*), 2,37 – 2,25 (m, 1H*), 2,08 – 1,88 (m, 2H, 1H*), 2,03 (s, 3H*), 2,00 (s, 3H), 1,81 – 1,61 (m, 2H, 2H*), 1,50 – 1,01 (m, 4H, 4H*), 0,85 (s, 9H*), 0,80 (s, 9H), 0,10 (s, 3H*), 0,09 (s, 3H*), 0,00 (br s, 6H).

Bước 7. Điều chế **D18-7**: Thêm TBAF (1M trong tetrahydrofuran, 21 mL, 21 mmol) vào dung dịch chứa **D18-6** (338 mg, 1,08 mmol) trong tetrahydrofuran (21 mL) ở 0°C trong khí quyển agon. Sau 17 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và tinh chế trực tiếp bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra **D18-7**

(102 mg, 2:1 hỗn hợp đồng phân không đối quang mong muốn là chất đồng phân không đối quang 1 1-((2S,3R)-3-hydroxy-2-(pent-4-enyl)pyrolidin-1-yl)etanon). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ chất đồng phân không đối quang thứ yếu được biểu thị là *) δ 5,84 – 5,70 (m, 1H, 1H*), 5,06 – 4,91 (m, 2H, 2H*), 4,25 (d, J = 3,7 Hz, 1H*), 4,20 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 9,2, 4,2 Hz, 1H), 3,76 – 3,68 (m, 1H*), 3,67 – 3,59 (m, 1H, 1H*), 3,55 – 3,46 (m, 1H, 2H*), 3,02 – 2,94 (m, 1H), 2,22 – 1,85 (m, 2H, 2H*), 2,10 (s, 3H*), 2,07 (s, 3H), 1,82 – 1,59 (m, 2H, 2H*), 1,55 – 1,13 (m, 4H, 4H*).

Bước 8. Điều chế **D18-8**: Thêm DSC (159,2 mg, 0,621 mmol) vào dung dịch chứa **D18-7** (102 mg, 0,518 mmol) và pyridin (8 µL, 0,104 mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 45°C. Sau 16 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và thêm lần lượt nước (518 µL), L-*tert*-leuxin (86,5 mg, 0,518 mmol), và K_3PO_4 (330 mg, 1,55 mmol) vào, và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 50°C. Sau 6 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng dung dịch axit hydrocloric chứa nước 1N (10 mL). Chiết hỗn hợp thu được bằng diclometan (2 × 10 mL), và sấy các phần chiết hữu cơ gom được bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không tạo ra **D18-8** (2:1 hỗn hợp đồng phân không đối quang mong muốn axit (S)-2-(((2S,3R)-1-axetyl-2-(pent-4-enyl)pyrolidin-3-yloxy)carbonylamino)-3,3-dimetylbutanoic). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, chất đồng phân không đối quang thứ yếu được biểu thị là *) δ 5,85 – 5,65 (m, 1H, 1H*), 5,39 (d, J = 9,3 Hz, 1H*), 5,34 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,07 – 4,87 (m, 3H, 3H*), 4,16 – 4,03 (m, 1H, 1H*), 3,83 – 3,45 (m, 3H, 3H*), 2,30 – 1,95 (m, 8H), 2,30 – 1,95 (m, 2H, 3H*), 1,82 – 1,65 (m, 2H, 1H*), 2,11 (s, 3H), 2,09 (s, 3H*), 1,58 – 1,13 (m, 4H, 4H*), 1,01 (br s, 9H, 9H*).

Điều chế hỗn hợp chất trung gian **D19**.



Các bước 1 và 2: Điều chế **D19-1**: Pha loãng dung dịch 1,0M THF chứa KHMDS (10 mL, 10 mmol) bằng THF (10 mL) trong Ar và làm lạnh dung dịch thu được đến –78°C trong bể CO_2:axeton. Thêm bixyclo[3.1.1]heptan-2-on (1,0 g, 9,1 mmol, xem tài liệu: Yin, et. al. *J. Org. Chem.* 1985, *50*, 531) vào ở dạng dung dịch trong THF (5 mL) trong 2 phút, rửa bằng THF bổ sung (2 x 2,5 mL) để đảm bảo chuyển đổi hoàn toàn. Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút, và thêm *N*-(5-clo-2-pyridyl)bis(triflometansulfonimit) (3,8 g, 9,7 mmol) vào ở dạng dung dịch trong THF (10 mL) trong 2 phút, rửa bằng THF bổ sung (2 x 2,5 mL). Khuấy hỗn hợp thu được trong 5 phút và loại bỏ khỏi bể làm lạnh. Sau khi khuấy thêm 30 phút, pha loãng phản ứng bằng Et_2O (70 mL) và dung dịch nước HCl 1M (50 mL). Tách các pha, và rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước NaOH 1M (2 x 30 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc tạo ra phần cặn thô. Lọc phần này qua đệm silic oxit với 30% EtOAc trong hexan tạo ra phần cặn thô (1,24 g) mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. Bước 2: Thêm dung dịch THF 0,5M chứa 9-borabixyclo[3.3.1]nonan (15,9 mL, 7,95 mmol) vào dung dịch chứa 3-butenal dietyl axetal (1,4 mL, 8,3 mmol) trong Ar được làm lạnh trong bể nước đá trong 3 phút. Khuấy phản ứng trong 20 giờ, với bể

làm lạnh cho phép tắt qua đêm. Sau đó thêm dung dịch nước NaOH 3M (2,9 mL, 8,7 mmol) vào, và, sau khi khuấy 20 phút, chuyển toàn bộ dung dịch thu được vào bình phản ứng chứa sản phẩm từ Bước 1 (khoảng 5,16 mmol) và $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (420 mg, 0,51 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 60°C. Sau khi khuấy 14 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng Et_2O (50 mL) và H_2O (50 mL). Tách các pha, và sấy pha hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, và cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (0% đến 10% EtOAc trong hexan tiếp theo cân bằng trước bằng 1% Et_3N trong EtOAc) tạo ra chất trung gian **D19-1**. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 5,36 – 5,28 (m, 1H), 4,59 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,73 – 3,58 (m, 2H), 3,54 – 3,39 (m, 2H), 2,72 – 2,60 (m, 1H), 2,45 – 2,34 (m, 3H), 2,23 – 2,08 (m, 4H), 1,89 – 1,76 (m, 2H), 1,67 (dt, J = 16,1, 6,9 Hz, 2H), 1,58 – 1,47 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

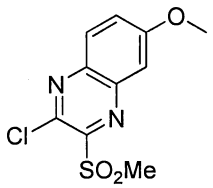
Bước 3: Điều chế **D19-2**: Làm lạnh dung dịch chứa olefin **D19-1** (660 mg, 2,77 mmol) trong THF (25 mL) trong bể nước đá. Sau đó, thêm $BH_3\cdot Me_2S$ vào làm dung dịch 1M trong CH_2Cl_2 (2,9 mL, 2,9 mmol) trong 1 phút. Khuấy dung dịch thu được trong 2 giờ trong bể nước đá và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy thêm 3 giờ, làm lạnh lại hỗn hợp phản ứng trong bể nước đá và pha loãng bằng dung dịch nước NaOH 2M (7 mL) tiếp đó là 30% H_2O_2 chứa nước (7 mL). Khuấy hỗn hợp thu được trong 16 giờ nữa khi bể làm lạnh được tắt từ từ. Phân chia hỗn hợp giữa Et_2O (100 mL) và H_2O (50 mL), tách các pha, và rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước NaOH 0,5M (50 mL). Sấy pha hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, và cô đặc tạo ra phần cặn thô mà được tinh chế bằng sắc ký silica gel (15% đến 40% EtOAc trong hexan) tạo ra 570 mg chất trung gian **D19-2**. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,60 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,76 – 3,60 (m, 3H), 3,58 – 3,42 (m, 2H), 2,39 – 2,05 (m, 4H), 1,91 – 1,48 (m, 9H), 1,43 – 1,35 (m, 1H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,06 – 0,98 (m, 1H).

Các bước 4 và 5: Điều chế **D19-3**: Hòa tan axetal **D19-2** (360 mg, 1,4 mmol) trong THF (8 mL) và H_2O (2 mL). Thêm monohydrat của axit *para*-toluensulfonic (40 mg, 0,2 mmol) vào và khuấy dung dịch thu được 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng phản ứng bằng Et_2O (50 mL) và H_2O (30 mL) và tách các pha. Chiết pha nước bằng Et_2O (30 mL) và rửa pha hữu cơ gom được bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa

(15 mL). Sấy pha hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, và cô đặc tạo ra phần cặn thô được sử dụng ngay trong bước tiếp theo. Bước 5: Tạo huyền phù metyl triphenylphosphonium bromua (1,66 g, 4,6 mmol) trong THF (40 mL) trong Ar và làm lạnh nhờ bể CO_2/axeton đến –78°C. Thêm nhỏ giọt dung dịch 1M chứa NaHMDS trong THF (4,2 mL, 4,2 mmol) vào và khuấy huyền phù màu vàng thu được trong 5 phút. Loại bỏ hỗn hợp ra khỏi bể làm lạnh và tiếp tục khuấy thêm 30 phút nữa. Sau đó, làm lạnh lại hỗn hợp đến –78°C và thêm phần cặn thô từ bước trước (khoảng 1,4 mmol) vào ở dạng dung dịch trong THF (5 mL) trong 5 phút, rửa bằng THF bổ sung (2 x 2,5 mL) để đảm bảo chuyển đổi hoàn toàn. Khuấy hỗn hợp thu được trong 5 phút và sau đó đặt trong bể nước đá và khuấy thêm 1 giờ nữa. Ngừng phản ứng bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa (20 mL) và pha loãng bằng Et_2O (30 mL) và H_2O (20 mL). Tách các pha và sấy pha hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, và cô đặc trên 5 g silica gel. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (10% đến 30% EtOAc trong hexan) tạo ra **D19-3**. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,01 – 5,81 (m, 1H), 5,22 – 5,05 (m, 2H), 3,79 – 3,66 (m, 1H), 2,43 – 2,25 (m, 2H), 2,24 – 2,04 (m, 4H), 1,83 – 1,16 (m, 10H).

Bước 6: Hòa tan chất trung gian **D19-3** (270 mg, 1,5 mmol) trong DMF (2.0 mL). Thêm pyridin (125 µL, 1,5 mmol) và DSC (500 mg, 1,9 mmol) vào, và khuấy phản ứng ở 45°C trong 15 giờ. Sau đó, đặt phản ứng trong bể nước đá và thêm nhỏ giọt H_2O (2,0 mL) vào trong 30 giây. Loại bỏ hỗn hợp ra khỏi bể làm lạnh và khuấy 10 phút. Làm lạnh lại hỗn hợp trong bể nước đá và thêm L-*tert*-leuxin (259 mg, 1,97 mmol) tiếp đó là K_3PO_4 (835 mg, 3,93 mmol) vào. Loại bỏ hỗn hợp phản ứng ra khỏi bể làm lạnh và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5,25 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc (40 mL), dung dịch nước HCl 1M (20 mL), và H_2O (15 mL). Tách các pha, và chiết pha nước bằng EtOAc (30 mL). Rửa pha hữu cơ gom được bằng dung dịch nước HCl 0,2M (2 x 25 mL), sấy bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc tạo ra hỗn hợp chứa chất đồng phân không đối quang **D19** (505 mg) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{32}NO_4$: 338,2; được tìm thấy theo thực tế: 337,8.

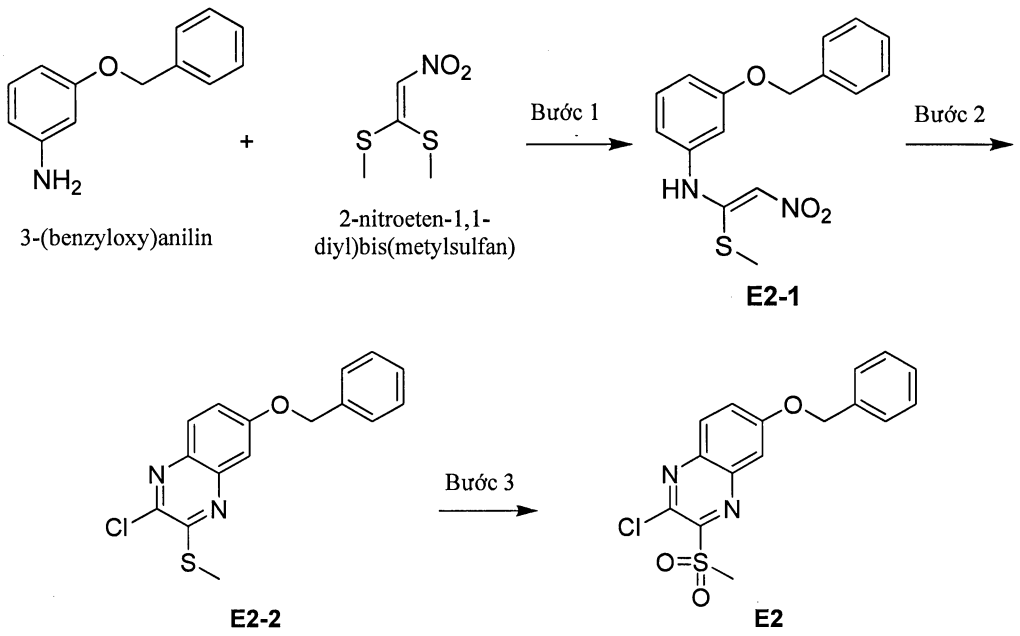
Điều chế chất trung gian **E1**.



2-clo-6-metoxy-3-(metylsulfonyl)quinoxalin
E1

Điều chế chất trung gian **E1** (2-clo-6-metoxy-3-(metylsulfonyl)quinoxalin) theo Mahata, P.K., *et al. Org. Lett.* 2005, *7*, 2169.

Điều chế chất trung gian **E2**.



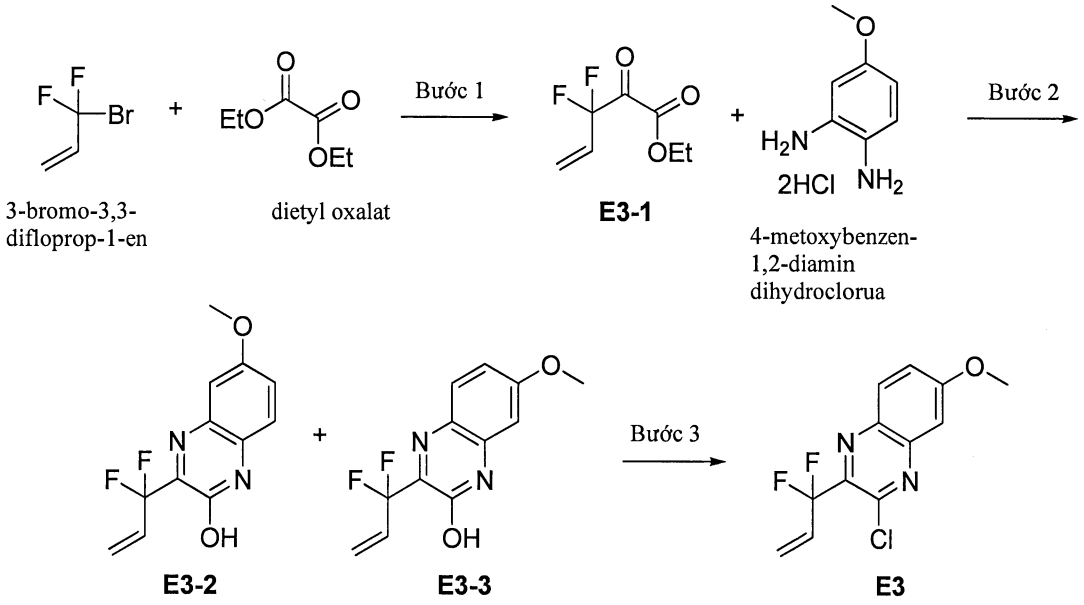
Bước 1. Điều chế **E2-1**: Trong bình phản ứng đáy tròn, hồi lưu 3-(benzyloxy)anilin (4,025 g, 20,20 mmol) và 1,1-bis(metylthio)-2-nitroetylen (3,338 g, 20,20 mmol) trong etanol (40 mL) trong 24 giờ kèm khuấy liên tục. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp phản ứng trong bể đá và pha loãng bằng ete (150 mL). Lọc hỗn hợp và rửa bằng ete tạo ra **E2-1** (3,32 g) ở dạng chất rắn màu vàng được sử dụng trực tiếp cho

bước tiếp theo. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{16}H_{17}N_2O_3S$: 317,1; được tìm thấy theo thực tế: 317,1.

Bước 2. Điều chế **E2-2:** Thêm nhỏ giọt $POCl_3$ (2,93 mL, 31,5 mmol) vào huyền phù chứa **E2-1** (3,32 g, 10,49 mmol) trong 25 mL MeCN, trong 15 phút kèm khuấy liên tục. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến 80°C và khuấy trong 5 giờ. Sau đó làm lạnh phản ứng đến nhiệt độ môi trường và trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa được làm lạnh bằng đá, chiết ba lần bằng CH_2Cl_2 (100 mL), rửa bằng nước, nước muối và sấy bằng Na_2SO_4 khan. Loại bỏ dung môi trong áp suất giảm. Rửa giải nguyên liệu thô qua đệm silic oxit bằng CH_2Cl_2. Loại bỏ dung môi trong áp suất giảm và rửa chất rắn bằng MeCN tạo ra **E2-2** (1,56 g) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{16}H_{14}ClN_2OS$: 317,1; được tìm thấy theo thực tế: 317,3.

Bước 3. Điều chế chất trung gian **E2**. Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa *m*CPBA (1,87 g, 10,83 mmol) trong CH_2Cl_2 (40 mL) vào dung dịch khuấy chứa **E2-2** (1,56 g, 4,92 mmol) trong CH_2Cl_2 (40 mL) ở 0°C trong thời gian 30 phút. Khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 5 giờ. Sau đó, rót vào $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa được làm lạnh bằng đá và phân chia bằng CH_2Cl_2. Sau đó, rửa tiếp lớp hữu cơ bằng nước, nước muối và sấy bằng Na_2SO_4 khan. Loại bỏ dung môi trong áp suất giảm và tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thường với CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất trung gian **E2** ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{16}H_{14}ClN_2O_3S$: 349,0; được tìm thấy theo thực tế: 349,0.

Điều chế chất trung gian **E3**.



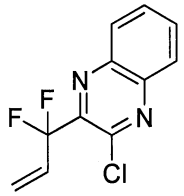
Bước 1. Điều chế **E3-1**: Thêm nhỏ giọt *n*-butyllithium (2,5M trong hexan, 67 mL, 167,6 mmol) vào dung dịch chứa 3-bromo-3,3-difloprop-1-en (25,0 g, 159 mmol) và dietyl oxalat (21,6 mL, 159 mmol) trong THF (380 mL), dietyl ete (90 mL) và *n*-pentan (90 mL) ở –100°C trong 30 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở –95°C trong 1 giờ và –78°C trong 2 giờ, và ngừng bằng dung dịch nước NH_4Cl (11 g trong 150 mL nước). Chiết hỗn hợp bằng ete (ba lần). Rửa các lớp hữu cơ bằng dung dịch nước HCl 1N, nước muối, và sấy bằng Na_2SO_4, và cô đặc tạo ra phần cặn thô, được tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOAc trong hexan: 0% đến 40%) tạo ra **E3-1** (7,0 g). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,98–6,18 (m, 1H), 5,78 (dd, J = 0,9 Hz, 13 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 0,9 Hz, 11 Hz, 1H), 4,38 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 2. Điều chế **E3-2** và **E3-3**: Thêm trietylamin (19,9 mL, 142,8 mmol) vào dung dịch chứa **E3-1** (14,0 g, 78,6 mmol) và 4-metoxybenzen-1,2-diamin dihydroclorua (15,08 g, 71,4 mmol) trong EtOH (360 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô đặc hỗn hợp. Tạo bùn sệt trong diclometan (30 mL) và lọc tạo ra một số chất đồng phân vị trí riêng rẽ của **E3-2** ở dạng kết tủa. (16,5 g tổng hiệu suất lọc và sắc ký tiếp theo). ^{1}H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ 11,940 (br s, 1H), 7,850 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,985 (dd, J = 3 Hz, 9 Hz, 1H), 6,754 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,625–6,498 (m, 1H), 5,907 (dt, J = 17, 2 Hz, 1H), 5,601 (d, J = 11 Hz, 1H), 3,938 (s, 3H). Hỗn hợp được tạo bùn sệt, lọc, và cô đặc hơn một lần, sau đó tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOAc trong hexan: 5% đến 34%) tạo ra **E3-3** (2,07 g) ở dạng thành phần rửa giải thứ nhất. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,05 (br s, 1H), 7,850 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,986 (dd, J = 3 Hz, 9 Hz, 1H), 6,761 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,597–6,526 (m, 1H), 5,91 (dt, J = 17, 2 Hz, 1H), 5,601 (d, J = 11 Hz, 1H), 3,939 (s, 3H).

Bước 3. Điều chế chất trung gian **E3**: Xử lý dung dịch chứa **E3-3** (2,07 g, 8,2 mmol trong 1 mL DMF bằng $POCl_3$ (0,8 mL) và gia nhiệt ở 65°C trong 2,5 giờ. Pha loãng phản ứng bằng EtOAc và ngừng bằng cách rót vào nước đá. Rửa tiếp pha hữu cơ bằng natri bicarbonat chứa nước bão hòa và nước muối, sấy bằng natri sulfat và cô đặc tạo ra 2,1 g chất trung gian **E3**. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,028 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 3 Hz, 9 Hz, 1H), 7,32(d, J = 3 Hz, 1H), 6,549–6,478 (m, 1H), 5,86 (dt, J = 17, 2 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 11 Hz, 1H), 3,981 (s, 3H).

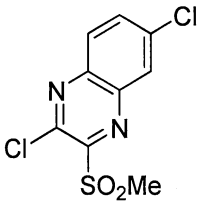
Điều chế chất trung gian **E4**.



E4

Điều chế chất trung gian **E4** (2-clo-3-(1,1-difloalyl)quinoxalin) theo cách tương tự với chất trung gian **E3**, thay thế 1,2-diaminobenzen cho 4-metoxybenzen-1,2-diamin dihydroclorua ở bước 2.

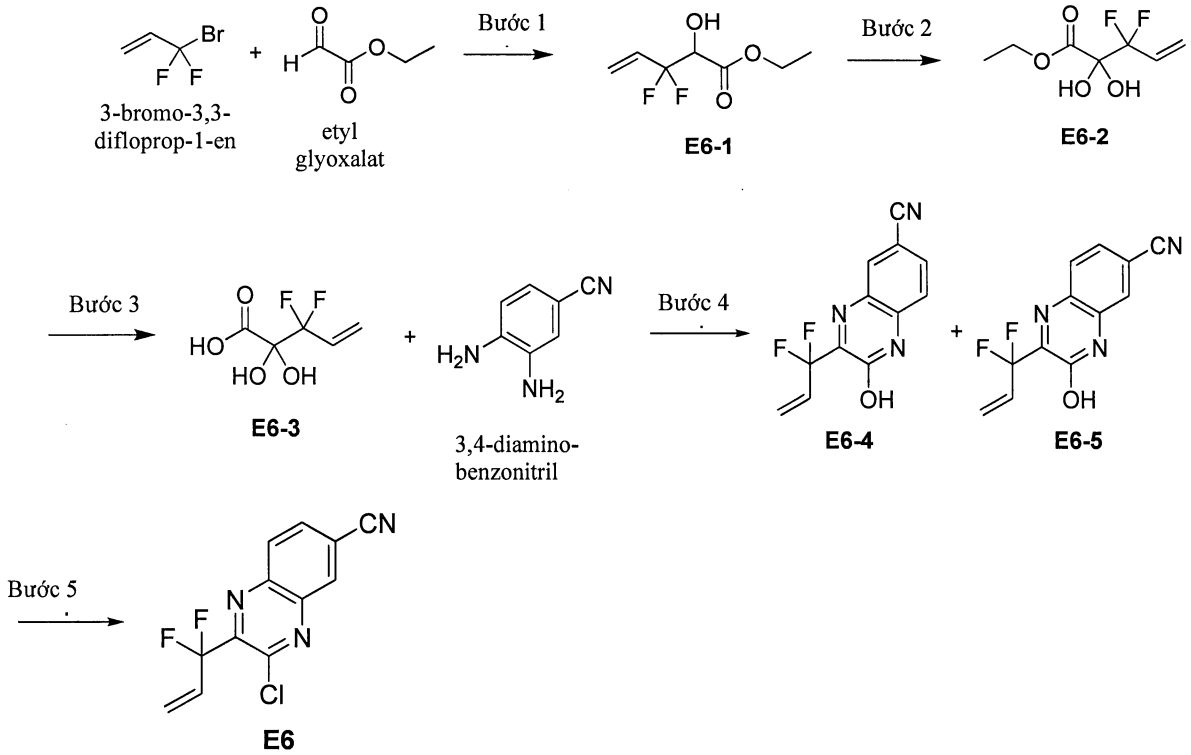
Điều chế chất trung gian **E5**.



E5

Điều chế chất trung gian **E5** (2,6-diclo-3-(metylsulfonyl)quinoxalin) theo Mahata, P.K., *et al. Org. Lett.* 2005, *7*, 2169.

Điều chế chất trung gian **E6**.



Bước 1. Điều chế **E6-1**: Nạp dung dịch chứa 3-bromo-3,3-difloprop-1-en (25 g, 159,3 mmol) trong DMF (360 mL) và nước (90 mL) vào bình phản ứng đáy tròn 3 cổ thể tích 1-L. Xử lý dung dịch thu được bằng etyl 2-oxoaxetat (33 mL, 1M trong

toluen), và In (25 g). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó chiết bằng 3x300 mL ete. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng 1x100 mL NH_4Cl chứa nước bão hòa và 1x100 mL nước muối, sấy bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không tạo ra **E6-1** được sử dụng sau đó mà không cần tinh chế thêm.

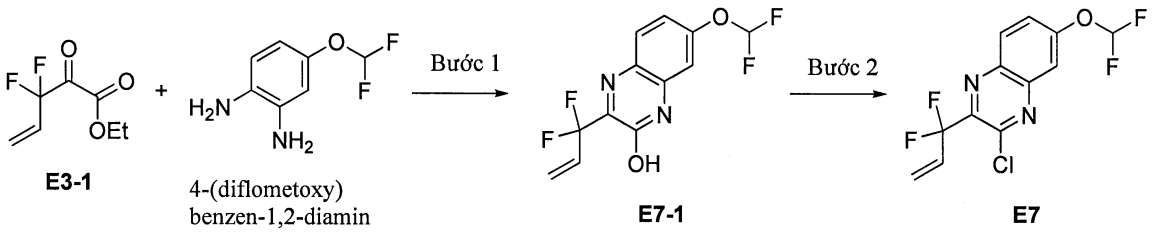
Bước 2. Điều chế **E6-2**. Thêm DCM (700 mL) vào hydroxyeste **E6-1** (58,1 g, 323 mmol) trong bình phản ứng có 3 cổ thể tích 2L được trang bị cánh khuấy ở trên đầu và đầu dò nhiệt độ bên trong. Sau đó, thêm lần lượt TEMPO (5,4 g, 35 mmol), dung dịch đệm (được điều chế bằng cách hòa tan 4,2 g $NaHCO_3$ và 0,53 g Na_2CO_3 / 100 mL nước, 700 mL, 7v), và NaOCl (Clorox 6,15% trọng lượng, 422 mL, 395 mmol) vào bình phản ứng ở 20°C. Sau 2 giờ, tách lớp hữu cơ và chiết pha nước bằng etyl axetat (2 × 300 mL). Sấy các lớp hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không tạo ra **E6-2**. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,98-6,18 (m, 1H), 5,78 (dd, J = 0,9 Hz, 13 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 0,9 Hz, 11 Hz, 1H), 4,38 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 3. Điều chế **E6-3**. Thêm $LiOH•H_2O$ (22 g, 529 mmol) vào dung dịch chứa etyl 3,3-diflo-2,2-dihydroxypent-4-enoat **E6-2** (57,4 g, 292 mmol) trong THF (725 mL) và nước (131 mL) ở 20°C. Sau 2,5 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tạo huyền phù phần rắn còn lại trong nước (300 mL) và axit hóa hỗn hợp thu được đến độ pH = 1 bằng cách cô đặc dung dịch axit clohydric chứa nước. Khuấy hỗn hợp thu được cho đến khi hòa tan tất cả chất rắn (~1,5 giờ), và sau đó thêm natri clorua vào cho đến khi bão hòa dung dịch. Chiết dung dịch thu đươc bằng MTBE (2 × 500 mL) và etyl axetat (2 × 500 mL), và sấy các lớp hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Tạo huyền phù phần rắn thô màu cam còn lại trong DCM (100 mL) và khuấy cho đến khi chất rắn được phân tán mịn trước khi thêm từ từ hexan (75 mL) qua phễu bổ sung. Thu được chất rắn bằng cách lọc chân không qua phễu thủy tinh trung bình và rửa bằng diclometan/ hexan tỷ lệ 1:1 (2 × 10 mL) tạo ra sản phẩm mong muốn. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,17 (bs, 1H), 6,18-6,01 (m, 1H), 5,64-5,52 (m, 2H).

Bước 4. Điều chế **E6-4** và **E6-5**: Xử lý dung dịch chứa **E6-3** (0,5 g, 3,3 mmol) trong EtOH (12 mL) bằng 3,4-diaminobenzonitril (0,47 g, 3,5 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 1 giờ, sau đó cô đặc trong chân không. Hấp thụ phần cặn thu được trên silica gel, sau đó tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra **E6-4** (0,5 g) ở dạng thành phần rửa giải thứ nhất. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, 1H), 7,65 (dd, 2H), 6,49 (m, 1H), 5,80 (dt, 1H), 5,60 (d, 1H), **E6-5** (0,2 g) được thu hồi ở dạng thành phần chất rửa giải thứ hai. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,49 (m, 1H), 5,80 (dt, 1H), 5,59 (d, 1H).

Bước 5. Điều chế chất trung gian **E6**: Xử lý dung dịch chứa **E6-4** (0,5 g, 2 mmol trong 4,5 mL DMF bằng $POCl_3$ (3 mL) và gia nhiệt ở 65°C trong 3 giờ. Pha loãng phản ứng bằng EtOAc và ngừng bằng cách rót vào nước đá. Rửa tiếp pha hữu cơ bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và nước muối, sấy bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không tạo ra 0,48 g chất trung gian **E6** (3-clo-2-(1,1-difloalyl)quinoxalin-6-carbonitril). ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 6,55 (m, 1H), 5,84 (dt,1H), 5,72 (d, 1H).

Điều chế chất trung gian **E7**



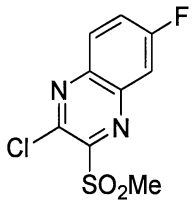
E3-1 4-(diflometoxy) benzen-1,2-diamin **E7-1** **E7**

Bước 1. Điều chế **E7-1**: Thêm DIPEA (9,5 mL, 54,65 mmol) và HATU (6,23 g, 16,4 mmol) vào dung dịch chứa **E3-1** (1,84 g, 10,93 mmol) và 4-(diflometoxy)benzen-1,2-diamin (1,90 g, 10,93 mmol, điều chế theo ví dụ tham khảo 30y của WO2003035065, trang 511.) trong DMF (40 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, pha loãng bằng etyl axetat (100

mL), rửa bằng nước (100 mL) và nước muối (50 mL). Cô đặc hỗn hợp trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOAc trong hexan: 20% đến 60%) tạo ra **E7-1** (800 mg) ở dạng phân đoạn rửa giải muộn trong số hai phân đoạn với cùng phổ khối. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{12}H_9F_4N_2O$: 289,2; được tìm thấy theo thực tế: 289,0.

Bước 2: Điều chế chất trung gian **E7**: Kết hợp hydroxyquinoxalin **E7-1** (800 mg, 2,8 mmol), $POCl_3$ (1,65 mL, 3,0 mmol) và DMF (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng và sau đó gia nhiệt đến 65°C trong 2,5 giờ ở thời điểm bổ sung $POCl_3$ (0,2 mL, 0,36 mmol). Gia nhiệt phản ứng trong 3 giờ nữa ở 65°C sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Ngừng phản ứng bằng cách thêm nước lạnh (30 mL), và đưa vào etyl axetat (50 mL), rửa bằng Na_2CO_3 chứa nước bão hòa (100 mL) tiếp đó là nước muối (50 mL), và sấy bằng $MgSO_4$ khan. Cô đặc dung dịch thu được trong chân không tạo ra chất trung gian **E7** (859 mg) được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{12}H_8ClF_4N_2O$: 307,0; được tìm thấy theo thực tế: 307,0.

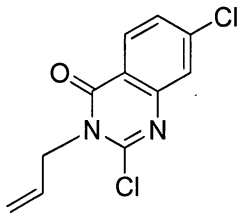
Điều chế chất trung gian **E8**.



E8

Điều chế chất trung gian **E8** (2-clo-6-flo-3-(metylsulfonyl)quinoxalin) theo Mahata, P.K., *et al. Org. Lett.* 2005, *7*, 2169.

Điều chế chất trung gian **E9.**

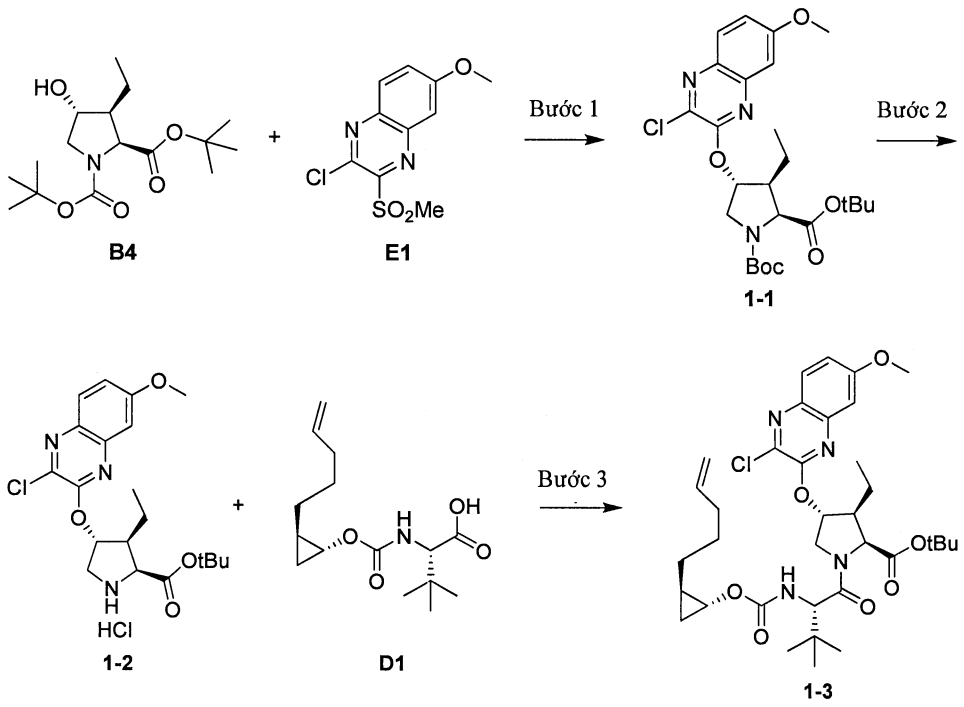


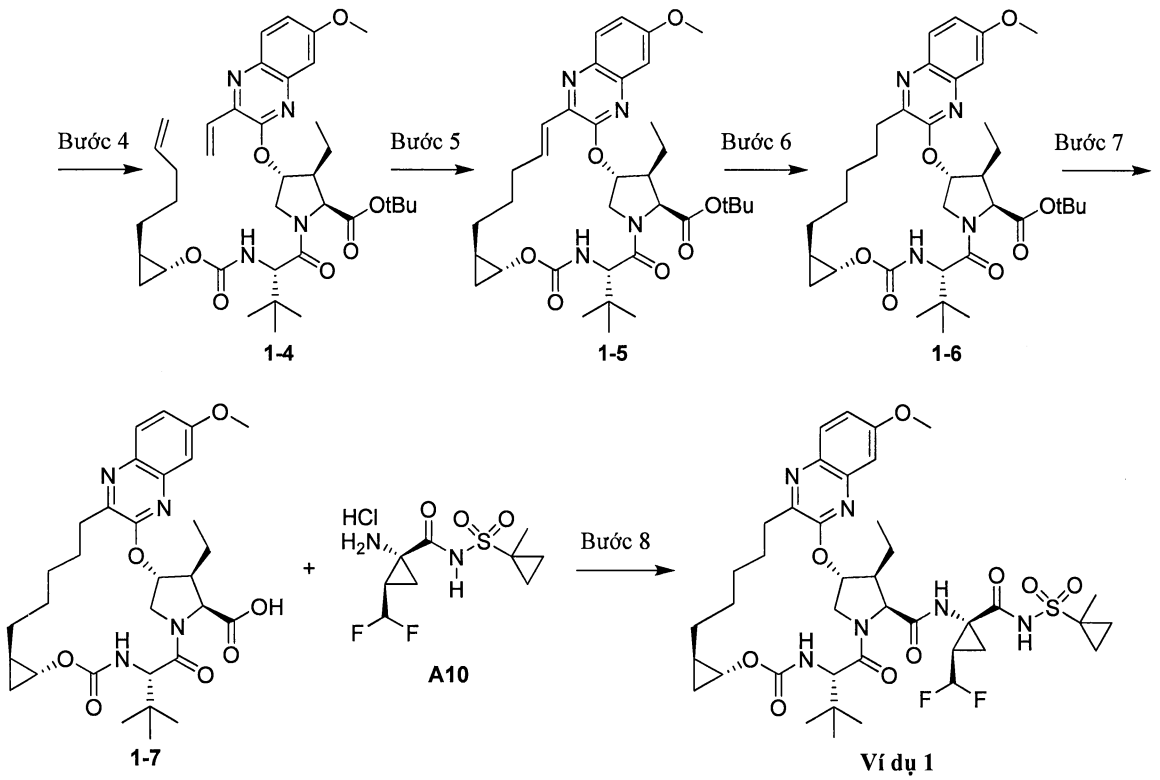
E9

Điều chế 2,7-diclo-3-(prop-2-en-1-yl)quinazolin-4(3H)-on (Chất trung gian **E9**) theo bước 3 của chất trung gian D5 của WO '040 trang 53-4.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ **1**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-9-etyl-14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.





Bước 1. Điều chế **1-1**: Khuấy mạnh hỗn hợp chứa chất trung gian **B4** (2,03 g, 6,44 mmol), chất trung gian **E1** (1,6 g, 5,85 mmol), và xezi carbonat (3,15 g, 9,66 mmol) trong MeCN (40 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển Ar trong 16 giờ. Sau đó lọc phản ứng qua miếng Xelit và cô đặc phần lọc trong chân không. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silica gel tạo ra **1-1** ở dạng chất rắn màu trắng (2,5 g). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M\text{-Boc}+2H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{27}ClN_3O_4$: 408,9; được tìm thấy theo thực tế: 408,6.

Bước 2. Điều chế **1-2**: Thêm axit clohydric trong dioxan (4M, 25 mL, 98,4 mmol) vào dung dịch **1-1** (2,5 g, 4,92 mmol) trong dioxan (10 mL) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Cô đặc phản ứng thô trong chân không tạo ra **1-2** ở dạng chất rắn màu trắng (2,49 g) được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{26}ClN_3O_4$: 407,9; được tìm thấy theo thực tế: 407,9.

Bước 3. Điều chế **1-3**: Thêm COMU (3,12 g, 7,29 mmol) vào dung dịch DMF (35 mL) chứa **1-2** (2,49 g, 5,61 mmol), chất trung gian **D1** (1,75 mg, 6,17 mmol) và

DIPEA (3,9 mL, 22,44 mmol) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Ngừng phản ứng bằng 5% dung dịch nước axit xitric và chiết bằng EtOAc, rửa tiếp bằng nước muối, sấy bằng $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc tạo ra **1-3** ở dạng bọt màu cam (2,31 g) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{49}ClN_4O_7$: 673,3; được tìm thấy theo thực tế: 673,7.

Bước 4. Điều chế **1-4**: Thêm $PdCl_2$(dppf) (0,25 g, 0,34 mmol, Frontier Scientific) vào dung dịch chứa **1-3** (2,31 g, 3,43 mmol), TEA (0,72 mL, 5,15 mmol) và kali vinyltrifloborat (0,69 mg, 5,15 mmol) trong EtOH (35 mL). Phản ứng được phun agon trong 15 phút và gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ. Hấp phụ trực tiếp phản ứng lên silica gel và tinh chế sử dụng sắc ký silica gel tạo ra **1-4** ở dạng dầu màu vàng (1,95 g). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{53}N_4O_7$: 665,4; được tìm thấy theo thực tế: 665,3.

Bước 5. Điều chế **1-5**: Thêm chất xúc tác Zhan 1B (0,215 g, 0,29 mmol, Strem) vào dung dịch chứa **1-4** (1,95 g, 2,93 mmol) trong DCE (585 mL) và phản ứng được phun Ar trong 15 phút. Gia nhiệt phản ứng đến 80°C trong 1,5 giờ, làm mát đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silica gel tạo ra **1-5** ở dạng dầu màu vàng (1,47 g; LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{49}N_4O_7$: 637,4; được tìm thấy theo thực tế: 637,3).

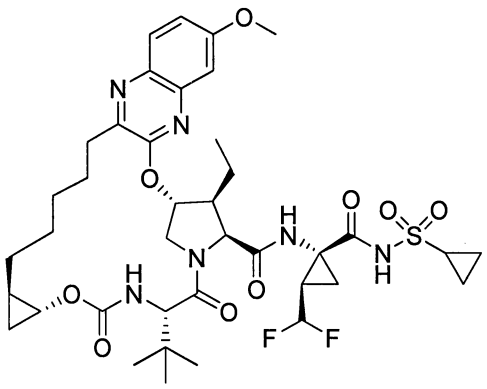
Bước 6. Điều chế **1-6**: Xử lý dung dịch chứa **1-5** (0,97 g, 1,52 mmol) trong EtOH (15 mL) bằng Pd/C (10% trọng lượng Pd, 0,162 g). Thay khí quyển bằng hydro và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lọc phản ứng qua Xelit, rửa đệm bằng EtOAc và cô đặc tạo ra **1-6** là chất rắn dạng bọt màu nâu (0,803 g) được sử dụng sau đó mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{51}N_4O_7$: 639,4; được tìm thấy theo thực tế: 639,3.

Bước 7. Điều chế **1-7**: Thêm TFA (5 mL) vào dung dịch chứa **1-6** (0,803 g, 1,26 mmol) trong DCM (10 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Thêm 2 mL TFA nữa vào và khuấy phản ứng trong 1,5 giờ nữa. Cô đặc phản ứng thành dầu màu nâu mà được đưa vào EtOAc (35 mL). Rửa dung dịch hữu cơ bằng nước. Sau khi tách các lớp, thêm $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa vào kèm khuấy cho đến khi lớp chứa

nước đạt độ pH ~ 7–8. Tách lại các lớp và chiết lớp chứa nước bằng EtOAc hai lần. Rửa phần hữu cơ gom được bằng dung dịch nước axit xitric 1M, nước muối, sấy bằng $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc tạo ra **1-6** là chất rắn dạng bọt màu nâu (0,719 g) được sử dụng sau đó mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{31}H_{43}N_4O_7$: 583,3; được tìm thấy theo thực tế: 583,4.

Bước 8. Điều chế ví dụ **1**: Thêm HATU (0,235 g, 0,617 mmol) vào dung dịch chứa **1-7** (0,200 g, 0,343 mmol), chất trung gian **A10** (0,157 g, 0,515 mmol), DMAP (0,063 g, 0,51 mmol) và DIPEA (0,3 mL, 1,72 mmol) trong DMF (3 mL) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng phản ứng bằng MeCN và tinh chế trực tiếp bằng HPLC pha đảo (Gemini, 30–100% MeCN/H_2O + 0,1% TFA) và làm khô lạnh tạo ra Ví dụ **1** (118,6 mg) ở dạng muối TFA rắn. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,63 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{55}F_2N_6O_9S$: 833,4; được tìm thấy theo thực tế: 833,5. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (s, 1H); 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,23 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 5,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 5,83 (td, J_{H-F} = 55,6 Hz, J = 6,4 Hz, 1H); 4,56 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 4,40 (s, 1H) 4,38 (ap d, J = 7,2 Hz, 1H); 4,16 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,75 (dt, J = 7,2, 4 Hz, 1H); 3,00–2,91 (m, 1H); 2,81 (td, J = 12, 4,4 Hz, 1H); 2,63–2,54 (m, 1H); 2,01 (br s, 2H); 1,88–1,64 (m, 3H); 1,66–1,33 (m, 11H) 1,52 (s, 3H); 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,10 (s, 9H); 1,02–0,96 (m, 2H); 0,96–0,88 (m, 2H); 0,78–0,68 (m, 1H); 0,55–0,46 (m, 1H).

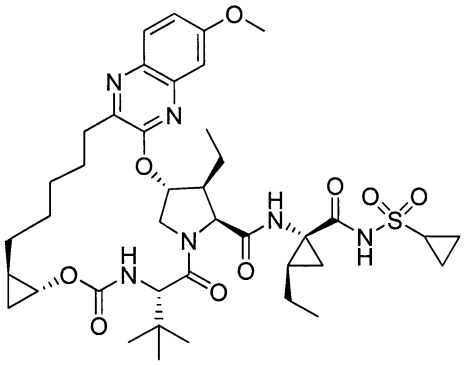
Ví dụ **2.** Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-9-etyl-14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Ví dụ 2

Điều chế ví dụ **2** theo cách tương tự với ví dụ **1**, thay thế chất trung gian **A9** cho chất trung gian **A10** ở bước 8. Tách ví dụ **2** (37,9 mg) ở độ tinh khiết khoảng 85% dưới dạng muối TFA. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,54 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{53}F_2N_6O_9S$: 819,35; được tìm thấy theo thực tế: 819,51. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,26 (s, 1H); 7,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,26 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H); 7,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,68 (br s, 1H); 6,01 (td, J_{H-F} = 55,6 Hz, J = 6,8 Hz, 1H); 5,87 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 5,38, (d, J = 10 Hz, 1H); 4,50–4,40 (m, 3H); 4,10 (dd, J = 12, 3,6 Hz, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,79–3,72 (m, 1H); 2,96–2,82 (m, 3H); 2,63–2,56 (m, 1H); 2,14 (t, J = 6,8 Hz, 1H); 1,98–1,86 (m, 1H); 1,84–1,28 (m, 13H); 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,16–0,92 (m, 3H); 1,09 (s, 9H); 0,74–0,64 (m, 1H); 0,48 (q, J = 6,4 Hz, 1H).

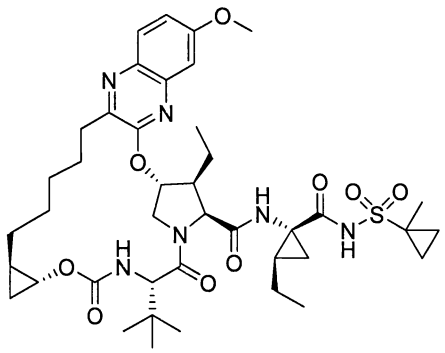
Ví dụ **3.** Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-{(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-etylxyclopropyl}-9-etyl-14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Ví dụ 3

Điều chế ví dụ **3** theo cách tương tự với ví dụ **1**, thay thế chất trung gian **A3** cho chất trung gian **A10** ở bước 8. Tách ví dụ **3** (0,035 g) ở độ tinh khiết khoảng 88% ở dạng muối TFA. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,63 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{57}N_6O_9S$: 797,4; được tìm thấy theo thực tế: 797,5. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H); 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 5,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 4,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 4,41–4,32 (m, 2H); 4,16 (dd, J = 12,4 Hz, 3,6 Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,74 (dt, J = 6,8, 2,8 Hz, 1H); 3,20–2,91 (m, 2H); 2,86–2,76 (m, 1H); 2,61–2,53 (m, 1H); 1,88–1,68 (m, 4H); 1,66–1,34 (m, 9H); 1,34–1,20 (m, 5H); 1,18–1,04 (m, 3H); 1,10 (s, 9H); 1,00–0,92 (m, 7H); 0,79–0,69 (m, 1H); 0,50 (br d, J = 7,2 Hz, 1H).

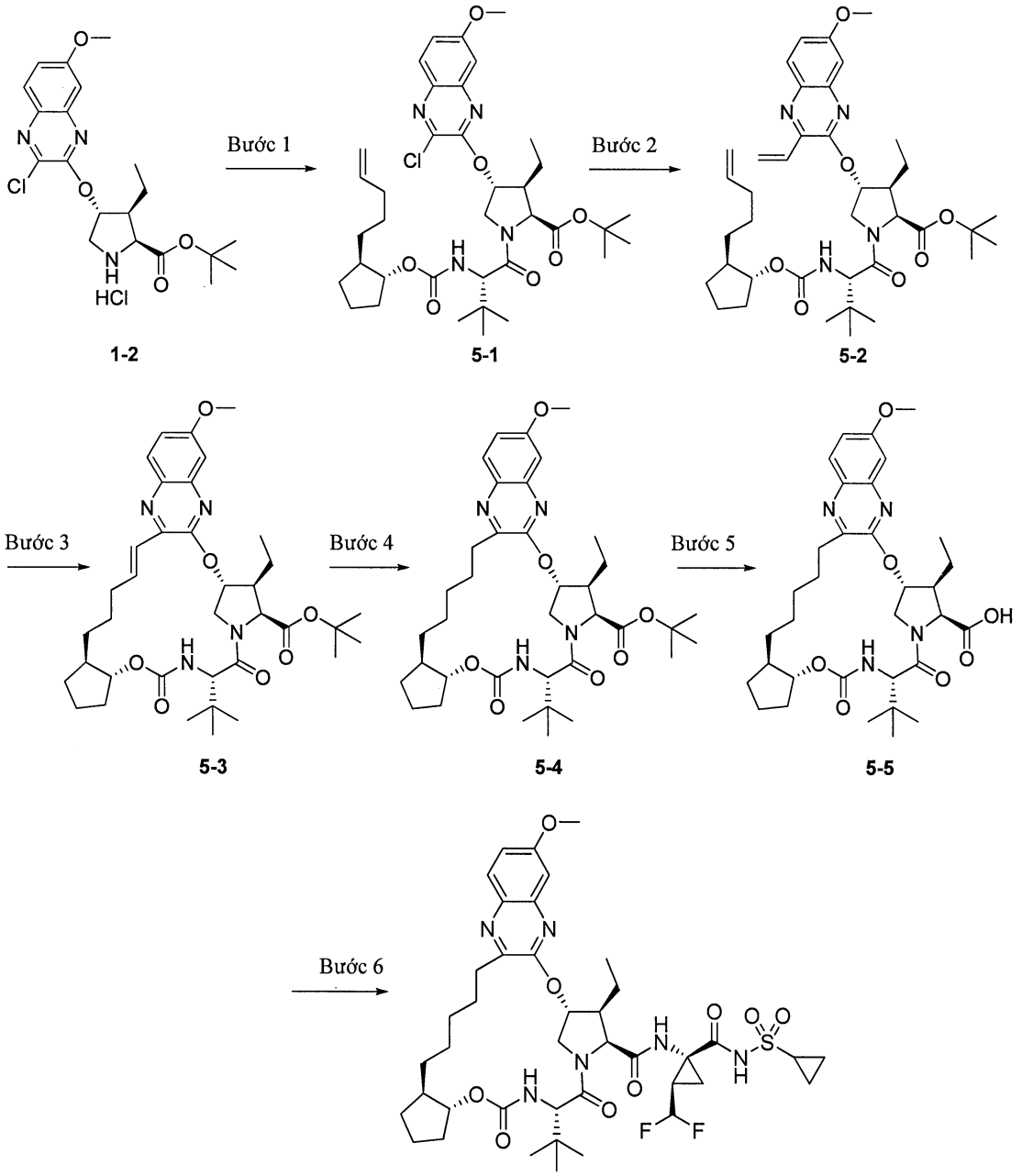
Ví dụ **4.** Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-9-etyl-N-[(1R,2R)-2-etyl-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Ví dụ 4

Điều chế ví dụ **4** theo cách tương tự với ví dụ **1**, thay thế chất trung gian **A4** cho chất trung gian **A10** ở bước 8. Tách ví dụ **4** (0,018 g) ở độ tinh khiết khoảng 88% dưới dạng muối TFA. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,75. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{59}N_6O_9S$: 811,4; được tìm thấy theo thực tế: 811,6. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,91 (s, 1H); 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,23 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H); 7,16 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 5,90 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 4,59 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 4,38 (s, 1H); 4,37 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 11,6, 6,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H); 3,74 (dt, J = 6,8, 3,6 Hz, 1H); 3,10–2,91 (m, 1H); 2,90–2,7 (m, 1H); 2,63–2,55 (m, 1H); 1,86–1,69 (m, 3H); 1,65–1,36 (m, 13H), 1,52 (s, 3H); 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,16–1,06 (m, 2H); 1,10 (s, 9H); 1,02–0,85 (m, 7H); 0,79–0,68 (m, 1H); 0,50 (br d, J = 6,8 Hz, 1H).

Ví dụ **5**. Điều chế (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-tert-butyl-N-[(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-11-etyl-16-metoxy-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahydro-10H-9,12-metanoxyclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-10-carboxamit.



Bước 1. Điều chế **5-1**: Thêm HATU (555 mg, 1,46 mmol, Oakwood) và DIPEA (1,10 mL, 6,35 mmol) vào hỗn hợp chứa **1-2** (533 mg, 1,20 mmol) và chất trung gian **D5** (414 mg, 1,33 mmol) trong 12 mL DMF trong agon. Sau khi khuấy qua đêm, rót hỗn hợp phản ứng vào nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Rửa phần hữu cơ gom được bằng nước và nước muối, sấy ($MgSO_4$), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–35% etyl axetat trong hexan) tạo ra **5-1** (713 mg) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$

được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{54}ClN_4O_7$: 701,36; được tìm thấy theo thực tế: 701,58.

Bước 2. Điều chế **5-2**: Thêm $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (94 mg, 0,115 mmol, Strem) vào hỗn hợp khử oxy chứa **5-1** (710 mg, 1,01 mmol), kali vinyltrifloborat (213 mg, 1,59 mmol), và trietylamin (0,210 mL, 1,52 mmol) trong 11 mL EtOH ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 78°C trong agon trong một giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp phản ứng vào nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Rửa phần hữu cơ gom được bằng nước và nước muối, sấy ($MgSO_4$), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm tạo ra **5-2** (699 mg), được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{57}N_4O_7$: 693,41; được tìm thấy theo thực tế: 693,47.

Bước 3. Điều chế **5-3**: Khử oxy hỗn hợp chứa **5-2** (699 mg, 1,01 mmol) và chất xúc tác Zhan 1B (81 mg, 0,111 mmol, Strem) trong 200 mL DCE trong agon trong 25 phút. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp ở 95°C trong 45 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 95°C trong 10 phút nữa, làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–30% etyl axetat trong hexan) tạo ra **5-3** (336 mg) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{53}N_4O_7$: 665,38; được tìm thấy theo thực tế: 665,53.

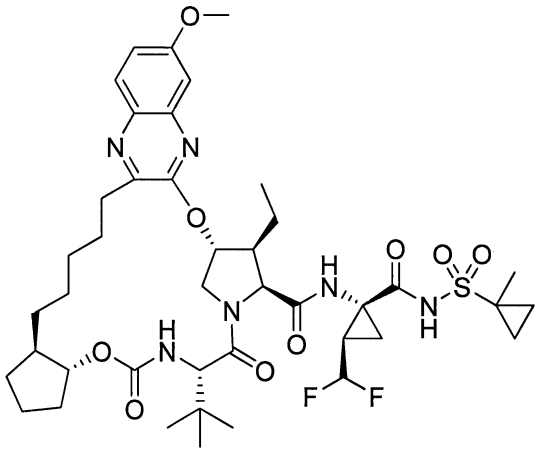
Bước 4. Điều chế **5-4**: Thêm paladi trên cacbon (10% trọng lượng Pd, 102 mg, 0,096 mmol) vào dung dịch chứa **5-3** (330 mg, 0,497 mmol) trong 8 mL etanol và 3,5 mL etyl axetat. Khuấy hỗn hợp trong khí quyển hydro trong 100 phút và sau đó lọc qua Xelit, rửa bằng etyl axetat. Cô đặc phần lọc trong áp suất giảm tạo ra **5-4** (64 mg) ở dạng màng chất rắn màu nâu vàng nhạt, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{55}N_4O_7$: 667,40; được tìm thấy theo thực tế: 667,52.

Bước 5. Điều chế **5-5**: Thêm nhỏ giọt TMSOTf (0,53 mL, 2,91 mmol) vào dung dịch chứa **5-4** (329 mg, 0,494 mmol) trong 10 mL diclometan trong agon ở nhiệt độ trong phòng. Sau một giờ, thêm 0,3 mL TMSOTf nữa vào. Sau một giờ nữa, cô đặc

hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm. Đưa màng thu được vào trong 12 mL toluen và cô đặc trong áp suất giảm. Lặp lại quy trình này lần thứ hai tạo ra **5-5** (301 mg), được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{33}H_{47}N_4O_7$: 611,34; được tìm thấy theo thực tế: 611,46.

Bước 6. Điều chế ví dụ **5**: Thêm HATU (129 mg, 0,339 mmol) và DIPEA (0,22 mL, 1,27 mmol) vào hỗn hợp chứa **5-5** (134 mg, 0,22 mmol) và chất trung gian **A9** (95 mg, 0,328 mmol) trong 6,6 mL MeCN trong agon. Sau khi khuấy trong 5 giờ, rót hỗn hợp phản ứng vào nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Rửa phần hữu cơ gom được bằng nước và nước muối, sấy ($MgSO_4$), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế pha đảo (15–100% axetonitril trong nước, với 0,1% đệm axit trifloaxetic) tạo ra ví dụ **5** (43 mg) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt, muối axit trifloaxetic, sau khi khô lạnh. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,11 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{57}F_2N_6O_9S$: 847,38; được tìm thấy theo thực tế: 847,62. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,31 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 15,4, 2,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,87 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 6 Hz, 1H), 5,87–5,83 (m, 1H), 4,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,23–4,14 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,06–2,94 (m, 2H), 2,77–2,67 (m, 1H), 2,65–2,58 (m, 1H), 2,07–2,01 (m, 2H), 1,98–1,74 (m, 4H), 1,72–1,52 (m, 4H), 1,50–1,20 (m, 12H), 1,18–1,02 (m, 8H), 1,06 (s, 9H).

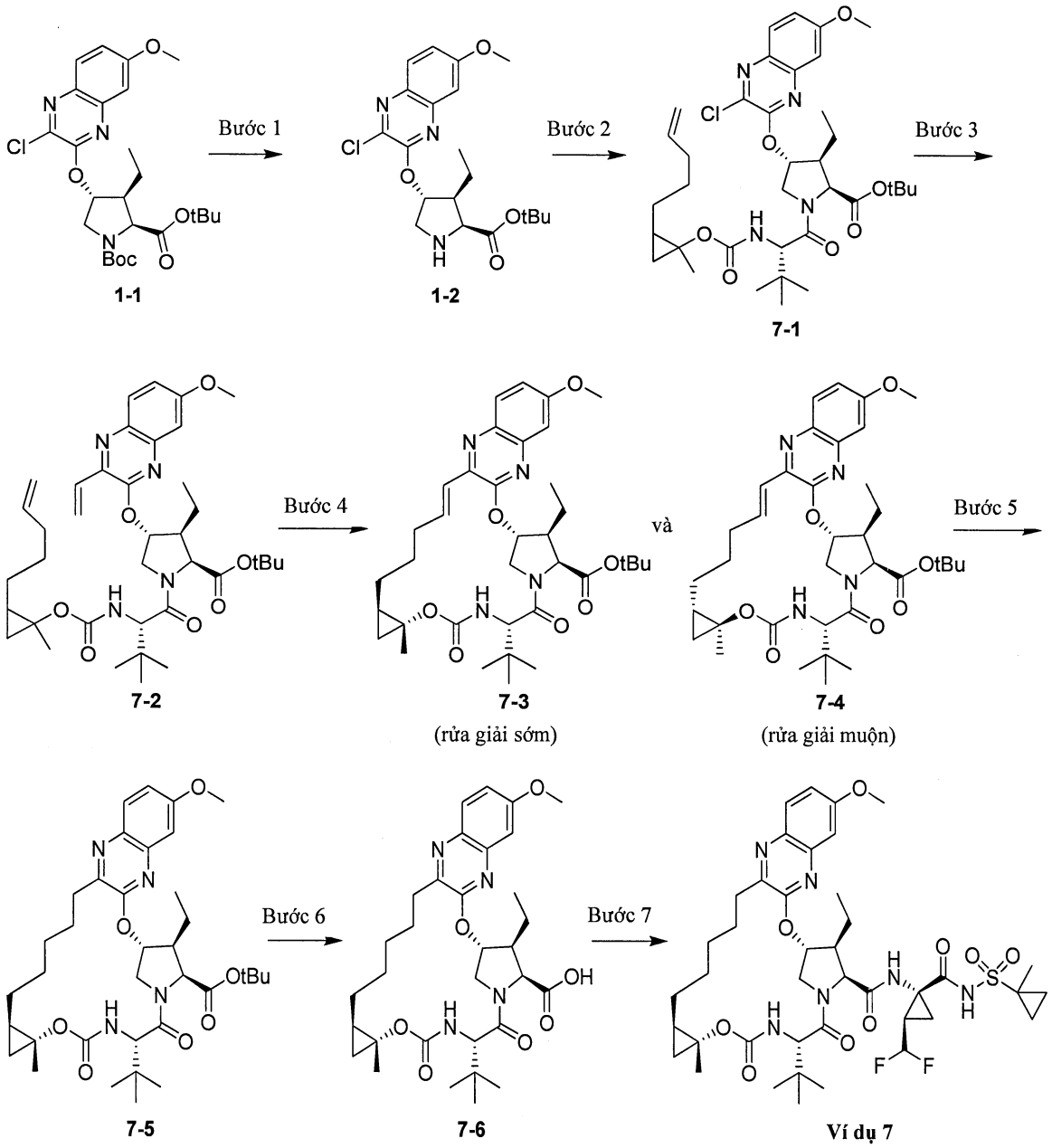
Ví dụ **6**. Điều chế (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-11-etyl-16-metoxy-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahydro-10H-9,12-metanoxyclopenta[18,19][1,10,3,6] dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-10-carboxamit.



Ví dụ 6

Điều chế ví dụ **6** theo cách tương tự với ví dụ **5**, thay thế chất trung gian **A10** cho chất trung gian **A9** ở bước 6. Tách ví dụ **6** (29 mg) ở dạng chất rắn màu trắng. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,26 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{42}H_{59}F_2N_6O_9S$: 861,40; được tìm thấy theo thực tế: 861,20. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,91 (s, 1H), 7,82 (d, J = 12Hz, 1H), 7,18 (d, J = 12 Hz 1H), 7,13–7,06 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,95 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 6 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,95–4,91 (m, 1H), 4,38–4,31 (m, 2H), 4,10–3,88 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,98–2,89 (m, 1H), 2,67–2,59 (m, 1H), 2,05–1,65 (m, 4H), 1,64–1,21 (m, 12H), 1,40 (s, 3H), 1,17–0,80 (m, 12H), 1,09 (s, 9H).

Ví dụ **7**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-9-etyl-14-metoxy-1a-metyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6] dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Bước 1. Điều chế **1-2** (bazơ tự do): Thêm carbamat **1-1** (350 mg, 0,689 mmol) vào bình phản ứng chứa hỗn hợp t-butyl axetat:DCM có tỷ lệ 4:1 (3.5 mL). Sau đó thêm axit metansulfonic (447 µL, 6,89 mmol) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó pha loãng bằng metylen clorua (20 mL) và natri bicarbonat chứa nước bão hòa (20 mL). Khuấy dung dịch cho đến khi ngừng thoát khí, sau đó loại bỏ phần hữu cơ và chiết lớp chứa nước hai lần bằng metylen clorua (20 mL). Sau đó rửa phần hữu cơ gom được bằng nước muối, sấy bằng

Na_2SO_4, lọc, và cô đặc trong chân không. Sử dụng chất rắn màu trắng **1-2** thu được (bazơ tự do, 280 mg) cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{27}ClN_3O_4$: 408,2; được tìm thấy theo thực tế: 408,1

Bước 2. Điều chế hỗn hợp **7-1**: Kết hợp amin **1-2** (281 mg, 0,689 mmol) với hỗn hợp chất trung gian đồng phân không đối quang **D6** (266 mg, 0,895 mmol), DIPEA (600 µL, 3,45 mmol) và DMF (2 mL). Sau đó, thêm HATU (340 mg, 0,895 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, khuấy ở 40°C trong 5 giờ. Sau đó, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (10 mL) và đưa vào metylen clorua (10 mL). Tách phần hữu cơ và chiết lớp chứa nước một lần bằng metylen clorua (10 mL). Sau đó rửa phần hữu cơ gom được bằng nước muối, sấy bằng $MgSO_4$, lọc, và cô đặc trong chân không. Sau đó tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel tạo ra **7-1** ở dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1:1 (280 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{52}ClN_4O_7$: 687,4; được tìm thấy theo thực tế: 687,3.

Bước 3. Điều chế **7-2**: Thêm $Pd(dppf)Cl_2$ (29 mg, 0,0407 mmol) vào hỗn hợp đã khử khí gồm **7-1** (280 mg, 0,407 mmol), kali vinyltrifloborat (55 mg, 0,733 mmol), và trietylamin (91 µL, 0,651 mmol) trong 2 mL etanol ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong N_2 trong một giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng toluen (10 mL), cô đặc trong chân không đến thể tích dung môi nhỏ, và pha loãng lại trong toluen (1 mL). Sau đó, nạp trực tiếp hỗn hợp lên cột silic oxit và tinh chế bằng sắc ký silica gel tạo ra **7-2** ở dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1:1 được tiếp tục dùng cho bước tiếp theo mà không cần cô đặc hoàn toàn đến khô. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{38}H_{55}N_4O_7$: 679,4; được tìm thấy theo thực tế: 679,4.

Bước 4. Điều chế **7-3** và **7-4**: Hòa tan hỗn hợp đồng phân không đối quang **7-2** (276 mg, 0,407 mmol) và chất xúc tác Zhan 1B (32 mg, 0,0407 mmol, Strem) trong 80 mL DCE và khử khí trong N_2 trong 25 phút. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp đến 100°C trong 1 giờ. Sau đó làm lạnh phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0% đến 30% etyl axetat

trong hexan) tạo ra chất đồng phân không đối quang đơn lẻ **7-3** (20 mg, phân đoạn rửa giải sớm) và **7-4** (25 mg, phân đoạn rửa giải muộn) ở dạng phần cặn màu nâu nhạt. Phân đoạn rửa giải sớm: LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{51}N_4O_7$: 651,4; được tìm thấy theo thực tế: 651,3. Phân đoạn rửa giải muộn: LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{51}N_4O_7$: 651,4; được tìm thấy theo thực tế: 651,3.

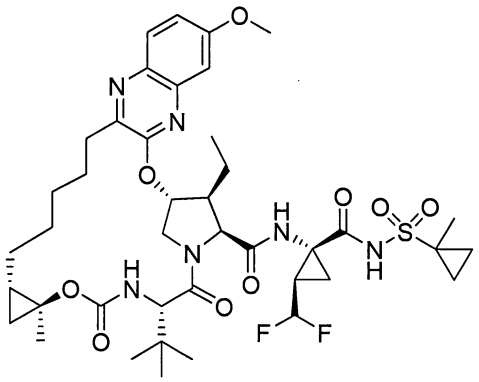
Bước 5. Điều chế **7-5**: Thêm paladi trên cacbon (10% trọng lượng, 25 mg) vào dung dịch chứa **7-3** (20 mg, 0,0307 mmol) trong hỗn hợp etyl axetat và dioxan (2 mL) có tỷ lệ 1:1. Khuấy hỗn hợp trong khí quyển hydro trong 30 phút và sau đó lọc qua đệm Xelit, và rửa bằng etyl axetat. Cô đặc phần lọc trong áp suất giảm tạo ra **7-5** (16 mg) ở dạng màng màu nâu nhạt, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{53}N_4O_7$: 653,4; được tìm thấy theo thực tế: 653,4.

Bước 6. Điều chế **7-6**: Hòa tan chất trung gian **7-5** (16 mg, 0,023 mmol) trong HCl 2M trong dioxan (2 mL) và gia nhiệt ở 80°C trong 1,5 giờ trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không tạo ra **7-6** (15 mg) ở dạng phần cặn màu nâu, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{32}H_{44}N_4O_7$: 597,3; được tìm thấy theo thực tế: 597,3.

Bước 7. Điều chế ví dụ **7**: Thêm HATU (11,9 mg, 0,031 mmol) và DIPEA (22 µL, 0,126 mmol) vào hỗn hợp chứa **7-6** (15 mg, 0,025 mmol) và **A10** (11,5 mg, 0,0377 mmol) trong 1 mL DMF. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp phản ứng vào nước, axit hóa đến độ pH 1 bằng dung dịch nước HCl 1N, và chiết ba lần bằng metylen clorua (15 mL). Rửa phần hữu cơ gom được bằng nước, nước muối, sấy bằng $MgSO_4$, lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế pha đảo (5–100% axetonitril trong nước, với 0,1% đệm axit trifloaxetic) tiếp đó là sắc ký silica gel tạo ra ví dụ **7** (4,3 mg) ở dạng màng rắn màu trắng. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,07 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{57}F_2N_6O_9S$: 847,4; được tìm thấy theo thực tế: 847,4.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,88 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,1Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,98 (td, J_{H-F} = 55,7, J = 6,7 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 9,6, 1H), 5,32 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 13,0 Hz, 9,6 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 15,5 Hz, 8,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,99 – 2,84 (m, 1H), 2,82 – 2,68 (m, 1H), 2,62 – 2,47 (m 1H), 2,16 – 2,02 (m, 1H) 2,00–1,85 (m, 1H) 1,84–1,69 (m, 1H), 1,70 – 1,15 (m, 11H), 1,52 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,14 – 0,77 (m, 5H) 1,09 (s, 9H), 0,11 (m, 1H).

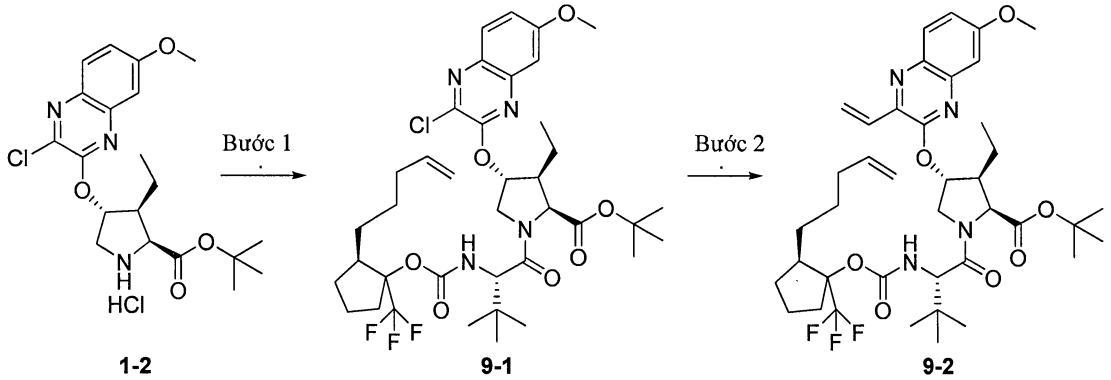
Ví dụ **8**. Điều chế (1aS,5S,8S,9S,10R,22aS)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-9-etyl-14-metoxy-1a-metyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6] dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



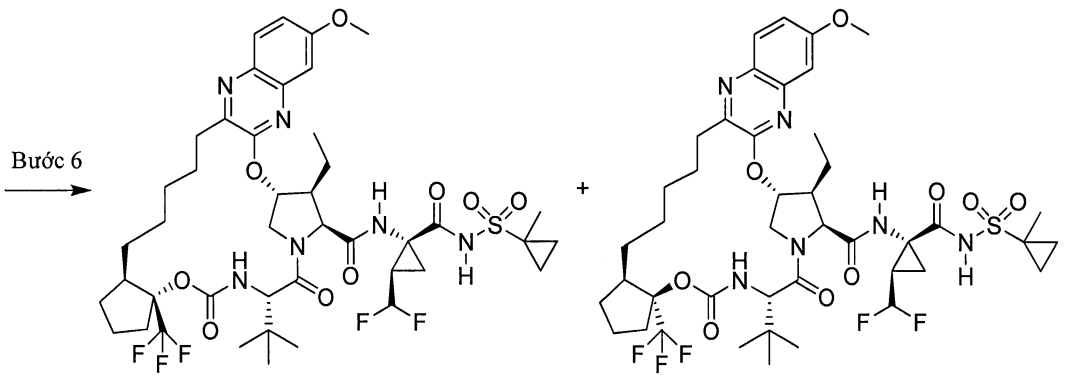
Ví dụ 8

Điều chế ví dụ **8** theo cách tương tự với ví dụ **7**, thay thế sự rửa giải muộn **7-4** cho sự rửa giải sớm **7-3** ở bước 5. Tách ví dụ **7** (2,9 mg) ở dạng chất rắn màu trắng. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,09 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{57}F_2N_6O_9S$: 847,4; được tìm thấy theo thực tế: 847,4.

Các ví dụ **9** và **10**. Điều chế (7S,10S,11S,12R)-7-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl} xyclopropyl]-11-etyl-16-metoxy-5,8-dioxo-3aR-(triflometyl)-1,2,3,3a,5,6,7, 8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahydro-10H-9,12-metanoxyclopenta[18,19] [1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-10-carboxamit và (7S,10S,11S,12R)-7-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-11-etyl-16-metoxy-5,8-dioxo-3aS-(triflometyl)-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahydro-10H-9,12-metanoxyclopenta[18,19][1,10,3,6] dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-10-carboxamit.



1-2 **9-1** **9-2** **9-3** **9-4** **9-5**



Ví dụ 9
(chất rửa giải thứ nhất)

Ví dụ 10
(chất rửa giải thứ hai)

Bước 1. Điều chế **9-1**: Thêm HATU (323 mg, 0,85 mmol) tiếp đó là DIPEA (678 µL, 3,90 mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian **D8** (322 mg, 0,85 mmol) và **1-2** (316 mg, 0,78 mmol) trong MeCN (3,9 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 2 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, và tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra amit **9-1** (476 mg, hỗn hợp đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1:1) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{38}H_{53}ClF_3N_4O_7$: 769,4; được tìm thấy theo thực tế: 769,5.

Bước 2. Điều chế **9-2**: Thêm PdCl2(dppf) (50 mg, 61 µmol) vào dung dịch chứa **9-1** (470 mg, 612 µmol), TEA (128 µL, 918 µmol), và kali vinyltrifloborat (123 mg, 918 µmol) trong EtOH (3,06 mL). Khử oxy hỗn hợp phản ứng bằng agon trong 10 phút và gia nhiệt đến 78°C. Sau 1 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra vinyl quinoxalin **9-2** (329 mg, hỗn hợp đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1:1) ở dạng dầu màu vàng. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{56}F_3N_4O_7$: 761,4; được tìm thấy theo thực tế: 761,6.

Bước 3. Điều chế **9-3**: Thêm chất xúc tác Zhan 1B (35 mg, 49 µmol, Strem) vào dung dịch chứa **9-2** (329 mg, 485 µmol) trong DCE (97 mL) và khử oxy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút bằng agon. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100°C. Sau

30 phút, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra **9-3** vòng lớn (301 mg, hỗn hợp đồng phân không đối quang có tỷ lệ 7:4) ở dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{38}H_{52}F_3N_4O_7$: 733,4; được tìm thấy theo thực tế: 733,5.

Bước 4. Điều chế **9-4**: Thêm Pd/C (10% trọng lượng Pd, 43 mg, 41 μmol) vào dung dịch chứa **9-3** (300 mg, 410 μmol) trong etanol (2,00 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Thay khí quyển của phản ứng bằng khí hydro và khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (10 mL) và lọc qua miếng Xelit bằng nước rửa etyl axetat (3 × 5 mL). Cô đặc phần lọc trong chân không tạo ra **9-4** vòng lớn (295 mg, hỗn hợp đồng phân không đối quang có tỷ lệ 7:4), được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{38}H_{54}F_3N_4O_7$: 735,4; được tìm thấy theo thực tế: 735,5.

Bước 5. Điều chế **9-5**: Thêm TMSOTf (72,6 μL, 401 mmol) vào dung dịch chứa **9-4** (295 mg, 401 μmol) trong DCM (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 1,5 giờ, thêm TMSOTf (362,9 μL, 2,00 mmol) vào. Sau 1 giờ, thêm tiếp TMSOTf (362,9 μL, 2,00 mmol) vào. Sau 2 giờ, thêm chậm hỗn hợp phản ứng vào dung dịch nước NaOH 0,25N (được làm lạnh trước đến 0°C, 3 mL). Pha loãng hỗn hợp thu được bằng dung dịch nước HCl 1N (5 mL), và chiết bằng DCM (3 × 5 mL). Sấy phần chiết hữu cơ gom được bằng natri sulfat khan và cô đặc tạo ra axit carboxylic **9-5** (353 mg, hỗn hợp đồng phân không đối quang có tỷ lệ 7:4) ở dạng chất rắn màu nâu vàng, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{34}H_{45}F_3N_4O_7$: 679,3; được tìm thấy theo thực tế: 679,5.

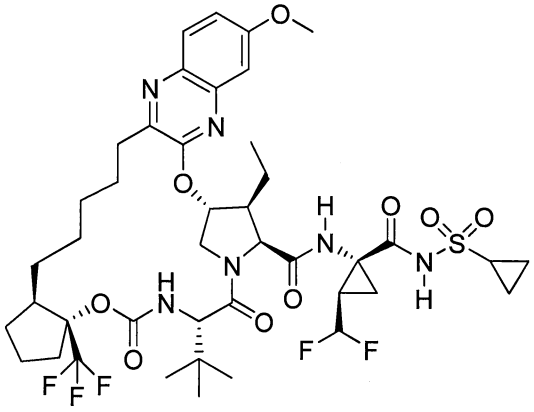
Bước 6. Điều chế ví dụ **9** và ví dụ **10**: Thêm HATU (127 mg, 330 μmol) tiếp đó là DIPEA (191 μL, 1,10 mmol) vào dung dịch chứa axit **9-5** (150 mg, 220 μmol) và chất trung gian **A10** (101 mg, 330 μmol) trong MeCN (1,1 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 1 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không,

và tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient). Gom các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn và tinh chế lại bằng sắc ký silica gel (0–50% axeton/hexan gradient) tạo ra chất rửa giải thứ nhất.

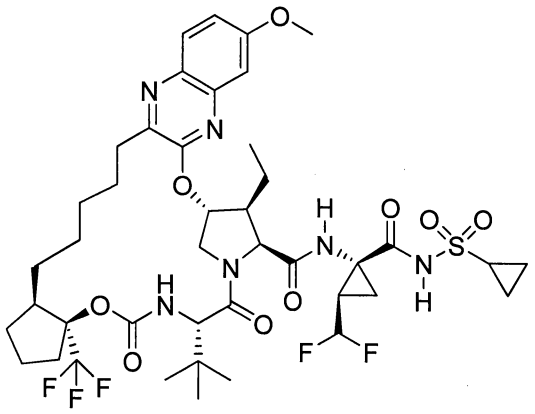
Ví dụ **9** (40 mg) ở dạng bột màu trắng và chất rửa giải thứ hai Ví dụ **10** (70 mg) ở dạng bột màu trắng. Chất rửa giải thứ nhất Ví dụ **9**: Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,42 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{43}H_{58}F_5N_6O_9S$: 929,4; được tìm thấy theo thực tế: 929,5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,83 (s, 1H), 7,92 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,99 (br s, 1H), 5,96 (td, J_{H-F} 55,5, J = 6,6 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,22 – 4,04 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,12 – 2,89 (m, 1H), 2,71 – 2,51 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,15 – 1,82 (m, 4H), 1,83 – 1,34 (m, 8H), 1,36 – 0,98 (m, 12H), 1,26 (s, 9H), 0,92 – 0,79 (m, 4H). Chất rửa giải thứ hai Ví dụ **10**: Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,55 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{43}H_{58}F_5N_6O_9S$: 929,4; được tìm thấy theo thực tế: 929,5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,61 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,98 – 5,91 (m, 1H), 5,83 (td, J_{H-F} 55,5, J = 6,6 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,72 – 4,63 (m, 1H), 4,46 – 4,38 (m, 1H), 4,32 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,73 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,23 – 3,07 (m, 1H), 2,86 – 2,37 (m, 2H), 2,14 – 1,79 (m, 2H), 1,78 – 1,38 (m, 8H), 1,51 (s, 3H), 1,35 – 1,08 (m, 8H), 1,25 (s, 9H), 1,05 (br s, 3H), 0,93 – 0,68 (m, 6H).

Các ví dụ **11** và **12**. Điều chế (7S,10S,11S,12R)-7-tert-butyl-N-[(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-11-etyl-16-metoxy-5,8-dioxo-3aR-(triflometyl)-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahydro-10H-9,12-metanoxyclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-10-carboxamit và (7S,10S,11S,12R)-7-tert-butyl-N-[(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-11-etyl-16-metoxy-5,8-dioxo-3aS-(triflometyl)-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahydro-

10H-9,12-metanoxyclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-10-carboxamit.



Ví dụ 11
(chất rửa giải thứ nhất)

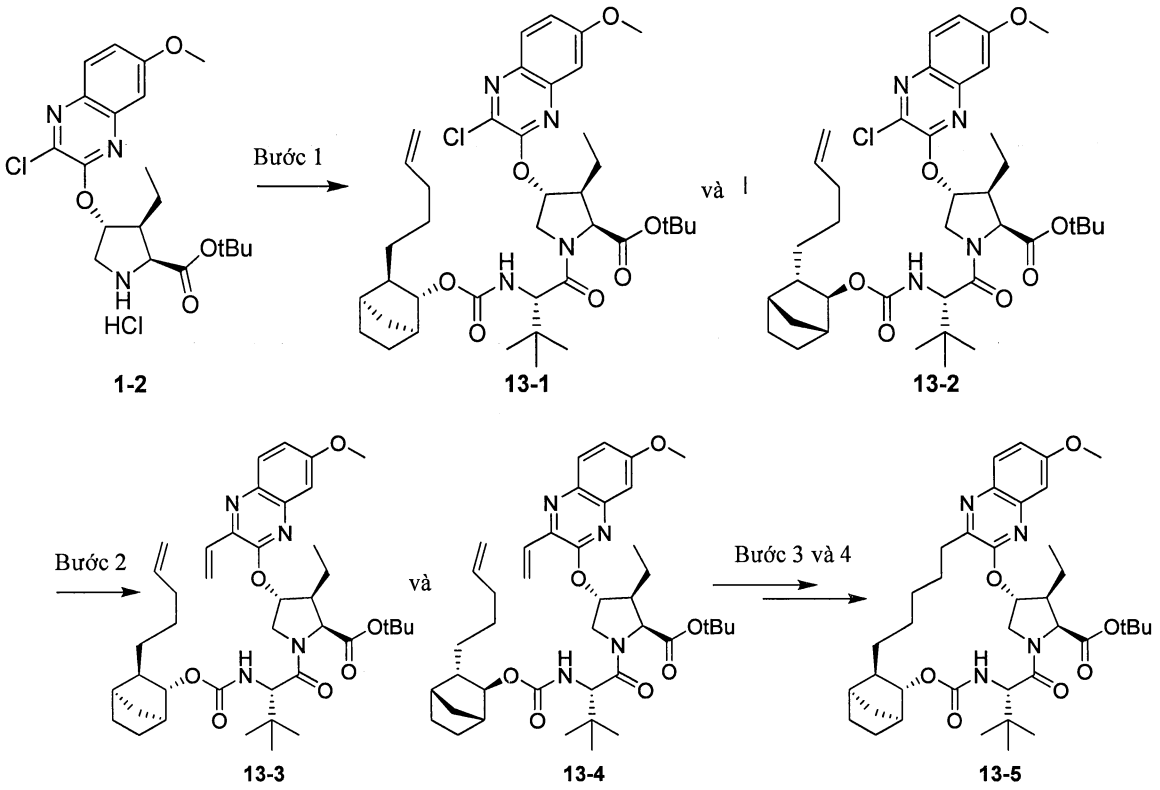


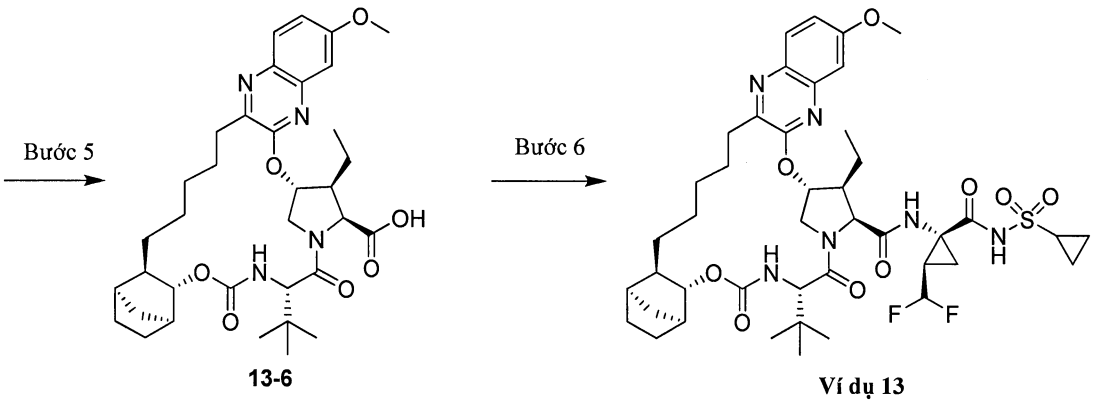
Ví dụ 12
(chất rửa giải thứ hai)

Điều chế ví dụ **11** và ví dụ **12**: Thêm HATU (127 mg, 330 µmol) tiếp đó là DIPEA (191 µL, 1,10 mmol) vào dung dịch chứa axit **9-5** (150 mg, 220 µmol) và chất trung gian **A9** (96 mg, 330 µmol) trong MeCN (1,1 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 1 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, và tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–50% axeton/hexan gradient). Gom các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn và tinh chế lại bằng sắc ký silica gel (0–50% axeton/hexan gradient) tạo ra chất rửa giải thứ nhất Ví dụ **11** (29 mg) ở dạng bột màu trắng và chất rửa giải thứ hai Ví dụ **12** (60,2 mg) ở dạng bột màu trắng. Chất rửa giải thứ nhất Ví dụ **11**: Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,44 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết $C_{42}H_{56}F_5N_6O_9S$: 915,4; được tìm thấy theo thực tế: 915,6. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,17 (br s, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,17 – 7,07 (m, 1H), 5,99 (br s, 1H), 5,97 (td, J_{H-F} 55,5, J = 6,6 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,20 – 4,03 (m, 2H), 3,95 (s, J = 5,9 Hz, 3H), 2,97 – 2,82 (m, 2H), 2,79 – 2,49 (m, 3H), 2,24 – 1,81 (m, 8H), 1,80 – 1,11 (m, 12H), 1,10 – 0,98 (m, 4H), 1,07 (s, 9H), 0,95 – 0,81 (m, 3H). Chất rửa giải thứ hai Ví dụ **12**: Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,48 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết $C_{42}H_{56}F_5N_6O_9S$: 915,4; được tìm thấy theo thực tế: 915,6. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,07 (s, 1H),

7,93 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,17 – 5,68 (m, 3H), 4,67 – 4,55 (m, 1H), 4,37 – 4,23 (m, 2H), 4,17 – 4,05 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,75 – 3,66 (m, 1H), 3,22 – 3,04 (m, 1H), 3,02 – 2,31 (m, 6H), 2,30 – 1,83 (m, 10H), 1,85 – 1,13 (m, 13H), 1,06 (s, 9H), 0,95 – 0,79 (m, 1H).

Ví dụ **13**. Điều chế (1R,4S,4aR,8S,11S,12S,13R,25aR)-8-tert-butyl-N-[(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-12-etyl-17-metoxy-6,9-dioxo-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-hexadecahydro-1H,11H-1,4:10,13-dimetanoquinoxalino[2,3-k][1,10,3,6]benzodioxadiazaxyclononadecin-11-carboxamit.





Bước 1. Điều chế hỗn hợp đồng phân không đối quang **13-1** và **13-2**: Thêm DIPEA (0,45 mL, 2,61 mmol) vào dung dịch chứa **1-2** (354 mg, 0,87 mmol), hỗn hợp chất trung gian **D9** và **D10** (323 mg, 0,96 mmol) và BEP (263 mg, 0,96 mmol; TCI America) và khuấy phản ứng ở 50°C trong 2 giờ. Ngừng phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và chiết bằng EtOAc, rửa pha hữu cơ bằng nước muối, sấy bằng magie sulfat và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silica gel (0–30% EtOAc/hexan) tạo ra hỗn hợp không thể tách rời của chất đồng phân không đối quang **13-1** và **13-2** (338 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{56}ClN_4O_7$: 727,38; được tìm thấy theo thực tế: 727,46.

Bước 2. Điều chế hỗn hợp đồng phân không đối quang **13-3** và **13-4**: Thêm $PdCl_2$(dppf) (38 mg, 0,046 mmol, hóa chất Strem) vào dung dịch chứa hỗn hợp của **13-1** và **13-2** (338 mg, 0,46 mmol), TEA (0,10 mL, 0,69 mmol) và kali vinyltrifloborat (93 mg, 0,69 mmol) trong EtOH (30 mL). Phản ứng được khử oxy bằng N_2 trong 10 phút và gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ. Ngừng phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và chiết bằng EtOAc, rửa tiếp bằng nước muối, sấy bằng magie sulfat và cô đặc. Tinh chế phần cặn sử dụng sắc ký silica gel tạo ra hỗn hợp không thể tách rời của chất đồng phân không đối quang **13-3** và **13-4** (285 mg). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{59}N_4O_7$: 719,44; được tìm thấy theo thực tế: 719,70.

Bước 3 và 4. Điều chế **13-5**: Thêm chất xúc tác Zhan 1B (30 mg, 0,04 mmol, Strem) vào dung dịch chứa hỗn hợp đồng phân không đối quang **13-3** và **13-4** (285

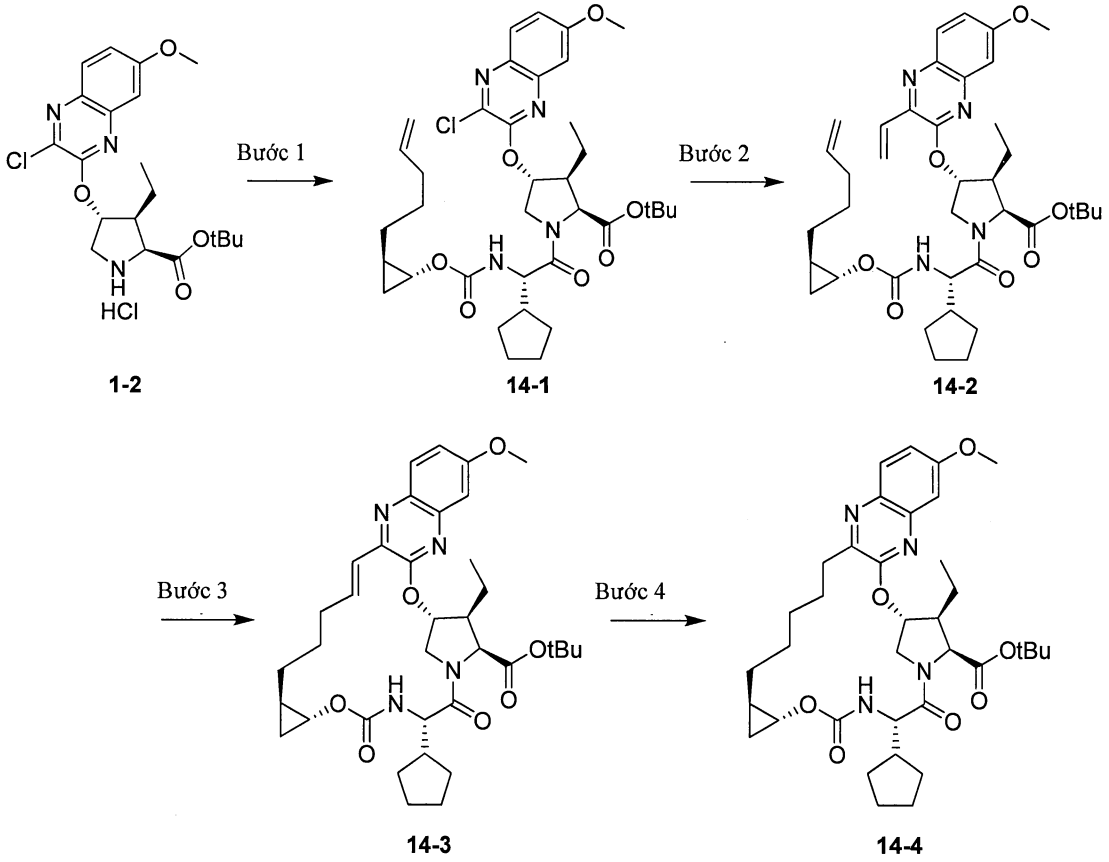
mg, 0,40 mmol) trong DCE (100 mL) và phản ứng được khử oxy trong 30 phút bằng N_2. Gia nhiệt phản ứng đến 100°C trong 45 phút, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silica gel tạo ra sản phẩm olefin vòng lớn (125 mg; LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{55}N_4O_7$: 691,41; được tìm thấy theo thực tế: 691,58) được đưa vào EtOH (6 mL) và xử lý bằng Pd/C (10%, 120 mg). Thay khí quyển bằng hydro và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Lọc phản ứng qua Xelit, rửa bằng EtOAc và cô đặc tạo ra **13-5** ở dạng dầu (125 mg) được sử dụng sau đó mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{57}N_4O_7$: 693,42; được tìm thấy theo thực tế: 693,46.

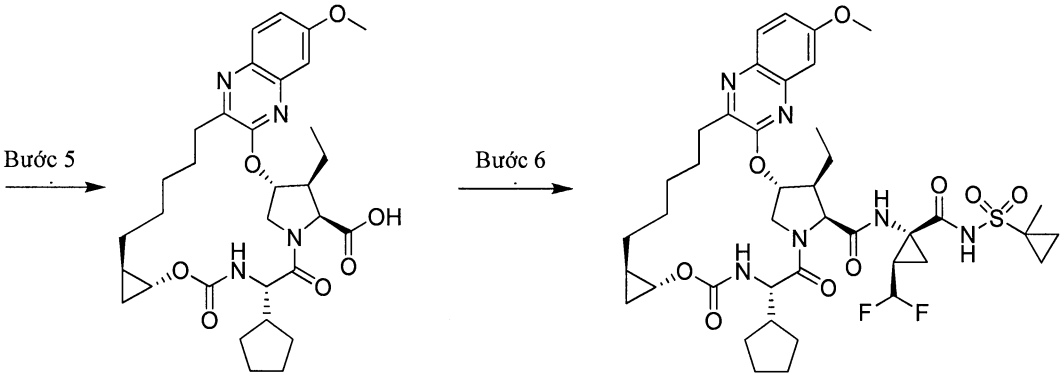
Bước 5. Điều chế **13-6**: Thêm TFA (1 mL) vào dung dịch chứa **13-5** (50 mg, 0,072 mmol) trong DCM (4 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Pha loãng phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng H_2O, đệm chứa nước có độ pH=7, sấy bằng magie sulfat, và cô đặc tạo ra **13-6** ở dạng phần cặn được sử dụng sau đó mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{49}N_4O_7$: 637,36; được tìm thấy theo thực tế: 637,40.

Bước 6. Điều chế ví dụ **13**: Thêm DIPEA (0,038 mL, 0,22 mmol) vào dung dịch chứa **13-6** (46 mg, 0,072 mmol), chất trung gian **A9** (28 mg, 0,11 mmol), TBTU (34 mg, 0,10 mmol) và DMAP (13 mg, 0,11 mmol) trong DCM (5 mL) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Ngừng phản ứng bằng nước, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa, nước muối, sấy bằng magie sulfat, và cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô bằng HPLC pha đảo (Gemini, 30–85% MeCN/H_2O + 0,1% TFA) và làm khô lạnh tạo ra ví dụ **13** (14,5 mg) ở dạng muối TFA. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,39 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{43}H_{59}F_2N_6O_9S$: 873,40; được tìm thấy theo thực tế: 873,42. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,04 – 5,74 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,03 – 2,95 (m, 2H), 2,78 – 2,66

(m, 2H), 2,17 (br, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,90 – 1,85 (m, 1H), 1,76 – 1,74 (m, 2H), 1,61 – 1,21 (m, 20H), 1,15 – 1,11 (m, 2H), 1,08 (s, 9H), 0,93 – 0,90 (m, 1H).

Ví dụ **14**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-xyclopentyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-9-etyl-14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.





14-5 **Ví dụ 14**

Bước 1. Điều chế **14-1**: Thêm HATU (306 mg, 0,80 mmol) tiếp đó là DIPEA (0,43 mL, 2,5 mmol) vào dung dịch chứa **1-2** (223 mg, 0,50 mmol) và chất trung gian **D2** (221 mg, 0,75 mmol) trong axetonitril (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 19 giờ, loại bỏ dung môi trong áp suất giảm và pha loãng phần cặn thu được bằng etyl axetat (15 mL). Rửa dung dịch thu được bằng dung dịch nước HCl 1M (10 mL). Chiết lớp chứa nước bằng etyl axetat (2 × 10 mL) và rửa lớp hữu cơ gom được bằng nước muối (15 mL), sấy bằng magie sulfat khan và cô đặc. Tinh chế phần cặn thô thu được bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra **14-1** (173 mg) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{50}ClN_4O_7$: 685,33; được tìm thấy theo thực tế: 685,49.

Bước 2. Điều chế **14-2**: Thêm lần lượt kali vinyltrifloborat (51 mg, 0,38 mmol), $PdCl_2$(dppf) (21 mg, 0,025 mmol) và TEA (0,053 mL, 0,38 mmol) vào dung dịch chứa **14-1** (173 mg, 0,25 mmol) trong EtOH (3 mL) và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 80°C. Sau 1 giờ, thêm kali vinyltrifloborat (17 mg, 0,12 mmol) vào và tiếp tục khuấy ở 80°C. Sau 2,5 giờ, thêm tiếp kali vinyltrifloborat (8 mg, 0,06 mmol) vào và khuấy phản ứng trong 10 phút nữa ở 80°C. Làm mát phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat (20 mL), và rửa bằng nước muối (20 mL). Chiết lớp chứa nước bằng etyl axetat (10 mL), và sấy lớp hữu cơ gom được bằng magie sulfat khan và cô đặc tạo ra **14-2** ở dạng phần cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{38}H_{53}N_4O_7$: 677,38; được tìm thấy theo thực tế: 677,50.

Bước 3. Điều chế **14-3:** Thêm chất xúc tác Zhan 1B (18 mg, 0,025 mmol, Strem) vào dung dịch chứa **14-2** trong DCE đã khử oxy (0,006M) và phản ứng được khử oxy trong 10 phút nữa bằng Ar. Gia nhiệt phản ứng đến 100°C. Sau 1,5 giờ, thêm chất xúc tác Zhan 1B (9 mg, 0,012 mmol) vào và khuấy phản ứng trong 30 phút nữa. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc đến thể tích 4-5 mL. Tinh chế trực tiếp phần này bằng sắc ký silica gel tạo ra **14-3** ở dạng dầu màu nâu (70 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{49}N_4O_7$: 649,35; được tìm thấy theo thực tế: 649,50.

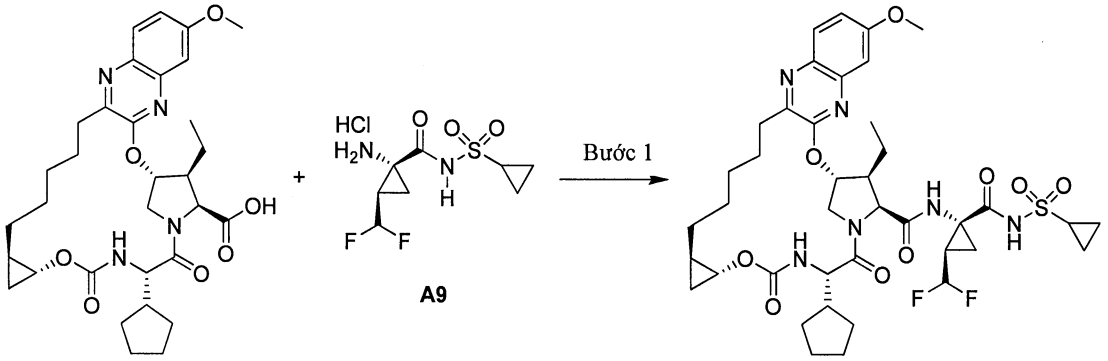
Bước 4. Điều chế **14-4**: Thêm Pd/C (10% trọng lượng Pd, 12 mg) vào dung dịch chứa **14-3** (70 mg, 0,11 mmol) trong EtOH (5 mL) trong agon. Thay khí quyển bằng hydro và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Lọc phản ứng qua Xelit, rửa bằng EtOH và cô đặc tạo ra **14-4** ở dạng dầu màu nâu được sử dụng sau đó mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{51}N_4O_7$: 651,37; được tìm thấy theo thực tế: 651,60.

Bước 5. Điều chế **14-5**: Thêm TMSOTf (0,103 mL, 0,53 mmol) vào dung dịch chứa **14-4** (70 mg, 0,11 mmol) trong DCM (3 mL) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô đặc phản ứng tạo ra **14-5** được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{32}H_{43}N_4O_7$: 595,31; được tìm thấy theo thực tế: 595,43.

Bước 6. Điều chế ví dụ **14**: Thêm HATU (38 mg, 0,1 mmol) tiếp đó là DIPEA (0,065 mL, 0,37 mmol) vào dung dịch chứa **14-5** (36,8 mg, 0,06 mmol) và chất trung gian **A10** (28 mg, 0,09 mmol) trong axetonitril (1,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 20 phút, tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng bằng HPLC pha đảo (cột Gemini 5u C18 110Å, 15–100% MeCN/H_2O + 0,1% TFA) và làm khô lạnh tạo ra ví dụ **14** ở dạng chất rắn màu vàng (24 mg) ở dạng muối TFA. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,03 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{55}F_2N_6O_9S$: 845,4; được tìm thấy theo thực tế: 845,6. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,03 – 5,66 (m, 2H), 4,53 (dd, J = 13,2, 9,6 Hz, 2H), 4,18 (dd, J = 17,2, 7,1 Hz, 2H), 3,92

(s, 3H), 3,68 (dt, J = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 3,13 (quin, J = 1,7 Hz, 1H), 3,02 – 2,92 (m, 1H), 2,85 – 2,78 (m, 1H), 2,62 – 2,55 (m, 1H), 2,30 – 2,17 (m, 1H), 2,02 (s, 2H), 1,97 – 1,86 (m, 3H), 1,86 – 1,79 (m, 1H), 1,80 – 1,41 (m, 17H), 1,40 – 1,28 (m, 3H), 1,22 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,03 – 0,87 (m, 4H), 0,76 – 0,68 (m, 1H), 0,51 – 0,44 (m, 1H).

Ví dụ **15**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-xyclopentyl-N-[(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-9-etyl-14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.

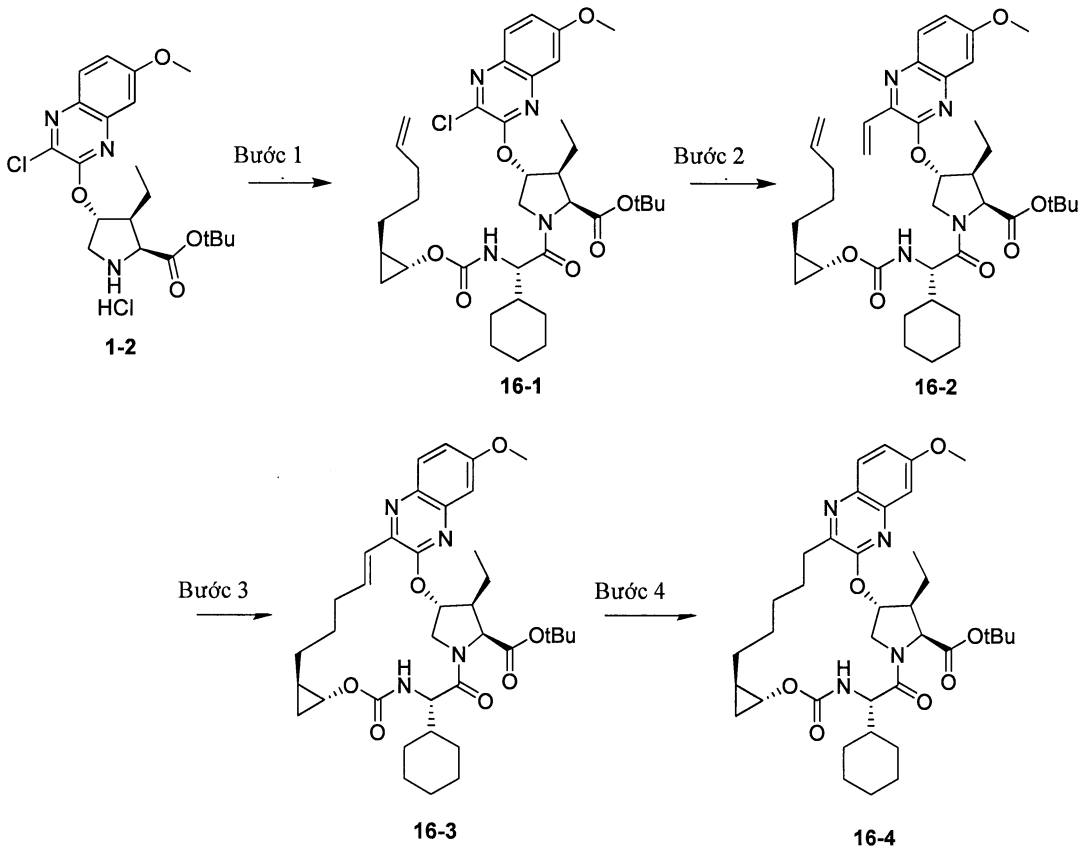


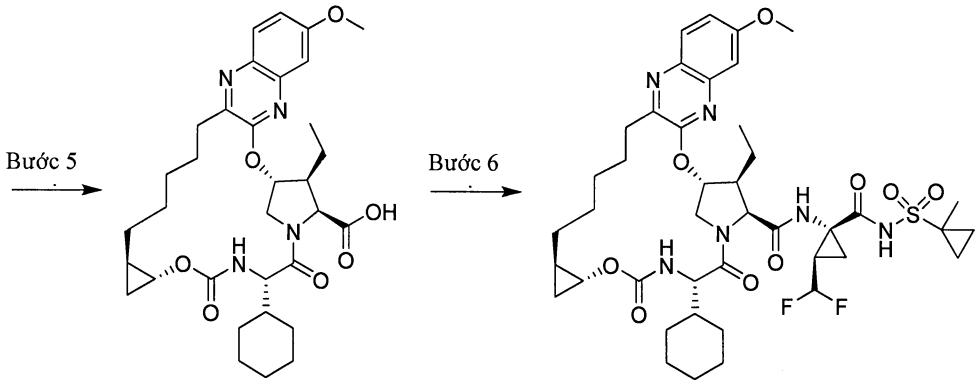
14-5 **Ví dụ 15**

Bước 1. Điều chế ví dụ **15**. Thêm HATU (27 mg, 0,072 mmol) tiếp đó là DIPEA (0,047 mL, 0,27 mmol) vào dung dịch chứa **14-5** (27 mg, 0,045 mmol) và chất trung gian **A9** (20 mg, 0,067 mmol) trong axetonitril (1,3 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 20 phút, tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng bằng HPLC pha đảo (cột Gemini 5u C18 110Å, 15–100% MeCN/H_2O + 0,1% TFA) và làm khô lạnh tạo ra ví dụ **15** ở dạng chất rắn màu vàng (18,6 mg) ở dạng muối TFA. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,89 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{53}F_2N_6O_9S$: 831,4; được tìm thấy theo thực tế: 831,6. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,32 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,16

(d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,03 – 5,66 (m, 2H), 4,53 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 4,22 – 4,14 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (dt, J = 6,5, 2,9 Hz, 1H), 3,13 (quin, 1,6 Hz, 1H), 3,04 – 2,92 (m, 3H), 2,85 – 2,77 (m, 1H), 2,63 – 2,55 (m, 1H), 2,26 – 2,19 (m, 1H), 2,05 – 2,02 (m, 2H), 1,99 – 1,86 (m, 3H), 1,84 – 1,42 (m, 12H), 1,41 – 1,25 (m, 4H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,15 – 1,03 (m, 3H), 1,01 – 0,90 (m, 2H), 0,76 – 0,68 (m, 1H), 0,49 – 0,45 (m, 1H).

Ví dụ **16**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-xyclohexyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-9-etyl-14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.





16-5 Ví dụ 16

Bước 1. Điều chế **16-1**: Thêm DIPEA (0,31 mL, 1,8 mmol) tiếp đó là COMU (257 mg, 0,60 mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian **D3** (190 mg, 0,60 mmol) và **1-2** (264 mg, 0,60 mmol) trong DMF (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, loại bỏ dung môi trong áp suất giảm và pha loãng phần cặn thu được bằng etyl axetat (15 mL). Rửa dung dịch thu được bằng 10% dung dịch axit xitric chứa nước. Chiết lớp chứa nước bằng etyl axetat (2 × 10 mL) và rửa lớp hữu cơ gom được bằng nước muối (15 mL), sấy bằng magie sulfat khan và cô đặc. Tinh chế phần cặn thô thu được bằng sắc ký silica gel tạo ra **16-1** (260 mg) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{51}ClN_4O_7$: 700,28; được tìm thấy theo thực tế: 700,03.

Bước 2. Điều chế **16-2**: Thêm lần lượt kali vinyltrifloborat (75 mg, 0,56 mmol), $PdCl_2$(dppf) (30 mg, 0,037 mmol) và TEA (0,079 mL, 0,56 mmol) vào dung dịch chứa **16-1** (260 mg, 0,37 mmol) trong EtOH (5 mL). Phản ứng được khử oxy bằng Ar trong 12 phút và gia nhiệt đến 78°C trong 2 giờ. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat (20 mL), và rửa bằng nước muối (20 mL). Chiết lớp chứa nước bằng etyl axetat (10 mL), và sấy các lớp hữu cơ gom được bằng magie sulfat khan và cô đặc tạo ra phần cặn thô. Tinh chế phần cặn thô thu được bằng sắc ký silica gel tạo ra **16-2** ở dạng dầu màu vàng (250 mg). LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{54}N_4O_7$: 691,87; được tìm thấy theo thực tế: 691,54.

Bước 3. Điều chế **16-3:** Thêm chất xúc tác Zhan 1B (26 mg, 0,036 mmol, Strem) vào dung dịch chứa **16-2** (250 mg, 0,36 mmol) trong DCE (0,005M) đã khử oxy và phản ứng được khử oxy trong 10 phút nữa bằng Ar. Gia nhiệt phản ứng đến 70°C trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc. Tinh chế trực tiếp phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel tạo ra **16-3** ở dạng dầu màu vàng (250 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{50}N_4O_7$: 663,82; được tìm thấy theo thực tế: 663,42.

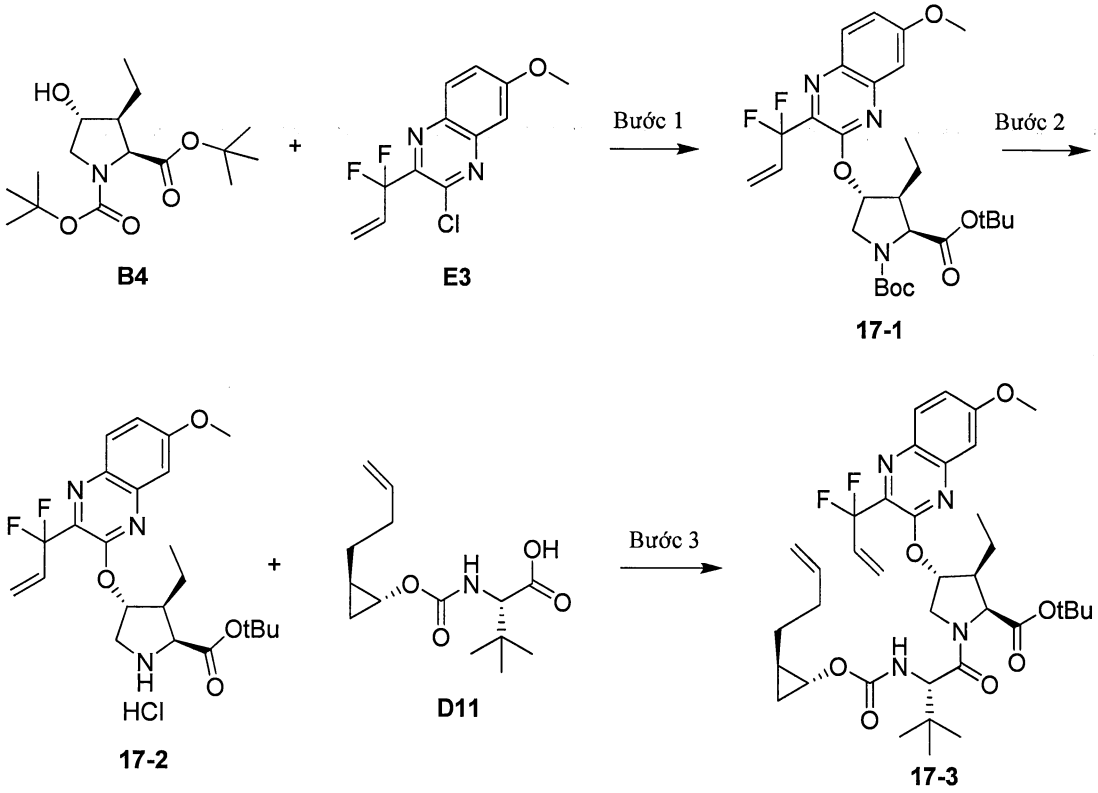
Bước 4. Điều chế **16-4**: Thêm Pd/C (10% trọng lượng Pd, 100 mg) vào dung dịch chứa **16-3** (200 mg, 0,3 mmol) trong EtOAc (10 mL) trong agon. Thay khí quyển bằng hydro và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Lọc phản ứng qua Xelit, rửa bằng EtOH và cô đặc tạo ra **16-4** ở dạng dầu (180 mg) được sử dụng sau đó mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{52}N_4O_7$: 665,83; được tìm thấy theo thực tế: 665,36.

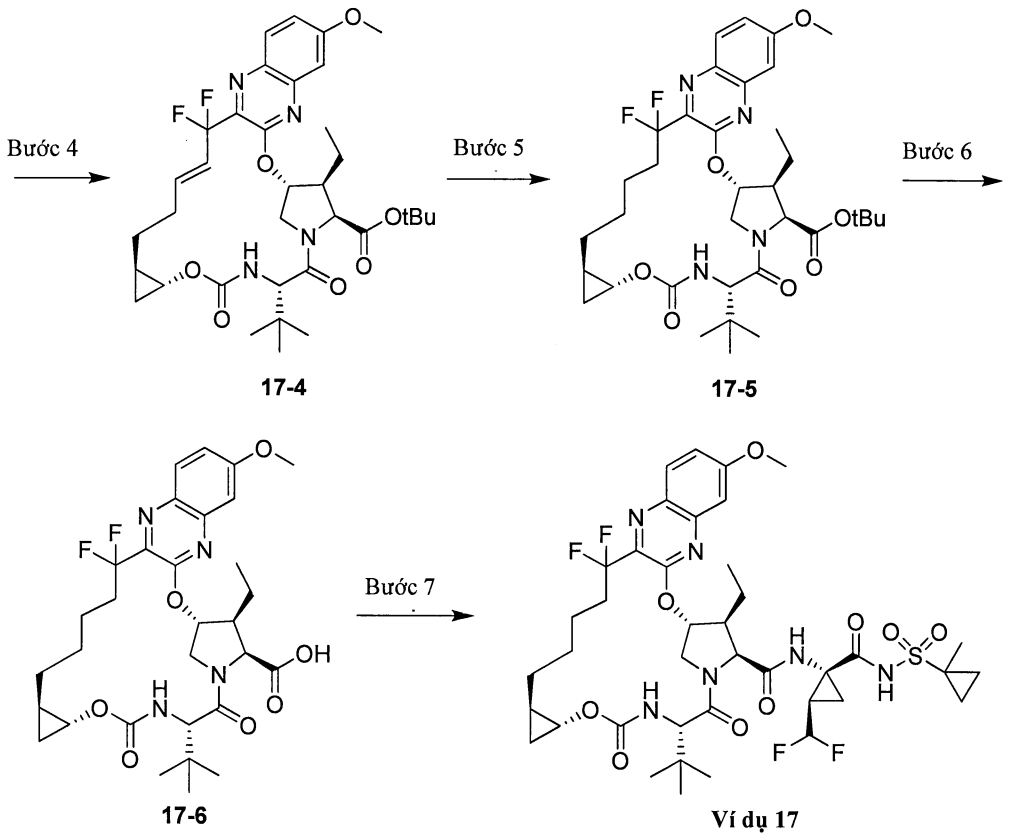
Bước 5. Điều chế **16-5**: Thêm TFA (2 mL) vào dung dịch chứa **16-4** (165 mg, 0,25 mmol) trong DCM (5 mL) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Loại bỏ dung môi trong áp suất giảm, pha loãng phản ứng bằng etyl axetat (15 mL). Rửa dung dịch thu được bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và cô đặc tạo ra **16-5** được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{33}H_{44}N_4O_7$: 609,73; được tìm thấy theo thực tế: 609,47.

Bước 6. Điều chế ví dụ **16**: Thêm DIPEA (0,08 mL, 0,46 mmol) tiếp đó là HATU (88 mg, 0,23 mmol) vào dung dịch chứa **16-5** (70 mg, 0,12 mmol) và chất trung gian **A10** (65 mg, 0,21 mmol) trong DCM (1 mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha loãng phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NH_4Cl và nước muối. Tinh chế nguyên liệu thô bằng HPLC pha đảo (cột Gemini, 58–98% MeCN/H_2O + 0,1% TFA) và làm khô lạnh tạo ra ví dụ **16** (40 mg) ở dạng muối TFA. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,21 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{42}H_{56}F_2N_6O_9S$: 859,99; được tìm thấy theo thực tế: 859,60. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,2

Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,97 – 5,82 (m, 2H), 4,88 (m, 2H), 4,51–4,46 (m, 3H), 4,19–4,11 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,70–3,29 (m, 6H), 2,97– 2,52 (m, 3H), 2,06 – 1,41 (m, 20H), 1,39 – 1,17 (m, 4H), 1,09 – 0,89 (m, 4H), 0,65 (m, 1H), 0,46 – 0,44 (m, 1H).

Ví dụ **17**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-9-etyl-18,18-diflo-14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.





Các bước 1 và 2. Điều chế **17-2**: Gia nhiệt hỗn hợp chứa chất trung gian **B4** (273 mg, 0,865 mmol), chất trung gian **E3** (234 mg, 0,865 mmol), và xeri carbonat (310 mg, 0,952 mmol) trong MeCN (2,5 mL) ở 85°C trong 36 giờ. Trong quy trình thay thế, DMF được sử dụng làm dung môi. Thêm nước (10 mL) vào và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Sấy pha hữu cơ bằng natri sulfat, lọc và cô đặc tạo ra **17-1**, được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm hoặc sau khi tinh chế sắc ký. Xử lý phần cặn bằng 35 đương lượng HCl 4N trong dioxan ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Khi bổ sung dietyl ete, thì muối hydroclorua của **17-2** kết tủa. Thu gom muối bằng cách lọc chân không và sấy trong áp suất giảm (375 mg). Theo quy trình thay thế, việc khử bảo vệ được thực hiện với sự có mặt của MSA trong tBuOAc và DCM. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{30}F_2N_3O_4$: 450,2; được tìm thấy theo thực tế: 450,1.

Bước 3. Điều chế **17-3**: Khuấy hỗn hợp chứa **17-2** (370 mg, 0,761 mmol), chất trung gian **D11** (205 mg, 0,761 mmol), HATU (347 mg, 0,914 mmol) và DIPEA

(0,795 mL, 4,57 mmol) trong DMF (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp bằng 100 mL nước và chiết bằng diclometan. Sấy pha hữu cơ bằng natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế hỗn hợp sản phẩm thô bằng sắc ký silica gel (EtOAc trong hexan: 30%) tạo ra **17-3** (236 mg). Theo quy trình thay thế, **17-2** và chất trung gian **D11** được trộn với EDC và HOBT với sự có mặt của NMM trong DMF tạo ra **17-3**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{51}F_2N_4O_7$: 701,4; được tìm thấy theo thực tế: 701,3.

Bước 4. Điều chế **17-4**: Dung dịch chứa **17-3** (236 mg, 0,34 mmol) trong DCE (67 mL) được khử oxy bằng agon trong 40 phút. Thêm chất xúc tác Zhan 1B (25 mg, 0,034 mmol, Strem) vào và gia nhiệt phản ứng trong bể dầu 100°C trong 40 phút. Loại bỏ dung môi trong áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (EtOAc trong hexan: 5% đến 65%) tạo ra **17-4** (229 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M-F]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{46}FN_4O_7$: 653,3; được tìm thấy theo thực tế: 653,2.

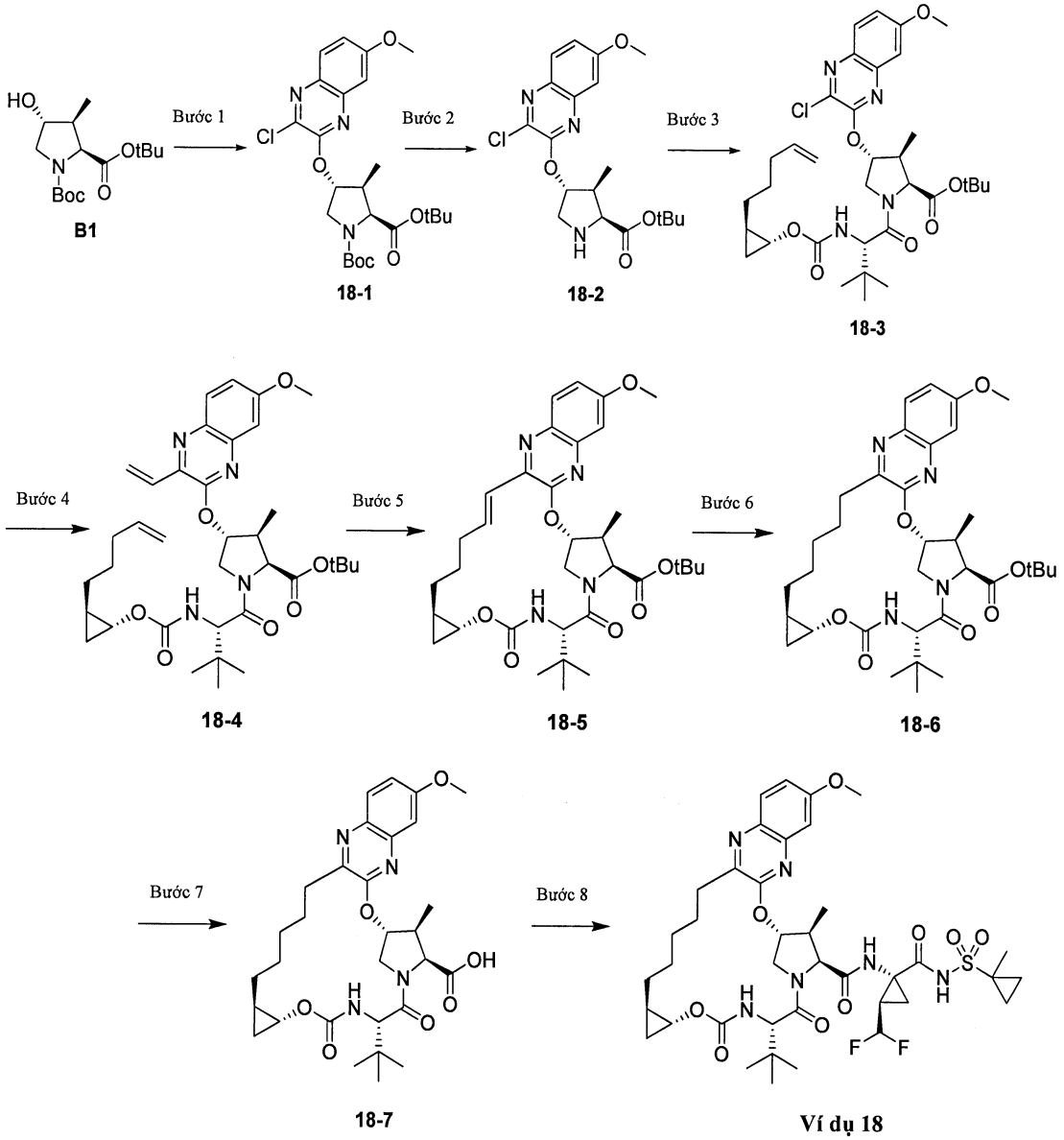
Bước 5. Điều chế **17-5**: Hydro hóa dung dịch chứa **17-4** (229 mg, 0,34 mmol) trong 50 mL etanol ở 1 atm khí hydro trong 220 mg của 10% trọng lượng Pd/C (ẩm) trong 2,5 giờ. Lọc qua Xelit và cô đặc trong áp suất giảm tạo ra phần cặn thô của **17-5** (184 mg). Theo quy trình thay thế, **17-4** được hydro hóa ở khí hydro với sự có mặt của Rh. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{49}F_2N_4O_7$: 675,4; được tìm thấy theo thực tế: 675,3.

Bước 6. Điều chế **17-6**: Xử lý este **17-5** (184 mg, 0,27 mmol) trong 2 mL DCM bằng 1 mL TFA và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và sau đó phân chia giữa nước và etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước, sấy bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc tạo ra **17-6** (153 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{31}H_{41}F_2N_4O_7$: 619,3; được tìm thấy theo thực tế: 619,2.

Bước 7. Điều chế ví dụ **17**: Khuấy hỗn hợp chứa axit carboxylic **17-6** (153 mg, 0,247 mmol), chất trung gian **A10** (90 mg, 0,297 mmol), HATU (113 mg, 0,297 mmol), DMAP (45 mg, 0,37 mmol) và DIPEA (0,215 mL, 1,24 mmol) trong DMF (1,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch

nước HCl 2N (2 mL) và chiết bằng diclometan. Sấy pha hữu cơ bằng natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế hỗn hợp sản phẩm thô bằng sắc ký silica gel (EtOAc trong hexan: 30% – 95%) tạo ra ví dụ **17** (95 mg). Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,79 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{53}F_4N_6O_9S$: 869,3; được tìm thấy theo thực tế: 869,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,948 (br s, 1H), 7,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,57 (br s, 1H), 5,97 (td, J_{H-F} = 52 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,322 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,42 (ap d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,40 (ap s, 1H), 4,34 (ap d, J = 10 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 3,99 – 3,94 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,63 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,56 – 1,42 (m, 4H), 1,25 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,10–0,93 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,49 (m, 1H).

Ví dụ **18**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-14-metoxy-9-metyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Bước 1. Điều chế **18-1**: Hòa tan chất trung gian **B1** (1,94 g, 6,44 mmol) trong MeCN (30 mL) trong Ar. Thêm chất trung gian **E1** (2,02 g, 7,4 mmol) và CS_2CO_3 (7,5 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp thu được trong 8 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm tiếp chất trung gian **E1** (200 mg, 0,73 mmol) và CS_2CO_3 (245 mg, 0,75 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 giờ nữa. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit bằng EtOAc và cô đặc. Hòa tan phần cặn thô thu được trong CH_2Cl_2, cô đặc trên 12 g silica gel, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (5% đến 20% EtOAc trong hexan) tạo ra **18-1** ở

dạng bọt màu trắng (2,63 g). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{33}ClN_3O_6$: 494,2; được tìm thấy theo thực tế: 494,1.

Bước 2. Điều chế **18-2**: Hòa tan quinoxalin được thế **18-1** (905 mg, 1,84 mmol) trong tert-butyl axetat (7 mL) và CH_2Cl_2 (1,75 mL). Thêm nhỏ giọt $MeSO_3H$ (600 µL, 9,2 mmol) trong 45 giây, và khuấy dung dịch màu vàng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 50 phút. Thêm nhỏ giọt tiếp $MeSO_3H$ (100 µL, 1,5 mmol) vào và khuấy phản ứng trong 10 phút nữa. Chuyển hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp khuấy chứa EtOAc (20 mL) và $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (30 mL). Tách các pha, và chiết pha nước bằng EtOAc (20 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc tạo ra amin **18-2** ở dạng phần cặn không màu (680 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{25}ClN_3O_4$: 394,2; được tìm thấy theo thực tế: 394,2.

Bước 3. Điều chế **18-3**: Hòa tan amin **18-2** (680 mg, 1,73 mmol) và chất trung gian **D1** (600 mg, 2,1 mmol) trong DMF (10 mL). Thêm DIPEA (925 µL, 5,30 mmol) tiếp đó là HATU (880 mg, 2,3 mmol) vào. Khuấy phản ứng trong 110 phút ở nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (30 mL) và EtOAc (30 mL). Tách các pha và rửa pha hữu cơ bằng nước muối nửa bão hòa (2 x 40 mL), sấy bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến phần cặn thô. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (10% đến 20% EtOAc trong hexan) tạo ra **18-3** ở dạng phần cặn không màu (703 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{34}H_{48}ClN_4O_7$: 659,3; được tìm thấy theo thực tế: 659,4.

Bước 4. Điều chế **18-4**: Phun agon vào hỗn hợp không đồng nhất được khuấy chứa **18-3** (703 mg, 1,07 mmol), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (48 mg, 0,059 mmol) và kali vinyltrifloborat (290 mg, 2,16 mmol) trong EtOH (11 mL) trong 15 phút. Thêm trietylamin (320 µL, 2,3 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp đến 75°C trong 70 phút. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng EtOAc (40 mL) và nước muối nửa bão hòa (30 mL). Tách các pha và sấy pha hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (10% đến 20% đến 30% EtOAc trong

hexan) tạo ra **18-4** ở dạng phần cặn màu vàng (490 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{51}N_4O_7$: 651,4; được tìm thấy theo thực tế: 651,3.

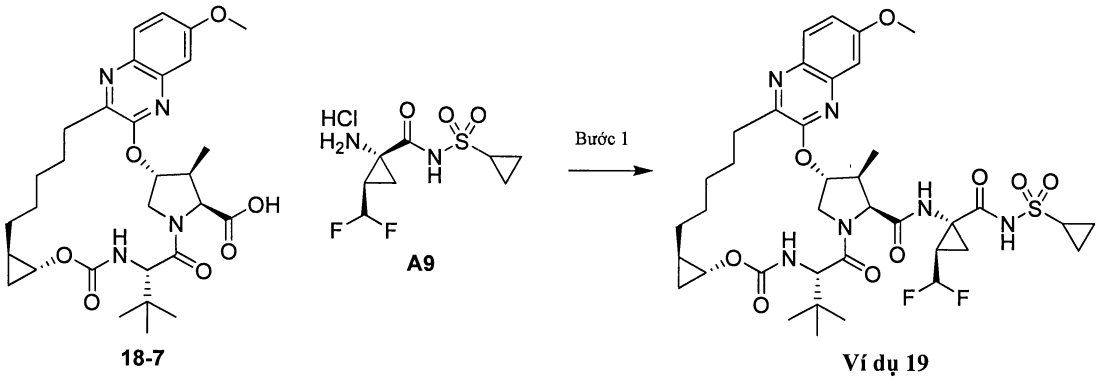
Bước 5. Điều chế **18-5**: Hòa tan **18-4** (490 mg, 0,179 mmol) trong DCE (250 mL) và dung dịch được phun Ar trong 15 phút. Thêm chất xúc tác Zhan 1B (66 mg, 0,090 mmol, Strem) vào ở dạng dung dịch trong DCE (5 mL) và khuấy dung dịch thu được ở 85°C trong Ar trong 105 phút. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và hấp phụ trên silica gel (7,5 g). Tinh chế bằng sắc ký silica gel (10% đến 30% EtOAc trong hexan) tạo ra **18-5** ở dạng phần cặn vô định hình (290 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{34}H_{47}N_4O_7$: 623,3; được tìm thấy theo thực tế: 623,3.

Bước 6: Điều chế **18-6**: Hòa tan olefin **18-5** (290 mg, 0,072 mmol) trong EtOAc (5,5 mL) và EtOH (5,5 mL) và làm sạch bình phản ứng bằng Ar. Thêm Pd/C (10% trọng lượng Pd, 92 mg) vào trong phần riêng lẻ và làm sạch bình phản ứng hai lần bằng H_2. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 atm H_2 trong 1,5 giờ và lọc qua miếng Xelit và cô đặc tạo ra phần cặn thô của **18-6** được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{34}H_{49}N_4O_7$: 625,4; được tìm thấy theo thực tế: 625,0.

Bước 7. Điều chế **18-7**: Hòa tan **18-6** (0,466 mmol) trong CH_2Cl_2 (4,3 mL) trong Ar. Thêm nhỏ giọt TMSOTf (210 µL, 1,16 mmol) trong 30 giây. Khuấy phản ứng 65 phút và thêm tiếp một phần TMSOTf (50 µL, 0,28 mmol) vào. Khuấy phản ứng trong 100 phút nữa và thêm tiếp một phần TMSOTf (100 µL, 0,55 mmol) vào. Khuấy phản ứng trong 105 phút nữa và cô đặc trong chân không. Hòa tan phần cặn thô thu được trong CH_2Cl_2 (20 mL) và thêm dung dịch NaOH 0,2M chứa nước (10 mL) vào. Khuấy hỗn hợp trong 5 phút và axit hóa bằng dung dịch HCl 1M (20 mL). Tách các pha, và chiết pha nước bằng CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng $MgSO_4$, lọc, và cô đặc tạo ra **18-7** ở dạng chất rắn màu nâu (273 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{30}H_{41}N_4O_7$: 569,3; được tìm thấy theo thực tế: 568,9.

Bước 8. Điều chế ví dụ **18**: Thêm DIPEA (55 µL, 0,31 mmol) vào huyền phù chứa axit **18-7** (28 mg, 0,049 mmol) và chất trung gian **A10** (26,5 mg, 0,087 mmol) trong MeCN (1,3 mL). Thêm HATU (30,5 mg, 0,080 mmol) vào dung dịch thu được. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và thêm tiếp một phần chất trung gian **A10** (3 mg, 0,01 mmol) vào. Sau 15 phút nữa, pha loãng phản ứng bằng EtOAc (30 mL) và dung dịch nước HCl 1M (20 mL). Tách các pha và chiết pha nước bằng EtOAc (30 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc tạo ra phần cặn thô. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (10% đến 40% axeton trong hexan) tạo ra phần cặn vô định hình mà được làm khô lạnh từ nước và MeCN tạo ra ví dụ **18** ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng (26,4 mg). Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,42 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{53}F_2N_6O_9S$: 819,4; được tìm thấy theo thực tế: 819,1. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,68 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,14 – 5,70 (m, 1H), 5,65 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,56 – 5,50 (m, 1H), 4,53 – 4,40 (m, 3H), 4,12 (dd, J = 11,9, 4,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81 – 3,74 (m, 1H), 3,06 – 2,64 (m, 4H), 2,10 – 1,35 (m, 13H), 1,13 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,04 – 0,65 (m, 6H), 0,52 – 0,41 (m, 1H).

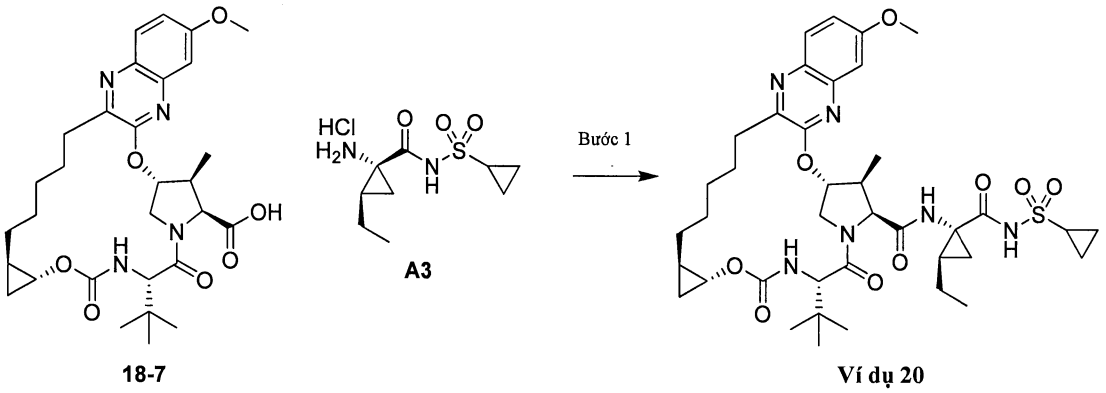
Ví dụ **19**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-14-metoxy-9-metyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Bước 1. Điều chế ví dụ **19**: Thêm DIPEA (14 µL, 0,08 mmol) vào huyền phù chứa axit **18-7** (8,8 mg, 0,015 mmol) và chất trung gian **A9** (7,4 mg, 0,025 mmol) trong MeCN (0,5 mL). Thêm HATU (9,1 mg, 0,024 mmol) vào dung dịch thu được. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và thêm tiếp một phần chất trung gian **A9** (5 mg, 0,02 mmol) và HATU (5 mg, 0,01 mmol) vào. Sau 1,5 giờ nữa, pha loãng phản ứng bằng EtOAc (30 mL), dung dịch nước HCl 0,2M (10 mL), và nước muối (10 mL). Tách các pha và chiết pha nước bằng EtOAc (30 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc tạo ra phần cặn thô. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (10% đến 40% axeton trong hexan) tạo ra phần cặn được làm khô lạnh từ nước và MeCN tạo ra ví dụ **19** ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng (8,5 mg). Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,69 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{38}H_{51}F_2N_6O_9S$: 805,3; được tìm thấy theo thực tế: 805,2. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,12 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,25 – 5,76 (m, 1H), 5,57 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,49 – 4,37 (m, 3H), 4,13 (dd, J = 12,2, 4,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79 – 3,72 (m, 1H), 3,01 – 2,69 (m, 4H), 2,13 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,22 (m, 9H), 1,14 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,06 – 0,82 (m, 6H), 0,76 – 0,62 (m, 1H), 0,54 – 0,41 (m, 1H).

Ví dụ **20**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-{(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-etylxyclopropyl}-14-metoxy-9-metyl-3,6-dioxo-

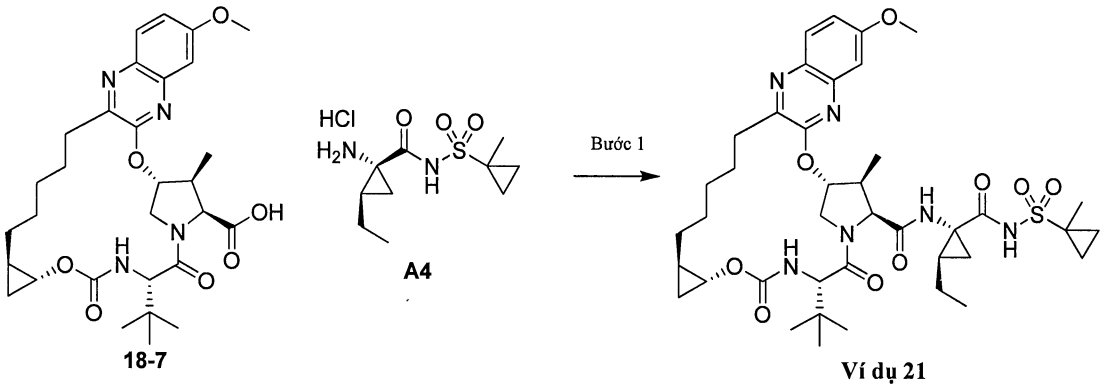
1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



18-7 Ví dụ 20

Bước 1. Điều chế ví dụ **20**: Thêm DIPEA (15 µL, 0,086 mmol) vào huyền phù chứa axit **18-7** (10 mg, 0,018 mmol) và chất trung gian **A3** (6,3 mg, 0,023 mmol) trong MeCN (0,5 mL). Thêm HATU (9,0 mg, 0,024 mmol) vào dung dịch thu được. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ và thêm tiếp một phần chất trung gian **A3** (6,5 mg, 0,024 mmol) vào. Sau 45 phút nữa, pha loãng phản ứng bằng EtOAc (2 mL) và dung dịch nước HCl 1M (1,5 mL). Tách các pha và chiết pha nước bằng EtOAc (4 x 1,5 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc tạo ra phần cặn thô. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (20% đến 25% đến 30% axeton trong hexan) tạo ra phần cặn được làm khô lạnh từ nước và MeCN tạo ra ví dụ **20** ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng (8,0 mg). Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,40 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{55}N_6O_9S$: 783,4; được tìm thấy theo thực tế: 783,2. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,98 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,57 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,48 – 4,34 (m, 3H), 4,11 (dd, J = 11,8, 4,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79 – 3,72 (m, 1H), 2,98 – 2,68 (m, 4H), 1,95 – 0,80 (m, 33H), 0,76 – 0,61 (m, 1H), 0,53 – 0,41 (m, 1H).

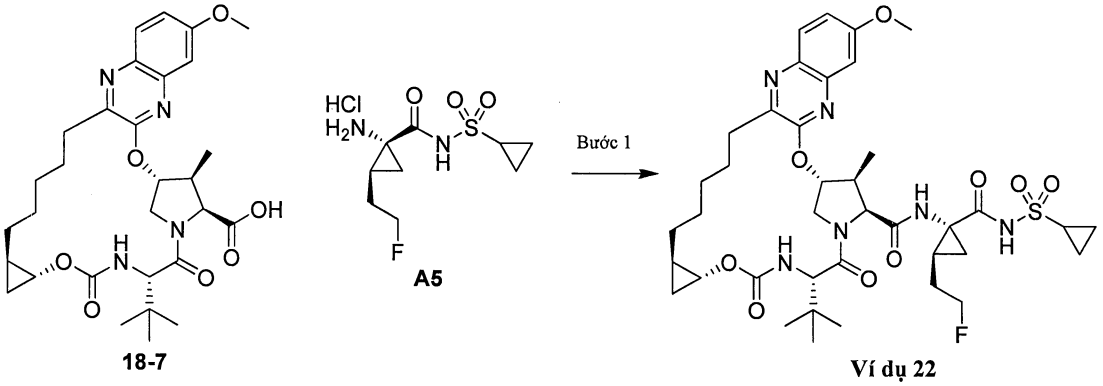
Ví dụ **21**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-etyl-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-14-metoxy-9-metyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Bước 1. Điều chế ví dụ **21**: Thêm DIPEA (180 µL, 1,0 mmol) vào huyền phù chứa axit **18-7** (94,9 mg, 0,167 mmol) và chất trung gian **A4** (74,5 mg, 0,263 mmol) trong MeCN (2,5 mL). Thêm HATU (9,0 mg, 0,024 mmol) vào dung dịch thu được. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 110 phút và thêm tiếp các phần chất trung gian **A4** (31 mg, 0,11 mmol) và DIPEA (50 µL, 0,29 mmol) vào. Sau 40 phút nữa, pha loãng phản ứng bằng EtOAc (30 mL), dung dịch nước HCl 0,2M (20 mL), và nước muối (10 mL). Tách các pha và chiết pha nước bằng EtOAc (20 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc tạo ra phần cặn thô. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (10% đến 40% axeton trong hexan) tạo ra phần cặn được làm khô lạnh từ nước và MeCN tạo ra ví dụ **21** ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng (102,1 mg). Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,83 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{57}N_6O_9S$: 797,4; được tìm thấy theo thực tế: 797,5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,76 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,58 – 5,42 (m, 2H), 4,48 – 4,36 (m, 3H), 4,09 (dd, J = 11,8, 4,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,79 – 3,74 (m, 1H), 2,97 – 2,66

(m, 4H), 1,80 – 0,88 (m, 33H), 0,84 – 0,77 (m, 1H), 0,77 – 0,61 (m, 2H), 0,52 – 0,40 (m, 1H).

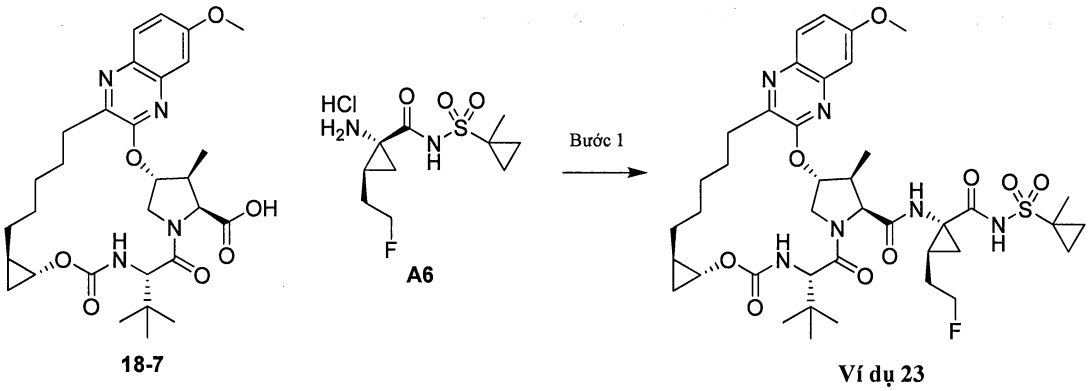
Ví dụ **22**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2S)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(2-floetyl)xyclopropyl]-14-metoxy-9-metyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Bước 1. Điều chế ví dụ **22**: Thêm DIPEA (85 µL, 0,49 mmol) vào huyền phù chứa axit **18-7** (30,1 mg, 0,0529 mmol) và chất trung gian **A5** (35 mg, 0,12 mmol) trong MeCN (0,5 mL). Thêm HATU (34,5 mg, 0,0907 mmol) vào dung dịch thu được. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút và pha loãng bằng EtOAc (30 mL), dung dịch nước HCl 0,2M (20 mL), và nước muối (10 mL). Tách các pha và chiết pha nước bằng EtOAc (30 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc tạo ra phần cặn thô được hòa tan trong CH_2Cl_2 và hấp phụ trên 2 g silica gel. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (15% đến 55% axeton trong hexan) tạo ra phần cặn được làm khô lạnh từ nước và MeCN tạo ra ví dụ **22** ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng (35,5 mg). Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,54 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{54}FN_6O_9S$: 801,4; được tìm thấy theo thực tế: 801,3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,95 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,1 Hz, 1H),

7,19 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,56 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,57 – 4,29 (m, 5H), 4,12 (dd, J = 11,8, 4,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78 – 3,71 (m, 1H), 2,97 – 2,67 (m, 4H), 2,12 – 1,25 (m, 14H), 1,15 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,10 (s, 9H), 1,06 – 0,89 (m, 4H), 0,76 – 0,62 (m, 1H), 0,53 – 0,42 (m, 1H).

Ví dụ **23**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2S)-2-(2-floetyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-14-metoxy-9-metyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.

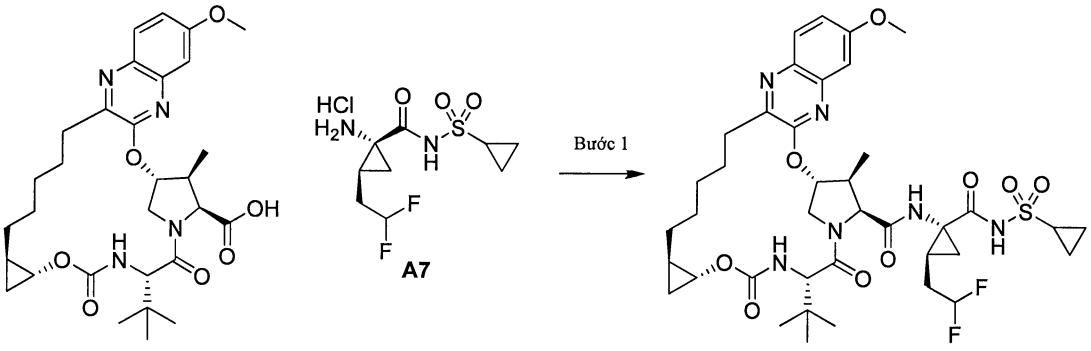


18-7 **A6** **Ví dụ 23**

Bước 1. Điều chế ví dụ **23**: Thêm DIPEA (60 µL, 0,34 mmol) vào huyền phù chứa axit **18-7** (30,5 mg, 0,0536 mmol) và chất trung gian **A6** (24,8 mg, 0,0824 mmol) trong MeCN (0,5 mL). Thêm HATU (32,3 mg, 0,0850 mmol) vào dung dịch thu được. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 75 phút và thêm tiếp một phần chất trung gian **A6** (9 mg, 0,03 mmol) vào. Sau 75 phút nữa, pha loãng phản ứng bằng EtOAc (30 mL), dung dịch nước HCl 0,2M (20 mL), và nước muối (10 mL). Tách các pha và chiết pha nước bằng EtOAc (30 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc tạo ra phần cặn thô được hòa tan trong CH_2Cl_2 và hấp phụ trên 2 g silica gel. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (15% đến 55% axeton trong hexan) tạo ra phần

cặn được làm khô lạnh từ nước và MeCN tạo ra ví dụ **23** ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng (37,1 mg). Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,64 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{56}FN_6O_9S$: 815,4; được tìm thấy theo thực tế: 815,6. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,63 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,56 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,56 – 4,34 (m, 5H), 4,13 (dd, J = 11,8, 4,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,82 – 3,75 (m, 1H), 2,98 – 2,70 (m, 4H), 2,07 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,93 (m, 1H), 1,88 – 1,44 (m, 12H), 1,32 – 1,26 (m, 1H), 1,17 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 10,6 Hz, 9H), 1,07 – 0,83 (m, 4H), 0,81 – 0,65 (m, 2H), 0,52 – 0,44 (m, 1H).

Ví dụ **24**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2S)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(2,2-difloetyl)xyclopropyl]-14-metoxy-9-metyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.

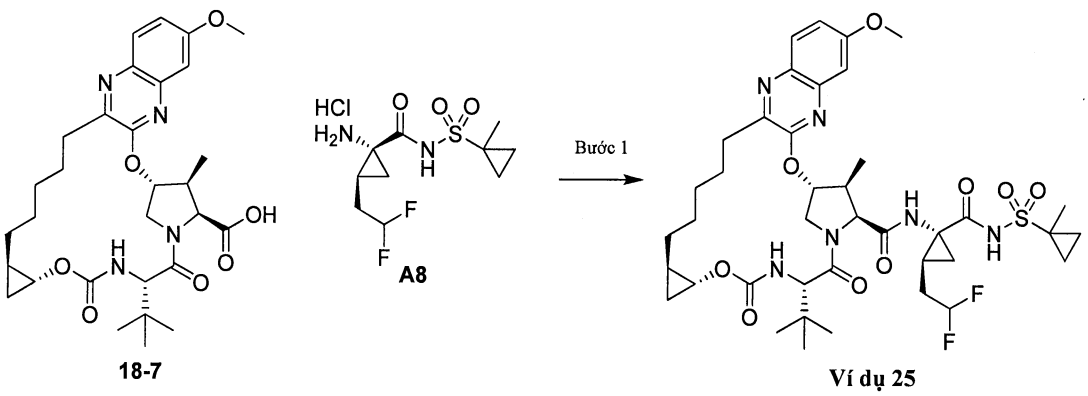


18-7 **Ví dụ 24**

Bước 1. Điều chế ví dụ **24**: Thêm DIPEA (60 µL, 0,34 mmol) vào huyền phù chứa axit **18-7** (30,2 mg, 0,0531 mmol) và chất trung gian **A7** (25,9 mg, 0,0850 mmol) trong MeCN (0,5 mL). Thêm HATU (32 mg, 0,084 mmol) vào dung dịch thu được.

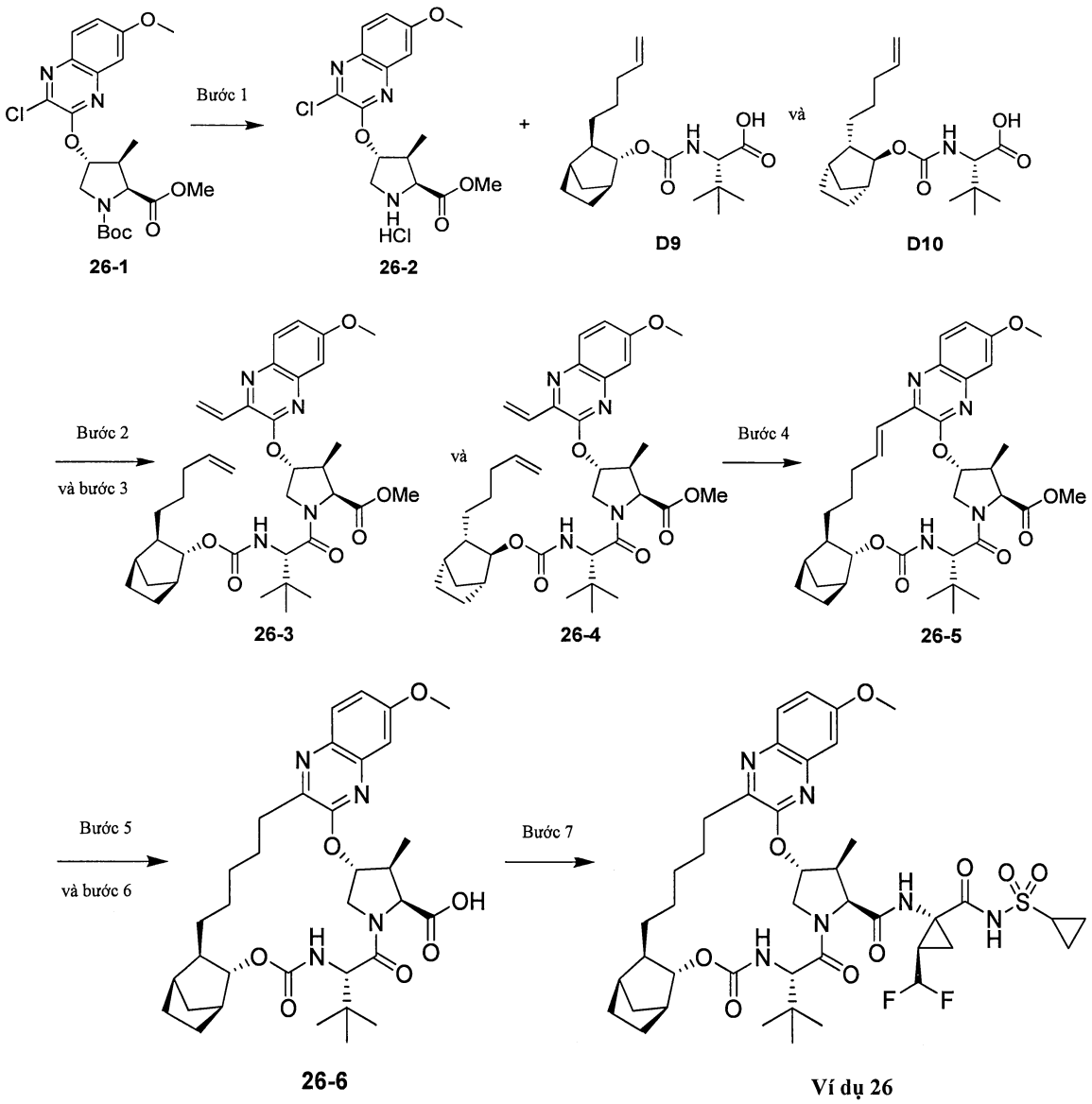
Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 75 phút và thêm tiếp một phần chất trung gian **A7** (3,0 mg, 0,0098 mmol) vào. Sau 30 phút nữa, pha loãng phản ứng bằng EtOAc (30 mL), dung dịch nước HCl 0,2M (20 mL), và nước muối (10 mL). Tách các pha và chiết pha nước bằng EtOAc (30 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc tạo ra phần cặn thô được hòa tan trong CH_2Cl_2 và hấp phụ trên 2 g silica gel. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (15% đến 55% axeton trong hexan) tạo ra phần cặn được làm khô lạnh từ nước và MeCN tạo ra ví dụ **24** ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng (35,5 mg). Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,62 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{53}F_2N_6O_9S$: 819,4; được tìm thấy theo thực tế: 819,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,99 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,99 – 5,64 (m, 1H), 5,56 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,47 – 4,39 (m, 3H), 4,14 – 4,08 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78 – 3,72 (m, 1H), 2,96 – 2,67 (m, 4H), 2,29 – 2,16 (m, 2H), 1,83 – 1,24 (m, 12H), 1,15 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,05 – 0,82 (m, 4H), 0,74 – 0,63 (m, 1H), 0,53 – 0,42 (m, 1H).

Ví dụ **25**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2S)-2-(2,2-difloetyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-14-metoxy-9-metyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Bước 1. Điều chế ví dụ **25**: Thêm DIPEA (60 µL, 0,34 mmol) vào huyền phù chứa axit **18-7** (30,3 mg, 0,0532 mmol) và chất trung gian **A8** (28,3 mg, 0,0887 mmol) trong MeCN (0,5 mL). Thêm HATU (32,4 mg, 0,0852 mmol) vào dung dịch thu được. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ và pha loãng bằng EtOAc (30 mL), dung dịch nước HCl 0,2M (20 mL), và nước muối (10 mL). Tách các pha và chiết pha nước bằng EtOAc (30 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc tạo ra phần cặn thô được hòa tan trong CH_2Cl_2 và hấp phụ trên 2 g silica gel. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (15% đến 55% axeton trong hexan) tạo ra phần cặn được làm khô lạnh từ nước và MeCN tạo ra ví dụ **25** ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng (33,9 mg). Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,66 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{55}F_2N_6O_9S$: 833,4; được tìm thấy theo thực tế: 833,4. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,62 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,04 – 5,66 (m, 1H), 5,54 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,50 – 4,38 (m, 3H), 4,11 (dd, *J* = 11,8, 4,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82 – 3,71 (m, 1H), 2,98 – 2,68 (m, 4H), 2,27 – 2,11 (m, 2H), 1,96 – 1,41 (m, 12H), 1,32 (dd, *J* = 9,6, 5,4 Hz, 1H), 1,15 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,10 (s, 9H), 1,05 – 0,64 (m, 6H), 0,51 – 0,42 (m, 1H).

Ví dụ **26**. Điều chế (1R,4S,4aR,8S,11S,12S,13R,25aR)-8-tert-butyl-N-[(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-17-metoxy-12-metyl-6,9-dioxo-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-hexadecahydro-1H,11H-1,4:10,13-dimetanoquinoxalino[2,3-k][1,10,3,6]benzodioxadiazaxyclononadecin-11-carboxamit.



Bước 1. Điều chế **26-2**: Thêm HCl 4M trong dioxan (1,8 mL, 7,2 mmol) vào dung dịch chứa **26-1** (311 mg, 0,710 mmol; được điều chế tương tự **18-1** của ví dụ 18 thay thế chất trung gian **B2** cho chất trung gian **B1** ở bước 1) trong dioxan (1,8 mL). Khuấy phản ứng trong 15,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó cô đặc trong áp suất giảm tạo ra **26-2** ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{16}H_{19}ClN_3O_4$: 352,1; được tìm thấy theo thực tế: 352,2.

Các bước 2 và 3. Điều chế hỗn hợp đồng phân không đối quang **26-3** và **26-4**: Hòa tan amin hydroclorua **26-2** (0,710 mmol) cùng với hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 gồm hỗn hợp chất trung gian **D9** và **D10** (266 mg, 0,788 mmol) và DIPEA (600 µL, 3,4 mmol) trong DMF (4,5 mL). Thêm HATU (360 mg, 0,95 mmol) vào trong một phần. Khuấy phản ứng 1,75 giờ ở nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (20 mL), nước (10 mL) và EtOAc (30 mL). Tách các pha và rửa pha hữu cơ hai lần bằng hỗn hợp nước (30 mL) và nước muối (5 mL). Sấy pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến phần cặn thô mà được tinh chế bằng sắc ký silica gel (10% đến 30% EtOAc trong hexan) tạo ra phần cặn không màu (380 mg; LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{48}ClN_4O_7$: 671,3; được tìm thấy theo thực tế: 671,6). Hỗn hợp không đồng nhất được khuấy chứa phần cặn này, $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (35 mg, 0,043 mmol) và kali vinyltrifloborat (156 mg, 1,16 mmol) trong EtOH (7 mL) được phun agon trong vài phút. Thêm trietylamin (170 µL, 1,2 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp đến 70°C trong 55 phút. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, pha loãng bằng EtOAc (40 mL), và rửa bằng nước (30 mL). Sấy các phần hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc tạo ra phần cặn mà được tinh chế bằng sắc ký silica gel (15% đến 30% EtOAc trong hexan) tạo ra hỗn hợp đồng phân không đối quang **26-3** và **26-4** ở dạng phần cặn màu vàng (277 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{51}N_4O_7$: 663,4; được tìm thấy theo thực tế: 663,3.

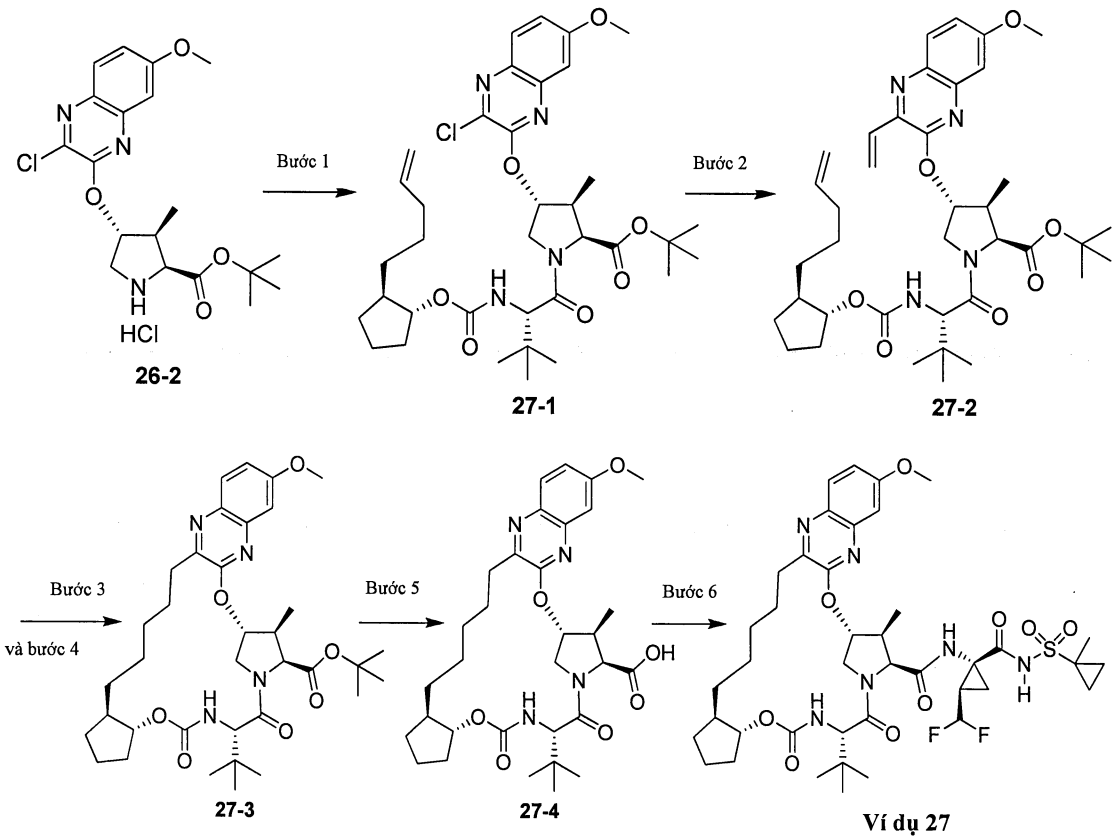
Bước 4. Điều chế **26-5**: Hòa tan hỗn hợp đồng phân không đối quang **26-3** và **26-4** (277 mg, 0,419 mmol) trong DCE (140 mL) và dung dịch được phun Ar trong 15 phút. Thêm chất xúc tác Zhan 1B (37 mg, 0,050 mmol, Strem) vào và khuấy dung dịch thu được ở 85°C trong Ar trong 1,5 giờ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng sắc ký silica gel (20% đến 50% EtOAc trong hexan) tạo ra **26-5** ở dạng phần cặn vô định hình (105 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{47}N_4O_7$: 635,3; được tìm thấy theo thực tế: 635,3.

Các bước 5 và 6. Điều chế **26-6**: Thêm Pd/C (10% trọng lượng Pd, 43 mg) vào dung dịch chứa **26-5** (105 mg, 0,165 mmol) trong EtOAc:EtOH có tỷ lệ 1:1 (4 mL).

Làm sạch bình phản ứng hai lần bằng H_2 và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 atm H_2 trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng Xelit và cô đặc tạo ra phần cặn thô (106 mg; LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{49}N_4O_7$: 637,4; được tìm thấy theo thực tế: 637,3). Sau đó hòa tan phần cặn này trong THF (0,8 mL). Thêm MeOH (0,4 mL), nước (0,4 mL) và LiOH•H_2O (67 mg, 1,6 mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở 45°C trong 14,5 giờ. Ngừng nhỏ giọt phản ứng bằng dung dịch nước HCl 1N (1,3 mL) và pha loãng bằng CH_2Cl_2 (30 mL) và dung dịch nước HCl 1N (20 mL). Tách các pha, và chiết pha nước bằng CH_2Cl_2 (30 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc tạo ra **26-6** ở dạng phần cặn (93,8 mg) được sử dụng trực tiếp ở bước 7. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{34}H_{47}N_4O_7$: 623,3; được tìm thấy theo thực tế: 623,3.

Bước 7. Điều chế ví dụ **26**: Thêm DIPEA (120 µL, 0,69 mmol) vào huyền phù chứa axit **26-6** (93,8 mg, 0,151 mmol) và chất trung gian **A9** (58 mg, 0,20 mmol) trong MeCN. Thêm HATU (73,5 mg, 0,193 mmol) vào dung dịch thu được. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 100 phút và thêm tiếp một phần chất trung gian **A9** (6 mg, 0,02 mmol). Sau 30 phút nữa, thêm tiếp chất trung gian **A9** (9 mg, 0,03 mmol), HATU (9 mg, 0,02 mmol) và DIPEA (10 µL, 0,06 mmol) vào. Khuấy phản ứng trong 50 phút nữa và pha loãng bằng EtOAc (25 mL), dung dịch nước HCl 0,2M (20 mL) và nước muối (10 mL). Tách các pha và chiết pha nước bằng EtOAc (25 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc tạo ra phần cặn thô. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (25% đến 40% axeton trong hexan) tạo ra phần cặn vô định hình được làm khô lạnh từ nước và MeCN tạo ra ví dụ **26** ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng (113 mg). Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,19 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{42}H_{57}F_2N_6O_9S$: 859,4; được tìm thấy theo thực tế: 859,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,02 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,21 – 7,15 (m, 2H), 7,07 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,13 – 5,79 (m, 1H), 5,63 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,50 – 5,45 (m, 1H), 4,51 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,18 – 4,12 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,02 – 2,77 (m, 3H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,18 – 0,90 (m, 36H).

Ví dụ **27**. Điều chế (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-16-metoxy-11-metyl-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahydro-10H-9,12-metanoxyclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-10-carboxamit.



Bước 1. Điều chế **27-1**: Xử lý amin hydroclorua **26-2** (217 mg, 0,504 mmol) bằng BEP (207 mg, 0,756 mmol), chất trung gian **D5** (283 mg, 0,909 mmol), EtOAc (9 mL), NMP (1 mL) và DIPEA (0,44 mL, 2,5 mmol), sau đó gia nhiệt đến 50°C. Sau 1,5 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Rửa liên tục dung dịch hữu cơ bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và nước muối, sau đó sấy bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (9% đến 40%

EtOAc/Hex) tạo ra amit **27-1** (235 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{52}ClN_4O_7$: 687,35; được tìm thấy theo thực tế: 688,13.

Bước 2. Điều chế **27-2**: Xử lý amit **27-1** (235 mg, 0,342 mmol) bằng kali vinyltrifloborat (69 mg, 0,513 mmol), Pd(dppf)Cl_2•DCM (28 mg, 0,0342 mmol), EtOH (3,4 mL) và TEA (0,072 mL, 0,513 mmol), sau đó gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 50 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng H_2O và nước muối. Sấy các phần hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (9% đến 40% EtOAc/Hex) tạo ra vinyl quinoxalin **27-2** (219 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{38}H_{55}N_4O_7$: 679,41; được tìm thấy theo thực tế: 679,49.

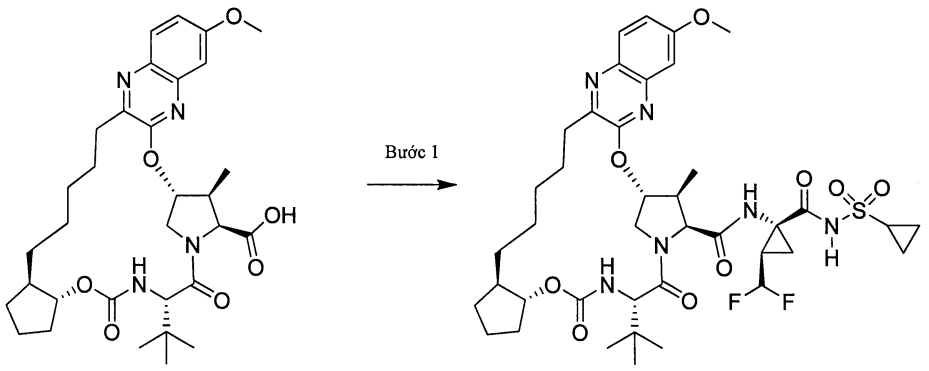
Các bước 3 và 4. Điều chế **27-3**: Tạo huyền phù vinyl quinoxalin **27-2** (219 mg, 0,323 mmol) trong DCE (65 mL) và xử lý bằng chất xúc tác Zhan 1B (41 mg, 0,065 mmol, Strem). Khử oxy huyền phù bằng cách tạo bọt N_2 trong 17 phút, sau đó gia nhiệt đến hồi lưu trong 90 phút. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (15% đến 50% EtOAc/Hex) tạo ra vòng lớn mong muốn (165 mg; LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{51}N_4O_7$: 651,38; được tìm thấy theo thực tế: 651,40). Hòa tan sản phẩm vòng lớn của bước 3 trong EtOH (10 mL) và EtOAc (2 mL) và xử lý bằng 10% trọng lượng Pd/C (95 mg). Hydro trong bình cầu được tạo bọt thông qua huyền phù trong 1 phút và khuấy hỗn hợp trong H_2 (1 atm) trong 1,5 giờ nữa. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit và cô đặc trong áp suất giảm tạo ra vòng lớn mong muốn **27-3** được tiếp tục dùng mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{53}N_4O_7$: 653,39; được tìm thấy theo thực tế: 653,32.

Bước 5. Điều chế **27-4**: Hòa tan sản phẩm thô của bước 4 trong DCM và xử lý bằng TMSOTf (0,23 mL, 1,3 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ 15 phút, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm. Hòa tan lại phần cặn trong DCM và thêm bằng pipet vào phễu tách chứa dung dịch nước NaOH 1M. Khuấy hỗn hợp trong 1 phút, sau đó axit hóa đến độ pH 1~2 bằng 10% dung dịch nước HCl. Chiết lớp chứa nước ba lần bằng DCM và sấy phần hữu cơ gom được bằng $MgSO_4$, lọc và

cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silica gel tạo ra axit carboxylic **27-4** (119 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{32}H_{45}N_4O_7$: 597,33; được tìm thấy theo thực tế: 597,40.

Bước 6. Điều chế ví dụ **27**: Xử lý axit carboxylic **27-4** (105 mg, 0,177 mmol) và chất trung gian **A10** (65 mg, 0,212 mmol) bằng TBTU (68 mg, 0,212 mmol), DMAP (26 mg, 0,212 mmol), DCM (1,8 mL) và DIPEA (0,31 mL, 1,8 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó thêm nhiều amin **A10** (40 mg, 0,131 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu. Sau 1,25 giờ nữa, cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC tạo ra ví dụ **27** (80 mg) có độ tinh khiết khoảng 90% ở dạng muối TFA. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,06 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{57}F_2N_6O_9S$: 847,39; được tìm thấy theo thực tế: 847,69. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,23 (s, 1H), 7,87 – 7,72 (m, 1H), 7,31 – 7,14 (m, 2H), 5,84 (td, *J* = 55,6, 6,5 Hz, 1H), 5,58 (d, *J* = 22,6 Hz, 1H), 4,94 – 4,81 (m, 1H), 4,37 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 4,29 – 4,10 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,01 (ddd, *J* = 15,1, 9,9, 5,3 Hz, 1H), 2,84 (p, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,75 (ddd, *J* = 13,3, 10,2, 6,0 Hz, 1H), 2,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 1,97 – 1,74 (m, 4H), 1,73 – 1,55 (m, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,48 – 1,21 (m, 8H), 1,19 – 1,02 (m, 14H), 0,99 – 0,80 (m, 2H).

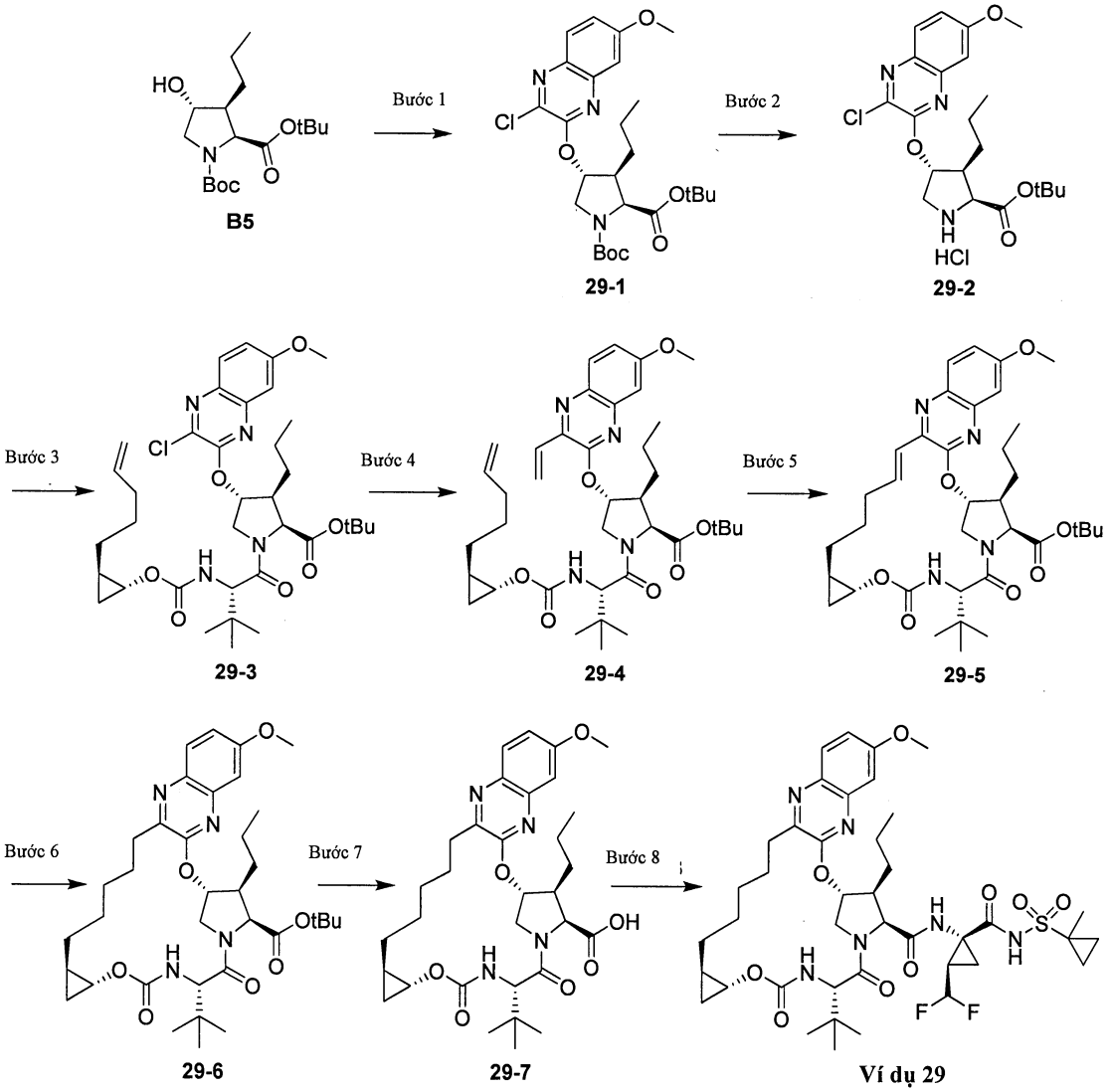
Ví dụ **28**. Điều chế (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-tert-butyl-N-[(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-16-metoxy-11-metyl-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahydro-10H-9,12-metanoxyclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-10-carboxamit.



27-4 Ví dụ 28

Bước 1. Xử lý axit carboxylic **27-4** (20 mg, 0,034 mmol) và chất trung gian **A9** (35 mg, 0,12 mmol) bằng TBTU (22 mg, 0,067 mmol), DMAP (8 mg, 0,07 mmol), DCM (1 mL) và DIPEA (0,117 mL, 0,674 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, sau đó cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC tạo ra ví dụ **28** (22 mg) có độ tinh khiết khoảng 90% ở dạng muối TFA. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,90 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{55}F_2N_6O_9S$: 833,37; được tìm thấy theo thực tế: 833,61. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,23 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34 – 7,10 (m, 2H), 5,86 (td, *J* = 55,8, 6,5 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,54 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 4,28 – 4,07 (m, 2H), 3,95 (d, *J* = 17,8 Hz, 3H), 3,08 – 2,91 (m, 2H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,73 (ddd, *J* = 13,3, 10,3, 6,0 Hz, 1H), 2,04 (s, 2H), 1,97 – 1,74 (m, 4H), 1,64 (ddd, *J* = 18,7, 11,6, 4,0 Hz, 4H), 1,49 – 1,19 (m, 11H), 1,18 – 0,94 (m, 14H), 0,94 – 0,80 (m, 1H).

Ví dụ **29**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-14-metoxy-3,6-dioxo-9-propyl-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Bước 1. Điều chế **29-1**: Thêm xeri carbonat (280 mg, 9,18 mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian **B5** (188 mg, 0,57 mmol) và chất trung gian **E1** (233 mg, 0,86 mmol) trong MeCN (2,85 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 19 giờ, hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc qua miếng Xelit và cô đặc phần lọc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra quinoxalin được thế **29-1** (240 mg) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{37}ClN_3O_6$: 522,2; được tìm thấy theo thực tế: 522,3.

Bước 2. Điều chế **29-2**: Thêm axit clohydric 4M trong dioxan (4 mL, 1 mmol) vào dung dịch **29-1** (240 mg, 0,46 mmol) trong dioxan (1 mL) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 15 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không tạo ra amin hydroclorua **29-2** (200 mg) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{29}ClN_3O_4$: 422,2; được tìm thấy theo thực tế: 422,2.

Bước 3. Điều chế **29-3**: Thêm HATU (192 mg, 0,51 mmol) tiếp đó là DIPEA (400 µL, 2,30 mmol) vào dung dịch chứa **29-2** (200 mg, 0,46 mmol) và chất trung gian **D1** (170 mg, 0,51 mmol) trong MeCN (2,3 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong và khí quyển agon. Sau 1,5 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, và tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra amit **29-3** (67 mg) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{52}ClN_4O_7$: 687,3; được tìm thấy theo thực tế: 687,5.

Bước 4. Điều chế **29-4**: Thêm $PdCl_2$(dppf) (8 mg, 9,8 µmol) vào dung dịch chứa **29-3** (67 mg, 98 µmol), TEA (20 µL, 150 µmol) và kali vinyltrifloborat (19,7 mg, 150 µmol) trong EtOH (500 µL). Khử oxy hỗn hợp phản ứng bằng agon trong 10 phút và gia nhiệt đến 78°C. Sau 40 phút, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra vinyl quinoxalin **29-4** (40,2 mg) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{38}H_{55}N_4O_7$: 679,4; được tìm thấy theo thực tế: 679,6.

Bước 5. Điều chế **29-5**: Thêm chất xúc tác Zhan 1B (4 mg, 6 µmol, Strem) vào dung dịch chứa **29-4** (40 mg, 59 µmol) trong DCE (11,8 mL) và khử khí hỗn hợp phản ứng trong 10 phút bằng agon. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100°C. Sau 1 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra **29-5** vòng lớn (31 mg) ở dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{51}N_4O_7$: 651,4; được tìm thấy theo thực tế: 651,5.

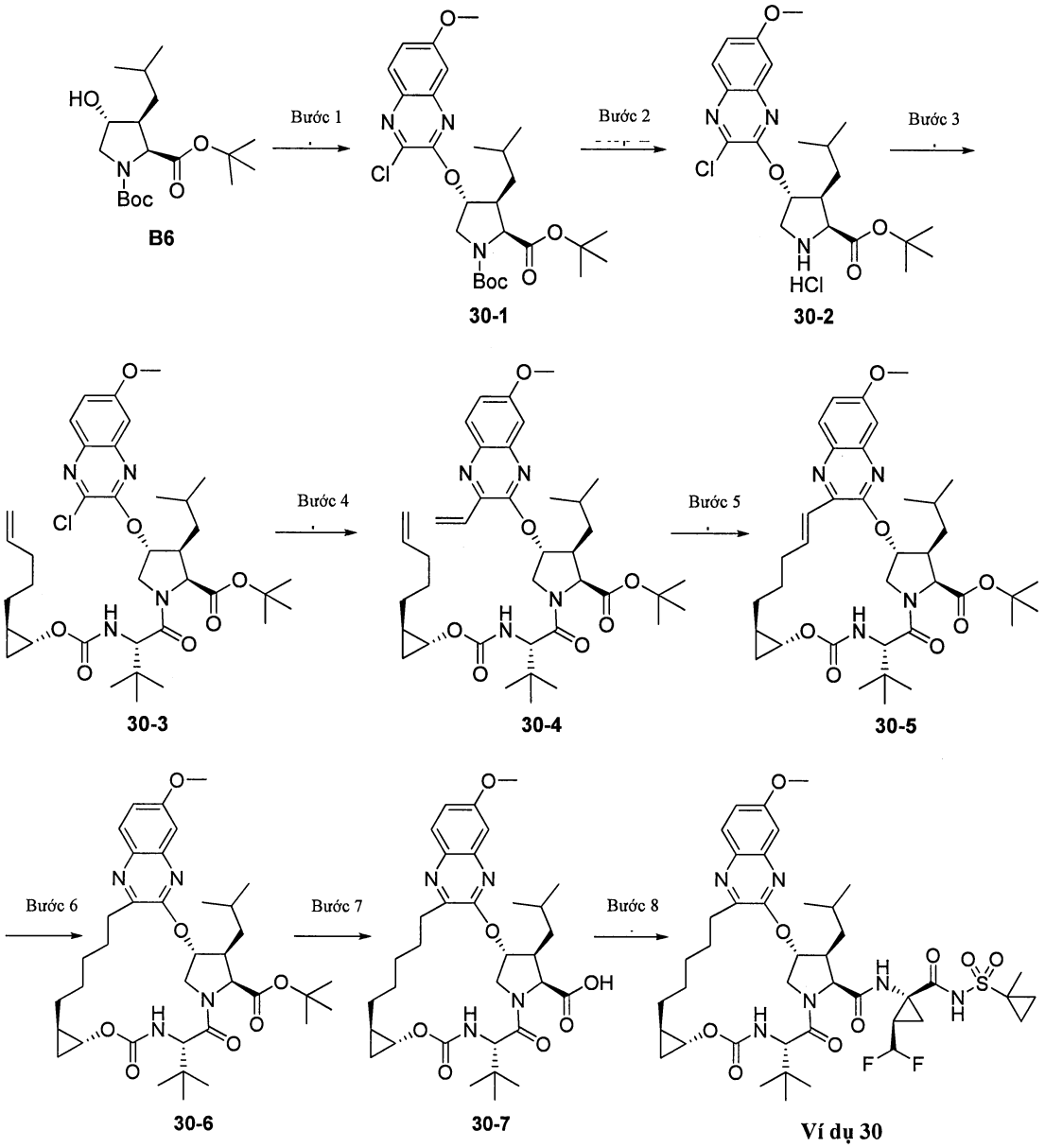
Bước 6. Điều chế **29-6**: Thêm Pd/C (10% trọng lượng, 5 mg, 5 μmol) vào dung dịch chứa **29-5** vòng lớn (31 mg, 47 μmol) trong etanol (500 μL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Rút khí khỏi bình phản ứng và làm đầy lại bằng 1 atm khí hydro (3 lần) và khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (10 mL) và lọc qua miếng Xelit bằng nước rửa etyl axetat (3 × 5 mL). Cô đặc phần lọc trong chân không tạo ra **29-6** vòng lớn (31 mg), được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{53}N_4O_7$: 653,4; được tìm thấy theo thực tế: 653,5.

Bước 7. Điều chế **29-7**: Thêm TMSOTf (44 μL, 0,25 mmol) vào dung dịch chứa **29-6** (31 mg, 47 μmol) trong DCM (0,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 25 phút, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và sấy đẳng phí từ toluen (2 × 2 mL) tạo ra axit carboxylic **29-7** (35 mg) ở dạng dầu màu vàng, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{32}H_{45}N_4O_7$: 597,3; được tìm thấy theo thực tế: 597,4.

Bước 8. Điều chế ví dụ **29**: Thêm HATU (28 mg, 74 μmol) tiếp đó là DIPEA (43 μL, 250 μmol) vào dung dịch chứa **29-7** (35 mg, 49 μmol) và chất trung gian **A10** (22 mg, 74 μmol) trong MeCN (245 μL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 3 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, tinh chế bằng HPCL điều chế (cột Gemini 5u C18 110Å, 5–100% MeCN/H_2O, 0,1% chất biến đổi axit trifloaxetic) và làm khô lạnh tạo ra ví dụ **29** (22,3 mg) ở dạng muối TFA bột màu trắng. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,81 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{56}F_2N_6O_9S$: 847,4; được tìm thấy theo thực tế: 847,5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,83 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,97 (td, J_{H-F} = 55 Hz, J = 7,2 Hz, 1H), 5,84 (br s, 1H), 5,41 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,66 – 4,34 (m, 3H), 4,13 (app d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,78 – 3,71 (m, 1H), 3,09 – 2,65 (m, 5H),

2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,87 – 1,34 (m, 8H), 1,52 (s, 3H), 1,12 (s, 9H), 1,08 – 0,84 (m, 10H), 0,76 – 0,62 (m, 1H), 0,50 (dd, J = 12,6, 6,6 Hz, 1H).

Ví dụ **30**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-14-metoxy-9-(2-metylpropyl)-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Bước 1. Điều chế **30-1**: Khuấy hỗn hợp chứa chất trung gian **B6** (139 mg, 0,405 mmol), chất trung gian **E1** (170 mg, 0,625 mmol), và xeri carbonat (203 mg, 0,623 mmol) trong 3,3 mL axetonitril ở nhiệt độ trong phòng trong agon qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit, rửa bằng etyl axetat, và cô đặc phần lọc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–30% etyl axetat trong hexan) tạo ra **30-1** (170 mg) ở dạng màng trong suốt. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{27}H_{39}ClN_3O_6$: 536,24; được tìm thấy theo thực tế: 536,31.

Bước 2. Điều chế **30-2**: Thêm dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4,0M, 0,16 mL, 0,64 mmol) vào dung dịch chứa **30-1** (168 mg, 0,314 mmol) trong 3,3 mL dioxan ở nhiệt độ trong phòng. Sau ba mươi phút, thêm 4 đương lượng HCl vào và khuấy hỗn hợp qua đêm. Sau đó, thêm tiếp 25 đương lượng HCl vào. Sau ba mươi phút, thêm tiếp 19 đương lượng HCl vào. Sau một giờ, thêm tiếp 29 đương lượng HCl vào. Sau ba mươi phút, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm tạo ra **30-2** (148 mg, độ tinh khiết 85%), được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{31}ClN_3O_4$: 436,19; được tìm thấy theo thực tế: 436,25.

Bước 3. Điều chế **30-3**: Thêm HATU (144 mg, 0,379 mmol, Oakwood) và DIPEA (0,28 mL, 1,58 mmol) vào hỗn hợp chứa **30-2** (148 mg, 0,315 mmol) và chất trung gian **D1** (99 mg, 0,348 mmol) trong 3,5 mL DMF trong agon. Sau khi khuấy qua đêm, rót hỗn hợp phản ứng vào nước và chiết bằng etyl axetat (3 lần). Rửa phần hữu cơ gom được bằng nước và nước muối, sấy ($MgSO_4$), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–50% etyl axetat trong hexan) tạo ra **30-3** (136 mg) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{54}ClN_4O_7$: 701,36; được tìm thấy theo thực tế: 701,47.

Bước 4. Điều chế **30-4**: Thêm $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (35 mg, 0,043 mmol) vào hỗn hợp khử khí chứa **30-3** (135 mg, 0,193 mmol), kali vinyltrifloborat (41 mg, 0,306

mmol), và trietylamin (0,040 mL, 0,289 mmol) trong 2,1 mL etanol ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 78°C trong agon trong 45 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp phản ứng vào nước và chiết bằng etyl axetat (ba lần). Rửa phần hữu cơ gom được bằng nước và nước muối, sấy ($MgSO_4$), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm tạo ra **30-4** (133 mg), được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{57}N_4O_7$: 693,41; được tìm thấy theo thực tế: 693,48.

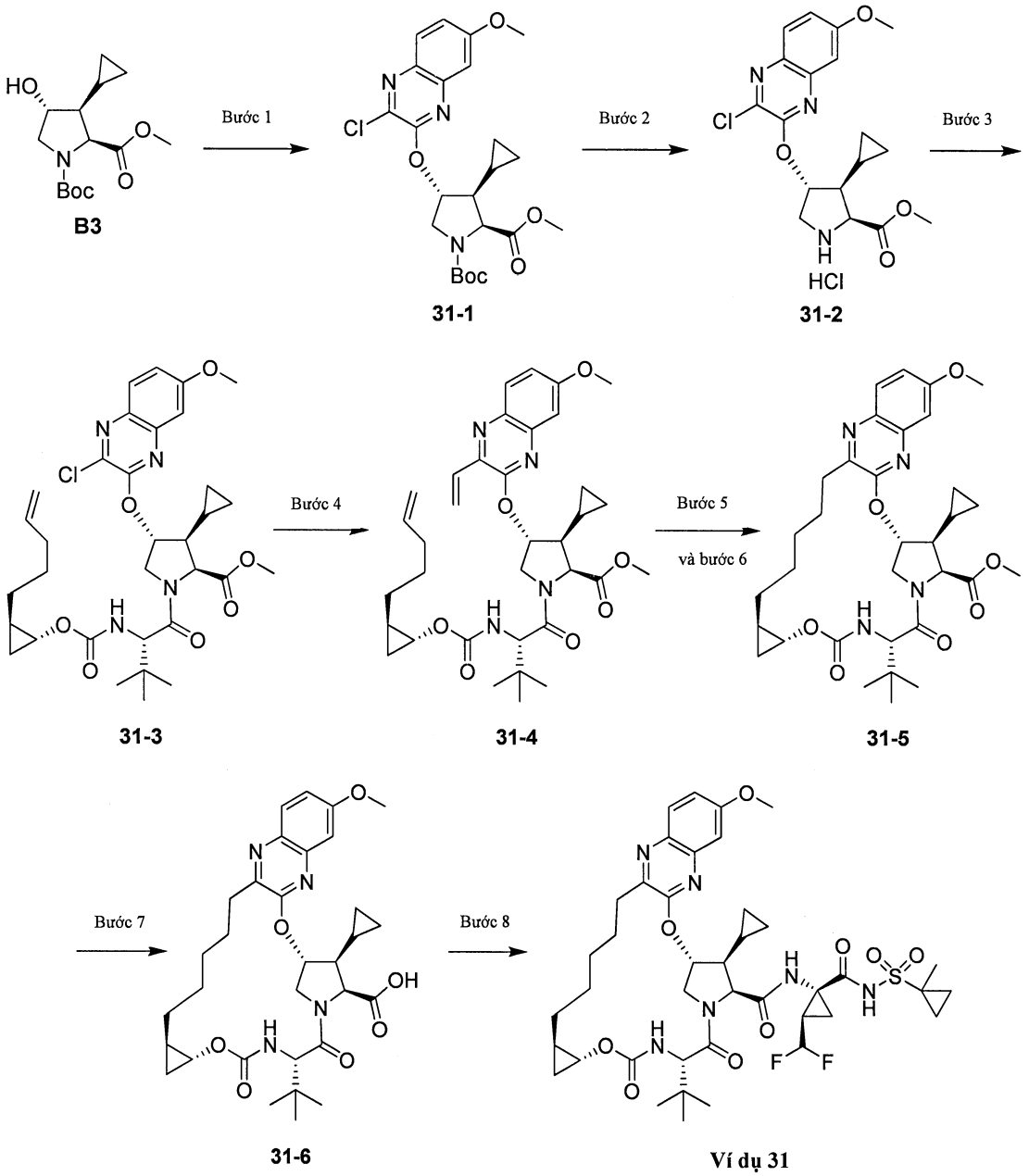
Bước 5. Điều chế **30-5**: Khử oxy hỗn hợp chứa **30-4** (133 mg, 0,192 mmol) và chất xúc tác Zhan 1B (16 mg, 0,022 mmol, Strem) trong 38 mL DCE trong agon trong 25 phút. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp ở 95°C trong 50 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–50% etyl axetat trong hexan) tạo ra **30-5** (70 mg) ở dạng màng màu vàng nhạt. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{53}N_4O_7$: 665,38; được tìm thấy theo thực tế: 665,50.

Bước 6. Điều chế **30-6**: Thêm paladi trên cacbon (10% trọng lượng Pd, 22 mg, 0,0208 mmol) vào dung dịch chứa **30-5** (69 mg, 0,104 mmol) trong 3 mL etanol. Sau đó, khuấy hỗn hợp trong khí quyển hydro trong 1 giờ và sau đó lọc qua Xelit, rửa bằng etyl axetat. Cô đặc phần lọc trong áp suất giảm tạo ra **30-6** (64 mg) ở dạng màng chất rắn màu nâu vàng nhạt, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{55}N_4O_7$: 667,40; được tìm thấy theo thực tế: 667,43.

Bước 7. Điều chế **30-7**: Thêm nhỏ giọt TMSOTf (0,050 mL, 0,274 mmol) vào dung dịch chứa **30-6** (30 mg, 0,045 mmol) trong 1,2 mL diclometan trong agon ở nhiệt độ trong phòng. Sau 45 phút, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm. Đưa màng thu được vào trong 5 mL toluen và cô đặc trong áp suất giảm. Lặp lại bước xử lý này lần thứ hai tạo ra **30-7** (27 mg), được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{33}H_{47}N_4O_7$: 611,34; được tìm thấy theo thực tế: 611,41.

Bước 8. Điều chế ví dụ **30**: Thêm HATU (28 mg, 0,074 mmol, Oakwood) và DIPEA (0,050 mL, 0,281 mmol) vào hỗn hợp chứa **30-7** (27 mg, 0,045 mmol) và chất trung gian **A10** (22 mg, 0,072 mmol) trong 2,2 mL axetonitril trong agon. Sau khi khuấy qua đêm, rót hỗn hợp phản ứng vào nước và chiết bằng etyl axetat (3 lần). Rửa phần hữu cơ gom được bằng nước và nước muối, sấy ($MgSO_4$), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–50% etyl axetat trong hexan) và HPLC điều chế pha đảo (15–100% axetonitril trong nước, với 0,1% đệm axit trifloaxetic) tạo ra muối axit trifloaxetic của ví dụ **30** (18 mg) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt, sau khi khô lạnh. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,96 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{42}H_{59}F_2N_6O_9S$: 861,40; được tìm thấy theo thực tế: 861,30. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,17 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,81 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 7,6 Hz, 1H); 5,77 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,16 (dd, J = 11,8, 4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,79–3,71 (m, 1H), 2,98–2,90 (m, 1H), 2,84 (dd, J = 12,6, 4,8 Hz, 1H), 2,79–2,72 (m, 1H), 2,06–1,91 (m, 3H), 1,77 (m, 3H), 1,64–1,44 (m, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,44–1,32 (m, 3H), 1,15–1,07 (m, 1H), 1,10 (s, 9H), 1,06–0,96 (m, 3H), 1,04–1,01 (m, 6H), 0,93–0,89 (m, 2H), 0,79–0,68 (m, 1H), 0,52–0,47 (m, 1H).

Ví dụ **31**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-9-xyclopropyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Bước 1. Điều chế **31-1**: Xử lý mẫu không tinh khiết chứa chất trung gian **B3** bằng chất trung gian **E1** (217 mg, 0,797 mmol), MeCN (5,7 mL) và CS_2CO_3 (371 mg, 1,14 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (20% đến 40% EtOAc/Hex) tạo ra quinoxalin **31-1** (143 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): [M-Boc+2H]$^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{21}ClN_3O_4$: 378,12; được tìm thấy theo thực tế: 378,59.

Bước 2. Điều chế **31-2**: Hòa tan quinoxalin **31-1** (143 mg, 0,299 mmol) trong DCM (10 mL) và xử lý bằng HCl (4,0M trong dioxan, 5 mL, 20,0 mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô đặc hỗn hợp phản ứng và tiếp tục dùng **31-2** thô mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3. Điều chế **31-3**: Xử lý amin hydroclorua **31-2** thô bằng BEP (115 mg, 0,419 mmol), chất trung gian **D1** (120 mg, 0,423 mmol), EtOAc (9 mL), NMP (1 mL) và DIPEA (0,37 mL, 2,1 mmol), sau đó gia nhiệt đến 50°C. Sau 1,5 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng Et_2O. Rửa liên tục dung dịch hữu cơ bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và nước muối, sau đó sấy bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (15% đến 30% EtOAc/Hex) tạo ra amit **31-3** (166 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{33}H_{44}ClN_4O_7$: 643,29; được tìm thấy theo thực tế: 643,48.

Bước 4. Điều chế **31-4**: Xử lý amit **31-3** (166 mg, 0,258 mmol) bằng kali vinyltrifloborat (52 mg, 0,387 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$•DCM (21 mg, 0,0258 mmol), EtOH (2,6 mL) và TEA (0,054 mL), sau đó gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 50 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng H_2O và nước muối. Sấy các phần hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (15% đến 40% EtOAc/Hex) tạo ra vinyl quinoxalin **31-4** (145 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{47}N_4O_7$: 635,34; được tìm thấy theo thực tế: 635,58.

Các bước 5 và 6. Điều chế **31-5**: Tạo huyền phù vinyl quinoxalin **31-4** (145 mg, 0,228 mmol) trong DCE (46 mL) và xử lý bằng chất xúc tác Zhan 1B (33 mg, 0,0456 mmol, Strem). Khử oxy huyền phù bằng cách tạo bọt N_2 trong 22 phút, sau đó gia nhiệt đến hồi lưu trong 50 phút. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (25% đến 35% EtOAc/Hex) tạo ra vòng lớn mong muốn (54 mg; LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{33}H_{43}N_4O_7$: 607,31; được tìm thấy theo thực tế: 607,67). Hòa tan sản phẩm vòng lớn của bước 5 trong EtOH (10 mL) và xử lý bằng 10% Pd/C (45 mg). Hydro trong bình cầu được tạo bột thông qua huyền phù trong 1 phút và tiếp

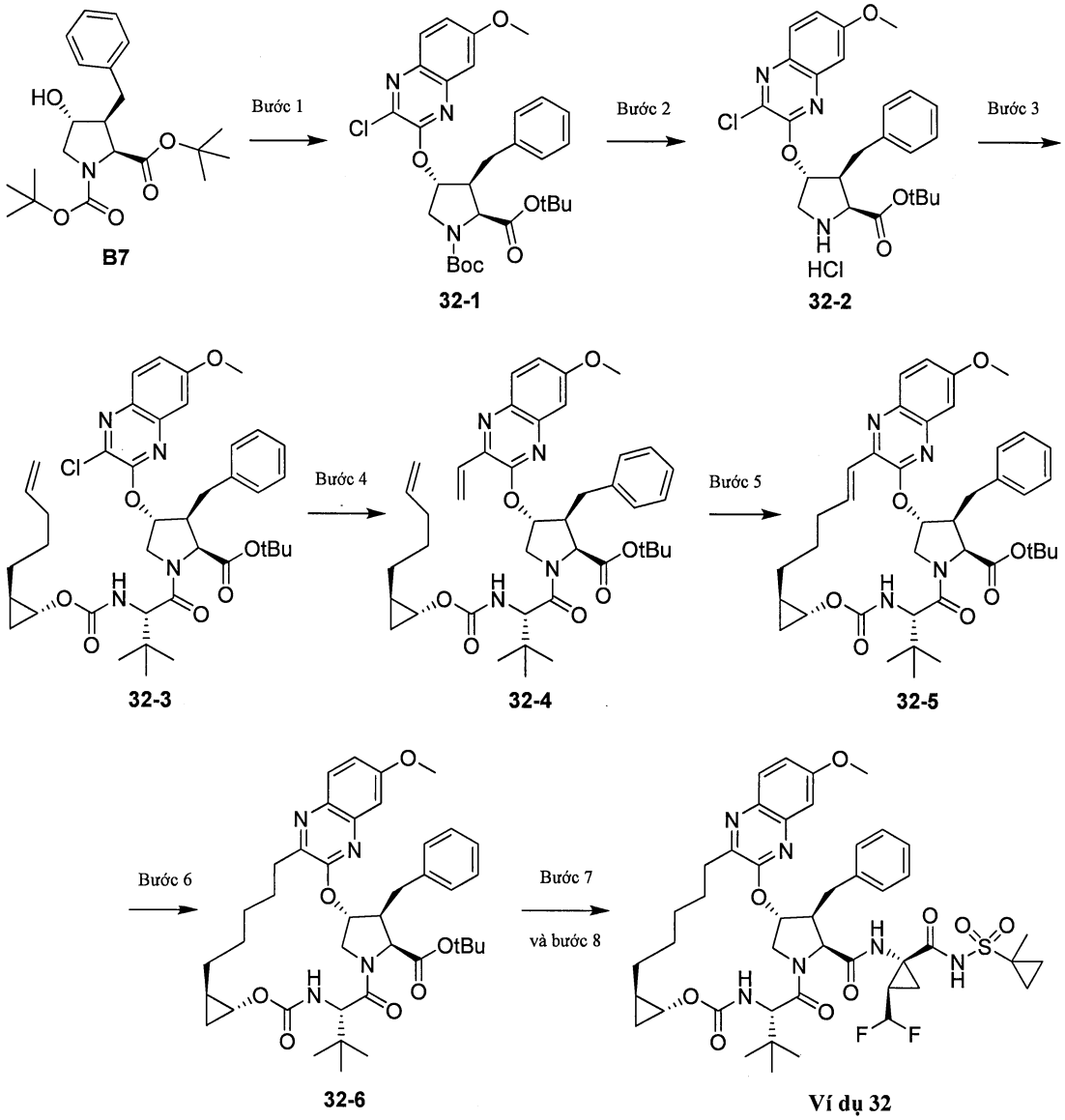
tục hydro hóa (1 atm) trong 1,5 giờ nữa. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit và cô đặc trong áp suất giảm tạo ra **31-5** vòng lớn mong muốn được tiếp tục dùng mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{33}H_{45}N_4O_7$: 609,33; được tìm thấy theo thực tế: 609,95.

Bước 7. Điều chế **31-6**: Hòa tan sản phẩm thô **31-5** trong THF và xử lý bằng LiOH (1,0M trong H_2O, 5 mL, 5 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong 20 giờ. Sau đó, rót hỗn hợp vào H_2O và axit hóa đến độ pH ~1–2 bằng 10% HCl. Chiết lớp chứa nước ba lần bằng DCM. Sấy phần hữu cơ gom được bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silica gel (80% đến 100% EtOAc/Hex) tạo ra axit carboxylic **31-6** (24 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{32}H_{43}N_4O_7$: 595,31; được tìm thấy theo thực tế: 595,12.

Bước 8. Điều chế ví dụ **31**: Xử lý axit carboxylic **31-6** (24 mg, 0,040 mmol) và chất trung gian **A10** (25 mg, 0,081 mmol) bằng TBTU (23 mg, 0,081 mmol), DMAP (10 mg, 0,081 mmol), DCM (2 mL) và DIPEA (0,070 mL, 0,40 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ sau đó cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC tạo ra ví dụ **31** (13 mg, 34%) có độ tinh khiết khoảng 90% ở dạng muối TFA. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,92 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{55}F_2N_6O_9S$: 845,37; được tìm thấy theo thực tế: 845,67. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,05 – 5,65 (m, 2H), 4,55 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 4,27 (dd, J = 12,0, 3,7 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (dd, J = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 2,99 – 2,86 (m, 1H), 2,80 (td, J = 13,2, 4,1 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 28,8 Hz, 2H), 1,92 – 1,67 (m, 4H), 1,65 – 1,41 (m, 10H), 1,33 (d, J = 27,7 Hz, 3H), 1,20 – 1,06 (m, 9H), 1,04 – 0,84 (m, 6H), 0,82 – 0,62 (m, 3H), 0,61 – 0,41 (m, 2H), 0,06 (dd, J = 9,2, 4,9 Hz, 1H).

Ví dụ **32**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-9-benzyl-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-

14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Bước 1. Điều chế **32-1**: Thêm xeri carbonat (390 mg, 1,00 mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian **B7** (390 mg, 1,00 mmol) và chất trung gian **E1** (272 mg, 1,00 mmol) trong MeCN (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 24 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (50 mL). Rửa hỗn hợp thu được

bằng dung dịch natri bicarbonat chứa nước bão hòa (50 mL) và nước muối (50 mL), sấy bằng natri sulfat khan, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra quinoxalin **32-1** (550 mg) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{30}H_{37}ClN_3O_6$: 570,2; được tìm thấy theo thực tế: 570,2.

Bước 2. Điều chế **32-2**: Thêm axit clohydric 4M trong dioxan (2 mL, 1 mmol) vào dung dịch chứa **32-1** (549 mg, 0,96 mmol) trong dioxan (2 mL) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 24 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không tạo ra amin hydroclorua **32-2** (461 mg) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{29}ClN_3O_4$: 470,2; được tìm thấy theo thực tế: 470,2.

Bước 3. Điều chế **32-3**: Thêm HATU (418 mg, 1,10 mmol) tiếp đó là DIPEA (869 µL, 5,00 mmol) vào dung dịch chứa **32-2** (461 mg, 0,96 mmol) và chất trung gian **D1** (369 mg, 1,10 mmol) trong MeCN (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 24 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, và tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra **32-3** (202,6 mg) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{52}ClN_4O_7$: 735,3; được tìm thấy theo thực tế: 735,4.

Bước 4. Điều chế **32-4**: Thêm $PdCl_2$(dppf) (22,5 mg, 27,6 µmol) vào dung dịch chứa **32-3** (202 mg, 276 µmol), TEA (56 µL, 414 µmol) và kali vinyltrifloborat (56 mg, 414 µmol) trong EtOH (2,76 mL). Khử khí hỗn hợp phản ứng bằng agon trong 10 phút và gia nhiệt đến 78°C. Sau 1 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra **32-4** (163 mg) ở dạng dầu màu vàng. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{42}H_{55}N_4O_7$: 727,4; được tìm thấy theo thực tế: 727,5.

Bước 5. Điều chế **32-5**: Thêm chất xúc tác Zhan 1B (16 mg, 22 µmol, Strem) vào dung dịch chứa **32-4** (163 mg, 220 µmol) trong DCE (44 mL) và khử khí hỗn hợp

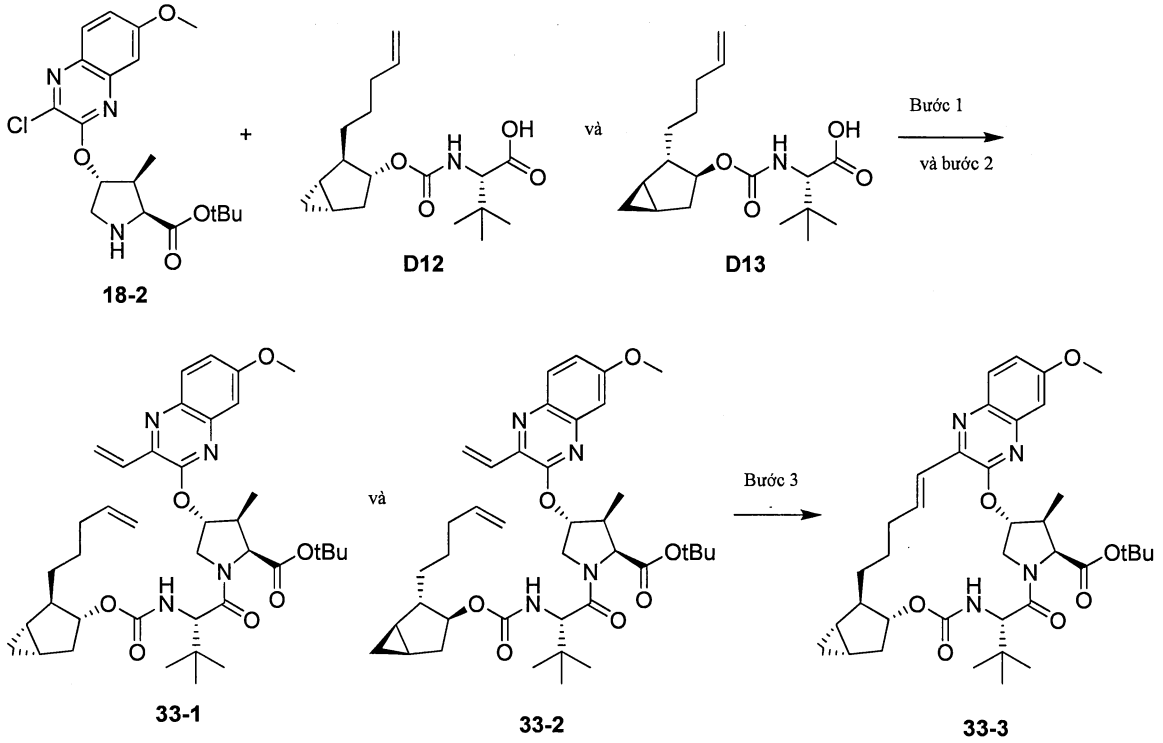
phản ứng trong 10 phút bằng agon. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100°C. Sau 45 phút, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra **32-5** (125 mg) ở dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{51}N_4O_7$: 699,4; được tìm thấy theo thực tế: 699,4.

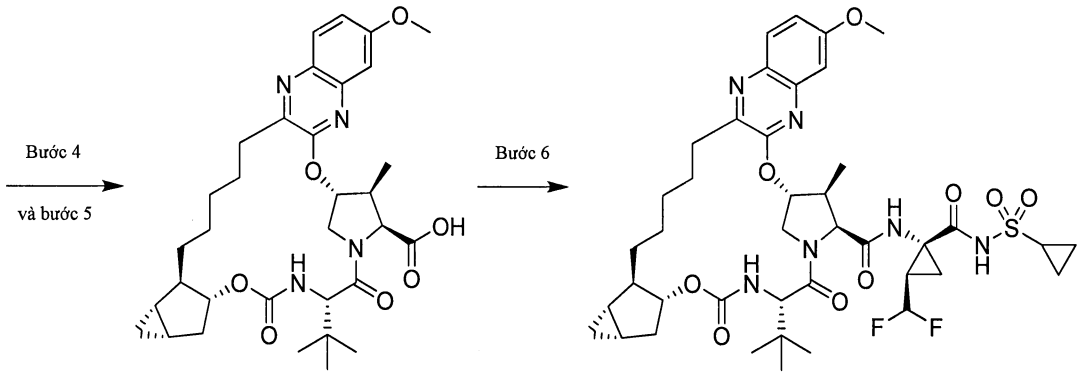
Bước 6. Điều chế **32-6**: Thêm Pd/C (10% trọng lượng Pd, 19 mg, 18 µmol) vào dung dịch chứa **32-5** vòng lớn (124 mg, 178 µmol) trong etanol (890 µL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Rút khí khỏi bình phản ứng và làm đầy lại bằng khí hydro (3 lần) và khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 atm H_2. Sau 2,5 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (5 mL) và lọc qua miếng Xelit bằng nước rửa etyl axetat (3 × 5 mL). Cô đặc phần lọc trong chân không tạo ra **32-6** (139 mg), được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{53}N_4O_7$: 701,4; được tìm thấy theo thực tế: 701,5.

Các bước 7 và 8. Điều chế ví dụ **32**: Thêm TFA (2 mL) vào dung dịch chứa **32-6** (124 mg, 178 µmol) trong DCM (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 3 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và sấy đẳng phí từ toluen (2 × 2 mL) tạo ra axit carboxylic mong muốn ở dạng dầu màu vàng, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. (126 mg; LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{45}N_4O_7$: 645,3; được tìm thấy theo thực tế: 645,4). Thêm HATU (151 mg, 392 µmol) tiếp đó là DIPEA (155 µL, 890 µmol) vào dung dịch chứa axit carboxylic này (120 mg, 178 µmol) và chất trung gian **A10** (119 mg, 392 µmol) trong MeCN (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 30 phút, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, và tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient). Gom các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn, tái tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5u C18 110Å, 5–100% MeCN/H_2O, 0,1% chất biến đổi axit trifloaxetic) và làm khô lạnh tạo ra muối TFA của ví dụ **32** (23 mg) ở dạng bột màu trắng. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,81 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với

$C_{45}H_{57}F_2N_6O_9S$: 895,4; được tìm thấy theo thực tế: 895,6. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,24 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,47 – 7,27 (m, 4H), 7,21 – 7,12 (m, 1H), 6,65 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,83 (td, J_{H-F} = 55 Hz, J = 7,2 Hz, 1H), 5,77 (br s, 1H), 4,63 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,50 – 4,28 (m, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,79 – 3,71 (m, 1H), 3,11 – 2,99 (m, 1H), 2,97 – 2,85 (m, 1H), 2,82 – 2,61 (m, 3H), 1,92 (br s, 2H), 1,82 – 1,70 (m, 2H), 1,63 – 1,44 (m, 4H), 1,52 (s, 3H), 1,15 (s, 9H), 1,04 (br s, 2H), 1,02 – 0,96 (m, 2H), 0,95 – 0,88 (m, 4H), 0,78 – 0,66 (m, 1H), 0,56 – 0,46 (m, 1H).

Ví dụ **33**. Điều chế (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-tert-butyl-N-[(1S,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-15-metoxy-10-metyl-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahydro-1H,9H-8,11-metanoxyclopropa[4',5']xyclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-9-carboxamit.





Các bước 1 và 2. Điều chế hỗn hợp đồng phân không đối quang **33-1** và **33-2**: Hòa tan quinoxalin **18-2** (220 mg, 0,56 mmol) vào cùng với hỗn hợp chất trung gian đồng phân không đối quang **D12** và **D13** (208 mg, 0,643 mmol) có tỷ lệ 1:1 trong MeCN (5 mL). Thêm DIPEA (280 µL, 1,6 mmol) và HATU (360 mg, 0,95 mmol) vào, và khuấy phản ứng trong 1,25 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, pha loãng phản ứng bằng EtOAc (30 mL), $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (15 mL), H_2O (10 mL), và nước muối (10 mL). Tách các pha và chiết pha nước bằng EtOAc (30 mL). Sấy pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc đến phần cặn thô được hòa tan trong CH_2Cl_2 và hấp phụ trên silica gel (5 g). Tinh chế bằng sắc ký silica gel (10% đến 30% EtOAc trong hexan) tạo ra bọt màu trắng (352 mg; LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{52}ClN_4O_7$: 699,4; được tìm thấy theo thực tế: 699,1). Phun agon vào hỗn hợp không đồng nhất được khuấy gồm phần cặn này, $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (30,7 mg, 0,0376 mmol) và kali vinyltrifloborat (135 mg, 1,01 mmol) trong EtOH (5 mL) trong vài phút. Thêm trietylamin (160 µL, 1,1 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp đến 75°C trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng EtOAc (30 mL), H_2O (15 mL) và nước muối (15 mL). Tách các pha, và chiết pha nước bằng EtOAc (30 mL). Sấy các phần hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc tạo ra phần cặn thô được hòa tan trong CH_2Cl_2 và hấp phụ trên silica gel (3 g). Tinh chế bằng sắc ký silica gel (10% đến 40% EtOAc trong hexan) tạo ra hỗn hợp không tách được chứa **33-1** và **33-2** ở dạng phần cặn màu vàng (258 mg). LCMS-ESI$^+$

(*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{55}N_4O_7$: 691,4; được tìm thấy theo thực tế: 691,7.

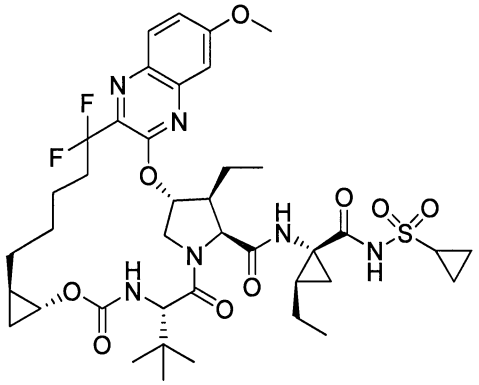
Bước 3: Điều chế **33-3**: Hòa tan hỗn hợp đồng phân không đối quang **33-1** và **33-2** (258 mg, 0,373 mmol) trong DCE (125 mL) và dung dịch được phun Ar trong 10 phút. Thêm chất xúc tác Zhan 1B (41 mg, 0,056 mmol, Strem) vào ở dạng dung dịch trong DCE (3,3 mL) và khuấy dung dịch thu được ở 85°C trong Ar trong 105 phút. Sau đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng trên 5 g silica gel và tinh chế bằng sắc ký silica gel (0% đến 25% EtOAc trong hexan) tạo ra **33-3** vòng lớn ở dạng cặn vô định hình (81,9 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{51}N_4O_7$: 663,4; được tìm thấy theo thực tế: 663,3.

Các bước 4 và 5: Điều chế **33-4**: Thêm Pd/C (10% trọng lượng Pd, 19 mg) vào dung dịch chứa **33-3** (81,9 mg, 0,124 mmol) trong EtOAc:EtOH theo tỷ lệ 1:1 (4 mL). Làm sạch bình phản ứng hai lần bằng H_2 và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 atm H_2 trong 2,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng Xelit và cô đặc tạo ra phần cặn thô. Hòa tan phần cặn này trong CH_2Cl_2 (1,2 mL) và thêm TMSOTf (90 µL, 0,50 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 giờ. Sau đó, cô đặc phản ứng trong chân không và hòa tan trong CH_2Cl_2 (5 mL). Thêm dung dịch nước NaOH 0,2M (5 mL) vào và khuấy hỗn hợp hai pha ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau đó, axit hóa hỗn hợp bằng dung dịch nước HCl 1M (20 mL) và pha loãng bằng CH_2Cl_2 (20 mL). Tách các pha và chiết pha nước bằng CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng $MgSO_4$, lọc, và cô đặc tạo ra **33-4** ở dạng phần cặn thô (76,1 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{33}H_{45}N_4O_7$: 609,3; được tìm thấy theo thực tế: 608,9.

Bước 6: Điều chế ví dụ **33**: Thêm DIPEA (100 µL, 0,57 mmol) vào huyền phù chứa axit **33-4** (43 mg, 0,072 mmol) và chất trung gian **A9** (40,9 mg, 0,14 mmol) trong MeCN (800 µL). Thêm HATU (37 mg, 0,097 mmol) vào dung dịch thu được, và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Sau đó, pha loãng phản ứng bằng EtOAc (20 mL), dung dịch nước HCl 0,2M (10 mL) và nước muối (10 mL). Tách các pha và chiết pha nước bằng EtOAc (20 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng

Na_2SO_4, lọc, và cô đặc tạo ra phần cặn thô. Hòa tan phần cặn này trong CH_2Cl_2 và cô đặc trên 2 g silica gel. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (15% đến 55% axeton trong hexan) tạo ra cặn vô định hình được làm khô lạnh từ nước và MeCN tạo ra ví dụ **33** ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng (29,6 mg). Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,07 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{55}F_2N_6O_9S$: 845,4; được tìm thấy theo thực tế: 845,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,21 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,21 – 5,76 (m, 1H), 5,65 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,99 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,47 – 4,29 (m, 4H), 4,16 – 4,09 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,99 – 2,85 (m, 2H), 2,80 – 2,64 (m, 2H), 2,24 – 2,16 (m, 1H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 0,95 (m, 29H), 0,56 – 0,45 (m, 1H), 0,45 – 0,35 (m, 1H).

Ví dụ **34**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-{(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-etylxyclopropyl}-9-etyl-18,18-diflo-14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.

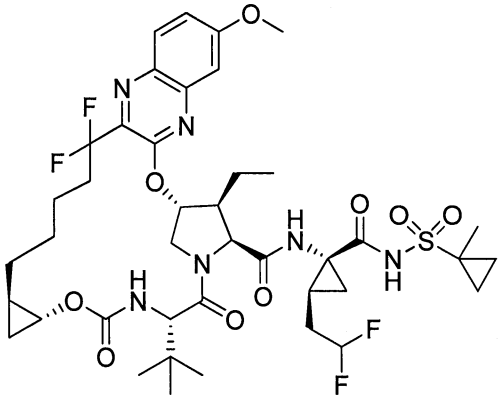


Ví dụ 34

Ví dụ **34** được điều chế theo cách tương tự với ví dụ **17**, thay thế chất trung gian **A3** cho chất trung gian **A10** ở bước 7. Tách ví dụ **34** (5,7 mg) đến độ tinh khiết

khoảng 95%. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,81 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{55}F_2N_6O_9S$: 833,4; được tìm thấy theo thực tế: 833,25. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,027 (br s, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,32 (br s, 1H), 5,92 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,33 (m, 3H), 4,08 (dd, J = 11,6, 4,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,86 – 1,40 (m, 11H) 1,34 – 1,14 (m, 7H), 1,09 (s, 9H), 1,10 – 0,82 (m, 6H), 0,72 (m, 1H), 0,48 (m, 1H).

Ví dụ **35**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2S)-2-(2,2-difloetyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-9-etyl-18,18-diflo-14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.

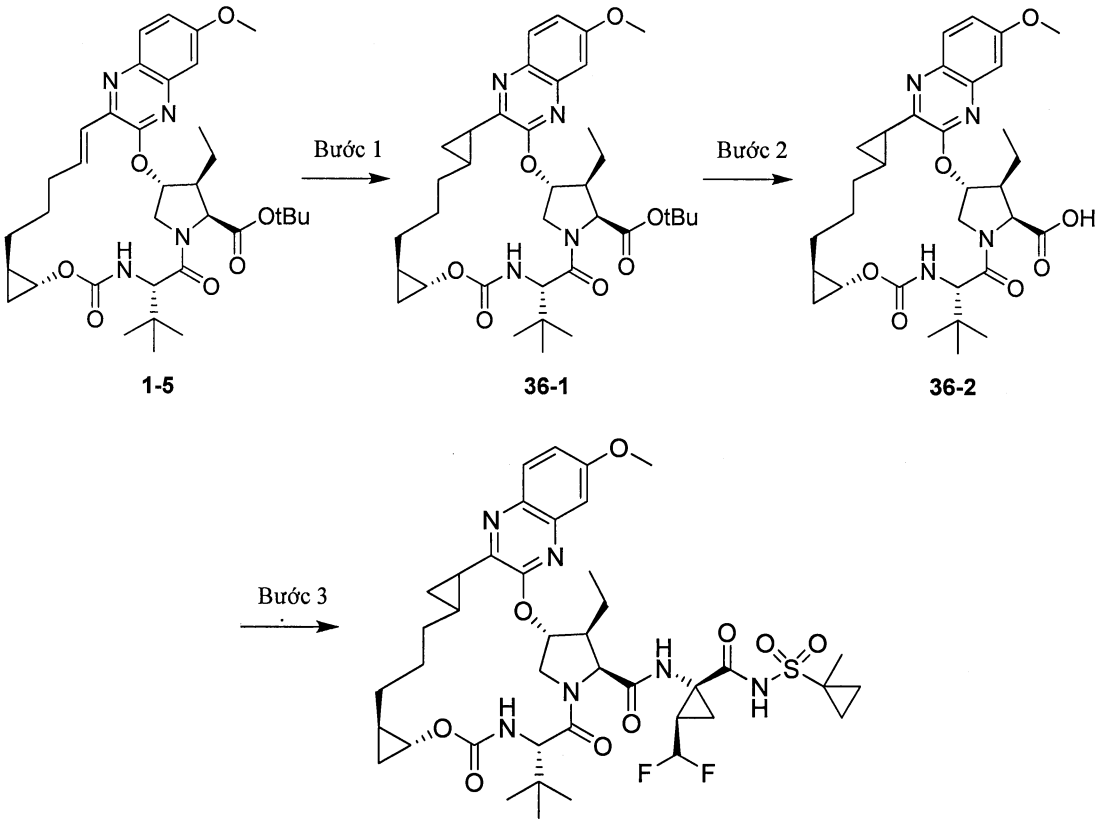


Ví dụ 35

Ví dụ **35** được điều chế theo cách tương tự với ví dụ **17**, thay thế chất trung gian **A8** cho chất trung gian **A10** ở bước 7. Tách ví dụ **35** (12,8 mg) có độ tinh khiết khoảng 90%. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,78 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{55}F_4N_6O_9S$: 883,4; được tìm thấy theo

thực tế: 883,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,69 (br s, 1H), 7,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,53 (br s, 1H), 5,91 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,84 (tt, J_{H-F} = 56 Hz, J = 3,6 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,34 (ap d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 11,6, 4,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,99 – 3,94 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,82 – 1,58 (m, 7H) 1,54 – 1,40 (m, 5H), 1,36 – 1,18 (m, 6H), 1,09 (s, 9H), 1,10 – 1,00 (m, 1H), 0,85 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,49 (m, 1H).

Ví dụ **36**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,21aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-9-etyl-14-metoxy-3,6-dioxo-1a,3,4,5,6,9,10,17b,18,18a,19,20,21,21a-tetradecahydro-1H,8H-7,10-metanodixyclopropa[13,14:18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Ví dụ 36

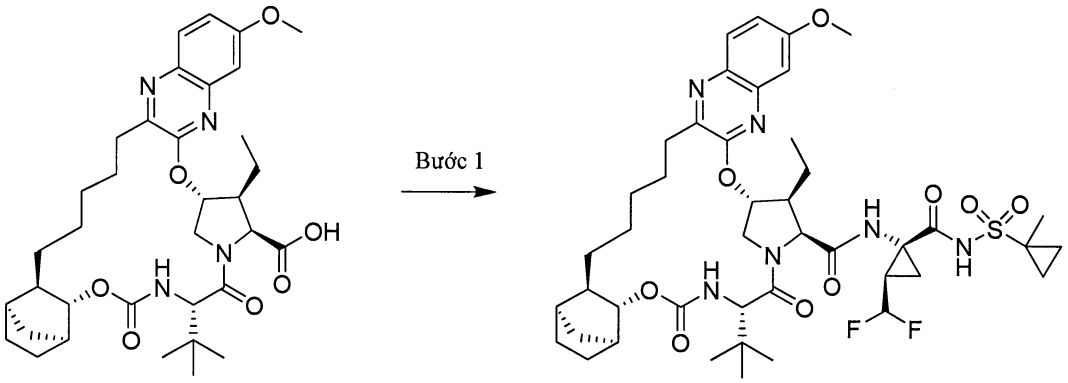
Bước 1. Điều chế **36-1**: Thêm natri hydrua (60%, 12 mg, 0,32 mmol) vào dung dịch chứa trimetylsulfoxonium iodua (72 mg, 0,32 mmol) trong DMSO/THF (1:1, 2 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Thêm nhỏ giọt **1-5** vòng lớn (103 mg, 0,16 mmol) trong THF (3 mL). Gia nhiệt hỗn hợp đến 65°C và khuấy trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc/H_2O, chiết bằng EtOAc, sấy bằng $MgSO_4$ khan, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (0–25% EtOAc/hexan) tạo ra **36-1** (27 mg) ở dạng phần cặn. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{51}N_4O_7$: 651,38; được tìm thấy theo thực tế: 651,52.

Bước 2. Điều chế **36-2**: Thêm TMSOTf (0,036 mL, 0,2 mmol) vào dung dịch chứa **36-1** (26 mg, 0,04 mmol) trong DCM (1 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được lấy bằng pipet vào NaOH 1N (2 mL) đang khuấy. Sau 10 phút, pha loãng hỗn hợp bằng DCM và axit hóa đến độ pH 3 bằng dung dịch nước HCl 1N. Chiết tiếp lớp chứa nước bằng DCM, sấy phần hữu cơ gom được bằng $MgSO_4$ khan và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (0–10% EtOAc/MeOH) tạo ra **36-2** (24 mg) ở dạng phần cặn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{32}H_{43}N_4O_7$: 595,31; được tìm thấy theo thực tế: 595,43.

Bước 3. Điều chế ví dụ **36**: Thêm DIPEA (0,021 mL, 0,12 mmol) vào dung dịch chứa **36-2** (24 mg, 0,041 mmol), chất trung gian **A10** (16 mg, 0,053 mmol), TBTU (19 mg, 0,06 mmol) và DMAP (8 mg, 0,06 mmol) trong DCM (2 mL) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm tiếp chất trung gian **A10** (16 mg, 0,053 mmol), TBTU (19 mg, 0,06 mmol), DMAP (8 mg, 0,06 mmol), và DIPEA (0,021 mL, 0,12 mmol) vào và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Ngừng phản ứng bằng nước, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa, nước muối, sấy bằng $MgSO_4$ khan và cô đặc trong chân không. Tinh chế nguyên liệu thô bằng HPLC pha đảo (Gemini, 45–85% MeCN/H_2O + 0,1% TFA) và làm khô lạnh tạo ra ví dụ **36** (3 mg) ở dạng muối TFA. Thời gian lưu của HPLC

phân tích: 9,06 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{55}F_2N_6O_9S$: 845,37; được tìm thấy theo thực tế: 845,43. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H), 7,72 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,20 – 7,17 (m, 2H), 5,60 – 5,82 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 4,72 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,26 – 4,22 (dd, J = 11,6, 4 Hz , 1H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,68 (m, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,54 – 1,15 (m, 11H), 1,09 (s, 9H), 0,95 – 0,86 (m, 8H), 0,47 (m, 1H).

Ví dụ **37**. Điều chế (1R,4S,4aR,8S,11S,12S,13R,25aR)-8-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-12-etyl-17-metoxy-6,9-dioxo-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-hexadecahydro-1H,11H-1,4:10,13-dimetanoquinoxalino[2,3-k][1,10,3,6]benzodioxadiazaxyclononadecin-11-carboxamit.

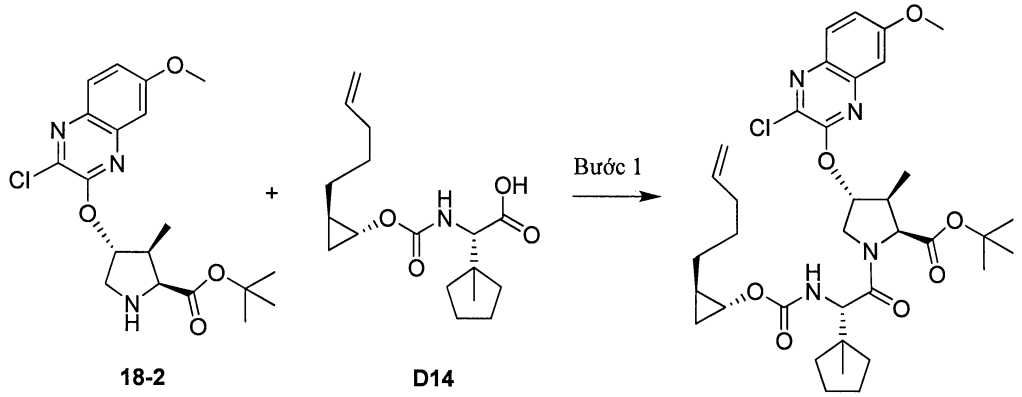


13-6 **Ví dụ 37**

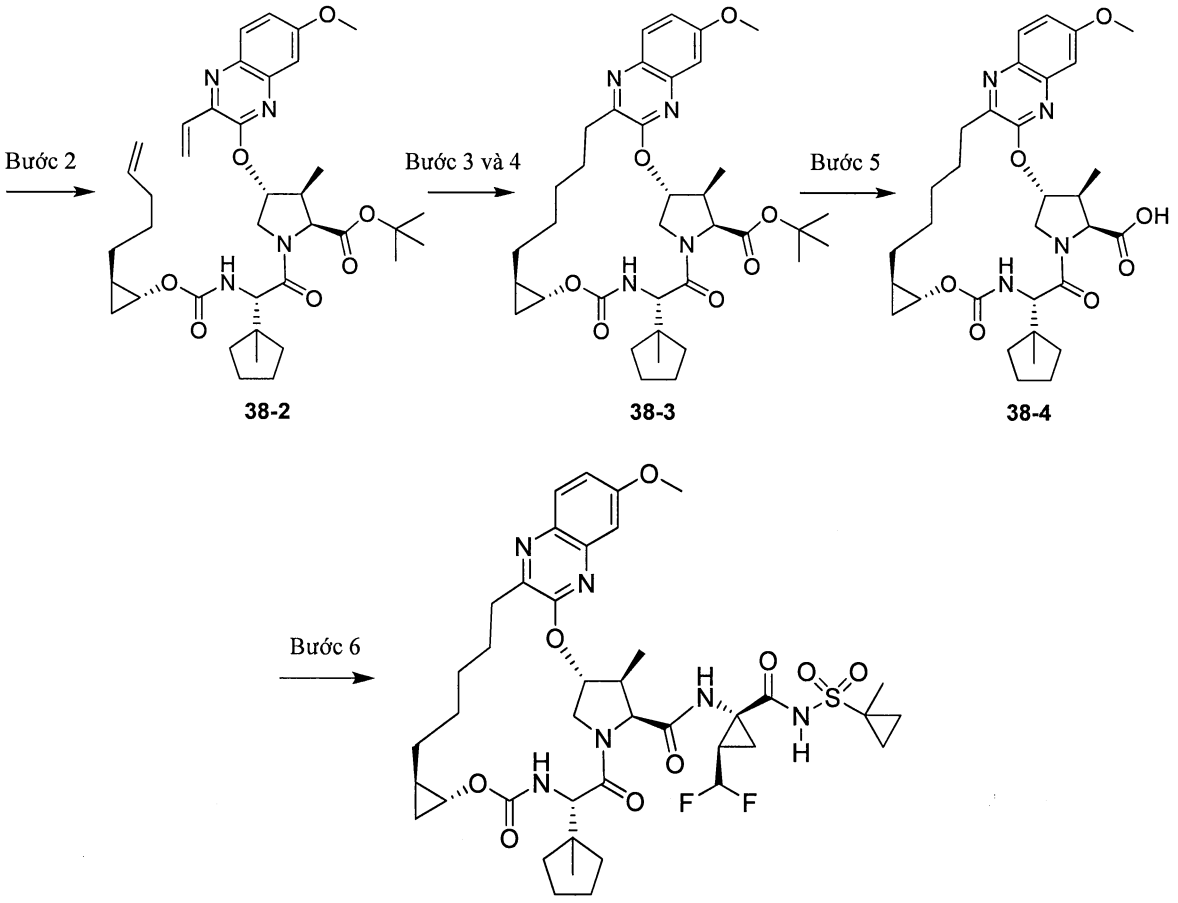
Bước 1. Điều chế ví dụ **37**: Thêm DIPEA (0,11 mL, 0,6 mmol) vào dung dịch chứa **13-6** (76 mg, 0,12 mmol), chất trung gian **A10** (44 mg, 0,14 mmol), HATU (55 mg, 0,14 mmol) và DMAP (21 mg, 0,18 mmol) trong DMF (2 mL) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm tiếp chất trung gian **A10** (44 mg, 0,14 mmol), HATU (55 mg, 0,14 mmol), DMAP (21 mg, 0,18 mmol), tiếp đó là DIPEA (0,11 mL, 0,6 mmol) vào và khuấy phản ứng ở 40°C trong 50 giờ. Ngừng phản ứng

bằng nước, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa, nước muối, sấy bằng $MgSO_4$ khan và cô đặc trong chân không. Tinh chế nguyên liệu thô bằng HPLC pha đảo (Gemini, 45–85% MeCN/H_2O + 0,1% TFA) và làm khô lạnh tạo ra ví dụ **37** (30 mg) ở dạng muối TFA. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,44 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{44}H_{61}F_2N_6O_9S$: 887,42; được tìm thấy theo thực tế: 887,50. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,24 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,95 – 5,66 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,20 – 4,10 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,94 – 2,88 (m, 1H), 2,73 – 2,63 (m, 2H), 2,11 (br, 2H), 2,02 – 0,83 (m, 41H).

Ví dụ **38**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-14-metoxy-9-metyl-5-(1-metylcyclopentyl)-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit



18-2 D14 38-1



Ví dụ 38

Bước 1. Điều chế **38-1**: Xử lý amin **18-2** (192 mg, 0,487 mmol) bằng BEP (246 mg, 0,898 mmol), chất trung gian **D14** (278 mg, 0,898 mmol), EtOAc (9 mL), NMP (1 mL) và DIPEA (0,42 mL, 2,4 mmol), sau đó gia nhiệt đến 50°C. Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Rửa liên tục dung dịch hữu cơ bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và nước muối, sau đó sấy bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (15% đến 35% EtOAc/Hex) tạo ra amit **38-1** (264 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{50}ClN_4O_7$: 685,34; được tìm thấy theo thực tế: 685,82.

Bước 2. Điều chế **38-2**: Xử lý amit **38-1** (264 mg, 0,385 mmol) bằng kali vinyltrifloborat (82 mg, 0,615 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$•DCM (33 mg, 0,041 mmol), EtOH (4,0 mL) và TEA (0,086 mL, 0,62 mmol), sau đó gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 55 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng H_2O và nước muối. Sấy các phần hữu cơ bằng $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn

bằng sắc ký silica gel (15% đến 30% EtOAc/Hex) tạo ra vinyl quinoxalin **38-2** (168 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{38}H_{53}N_4O_7$: 677,39; được tìm thấy theo thực tế: 677,38.

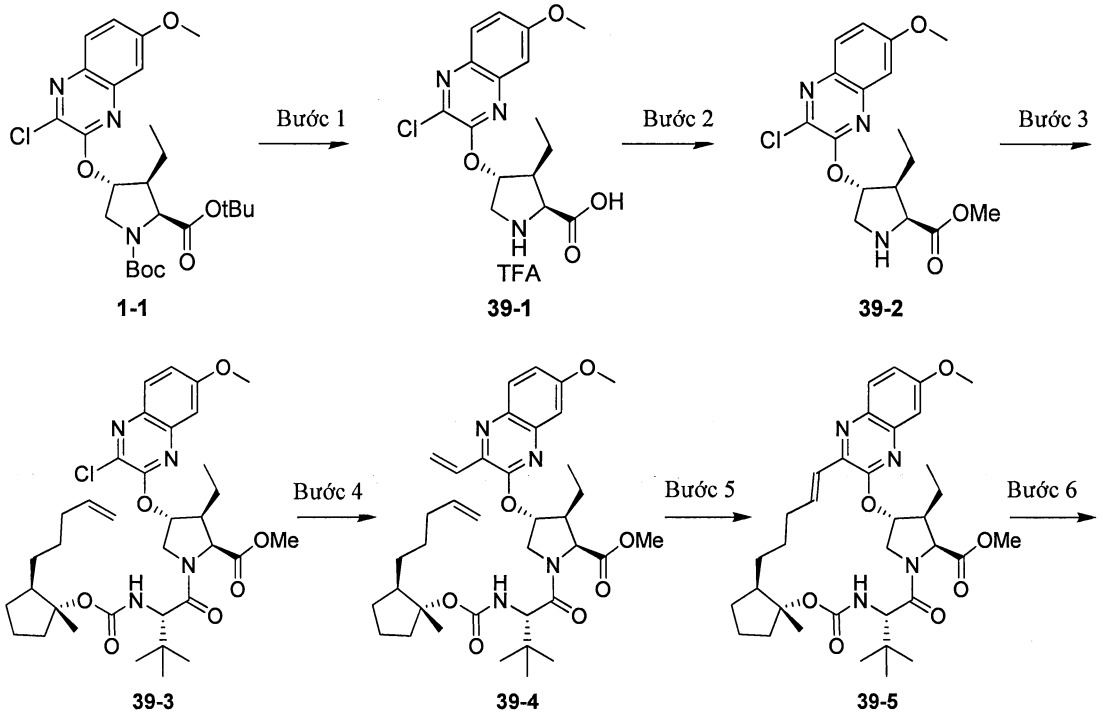
Các bước 3 và 4. Điều chế **38-3**: Tạo huyền phù vinyl quinoxalin **38-2** (225 mg, 0,332 mmol) trong DCE (66 mL) và xử lý bằng chất xúc tác Zhan 1B (42 mg, 0.067 mmol, Strem). Khử khí huyền phù bằng cách tạo bọt N_2 trong 28 phút, sau đó gia nhiệt đến hồi lưu trong 90 phút. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (15% đến 30% EtOAc/Hex) tạo ra vòng lớn mong muốn (168 mg; LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{49}N_4O_7$: 649,36; được tìm thấy theo thực tế: 649,33). Hòa tan vòng lớn trong EtOH (25 mL) và EtOAc (5 mL) và xử lý bằng Pd/C (10% trọng lượng Pd, 95 mg). Hydro trong bình cầu được tạo bột thông qua huyền phù trong 1 phút, khuấy phản ứng trong khí quyển H_2 trong 1,5 giờ nữa. Khi hoàn thành phản ứng, lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit và cô đặc trong chân không tạo ra **38-3** vòng lớn mong muốn, được tiếp tục dùng mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{51}N_4O_7$: 651,38; được tìm thấy theo thực tế: 651,42.

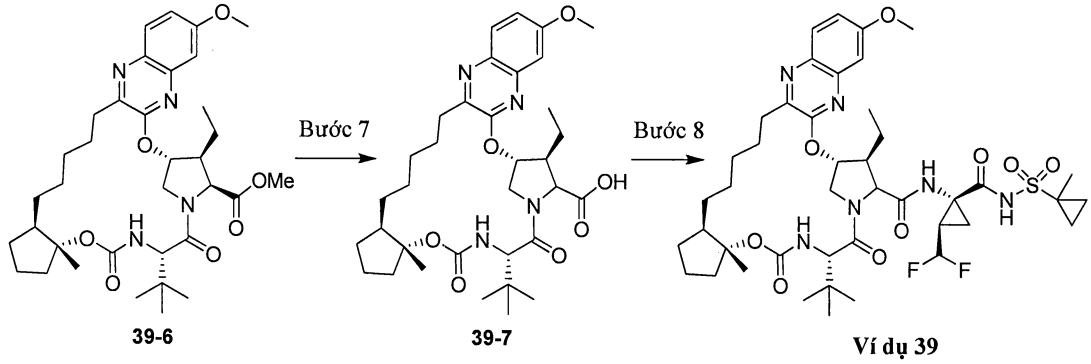
Bước 5. Điều chế **38-4**: Hòa tan **38-3** chưa tinh chế từ bước trước trong DCM (10 mL) và xử lý bằng TMSOTf (0,23 mL, 1,3 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ 15 phút, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Hòa tan lại phần cặn trong DCM và lấy bằng pipet vào dung dịch nước NaOH 1M. Khuấy hỗn hợp trong 1 phút, sau đó axit hóa đến độ pH ~ 1–2 bằng 10% dung dịch nước HCl. Chiết lớp chứa nước ba lần bằng DCM và sấy phần hữu cơ gom được bằng $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silica gel (0% đến 20% MeOH/EtOAc) tạo ra axit carboxylic **38-4** (131 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{32}H_{43}N_4O_7$: 595,31; được tìm thấy theo thực tế: 595,29.

Bước 6. Điều chế ví dụ **38**: Xử lý axit carboxylic **38-4** (131 mg, 0,220 mmol) và chất trung gian **A10** (81 mg, 0,264 mmol) bằng TBTU (85 mg, 0,264 mmol),

DMAP (32 mg, 0,264 mmol), DCM (2,6 mL) và DIPEA (0,38 mL, 2,2 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ, sau đó cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC tạo ra ví dụ **38** (74 mg) có độ tinh khiết khoảng 90% ở dạng muối TFA. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,93 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{55}F_2N_6O_9S$: 845,37; được tìm thấy theo thực tế: 845,57. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,12 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 9,0 Hz, 2,7 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,81 (td, *J* = 55,9, 6,6 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,40 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 11,9 Hz, 3,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 2,97–2,90 (m, 1H), 2,85–2,75 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,85–1,41 (m, 21H), 1,12 (s, 3H), 1,08 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,96 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 4,3 Hz, 2H), 0,70 (m, 1H), 0,48 (m, 1H).

Ví dụ **39**. Điều chế (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-11-etyl-16-metoxy-3a-metyl-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahydro-10H-9,12-metanoxyclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-10-carboxamit.





Bước 1. Điều chế **39-1**: Hòa tan quinoxalin ete **1-1** (588,7 mg, 1,159 mmol) trong TFA (5 mL). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Loại bỏ TFA trong chân không tạo ra muối TFA của **39-1** (631,2 mg) ở dạng bột không màu. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{16}H_{19}ClN_3O_4$: 352,1; được tìm thấy theo thực tế: 352,1.

Bước 2. Điều chế **39-2**: Hòa tan muối TFA của **39-1** (631,2 mg, 1,159 mmol) trong CH_2Cl_2/MeOH (3 mL/3 mL). Thêm dung dịch chứa $TMSCHN_2$ (hexan 2M, 3 mL, 5,177 mmol) vào dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch trong 30 phút tạo ra huyền phù mà lọc qua phễu thủy tinh xốp để loại bỏ chất rắn. Cô đặc phần lọc trong chân không tạo ra phần cặn mà được tinh chế bằng sắc ký silica gel (100% etyl axetat) tạo ra metyl este **39-2** (213,0 mg) ở dạng tinh thể không màu. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{17}H_{21}ClN_3O_4$: 366,1; được tìm thấy theo thực tế: 366,1.

Bước 3. Điều chế **39-3**: Xử lý chất trung gian **D7** (191,2 mg, 0,587 mmol) và metyl este **39-2** (414,1 mg, 1,132 mmol) bằng HATU (860,0 mg, 2,264 mmol) và DIPEA (0,59 mL, 3,396 mmol) trong DMF (8 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Ngừng phản ứng bằng H_2O (50 mL) và chiết bằng EtOAc (50 mL ba lần). Rửa phần hữu cơ gom được bằng nước muối (50 mL) và sấy bằng Na_2SO_4 khan. Sau khi loại bỏ chất làm khô bằng cách lọc, loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (20% etyl axetat trong hexan) tạo ra amit **39-3** mong muốn (573,9 mg) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{33}H_{49}ClN_4NaO_7$: 695,3; được tìm thấy theo thực tế: 695,3.

Bước 4. Điều chế **39-4**: Xử lý amit **39-3** (573,9 mg, 0,8524 mmol), kali triflovinylborat (171,3 mg, 1,279 mmol) và $PdCl_2$dppf•CH_2Cl_2 (62,4 mg, 0,085 mmol) bằng Et_3N (0,18 mL, 1,279 mmol) trong EtOH (8 mL) trong khí quyển nitơ và hồi lưu nhẹ trong 30 phút. Pha loãng phản ứng bằng PhMe (30 mL) và loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (20% etyl axetat trong hexan) tạo ra vinyl quinoxalin **39-4** mong muốn (542,0 mg, 0,8152 mmol) ở dạng bọt màu cam. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{52}N_4NaO_7$: 687,4; được tìm thấy theo thực tế: 687,3.

Bước 5. Điều chế **39-5**: Xử lý vinyl quinoxalin **39-4** (542,0 mg, 0,8152 mmol) bằng chất xúc tác Zhan 1B (59,8 mg, 0,08 mmol, Strem) trong DCE (41 mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 80°C trong 1 giờ. Thêm tiếp chất xúc tác Zhan 1B (59,8 mg, 0,08 mmol, Strem) vào và gia nhiệt hỗn hợp ở 80°C trong 30 phút nữa. Loại bỏ dung môi trong chân không và tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (20% etyl axetat trong hexan) tạo ra vòng lớn **39-5** (401,0 mg, 0,6297 mmol) ở dạng dầu màu cam. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{49}N_4O_7$: 637,4; được tìm thấy theo thực tế: 637,3.

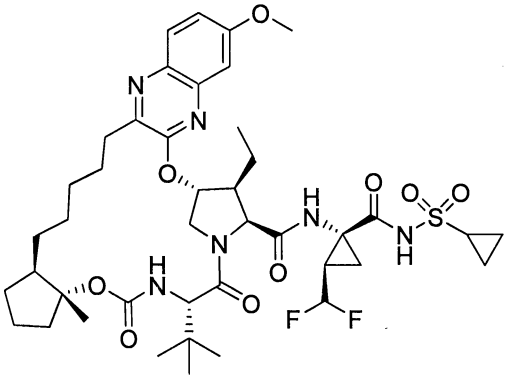
Bước 6. Điều chế **39-6**: Đưa vòng lớn **39-5** (401,0 mg, 0,6297 mmol) vào 1,4-dioxan (15 mL) và xử lý bằng Pd/C (10% trọng lượng Pd, 200,0 mg) và MgO (200,0 mg) được khuấy trong khí quyển hydro. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit (5 g) sử dụng EtOAc (80 mL). Loại bỏ dung môi trong chân không tạo ra vòng lớn **39-6** (425,3 mg) ở dạng dầu màu cam nhạt. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{51}N_4O_7$: 639,4; được tìm thấy theo thực tế: 639,3.

Bước 7. Điều chế **39-7**: Xử lý vòng lớn **39-6** (74,8 mg, 0,110 mmol) bằng dung dịch nước LiOH 2M (1,6 mL, 3,15 mmol) trong MeOH/THF (4 mL /4 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ, 50°C trong 2 giờ và sau đó là 60°C trong 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp đến 0°C sử dụng bể nước đá. Thêm nước muối (30 mL) vào hỗn hợp. Chiết toàn bộ hỗn hợp bằng CH_2Cl_2 (30 mL ba lần). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (30 mL) và sấy bằng Na_2SO_4 khan. Sau khi loại bỏ chất khô bằng cách lọc, loại bỏ dung

môi trong chân không tạo ra axit carboxylic **39-7** (370,6 mg, 0,5932 mmol) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{34}H_{49}N_4O_7$: 625,4; được tìm thấy theo thực tế: 625,3.

Bước 8. Điều chế ví dụ **39**: Xử lý axit carboxylic **39-7** (100,0 mg, 0,1601 mmol) và chất trung gian **A10** (73,2 mg, 0,2401 mmol) bằng HATU (91,3 mg, 0,2401 mmol) và DIPEA (0,14 mL, 0,8005 mmol) trong DMF (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Ngừng phản ứng bằng H_2O (30 mL) và chiết bằng EtOAc (30 mL ba lần). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (30 mL) và sấy bằng Na_2SO_4 khan. Sau khi loại bỏ chất làm khô bằng cách lọc, loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (25 đến 100% etyl axetat trong hexan). Cô đặc các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn trong chân không và tinh chế tiếp phần cặn bằng sắc ký cột lỏng siêu tới hạn (DAICEL Chiralpak IC 10x250 mm, 18,9 mL/phút, 35% MeOH, 15 atm, 40°C) tạo ra Ví dụ **39** (80,5 mg, 0,0920 mmol, 57%) ở dạng bột không màu. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,35 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{43}H_{61}F_2N_6O_9S$: 875,4; được tìm thấy theo thực tế: 875,4. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,74–6,30 (m, 3H), 4,73 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,40–4,60 (m, 1H), 4,22 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,61 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,16–3,30 (m, 1H), 2,50–2,77 (m, 2H), 2,20–0,60 (m, 21H), 1,35 (s, 3H) 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,02 (s, 9H).

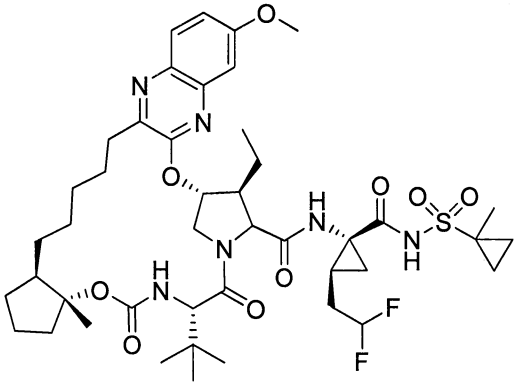
Ví dụ **40**. Điều chế (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-tert-butyl-N-[(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-11-etyl-16-metoxy-3a-metyl-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahydro-10H-9,12-metanoxyclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-10-carboxamit



Ví dụ 40

Ví dụ **40** được điều chế theo cách tương tự với ví dụ **39**, thay thế chất trung gian **A10** ở bước 8 bằng chất trung gian **A9**. Tách ví dụ **40** (70,9 mg) ở độ tinh khiết khoảng 92%. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,24 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{42}H_{59}F_2N_6O_9S$: 861,4; được tìm thấy theo thực tế: 861,4. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,60–6,10 (m, 3H), 4,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 4,2 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,03–4,10 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,12–3,28 (m, 1H), 2,89–3,05 (m, 1H), 2,50–2,76 (m, 2H), 2,30–0,80 (m, 19H), 1,36 (s, 3H) 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,04 (s, 9H).

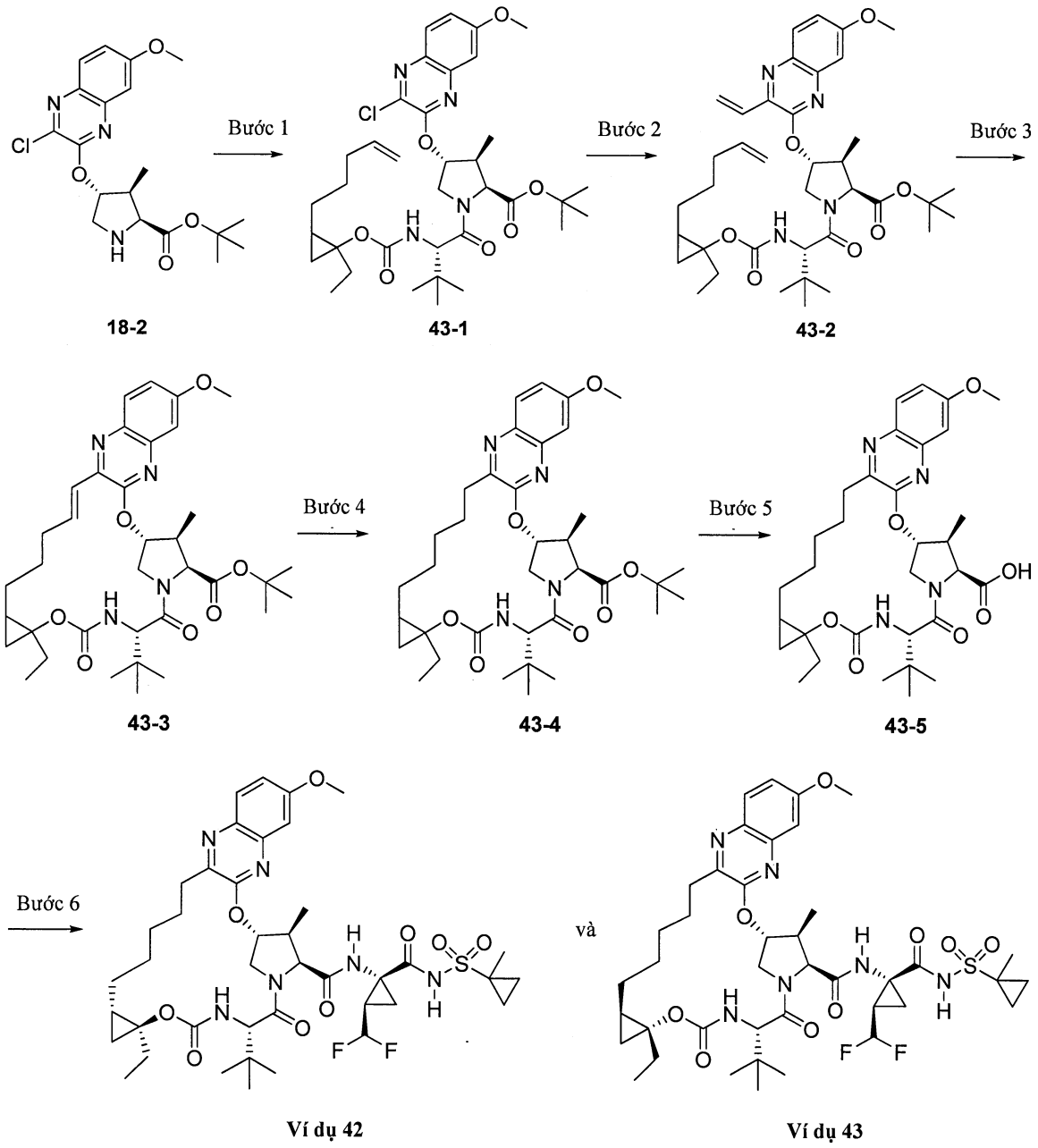
Ví dụ **41**. Điều chế (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-tert-butyl-N-[(1R,2S)-2-(2,2-difloetyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-11-etyl-16-metoxy-3a-metyl-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahydro-10H-9,12-metanoxyclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-10-carboxamit.



Ví dụ 41

Ví dụ **41** được điều chế theo cách tương tự với ví dụ **39**, thay thế chất trung gian **A10** ở bước 8 bằng chất trung gian **A8**. Tách ví dụ **41** (4,3 mg) ở độ tinh khiết khoảng 92%. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,36 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{42}H_{59}F_2N_6O_9S$: 889,4; được tìm thấy theo thực tế: 889,5. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3COCD_3) δ 7,83 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,19–7,30 (m, 1H), 5,74–6,30 (m, 3H), 4,70 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 12,0, 9,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,10–3,26 (m, 1H), 2,56–2,80 (m, 2H), 2,30–0,80 (m, 25H), 1,54 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,06 (s, 9H).

Ví dụ **42** và ví dụ **43**. Điều chế (1aS,5S,8S,9S,10R,22aS)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-1a-etyl-14-metoxy-9-metyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit và (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-1a-etyl-14-metoxy-9-metyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit



Bước 1. Điều chế **43-1**: Thêm HATU (308 mg, 0,81 mmol) tiếp đó là DIPEA (640 µL, 3,68 mmol) vào dung dịch chứa hỗn hợp chất trung gian **D15** (281 mg, 0,81 mmol) và chất trung gian **18-2** (290 mg, 0,74 mmol) trong MeCN (3,7 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 17 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, và tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan) tạo

ra **43-1** (121 mg, hỗn hợp đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1:1) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{52}ClN_4O_7$: 687,3; được tìm thấy theo thực tế: 687,5.

Bước 2. Điều chế **43-2**: Thêm $PdCl_2$(dppf) (14,4 mg, 17,6 μmol) vào dung dịch chứa hỗn hợp đồng phân không đối quang **43-1** (121 mg, 176 μmol), TEA (38 μL, 264 μmol) và kali vinyltrifloborat (35,4 mg, 264 μmol) trong EtOH (0.88 mL). Khử khí hỗn hợp phản ứng bằng agon trong 10 phút và gia nhiệt đến 78°C. Sau 25 phút, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan) tạo ra **43-2** (105 mg, hỗn hợp đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1:1) ở dạng dầu màu vàng. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{38}H_{55}N_4O_7$: 679,4; được tìm thấy theo thực tế: 679,5.

Bước 3. Điều chế **43-3**: Thêm chất xúc tác Zhan 1B (11,3 mg, 15,5 μmol, Strem) vào dung dịch chứa hỗn hợp đồng phân không đối quang **43-2** (105 mg, 155 μmol) trong DCE (31 mL) và khử khí hỗn hợp phản ứng trong 10 phút bằng agon. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100°C. Sau 15 phút, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan) tạo ra **43-3** (52,3 mg, hỗn hợp đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1:1) ở dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{51}N_4O_7$: 651,4; được tìm thấy theo thực tế: 651,5.

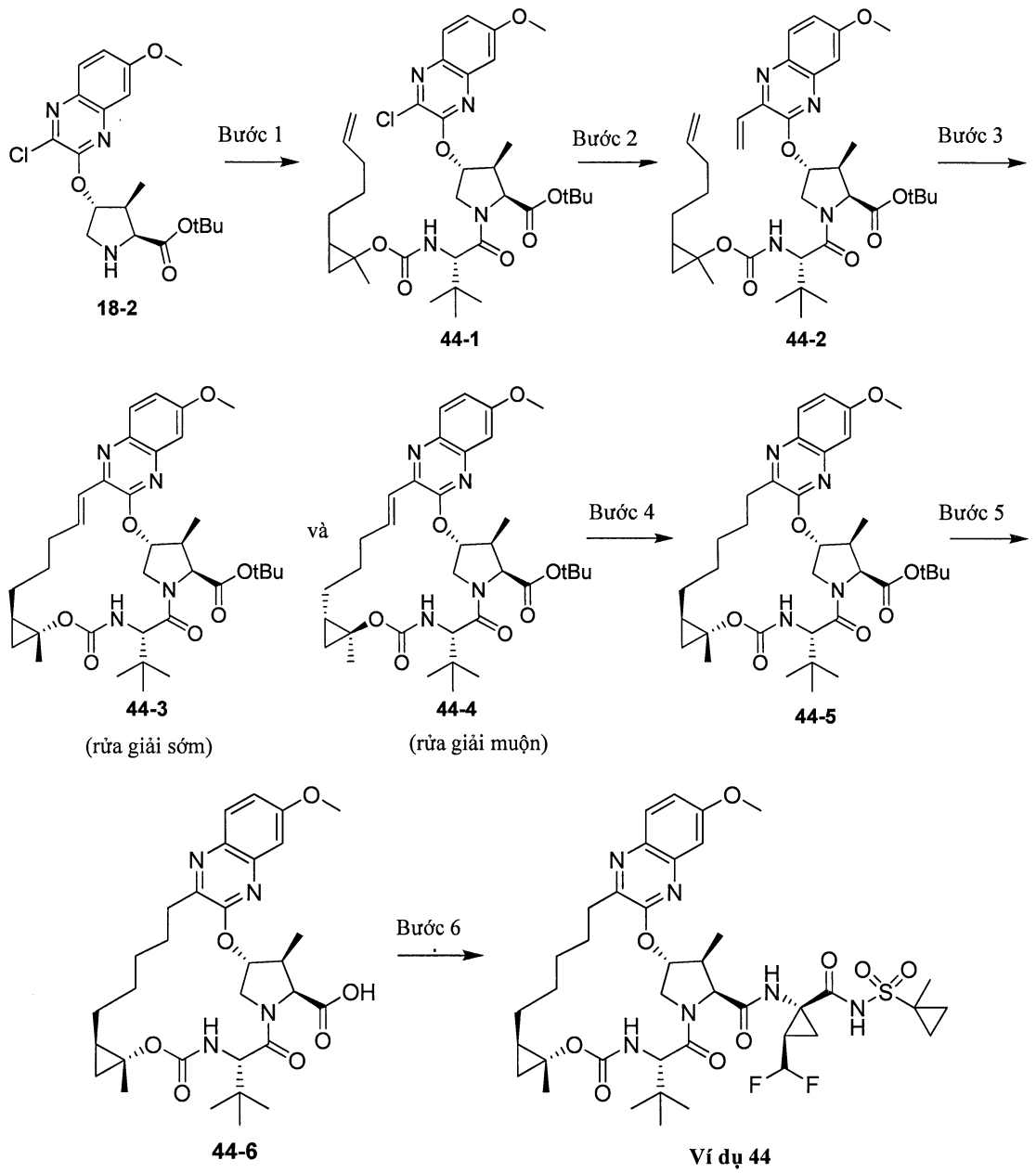
Bước 4. Điều chế **43-4**: Thêm Pd/C (10% trọng lượng Pd, 9 mg, 8 μmol) vào dung dịch chứa hỗn hợp đồng phân không đối quang **43-3** (52 mg, 80 μmol) trong etanol (0,4 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Thay khí quyển bằng hydro và khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 45 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (1 mL) và lọc qua miếng Xelit bằng nước rửa etyl axetat (3 × 1 mL). Cô đặc phần lọc trong chân không tạo ra **43-4** (49 mg, hỗn hợp đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1:1), được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{52}N_4O_7$: 653,4; được tìm thấy theo thực tế: 653,6.

Bước 5. Điều chế **43-5**: Thêm TMSOTf (60 µL, 0,34 mmol) vào dung dịch chứa hỗn hợp đồng phân không đối quang **43-4** (49 mg, 67 µmol) trong DCM (0,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 3 giờ, thêm chậm hỗn hợp phản ứng vào dung dịch nước NaOH 0,25N (được làm lạnh trước đến 0°C, 1 mL). Pha loãng hỗn hợp thu được bằng dung dịch nước HCl 1N (5 mL), và chiết bằng DCM (3 × 5 mL). Sấy phần chiết hữu cơ gom được bằng natri sulfat khan và cô đặc tạo ra **43-5** (71 mg, hỗn hợp đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1:1) ở dạng chất rắn màu nâu vàng, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{32}H_{45}N_4O_7$: 597,3; được tìm thấy theo thực tế: 597,5.

Bước 6. Điều chế các ví dụ **42** và **43**: Thêm HATU (69 mg, 178 µmol) tiếp đó là DIPEA (155 µL, 0,89 mmol) vào dung dịch chứa hỗn hợp đồng phân không đối quang **43-5** (71 mg, ~67 µmol) và chất trung gian **A10** (54 mg, 178 µmol) trong MeCN (1,00 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 1 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, và tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan). Gom các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn và tái tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5u C18 110Å, 50–100% MeCN/H_2O, 0,1% chất biến đổi axit trifloaxetic) và làm khô lạnh tạo ra ví dụ **42** (10 mg) và ví dụ **43** (10 mg) ở dạng bột màu trắng nhạt. Ví dụ **42**: Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,04 phút. $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{57}F_2N_6O_9S$: 847,4; được tìm thấy theo thực tế: 847,6. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 5,70 (td, J = 55,8, 6,4 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,44 (br s, 1H), 4,55 – 4,42 (m, 1H), 4,20 – 4,03 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 2,85 – 2,72 (m, 1H), 2,71 – 2,59 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 2,03 – 1,83 (m, 4H), 1,80 – 1,53 (m, 5H), 1,50 (br s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,40 – 1,31 (m, 1H), 1,33 – 1,09 (m, 5H), 1,06 (s, 9H), 1,05 – 0,95 (m, 6H), 0,92 – 0,73 (m, 3H). Ví dụ **43**: Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,17 phút. $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{57}F_2N_6O_9S$: 847,4; được tìm thấy theo thực tế: 847,6. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,03 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,14 – 7,09 (m, 2H), 5,68 (td, J_{H-F} = 55,5, 6,7 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 12,1

Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,08 (dd, *J* = 12,1, 4,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,79 – 2,70 (m, 1H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,43 – 2,31 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 2H), 1,75 – 1,62 (m, 1H), 1,61 – 1,42 (m, 5H), 1,44 (br s, 3H) 1,40 (s, 3H), 1,34 – 1,02 (m, 8H), 1,00 (s, 9H), 0,99 – 0,89 (m, 5H), 0,85 – 0,74 (m, 3H).

Ví dụ **44**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-14-metoxy-1a,9-dimetyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Bước 1. Điều chế **44-1**: Thêm HATU (544 mg, 1,43 mmol, Oakwood) và DIPEA (0,83 mL, 4,76 mmol) vào hỗn hợp chứa **18-2** (429 mg, 1,09 mmol) và hỗn hợp chất trung gian **D6** (395 mg, 1,33 mmol) trong 12 mL axetonitril trong agon. Sau khi khuấy qua đêm, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm và tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–30% etyl axetat trong hexan) tạo ra **44-1** (545 mg; hỗn hợp chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 1:1) ở dạng chất rắn màu trắng.

LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{50}ClN_4O_7$: 673,33; được tìm thấy theo thực tế: 673,47.

Bước 2. Điều chế **44-2**: Thêm $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (74 mg, 0,091 mmol, Strem) vào hỗn hợp đã khử oxy chứa **44-1** (542 mg, 0,805 mmol), kali vinyltrifloborat (168 mg, 1,25 mmol), và trietylamin (0,170 mL, 1,21 mmol) trong 9 mL EtOH ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 78°C trong agon trong 75 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm 6 mL toluen vào và cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–35% etyl axetat trong hexan) tạo ra **44-2** (438 mg; hỗn hợp chất đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1:1) ở dạng màng màu vàng. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{53}N_4O_7$: 665,38; được tìm thấy theo thực tế: 665,55.

Bước 3. Điều chế **44-3** và **44-4**: Khử oxy hỗn hợp đồng phân không đối quang **44-2** (437 mg, 0,658 mmol) và chất xúc tác Zhan 1B (81 mg, 0,072 mmol, Strem) trong 131 mL DCE trong agon trong 25 phút. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp ở 95°C trong 50 phút. Thêm tiếp 7 mg chất xúc tác Zhan 1B vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 95°C trong 10 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–40% etyl axetat trong hexan) tạo ra chất đồng phân không đối quang đơn lẻ **44-3** (143 mg, thành phần rửa giải sớm) ở dạng màng màu vàng nhạt và **44-4** (118 mg, thành phần rửa giải muộn) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. **44-3** rửa giải sớm: LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{49}N_4O_7$: 637,35; được tìm thấy theo thực tế: 637,45. **44-4** rửa giải muộn: LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{49}N_4O_7$: 637,35; được tìm thấy theo thực tế: 637,59.

Bước 4. Điều chế **44-5**: Thêm paladi trên cacbon (10% trọng lượng Pd, 48 mg, 0,045 mmol) vào dung dịch chứa **44-3** (143 mg, 0,225 mmol) trong 6 mL etanol. Thay khí quyển bằng hydro và khuấy phản ứng trong 90 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit và rửa bằng etyl axetat. Cô đặc phần lọc trong chân không tạo ra **44-5** (130 mg) ở dạng màng chất rắn màu nâu, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh

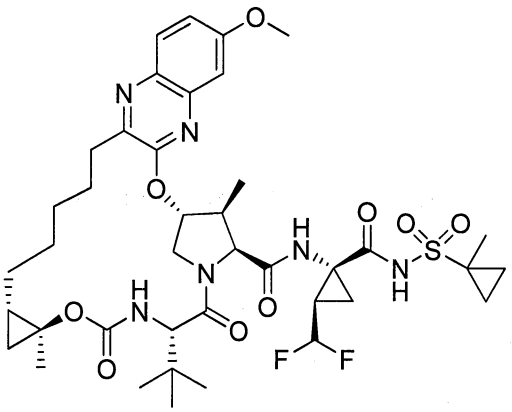
chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{51}N_4O_7$: 639,37; được tìm thấy theo thực tế: 639,53.

Bước 5. Điều chế **44-6**: Thêm nhỏ giọt TMSOTf (0,53 mL, 2,91 mmol) vào dung dịch chứa **44-5** (130 mg, 1,27 mmol) trong 3,8 mL diclometan trong agon ở nhiệt độ trong phòng. Sau một giờ, thêm tiếp 0,22 mL TMSOTf. Sau một giờ nữa, thêm 0,20 mL TMSOTf vào. Sau 40 phút, thêm 0,25 mL TMSOTf vào. Sau một giờ, đưa hỗn hợp phản ứng vào 10 mL diclometan và ngừng phản ứng bằng cách thêm 20 mL dung dịch nước HCl 1N kèm khuấy. Tách các lớp và chiết lớp chứa nước bằng diclometan (3 x 30 mL). Rửa phần hữu cơ gom được bằng nước muối, sấy bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc trong chân không tạo ra **44-6** (113 mg) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{31}H_{43}N_4O_7$: 583,31; được tìm thấy theo thực tế: 583,45.

Bước 6. Điều chế ví dụ **44**: Thêm HATU (53 mg, 0,139 mmol) và DIPEA (0,080 mL, 0,459 mmol) vào hỗn hợp chứa **44-6** (51 mg, 0,088 mmol) và chất trung gian **A10** (49 mg, 0,161 mmol) trong 1,5 mL MeCN trong agon. Sau khi khuấy qua đêm, thêm tiếp 13 mg chất trung gian **A10** vào. Sau một giờ, đưa hỗn hợp phản ứng vào 15 mL etyl axetat và rót vào 20 mL dung dịch nước HCl 1N. Tách các lớp và chiết lớp chứa nước ba lần bằng etyl axetat. Rửa phần hữu cơ gom được bằng nước và nước muối, sấy bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–40% etyl axetat trong hexan) tạo ra ví dụ **44** (41 mg) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,86 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{55}F_2N_6O_9S$: 833,36; được tìm thấy theo thực tế: 833,51. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,79 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,28–7,21 (m, 2H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,81 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 6,4 Hz, 1H), 5,73–5,70 (m, 1H), 4,56 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,26–4,16 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,05–2,91 (m, 1H), 2,90–2,82 (m, 1H), 2,77–2,68 (m, 1H), 2,06–1,94 (m, 2H), 1,88–1,74 (m, 1H), 1,72–1,58 (m, 3H), 1,58–1,44 (m, 4H), 1,53 (s, 3H),

1,51 (s, 3H), 1,43–1,36 (m, 1H), 1,12–1,02 (m, 2H), 1,09 (s, 9H), 1,07 (d, J = 4 Hz, 3H), 1,00–0,94 (m, 2H), 0,92–0,84 (m, 3H), 0,16–0,11 (m, 1H).

Ví dụ **45**. Điều chế (1aS,5S,8S,9S,10R,22aS)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-14-metoxy-1a,9-dimetyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.

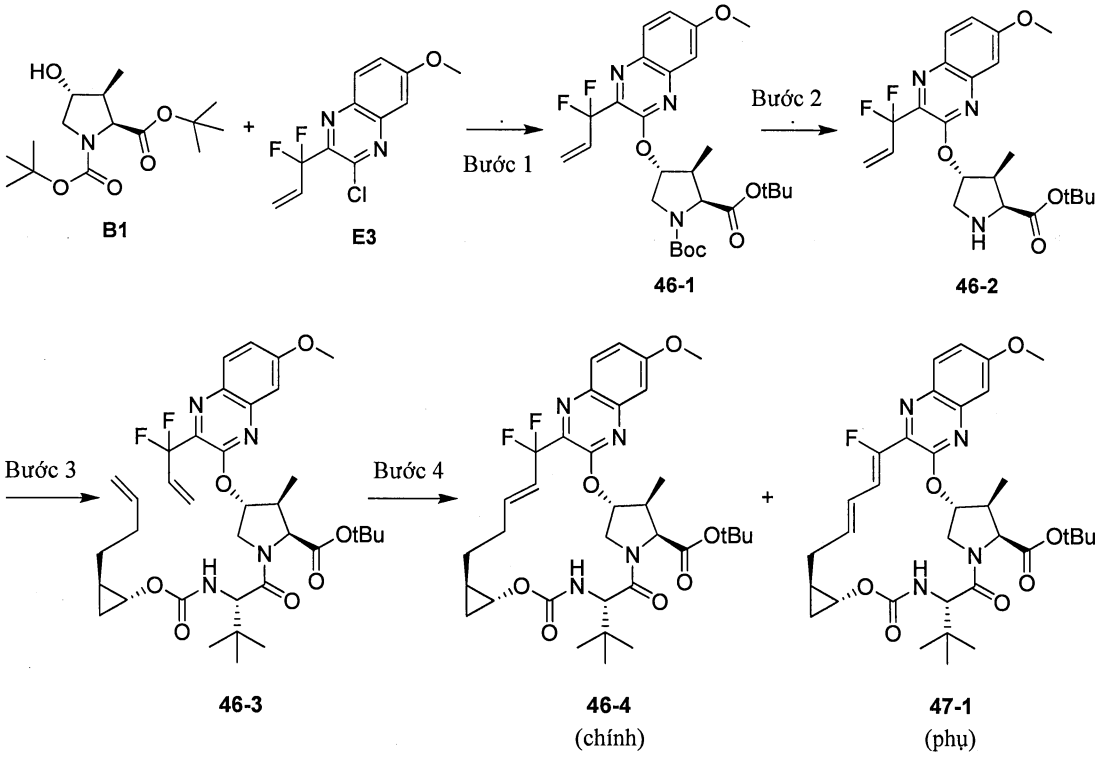


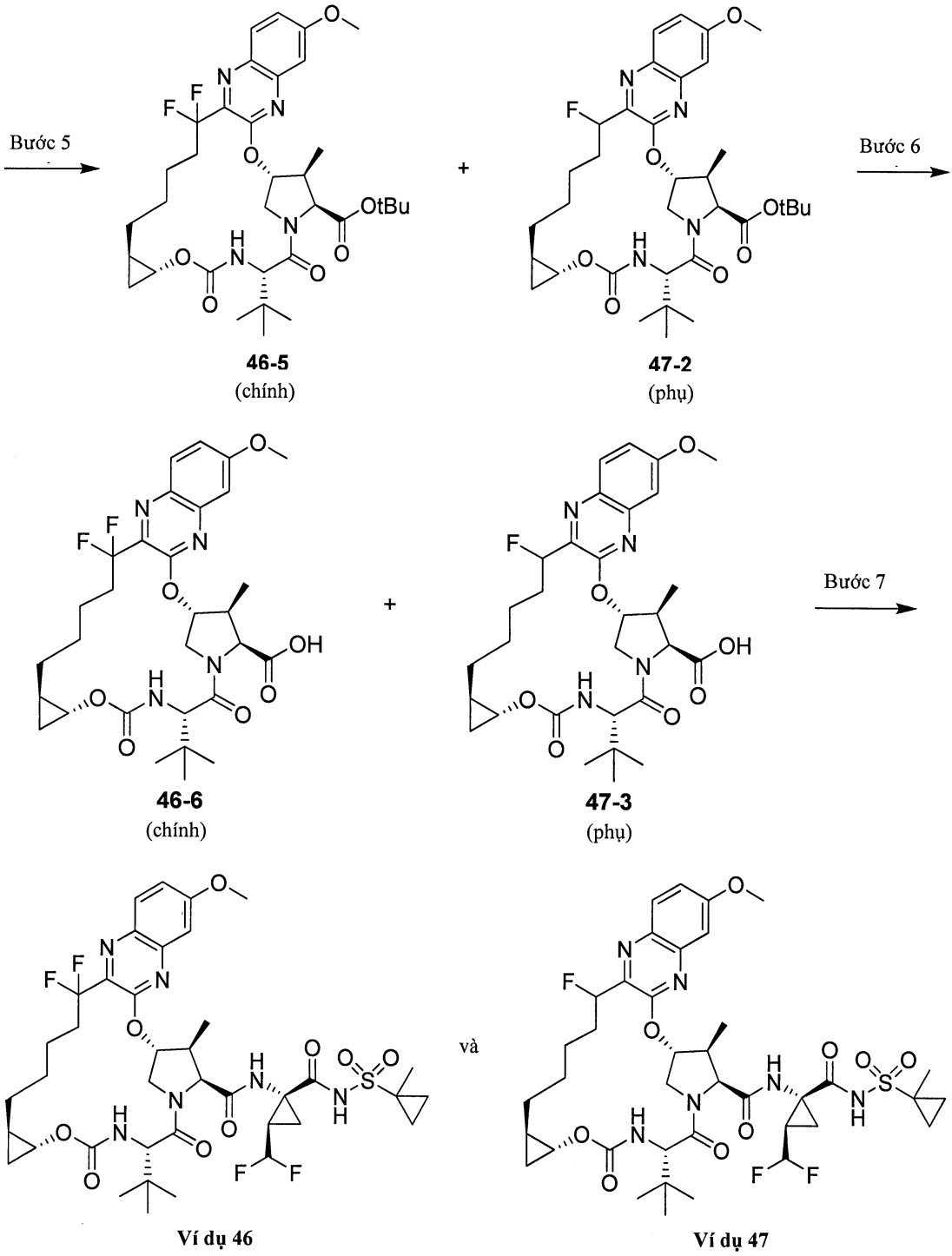
Ví dụ 45

Ví dụ **45** được điều chế theo cách tương tự với ví dụ **44**, thay thế **44-3** rửa giải sớm ở bước 4 bằng **44-4** rửa giải muộn. Tách ví dụ **45** (23 mg) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,92 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{55}F_2N_6O_9S$: 833,36; được tìm thấy theo thực tế: 833,54. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,25–7,19 (m, 2H), 6,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,78 (td, J_{H-F} = 61 Hz, J = 6Hz, 1H), 5,52–5,48 (m, 1H), 4,58 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,17–4,10 (m, 1H), 4,04 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,22–3,14 (m, 1H), 2,88–2,80 (m, 1H), 2,78–2,66 (m, 1H), 2,08–1,90 (m, 2H), 1,76–1,64 (m, 1H), 1,63–1,50 (m, 7H), 1,51 (s, 3H), 1,47–1,36 (m, 2H),

1,46 (s, 3H), 1,18–1,06 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,07 (m, 3H), 1,00–0,80 (m, 4H), 0,10–0,04 (m, 1H).

Ví dụ **46** và **47**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-18,18-diflo-14-metoxy-9-metyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit và (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-18-flo-14-metoxy-9-metyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.





Bước 1. Điều chế **46-1**: Khuấy hỗn hợp chứa chất trung gian **B1** (627 mg, 2,08 mmol), chất trung gian **E3** (548 mg, 1,91 mmol) và xeri carbonat (744 mg, 2,28 mmol) trong 7 mL DMF ở 85°C trong agon trong 36 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và rót vào 30 mL nước và chiết phần chứa nước bằng

etyl axetat (3 x 30 mL). Rửa phần hữu cơ gom được bằng nước, nước muối, sấy bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–30% etyl axetat trong hexan) tạo ra **46-1** (891 mg) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{27}H_{36}F_2N_3O_6$: 536,25; được tìm thấy theo thực tế: 536,35.

Bước 2. Điều chế **46-2**: Hòa tan quinoxalin ete **46-1** (478 mg, 0,893 mmol) trong 4,2 mL tert-butyl axetat và 1,1 mL diclometan ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nhỏ giọt $MeSO_3H$ (0,30 mL, 4,67 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào hỗn hợp khuấy chứa EtOAc (20 mL) và $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (30 mL). Tách các pha, và chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 20 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc trong chân không tạo ra amin **46-2** ở dạng màng chất rắn màu vàng (346 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{28}F_2N_3O_4$: 436,20; được tìm thấy theo thực tế: 436,29.

Bước 3. Điều chế **46-3**: Thêm HATU (396 mg, 1,04 mmol, Oakwood) và DIPEA (0,57 mL, 3,29 mmol) vào hỗn hợp chứa **46-2** (345 mg, 0,793 mmol) và chất trung gian **D11** (260 mg, 0,965 mmol) trong 9 mL axetonitril trong agon. Sau khi khuấy qua đêm, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm và tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–40% etyl axetat trong hexan) tạo ra **46-3** (545 mg) ở dạng màng chất rắn trong. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{49}F_2N_4O_7$: 687,35; được tìm thấy theo thực tế: 687,57.

Bước 4. Điều chế **46-4**: Khử oxy hỗn hợp chứa **46-3** (480 mg, 0,699 mmol) và chất xúc tác Zhan 1B (61 mg, 0,083 mmol, Strem) trong 140 mL DCE bằng agon trong 18 phút. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp ở 95°C trong 70 phút. Thêm tiếp 20 mg chất xúc tác Zhan 1B vào và khuấy hỗn hợp ở 95°C trong một giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–35% etyl axetat trong hexan) tạo ra hỗn hợp không thể tách rời chứa hợp chất **46-4** (chính), và khoảng 15% hợp chất **47-1** (phụ; tổng 233 mg) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. Thành phần chính **46-4:** LCMS-ESI$^+$ (*m/z*):

$[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{34}H_{45}F_2N_4O_7$: 665,38; được tìm thấy theo thực tế: 665,50. Thành phần phụ **47-1**: LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{34}H_{44}FN_4O_7$: 639,31; được tìm thấy theo thực tế: 639,49.

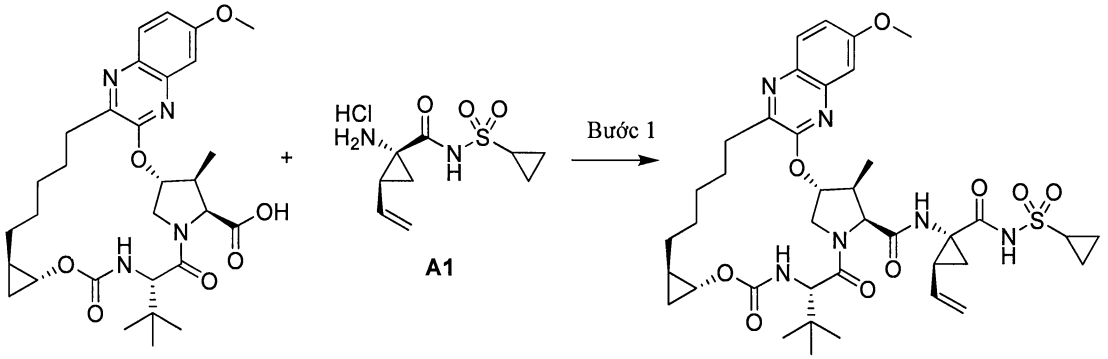
Bước 5. Điều chế hỗn hợp chứa **46-5** và **47-2**: Thêm paladi trên cacbon (10% trọng lượng Pd, 70 mg, 0,066 mmol) vào dung dịch chứa hỗn hợp của **46-4** và **47-1** (232 mg, 0,353 mmol) từ bước trước đó trong 9 mL etanol. Thay khí quyển bằng hydro và khuấy trong 7 giờ. Lọc phản ứng qua Xelit, rửa bằng etanol. Cô đặc phần lọc trong chân không tạo ra hỗn hợp chứa **46-5** (chính) và **47-2** (phụ; tổng 216 mg) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Thành phần chính **46-5**: LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{34}H_{47}F_2N_4O_7$: 661,33; được tìm thấy theo thực tế: 661,52. Thành phần phụ **47-2**: LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{34}H_{48}FN_4O_7$: 643,34; được tìm thấy theo thực tế: 643,57.

Bước 6. Điều chế hỗn hợp chứa **46-6** và **47-3**: Thêm nhỏ giọt TMSOTf (0,35 mL, 1,90 mmol) vào dung dịch chứa hỗn hợp của **46-5** và **47-2** (215 mg, 0,326 mmol) từ bước trước đó trong 6,5 mL diclometan trong agon ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, thêm tiếp 0,18 mL TMSOTf vào. Sau một giờ nữa, thêm 0,30 mL TMSOTf vào. Sau 2 giờ, thêm 0,18 mL TMSOTf vào. Sau 1 giờ, thêm tiếp 0,18 mL TMSOTf vào. Sau 45 phút, đưa hỗn hợp phản ứng vào 25 mL diclometan và dừng phản ứng bằng cách thêm 30 mL dung dịch nước HCl 1N kèm khuấy. Chiết lớp chứa nước bằng diclometan (3 x 40 mL). Rửa phần hữu cơ gom được bằng nước muối, sấy bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc trong chân không tạo ra hỗn hợp không thể tách rời chứa **46-6** (chính) và **47-3** (phụ; tổng 187 mg), được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Thành phần chính **46-6**: LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{30}H_{39}F_2N_4O_7$: 605,27; được tìm thấy theo thực tế: 605,44. Thành phần phụ **47-3**: LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{30}H_{39}FN_4O_7$: 587,28; được tìm thấy theo thực tế: 587,38.

Bước 7. Điều chế ví dụ **46** và Ví dụ **47**: Thêm HATU (160 mg, 0,421 mmol, Oakwood) và DIPEA (0,25 mL, 1,44 mmol) vào hỗn hợp chứa **46-6** và **47-3** (150 mg,

0,248 mmol) từ bước trước đó và chất trung gian **A10** (150 mg, 0,496 mmol) trong 6,5 mL axetonitril trong agon. Sau khi khuấy qua đêm, đưa hỗn hợp phản ứng vào 30 mL etyl axetat và rót vào 30 mL dung dịch nước HCl 1N. Chiết lớp chứa nước ba lần bằng etyl axetat. Rửa phần hữu cơ gom được bằng nước và nước muối, sấy bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–50% etyl axetat trong hexan) và HPLC điều chế pha đảo (50–100% axetonitril trong nước, với 0,1% đệm axit trifloaxetic) tạo ra muối của axit trifloaxetic theo ví dụ **46** (107 mg) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt và muối của axit trifloaxetic của hỗn hợp chất đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1:1 theo ví dụ **47** (12 mg) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. Ví dụ **46**: Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,60 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{51}F_4N_6O_9S$: 855,33; được tìm thấy theo thực tế: 855,63. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,23 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,78 (td, J_{H-F} = 66 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 5,68–5,66 (m, 1H), 4,57 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,22–4,16 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,72–3,66 (m, 1H), 2,86–2,76 (m, 1H), 2,64–2,48 (m, 1H), 2,11–1,94 (m, 3H), 1,86–1,74 (m, 3H), 1,73–1,62 (m, 1H), 1,58–1,54 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,49–1,44 (m, 1H), 1,42–1,38 (m, 1H), 1,11–1,04 (m, 4H), 1,09 (s, 9H), 1,02–0,94 (m, 2H), 0,93–0,86 (m, 2H), 0,78–0,66 (m, 1H), 0,54–0,46 (m, 1H). Ví dụ **47** (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1:1): Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,45 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{52}F_3N_6O_9S$: 837,34; được tìm thấy theo thực tế: 837,63. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,13 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,99–5,43 (m, 1H), 5,79 (td, J_{H-F} = 55 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 5,53–5,50 (m, 1H), 4,57–4,44 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,22–4,13 (dd, J = 12,4, 4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,83–3,79 (m, 1H), 2,94–2,80 (m, 2H), 2,28–2,14 (m, 1H), 2,06–1,96 (m, 2H), 1,88–1,69 (m, 4H), 1,58–1,54 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,44–1,36 (m, 1H), 1,32–1,26 (m, 1H), 1,14–1,04 (m, 4H), 1,10 (s, 9H), 1,02–0,86 (m, 4H), 0,74–0,64 (m, 1H), 0,58–0,48 (m, 1H).

Ví dụ **48**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-{(1R,2S)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-etenylxyclopropyl}-14-metoxy-9-metyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.

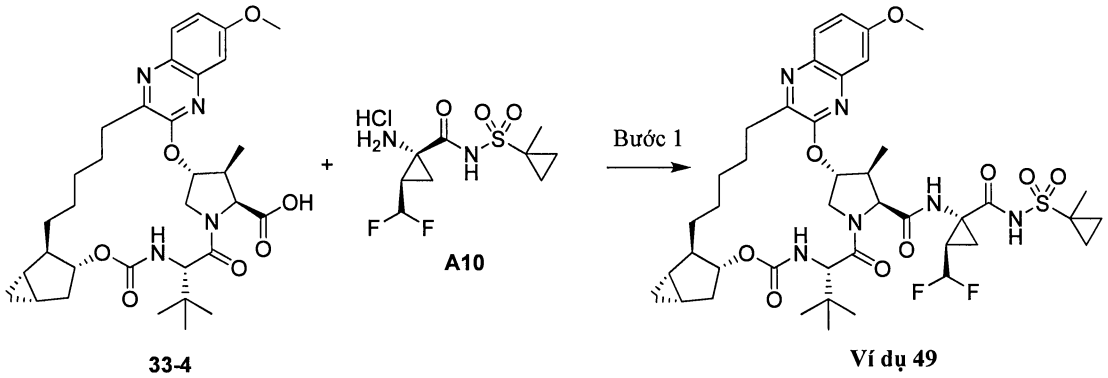


18-7 **A1** **Ví dụ 48**

Bước 1: Điều chế ví dụ **48**: Thêm DIPEA (40 µL, 0,23 mmol) vào huyền phù chứa axit **18-7** (9,7 mg, 0,017 mmol) và chất trung gian **A1** (13 mg, 0,049 mmol) trong MeCN (0,4 mL). Thêm HATU (12,5 mg, 0,033 mmol) vào dung dịch thu được. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và pha loãng bằng EtOAc (2 mL), dung dịch nước HCl 0,2M (1 mL), và nước muối (1 mL). Tách các pha và chiết pha nước bằng EtOAc (3 x 2 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc tạo ra phần cặn thô được hòa tan trong CH_2Cl_2 và hấp phụ trên 1 g silica gel. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (10% đến 50% axeton trong hexan) tạo ra phần cặn được làm khô lạnh từ nước và MeCN tạo ra ví dụ **48** ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng (8,4 mg). Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,52 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{53}N_6O_9S$: 781,4; được tìm thấy theo thực tế: 781,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,91 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,86 – 5,72 (m, 1H), 5,57 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,27 – 5,15 (m, 1H), 5,15 – 5,07 (m, 1H), 4,48 – 4,35 (m, 3H), 4,12 (dd, J = 11,8, 4,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 – 3,71 (m,

1H), 2,98 – 2,75 (m, 4H), 2,16 – 2,09 (m, 1H), 1,94 (dd, J = 8,2, 5,8 Hz, 1H), 1,87 – 1,24 (m, 9H), 1,17 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,04 – 0,91 (m, 5H), 0,75 – 0,65 (m, 1H), 0,52 – 0,42 (m, J = 6,0 Hz, 1H).

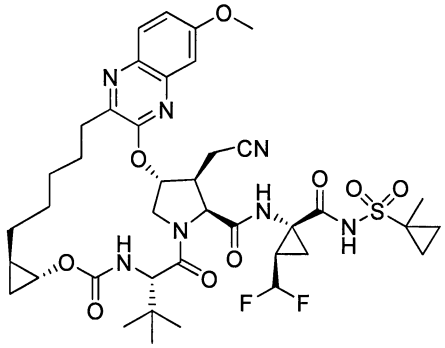
Ví dụ **49**. Điều chế (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-15-metoxy-10-metyl-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahydro-1H,9H-8,11-metanoxyclopropa[4',5']xyclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-9-carboxamit.



Bước 1: Điều chế ví dụ **49**: Thêm DIPEA (70 µL, 0,40 mmol) vào huyền phù chứa axit **33-4** (30 mg, 0,049 mmol) và chất trung gian **A10** (31 mg, 0,10 mmol) trong MeCN (700 µL). Thêm HATU (32 mg, 0,084 mmol) vào dung dịch thu được, và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Sau đó, thêm tiếp một phần chất trung gian **A10** (6 mg, 0,02 mmol) vào. Khuấy phản ứng trong 30 phút nữa và sau đó pha loãng bằng EtOAc (30 mL), dung dịch nước HCl 0,2M (15 mL) và nước muối (15 mL). Tách các pha và chiết pha nước bằng EtOAc (30 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc tạo ra phần cặn thô. Hòa tan phần cặn trong CH_2Cl_2 và hấp phụ trên 2 g silica gel. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (10% đến 50% axeton trong hexan) tạo ra phần cặn vô định hình được làm khô lạnh từ nước và MeCN tạo ra ví dụ **49** ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng (30,5 mg). Thời gian lưu của HPLC

phân tích: 9,15 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{42}H_{57}F_2N_6O_9S$: 859,4; được tìm thấy theo thực tế: 859,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,86 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,14 – 5,71 (m, 1H), 5,61 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,00 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,31 (m, 2H), 4,12 (dd, *J* = 11,6, 4,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,00 – 2,63 (m, 4H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 2,09 – 1,90 (m, 4H), 1,81 – 0,95 (m, 26H), 0,92 – 0,75 (m, 3H), 0,57 – 0,45 (m, 1H), 0,44 – 0,36 (m, 1H).

Ví dụ **50**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-9-(xyanometyl)-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.

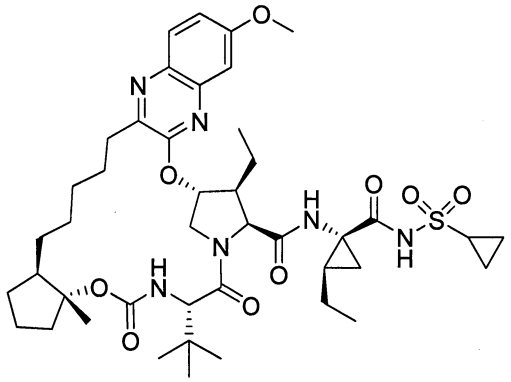


Ví dụ 50

Ví dụ **50** được điều chế theo cách tương tự với ví dụ **1**, thay thế chất trung gian **B4** ở bước 1 bằng chất trung gian **B8**. Tinh chế ví dụ **50** bằng HPLC pha đảo (cột Gemini, 58–98% ACN/H_2O + 0,1% TFA) và làm khô lạnh tạo ra chất rắn (5 mg) ở dạng muối TFA. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,29 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{51}F_2N_7O_9S$: 844,94; được tìm thấy theo thực tế: 844,58. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,71 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H),

7,22 (m, 2H), 6,25 (m, 1H), 6,08 – 5,80 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,06 – 2,83 (m, 4H), 2,55 (m, 1H), 2,14 – 1,47 (m, 17H), 1,03(s, 9H), 0,92 (m, 4H), 0,65 (m, 1H), 0,45 – 0,43 (m, 1H).

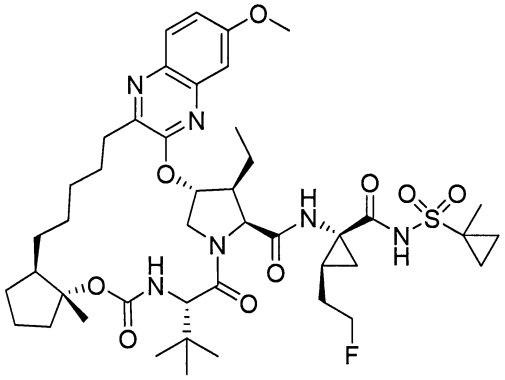
Ví dụ **51**. Điều chế (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-tert-butyl-N-{(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-etylxyclopropyl}-11-etyl-16-metoxy-3a-metyl-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahydro-10H-9,12-metanoxyclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-10-carboxamit.



Ví dụ 51

Ví dụ **51** được điều chế theo cách tương tự với ví dụ **39**, thay thế chất trung gian **A10** ở bước 8 bằng chất trung gian **A3**. Tách ví dụ **51** (12,3 mg) ở độ tinh khiết khoảng 96,5%. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,38 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{43}H_{63}N_6O_9S$: 839,4; được tìm thấy theo thực tế: 839,5. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98-7,08 (m, 2H), 6,53 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,57-5,83 (m, 2H), 4,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,24 (dd, J = 10,8, 6,0 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,93-3,10 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,30-2,58 (m, 2H), 0,60-2,10 (m, 32H), 0,84 (s, 9H).

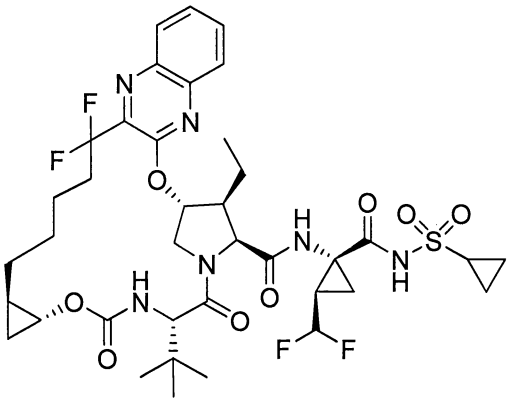
Ví dụ **52**. Điều chế (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-tert-butyl-11-etyl-N-[(1R,2S)-2-(2-floetyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-16-metoxy-3a-metyl-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahydro-10H-9,12-metanoxyclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-10-carboxamit.



Ví dụ 52

Ví dụ **52** được điều chế theo cách tương tự với ví dụ **39**, thay thế chất trung gian **A10** ở bước 8 bằng chất trung gian **A6**. Tách ví dụ **52** (12,3 mg) ở độ tinh khiết khoảng 96,5%. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,60 phút. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,31 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{44}H_{64}FN_6O_9S$: 871,4; được tìm thấy theo thực tế: 871,5. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,75-6,02 (m, 2H), 4,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,36-4,49 (m, 1H), 4,23 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J* = 12,0, 2,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,28-3,16 (m, 1H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,30-0,80 (m, 35H), 1,04 (s, 9H).

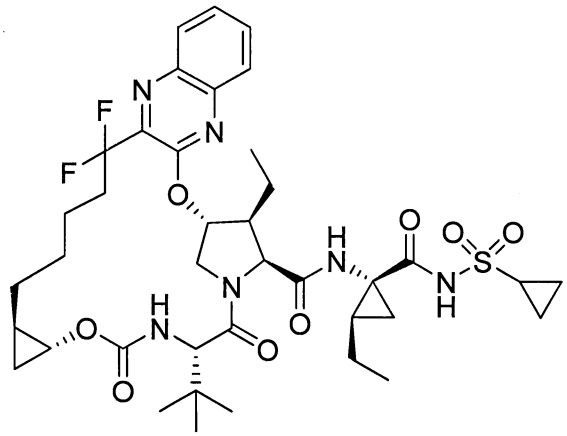
Ví dụ **53**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-9-etyl-18,18-diflo-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Ví dụ 53

Ví dụ **53** được điều chế tương tự như ví dụ **17** thay thế chất trung gian **E3** ở bước 1 bằng chất trung gian **E4** và chất trung gian **A10** ở bước 7 bằng chất trung gian **A9**. Tách ví dụ **53** (8,8 mg) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{38}H_{48}F_4N_6O_8S$: 825,32; được tìm thấy theo thực tế: 825,75. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,13 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,91 – 7,74 (m, 2H), 7,69 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,47 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,48 (t, *J* = 10,3 Hz, 2H), 4,36 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 12,1, 3,6 Hz, 1H), 3,70 – 3,59 (m, 1H), 3,08 – 2,75 (m, 1H), 2,58 – 2,38 (m, 1H), 2,14 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,95 – 1,67 (m, 4H), 1,47 (tt, *J* = 13,9, 7,1 Hz, 4H), 1,35 (s, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,15 – 0,64 (m, 19H), 0,51 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H).

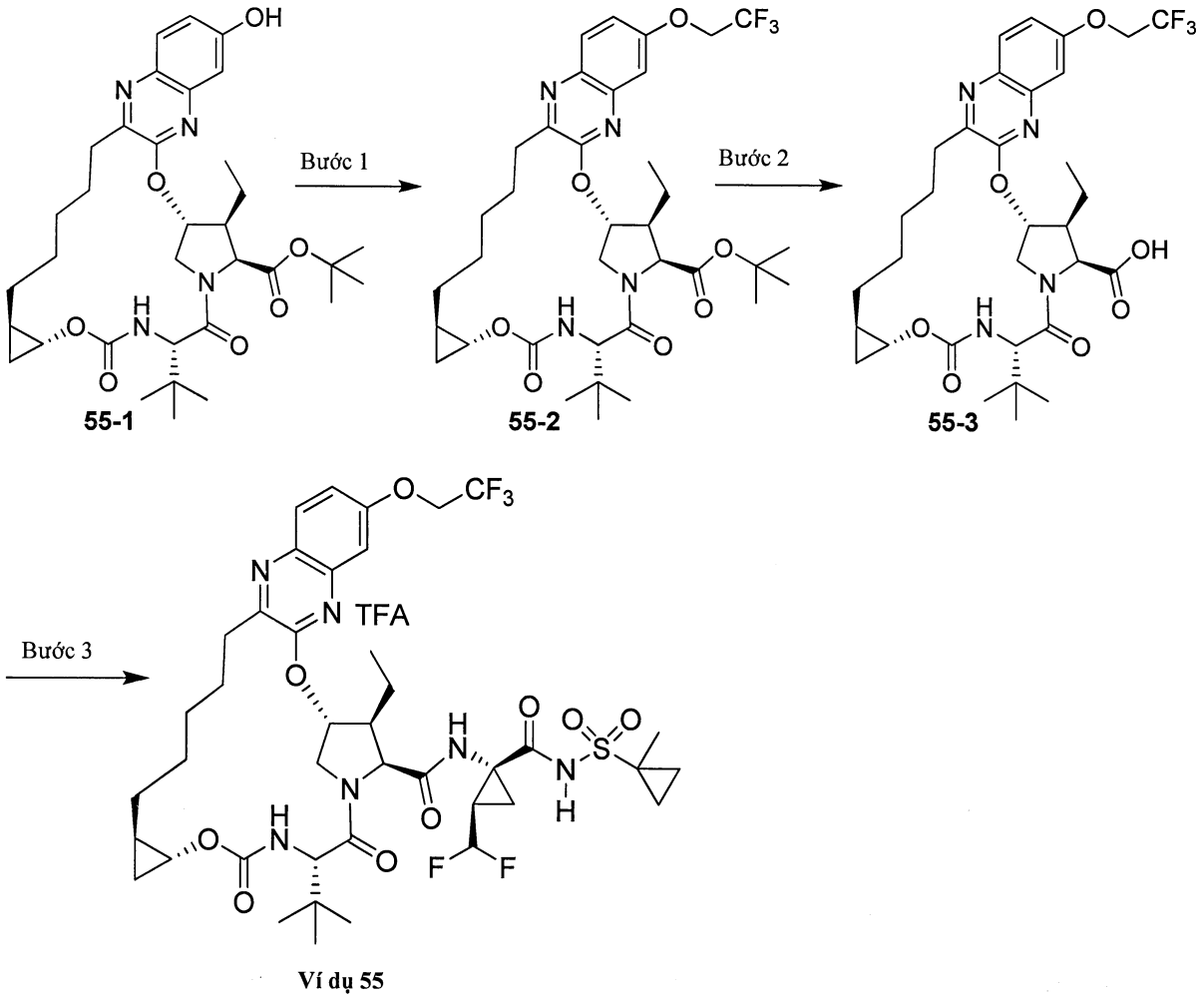
Ví dụ **54**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-{(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-etylxyclopropyl}-9-etyl-18,18-diflo-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Ví dụ 54

Ví dụ **54** được điều chế tương tự như ví dụ **53** thay thế chất trung gian **A9** bằng chất trung gian **A3**. Tách ví dụ **54** (10,0 mg) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{52}F_2N_6O_8S$: 803,35; được tìm thấy theo thực tế: 803,79. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,88 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,88 – 7,69 (m, 2H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,95 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 13,8, 9,7 Hz, 2H), 4,09 (dd, J = 12,0, 3,6 Hz, 2H), 3,71 – 3,57 (m, 1H), 2,53 (dd, J = 21,4, 14,6 Hz, 1H), 1,85 – 1,39 (m, 10H), 1,38 – 0,96 (m, 20H), 1,01 (dd, J = 17,2, 9,5 Hz, 3H), 1,04 – 0,78 (m, 6H), 0,70 (s, 1H), 0,49 (dd, J = 12,7, 6,3 Hz, 1H).

Ví dụ **55**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-9-etyl-3,6-dioxo-14-(2,2,2-trifloetoxy)-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



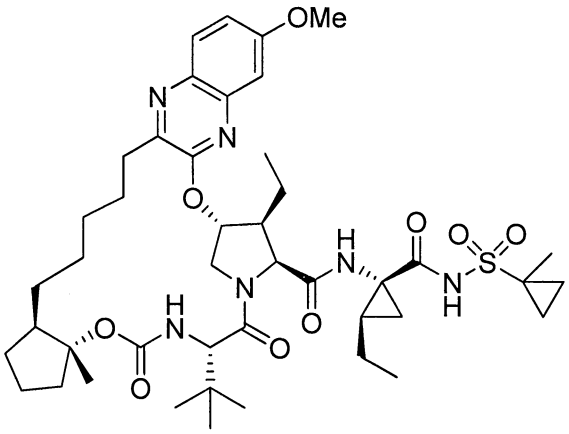
Điều chế chất trung gian **55-1** theo các bước từ 1 đến 6 của ví dụ **1**, thay thế chất trung gian **E1** ở bước 1 bằng chất trung gian **E2**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{34}H_{49}N_4O_7$: 625,36; được tìm thấy theo thực tế: 625,25.

Bước 1. Điều chế **55-2**. Tạo huyền phù quinoxalinol **55-1** (24 mg, 0,038 mmol) trong DMF (2 mL) và xử lý bằng Cs_2CO_3 (63 mg, 0,19 mmol) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (0,055 mL, 0,38 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, sau đó pha loãng bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng H_2O và nước muối, sấy bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm tạo ra **55-2**, được tiếp tục dùng mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{50}F_3N_4O_7$: 707,36; được tìm thấy theo thực tế: 707,38.

Bước 2. Điều chế **55-3**. Xử lý trifloetyl ete **55-2** (0,038 mmol theo lý thuyết) bằng DCM (4 mL) và TMSOTf (0,14 mL, 0,77 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, ngừng phản ứng bằng cách thêm NaOH 1M (2 mL). Sau khi khuấy mạnh trong 5 phút, rót hỗn hợp vào phễu tách tiếp đó rót 10% HCl (20 mL). Chiết lớp chứa nước 3 lần bằng DCM. Sấy phần hữu cơ gom được bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm tạo ra **55-3**, được tiếp tục dùng mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{32}H_{42}F_3N_4O_7$: 651,30; được tìm thấy theo thực tế: 651,18.

Bước 3. Điều chế ví dụ **55**. Xử lý axit carboxcylic **55-3** (0,038 mmol theo lý thuyết) bằng chất trung gian **A10** (23 mg, 0,077 mmol), TBTU (25 mg, 0,077 mmol), DMAP (9 mg, 0,077 mmol), DCM (1 mL) và DIPEA (0,134 mL, 0,768 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó cô đặc trong áp suất giảm và tinh chế bằng HPLC pha đảo tạo ra ví dụ **55** ở dạng muối TFA (7 mg, 18% trong 3 bước). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{54}F_5N_6O_9S$: 901,36; được tìm thấy theo thực tế: 902,08. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,02 – 5,63 (m, 2H), 4,76 – 4,62 (m, 2H), 4,56 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,15 (dt, J = 17,2, 8,6 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 6,7, 2,8 Hz, 1H), 3,05 – 2,89 (m, 1H), 2,82 (td, J = 13,2, 4,2 Hz, 1H), 2,65 – 2,50 (m, 1H), 2,02 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,78 (dt, J = 23,5, 10,7 Hz, 3H), 1,68 – 1,26 (m, 14H), 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,10 (s, 9H), 0,97 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 0,95 – 0,84 (m, 2H), 0,71 (s, 1H), 0,51 (t, J = 9,8 Hz, 1H).

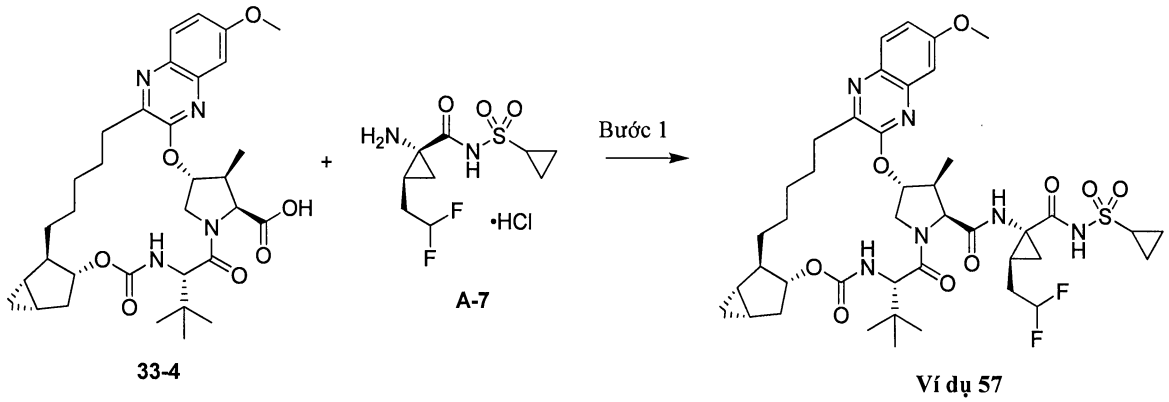
Ví dụ **56**. Điều chế (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-tert-butyl-11-etyl-N-[(1R,2R)-2-etyl-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-16-metoxy-3a-metyl-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahydro-10H-9,12-metanoxyclopenta[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-10-carboxamit



Ví dụ 56

Điều chế ví dụ **56** theo cách tương tự với ví dụ **39**, thay thế chất trung gian **A3** ở bước 8 bằng chất trung gian **A9**. Tách ví dụ **56** (8,8 mg, 0,0103 mmol, 53,7%). Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,56 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{44}H_{65}N_6O_9S$: 853,45; được tìm thấy theo thực tế: 853,5. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,76-6,01 (m, 2H), 4,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,50-2,78 (m, 3H), 0,80-2,30 (m, 30H), 1,54 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,05 (s, 9H).

Ví dụ **57**. Điều chế (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-tert-butyl-N-[(1R,2S)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(2,2-difloetyl)xyclopropyl]-15-metoxy-10-metyl-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahydro-1H,9H-8,11-metanoxyclopropa[4',5']xyclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-9-carboxamit.

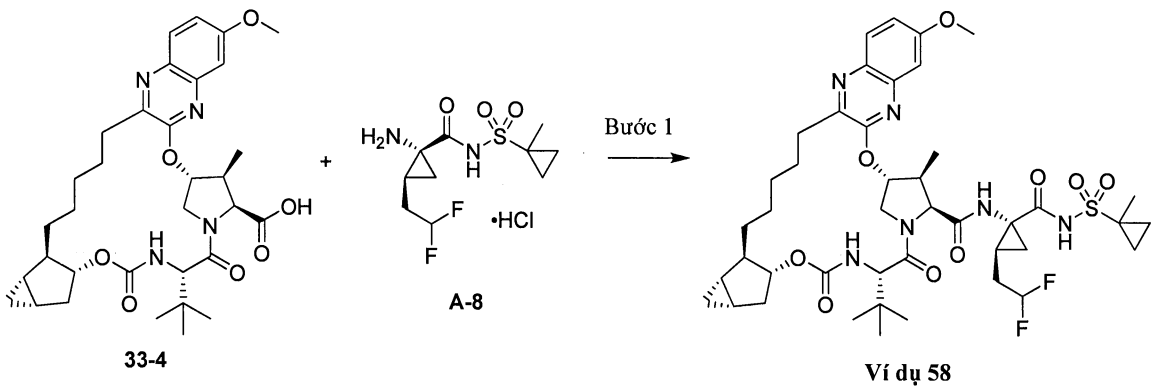


33-4 A-7 Ví dụ 57

Bước 1. Điều chế ví dụ **57**. Thêm DIPEA (40 µL, 0,23 mmol) vào huyền phù chứa axit **33-4** (14,9 mg, 0,0245 mmol) và amin hydroclorua **A-7** (16,3 mg, 0,0535 mmol) trong MeCN (500 µL). Thêm HATU (15,5 mg, 0,0408 mmol) vào dung dịch thu được, và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Sau đó pha loãng phản ứng bằng EtOAc (2 mL), dung dịch nước HCl 0,2M (1,5 mL) và nước muối (1,5 mL). Tách các pha và chiết pha nước bằng EtOAc (4 x 1,5 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc tạo ra phần cặn thô. Hòa tan phần cặn này trong CH_2Cl_2 và cô đặc trên 1,5 g silica gel. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (10% đến 40% axeton trong hexan) tạo ra phần cặn vô định hình được làm khô lạnh từ nước và MeCN tạo ra ví dụ **57**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{42}H_{57}F_2N_6O_9S$: 859,4; được tìm thấy theo thực tế: 859,0. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,00 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,07 – 5,57 (m, 2H), 5,26 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,50 – 4,29 (m, 3H), 4,12 (dd, *J* = 11,7, 3,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,00 – 2,62 (m, 4H), 2,34 – 0,96 (m, 33H), 0,95 – 0,78 (m, 1H), 0,51 (dd, *J* = 13,0, 7,9 Hz, 1H), 0,39 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H).

Ví dụ **58**. Điều chế (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-tert-butyl-N-[(1R,2S)-2-(2,2-difloetyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-15-metoxy-10-metyl-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-

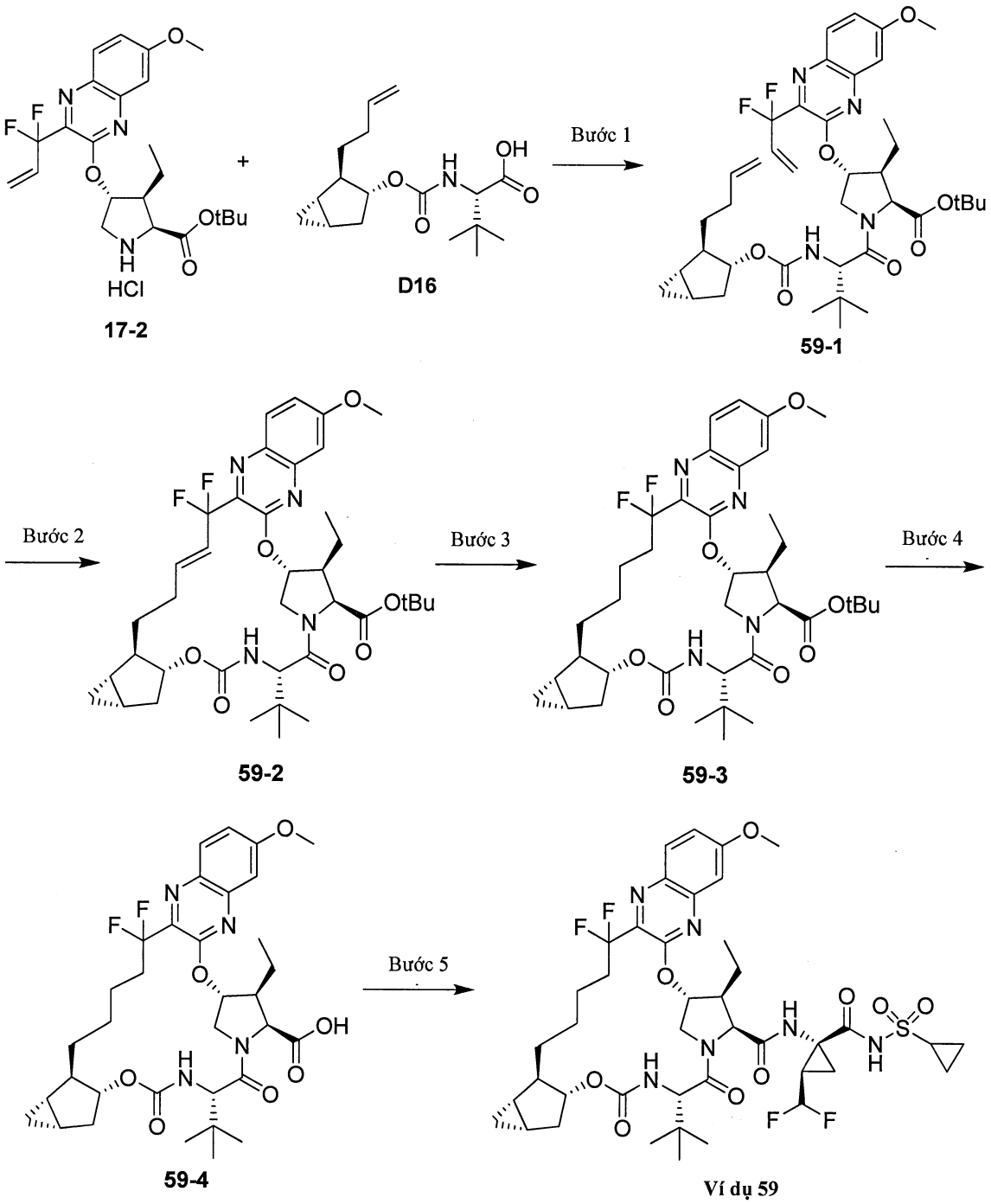
hexadecahydro-1H,9H-8,11-metanoxyclopropa[4',5']xyclopenta[1',2':18,19] [1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-9-carboxamit



33-4 A-8 Ví dụ 58

Bước 1. Điều chế ví dụ **58**. Thêm DIPEA (40 µL, 0,23 mmol) vào huyền phù chứa axit **33-4** (14,5 mg, 0,0238 mmol) và amin hydroclorua **A-8** (16,0 mg, 0,0502 mmol) trong MeCN (500 µL). Thêm HATU (15,5 mg, 0,0408 mmol) vào dung dịch thu được, và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Sau đó, pha loãng phản ứng bằng EtOAc (2 mL), dung dịch nước HCl 0,2M (1,5 mL) và nước muối (1,5 mL). Tách các pha và chiết pha nước bằng EtOAc (4 x 1,5 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc tạo ra phần cặn thô. Hòa tan phần cặn này trong CH_2Cl_2 và cô đặc trên 1,5 g silica gel. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (10% đến 40% axeton trong hexan) tạo ra phần cặn vô định hình được làm khô lạnh từ nước và MeCN tạo ra ví dụ **58**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{43}H_{59}F_2N_6O_9S$: 873,4; được tìm thấy theo thực tế: 873,3. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,72 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,12 – 5,54 (m, 2H), 5,25 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,50 – 4,30 (m, 3H), 4,13 (dd, *J* = 11,7, 4,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,03 – 2,65 (m, 4H), 2,34 – 0,97 (m, 33H), 0,94 – 0,76 (m, 3H), 0,60 – 0,45 (m, 1H), 0,45 – 0,34 (m, 1H).

Ví dụ **59**. Điều chế (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-tert-butyl-N-[(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-10-etyl-19,19-diflo-15-metoxy-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahydro-1H,9H-8,11-metanoxyclopropa[4',5']xyclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino [11,12-b]quinoxalin-9-carboxamit.



Bước 1. Điều chế **59-1**. Xử lý tiếp dung dịch chứa chất trung gian **D16** (0,50 g, 1,6 mmol) trong DMF (7 mL) bằng COMU (0,80 g, 1,9 mmol), DIPEA (1,2 mL, 6,7 mmol) và chất trung gian **17-2** (0,65 g, 1,3 mmol) và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Ngừng phản ứng bằng dung dịch axit xitric 1M (5 mL) và chiết bằng EA. Rửa các phần hữu cơ gom được bằng nước muối, sấy bằng $MgSO_4$ khan và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (15-100% EA/hex) tạo ra **59-1**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{55}F_2N_4O_7$: 741,88; được tìm thấy theo thực tế: 741,51.

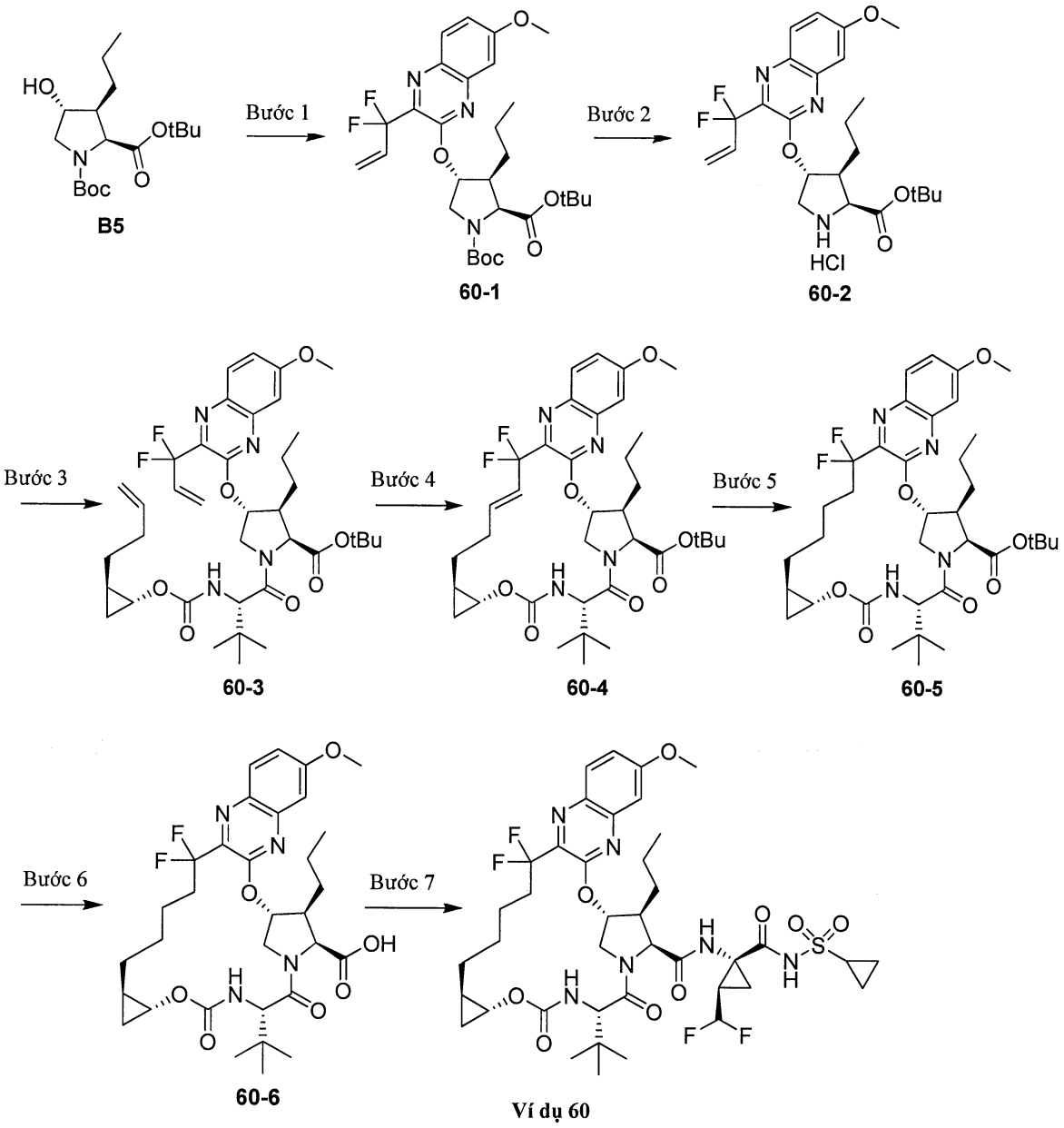
Bước 2. Điều chế **59-2**. Sục khí agon vào dung dịch chứa **59-1** (0,51 g, 0,69 mmol) trong DCE (140 mL) trong 30 phút trước khi thêm chất xúc tác Zhan 1B (0,051 g, 0,07 mmol). Gia nhiệt phản ứng đến 85°C trong 45 phút, và thêm một phần khác của chất xúc tác Zhan 1B vào. Sau 30 phút nữa, làm mát phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, cô đặc trong chân không và tinh chế bằng sắc ký silica gel (5-100% EA/hex) tạo ra **59-2**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{38}H_{51}F_2N_4O_7$: 713,83; được tìm8 thấy theo thực tế: 713,54.

Bước 3. Điều chế **59-3.** Đưa dung dich chứa **59-2** vào trong EtOH (8 mL). Thêm Pd/C (0,072 g, 10% trọng lượng) vào và thay môi trường bằng H_2. Sau 1 giờ, thêm tiếp chất xúc tác. Sau 4 giờ, thêm EA và chất xúc tác bổ sung. Sau 3 giờ nữa, lọc phản ứng, cô đặc trong chân không, và đưa phần cặn vào trong EtOH (8 mL) và xử lý bằng 0,5 g Pd/C (10% trọng lượng) và thay môi trường bằng H_2. Khuấy phản ứng qua đêm, và sau đó điều chế lại như được mô tả trước đó tạo ra **59-3** được sử dụng sau đó mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{38}H_{53}F_2N_4O_7$: 715,85; được tìm thấy theo thực tế: 715,52.

Bước 4. Điều chế **59-4**. Xử lý dung dịch chứa **59-3** (0,40 g, 0,56 mmol) trong DCM (1,5 mL) bằng 2,5 mL TFA ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1,5 giờ, cô đặc phản ứng trong chân không. Đưa phần cặn vào EA, rửa bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa, nước muối và sau đó sấy bằng $MgSO_4$ khan. Cô đặc trong chân không tạo ra **59-4** được sử dụng sau đó mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{34}H_{45}F_2N_4O_7$: 659,74; được tìm thấy theo thực tế: 659,56.

Bước 5. Điều chế ví dụ **59**: Xử lý tiếp dung dịch chứa **59-4** (0,20 g, 0,30 mmol) trong DMF (2 mL) bằng HATU (0,21 g, 0,55 mmol), DIPEA (0,27 mL, 1,5 mmol), DMAP (0,056 g, 0,46 mmol), và chất trung gian **A9** (0,13 g, 0,46 mmol) và khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế tạo ra muối TFA của ví dụ **59**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,20 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{42}H_{55}F_4N_6O_9S$: 895,98; được tìm thấy theo thực tế: 895,60. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H); 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,32 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 5,98 (br s, 1H); 5,85 (td, J_{H-F} = 55,2 Hz, J = 6 Hz, 1H); 4,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 4,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 4,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 4,33 (br s, 1H); 4,18 (dd, J = 12, 3,6 Hz, 1H); 3,97 (br s, 3H); 2,98 (m, 1H); 2,64-2,41 (m, 2H); 2,22 (m, 1H); 2,15-1,92 (m, 4H); 1,84-1,22 (m, 14H); 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,14-0,98 (m, 2H); 1,08 (s, 9H); 0,60-0,48 (m, 2H).

Ví dụ **60**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-18,18-diflo-14-metoxy-3,6-dioxo-9-propyl-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Bước 1. Điều chế **60-1**: Thêm xeri carbonat (192 mg, 0,590 mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian **B5** (160 mg, 0,590 mmol) và chất trung gian **E3** (194 mg, 0,590 mmol) trong MeCN (2,95 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng sau đó lọc qua miếng Xelit và cô đặc phần lọc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra quinoxalin được thế **60-1**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{29}H_{40}F_2N_3O_6$: 564,28; được tìm thấy theo thực tế: 564,44.

Bước 2. Điều chế **60-2**: Thêm dung dịch chứa axit metansulfonic (111 µL, 1,72 mmol) trong diclometan (0,34 mL) vào dung dịch **60-1** (193 mg, 0,343 mmol) trong tert-butyl axetat (1,36 mL) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (20 mL) và chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (2 × 20 mL). Sấy phần hữu cơ gom được bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không tạo ra amin hydroclorua **60-2**, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{32}F_2N_3O_4$: 464,23; được tìm thấy theo thực tế: 464,35.

Bước 3. Điều chế **60-3**: Thêm HATU (157 mg, 0,412 mmol) tiếp đó là DIPEA (298 µL, 1,72 mmol) vào dung dịch chứa **60-2** (133 mg, 0,289 mmol) và chất trung gian **D11** (133 mg, 0,412 mmol) trong MeCN (1.7 mL) ở nhiệt độ trong phòng và trong khí quyển agon. Sau 1 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, và tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra amit **60-3**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{38}H_{53}F_2N_4O_7$: 715,38; được tìm thấy theo thực tế: 715,55.

Bước 4. Điều chế **60-4**: Thêm chất xúc tác Zhan 1B (19,4 mg, 26,4 µmol) vào dung dịch chứa **60-3** (188 mg, 264 µmol) trong DCE (52,8 mL) và khử khí hỗn hợp phản ứng trong 10 phút bằng agon. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100°C. Sau 1 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra vòng lớn **60-4**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{49}F_2N_4O_7$: 687,35; được tìm thấy theo thực tế: 687,54.

Bước 5. Điều chế **60-5**: Thêm Pd/C (10% trọng lượng, 18,4 mg, 17,3 µmol) vào dung dịch chứa vòng lớn **60-4** (119 mg, 173 µmol) trong etanol (1,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Rút khí khỏi bình phản ứng và làm đầy lại bằng 1 atm khí hydro (3 lần) và khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng Xelit bằng nước rửa etyl axetat (3 × 2 mL). Cô đặc phần lọc trong chân không tạo ra vòng lớn **60-5**, được sử dụng trực tiếp ở bước

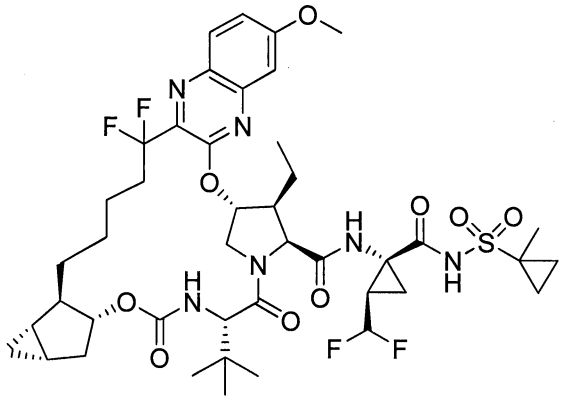
tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{51}F_2N_4O_7$: 689,36; được tìm thấy theo thực tế: 689,56.

Bước 6. Điều chế **60-6**: Thêm TMSOTf (197 µL, 1,09 mmol) vào dung dịch chứa **60-5** (150 mg, 218 µmol) trong DCM (1,1 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 2 giờ, chuyển hỗn hợp phản ứng vào dung dịch NaOH 0,5N (5 mL) được làm lạnh trước đến 0°C. Axit hóa hỗn hợp thu được bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH = 2 và chiết bằng diclometan (3 × 5 mL). Sấy phần chiết hữu cơ gom được bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không tạo ra axit carboxylic **60-6**, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{32}H_{43}F_2N_4O_7$: 633,30; được tìm thấy theo thực tế: 633,49.

Bước 7. Điều chế ví dụ **60**: Thêm HATU (91,5 mg, 237 µmol) tiếp đó là DIPEA (137 µL, 790 µmol) vào dung dịch chứa **60-6** (100 mg, 158 µmol) và chất trung gian **A9** (69,0 mg, 237 µmol) trong MeCN (790 µL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 3 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, tinh chế bằng HPCL điều chế (cột Gemini 5u C18 110Å, 5–100% MeCN/H_2O, 0,1% chất biến đổi axit trifloaxetic) và làm khô lạnh tạo ra ví dụ **60** ở dạng muối TFA. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,89 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{53}F_4N_6O_9S$: 869,35; được tìm thấy theo thực tế: 859,66. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,29 (br s, 1H), 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,19 (br s, 1H), 5,87 (br s, 1H), 5,84 (td, J_{H-F} = 55,8 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,17 (dd, J = 11,9, 3,4 Hz, 1H), 3,96 (br s, 4H), 3,68 (br s, 1H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 2,71 – 2,61 (m, 1H), 2,61 – 2,43 (m, 1H), 2,02 (br s, 4H), 1,88 – 1,59 (m, 4H), 1,59 – 1,35 (m, 4H), 1,33 – 1,20 (m, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,04 – 0,95 (app t, J = 7,0 Hz, 5H), 0,79 – 0,65 (m, 1H), 0,49 (d, J = 6,5 Hz, 1H).

Ví dụ **61**. Điều chế (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-

10-etyl-19,19-diflo-15-metoxy-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahydro-1H,9H-8,11-metanoxyclopropa[4',5']xyclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6] dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-9-carboxamit.

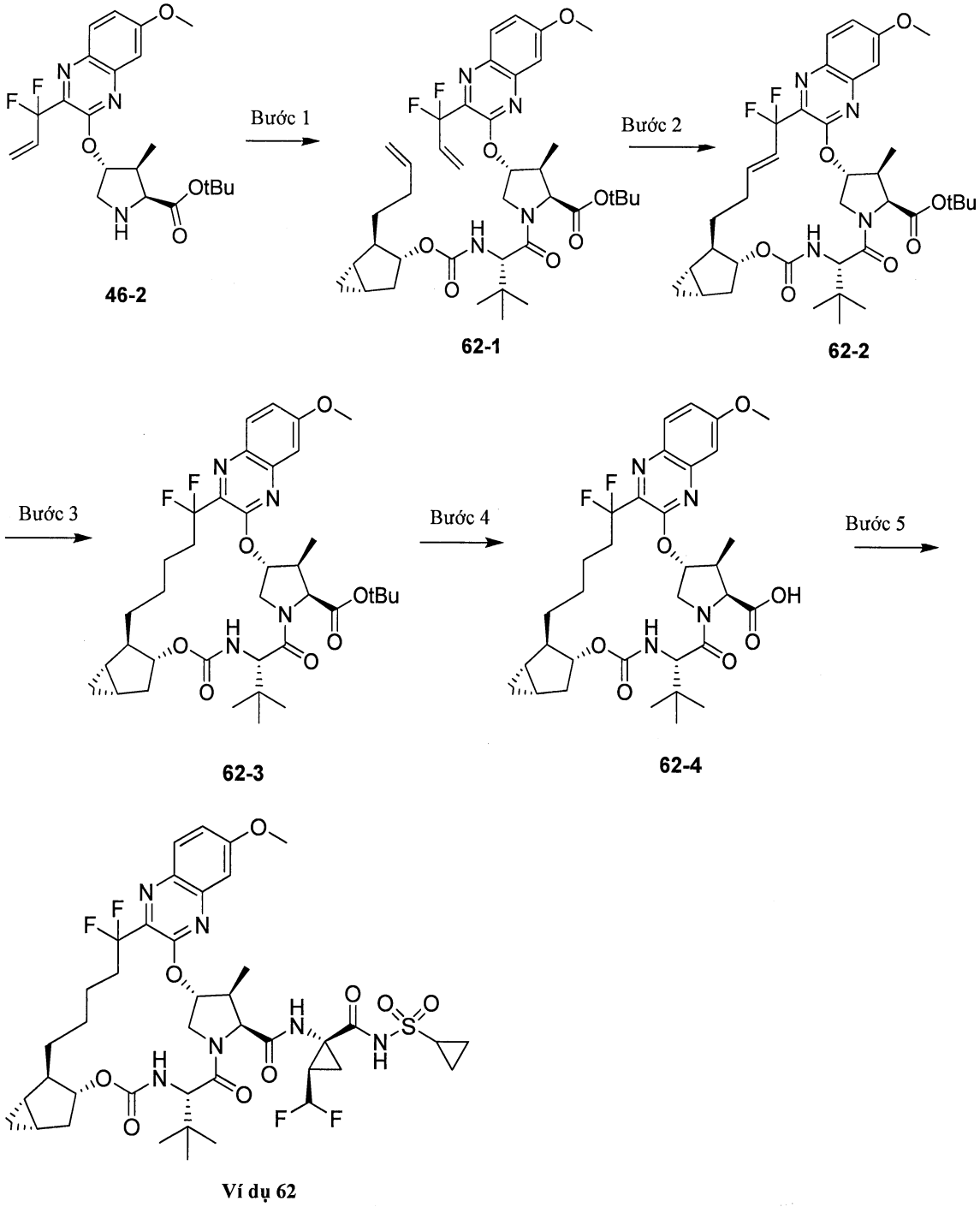


Ví dụ 61

Điều chế ví dụ **61** tương tự với ví dụ **59**, thay thế chất trung gian **A9** ở bước 5 bằng chất trung gian **A10**. Tách muối TFA của ví dụ **61**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,28 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{43}H_{57}F_4N_6O_9S$: 909,38; được tìm thấy theo thực tế: 909,59. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (s, 1H); 7,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,33 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,0 (br s, 1H); 5,83 (br s, 1H); 5,83 (td, J_{H-F} = 55 Hz, J = 6 Hz, 1H); 4,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 4,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 4,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 4,32 (br s, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 2,63-2,47 (m, 2H); 2,28-2,17 (m, 1H); 2,12-1,96 (m, 4H); 1,83-1,26 (m, 14H); 1,53 (s, 3H); 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,08 (s, 9H); 0,94-0,88 (m, 2H); 0,62-0,48 (m, 2H).

Ví dụ **62**. Điều chế (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-tert-butyl-N-[(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-19,19-diflo-15-metoxy-10-metyl-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-

hexadecahydro-1H,9H-8,11-metanoxyclopropa[4',5']xyclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6] dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-9-carboxamit



46-2 **62-1** **62-2** **62-3** **62-4**

Ví dụ 62

Bước 1. Điều chế ví dụ **62-1**: Thêm HATU (214 mg, 0,563 mmol, Oakwood) và DIPEA (0,30 mL, 1,72 mmol) vào hỗn hợp chứa **46-2** (186 mg, 0,428 mmol) và

chất trung gian **D16** (157 mg, 0,508 mmol) trong 10 mL axetonitril trong agon. Sau khi khuấy qua đêm, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm và tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–30% etyl axetat trong hexan) tạo ra chất trung gian **62-1**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{53}F_2N_4O_7$: 727,38; được tìm thấy theo thực tế: 727,51.

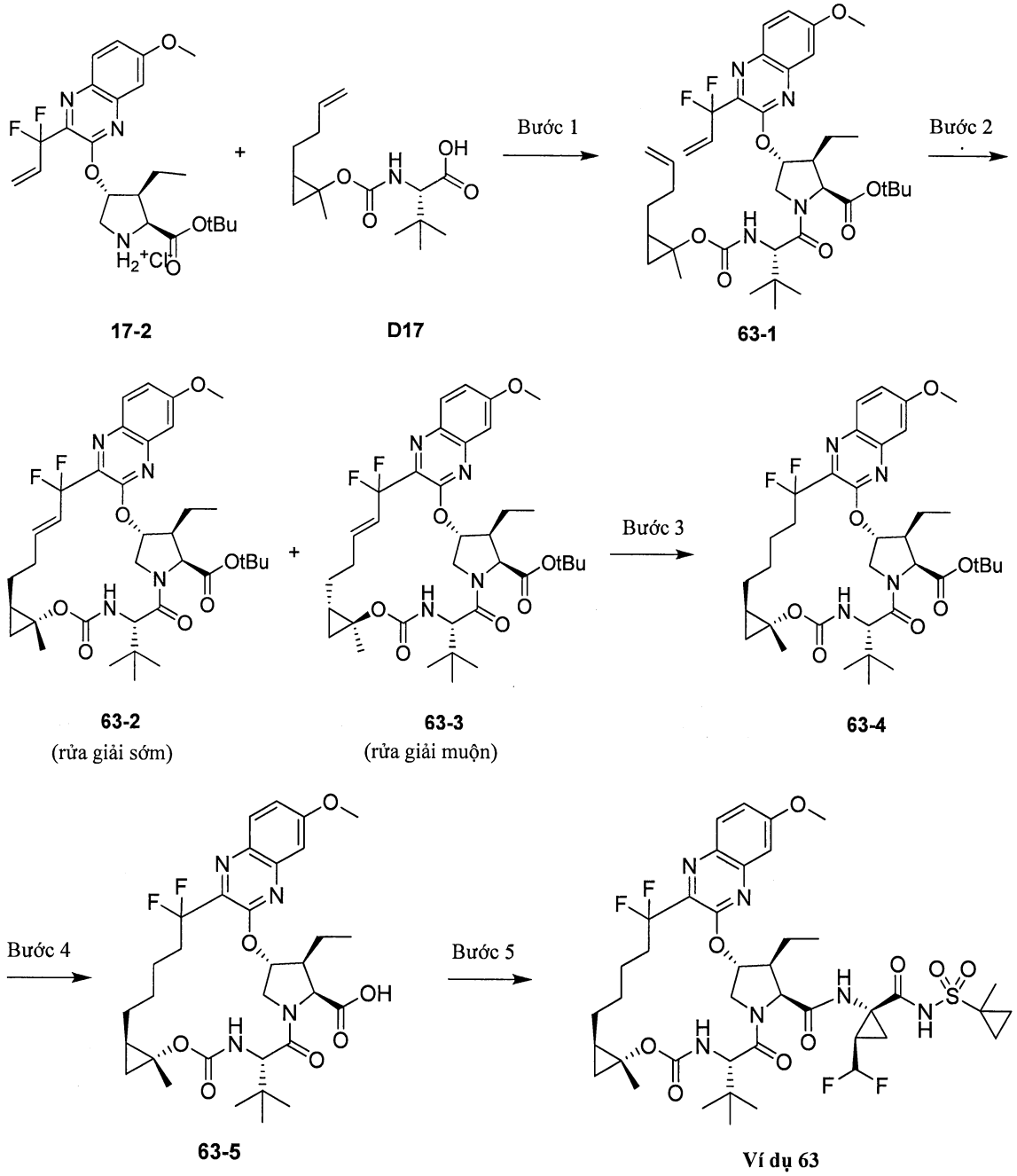
Bước 2. Điều chế **62-2**: Khử oxy hỗn hợp chứa **62-1** (275 mg, 0,378 mmol) và chất xúc tác Zhan 1B (34 mg, 0,046 mmol, Strem) trong 75 mL DCE bằng agon trong 17 phút. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp ở hồi lưu trong 80 phút. Thêm tiếp 8 mg chất xúc tác Zhan 1B vào và khuấy hỗn hợp ở hồi lưu trong hai mươi phút. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–25% etyl axetat trong hexan) tạo ra chất trung gian **62-2**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{49}F_2N_4O_7$: 699,35; được tìm thấy theo thực tế: 669,50.

Bước 3. Điều chế hỗn hợp chứa **62-3**: Thêm paladi trên cacbon (10% trọng lượng Pd, 60 mg, 0,057 mmol) vào dung dịch chứa **62-2** (207 mg, 0,297 mmol) trong 7 mL etanol. Thay khí quyển bằng hydro và khuấy hỗn hợp qua đêm. Lọc phản ứng qua Xelit, rửa bằng etanol. Cô đặc phần lọc trong chân không tạo ra chất trung gian **62-3**, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{51}F_2N_4O_7$: 701,36; được tìm thấy theo thực tế: 701,65.

Bước 4. Điều chế **62-4**: Thêm chậm TFA (1,6 mL, 20,9 mmol) vào dung dịch chứa **62-3** (202 mg, 0,289 mmol) trong 4,5 mL diclometan. Sau 3,5 giờ, cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm đến gần khô. Đưa phần cặn thu được vào 30 mL etyl axetat, rửa bằng 20 mL nước, 20 mL dung dịch $NaHCO_{3(\text{chứa nước})}$ bão hòa, và tách. Chiết lớp chứa nước bằng etyl axetat (3 x 20 mL). Rửa phần hữu cơ gom được bằng 30 mL nước muối, sấy bằng $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc trong chân không tạo ra chất trung gian **62-4**, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{33}H_{43}F_2N_4O_7$: 645,30; được tìm thấy theo thực tế: 645,53.

Bước 5. Điều chế ví dụ **62**: Thêm HATU (113 mg, 0,297 mmol, Oakwood) và DIPEA (0,17 mL, 0,978 mmol) vào hỗn hợp chứa **62-4** (120 mg, 0,186 mmol) và chất trung gian **A9** (110 mg, 0,379 mmol) trong 6 mL axetonitril trong agon. Sau khi khuấy trong qua đêm, đưa hỗn hợp phản ứng vào 30 mL etyl axetat và rửa bằng 20 mL dung dịch nước HCl 1N. Chiết lớp chứa nước ba lần bằng etyl axetat. Rửa phần hữu cơ gom được bằng 50% nước muối, sấy bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–50% etyl axetat trong hexan) và HPLC điều chế pha đảo (50–100% axetonitril trong nước, với 0,1% đệm axit trifloaxetic) tạo ra muối axit trifloaxetic của ví dụ **62**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,03 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{53}F_4N_6O_9S$: 881,35; được tìm thấy theo thực tế: 881,57. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,27 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,84 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,22–4,16 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,81–2,72 (m, 1H), 2,66–2,40 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 4H), 1,82–1,72 (m, 2H), 1,70–1,22 (m, 10H), 1,14–1,02 (m, 7H), 1,10 (s, 9H), 0,61–0,49 (m, 2H).

Ví dụ **63**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-9-etyl-18,18-diflo-14-metoxy-1a-metyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6] dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit



Bước 1. Điều chế **63-1**: Kết hợp amin hydroclorua **17-2** (500 mg, 1,03 mmol) với hỗn hợp chất trung gian **D17** (378,5 mg, 1,34 mmol), DIPEA (1,8 mL, 10,3 mmol) và DMF (3 mL). Sau đó, thêm HATU (587,1 mg, 1,55 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (20 mL) và HCl 1N (10,5 mL) và đưa vào metylen clorua (20 mL). Tách phần hữu cơ và chiết lớp chứa nước ba lần bằng metylen clorua (10 mL). Sau đó, rửa phần

hữu cơ gom được bằng nước muối, sấy bằng $MgSO_4$, lọc, và cô đặc trong chân không. Sau đó, tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel tạo ra **63-1** ở dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1:1. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{38}H_{53}F_2N_4O_7$: 715,4; được tìm thấy theo thực tế: 715,4.

Bước 2. Điều chế **63-2** và **63-3**: Hòa tan hỗn hợp đồng phân không đối quang **63-1** (496 mg, 0,695 mmol) và chất xúc tác Zhan 1B (53,8 mg, 0,0695 mmol, Strem) trong 140 mL DCE khan và sục N_2 trong 30 phút. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp đến 100°C trong 90 phút, và thêm tiếp một phần chất xúc tác Zhan 1B (54 mg, 0,695 mmol, Strem) vào. Sau đó, làm lạnh phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0% đến 40% etyl axetat trong hexan) tạo ra chất đồng phân không đối quang đơn lẻ **63-2** (phân đoạn rửa giải sớm) và **63-3** (phân đoạn rửa giải muộn). Phân đoạn rửa giải sớm: LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{49}F_2N_4O_7$: 687,4; được tìm thấy theo thực tế: 687,2. Phân đoạn rửa giải muộn: LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{49}F_2N_4O_7$: 687,4; được tìm thấy theo thực tế: 687,3.

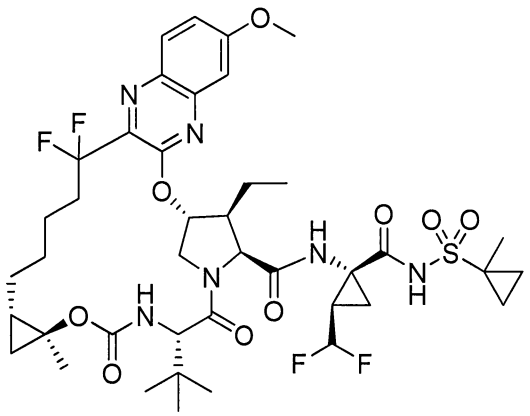
Bước 3. Điều chế **63-4**: Thêm paladi trên cacbon (10% trọng lượng, 155 mg) vào dung dịch chứa **63-2** (155 mg, 0,226 mmol) trong etanol (3 mL). Khuấy hỗn hợp trong khí quyển hydro trong 1 giờ và sau đó lọc qua đệm Xelit, và rửa bằng etyl axetat. Cô đặc phần lọc trong áp suất giảm tạo ra **63-4**, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{51}F_2N_4O_7$: 689,4; được tìm thấy theo thực tế: 689,3.

Bước 6. Điều chế **63-5**: Hòa tan chất trung gian **63-4** (153,5 mg, 0,222 mmol) trong hỗn hợp TFA:DCM có tỷ lệ 1:1 (6 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không tạo ra **63-5**, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{32}H_{44}N_4O_7$: 633,3; được tìm thấy theo thực tế: 633,2.

Bước 7. Điều chế ví dụ **63**: Thêm HATU (99,2 mg, 0,261 mmol) và DIPEA (271 µL, 2,1 mmol) vào hỗn hợp chứa **63-5** (140,5 mg, 0,222 mmol) và **A10** (100 mg,

0,316 mmol) trong 1 mL DMF. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp phản ứng vào nước, axit hóa đến độ pH 1 bằng dung dịch nước HCl 1N, và chiết ba lần bằng metylen clorua (15 mL). Rửa phần hữu cơ gom được bằng nước, nước muối, sấy bằng $MgSO_4$, lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế pha đảo (5–100% axetonitril trong nước, với 0,1% đệm axit trifloaxetic) tạo ra ví dụ **63**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,951 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{55}F_4N_6O_9S$: 883,4; được tìm thấy theo thực tế: 883,2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,80 (td, *J* = 55,8, 6,7 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,26 – 4,14 (m, 2H), 4,01 – 3,91 (m, 3H), 2,65 – 2,47 (m, 2H), 2,11 – 1,85 (m, 5H), 1,84 – 1,61 (m, 3H), 1,61 – 1,46 (m, 10H), 1,46 – 1,32 (m, 3H), 1,33 – 1,17 (m, 4H), 1,09 (d, *J* = 15,9 Hz, 10H), 1,04 – 0,95 (m, 1H), 0,94 – 0,84 (m, 2H), 0,21 – 0,12 (m, 1H).

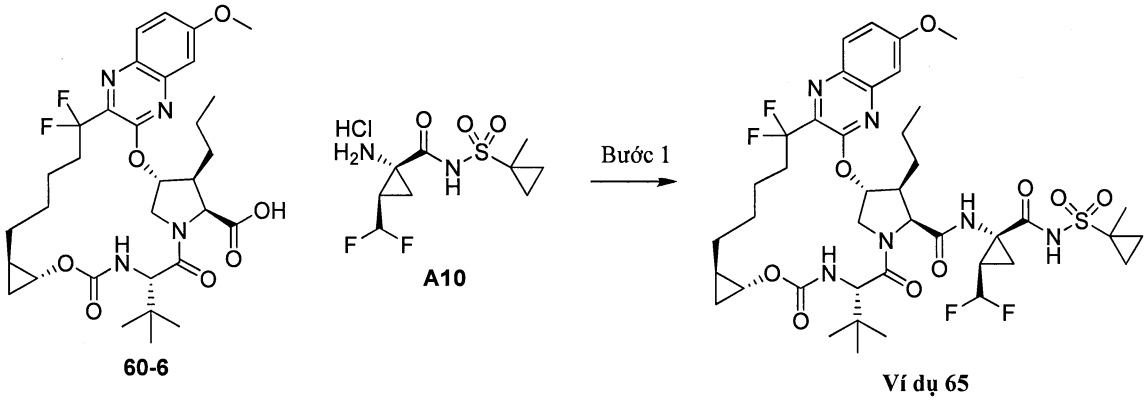
Ví dụ **64**. Điều chế (1aS,5S,8S,9S,10R,22aS)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-9-etyl-18,18-diflo-14-metoxy-1a-metyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6] dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit



Ví dụ 64

Điều chế ví dụ **64** theo cách tương tự với ví dụ **63**, thay thế **63-2** rửa giải sớm ở bước 3 bằng **63-3** rửa giải muộn. Sau đó tách ví dụ **64**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,535 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{57}F_2N_6O_9S$: 883,4; được tìm thấy theo thực tế: 883,3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,45 – 7,16 (m, 2H), 5,97 – 5,52 (m, 2H), 4,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,50 – 4,16 (m, 1H), 4,06 – 3,86 (m, 5H), 2,77 – 2,57 (m, 1H), 2,51 – 2,18 (m, 2H), 2,16 – 1,86 (m, 5H), 1,75 – 1,32 (m, 16H), 1,33 – 1,03 (m, 14H), 1,02 – 0,76 (m, 2H), 0,42 – -0,09 (m, 1H).

Ví dụ **65**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-18,18-diflo-14-metoxy-3,6-dioxo-9-propyl-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit

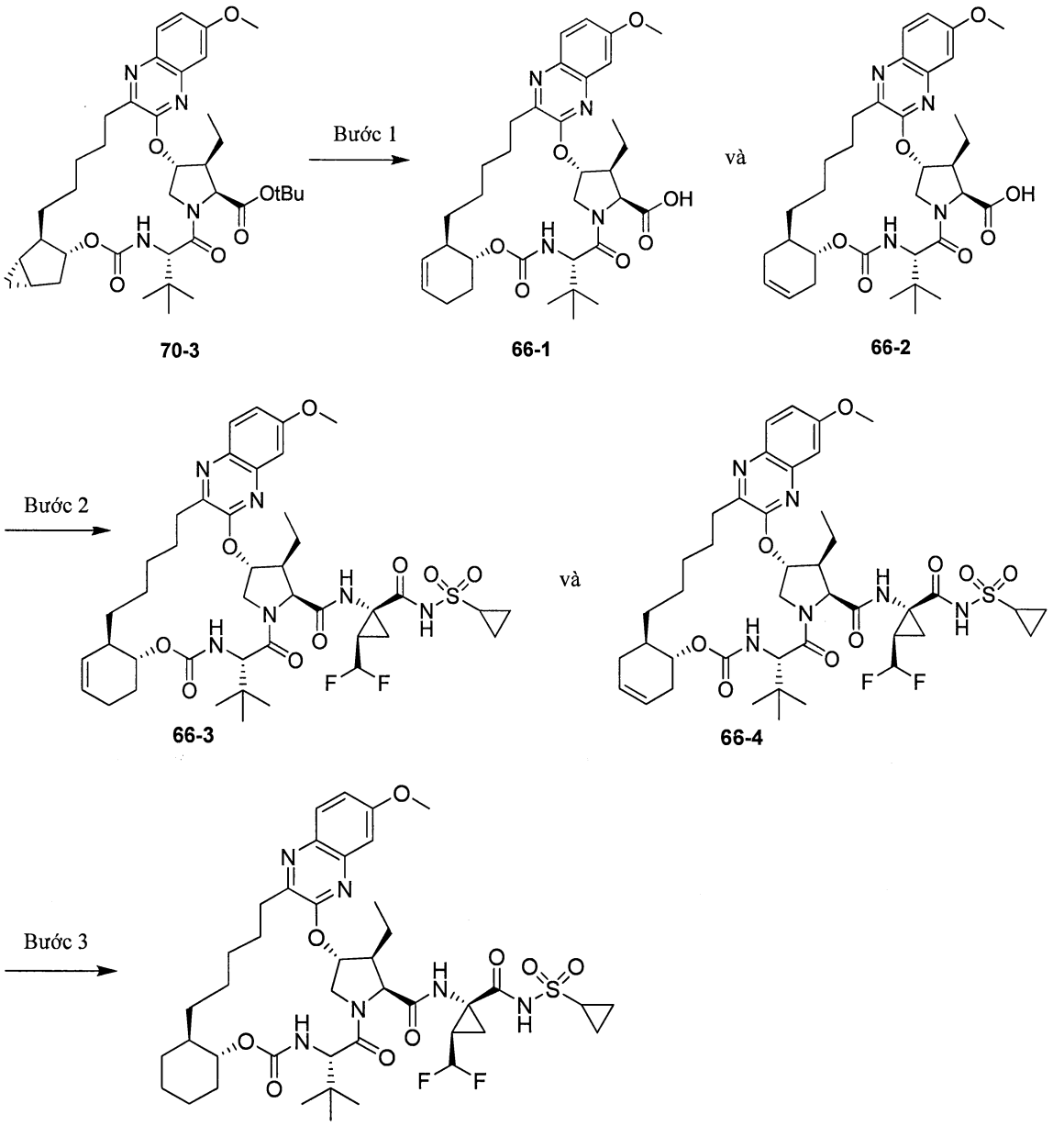


60-6 **A10** **Ví dụ 65**

Bước 1. Điều chế ví dụ **65**: Thêm HATU (47,5 mg, 123 μmol) tiếp đó là DIPEA (73 μL, 411 μmol) vào dung dịch chứa **60-6** (52 mg, 82 μmol) và chất trung gian **A10** (37,5 mg, 123 μmol) trong MeCN (411 μL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 20 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, tinh chế bằng

HPCL điều chế (cột Gemini 5u C18 110Å, 5–100% MeCN/H_2O, 0,1% chất biến đổi axit trifloaxetic) và làm khô lạnh tạo ra ví dụ **65** ở dạng muối TFA. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,99 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{55}F_4N_6O_9S$: 883,36; được tìm thấy theo thực tế: 883,60. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,26 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,81 (td, J_{H-F} = 55,5 Hz, J = 6,5 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,17 (dd, *J* = 12,2, 3,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,73 – 3,66 (m, 1H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,63 – 2,45 (m, 1H), 2,01 (br s, 3H), 1,85 – 1,62 (m, 4H), 1,62 – 1,53 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,48 – 1,22 (m, 5H), 1,08 (s, 9H), 1,01 (app t, *J* = 7,3 Hz, 4H), 0,94 – 0,87 (m, 2H), 0,80 – 0,69 (m, 1H), 0,50 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H).

Ví dụ **66**. Điều chế (4aR,8S,11S,12S,13R,25aR)-8-tert-butyl-N-[(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-12-etyl-17-metoxy-6,9-dioxo-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-hexadecahydro-1H,11H-10,13-metanoquinoxalino[2,3-k][1,10,3,6]benzodioxadiazaxyclononadecin-11-carboxamit.



70-3 66-1 66-2

66-3 66-4

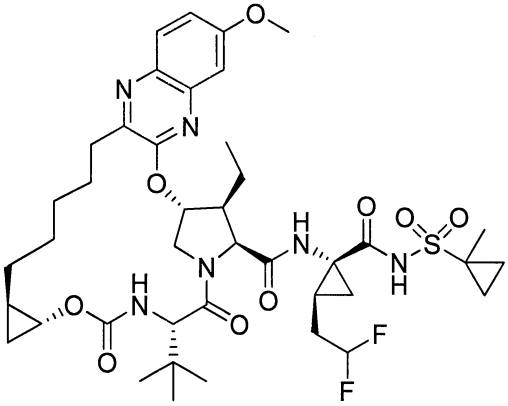
Ví dụ 66

Bước 1. Điều chế **66-1** và **66-2**. Thêm TMSOTf (380 µL, 2,1 mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian **70-3** (283 mg, 0,42 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL). Sau khi khuấy trong 2 giờ, rót hỗn hợp phản ứng vào NaOH 1N (12 mL) đang khuấy. Chuyển hỗn hợp vào phễu tách, axit hóa đến độ pH=3 bằng HCl 1N, chiết bằng CH_2Cl_2, sấy bằng magie sulfat, và cô đặc. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (0-10% MeOH/EtOAc) tạo ra hỗn hợp chứa **66-1** và **66-2**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{34}H_{47}N_4O_7$: 623,34; được tìm thấy theo thực tế: 623,66.

Bước 2. Điều chế **66-3** và **66-4**. Thêm DIPEA (47 µL, 0,27 mmol) vào dung dịch chứa **66-1** và **66-2** (58 mg, 0,09 mmol), chất trung gian **A9** (32 mg, 0,11 mmol), TBTU (42 mg, 0,13 mmol) và DMAP (16 mg, 0,14 mmol) trong DMF (3 mL) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 23 giờ. Ngừng phản ứng bằng nước, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, sấy bằng magie sulfat, và cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô bằng HPLC pha đảo (Gemini, 30-85% ACN/H_2O + 0,1% TFA) và làm khô lạnh tạo ra muối TFA của hỗn hợp chất trung gian **66-3** và **66-4**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{42}H_{57}F_2N_6O_9S$: 859,39; được tìm thấy theo thực tế: 859,65.

Bước 3. Điều chế ví dụ **66**: Đưa **66-3** và **66-4** (5 mg, 0,005 mmol) vào trong EtOH (2 mL) và xử lý bằng Pd/C (10%, 5 mg). Thay khí quyển bằng hydro và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Lọc phản ứng qua Xelit, rửa bằng EtOAc và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (0-10% MeOH/EtOAc) và làm khô lạnh tạo ra hợp chất gốc. HPLC phân tích có thời gian lưu: 9,15 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{42}H_{59}F_2N_6O_9S$: 862,01; được tìm thấy theo thực tế: 862,37. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 – 7,73 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,87 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,05 (m, 2H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 4,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,52 – 4,28 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,05 – 3,86 (m, 4H), 3,86 – 3,45 (m, 4H), 3,22 – 3,00 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,77 – 2,55 (m, 1H), 2,25 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,09 – 0,81 (m, 35H).

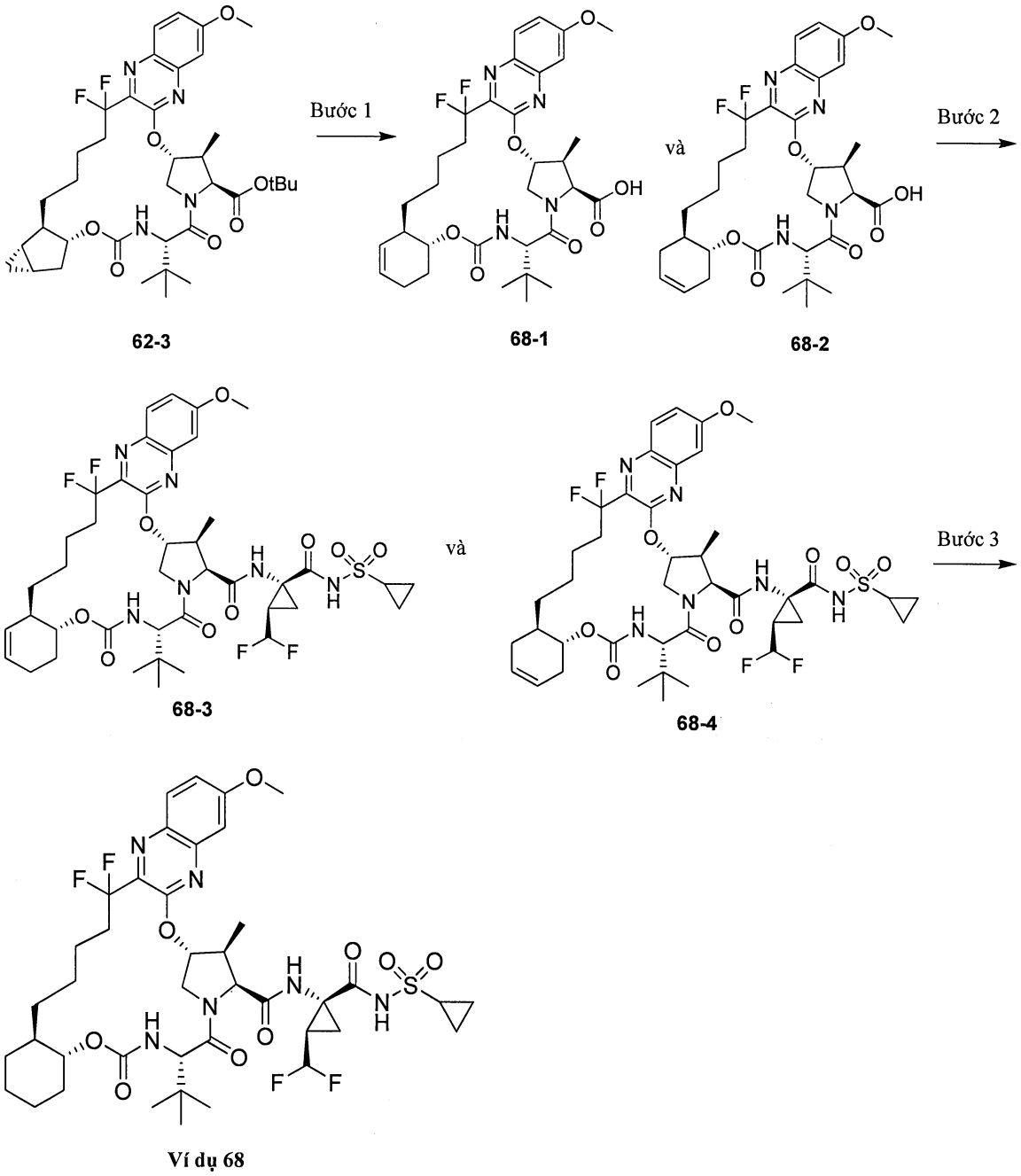
Ví dụ **67**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2S)-2-(2,2-difloetyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-9-etyl-14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Ví dụ 67

Điều chế ví dụ **67** tương tự với ví dụ **1** thay thế chất trung gian **A8** cho chất trung gian **A10** ở bước 8. Tách muối TFA của Ví dụ **67**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,85 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{57}F_2N_6O_9S$: 847,99; được tìm thấy theo thực tế: 847,64. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,00 (s, 1H); 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,23 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 5,89 (tt, J_{H-F} = 54 Hz, J = 4,4 Hz, 1H); 5,89 (br s, 1H); 4,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 4,39 (br s, 1H); 4,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 4,16 (dd, J = 9,2 Hz, 7,2 Hz, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,78-3,72 (m, 1H); 3,10-2,88 (m, 1H); 2,86-2,74 (td, J = 12, 4,4 Hz, 1H); 2,62-2,53 (m, 1H); 2,18-2,04 (m, 1H); 1,88-1,46 (m, 14H); 1,53 (s, 3H); 1,28-1,20 (m, 4H); 1,10 (s, 9H); 1,02-0,96 (m, 2H); 0,96-0,86 (m, 2H); 0,78-0,67 (m, 1H); 0,54-0,47 (m, 1H).

Ví dụ **68**. Điều chế (4aR,8S,11S,12S,13R,25aS)-8-tert-butyl-N-[(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-21,21-diflo-17-metoxy-12-metyl-6,9-dioxo-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-hexadecahydro-1H,11H-10,13-metanoquinoxalino[2,3-k][1,10,3,6]benzodioxadiazaxyclononadecin-11-carboxamit



62-3 68-1 68-2 68-3 68-4

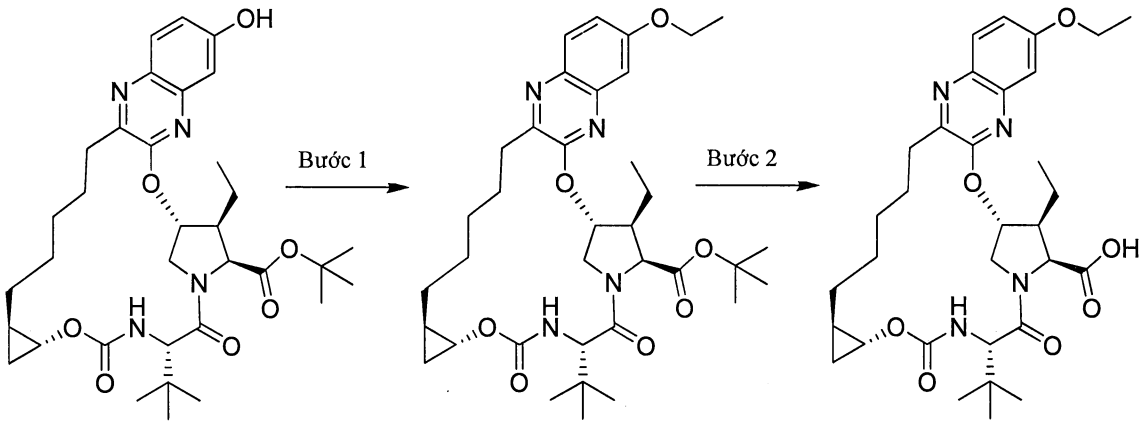
Ví dụ 68

Bước 1. Điều chế **68-1** và **68-2** (hỗn hợp): Thêm TMSOTf (0,6 mL, 3,3 mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian **62-3** (424 mg, 0,606 mmol) trong 7 mL diclometan ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, thêm tiếp 0,2 mL TMSOTf vào. Sau tổng cộng ba giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng tạo ra hỗn hợp của các chất đồng phân **68-1** và **68-2**, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{33}H_{43}F_2N_4O_7$: 645,30; được tìm thấy theo thực tế: 645,49.

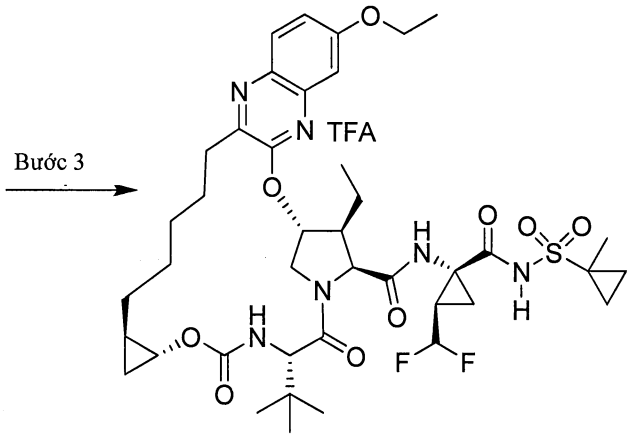
Bước 2. Điều chế **68-3** và **68-4** (hỗn hợp): Thêm HATU (209 mg, 0,550 mmol, Oakwood) và DIPEA (0,25 mL, 1,43 mmol) vào hỗn hợp chứa **68-1** và **68-2** từ bước trước đó (176 mg, 0,273 mmol) và chất trung gian **A9** (161 mg, 0,555 mmol) trong 4 mL axetonitril và 2 mL DMF trong agon. Sau một giờ, thêm tiếp 100 mg chất trung gian **A9**. Sau hai giờ, đưa hỗn hợp phản ứng vào 30 mL etyl axetat và rửa bằng 20 mL dung dịch HCl 1N. Chiết lớp chứa nước ba lần bằng etyl axetat. Rửa phần hữu cơ gom được bằng 50% nước muối, sấy bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–50% etyl axetat trong hexan) và HPLC điều chế pha đảo (50–100% axetonitril trong nước, với 0,1% đệm axit trifloaxetic) tạo ra muối axit trifloaxetic của hỗn hợp chứa **68-3** và **68-4**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{53}F_4N_6O_9S$: 881,35; được tìm thấy theo thực tế: 881,50.

Bước 3. Điều chế ví dụ **68**: Thêm paladi trên cacbon (10% trọng lượng Pd, 2 mg, 0,0019 mmol) vào dung dịch chứa hỗn hợp của **68-3** và **68-4** từ bước trước đó (4,5 mg, 0,0045 mmol) trong 1 mL etanol. Thay khí quyển bằng hydro và khuấy hỗn hợp trong hai giờ. Lọc phản ứng qua Xelit, rửa bằng etanol. Cô đặc phần lọc trong chân không tạo ra ví dụ **68**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,81 phút. LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{55}F_4N_6O_9S$: 883,36; được tìm thấy theo thực tế: 883,64. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,94 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 6,13 (td, J_{H-F} = 57 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 5,88–5,84 (m, 1H), 4,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,38-4,30 (m, 2H), 4,20-4,05 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,87–2,76 (m, 2H), 2,34–2,16 (m, 2H), 1,92-1,54 (m, 6H), 1,46–1,36 (m, 3H), 1,34–1,12 (m, 8H), 1,20 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 1,08–0,96 (m, 4H), 1,04 (s, 9H), 0,93-0,78 (m, 4H).

Ví dụ **69**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-14-etoxy-9-etyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit



55-1 69-1 69-2



Ví dụ 69

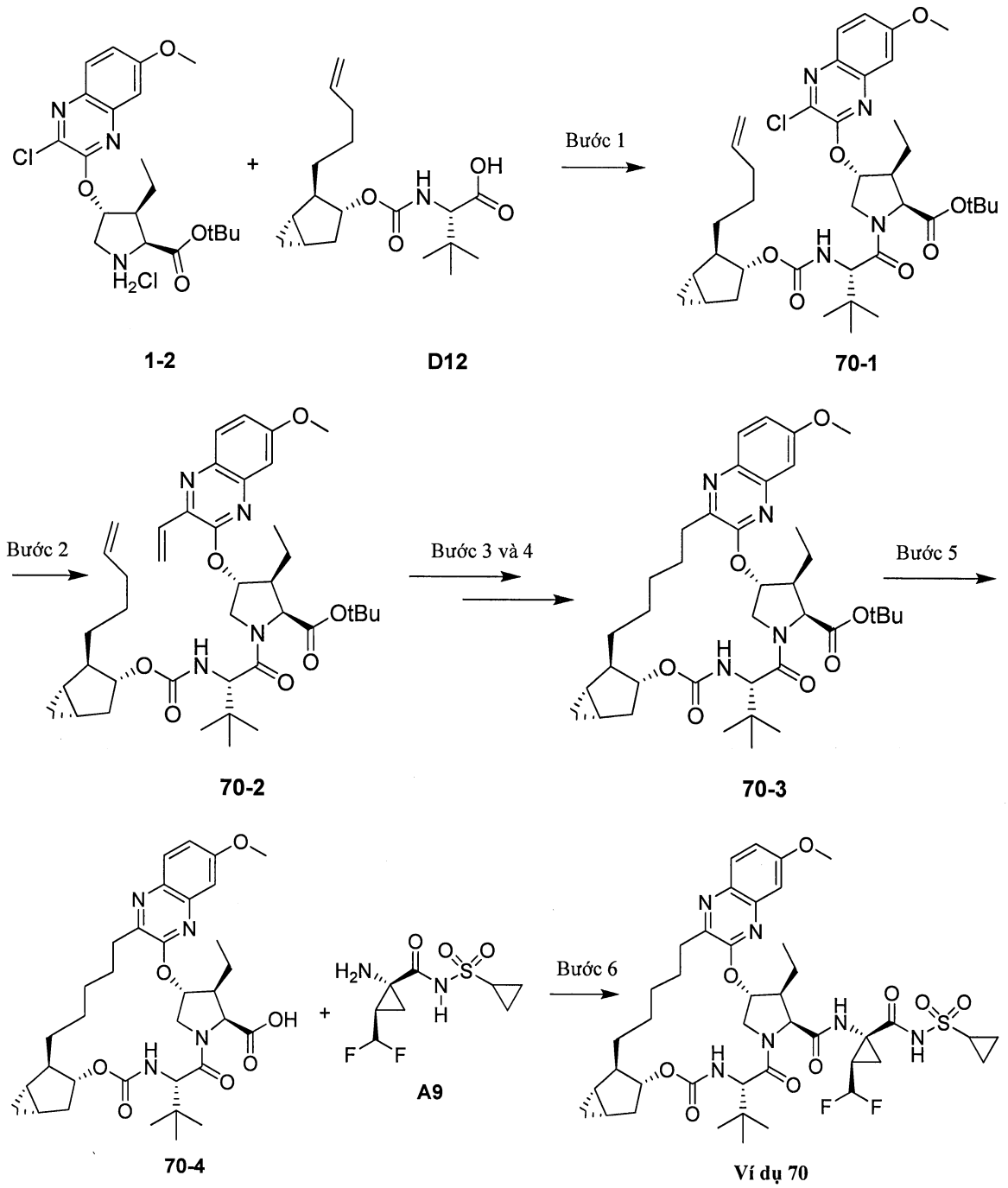
Bước 1. Điều chế **69-2**. Tạo huyền phù quinoxalinol **55-1** (54 mg, 0,086 mmol) trong ACN (2 mL) và xử lý bằng Cs_2CO_3 (84 mg, 0,259 mmol) và bromoetan (0,032 mL, 0,432 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Lọc phản ứng và tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột nhanh tạo ra **69-2**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{52}N_4O_7$: 652,38; được tìm thấy theo thực tế: 653,41.

Bước 2. Điều chế **69-3**. Xử lý chất trung gian **69-2** (0,086 mmol theo lý thuyết) bằng DCM (10 mL) và TMSOTf (1,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, phản ứng được xác định hoàn toàn bằng LCMS. Cô đặc phản ứng trong áp suất giảm tạo ra **69-3**, được tiếp tục dùng mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$

được tính theo lý thuyết đối với $C_{32}H_{44}N_4O_7$: 596,32; được tìm thấy theo thực tế: 597,38.

Bước 3. Điều chế ví dụ **69**. Xử lý axit carboxcylic **69-3** (0,086 mmol theo lý thuyết) bằng chất trung gian **A10** (40 mg, 0,130 mmol), TBTU (47 mg, 0,147 mmol), DMAP (18 mg, 0,147 mmol), DCM (3 mL) và DIPEA (0,075 mL, 0,432 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó cô đặc trong áp suất giảm và tinh chế bằng HPLC pha đảo tạo ra ví dụ **69** ở dạng muối TFA. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{56}F_2N_6O_9S$: 846,38; được tìm thấy theo thực tế: 847,75.

Ví dụ **70**. Điều chế (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-tert-butyl-N-[(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-10-etyl-15-metoxy-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahydro-1H,9H-8,11-metanoxyclopropa[4',5']xyclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6] dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-9-carboxamit



Bước 1. Điều chế **70-1**: Thêm DIPEA (1,0 mL, 5,64 mmol) vào dung dịch chứa **1-2** (575 mg, 1,41 mmol), **D12** (410 mg, 1,26 mmol) và HATU (696 mg, 1,80 mmol) trong DMF (12 mL) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 2 giờ, thêm tiếp HATU (350 mg, 0,92 mmol) và DIPEA (0,5 mL, 2,8 mmol) vào phản ứng, và khuấy hỗn hợp trong 14 giờ. Ngừng phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão

hòa và chiết bằng EtOAc, rửa tiếp bằng nước muối, sấy bằng magie sulfat và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silica gel (10-30% EtOAc/hexan) tạo ra chất trung gian **70-1**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{38}H_{54}ClN_4O_7$: 713,37; được tìm thấy theo thực tế: 713,95.

Bước 2. Điều chế **70-2**: Thêm $PdCl_2$(dppf) (62 mg, 0,08 mmol) vào dung dịch chứa **70-1** (542 mg, 0,76 mmol), TEA (0,16 mL, 1,14 mmol) và kali vinyltrifloborat (153 mg, 1,14 mmol) trong EtOH (10 mL). Khử khí phản ứng bằng N_2 trong 10 phút và gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ. Ngừng phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc, rửa tiếp bằng nước muối, sấy bằng magie sulfat và cô đặc. Tinh chế phần cặn sử dụng sắc ký silica gel (0-20% EtOAc/hexan) tạo ra chất trung gian **70-2**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{57}N_4O_7$: 705,42; được tìm thấy theo thực tế: 705,05.

Bước 3 và 4. Điều chế **70-3**: Thêm chất xúc tác Zhan 1B (49 mg, 0,07 mmol) vào dung dịch chứa **70-2** (470 mg, 0,66 mmol) trong DCE (100 mL) và khử khí phản ứng trong 30 phút bằng N_2. Gia nhiệt phản ứng đến 100°C trong 1 giờ, cho phép làm mát đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silica gel tạo ra sản phẩm (358 mg; LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{38}H_{53}N_4O_7$: 677,39; được tìm thấy theo thực tế: 677,52) mà được đưa vào trong EtOH (6 mL) và EtOAc (2 mL) và xử lý bằng Pd/C (10%, 350 mg). Thay khí quyển bằng hydro và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Lọc phản ứng qua Xelit, rửa bằng EtOAc và cô đặc (358 mg chất trung gian **70-3**) được sử dụng sau đó mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{38}H_{55}N_4O_7$: 679,41; được tìm thấy theo thực tế: 679,44.

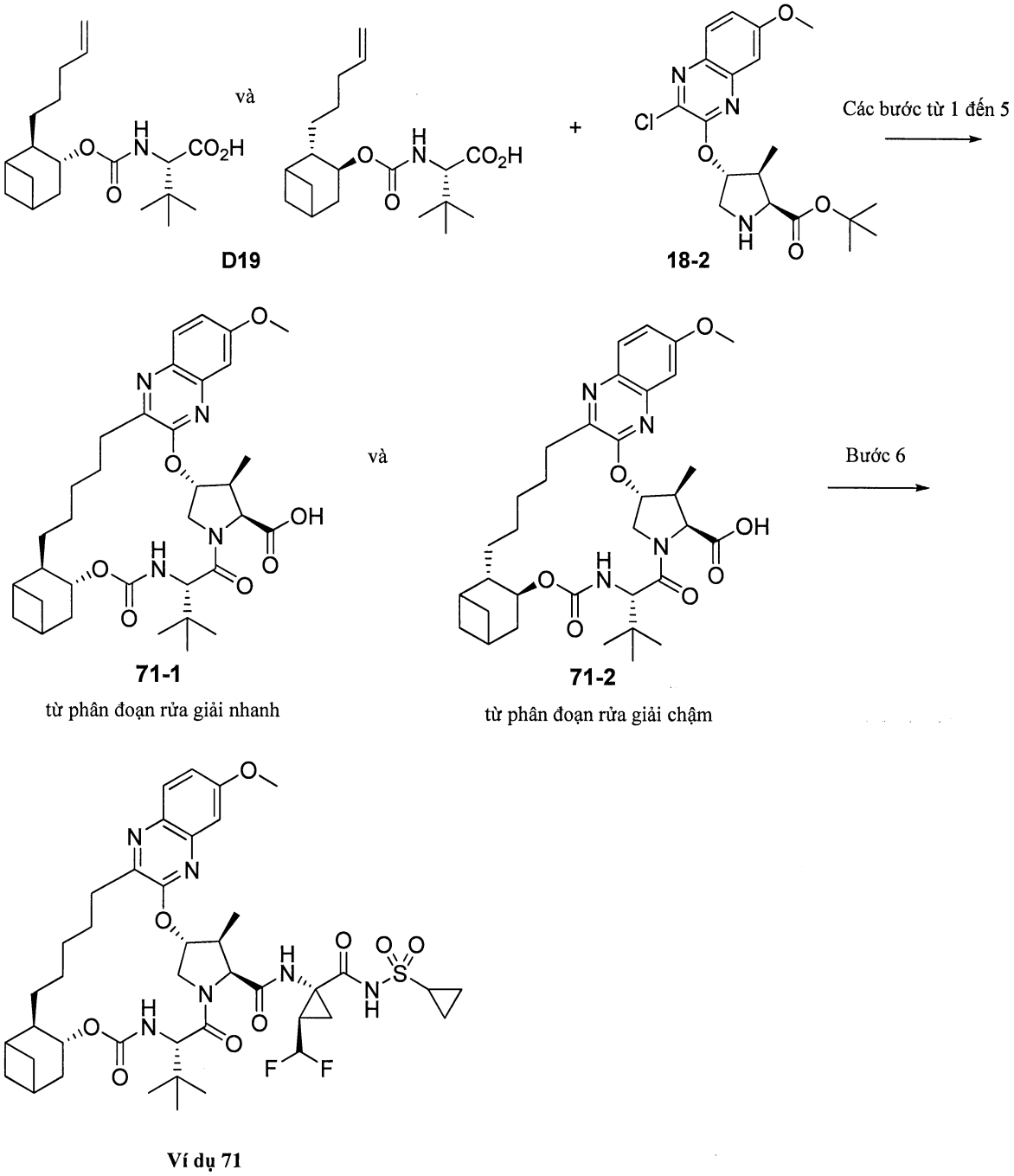
Bước 5. Điều chế **70-4**: Thêm TFA (1 mL) vào dung dịch chứa **70-3** (100 mg, 0,15 mmol) trong DCM (1 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng H_2O, bazơ hóa đến độ pH=7 bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, sấy bằng magie sulfat, và cô đặc tạo ra phần cặn chứa chất trung gian **70-4** được sử dụng sau đó mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*):

$[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{34}H_{47}N_4O_7$: 623,34; được tìm thấy theo thực tế: 623,44.

Bước 6. Điều chế ví dụ **70**: Thêm DIPEA (0,13 mL, 0,75 mmol) vào dung dịch chứa **70-4** (94 mg, 0,15 mmol), chất trung gian **A9** (65 mg, 0,22 mmol), TBTU (87 mg, 0,27 mmol) và DMAP (27 mg, 0,22 mmol) trong DCM (3 mL) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Ngừng phản ứng bằng nước, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, sấy bằng magie sulfat, và cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô bằng HPLC pha đảo (Gemini, 30-85% ACN/H_2O + 0,1% TFA) và làm khô lạnh tạo ra ví dụ **70** (23 mg) ở dạng muối TFA.

HPLC phân tích có thời gian lưu: 9,32 phút. LCMS-ESI^+ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{42}H_{57}F_2N_6O_9S$: 859,39; được tìm thấy theo thực tế: 859,54. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,09 – 5,68 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 5,07 – 4,97 (m, 1H), 4,70 – 4,55 (m, 1H), 4,42 – 4,29 (m, 2H), 4,22 (dd, J = 12,0, 4,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,75 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,93 – 2,67 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,13 – 1,04 (m, 30H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 0,90 (m, 3H), 0,65 – 0,46 (m, 2H).

Ví dụ **71**. Điều chế (4aR,8S,11S,12S,13R,25aR)-8-tert-butyl-N-[(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-17-metoxy-12-metyl-6,9-dioxo-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-hexadecahydro-1H,11H-1,3:10,13-dimetanoquinoxalino[2,3-k][1,10,3,6]benzodioxadiazaxyclononadecin-11-carboxamit và



Bước 1: Thêm HATU (400 mg, 1,05 mmol) vào dung dịch chứa amin **18-2** (315 mg, 0,80 mmol), DIPEA (350 µL, 2,0 mmol) và hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 của các axit **D19** (270 mg, 0,80 mmol) trong MeCN (8 mL). Khuấy dung dịch thu được trong 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, ở thời điểm này pha loãng dung dịch bằng EtOAc (50 mL) và dung dịch HCl 0,2N (30 mL). Tách các pha, và sấy pha hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc,

và cô đặc tạo ra phần cặn thô. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (10% đến 30% EtOAc trong hexan) tạo ra 474 mg dầu không màu được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Bước 2: Huyền phù chứa sản phẩm của bước 1 (474 mg, khoảng 0,65 mmol), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (40 mg, 0,049 mmol) và kali vinyltrifloborat (189 mg, 1,41 mmol) trong EtOH (8 mL) được phun Ar trong vài phút và thêm Et_3N (200 µL, 1,4 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp thu được trong Ar đến 75°C trong bể dầu. Sau khi khuấy 2,25 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc (35 mL) và nước muối nửa bão hòa (20 mL). Tách các pha, và sấy pha hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc tạo ra phần cặn thô. Tinh chế bằng sắc ký silica gel tạo ra dầu màu vàng được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Bước 3: Dung dịch chứa sản phẩm của bước 3 (395 mg, 0,56 mmol) trong 1,2-DCE (180 mL) được phun Ar trong 10 phút. Sau đó, thêm chất xúc tác chuyển vị Zhan 1B (61 mg, 0,083 mmol) vào ở dạng dung dịch trong DCE (4 mL), và gia nhiệt dung dịch thu được đến 85°C. Sau khi khuấy 1,75 giờ, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, cô đặc trên silica gel (5 g), và tinh chế bằng sắc ký silica gel (10 đến 15 đến 25% EtOAc trong hexan) tạo ra 116 mg sản phẩm rửa giải nhanh và 84 mg sản phẩm rửa giải chậm.

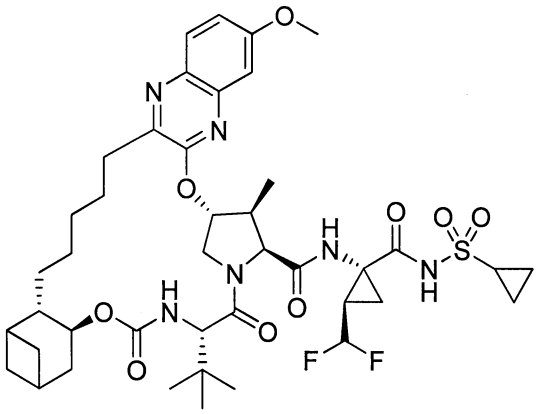
Bước 4-5 (chất đồng phân không đối quang rửa giải nhanh): Hòa tan sản phẩm rửa giải nhanh của bước 3 trong EtOAc:EtOH tỷ lệ 1:1 (4 mL). Thêm Pd/C (10% trọng lượng Pd, 45 mg) vào, và làm sạch bình phản ứng hai lần bằng 1 atm H_2. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2,5 giờ trong 1 atm H_2 và sau đó lọc qua xelit bằng EtOAc tạo ra phần cặn thô. Hòa tan phần cặn này trong CH_2Cl_2 (1 mL) và xử lý bằng TFA (2 mL). Sau khi khuấy 2 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và tách giữa EtOAc (15 mL) và $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa 15% (10 mL). Tách các pha, và rửa pha hữu cơ bằng nước muối (10 mL), sấy bằng Na_2SO_4, và lọc tạo ra **71-1**. LCMS-ESI^+ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{34}H_{47}N_4O_7$: 623,3; được tìm thấy theo thực tế: 623,2.

Bước 4-5 (chất đồng phân không đối quang rửa giải chậm): Hòa tan sản phẩm rửa giải chậm của bước 3 trong EtOAc (1 mL) và EtOH (7 mL). Thêm Pd/C (10%

trọng lượng Pd, 85 mg) vào, và làm sạch bình phản ứng hai lần bằng 1 atm H_2. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ trong 1 atm H_2 và sau đó lọc qua xelit bằng EtOAc tạo ra phần cặn thô. Hòa tan phần cặn này trong CH_2Cl_2 (1 mL) và xử lý bằng TFA (2 mL). Sau khi khuấy 2 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và tách giữa EtOAc (15 mL) và $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa 15% (10 mL). Tách các pha, và rửa pha hữu cơ bằng nước muối (10 mL), sấy bằng Na_2SO_4, và lọc tạo ra **71-2**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{34}H_{47}N_4O_7$: 623,3; được tìm thấy theo thực tế: 623,2.

Bước 6: Điều chế ví dụ **71**: Thêm DIPEA (100 µL, 0,57 mmol) vào huyền phù chứa axit **71-1** (49 mg, 0,079 mmol) và amin hydroclorua **A9** (41 mg, 0,14 mmol) trong MeCN (1 mL). Thêm HATU (45 mg, 0,12 mmol) vào dung dịch thu được, và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 14,5 giờ. Sau đó pha loãng phản ứng bằng EtOAc (20 mL), dung dịch nước HCl 0,2M (10 mL) và nước muối (10 mL). Tách các pha và chiết pha nước bằng EtOAc (20 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc tạo ra phần cặn thô. Hòa tan phần cặn này trong CH_2Cl_2 và cô đặc trên 2 g silica gel. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (4% đến 45% axeton trong hexan) tạo ra phần cặn vô định hình được làm khô lạnh từ nước và MeCN tạo ra ví dụ **71**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{42}H_{57}F_2N_6O_9S$: 859,4; được tìm thấy theo thực tế: 859,1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,13 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,97 (td, J = 55,5, 6,9 Hz, 1H), 5,59 – 5,45 (m, 2H), 4,96 (dd, J = 14,4, 6,2 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,13 (dt, J = 12,0, 7,7 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,99 – 2,63 (m, 4H), 2,40 – 2,23 (m, 2H), 2,15 – 0,83 (m, 34H).

Ví dụ **72.** Điều chế (4aS,8S,11S,12S,13R,25aS)-8-tert-butyl-N-[(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-17-metoxy-12-metyl-6,9-dioxo-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-hexadecahydro-1H,11H-1,3:10,13-dimetanoquinoxalino[2,3-k][1,10,3,6]benzodioxadiazaxyclononadecin-11-carboxamit.

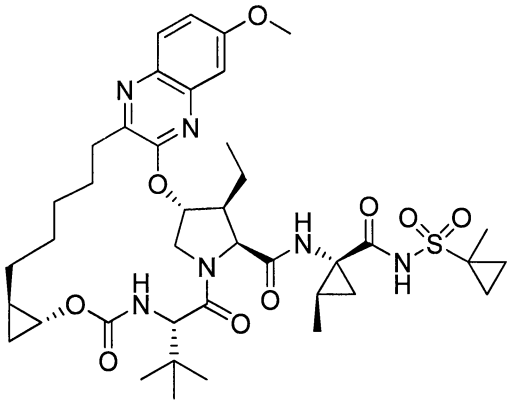


Ví dụ 72

Bước 1: Điều chế ví dụ **72**: Thêm DIPEA (100 µL, 0,57 mmol) vào huyền phù chứa axit **71-2** (49 mg, 0,079 mmol) và amin hydroclorua **A9** (38 mg, 0,13 mmol) trong MeCN (1 mL). Thêm HATU (41 mg, 0,11 mmol) vào dung dịch thu được, và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 14,5 giờ. Sau đó pha loãng phản ứng bằng EtOAc (20 mL), dung dịch nước HCl 0,2M (10 mL) và nước muối (10 mL). Tách các pha và chiết pha nước bằng EtOAc (20 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc tạo ra phần cặn thô. Hòa tan phần cặn này trong CH_2Cl_2 và cô đặc trên 2 g silica gel. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (4% đến 45% axeton trong hexan) tạo ra phần cặn vô định hình được làm khô lạnh từ nước và MeCN tạo ra ví dụ **72**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{42}H_{57}F_2N_6O_9S$: 859,4; được tìm thấy theo thực tế: 859,0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,72 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 2H), 5,98 – 5,88 (m, 1H), 5,69 (td, *J* = 55,4, 6,9 Hz, 1H), 4,81 – 4,69 (m, 1H), 4,68 – 4,56 (m, 2H), 4,33 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,35 (dd, *J* = 9,7, 7,0 Hz, 1H), 3,24 – 3,13 (m, 1H), 2,97 – 2,87 (m, 1H), 2,87 – 2,72 (m, 2H), 2,57 – 2,45 (m, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,17 – 0,71 (m, 34H).

Ví dụ **73**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-9-etyl-14-metoxy-N-[(1R,2R)-2-metyl-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-

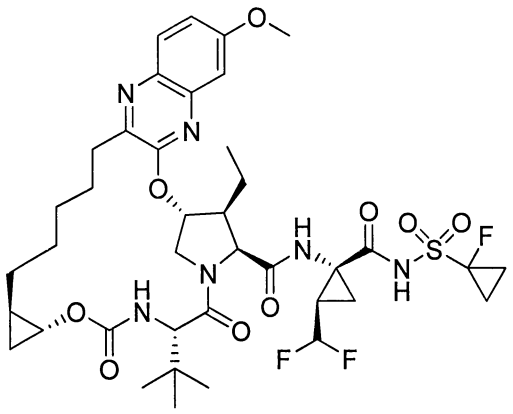
metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Ví dụ 73

Điều chế ví dụ **73** tương tự với ví dụ **1** thay thế chất trung gian **A11** cho chất trung gian **A10** ở bước 8. Tách muối TFA của ví dụ **73**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,72 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{57}N_6O_9S$: 797,98; được tìm thấy theo thực tế: 797,54. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,84 (s, 1H); 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,22 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H); 7,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 5,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H); 4,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 4,39 (br s, 1H); 4,37 (br d, J = 10 Hz, 1H); 4,15 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,74 (m, 1H); 3,10-2,88 (m, 1H); 2,80 (td, J =12,4, 4 Hz, 1H); 2,58 (m, 1H); 1,89-1,66 (m, 3H); 1,66-1,38 (m, 11H); 1,52 (s, 3H); 1,23 (t, J =7,2 Hz, 3H); 1,16 (d, J = 6 Hz, 3H); 1,10 (s, 9H); 1,02-0,84 (m, 4H); 0,78-0,66 (m, 1H); 0,55-0,20 (m, 1H).

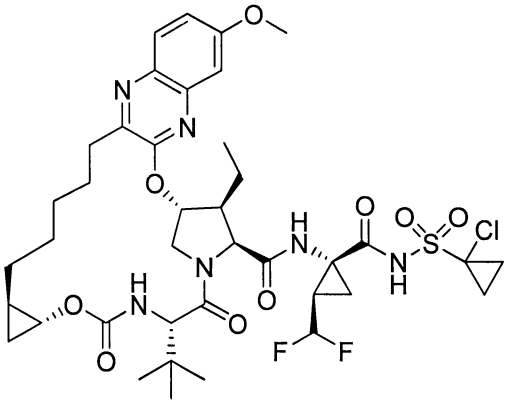
Ví dụ **74**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-floxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-9-etyl-14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Ví dụ 74

Điều chế ví dụ **74** tương tự với ví dụ **1** thay thế chất trung gian **A12** cho chất trung gian **A10** ở bước 8. Tách muối TFA của ví dụ **74**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,81 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{52}F_3N_6O_9S$: 837,35; được tìm thấy theo thực tế: 837,54. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,26 (s, 1H); 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,22 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H); 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 5,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 5,82 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 6,4 Hz, 1H); 4,56, (d, J = 7,2 Hz, 1H); 4,39 (s, 1H); 4,38 (d, J = 12 Hz, 1H); 4,16 (dd, J = 12, 7,2 Hz, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,78-3,72 (m, 1H); 3,10-2,89 (m, 1H); 2,80 (td, J = 12, 4 Hz, 1H); 2,63-2,54 (m, 1H); 2,02 (m, 2H); 1,95-1,66 (m, 3H); 1,66-1,36 (m, 9H); 1,22 (t, J =7,2 Hz, 3H); 1,14-1,04 (m, 2H); 1,09 (s, 9H); 1,04-0,92 (m, 2H); 0,78-0,68 (m, 1H); 0,57-0,46 (m, 1H).

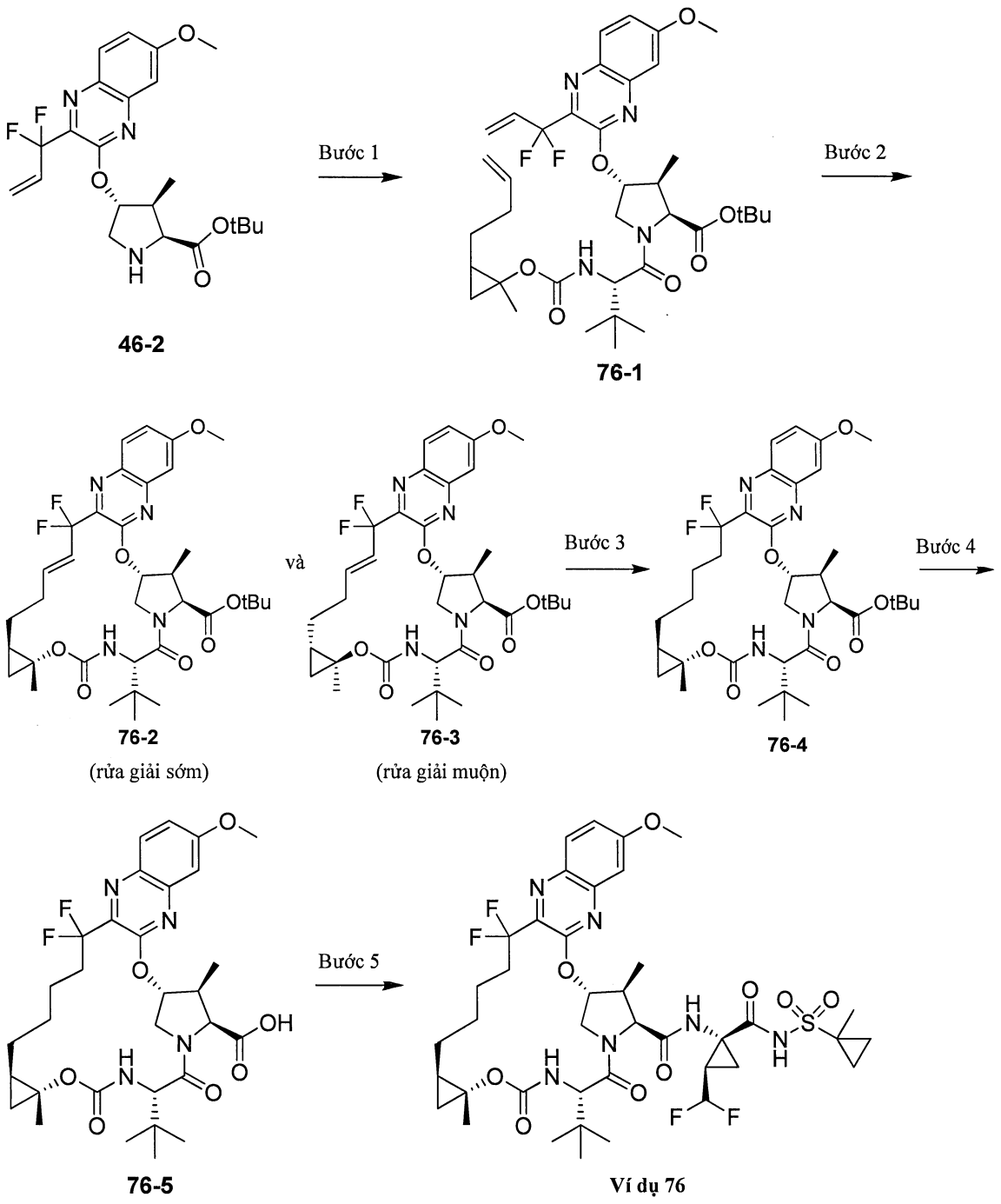
Ví dụ **75**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-1-{[(1-cloxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}-2-(diflometyl)xyclopropyl]-9-etyl-14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Ví dụ 75

Ví dụ **75** được điều chế tương tự như ví dụ **1** thay thế chất trung gian **A13** cho chất trung gian **A10** ở bước 8. Tách muối TFA của ví dụ **75**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,89 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{52}ClF_2N_6O_9S$: 853,32; được tìm thấy theo thực tế: 853,94. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,24 (s, 1H); 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,22 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H); 7,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 5,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H); 5,84 (td, J_{H-F} = 55,6 Hz, J = 6,8 Hz, 1H); 4,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 4,39 (br s, 1H); 4,38 (d, J = 12 Hz, 1H); 4,16 (dd, J = 12, 7,2 Hz, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,77-3,73 (m, 1H); 3,00-2,88 (m ,1H); 2,86-2,75 (m, 1H); 2,64-2,54 (m, 1H); 2,10-1,90 (m, 4H); 1,90-1,37 (m, 12H); 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,10 (s, 9H); 1,02-0,96 (m, 2H); 0,78-0,64 (m, 1H); 0,56-0,45 (m, 1H).

Ví dụ **76**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-18,18-diflo-14-metoxy-1a,9-dimetyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6] dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Bước 1. Điều chế **76-1**: Thêm HATU (502 mg, 1,32 mmol, Oakwood) và DIPEA (0,70 mL, 4,02 mmol) vào hỗn hợp chứa **46-2** (434 mg, 0,998 mmol) và chất trung gian **D17** (350 mg, 1,24 mmol) trong 16 mL axetonitril trong agon. Sau khi khuấy qua đêm, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm và tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–25% etyl axetat trong hexan) tạo ra **76-1**. LCMS-ESI$^+$

(*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{51}F_2N_4O_7$: 701,36; được tìm thấy theo thực tế: 701,57.

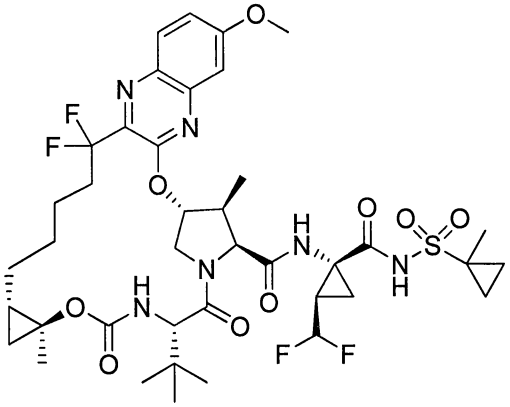
Bước 2. Điều chế **76-2** và **76-3**: Khử oxy hỗn hợp đồng phân không đối quang **76-1** (550 mg, 0,786 mmol) và chất xúc tác Zhan 1B (69 mg, 0,094 mmol, Strem) trong 157 mL DCE trong agon trong 25 phút. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp ở hồi lưu trong 90 phút. Thêm tiếp 35 mg chất xúc tác Zhan 1B vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở hồi lưu trong 45 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–35% etyl axetat trong hexan) tạo ra chất đồng phân không đối quang đơn lẻ **76-2** (thành phần rửa giải sớm) ở dạng màng chất rắn màu trắng và **76-3** (thành phần rửa giải muộn) ở dạng màng chất rắn màu nâu. **76-2** rửa giải sớm: LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{47}F_2N_4O_7$: 673,33; được tìm thấy theo thực tế: 673,45. **76-3** rửa giải muộn: LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{47}F_2N_4O_7$: 673,33; được tìm thấy theo thực tế: 673,47.

Bước 3. Điều chế **76-4**: Thêm paladi trên cacbon (10% trọng lượng Pd, 51 mg, 0,048 mmol) vào dung dịch chứa **76-2** (175 mg, 0,260 mmol) trong 9 mL etanol. Thay khí quyển bằng hydro và khuấy phản ứng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit và rửa bằng etanol. Cô đặc phần lọc trong chân không tạo ra **76-4**, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{49}F_2N_4O_7$: 675,35; được tìm thấy theo thực tế: 675,53.

Bước 4. Điều chế **76-5**: Thêm chậm TFA (1,2 mL, 15,6 mmol) vào dung dịch chứa **76-4** (155 mg, 0,230 mmol) trong 3,4 mL diclometan. Sau 4 giờ, cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm đến gần khô. Đưa phần cặn thu được vào 25 mL etyl axetat, rửa bằng 15 mL nước, 15 mL $NaHCO_{3(\text{chứa nước})}$ bão hòa, và tách. Chiết lớp chứa nước bằng etyl axetat (3 x 20 mL). Rửa phần hữu cơ gom được bằng 30 mL nước muối, sấy bằng $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc trong chân không tạo ra **76-5**, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{31}H_{41}F_2N_4O_7$: 619,29; được tìm thấy theo thực tế: 619,44.

Bước 5. Điều chế ví dụ **76**: Thêm HATU (160 mg, 0,421 mmol) và DIPEA (0,20 mL, 1,15 mmol) vào hỗn hợp chứa **76-5** (140 mg, 0,226 mmol) và chất trung gian **A10** (139 mg, 0,457 mmol) trong 7,5 mL MeCN trong agon. Sau khi khuấy qua đêm, đưa hỗn hợp phản ứng vào 30 mL etyl axetat và rửa bằng 20 mL dung dịch HCl 1N. Tách các lớp và chiết lớp chứa nước ba lần bằng etyl axetat. Rửa phần hữu cơ gom được bằng nước muối, sấy bằng $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–45% etyl axetat trong hexan) và HPLC điều chế pha đảo (50–100% axetonitril trong nước, với 0,1% đệm axit trifloaxetic) tạo ra muối axit trifloaxetic của ví dụ **76** (Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,80 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{53}F_4N_6O_9S$: 869,35; được tìm thấy theo thực tế: 869,59. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 9,19 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,78 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 7,2 Hz, 1H), 5,76–5,74 (m, 1H), 4,56 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,27–4,19 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,76–2,70 (m, 1H), 2,62–2,43 (m, 1H), 2,14–1,94 (m, 3H), 1,90–1,80 (m, 1H), 1,80–1,62 (m, 3H), 1,56–1,52 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,41–1,36 (m, 1H), 1,27-1,18 (m, 1H), 1,11 (s, 9H), 1,09–1,04 (m, 5H), 1,03–0,94 (m, 2H), 0,87–0,81 (m, 3H), 0,17–0,12 (m, 1H).

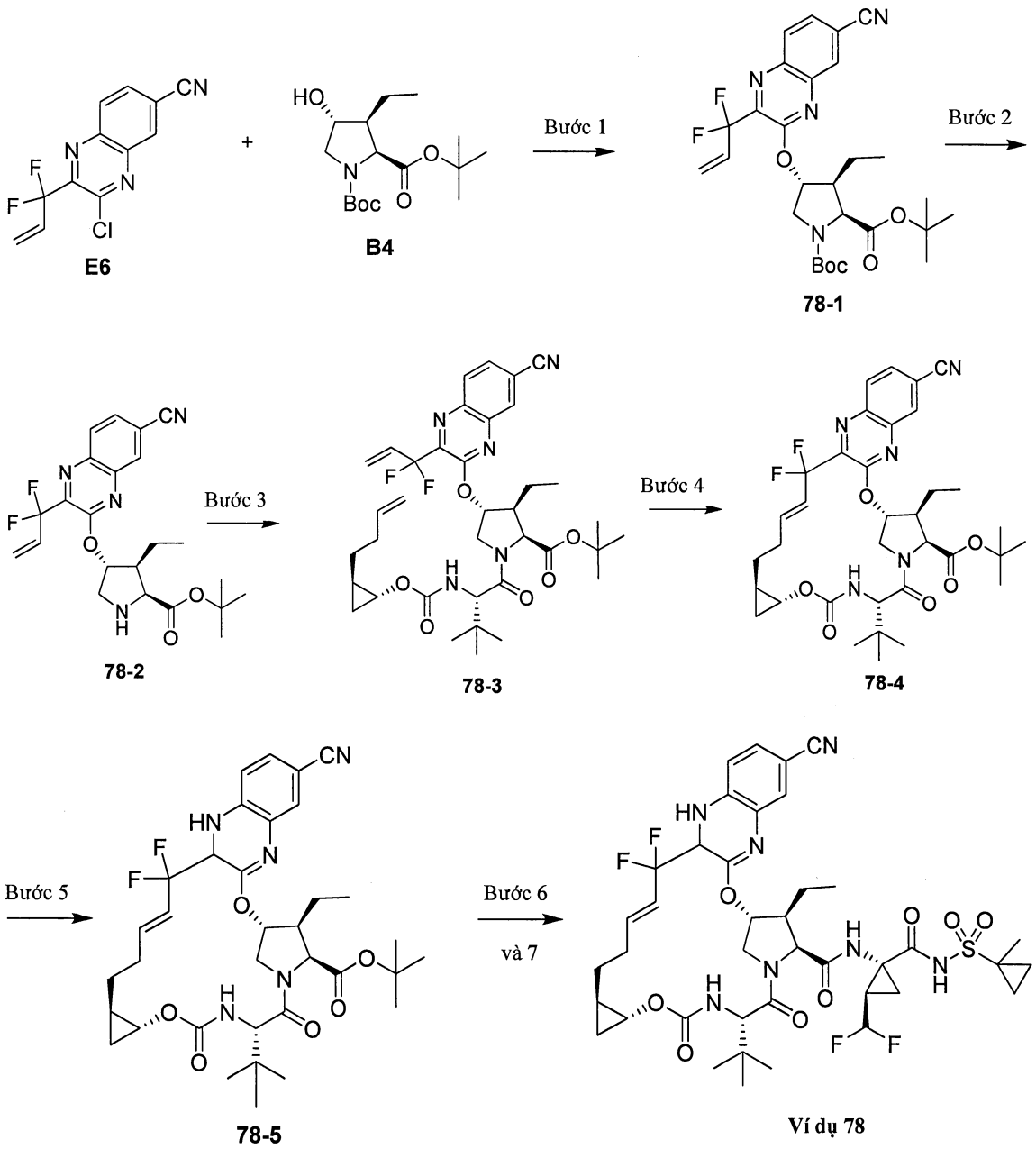
Ví dụ **77**. Điều chế (1aS,5S,8S,9S,10R,22aS)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-18,18-diflo-14-metoxy-1a,9-dimetyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6] dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Ví dụ 77

Điều chế ví dụ **77** theo cách tương tự với ví dụ **76**, thay thế **76-3** rửa giải muộn cho **76-2** rửa giải sớm ở bước 3. Sau đó tách ví dụ **76**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,46 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{53}F_4N_6O_9S$: 869,35; được tìm thấy theo thực tế: 869,53. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,58-6,54 (m, 1H), 5,75 (td, J_{H-F} = 55 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 5,54–5,50 (m, 1H), 4,65 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,26–4,18 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,92–2,71 (m, 1H), 2,50–1,94 (m, 6H), 1,68–1,57 (m, 2H), 1,56–1,52 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,50-1,47 (m, 1H), 1,46-1,38 (m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,27-1,18 (m, 2H), 1,17-1,01 (m, 3H), 1,09 (s, 9H), 0,94-0,82 (m, 4H), 0,17–0,12 (m, 1H).

Ví dụ **78**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,19E,22aR)-5-tert-butyl-14-xyano-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-9-etyl-18,18-diflo-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,17,17a,18,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



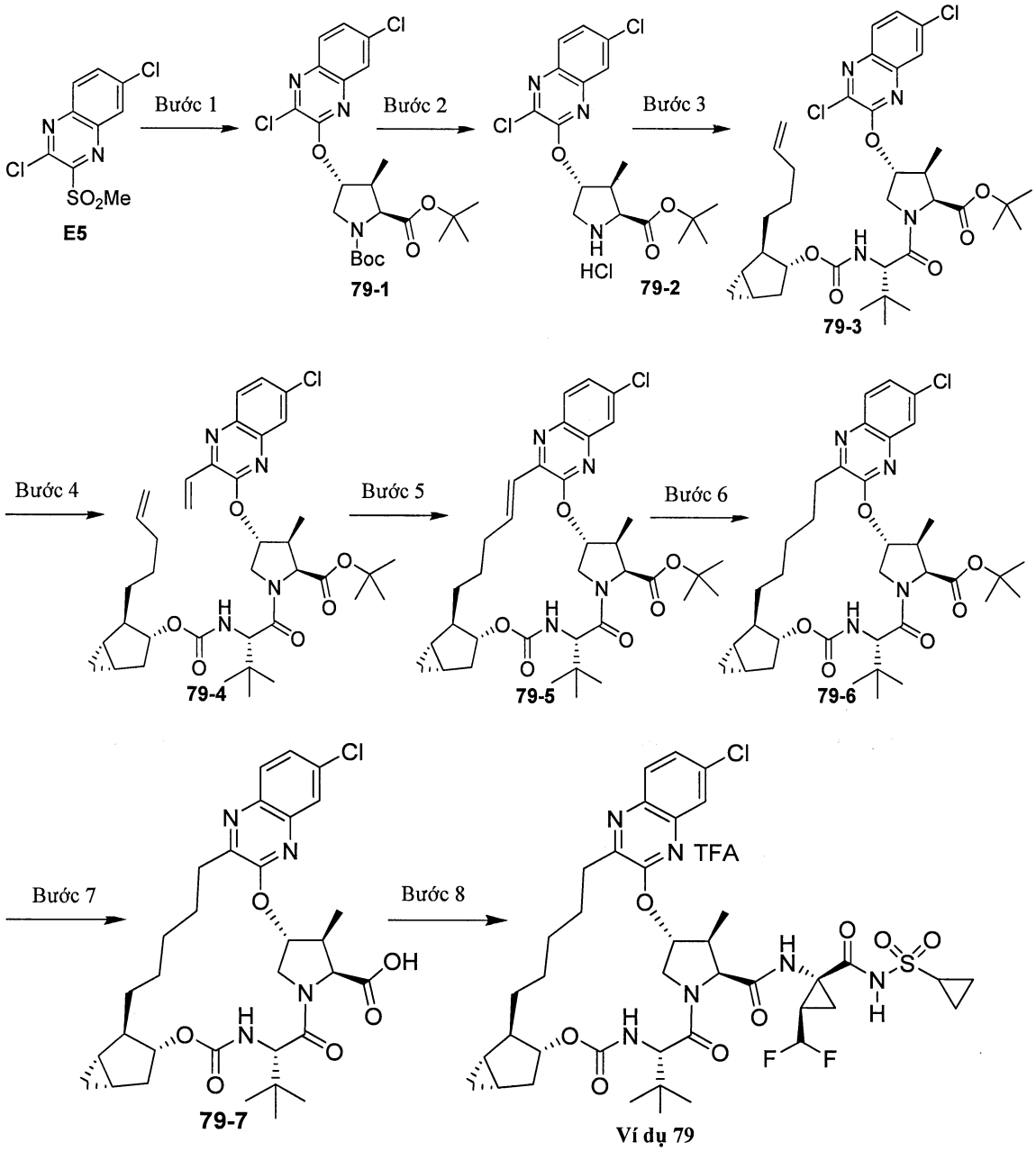
Các bước 1-4. Điều chế chất trung gian **78-4** tương tự với chất trung gian **17-4**, sử dụng **E6** thay cho **E3**.

Bước 5: Thêm $NaBH_4$ (21 mg, 0,54 mmol) vào dung dịch chứa **78-4** (90 mg, 0,135 mmol) trong EtOH (0,7 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi khuấy xong, lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng xelit và cô đặc tạo ra chất trung gian **78-5**, được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI^+

(*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{45}F_2N_5O_6$: 669,76; được tìm thấy theo thực tế: 669,73.

Các bước 6 và 7: Điều chế ví dụ **78**: Thêm TFA (0,2 mL) vào dung dịch chứa **78-5** (35 mg, 0,31 mmol) trong DCM (0,4 mL), và khuấy hỗn hợp ở 20°C trong 3 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không tạo ra phần cặn được sử dụng sau đó mà không cần tinh chế thêm. Thêm TBTU (26 mg, 0,08 mmol) và DIPEA (35 µL, 0,2 mmol) vào huyền phù chứa phần cặn này (33 mg, 0,05 mmol) và chất trung gian **A10** (27 mg, 0,1 mmol) trong DCM (0,3 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, tinh chế trực tiếp dung dịch bằng HPLC pha đảo (cột Gemini 5u C18 110Å, 50-100% ACN/H_2O + 0,1% TFA) và làm khô lạnh tạo ra muối TFA của ví dụ **78**. HPLC phân tích có thời gian lưu: 7,994 phút. LCMS-ESI^+ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{49}F_4N_7O_8S$: 863,92; được tìm thấy theo thực tế: 864,20. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H), 7,29 (d,1H), 7,18 (dd,1H), 6,64 (d, 1H), 6,01-5,82 (m, 2H), 5,41 (m, 2H), 4,57 – 4,07 (m, 5H), 3,52 (m, 1H), 2,55-2,28 (m, 2H), 2,06 – 1,98 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,69 – 1,37 (m, 9H), 1,33 (m, 2H), 1,06-0,87 (m, 16H), 0,70 (m, 2H), 0,49 (m, 1H).

Ví dụ **79**. Điều chế (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-tert-butyl-15-clo-N-[(1R,2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-10-metyl-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahydro-1H,9H-8,11-metanoxyclopropa[4',5']xyclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6] dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-9-carboxamit.



Bước 1. Điều chế **79-1**. Tạo huyền phù sulfonyl quinoxalin **E5** (920 mg, 3,32 mmol) trong MeCN (17 mL), sau đó xử lý bằng chất trung gian **B1** (1,00 g, 3,32 mmol) và Cs_2CO_3. Sau 17 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silic oxit (10% đến 30% EtOAc/Hex) tạo ra ete **79-1**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M\text{-Boc}+2H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{22}Cl_2N_3O_3$: 398,10; được tìm thấy theo thực tế: 398,12.

Bước 2. Điều chế **79-2**. Hòa tan *tert*-butyl carbamat **79-1** (513 mg, 1,03 mmol) trong DCM (10 mL) và xử lý bằng HCl (4,0 mL trong dioxan, 5 mL, 20 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, sau đó cô đặc trong áp suất giảm tạo ra amin hydroclorua **79-2**, được tiếp tục dùng mà không cần tinh chế. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{22}Cl_2N_3O_3$: 398,10; được tìm thấy theo thực tế: 398,16.

Bước 3. Điều chế **79-3**. Kết hợp amin hydroclorua **79-2** (1,03 mmol theo lý thuyết) và chất trung gian **D12** (336 mg, 1,04 mmol) và xử lý bằng BEP (285 mg, 1,04 mmol), EtOAc (9 mL), NMP (1 mL) và DIPEA (0,90 mL, 5,2 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 3 giờ, sau đó làm lạnh đến RT. Sau 15 giờ nữa, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Rửa dung dịch hữu cơ bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và nước muối, sau đó sấy bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silic oxit (10% đến 25% EtOAc/Hex) tạo ra amit **79-3**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{49}Cl_2N_4O_6$: 703,30; được tìm thấy theo thực tế: 703,91.

Bước 4. Điều chế **79-4**. Xử lý clo quinoxalin **79-3** (541 mg, 0,769 mmol) bằng kali vinyltrifloborat (154 mg, 1,15 mmol), sản phẩm cộng Pd(dppf)Cl_2 diclometan (63 mg, 0,077 mmol), EtOH (8 mL) và trietylamin (0,16 mL, 1,15 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp khuấy đến hồi lưu trong 1 giờ, sau đó làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc. Rửa dung dịch hữu cơ bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và nước muối, sau đó sấy bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silic oxit (10% đến 30% EtOAc/Hex) tạo ra vinyl quinoxalin **79-4**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{38}H_{52}ClN_4O_6$: 695,36; được tìm thấy theo thực tế: 695,10.

Bước 5. Điều chế **79-5**. Xử lý vinyl quinoxalin **79-4** (390 mg, 0,561 mmol) bằng DCE (112 mL) và chất xúc tác Zhan-B (38 mg, 0,0561 mmol). Khử khí hỗn hợp khuấy bằng bọt N_2 trong 25 phút, sau đó gia nhiệt đến hồi lưu trong khí quyển Ar. Sau 1,5 giờ, làm lạnh hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silic oxit (10% đến 30% EtOAc/Hex) tạo ra **79-5** vòng

lớn. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{48}ClN_4O_6$: 667,33; được tìm thấy theo thực tế: 667,86.

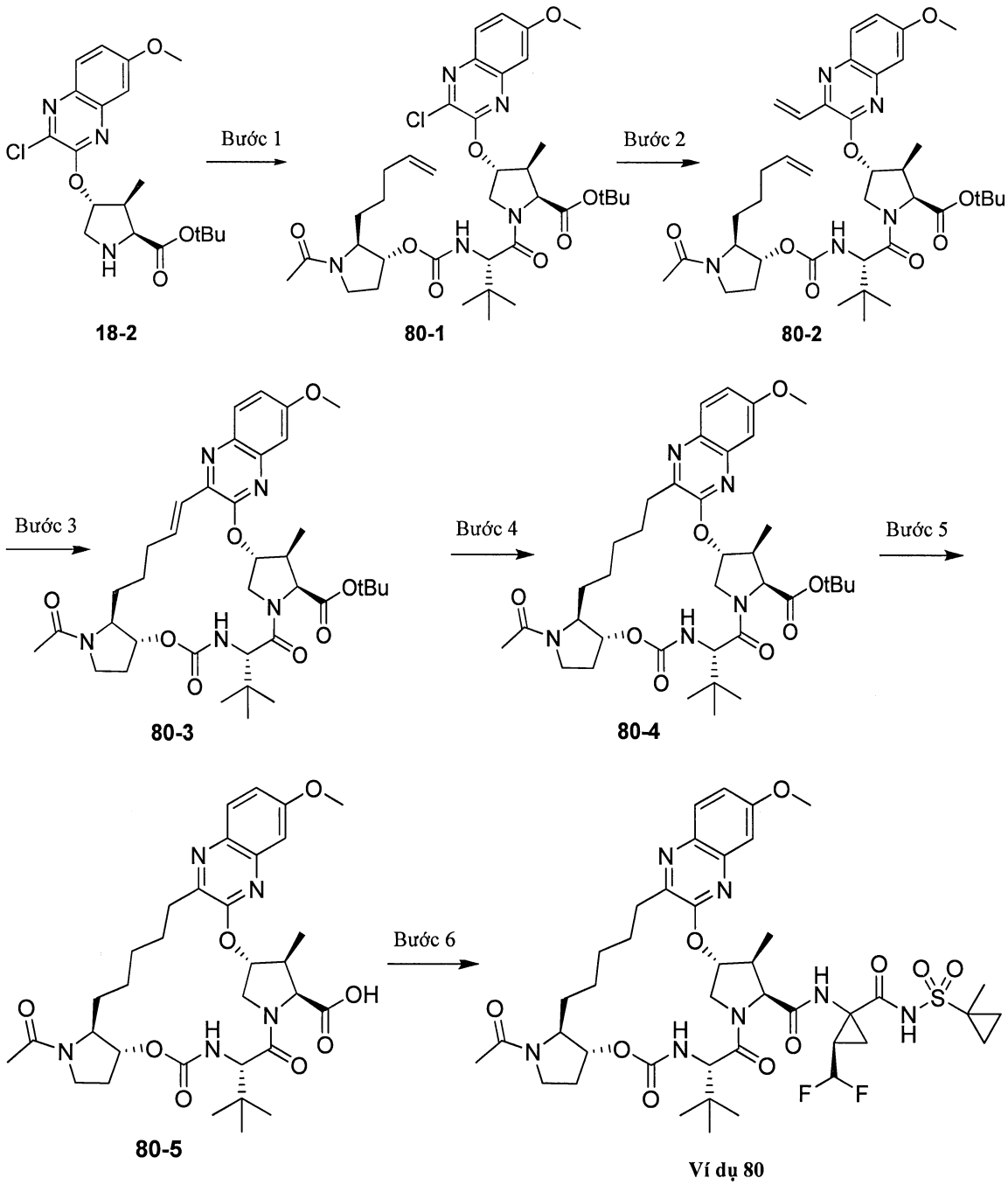
Bước 6. Điều chế **79-6**. Xử lý **79-5** vòng lớn (198 mg, 0,297 mmol) bằng EtOAc (100 mL) và 5% Rh/alumin (100 mg). Tạo bọt khí H_2 trong dung dịch trong 1 phút và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển H_2. Sau 45 phút, thêm nhiều 5% Rh/alumin (200 mg) vào. Lần nữa, tạo bọt khí H_2 trong dung dịch trong 1 phút và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển H_2. Sau 1 giờ nữa, lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit và cô đặc trong áp suất giảm. Nguyên liệu (**79-6**) được thực hiện mà không cần tinh chế. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{50}ClN_4O_6$: 669,34; được tìm thấy theo thực tế: 669,63.

Bước 7. Điều chế **79-7**. Xử lý **79-6** vòng lớn (0,297 mmol theo lý thuyết) bằng DCM (10 mL) và TFA (10 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ, sau đó cô đặc trong áp suất giảm. Hòa tan phần cặn thô trong EtOAc và rửa dung dịch hữu cơ bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và axit xitric 1M. Thêm nước muối vào sau khi rửa axit xitric để làm tan nhũ tương tạo thành. Sấy lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột silic oxit (100% EtOAc) tạo ra **79-7** không tinh khiết mà được tiếp tục dùng mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{32}H_{42}ClN_4O_6$: 613,28; được tìm thấy theo thực tế: 613,22.

Bước 8. Điều chế ví dụ **79**. Xử lý axit carboxcylic **79-7** (0,264 mmol theo lý thuyết) bằng chất trung gian **A9** (156 mg, 0,537 mmol), TBTU (170 mg, 0,528 mmol), DMAP (65 mg, 0,528 mmol), DCM (2 mL) và DIPEA (0,23 mL, 1,3 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ sau đó cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC pha đảo tạo ra ví dụ **79** ở dạng muối TFA. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{52}ClF_2N_6O_8S$: 849,32; được tìm thấy theo thực tế: 849,16. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (s, 1H), 7,86 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 5,84 (td, J = 55,7, 6,7 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,98 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 9,3

Hz, 1H), 4,42 – 4,26 (m, 2H), 4,19 (dd, *J* = 12,0, 3,9 Hz, 1H), 3,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,99 (tt, *J* = 8,2, 4,8 Hz, 2H), 2,78 (ddt, *J* = 21,6, 14,2, 5,7 Hz, 2H), 2,28 – 2,12 (m, 1H), 2,08 – 1,16 (m, 19H), 1,16 – 0,96 (m, 17H), 0,58 (dd, *J* = 8,3, 4,1 Hz, 1H), 0,55 – 0,44 (m, 1H).

Ví dụ **80**. Điều chế (3aR,7S,10S,11S,12R)-1-axetyl-7-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-16-metoxy-11-metyl-5,8-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-hexadecahydro-10H-9,12-metanopyrolo[2',3':18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-10-carboxamit



Bước 1. Điều chế **80-1**: Hòa tan amin **18-2** (195 mg, 0,495 mmol) và chất trung gian **D18** (192,8 mg, 0,544 mmol) trong DMF (10 mL). Thêm DIPEA (430 µL, 2,48 mmol) tiếp đó là HATU (207 mg, 0,544 mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1,5 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và phần cặn thô được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra **80-1** (tỷ lệ đồng phân không đối quang mong muốn là 2:1). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{53}ClN_5O_8$: 730,3; được tìm thấy theo thực tế: 730,48.

Bước 2. Điều chế **80-2**: Hỗn hợp không đồng nhất được khuấy chứa **80-1** (314 mg, 0,431 mmol), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (35,2 mg, 0,043 mmol) và kali vinyltrifloborat (86,6 mg, 0,646 mmol) trong EtOH (2,2 mL) được phun agon trong 15 phút. Thêm trietylamin (320 µL, 2,3 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp đến 80°C. Sau 40 phút, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng toluen (5 mL). Cô đặc hỗn hợp thu được và phần cặn thô được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra **80-2** (tỷ lệ đồng phân không đối quang mong muốn là 2:1). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{56}N_5O_8$: 722,4; được tìm thấy theo thực tế: 722,54.

Bước 3. Điều chế **80-3**: Hòa tan **80-2** (228 mg, 0,320 mmol) trong DCE (64 mL) và dung dịch được phun Ar trong 15 phút. Thêm chất xúc tác Zhan 1B (23 mg, 0,032 mmol) vào và khuấy dung dịch thu được ở 100°C trong Ar. Sau 45 phút, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, cô đặc trong chân không và tinh chế trực tiếp bằng sắc ký silica gel (0–100% etyl axetat/hexan gradient) tạo ra **80-3** (tỷ lệ đồng phân không đối quang mong muốn là 5:2). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{52}N_5O_8$: 694,37; được tìm thấy theo thực tế: 694,53.

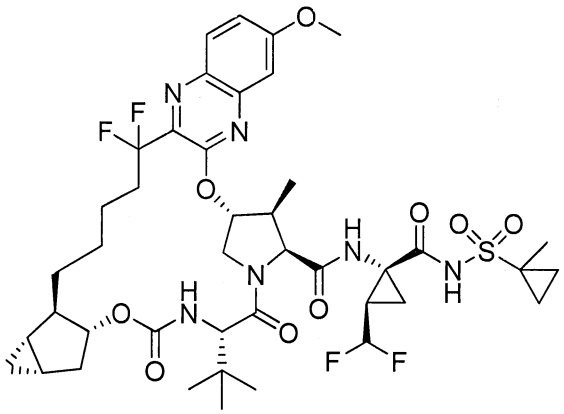
Bước 4: Điều chế **80-4**: Hòa tan olefin **80-3** (164 mg, 0,237 mmol) trong etanol (1,19 mL) và làm sạch bình phản ứng bằng Ar. Thêm Pd/C (10% trọng lượng Pd, 25 mg) vào trong một phần riêng và sục ba lần H_2 vào bình phản ứng. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 atm H_2 trong 2 giờ và pha loãng bằng etyl axetat (10 mL). Lọc hỗn hợp thu được qua miếng Xelit và cô đặc tạo ra phần cặn thô của **80-4** (tỷ lệ đồng phân không đối quang mong muốn là 5:2) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{54}N_5O_8$: 696,39; được tìm thấy theo thực tế: 696,56.

Bước 5. Điều chế **80-5**: Thêm TFA (0,45 mL) vào dung dịch chứa **80-4** (164 mg, 240 µmol) trong DCM (1,2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 7 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (50 mL) và chiết hỗn hợp thu được bằng dung dịch nước natri hydroxit 1N (40 mL). Sau đó, axit hóa chậm lớp chứa nước đến pH=3 bằng axit clohydric đặc, và chiết bằng etyl axetat (2 × 50 mL). Sấy phần chiết hữu cơ gom

được bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Sấy đẳng phí phần cặn bằng toluen (3 × 5 mL) tạo ra **80-5** (tỷ lệ đồng phân không đối quang mong muốn là 5:2) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{33}H_{46}N_5O_8$: 640,33; được tìm thấy theo thực tế: 640,48.

Bước 6. Điều chế ví dụ **80**: Thêm HATU (169 mg, 438 µmol) tiếp đó là DIPEA (190 µL, 1,09 mmol) vào dung dịch chứa **80-5** (140 mg, 219 µmol) và chất trung gian **A10** (133 mg, 438 µmol) trong MeCN (1,1 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển agon. Sau 15 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, tinh chế bằng HPCL điều chế (cột Gemini 5u C18 110Å, 5–100% MeCN/H_2O, 0,1% chất biến đổi axit trifloaxetic) và làm khô lạnh tạo ra ví dụ **80** (tỷ lệ đồng phân không đối quang mong muốn là 5:2) ở dạng muối TFA rắn màu vàng nhạt. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 7,91 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{42}H_{58}F_2N_7O_{10}S$: 890,39; được tìm thấy theo thực tế: 890,64. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, đồng phân không đối quang thứ yếu được biểu thị là *) δ 9,18 (s, 1H), 9,14 (s, 1H*), 7,78 (br d, J = 9,0 Hz, 1H, 1H*), 7,21 (br d, J = 9,0 Hz, 1H, 1H*), 7,18 (br s, 1H, 1H*), 5,80 (br td, J_{H-F} = 55,8 Hz, J = 6,8 Hz, 1H, 1H*), 5,64 (br s, 1H, 1H*), 5,23 (d, J = 4,7 Hz, 1H*), 5,15 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 6,7 Hz, 1H, 1H*), 4,46 (d, J = 12,1 Hz, 1H*), 4,41 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,30 – 4,22 (m, 1H, 1H*), 4,22 – 4,07 (m, 1H, 1H*), 4,02 – 3,79 (m, 1H, 1H*) 3,92 (br s, 3H, 3H*), 3,73 – 3,52 (m, 2H, 2H*), 3,05 – 2,68 (m, 3H, 3H*), 2,40 – 2,21 (m, 1H, 1H*), 2,13 – 1,94 (m, 4H, 4H*), 1,83 (s, 2H, 2H*), 1,75 – 1,20 (m, 12H, 12H*), 1,12 (s, 9H*), 1,10 (s, 9H), 1,06 (br d, J = 7,3 Hz, 3H, 3H*), 0,92 – 0,85 (m, 4H, 4H*).

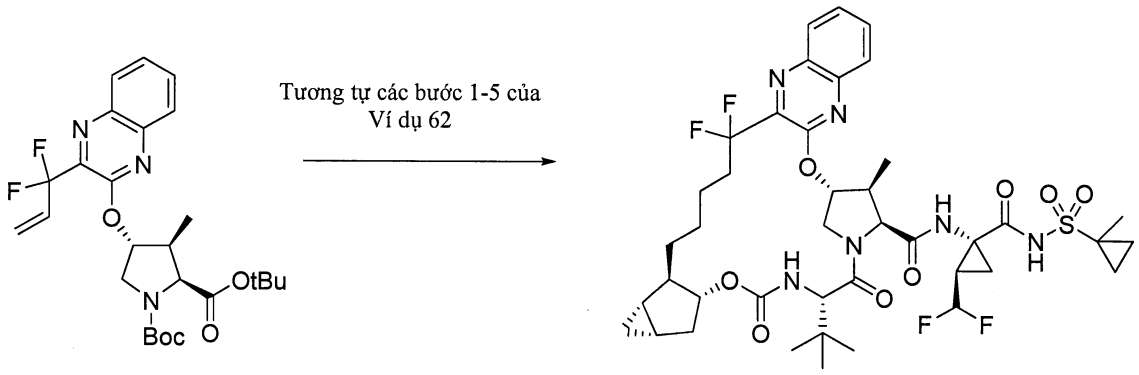
Ví dụ **81**. Điều chế (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-19,19-diflo-15-metoxy-10-metyl-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahydro-1H,9H-8,11-metanoxyclopropa[4',5']xyclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6] dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-9-carboxamit.



Ví dụ 81

Điều chế ví dụ **81** theo cách tương tự với ví dụ **62**, thay thế chất trung gian **A10** cho chất trung gian **A9** ở bước 5. Tách ví dụ **81**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,36 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{42}H_{55}F_4N_6O_9S$: 895,36; được tìm thấy theo thực tế: 895,59. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,23 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,80 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,22–4,16 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,79–2,71 (m, 1H), 2,61–2,52 (m, 1H), 2,26–2,16 (m, 1H), 2,08-1,92 (m, 4H), 1,82–1,64 (m, 3H), 1,60–1,54 (m, 3H), 1,53–1,46 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,44–1,26 (m, 5H), 1,08 (s, 9H), 1,07–0,98 (m, 4H), 0,94–0,84 (m, 3H), 0,60–0,48 (m, 2H).

Ví dụ **82**. Điều chế (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-19,19-diflo-10-metyl-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahydro-1H,9H-8,11-metanoxyclopropa[4',5']xyclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-9-carboxamit

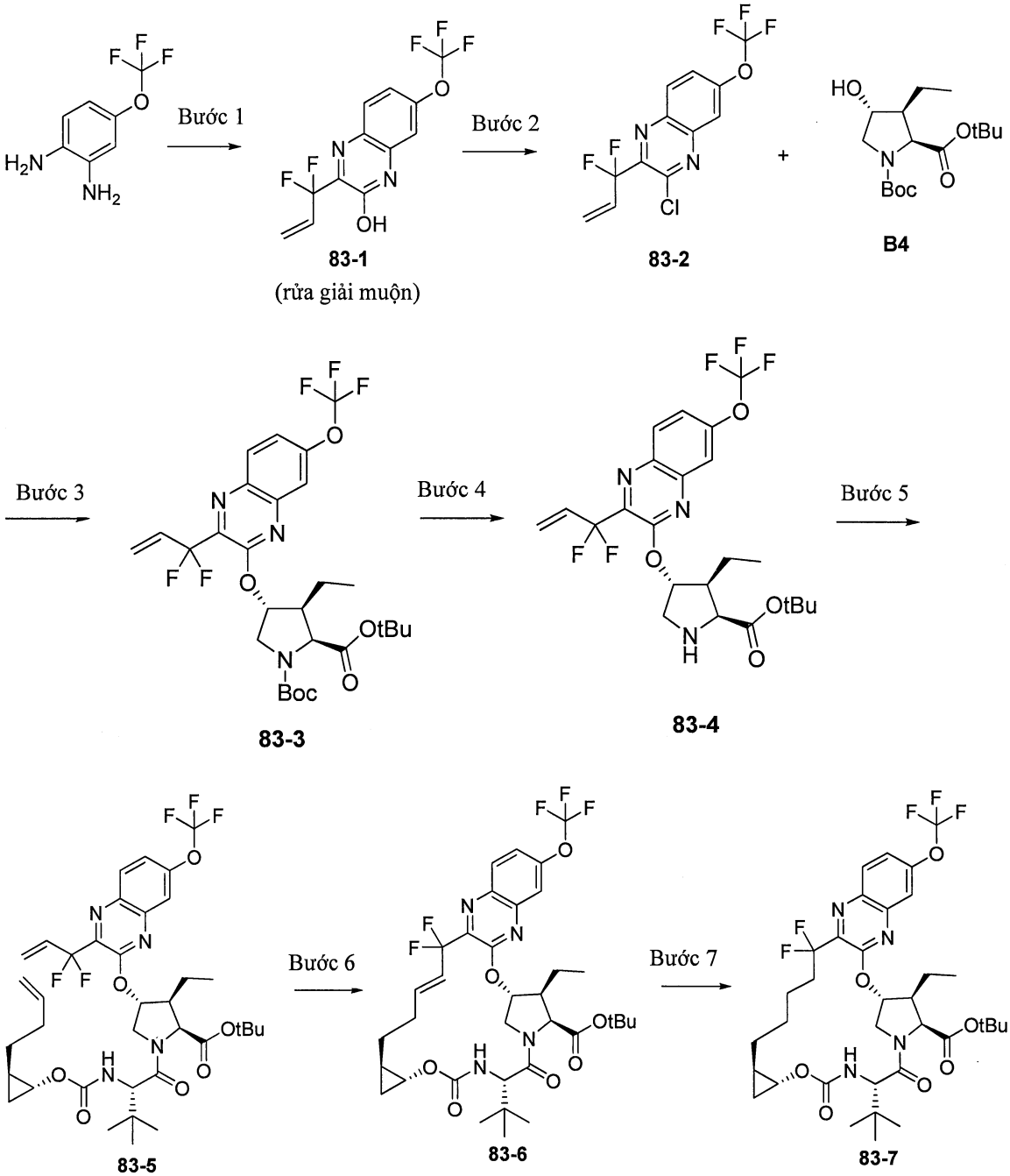


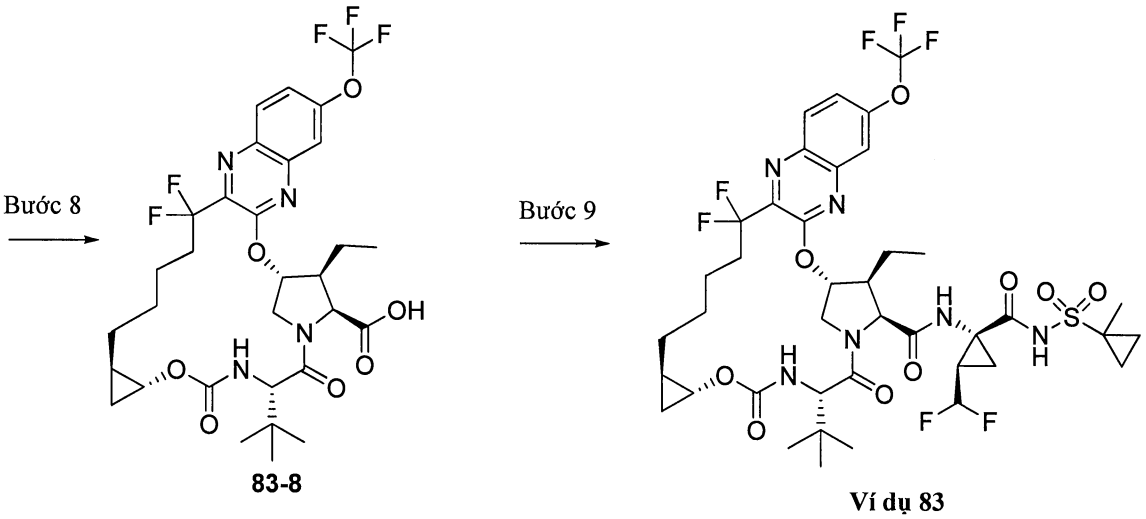
82-1 **Ví dụ 82**

Điều chế chất trung gian **82-1** theo cách tương tự với chất trung gian **46-2**, thay thế chất trung gian **E3** bằng **E4** ở bước 1. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{34}F_2N_3O_5$: 506,25; được tìm thấy theo thực tế: 506,59.

Điều chế ví dụ **82** theo cách tương tự với ví dụ **62**, thay thế chất trung gian **82-1** cho chất trung gian **46-2** ở bước 1. Tách ví dụ **82**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{52}F_4N_6O_8S$: 864,35; được tìm thấy theo thực tế: 865,43. ^{1}H NMR (400 MHz, cdcl$_3$) δ 9,82 (s, 1H), 7,89 – 7,72 (m, 2H), 7,67 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,12 – 5,65 (m, 2H), 5,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 9,3 Hz, 2H), 4,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J* = 11,9, 3,9 Hz, 1H), 2,77 – 2,64 (m, 2H), 2,27 – 2,12 (m, 1H), 2,13 – 1,86 (m, 4H), 1,82 – 1,19 (m, 15H), 1,18 – 0,98 (m, 13H), 0,89 – 0,77 (m, 2H), 0,53 (dd, *J* = 13,3, 8,1 Hz, 1H), 0,43 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H).

Ví dụ **83**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-9-etyl-18,18-diflo-3,6-dioxo-14-(triflometoxy)-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6] dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.


Bước 1
Bước 2
Bước 3
Bước 4
Bước 5
Bước 6
Bước 7
83-1
(rửa giải muộn)
83-2
B4
83-3
83-4
83-5
83-6
83-7



Bước 1. Điều chế **83-1**: Thêm chậm HATU (3,06 g, 8,05 mmol) vào dung dịch chứa axit 3,3-diflo-2-oxopent-4-enoic (1,03 g, 6,86 mmol) trong 10 mL DMF. Sau đó, thêm hỗn hợp chứa 4-(triflometoxy)benzen-1,2-diamin (1,29 g, 6,71 mmol) và DIPEA (1,4 mL, 8,05 mmol) trong 12 mL DMF vào. Sau khi khuấy qua đêm, rót hỗn hợp phản ứng vào 175 mL nước và chiết bằng etyl axetat (4 x 100 mL). Rửa phần hữu cơ gom được bằng 50% nước muối, sấy bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế chất rắn thu được bằng sắc ký cột silica gel (0–25% etyl axetat trong hexan) tạo ra chất trung gian **83-1**, sản phẩm rửa giải muộn. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{12}H_8F_5N_2O_2$: 307,04; được tìm thấy theo thực tế: 307,29.

Bước 2. Điều chế **83-2**: Xử lý dung dịch chứa **83-1** (924 mg, 3,01 mmol) trong 2 mL DMF bằng $POCl_3$ (0,56 mL, 6,04 mmol) và gia nhiệt ở 80°C trong 2,5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 25 mL EtOAc và thêm chậm vào 20 mL nước kèm khuấy mạnh. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng etyl axetat. Sau đó, rửa phần hữu cơ kết hợp bằng natri bicarbonat chứa nước bão hòa và nước muối, sấy bằng natri sulfat khan và cô đặc trong áp suất giảm tạo ra chất trung gian **83-2**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{12}H_7ClF_5N_2O$: 324,01; được tìm thấy theo thực tế: 324,13.

Bước 3. Điều chế **83-3**: Thêm Cs_2CO_3 (606 mg, 1,86 mmol) vào hỗn hợp chứa chất trung gian **83-2** (460 mg, 1,54 mmol) và chất trung gian **B4** (564 mg, 1,79 mmol) trong 12 mL DMF ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 85°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp vào 50 mL nước và chiết bằng etyl axetat (4 x 40 mL). Rửa phần hữu cơ gom được bằng 90 mL nước muối 50%, sấy bằng natri sulfat khan và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế chất rắn thu được bằng sắc ký cột silica gel (0–30% etyl axetat trong hexan) tạo ra **83-3**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{28}H_{35}F_5N_3O_6$: 604,24; được tìm thấy theo thực tế: 604,20.

Bước 4. Điều chế **83-4**: Hòa tan quinoxalin ete **83-3** (290 mg, 0,647 mmol) trong 4,1 mL tert-butyl axetat và 1,1 mL diclometan ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nhỏ giọt $MeSO_3H$ (0,25 mL, 3,88 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chuyển hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp khuấy chứa EtOAc (20 mL) và $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (30 mL). Tách các pha, và chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 20 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc trong chân không tạo ra amin **83-4.** LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{27}F_5N_3O_4$: 504,18; được tìm thấy theo thực tế: 504,31.

Bước 5. Điều chế **83-5**: Thêm HATU (260 mg, 0,684 mmol, Oakwood) và DIPEA (0,40 mL, 2,30 mmol) vào hỗn hợp chứa **83-4** (258 mg, 0,512 mmol) và chất trung gian **D11** (177 mg, 0,657 mmol) trong 7 mL axetonitril trong agon. Sau khi khuấy qua đêm, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm và tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–20% etyl axetat trong hexan) tạo ra **83-5**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{48}F_5N_4O_7$: 755,34; được tìm thấy theo thực tế: 755,49.

Bước 6. Điều chế **83-6**: Khử oxy hỗn hợp chứa **83-5** (215 mg, 0,285 mmol) và chất xúc tác Zhan 1B (29 mg, 0,040 mmol, Strem) trong 60 mL DCE bằng agon trong 15 phút. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp ở hồi lưu trong 90 phút. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–40% etyl axetat trong hexan) tạo ra **83-6**. LCMS-ESI$^+$

(*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{44}F_5N_4O_7$: 727,31; được tìm thấy theo thực tế: 727,43.

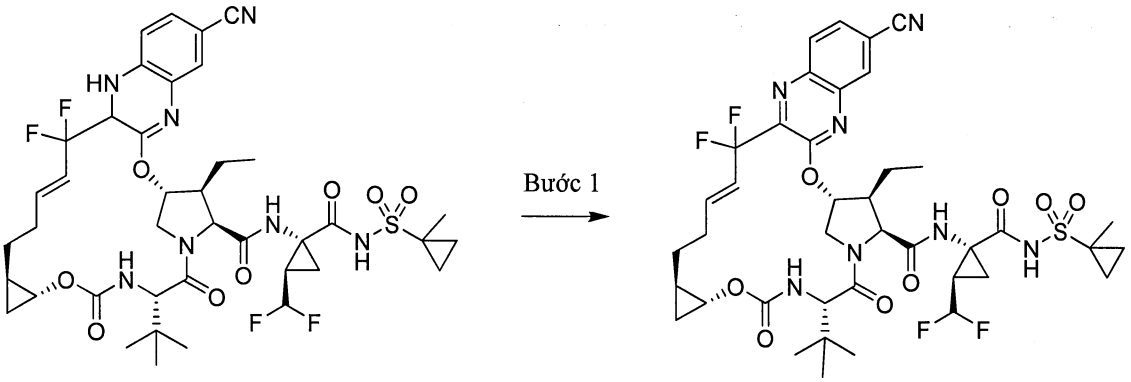
Bước 7. Điều chế **83-7**: Thêm paladi trên cacbon (10% trọng lượng Pd, 40 mg, 0,038 mmol) vào dung dịch chứa **83-6** (129 mg, 0,178 mmol) trong 9 mL etanol. Thay khí quyển bằng hydro và khuấy phản ứng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit và rửa bằng etanol. Cô đặc phần lọc trong chân không tạo ra phần cặn, tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silica gel (0–30% etyl axetat trong hexan) tạo ra **83-7**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{46}F_5N_4O_7$: 729,32; được tìm thấy theo thực tế: 729,45.

Bước 8. Điều chế **83-8**: Thêm chậm TFA (0,62 mL, 8,09 mmol) vào dung dịch chứa **83-7** (79 mg, 0,109 mmol) trong 1,8 mL diclometan. Sau 4 giờ, cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm đến gần khô. Đưa phần cặn thu được vào 10 mL etyl axetat, rửa bằng 8 mL nước, 8 mL $NaHCO_{3(\text{chứa nước})}$ bão hòa, và tách. Chiết lớp chứa nước bằng etyl axetat (3 x 10 mL). Rửa phần hữu cơ gom được bằng 10 mL nước muối, sấy bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc trong chân không tạo ra **83-8**, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{31}H_{38}F_5N_4O_7$: 673,26; được tìm thấy theo thực tế: 673,10.

Bước 9. Điều chế ví dụ **83**: Thêm HATU (84 mg, 0,221 mmol, Oakwood) và DIPEA (0,095 mL, 0,547 mmol) vào hỗn hợp chứa **83-8** (72 mg, 0,107 mmol) và chất trung gian **A10** (66 mg, 0,217 mmol) trong 4 mL axetonitril trong agon. Sau khi khuấy trong qua đêm, đưa hỗn hợp phản ứng vào 20 mL etyl axetat và rửa bằng 10 mL dung dịch HCl 1N. Chiết lớp chứa nước ba lần bằng etyl axetat. Rửa phần hữu cơ gom được bằng 50% nước muối, sấy bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–50% etyl axetat trong hexan) và HPLC điều chế pha đảo (50–100% axetonitril trong nước, với 0,1% đệm axit trifloaxetic) tạo ra muối axit trifloaxetic của ví dụ **83**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,12 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{50}F_7N_6O_9S$: 923,32; được tìm thấy theo thực tế: 923,10. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,26 (s, 1H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,78-7,63 (m, 1H), 5,95 (d, J = 3,6 Hz,

1H), 5,83 (td, J_{H-F} = 61 Hz, J = 6,0 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,22–4,11 (m, 1H), 3,72–3,66 (m, 1H), 2,71–2,49 (m, 2H), 2,18–1,94 (m, 3H), 1,90-1,75 (m, 3H), 1,74–1,62 (m, 2H), 1,60–1,48 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,50–1,24 (m, 4H), 1,22-1,18 (m, 2H), 1,08 (s, 9H), 1,07–0,84 (m, 5H), 0,81–0,64 (m, 1H), 0,54–0,44 (m, 1H).

Ví dụ **84**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,19E,22aR)-5-tert-butyl-14-xyano-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-9-etyl-18,18-diflo-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,21,22,22a-dodecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.

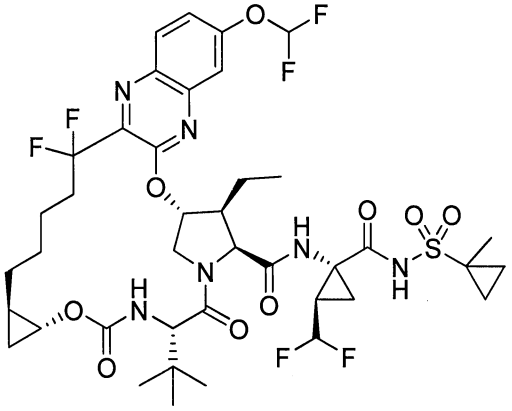


Ví dụ 78 **Ví dụ 84**

Bước 1: Điều chế ví dụ **84.** Hòa tan lại ví dụ **78** thô (8,7 mg, 0,01 mmol) trong ACN (0,3 mL) và xử lý bằng DDQ (3,4 mg, 0,015 mmol). Sau 10 phút, tinh chế trực tiếp dung dịch bằng HPLC pha đảo (cột Gemini 5u C18 110Å, 50-100% ACN/H_2O + 0,1% TFA) và làm khô lạnh tạo ra muối TFA của ví dụ **84**. HPLC phân tích có thời gian lưu: 8,385 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{47}F_4N_7O_8S$: 861,90; được tìm thấy theo thực tế: 862,89. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,21 (s, 1H), 8,25 (d,1H), 8,20 (d,1H), 7,91 (dd, 1H), 6,32 (m, 2H), 5,97-5,61 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,58 – 4,13 (m, 4H), 3,71-

3,49 (m, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,00 – 1,80 (m, 3H), 1,56 – 1,20 (m, 10H), 1,20 (m, 3H), 1,07 (m, 8H), 0,98-0,82 (m, 3H), 0,55 (m, 1H).

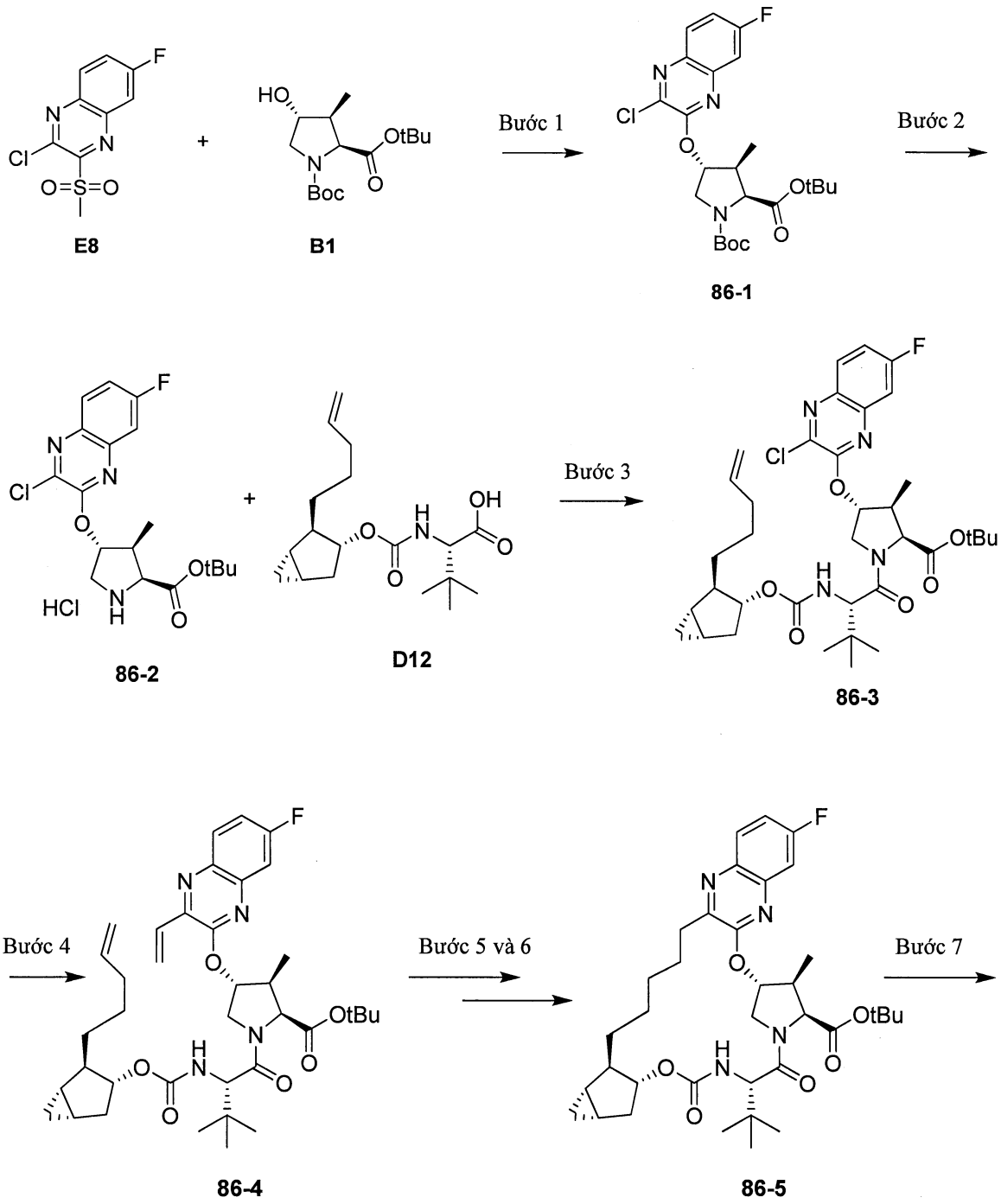
Ví dụ **85**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-14-(diflometoxy)-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-9-etyl-18,18-diflo-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.

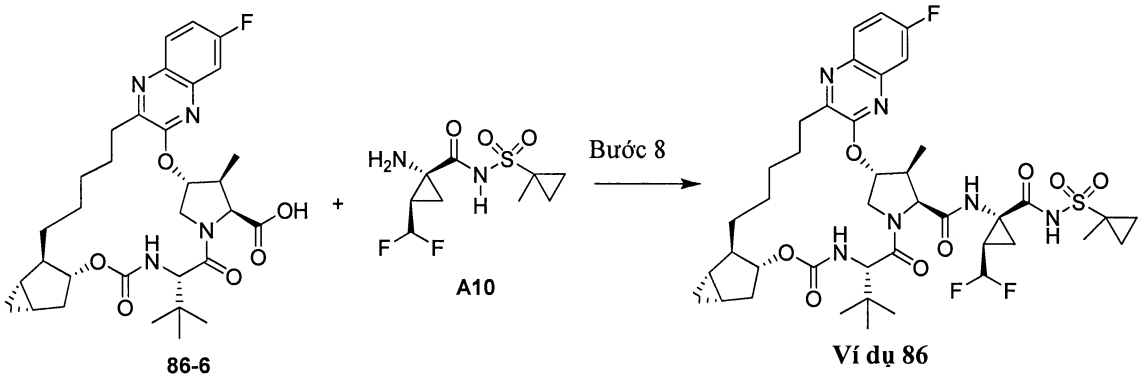


Ví dụ 85

Điều chế ví dụ **85** tương tự với ví dụ **83**, bằng cách sử dụng chất trung gian **E7** thay cho chất trung gian **83-2** ở bước 3. HPLC phân tích có thời gian lưu: 8,725 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): [M+H]$^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{50}F_6N_6O_9S$: 904,92; được tìm thấy theo thực tế: 905,16. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,23 (s, 1H), 7,88 (d,1H), 7,76 (d,1H), 7,62 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 5,94-5,65 (m, 3H), 4,57 – 4,14 (m, 4H), 3,66 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,01 – 1,97 (m, 3H), 1,82 – 1,77 (m, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,57 – 1,33 (m, 10H), 1,20 (m, 3H), 1,06-0,87 (m, 12H), 0,87 (m, 2H), 0,48 (m, 1H).

Ví dụ **86**. Điều chế (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-15-flo-10-metyl-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahydro-1H,9H-8,11-metanoxyclopropa[4',5']xyclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6] dioxadiazaxyclononadecino [11,12-b]quinoxalin-9-carboxamit.





Bước 1. Điều chế **86-1**: Thêm Cs_2CO_3 (3,09 g, 9,49 mmol) vào dung dịch chứa **E8** (1,5 g, 5,75 mmol) và **B1** (1,9 g, 6,34 mmol) trong MeCN (50 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit và cô đặc. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silica gel (5-35% EtOAc/hexan) tạo ra sản phẩm **86-1**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{30}ClFN_3O_5$ - Boc: 482,13; được tìm thấy theo thực tế: 382,04.

Bước 2. Điều chế **86-2**: Thêm HCl (5 mL, 4M trong dioxan) vào dung dịch chứa **86-1** (747 mg, 1,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) và khuấy trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng tạo ra phần cặn được sử dụng sau đó mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{23}Cl_2FN_3O_3$ – HCl: 382,13; được tìm thấy theo thực tế: 382,08.

Bước 3. Điều chế **86-3**: Thêm DIPEA (0,7 mL, 3,8 mmol) vào dung dịch chứa **86-2** (397 mg, 0,95 mmol), **D12** (308 mg, 0,95 mmol) và BEP (312 mg, 1,14 mmol) trong EtOAc (9 mL) và NMP (1 mL) và khuấy phản ứng ở 50°C qua đêm. Ngừng phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc, rửa tiếp bằng nước muối, sấy bằng magie sulfat và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng silica gel tạo ra **86-3**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{49}ClFN_4O_6$: 687,33; được tìm thấy theo thực tế: 687,44.

Bước 4. Điều chế **86-4**: Thêm $PdCl_2$(dppf) (32 mg, 0,04 mmol) vào dung dịch chứa **86-3** (266 mg, 0,39 mmol), TEA (0,08 mL, 0,58 mmol) và kali vinyltrifloborat (78 mg, 0,58 mmol) trong EtOH (8 mL). Khử khí phản ứng bằng N_2 trong 10 phút và

gia nhiệt đến 75°C trong 1 giờ. Ngừng phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc, rửa tiếp bằng nước muối, sấy bằng magie sulfat và cô đặc. Tinh chế phần cặn sử dụng sắc ký silica gel (0-25% EtOAc/hexan) tạo ra **86-4**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{38}H_{52}FN_4O_6$: 679,39; được tìm thấy theo thực tế: 679,52.

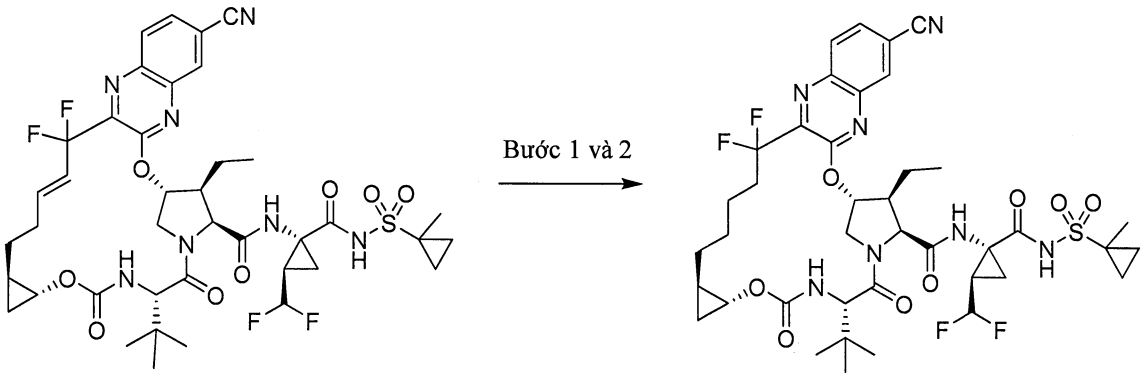
Bước 5 và 6. Điều chế **86-5**: Thêm chất xúc tác Zhan 1B (28 mg, 0,04 mmol) vào dung dịch chứa **86-4** (262 mg, 0,38 mmol) trong DCE (50 mL) và khử khí phản ứng trong 25 phút bằng N_2. Gia nhiệt phản ứng đến 100°C trong 1 giờ, làm mát đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silica gel (0-30% EtOAc/hexan) tạo ra sản phẩm olefin (182 mg; LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{48}FN_4O_6$: 651,36; được tìm thấy theo thực tế: 651,38) mà được đưa vào trong EtOH (5 mL) và EtOAc (1 mL) và xử lý bằng Pd/C (10%, 55 mg). Thay khí quyển bằng hydro và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,25 giờ. Lọc phản ứng qua Xelit, rửa bằng EtOAc và cô đặc tạo ra **86-5** được sử dụng sau đó mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{50}FN_4O_6$: 653,37; được tìm thấy theo thực tế: 653,46.

Bước 7. Điều chế **86-6**: Thêm TFA (3 mL) vào dung dịch chứa **86-5** (182 mg, 0,28 mmol) trong DCM (3 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Pha loãng phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng H_2O, bazơ hóa đến độ pH 7 bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, rửa bằng dung dịch axit xitric 1M, sấy bằng magie sulfat, và cô đặc tạo ra phần cặn **86-6** được sử dụng sau đó mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{32}H_{42}FN_4O_6$: 597,31; được tìm thấy theo thực tế: 597,15.

Bước 8. Điều chế ví dụ **86**: Thêm DIPEA (35 µL, 0,20 mmol) vào dung dịch chứa **86-6** (24 mg, 0,04 mmol), chất trung gian **A10** (18 mg, 0,06 mmol), TBTU (23 mg, 0,07 mmol) và DMAP (7 mg, 0,06 mmol) trong DMF (3 mL) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Thêm tiếp chất trung gian **A10** (18 mg, 0,06 mmol), TBTU (23 mg, 0,07 mmol), DMAP (7 mg, 0,06 mmol), và DIPEA (35 µL, 0,20 mmol) vào và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Tinh chế

nguyên liệu thô bằng HPLC pha đảo (Gemini, 30-85% ACN/H_2O + 0,1% TFA) và làm khô lạnh tạo ra ví dụ **86** ở dạng muối TFA. HPLC phân tích có thời gian lưu: 9,25 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{54}F_3N_6O_8S$: 847,37; được tìm thấy theo thực tế: 847,18. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,13 – 7,84 (m, 2H), 7,59 – 7,21 (m, 2H), 6,07 – 5,58 (m, 2H), 5,00 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,45 – 4,27 (m, 2H), 4,20 (dd, *J* = 12,0, 4,0 Hz, 1H), 3,11 – 2,94 (m, 3H), 2,92 – 2,70 (m, 4H), 2,32 – 2,14 (m, 1H), 2,10 – 1,94 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,77 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 1,74 – 1,21 (m, 15H), 1,21 – 1,01 (m, 10H), 1,00 – 0,84 (m, 2H), 0,60 (m, 1H), 0,53 (m, 1H).

Ví dụ **87**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-14-xyano-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-9-etyl-18,18-diflo-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.

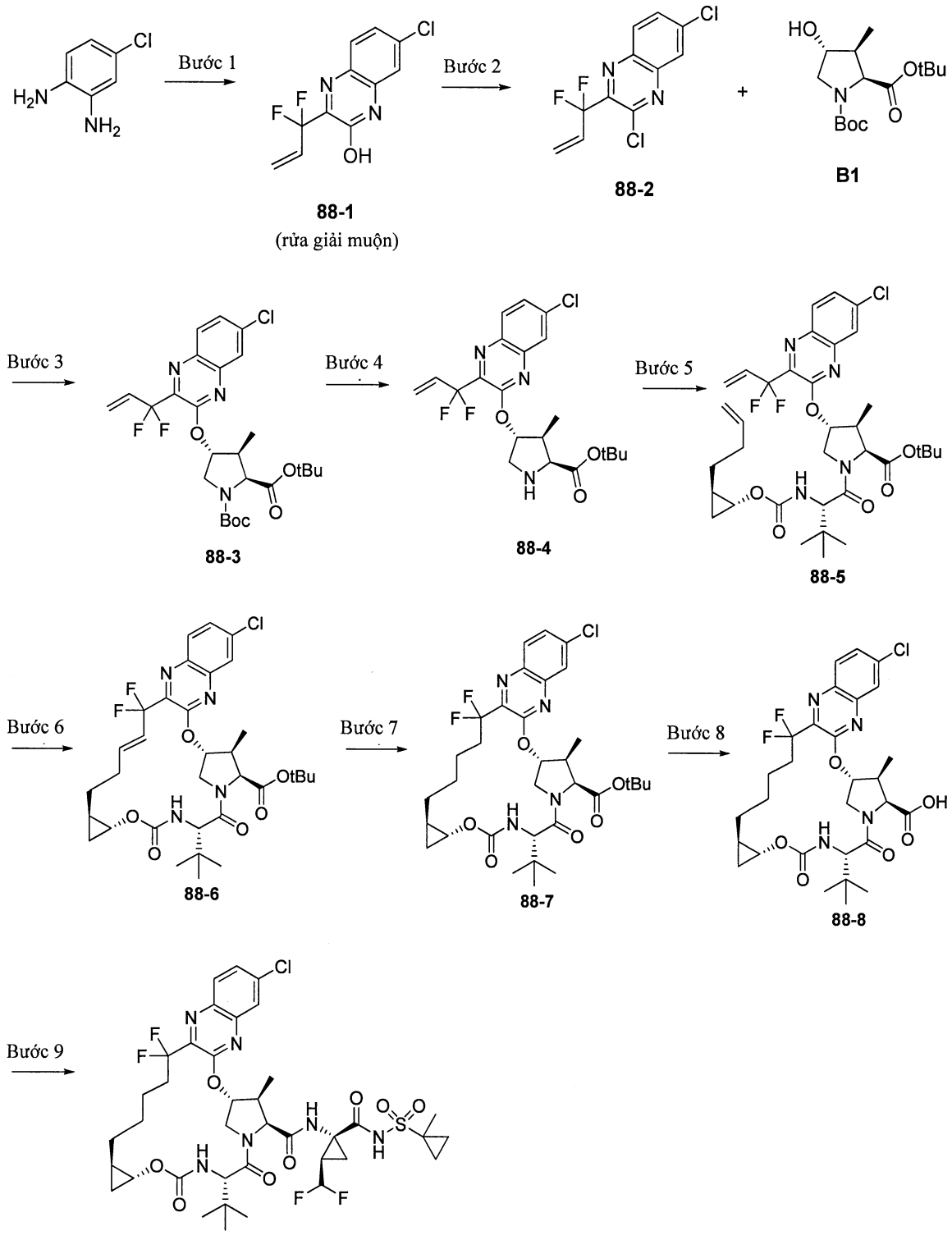


Ví dụ 84 **Ví dụ 87**

Các bước 1 và 2. Điều chế ví dụ **87**. Thêm Pd/C (10% trọng lượng Pd, 30 mg) vào dung dịch chứa ví dụ **84** (100 mg, 0,11 mmol) trong EtOAc (3 mL). Làm sạch bình phản ứng hai lần bằng H_2 và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 atm H_2 trong 6 giờ. Sau thời gian này, lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng Xelit và cô đặc. Phản ứng

khử vòng quinoxalin. Hòa tan lại nguyên liệu thô trong ACN (5 mL) và xử lý bằng DDQ (34 mg, 0,15 mmol). Sau 1 giờ, tinh chế trực tiếp dung dịch bằng HPLC pha đảo (cột Gemini 5u C18 110Å, 50-100% ACN/H_2O + 0,1% TFA) và làm khô lạnh tạo ra muối TFA của ví dụ **87**. HPLC phân tích có thời gian lưu: 8,463 phút. LCMS-ESI^+ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{49}F_4N_7O_8S$: 863.92; được tìm thấy theo thực tế: 864,18. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,24 (s, 1H), 8,27 (d,1H), 8,20 (d,1H), 7,91 (dd, 1H), 5,93-5,82 (m, 3H), 4,88 (m, 1H), 4,58 – 4,13 (m, 5H), 3,71-3,49 (m, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,03 – 1,96 (m, 3H), 1,82 – 1,77 (m, 3H), 1,65 – 1,35 (m, 11H), 1,20 (m, 3H), 1,06-0,87 (m, 8H), 0,71 (m, 2H), 0,48 (m, 1H).

Ví dụ **88**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-14-clo-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-18,18-diflo-9-metyl-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit



Bước 1. Điều chế **88-1**: Thêm chậm HATU (4,56 g, 12 mmol) vào dung dịch chứa axit 3,3-diflo-2-oxopent-4-enoic (1,52 g, 10,1 mmol) trong 14 mL DMF. Sau đó,

thêm hỗn hợp chứa 4-clobenzen-1,2-diamin (1,43 g, 10 mmol) và DIPEA (2,1 mL, 12 mmol) trong 20 mL DMF vào. Sau khi khuấy qua đêm, rót hỗn hợp phản ứng vào 30 mL dung dịch HCl 1N và chiết bằng etyl axetat (5 x 40 mL). Sấy phần hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế chất rắn thu được bằng sắc ký cột silica gel (0–45% etyl axetat trong hexan) tạo ra chất trung gian **88-1** ở dạng sản phẩm rửa giải muộn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12,1 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 6,61-6,48 (m, 1H), 5,96 -5,90 (m, 1H), 5,67-5,63 (m, 1H).

Bước 2. Điều chế **88-2**: Xử lý dung dịch chứa chất trung gian **88-1** (648 mg, 2,53 mmol) trong 2 mL DMF bằng $POCl_3$ (0,49 mL, 5,26 mmol) và gia nhiệt ở 80°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 20 mL EtOAc và thêm chậm vào 15 mL nước kèm khuấy mạnh. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng etyl axetat. Sau đó, rửa phần hữu cơ gom được bằng natri bicarbonat chứa nước bão hòa và nước muối, sấy bằng natri sulfat khan và cô đặc trong áp suất giảm tạo ra chất trung gian **88-2**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,184 (d, J = 1,6Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 9,4, 2 Hz, 1H), 6,56–6,43 (m, 1H), 5,88 (m, 1H), 5,70 (d, J = 10,8 Hz, 1H).

Bước 3. Điều chế **88-3**: Thêm Cs_2CO_3 (660 mg, 2,03 mmol) vào hỗn hợp chứa chất trung gian **88-2** (425 mg, 1,54 mmol) và chất trung gian **B1** (570 mg, 1,89 mmol) trong 9 mL DMF ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 85°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp vào 40 mL nước và chiết bằng etyl axetat (4 x 30 mL). Rửa phần hữu cơ gom được bằng 75 mL nước muối 50%, sấy bằng natri sulfat khan và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế chất rắn thu được bằng sắc ký cột silica gel (0–20% etyl axetat trong hexan) tạo ra **88-3**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{33}ClF_2N_3O_5$: 540,20; được tìm thấy theo thực tế: 540,12.

Bước 4. Điều chế **88-4**: Hòa tan quinoxalin ete **88-3** (458 mg, 0,848 mmol) trong 4,2 mL tert-butyl axetat và 1,2 mL diclometan ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nhỏ giọt $MeSO_3H$ (0,30 mL, 4,67 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong

phòng trong 2 giờ. Chuyển hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp khuấy chứa EtOAc (20 mL) và $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (30 mL). Tách các pha, và chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 20 mL). Sấy pha hữu cơ gom được bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc trong chân không tạo ra amin **88-4** ở dạng màng chất rắn màu vàng. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{25}ClF_2N_3O_3$: 440,15; được tìm thấy theo thực tế: 440,29.

Bước 5. Điều chế **88-5**: Thêm HATU (360 mg, 0,947 mmol, Oakwood) và DIPEA (0,51 mL, 2,91 mmol) vào hỗn hợp chứa **88-4** (320 mg, 0,727 mmol) và chất trung gian **D11** (237 mg, 0,880 mmol) trong 10 mL axetonitril trong agon. Sau khi khuấy qua đêm, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm và tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–20% etyl axetat trong hexan) tạo ra **88-5**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{46}ClF_2N_4O_6$: 691,30; được tìm thấy theo thực tế: 691,50.

Bước 6. Điều chế **88-6**: Khử oxy hỗn hợp **88-5** (390 mg, 0,564 mmol) và chất xúc tác Zhan 1B (55 mg, 0,075 mmol, Strem) trong 100 mL DCE bằng agon trong 15 phút. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp ở hồi lưu trong 110 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–25% etyl axetat trong hexan) tạo ra **88-6**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{33}H_{42}ClF_2N_4O_6$: 663,27; được tìm thấy theo thực tế: 663,33.

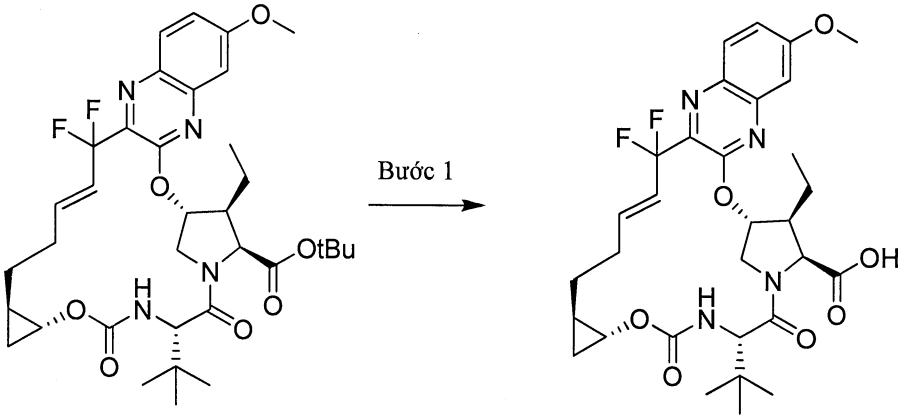
Bước 7. Điều chế hỗn hợp chứa **88-7**: Thêm Rodi trên alumin (5% trọng lượng Rh, 31 mg, 0,015 mmol) vào dung dịch chứa **88-6** (90 mg, 0,136 mmol) trong 9 mL etanol. Thay khí quyển bằng hydro và khuấy hỗn hợp qua đêm. Lọc phản ứng qua Xelit, rửa bằng etanol. Phân tích LC/MS chỉ ra khoảng 60% nguyên liệu ban đầu còn lại. Dung dịch chứa phần cặn trong 8 mL etanol được đưa lại vào quá trình hydro hóa sử dụng 25 mg Rodi trên alumin (5% trọng lượng Rh) qua đêm. Lọc phản ứng qua Xelit, rửa bằng etanol. Cô đặc phần lọc trong chân không thu được phần cặn, tinh chế phần cặn này bằng sắc ký cột silica gel (0–30% etyl axetat trong hexan) tạo ra **88-7**.

LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{33}H_{44}ClF_2N_4O_6$: 665,28; được tìm thấy theo thực tế: 665,48.

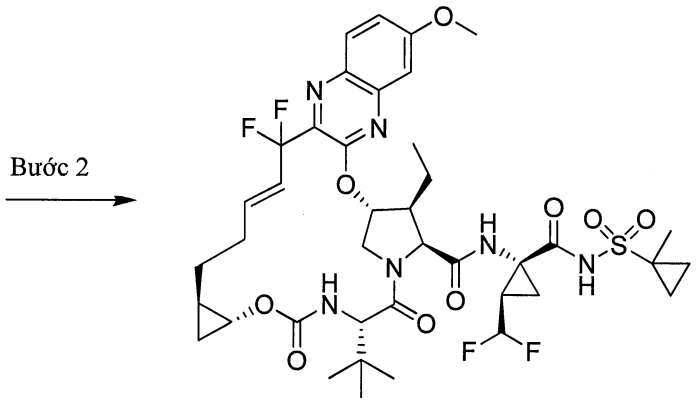
Bước 8. Điều chế **88-8**: Thêm chậm TFA (0,45 mL, 5,86 mmol) vào dung dịch chứa **88-7** (52 mg, 0,078 mmol) trong 2 mL diclometan. Sau 3 giờ, cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm đến gần khô. Đưa phần cặn thu được vào 10 mL etyl axetat, rửa bằng 8 mL nước, 8 mL $NaHCO_3$ (chứa nước) bão hòa, và tách. Chiết lớp chứa nước bằng etyl axetat (3 x 10 mL). Rửa phần hữu cơ gom được bằng 10 mL nước muối, sấy bằng $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc trong chân không tạo ra **88-8**, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{29}H_{36}ClF_2N_4O_6$: 609,22; được tìm thấy theo thực tế: 609,42.

Bước 9. Điều chế ví dụ **88**: Thêm HATU (58 mg, 0,153 mmol, Oakwood) và DIPEA (0,065 mL, 0,374 mmol) vào hỗn hợp chứa **88-8** (45 mg, 0,074 mmol) và chất trung gian **A10** (49 mg, 0,161 mmol) trong 2,5 mL axetonitril trong agon. Sau khi khuấy trong qua đêm, đưa hỗn hợp phản ứng vào 15 mL etyl axetat và rửa bằng 10 mL dung dịch HCl 1N. Chiết lớp chứa nước ba lần bằng etyl axetat. Rửa phần hữu cơ gom được bằng 50% nước muối, sấy bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (0–50% etyl axetat trong hexan) và HPLC điều chế pha đảo (50–100% axetonitril trong nước, với 0,1% đệm axit trifloaxetic) tạo ra muối axit trifloaxetic của ví dụ **88**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,92 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{38}H_{48}ClF_4N_6O_8S$: 859,28; được tìm thấy theo thực tế: 859,42. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,23 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,81 (td, J_{H-F} = 56 Hz, J = 6,0 Hz, 1H), 5,69–5,66 (m, 1H), 4,56 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,22–4,16 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H), 3,71–3,66 (m, 1H), 2,83–2,76 (m, 1H), 2,61–2,48 (m, 1H), 2,11–1,94 (m, 4H), 1,88–1,72 (m, 4H), 1,71–1,62 (m, 1H), 1,58–1,54 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,50–1,36 (m, 2H), 1,09 (s, 9H), 1,08–1,01 (m, 3H), 1,01–0,94 (m, 2H), 0,93–0,86 (m, 2H), 0,80–0,68 (m, 1H), 0,52–0,46 (m, 1H).

Ví dụ **89**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,19E,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-9-etyl-18,18-diflo-14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,21,22,22a-dodecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



17-4 **89-1**

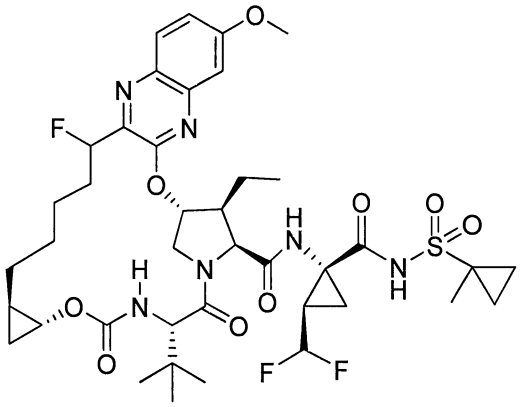


Ví dụ 89

Bước 1. Điều chế **89-1**: Xử lý **17-4** (95 mg, 0,14 mmol) trong 0,4 mL DCM bằng 0,4 mL TFA và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 5 mL DCM và sau đó xử lý bằng nước và natri bicarbonat bão hòa đến độ pH 6,5. Tách các lớp và rửa pha hữu cơ thêm một lần bằng nước, sau đó sấy bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc tạo ra **89-1**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{31}H_{39}F_2N_4O_7$: 617,3; được tìm thấy theo thực tế: 616,7.

Bước 2. Điều chế ví dụ **89**: Khuấy hỗn hợp chứa **89-1** của bước 1 (41 mg, 0,066 mmol), chất trung gian **A10** (24 mg, 0,079 mmol), HATU (30 mg, 0,079 mmol), và DIPEA (0,057 mL, 0,33 mmol) trong DMF (0,4 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp bằng HCl 2N (1 mL) và chiết bằng diclometan. Sấy pha hữu cơ bằng natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế hỗn hợp sản phẩm thô bằng HPLC điều chế pha đảo (10-99% axetonitril trong nước, với 0,1% đệm axit trifloaxetic) tạo ra ví dụ **89**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,65 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{51}F_4N_6O_9S$: 867,3; được tìm thấy theo thực tế: 866,9. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,890 (s, 1H), 7,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,75 (br s, 1H), 6,30 – 5,93 (m, 2H), 5,92 (td, J_{H-F} = 52 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 11,6, 3,2 Hz, 1H), 3,98 - 3,94 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 2,60 - 2,48 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,56 – 1,36 (m, 2H), 1,26 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,03-0,93 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 0,76 (m, 1H), 0,53 (m, 1H).

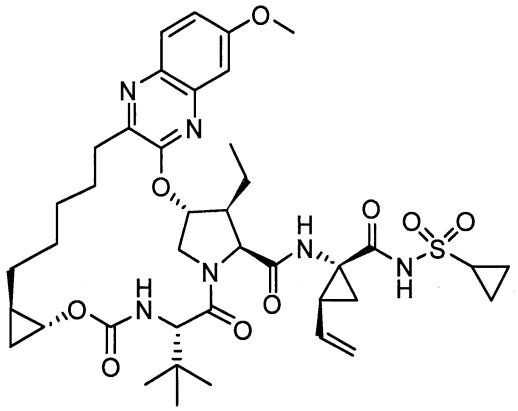
Ví dụ **90**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-9-etyl-18-flo-14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Ví dụ 90

Tinh chế tiếp sự tổng hợp hợp chất **17** bằng HPLC điều chế pha đảo (60-88% axetonitril trong nước, với 0,1% đệm axit trifloaxetic) cho phép tách ví dụ **93** ở dạng sản phẩm phụ thứ yếu. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,64 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{54}F_3N_6O_9S$: 851,4; được tìm thấy theo thực tế: 851,4. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,93 (br s, 1H), 7,88 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,91 (td, J_{H-F} = 136 Hz, J = 8 Hz, 1H), 5,81 (td, J_{H-F} = 52 Hz, J = 8 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,06 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,71 – 1,52 (m, 4H), 1,48 (s, 3H), 1,48 – 1,41 (m, 2H), 1,23 (m, 2H) 1,21 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,08 (s, 9H), 1,05 - 0,90 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,66 (m, 1H), 0,48 (m, 1H).

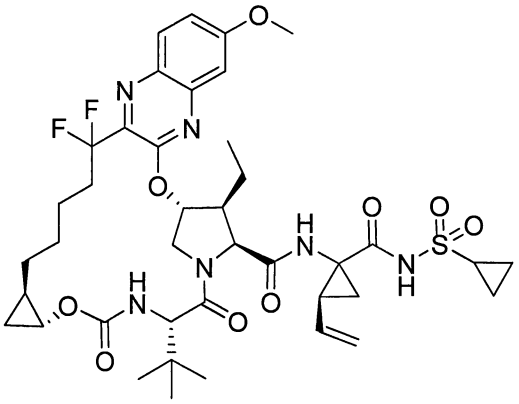
Ví dụ **91**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-{(1R,2S)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-etenylxyclopropyl}-9-etyl-14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Ví dụ 91

Điều chế ví dụ **91** tương tự với ví dụ **1** thay thế chất trung gian **A1** cho chất trung gian **A10** ở bước 8. Tách muối TFA của ví dụ **91**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,72 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{55}N_6O_9S$: 795,96; được tìm thấy theo thực tế: 795,94. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,03 (s, 1H); 7,80 (d, J =9,2 Hz, 1H); 7,24 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H); 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 5,90 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 5,68 (m, 1H); 5,25 (d, J = 17,2 Hz, 1,6 Hz, 1H); 5,10 (d, J = 11,2, 1,6 Hz, 1H); 4,57 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 4,39 (br s, 1H); 4,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 4,16 (dd, J =12,8, 4,4 Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,77-3,72 (m, 1H); 3,02-2,88 (m, 1H): 2,86-2,75 (m, 1H); 2,64-2,54 (m, 1H); 2,18 (q, J = 8,8 Hz, 1H): 1,90-1,66 (m, 4H); 1,66-1,40 (m, 6H); 1,38-1,32 (m, 1H); 1,30-1,20 (m, 5H); 1,10 (s, 9H); 1,14-1,02 (m, 2H); 0,77-0,68 (m, 1H); 0,54-0,45 (m, 1H).

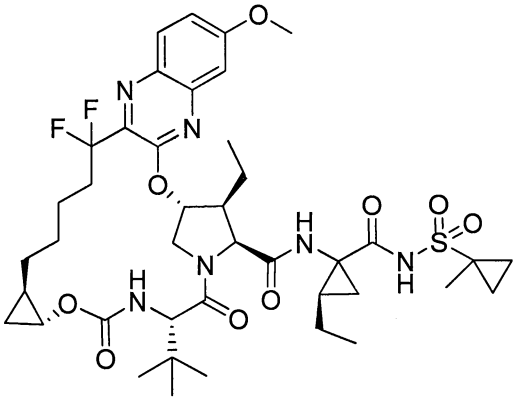
Ví dụ **92.** Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-{(1R,2S)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-etenylxyclopropyl}-9-etyl-18,18-diflo-14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro -8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Ví dụ 92

Điều chế ví dụ **92** theo cách tương tự với ví dụ **17**, thay thế chất trung gian **A1** cho chất trung gian **A10** ở bước 7. Tách ví dụ **92**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,75 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{40}H_{53}F_2N_6O_9S$: 831,36; được tìm thấy theo thực tế: 831,25. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,98 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,19 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,91 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,86 – 5,64 (m, 1H), 5,34 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,53 – 4,26 (m, 2H), 4,15 – 4,02 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,73 – 3,57 (m, 1H), 2,97 – 2,81 (m, 1H), 2,64 – 2,37 (m, 2H), 2,21 – 2,06 (m, 1H), 2,06 – 1,88 (m, 2H), 1,88 – 1,55 (m, 4H), 1,55 – 1,12 (m, 10H), 1,07 (s, 9H), 1,02 – 0,78 (m, 5H), 0,78 – 0,61 (m, 1H), 0,47 (q, *J* = 7,3, 6,2 Hz, 1H).

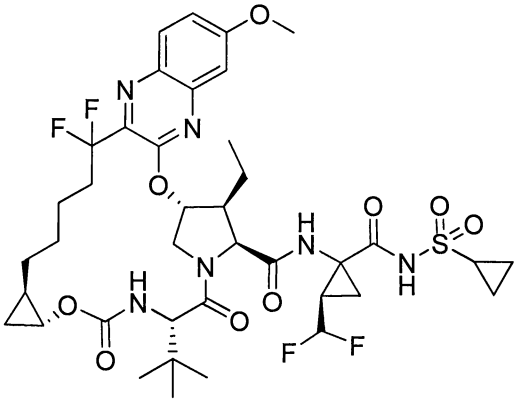
Ví dụ **93.** Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-9-etyl-N-[(2R)-2-etyl-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-18,18-diflo-14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradeca hydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Ví dụ 93

Điều chế ví dụ **93** theo cách tương tự với ví dụ **17**, thay thế chất trung gian **A4** cho chất trung gian **A10** ở bước 7. Tách ví dụ **93**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,03 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{57}F_2N_6O_9S$: 847,39; được tìm thấy theo thực tế: 846,99. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,41 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,82 (m, 2H), 4,47 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,35 (dd, *J* = 35,7, 10,7 Hz, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,64 (m, 4H), 1,48 (m, 6H), 1,19 (m, 4H), 1,07 (s, 9H), 1,05 – 0,88 (m, 4H), 0,88 – 0,75 (m, 1H), 0,67 (m, 1H), 0,47 (m, 1H).

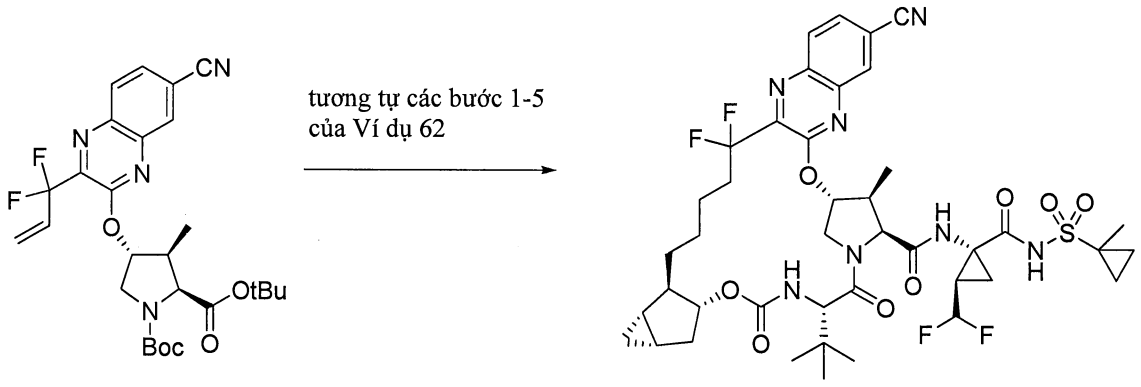
Ví dụ **94**. Điều chế (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(2R)-1-[(xyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-(diflometyl)xyclopropyl]-9-etyl-18,18-diflo-14-metoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-metanoxyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-8-carboxamit.



Ví dụ 94

Điều chế ví dụ **94** theo cách tương tự với ví dụ **17**, thay thế chất trung gian **A9** cho chất trung gian **A10** ở bước 7. Tách ví dụ **94**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,71 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{51}F_4N_6O_9S$: 855,34; được tìm thấy theo thực tế: 855,26. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,22 (s, 1H), 8,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,95 (td, J_{HF} = 52 Hz, J = 8 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 26,4, 10,7 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,57 (m, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,73 (m, 3H), 1,50 (m, 3H), 1,33 (m, 3H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,13 (s, 9H), 1,00 – 0,95 (m, 4H), 0,95 – 0,85 (m, 1H), 0,69 (m, 1H), 0,51 (m, 1H).

Ví dụ **95**. Điều chế (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-tert-butyl-15-xyano-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-19,19-diflo-10-metyl-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahydro-1H,9H-8,11-metanoxyclopropa[4',5']xyclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6] dioxadiazaxyclononadecino[11,12-b]quinoxalin-9-carboxamit.



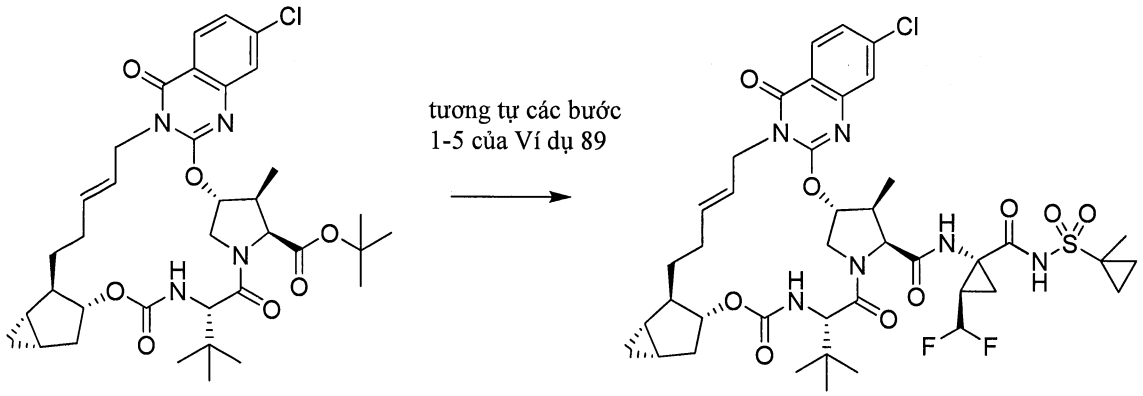
95-1 **Ví dụ 95**

Điều chế chất trung gian **95-1** theo cách tương tự với chất trung gian **46-2**, thay thế **E6** cho chất trung gian **E3** ở bước 1. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{27}H_{33}F_2N_4O_5$: 531,24; được tìm thấy theo thực tế: 531,2.

Ví dụ **95** được điều chế theo cách tương tự với ví dụ **62**, thay thế chất trung gian **95-1** cho chất trung gian **46-2** ở bước 1 và thay thế chất trung gian **A10** cho chất trung gian **A9** ở bước 5. Tách ví dụ **95**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 8,86 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{42}H_{52}F_4N_7O_8S$: 890,35; được tìm thấy theo thực tế: 889,94. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,29 (m, 3H), 5,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,10 – 3,97 (m, 2H), 3,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,42 – 2,29 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,87 – 1,72 (m, 1H), 1,69 – 1,48 (m, 4H), 1,38 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 1,30 – 1,08 (m, 4H), 0,99 (s, 5H), 0,89 (m, 3H), 0,69 (s, 10H), 0,64 (m, 1H), 0,43 (s, 1H), 0,11 (m, 1H), 0,01 (m, 1H).

Ví dụ **96**. Điều chế (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,21E,24aR,24bS)-6-tert-butyl-15-clo-N-[(1R,2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}xyclopropyl]-10-metyl-4,7,18-trioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,20,23,24,24a,24b-tetradecahydro-1H,9H,18H-8,11-

metanoxyclopropa[4',5']xyclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6,12] dioxatriazaxyclononadecino[11,12-b]quinazolin-9-carboxamit.

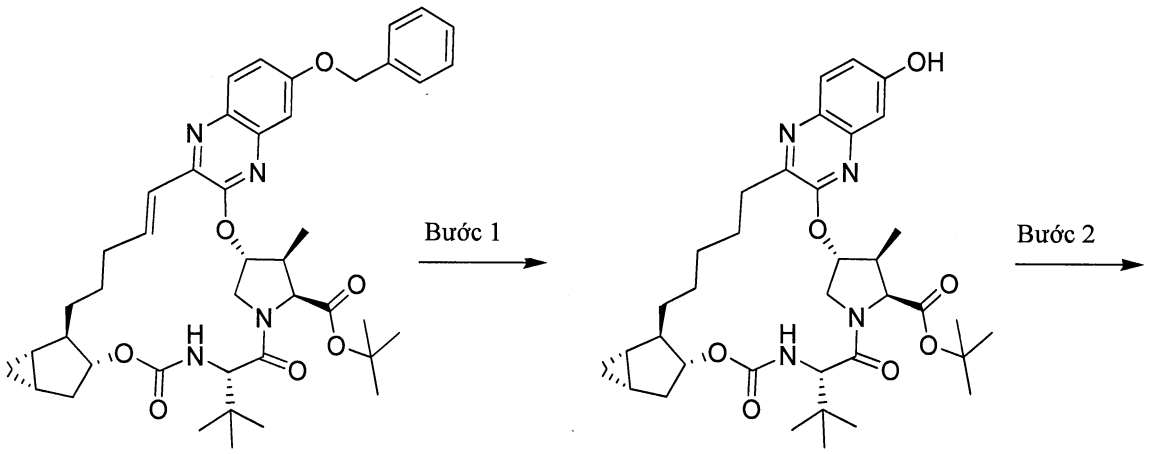


96-1 **Ví dụ 96**

Điều chế ví dụ **96** theo cách tương tự với ví dụ **89**, thay thế chất trung gian **96-1** cho chất trung gian **17-4** ở bước 1. Chất trung gian **96-1** được điều chế theo cách tương tự với chất trung gian **17-4** của ví dụ **17**, thay thế **E9** cho **E3** và **B1** cho **B4** ở bước 1, và thay thế chất trung gian **D16** cho chất trung gian **D11** ở bước 3. Tách ví dụ **96**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,18 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{41}H_{52}ClF_2N_6O_9S$: 877,32; được tìm thấy theo thực tế: 877,61. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,76 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,87 – 5,73 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,64 – 5,51 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,93 (m, 2H), 4,52 – 4,32 (m, 3H), 4,15 – 3,94 (m, 2H), 2,86 – 2,71 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 2,02 – 1,84 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,50 (m, 4H), 1,42 – 1,17 (m, 6H), 1,17 – 0,92 (m, 10H), 0,92 – 0,78 (m, 2H), 0,51 – 0,37 (m, 1H).

Ví dụ **97**. Điều chế (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-tert-butyl-15-xyano-N-[(2R)-2-(diflometyl)-1-{[(1-metylxyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl} xyclopropyl]-10-metyl-4,7-dioxo-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-hexadecahydro-1H,9H-8,11-

metanoxyclopropa[4',5']xyclopenta[1',2':18,19][1,10,3,6]dioxadiazaxyclononadecino [11,12-b]quinoxalin-9-carboxamit.

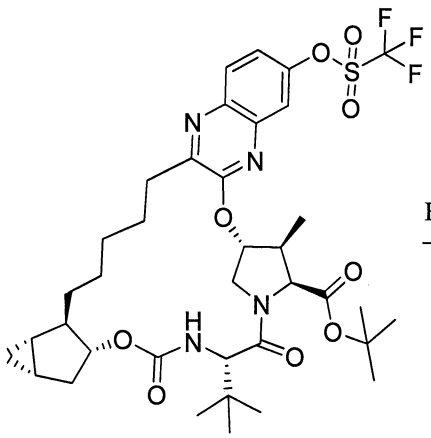


97-1

Bước 1

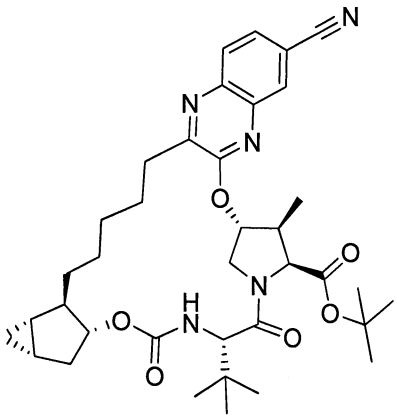
97-2

Bước 2



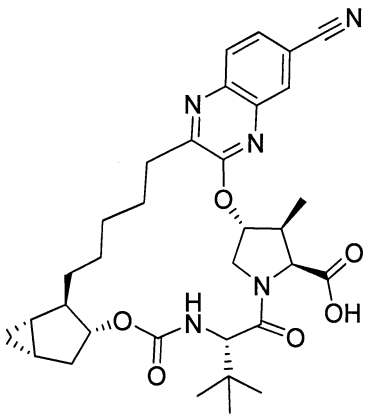
97-3

Bước 3



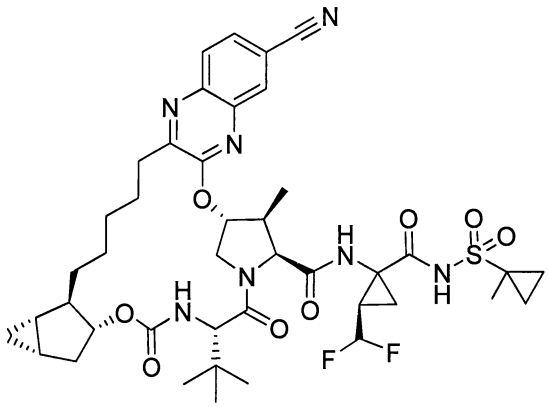
97-4

Bước 4



97-5

Bước 5



Ví dụ 97

Điều chế chất trung gian **97-1** theo cách tương tự với chất trung gian **79-5**, thay thế **E2** cho **E5** ở bước 1. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{43}H_{55}N_4O_7$: 739,41; được tìm thấy theo thực tế: 739,31.

Bước 1. Điều chế **97-2**. Hòa tan olefin vòng lớn **97-1** (0,84 g, 1,14 mmol) trong 114 mL etanol và 114 mL etyl axetat. Sau khi khử khí bằng agon, thêm 0,84 g 5% Pd/C kiểu-Degussa vào và hydro hóa hỗn hợp trong 4 giờ ở 1 atm. Lọc qua Xelit, cô đặc, và sắc ký silica gel (40% - 60% etyl axetat trong hexan gradient) tạo ra chất trung gian **97-2**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{36}H_{51}N_4O_7$: 651,38; được tìm thấy theo thực tế: 651,32.

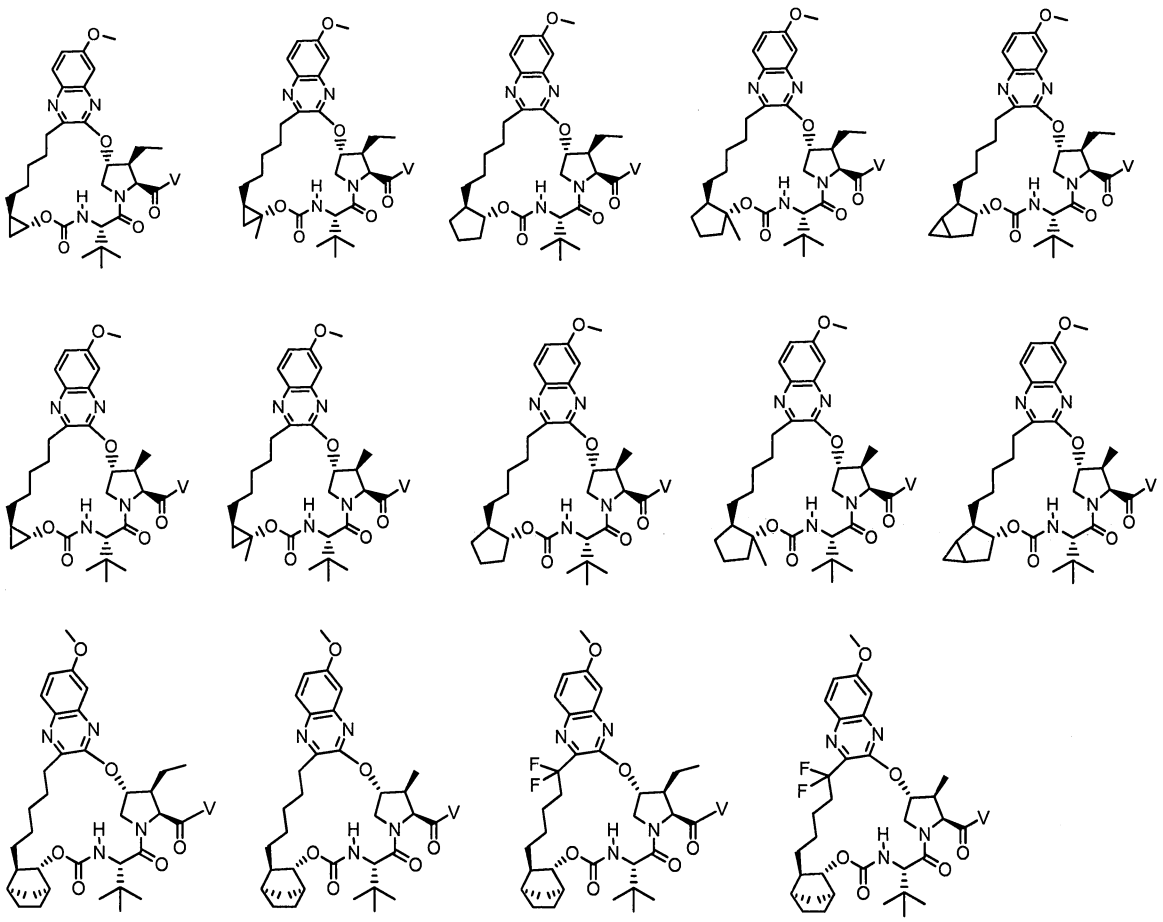
Bước 2. Điều chế **97-3**. Xử lý dung dịch được làm lạnh bằng đá chứa phenol vòng lớn **97-2** (0,47 g, 0,73 mmol) và trietylamin (0,81 ml, 5,81 mmol) trong 3 mL DCM bằng dung dịch triflometansulfonic anhydrit, 1M trong metylen clorua (0,18 ml, 1,09 mmol) nhỏ giọt. Sau khi khuấy trong 2 giờ, ngừng phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, sấy bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Sắc ký silica gel sử dụng 5% - 50% etyl axetat trong hexan gradient tạo ra **97-3** dưới dạng đỉnh rửa giải thứ nhất (55 mg). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{50}F_3N_4O_9S$: 783,33; được tìm thấy theo thực tế: 782,96.

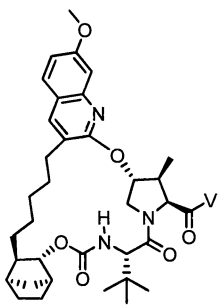
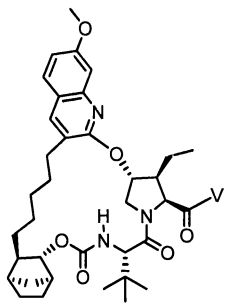
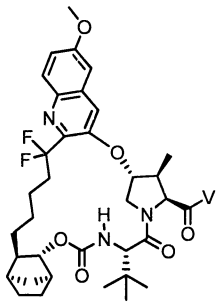
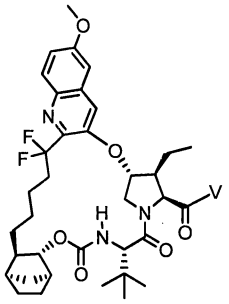
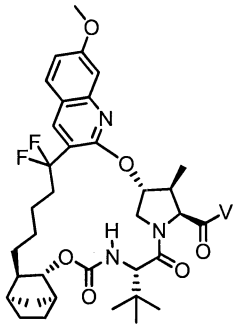
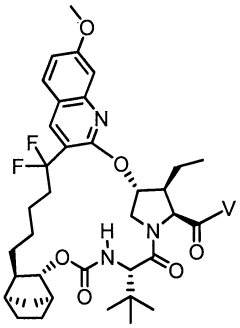
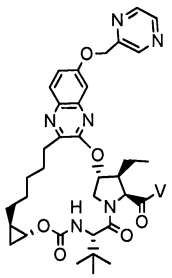
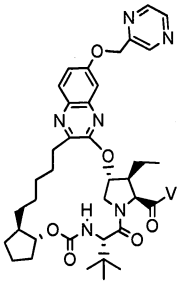
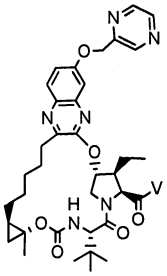
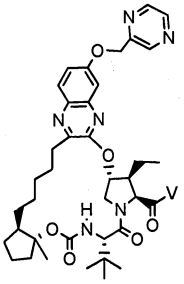
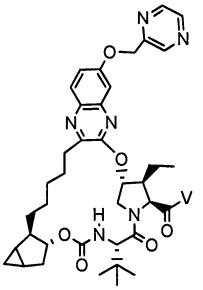
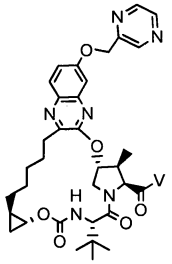
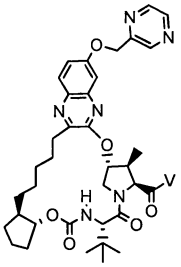
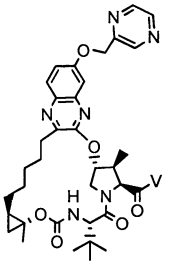
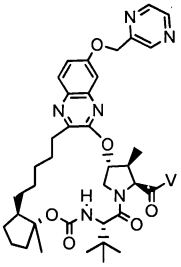
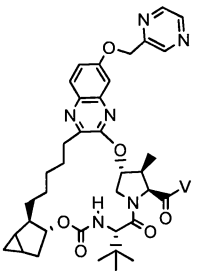
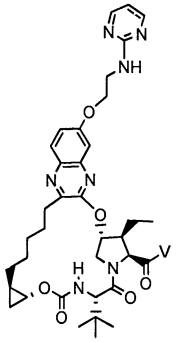
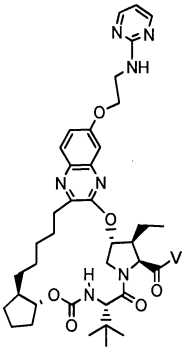
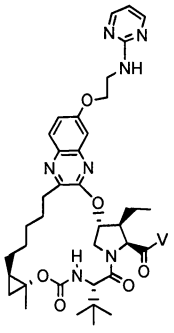
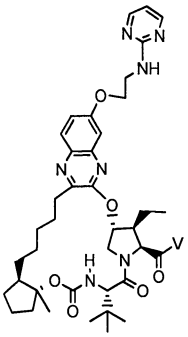
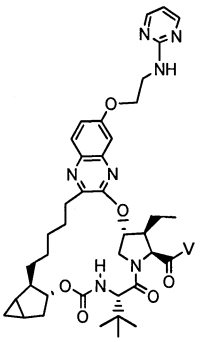
Bước 3. Điều chế **97-4**. Khử khí hỗn hợp chứa triflat vòng lớn **97-3** (408 mg, 0,52 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (30,11 mg, 0,03 mmol), kẽm xyanua, 98% (61,21 mg, 0,52 mmol) trong 2,6 mL DMF trong 10 phút. Gia nhiệt phản ứng ở 80°C trong 1 giờ. Thêm tiếp 60 mg tetrakis(triphenylphosphin)paladi và 120 mg kẽm xyanua vào và tiếp tục gia nhiệt trong 30 phút. Ngừng phản ứng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Tách pha hữu cơ, sấy bằng natri sulphat khan, lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silica gel sử dụng gradient của 5% - 70% etyl axetat trong hexan tạo ra chất trung gian **97-4**. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{37}H_{50}N_5O_6$: 660,38; được tìm thấy theo thực tế: 660,10.

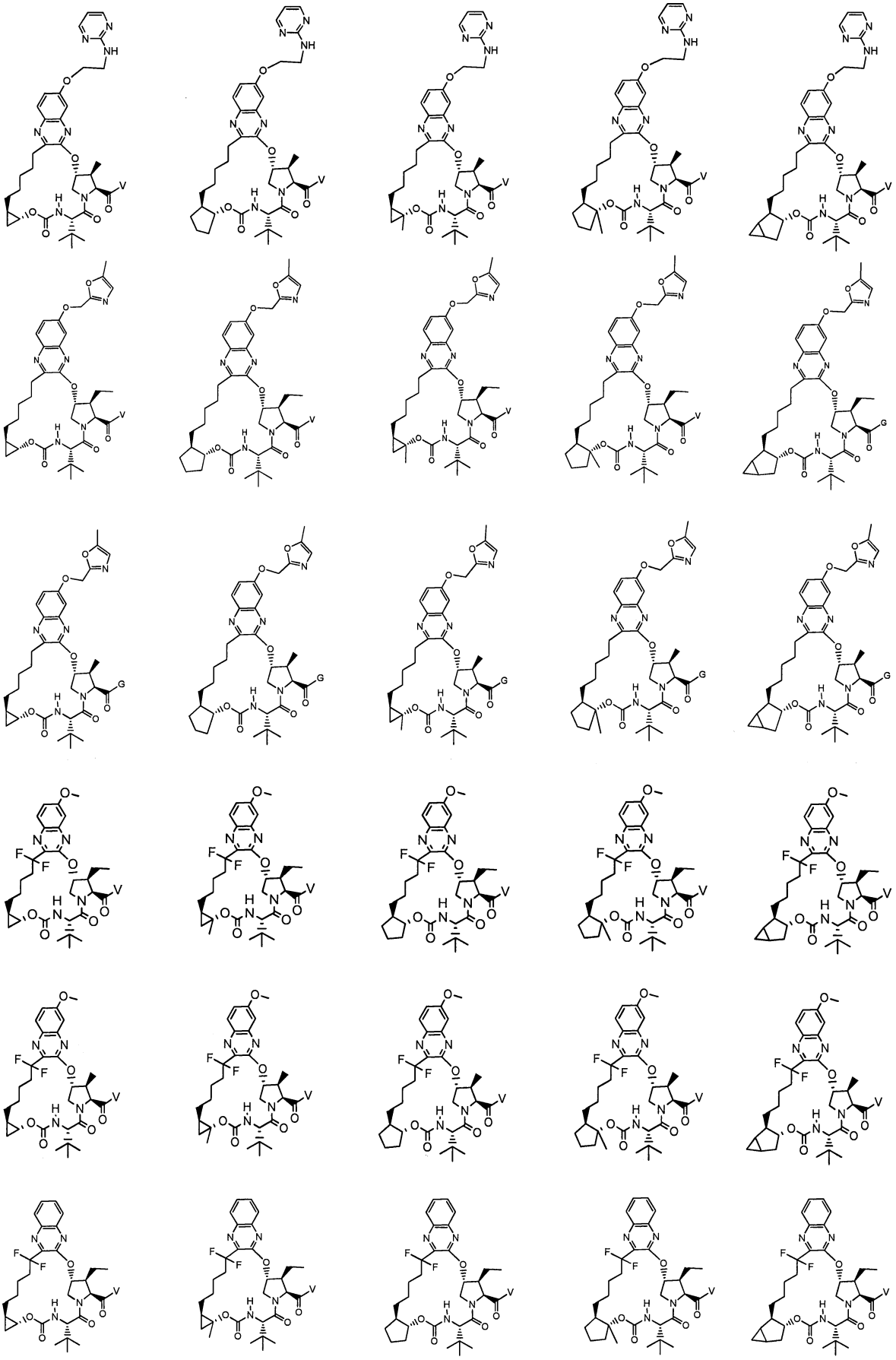
Bước 4. Điều chế **97-5**. Xử lý dung dịch chứa **97-4** (290 mg, 0,44 mmol) trong 1mL DCM bằng 0,5 mL TFA và khuấy qua đêm. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Tách pha hữu cơ, sấy bằng natri sulphat khan, lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silica gel sử dụng gradient của 10% -70% etyl axetat trong hexan tạo ra chất trung gian **97-5** (216 mg) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{33}H_{42}N_5O_6$: 604,31; được tìm thấy theo thực tế: 604,00.

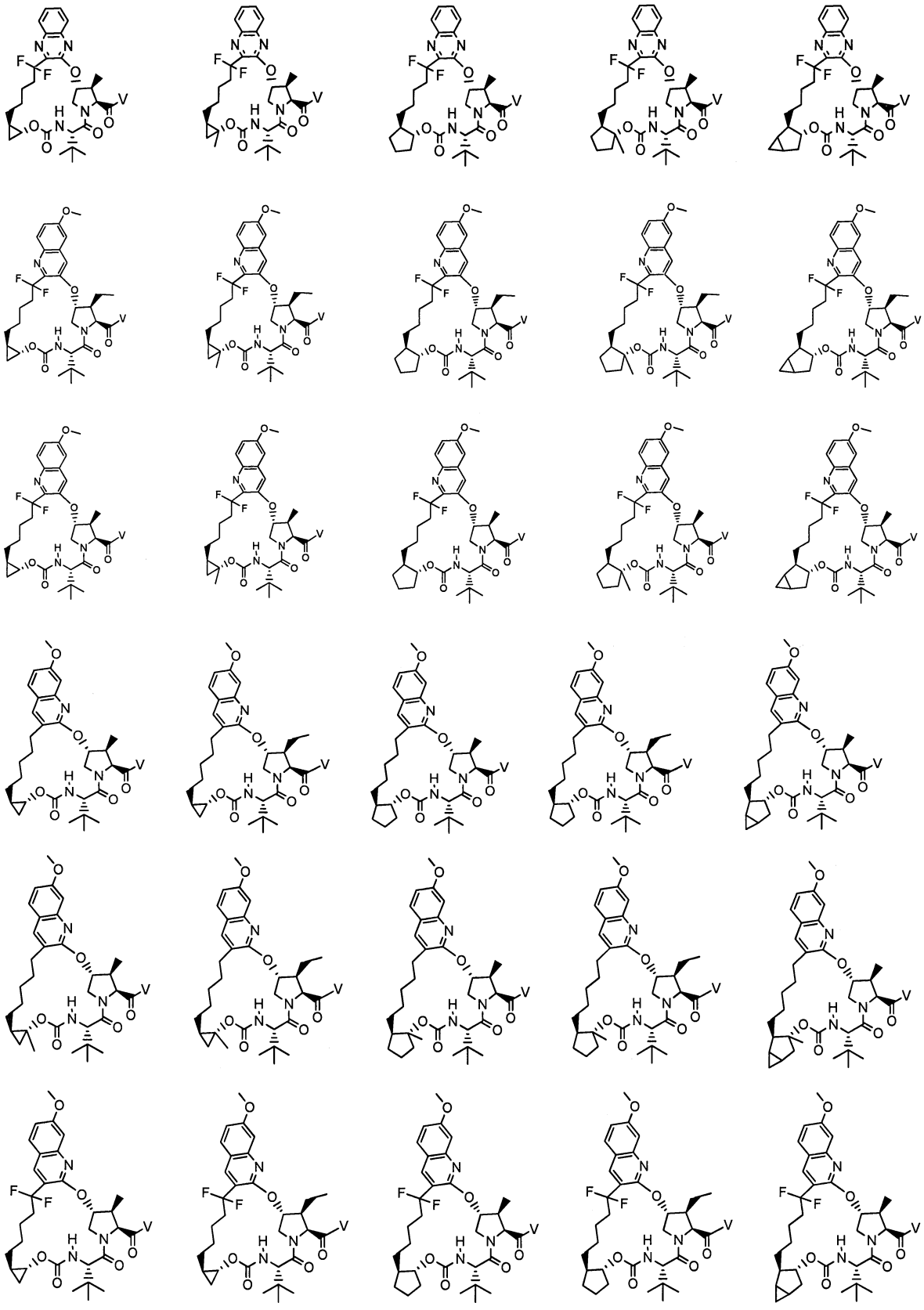
Bước 5. Điều chế ví dụ **97**. Khuấy hỗn hợp chứa **97-5** (50 mg, 0,08 mmol), HATU (37,79 mg, 0,1 mmol), trong 0,3 mL DMF trong 5 phút, sau đó thêm **A10** (50 mg, 0,08 mmol) và DIPEA (0,06 ml, 0,33 mmol). Sau 45 phút ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng chưa hoàn thành (LCMS). Thêm 20 mg **A10** khác vào và khuấy trong 2 giờ. Thêm 2 mL HCl 1N vào, và chiết hỗn hợp bằng DCM. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silica gel sử dụng gradient của 30% - 65% etyl axetat trong hexan. Các phân đoạn sản phẩm gom được chứa một số DMF còn dư. Thêm nước vào, tạo ra kết tủa (14 mg). Chiết phần lọc bằng etyl axetat, và kết hợp phần chiết với kết tủa. Sấy dung dịch thu được bằng natri sulphat khan, lọc, cô đặc và sấy trong áp suất giảm tạo ra ví dụ **97**. Thời gian lưu của HPLC phân tích: 9,06 phút. LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $[M+H]^+$ được tính theo lý thuyết đối với $C_{42}H_{54}F_2N_7O_8S$: 854,98; được tìm thấy theo thực tế: 853,88. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,77 (br s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6 -5,65 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,70 (m, 5H), 2,28 – 2,08 (m, 1H), 2,04 – 1,30 (m, 12H), 1,29 - 1,09 (m, 9H), 1,08 – 0,96 (m, 4H), 0,85 – 0,67 (m, 3H), 0,43 (m, 1H), 0,34 (m, 1H), 0,19 - 0,03 (m, 1H).

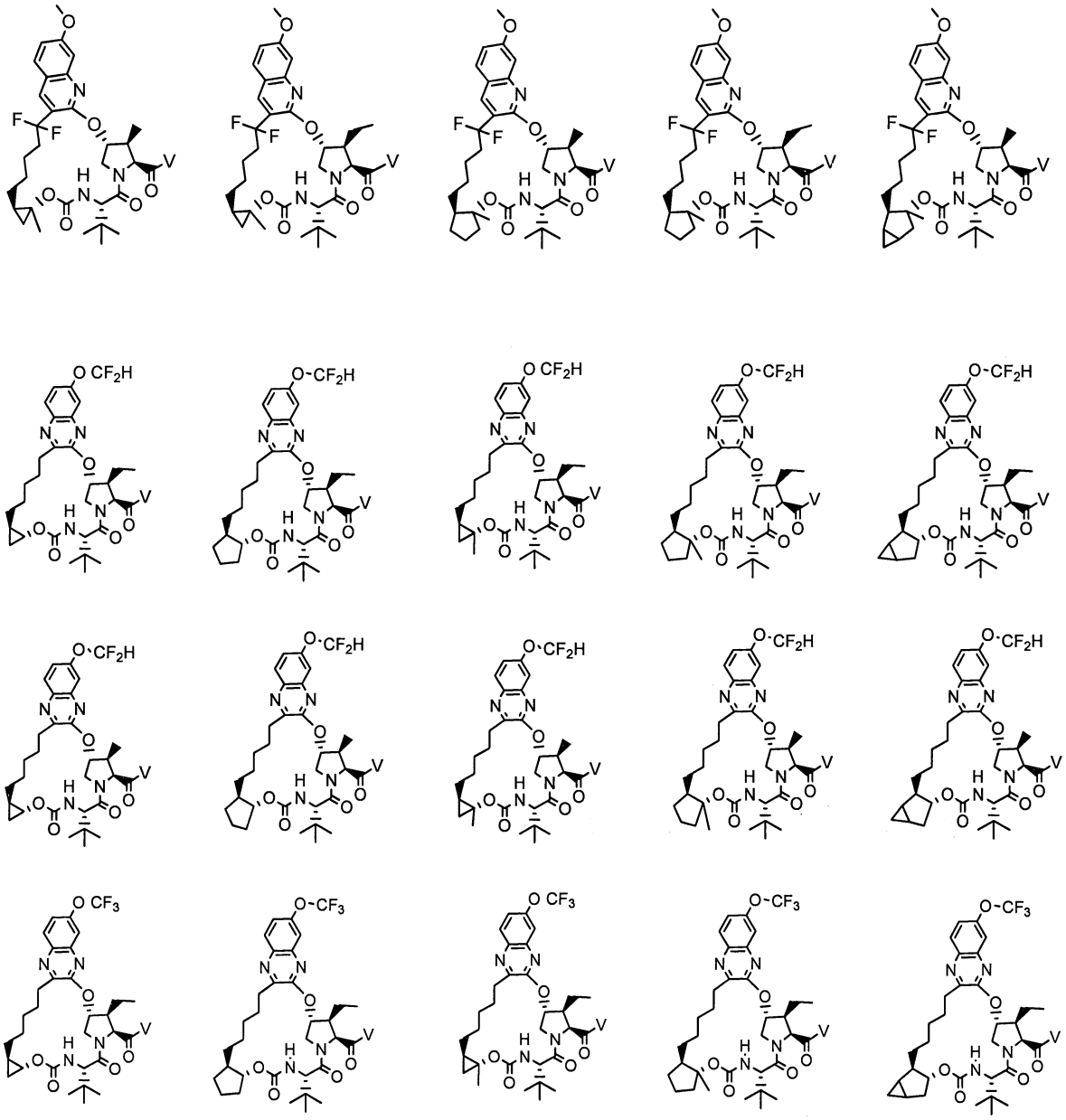
Các hợp chất sau có thể được tạo ra bằng các phương pháp tổng hợp theo sáng chế này, hoặc bằng cách thông thường đã biết trong lĩnh vực này:

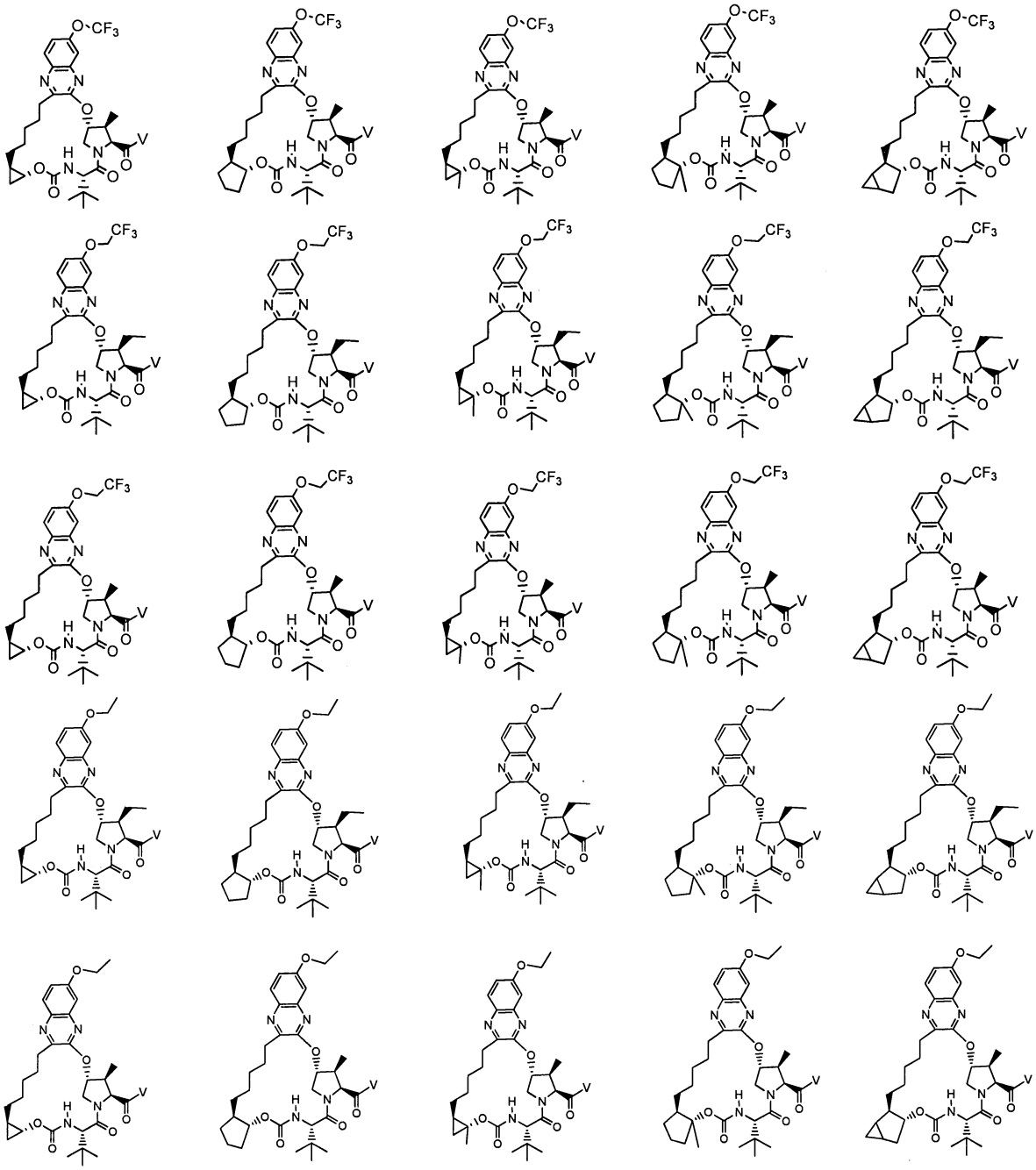


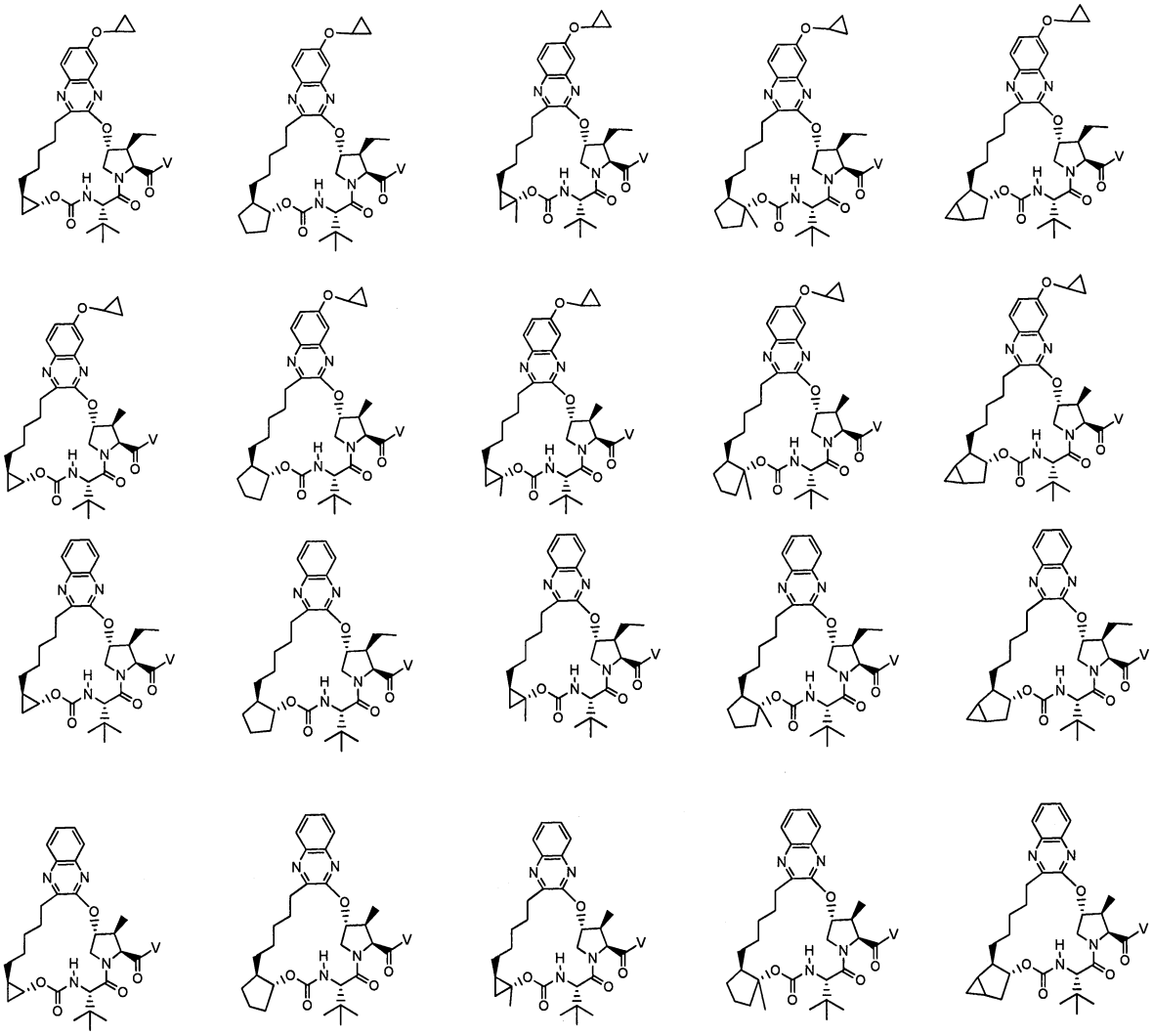






















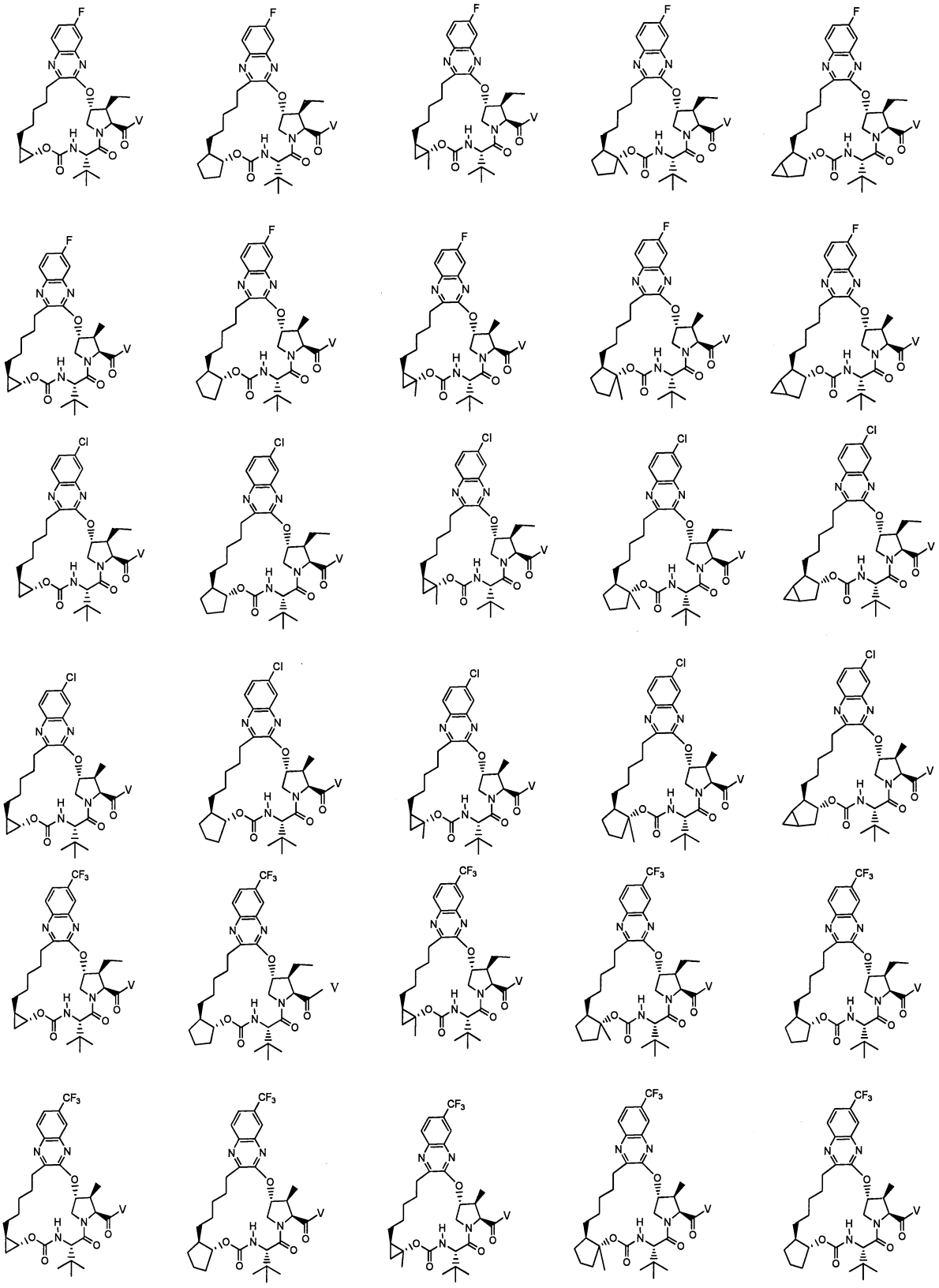


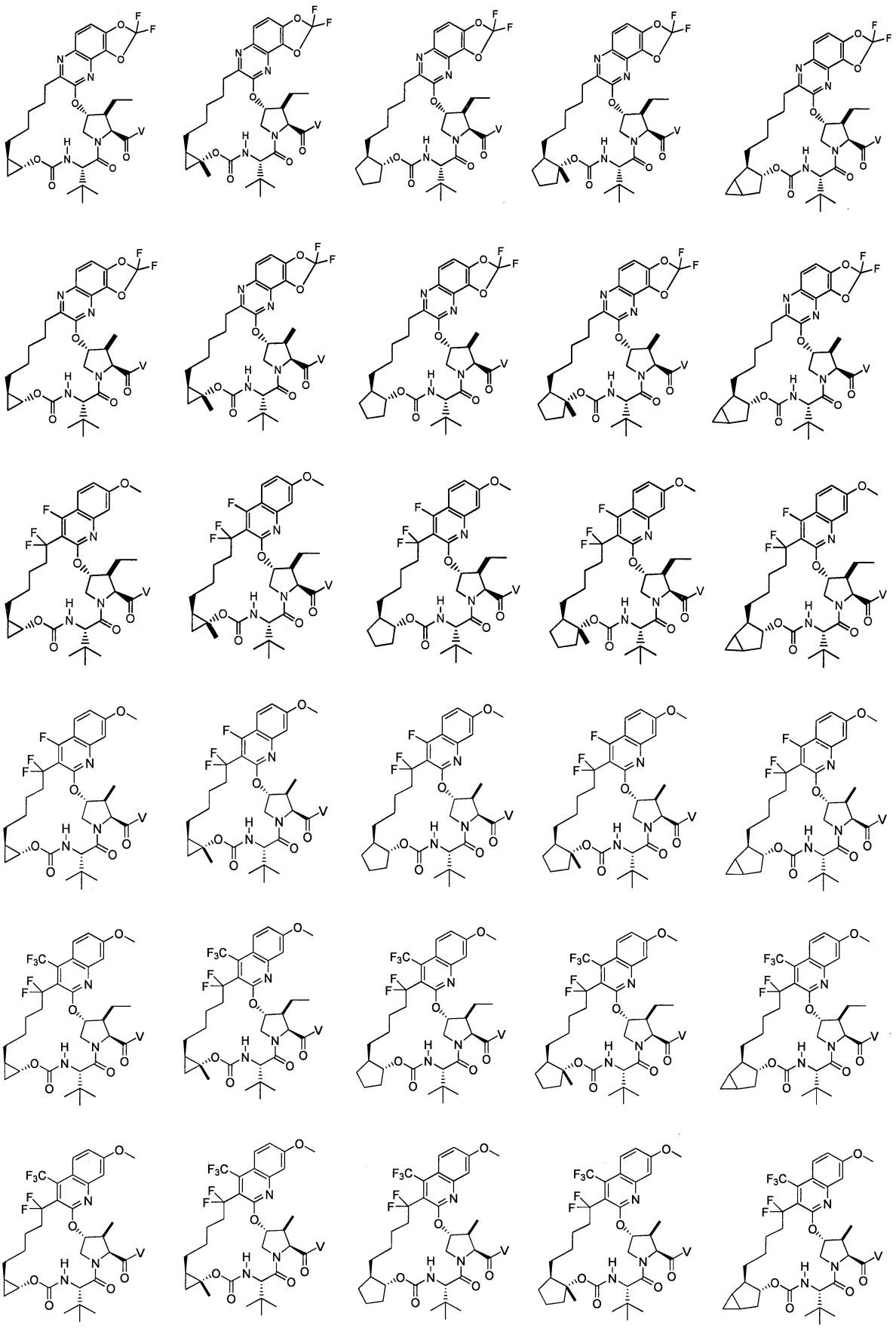


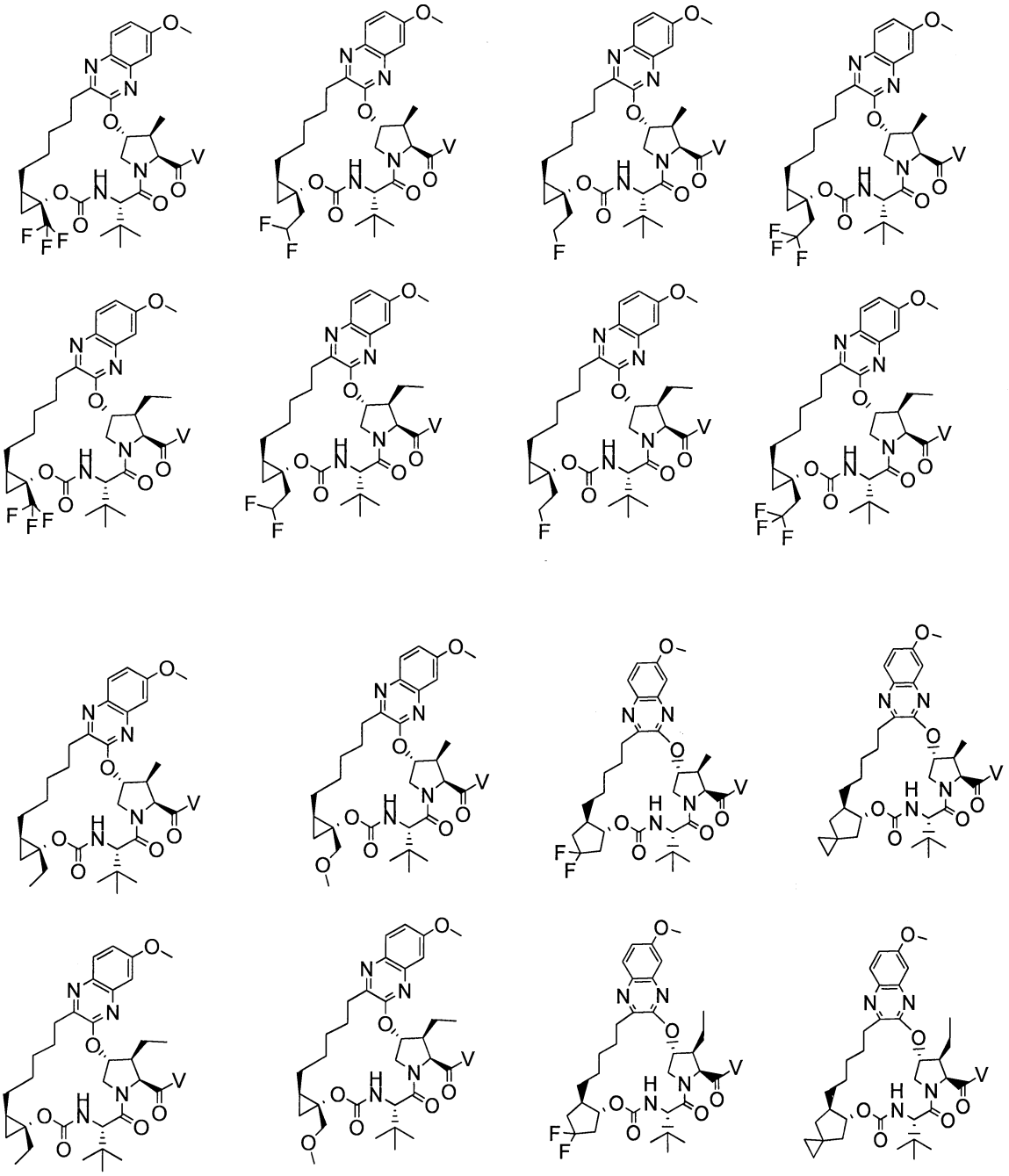


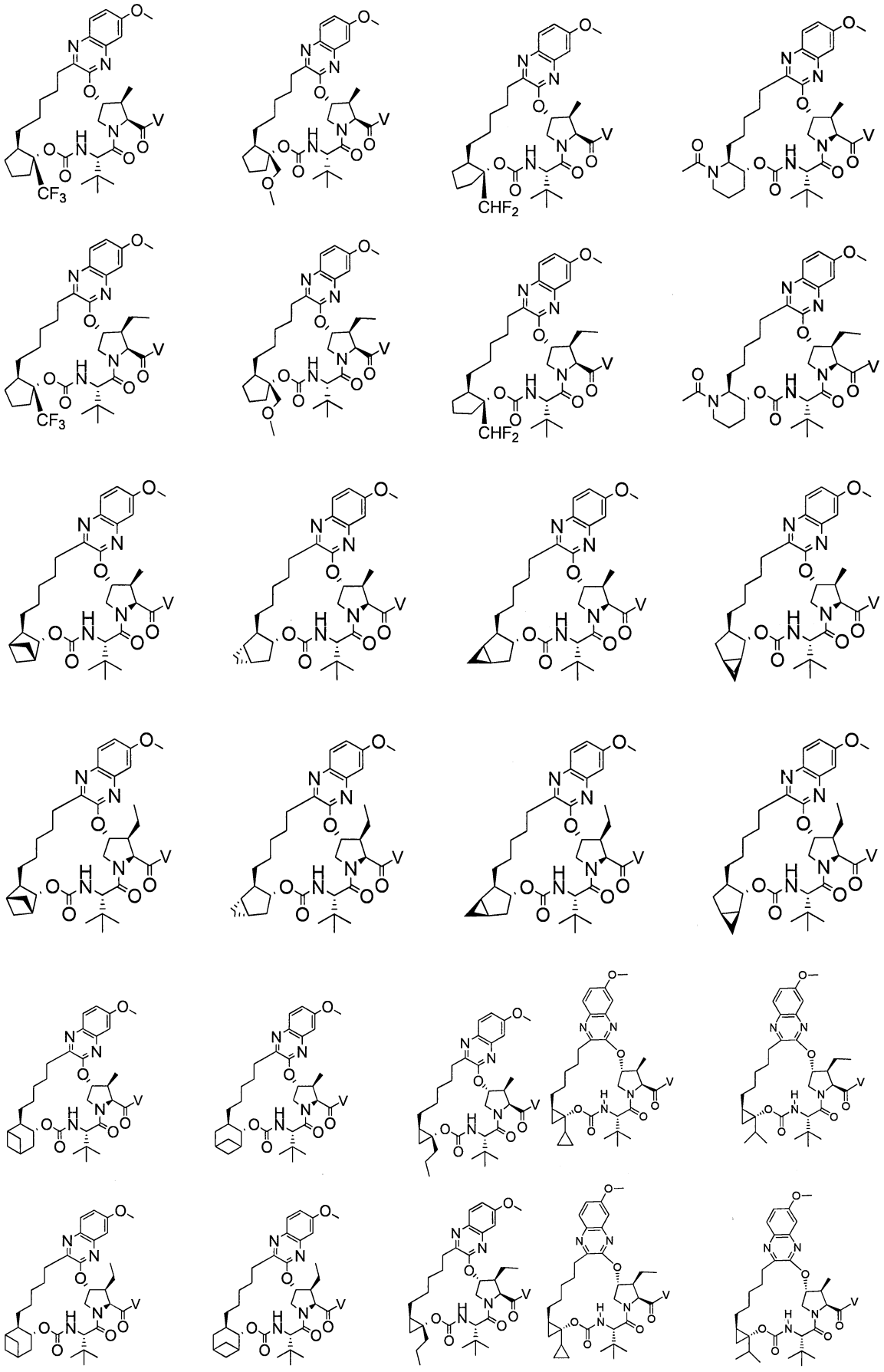


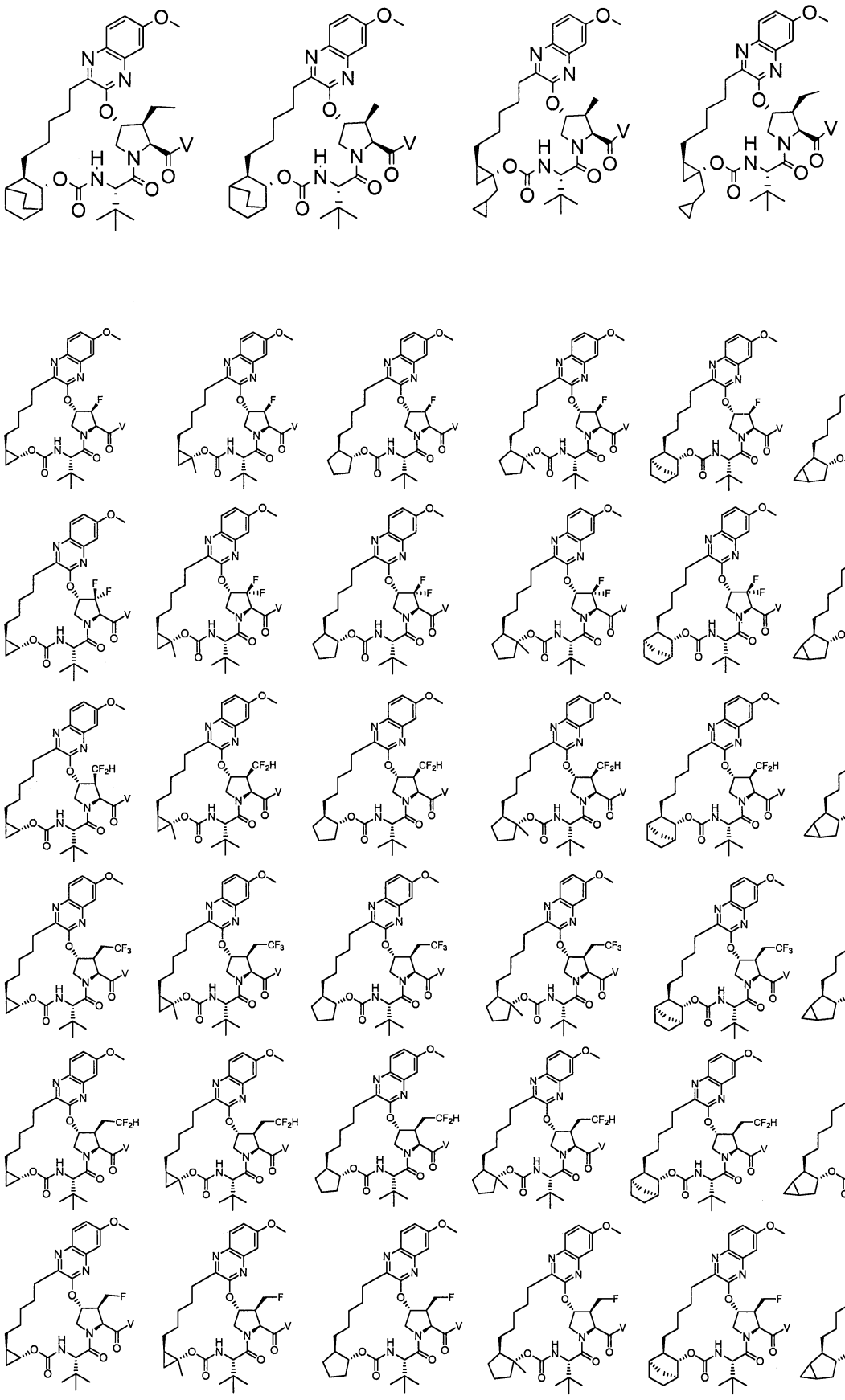


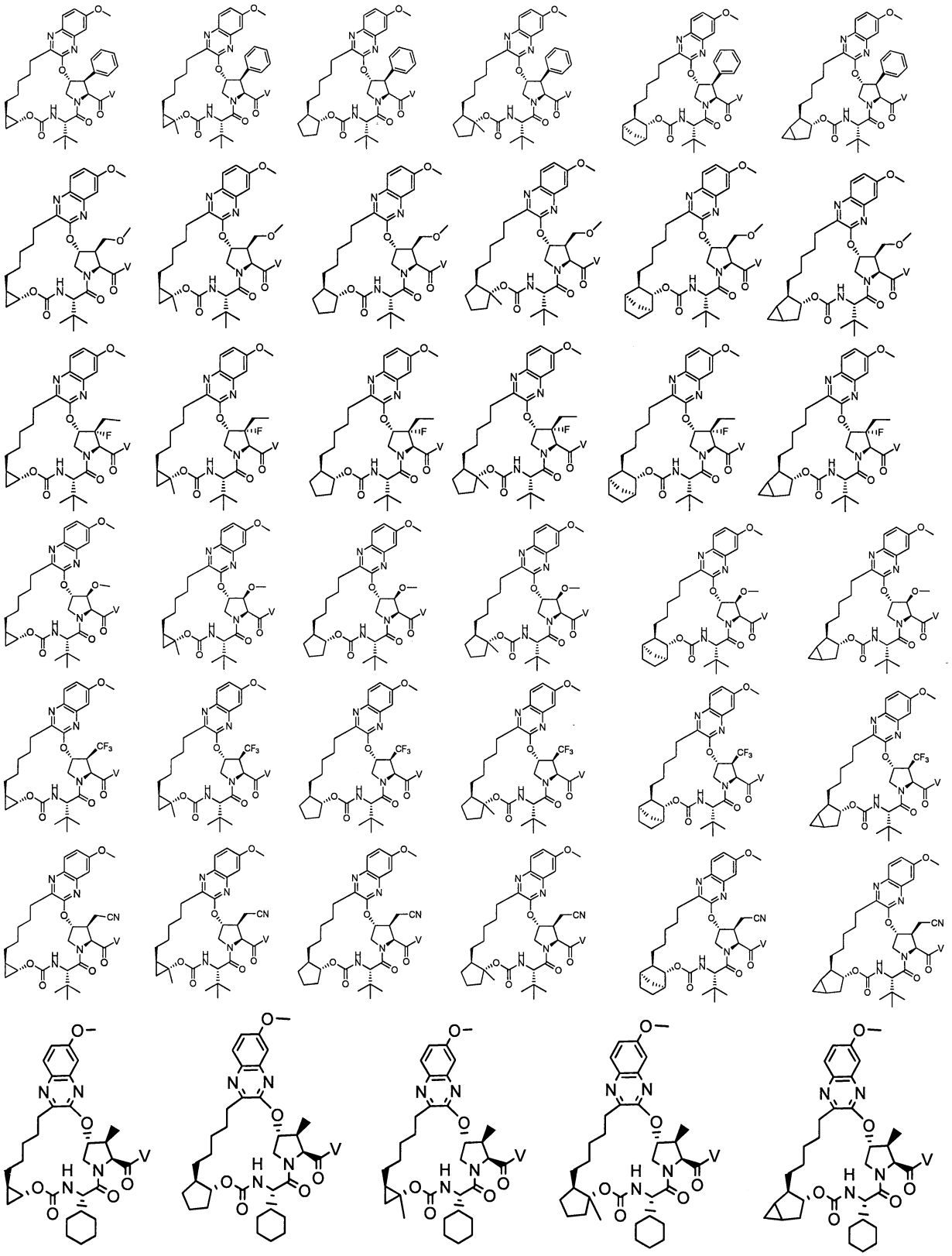


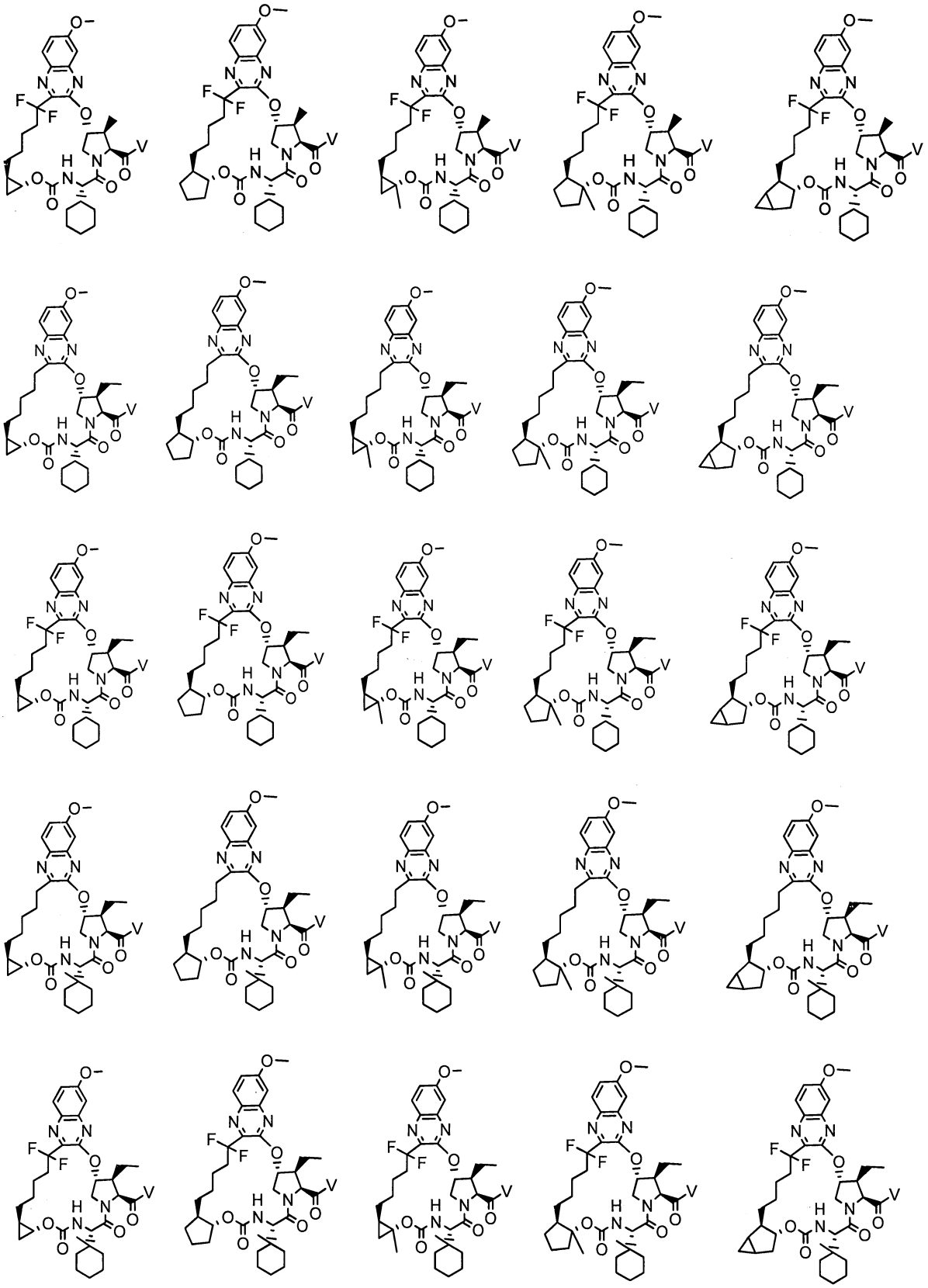


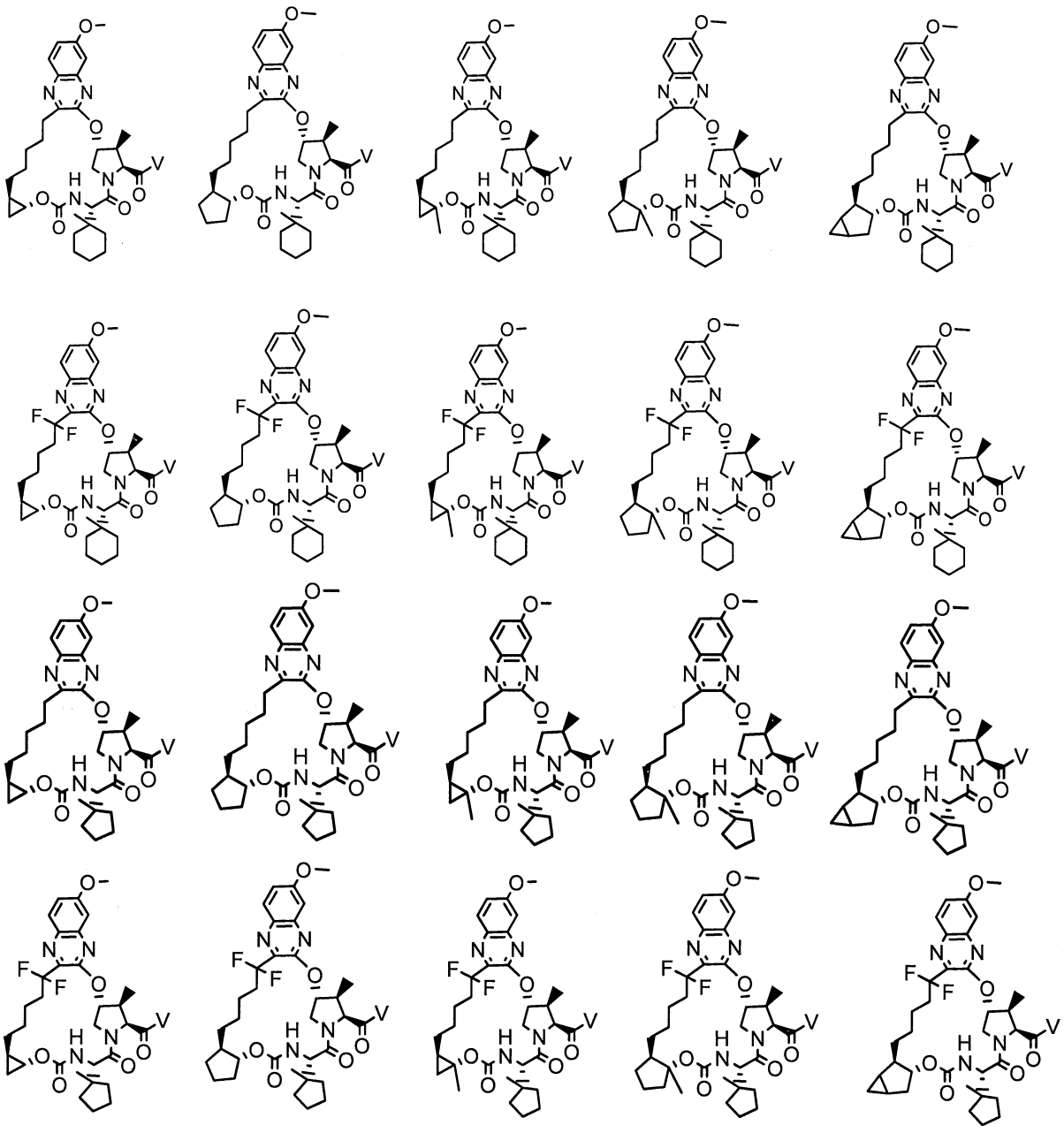


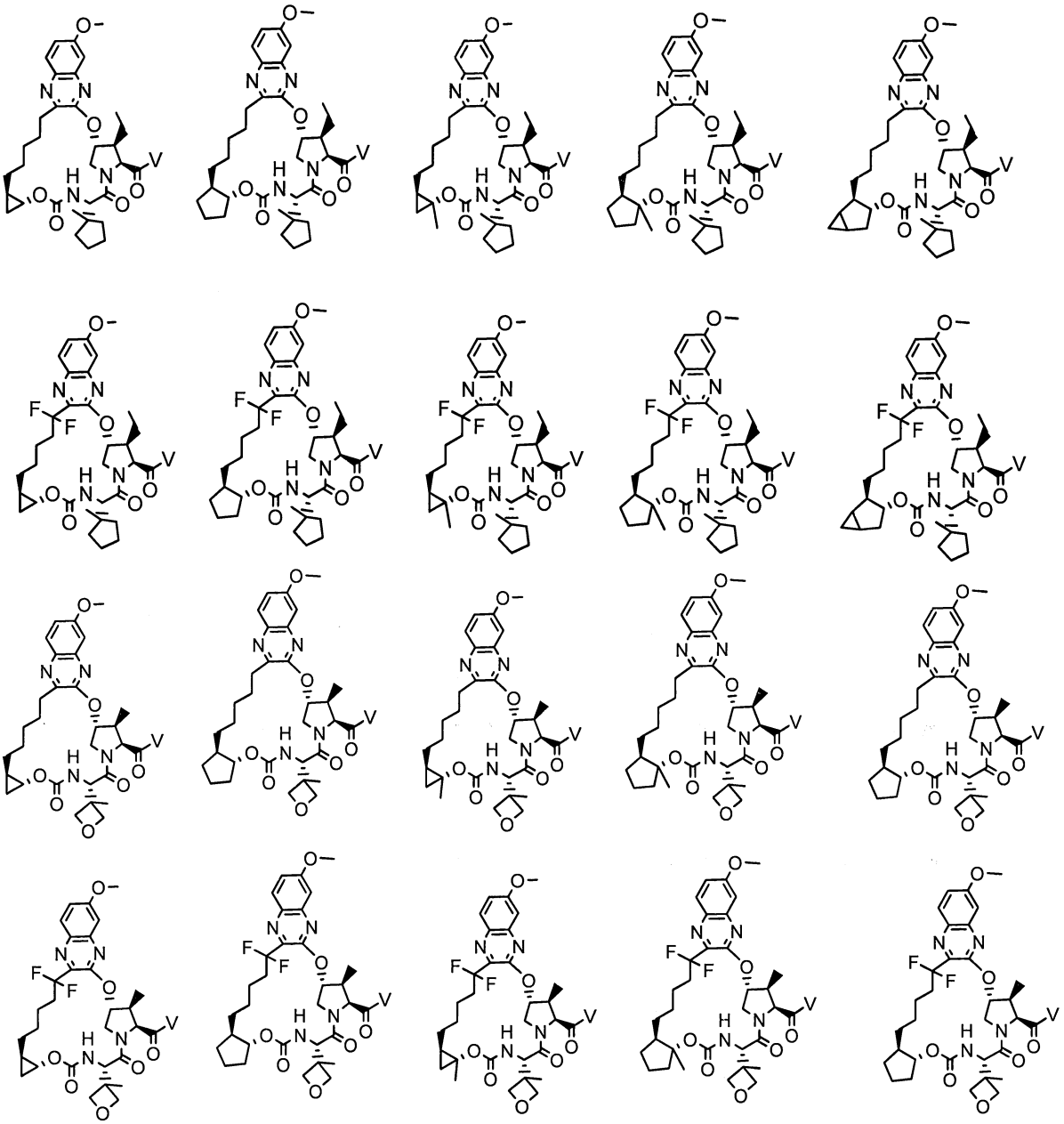


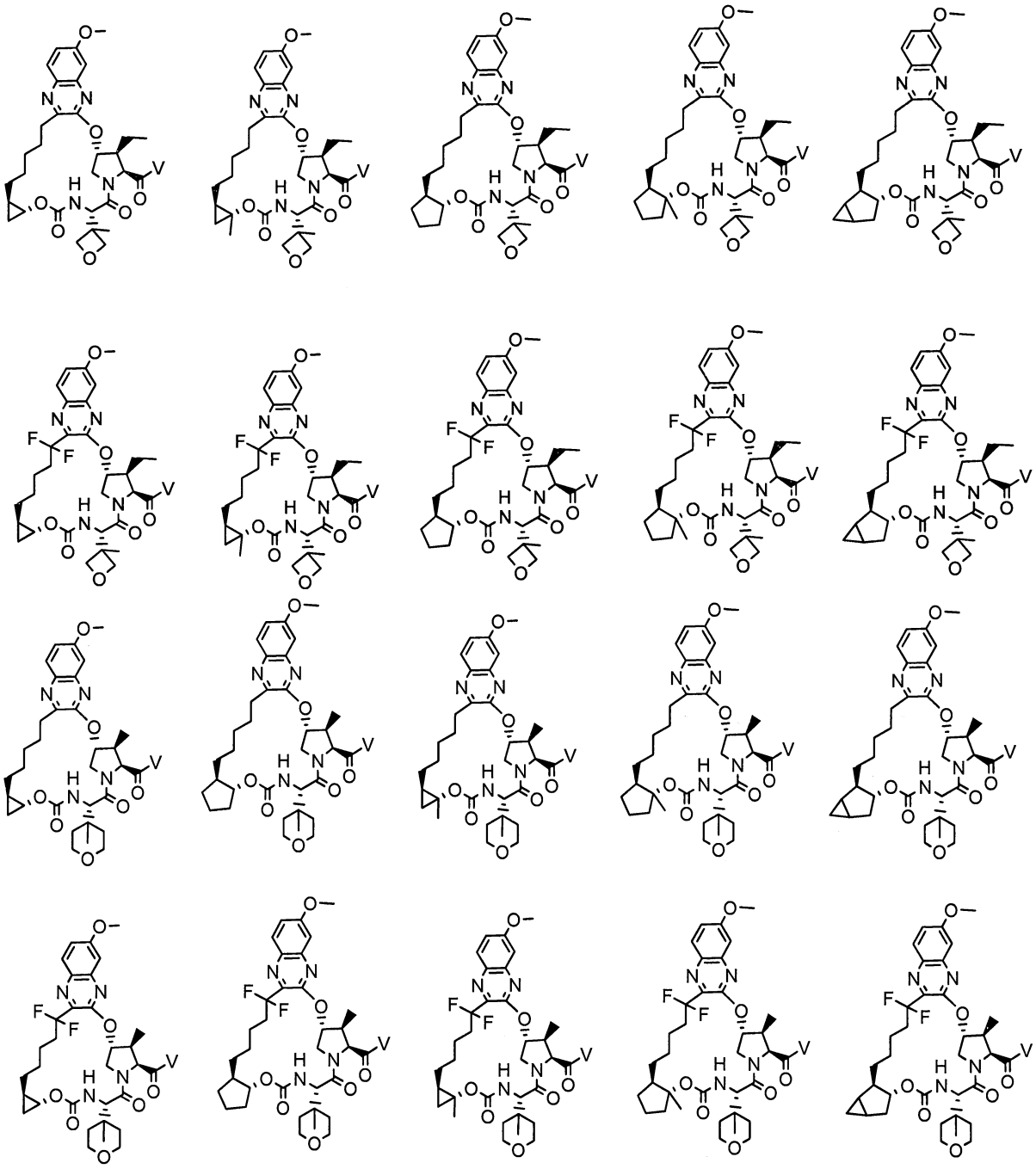


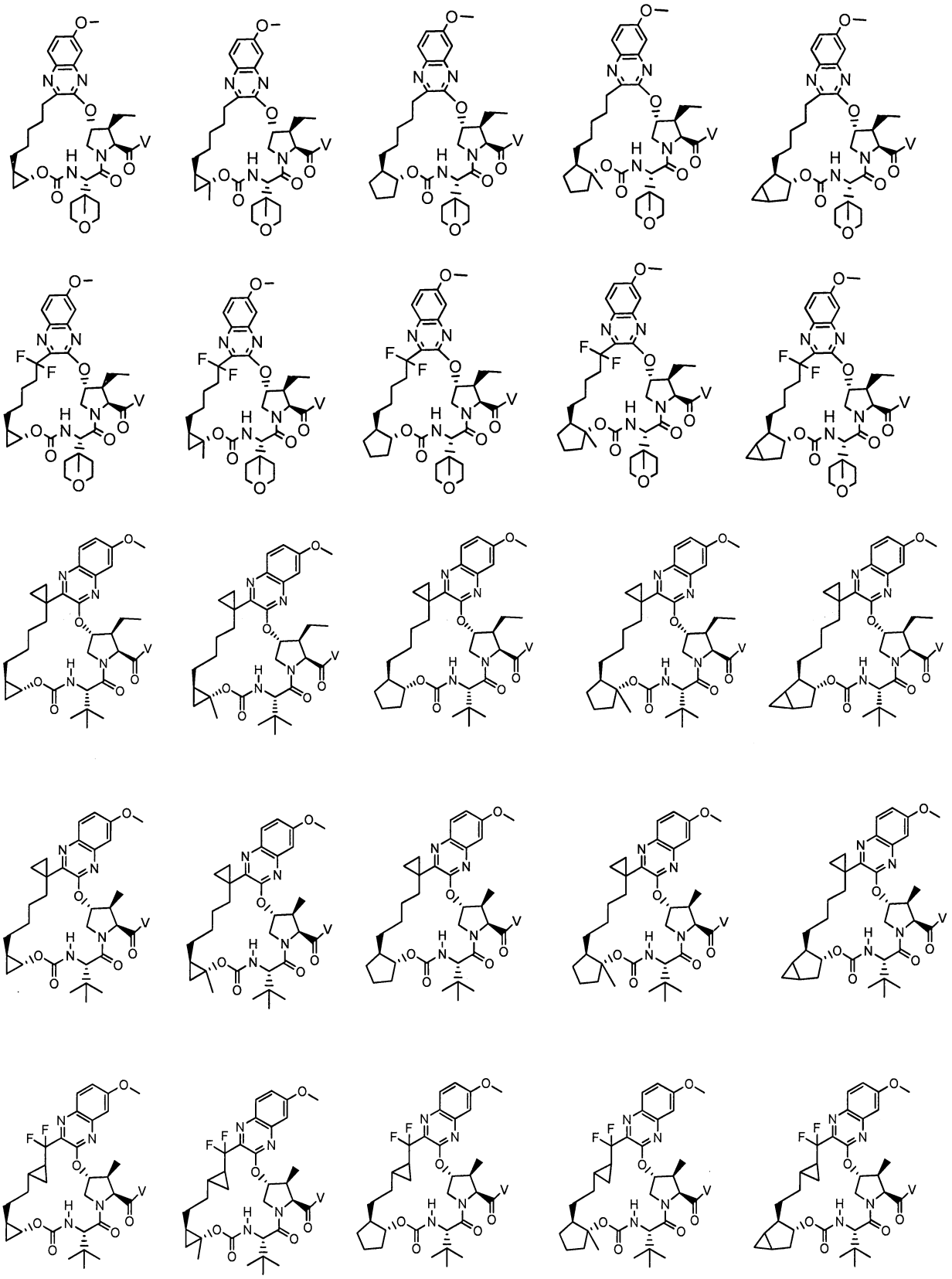


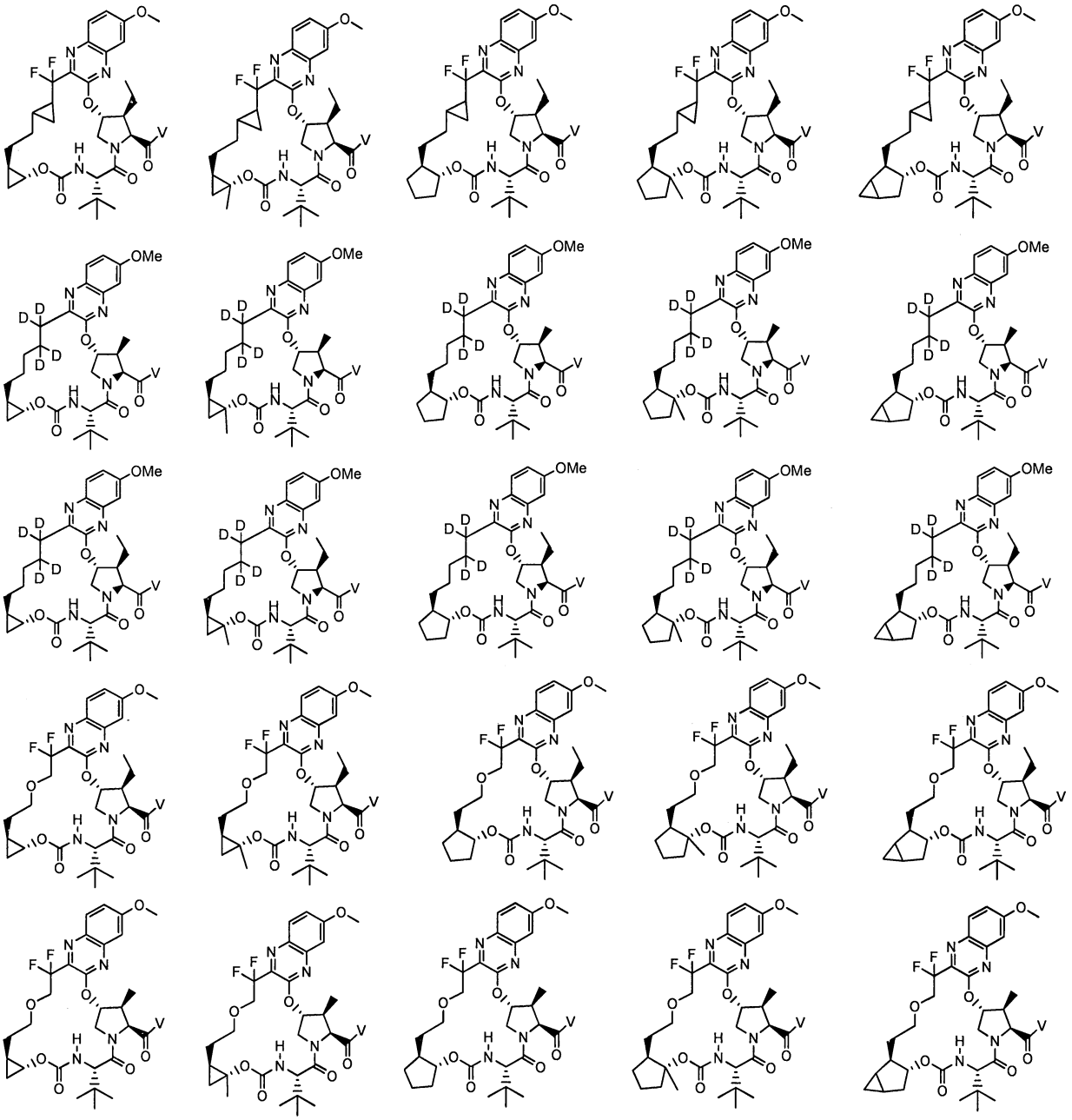


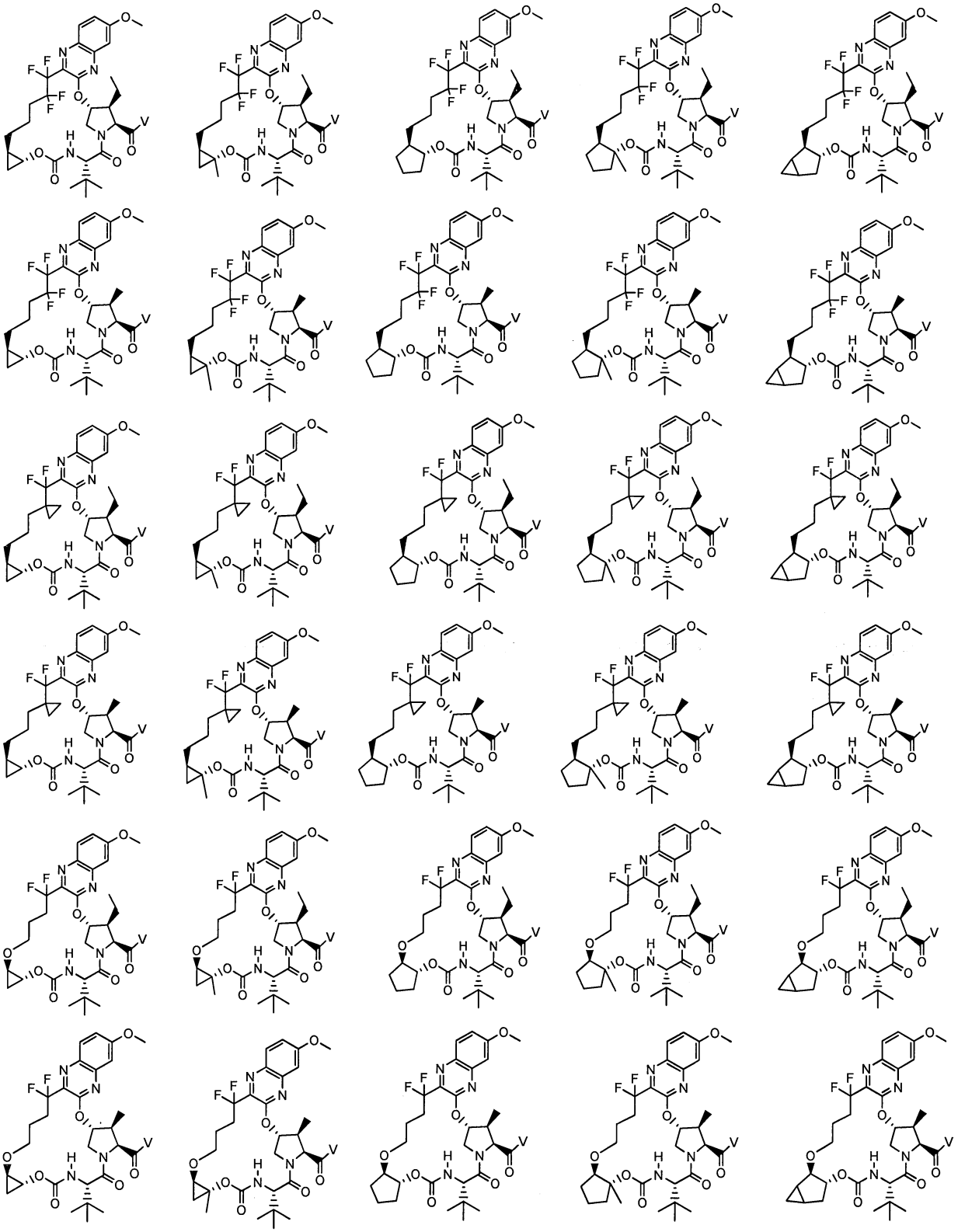


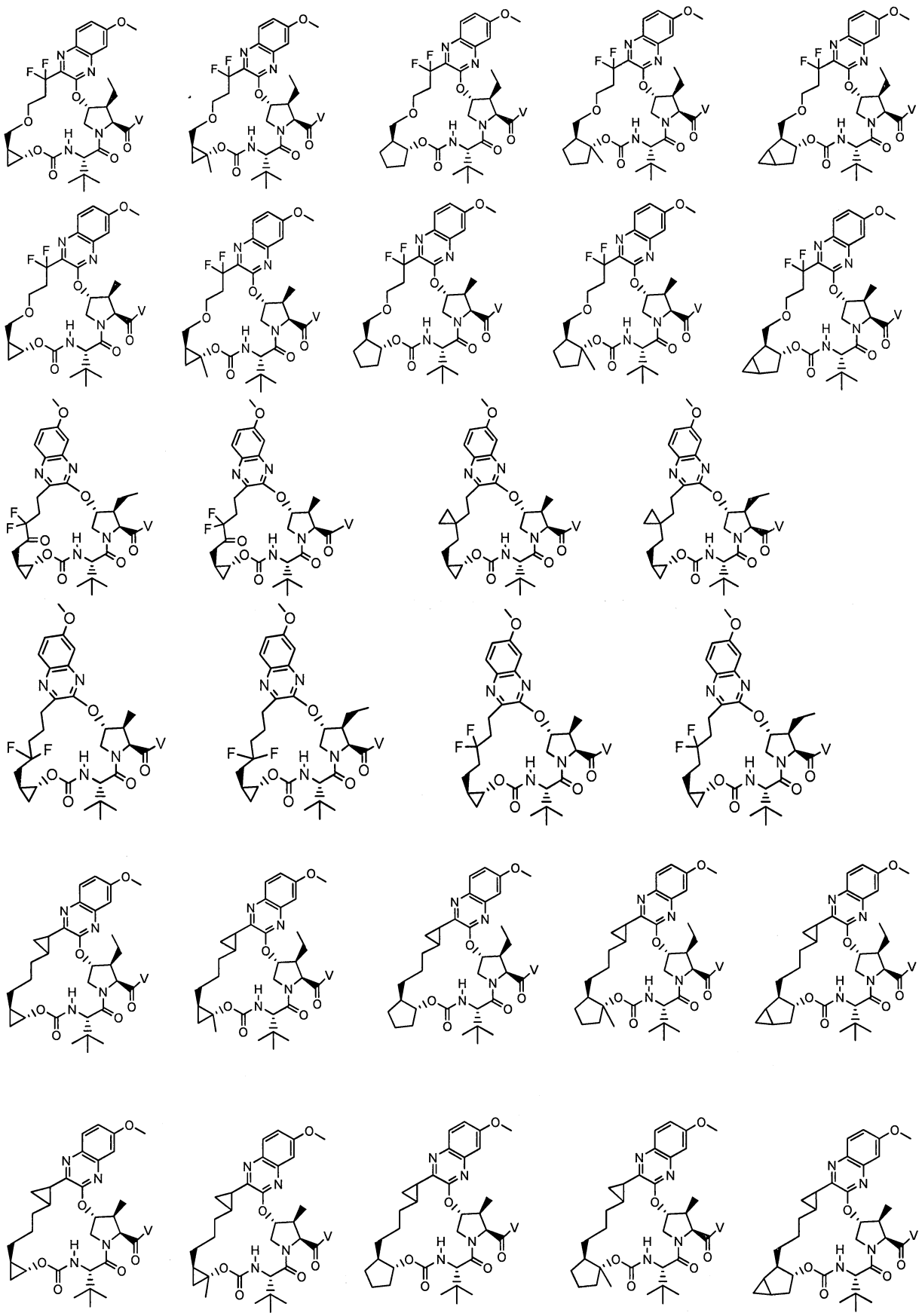


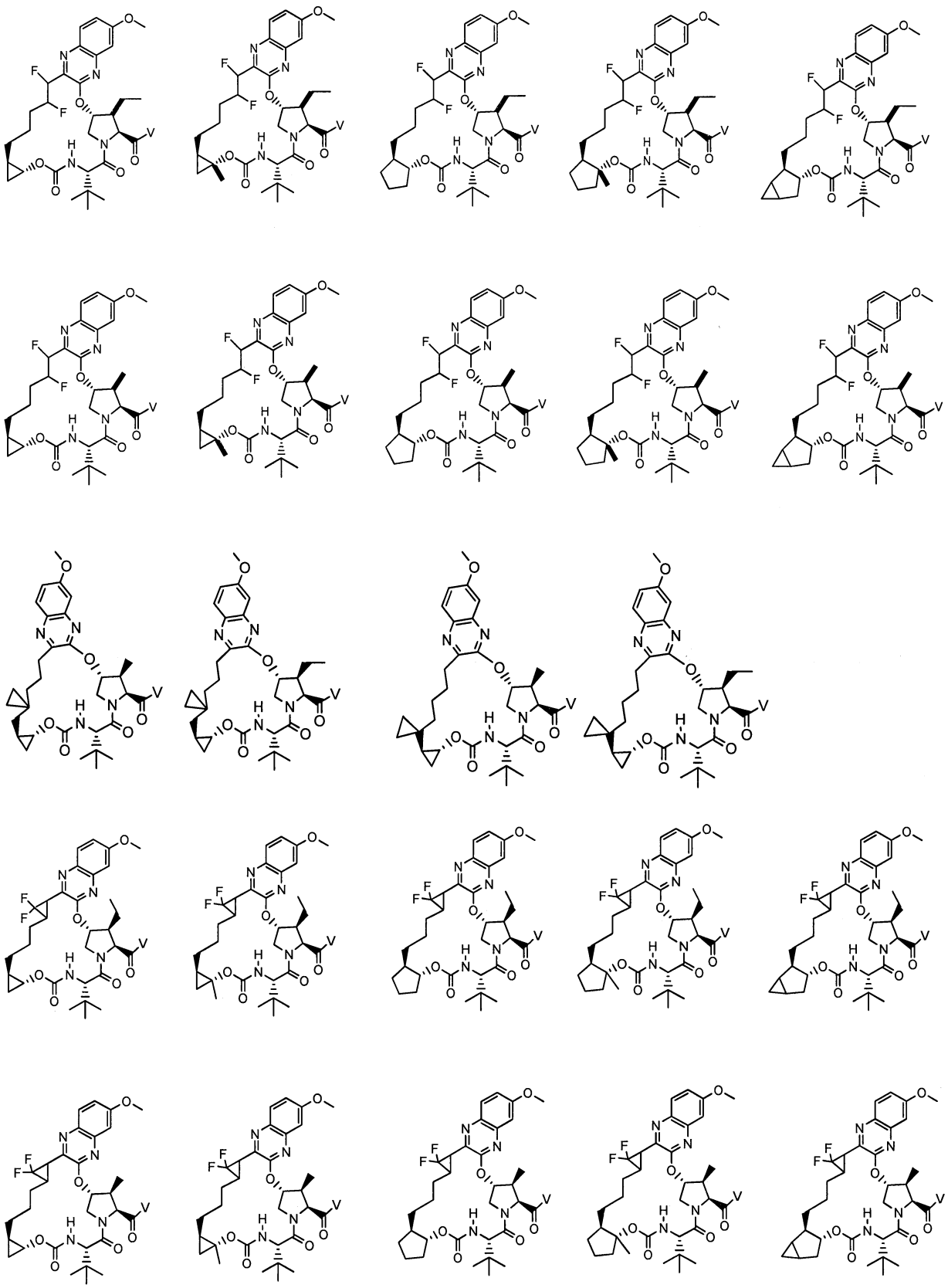


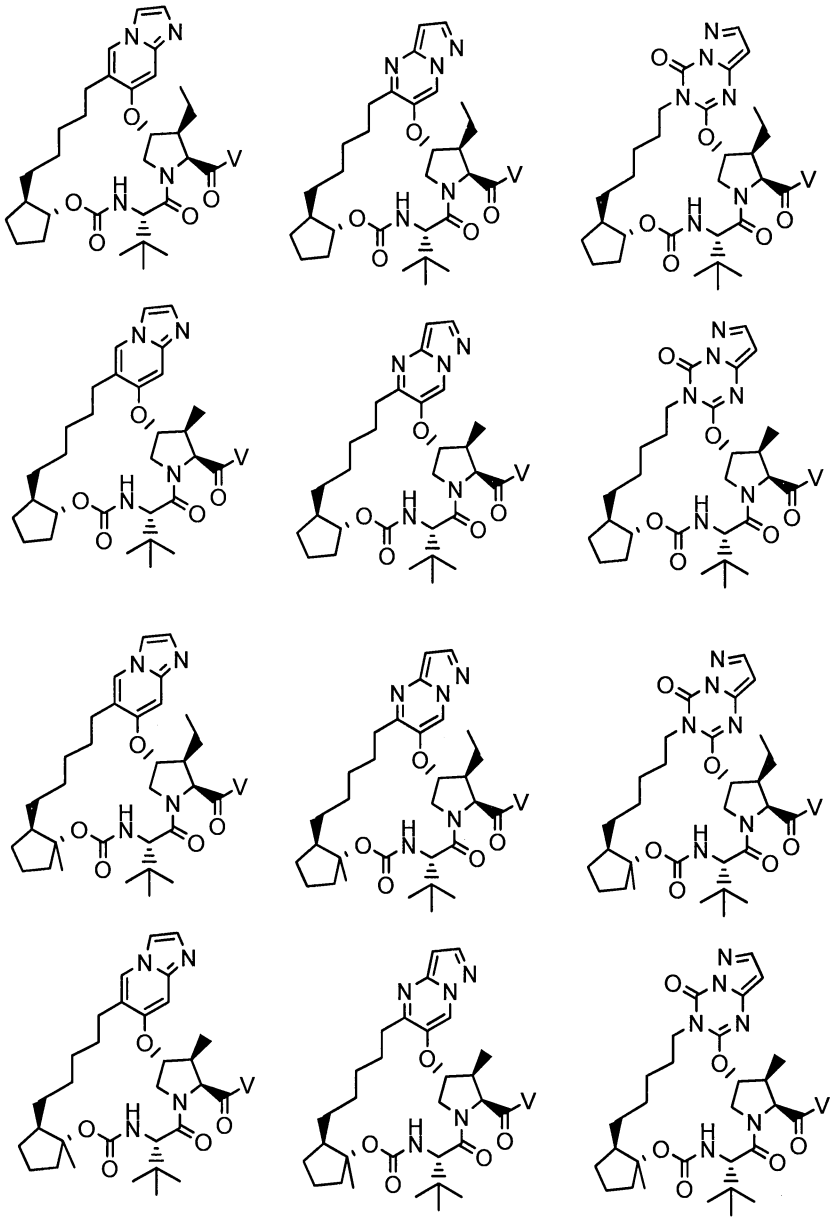


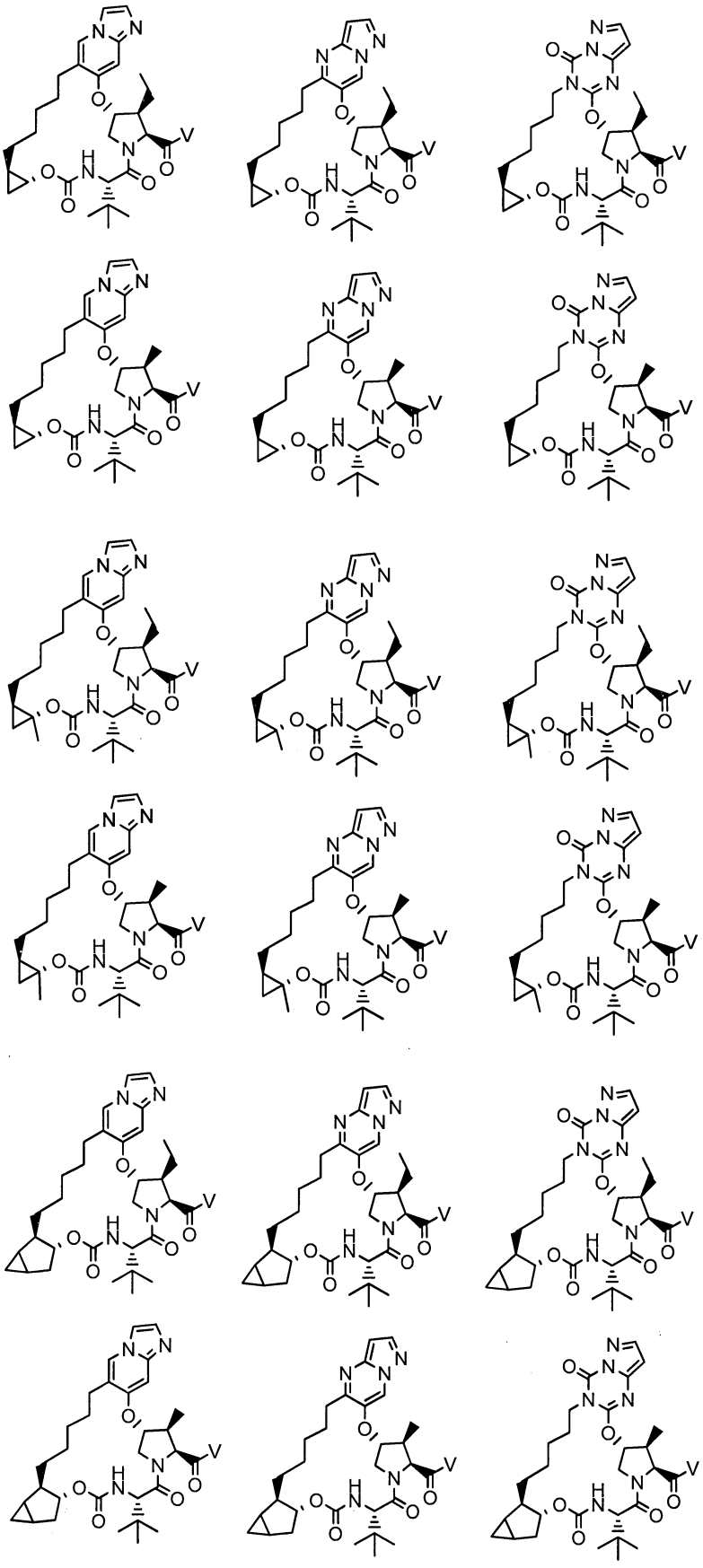


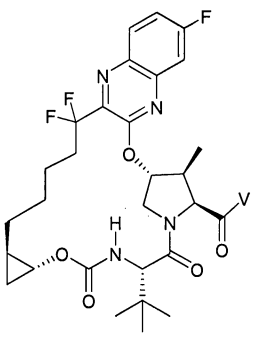
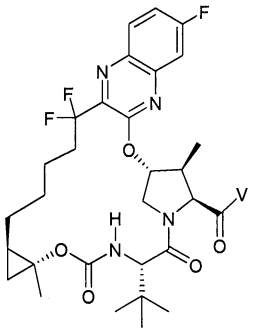
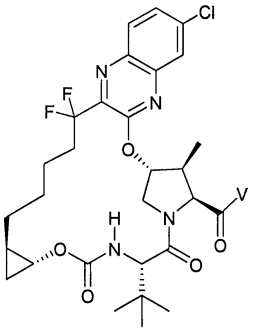
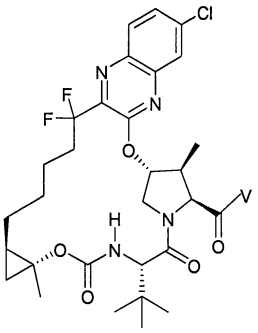
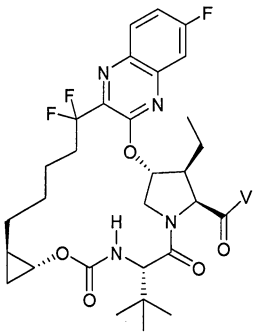
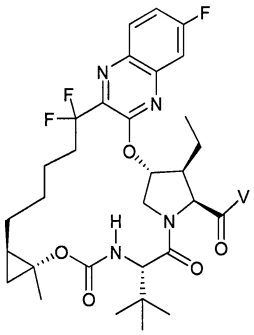
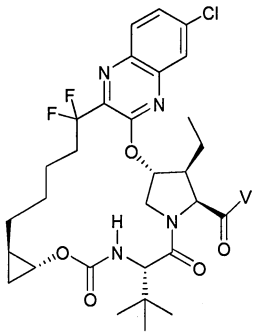
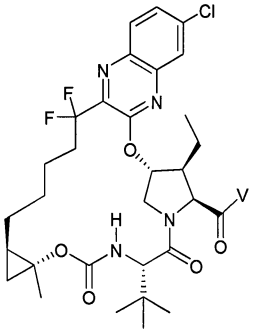
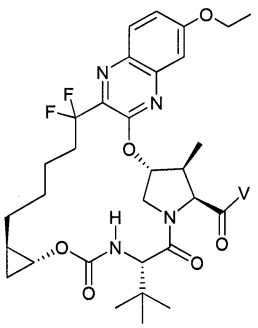
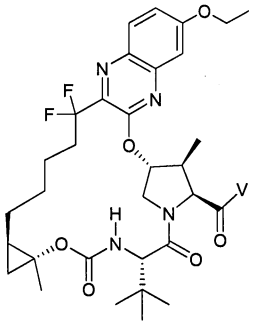
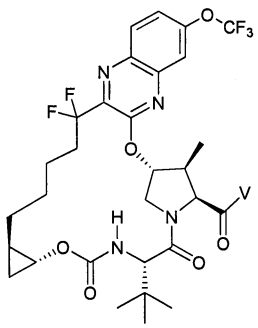
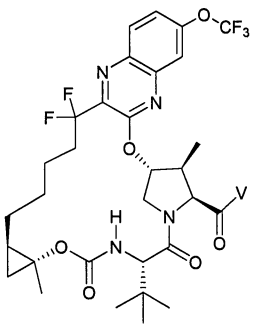
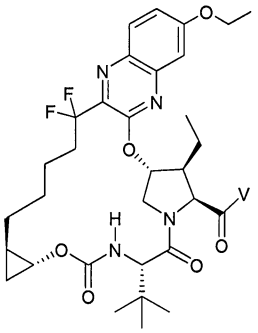
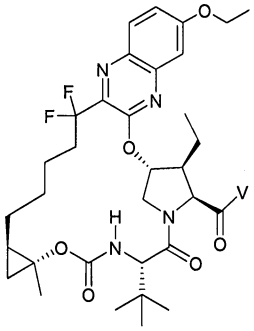
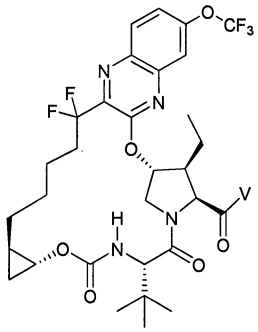
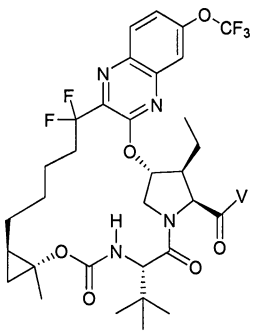


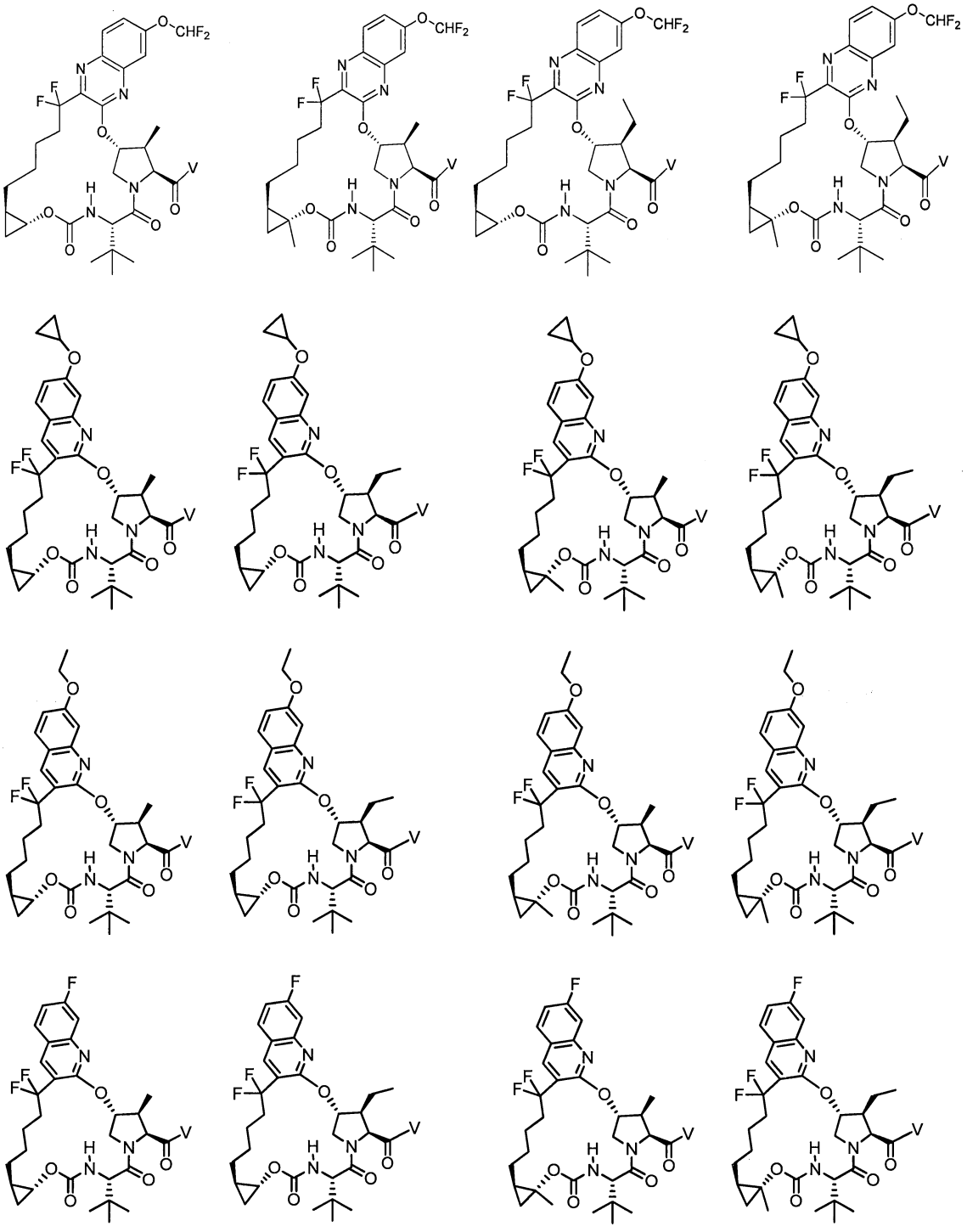


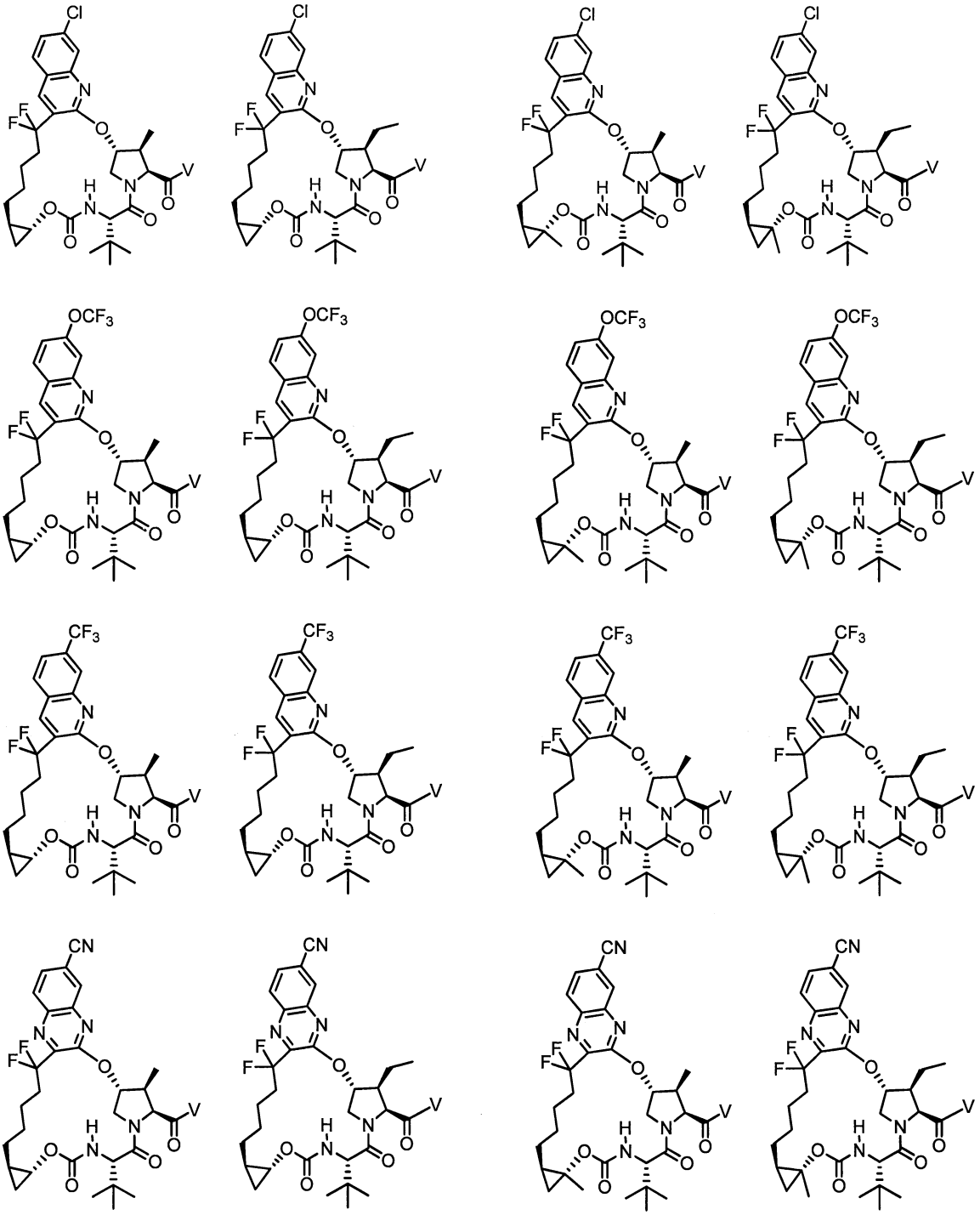


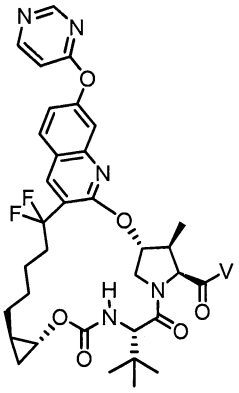
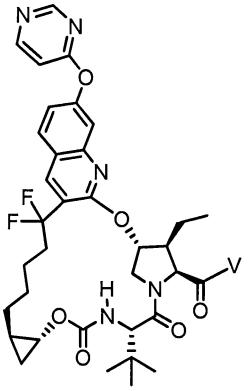
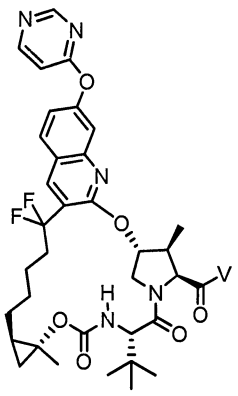
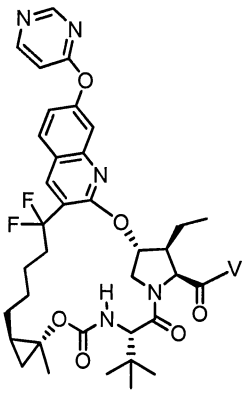
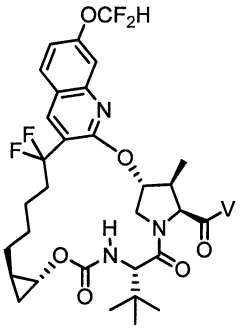
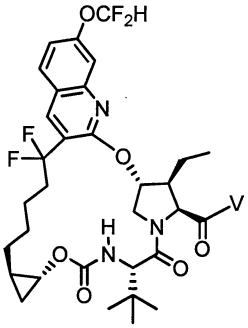
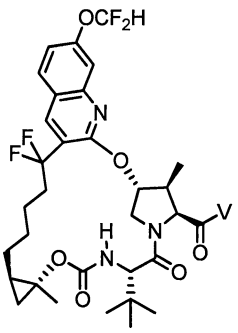
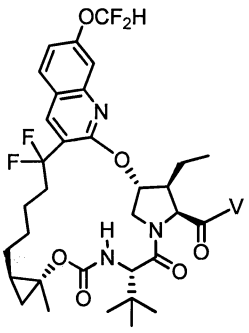
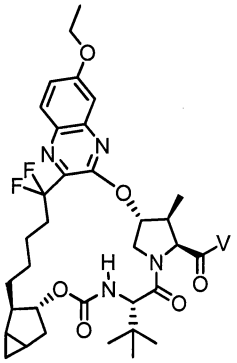
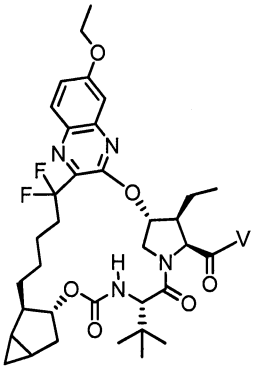
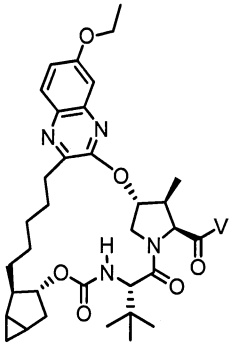
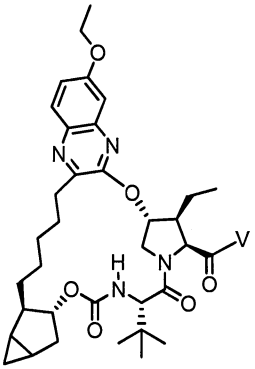
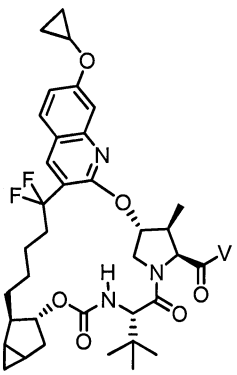
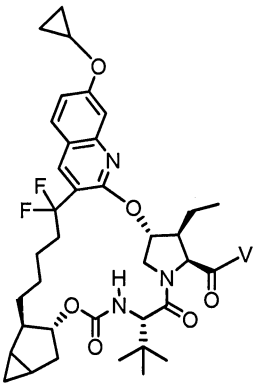
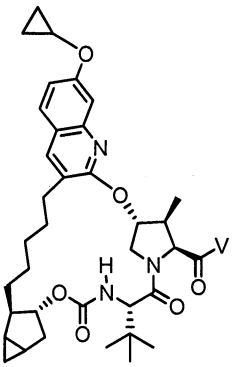
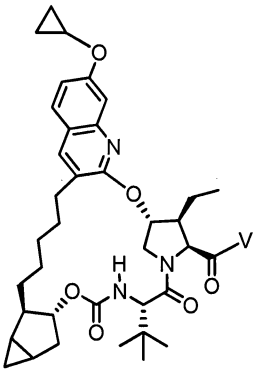


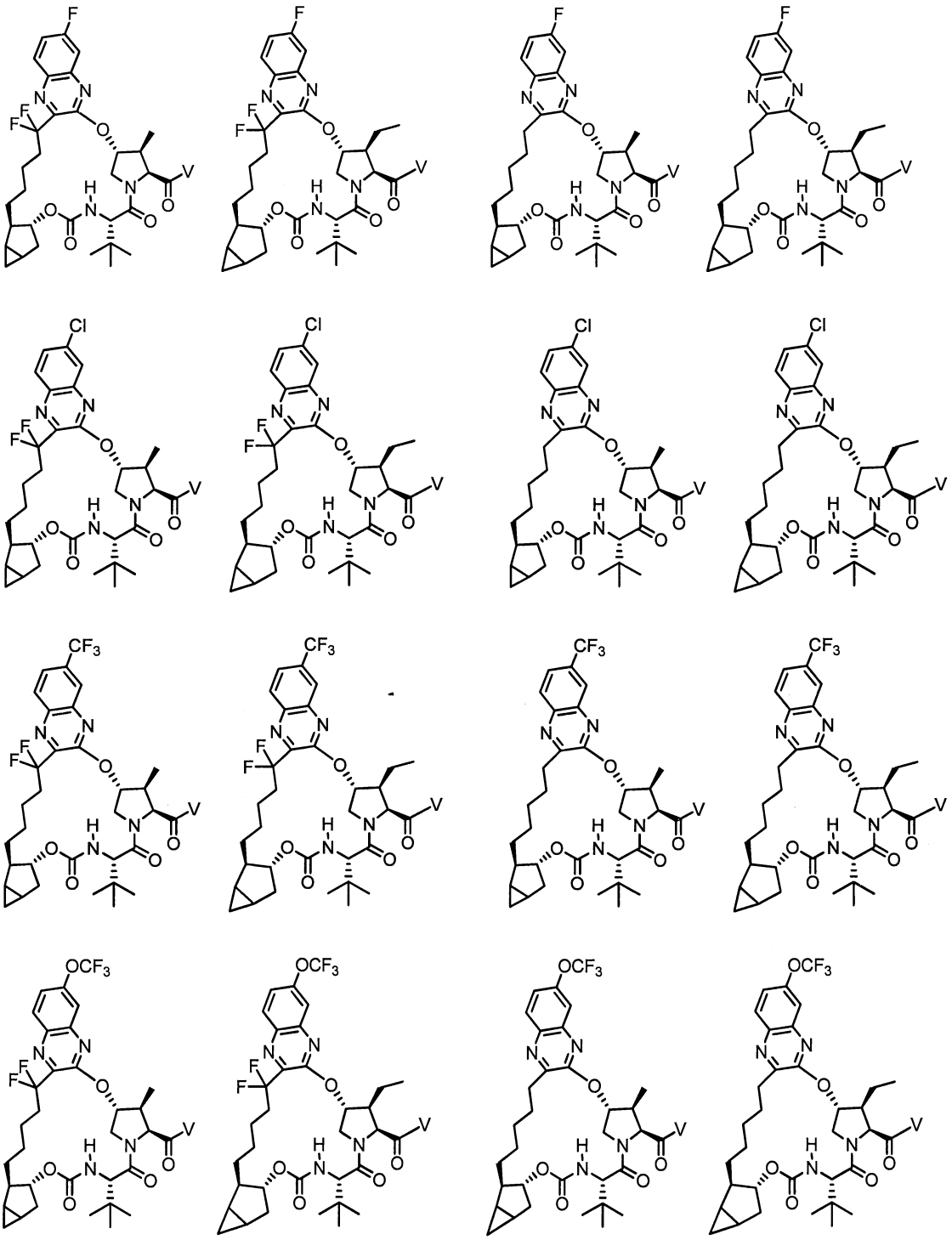


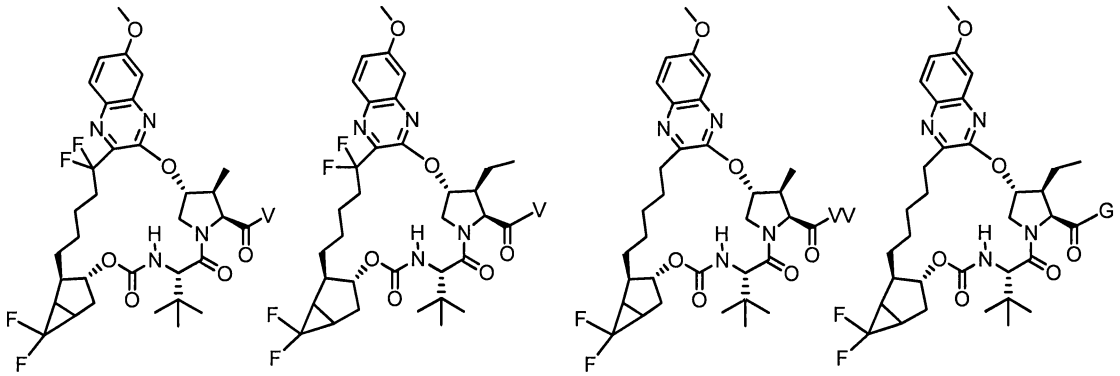

















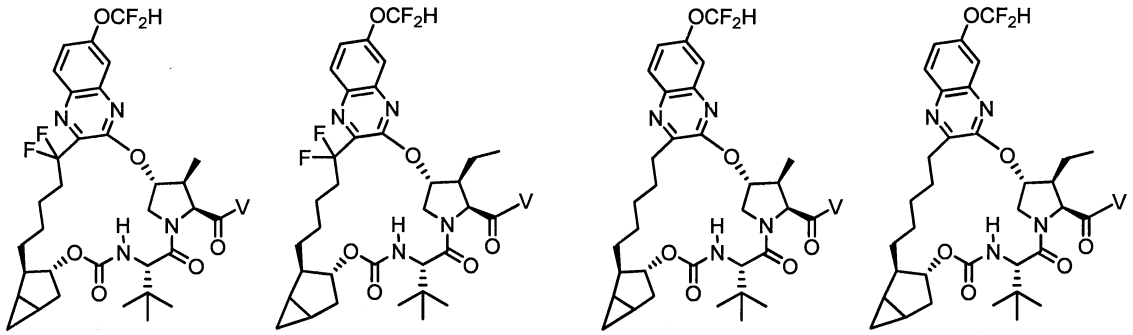


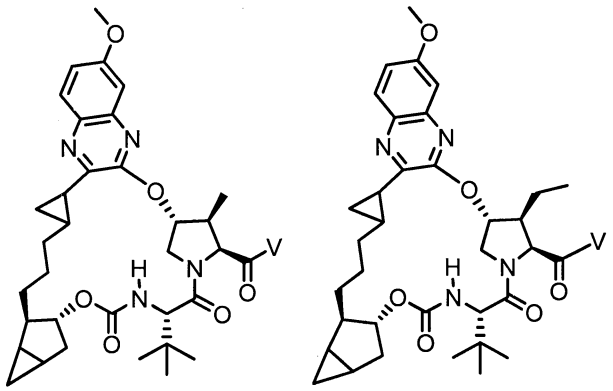


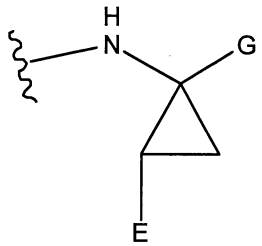



























trong đó V là cấu trúc có công thức:

và trong đó E và G được xác định như trên.

Hoạt tính sinh học

Biểu hiện và tinh chế NS3 proteaza có kiểu gen 1a, 2a, và 3

Tạo plasmid biểu hiện của NS3 proteaza

Trình tự mã hóa vùng NS3 proteaza có kiểu gen HCV 1b (chủng con-1) được PCR khuếch đại từ plasmid mã hóa đơn vị sao chép I389luc-ubi-neo/NS3-3'/ET (Reblikon, Mainz, Germany). Các đoạn mồi 5'-PCR được thiết kế để mã hóa đuôi K_3 hexahistidin tận cùng N và để cài xen vị trí phân cắt của proteaza của virut Tobacco Etch tái tổ hợp theo khung đọc (rTEV) vào trình tự mã hóa NS3. Mảnh ADN thu được được tách dòng thành vectơ biểu hiện protein pET28 (Invitrogen, Carlsbad, CA) tạo ra p28-N6H-Tev-NS3(181)1b.

Trình tự mã hóa đối với vùng proteaza có kiểu gen HCV 3 được khuếch đại bằng RT-PCR bằng cách sử dụng kit Titan One Tube RT-PCR (Roche, Indianapolis, IN) và ARN được tách chiết từ huyết thanh người dương tính với HCV (BBI Diagnostics, MA) bằng cách sử dụng kit QIAmp UltraSens Virus (Qiagen, Valencia, CA). Các đoạn mồi 5' PCR được thiết kế để mã hóa đuôi hexahistidin tận cùng N và để cài xen các vị trí phân cắt của proteaza rTEV theo khung đọc vào trình tự mã hóa NS3 proteaza. Các mảnh ADN thu được lần lượt được tách dòng thành pET28 tạo ra các vectơ biểu hiện p28-N6H-Tev-NS3(181)1a và p28-N6H-Tev-NS3(181)3.

Sự biểu hiện protein của NS3 proteaza

Vi khuẩn BL21AI (Invitrogen, Carlsbad, CA) được biến nạp với các vectơ biểu hiện của NS3 kiểu gen 1b hoặc 3 và được sử dụng để cấy truyền bình lên men 20L (Sartorius BBI System Inc., Bethlehem, PA), chứa 18L môi trường 2YT tươi được bổ sung 50 µg/mL kanamyxin. Khi mật độ tế bào đạt OD_{600} bằng 1, nhiệt độ nuôi cấy được giảm từ 37°C xuống 28°C và bắt đầu cảm ứng ngay bằng cách bổ sung các nồng độ cuối cùng 30 µM $ZnSO_4$, 14 mM L-arabinoza và 1 mM Isopropyl β-D–thiogalactosit (IPTG). Thu các tế bào bằng cách ly tâm bốn giờ sau khi cảm ứng và bảo quản dưới dạng các viên kết đông ở -80°C trước khi tinh chế protein NS3.

Tinh chế NS3proteaza

Tinh chế NS3 proteaza có kiểu gen 1b

Các viên tế bào được làm tan băng và tái tạo huyền phù ở nồng độ 10 mL/g tế bào trong đệm phân giải chứa 50 mM tris pH 7,6, 300 mM NaCl, 0,1% 3-[(3-colamidopropyl)dimetylammonio]-1-propansulfonat (CHAPS), 5% glyxerol, và 2 mM β-mercaptoetanol. Sau đó siêu âm huyền phù tế bào, lọc qua vải thưa, và ba lần cho đi qua thiết bị vi lỏng hóa ở 18000 pound/in^2 (1,265 x 10^3 kg/cm^2). Ly tâm dịch tan thu được ở 15500 vòng/phút (revolutions per minute: rpm) trong 45 phút và nạp dịch nổi vào cột HisTrap HP (GE Lifesciences) được làm cân bằng trước bằng năm lần thể tích của đệm Ni A (50 mM tris pH 7,6, 300 mM NaCl, 0,1% CHAPS, 5% glyxerol, 2 mM β-mercaptoetanol, 50 mM imidazol-HCl). Rửa giải protein bằng gradient 0-100% của đệm Ni A cộng với 500 mM imidazol-HCl và thu được các phân đoạn và gộp chung. Pha loãng phần gộp chung HisTrap theo tỷ lệ 1:10 với đệm SP-A (50 mM tris pH 7,0, 10% glyxerol, 2 mM dithiothreitol (DTT)) và nạp lên cột HiTrap SP-HP (GE Lifesciences) được làm cân bằng bằng đệm SP-A. Rửa giải NS3 proteaza bằng gradient của đệm SP-B 0-100% (đệm SP-A cộng với NaCl 1M). Các phần gộp chung cô đặc của các phân đoạn SP chứa NS3 được chia thành các phần nhỏ, làm đông lạnh đột ngột trong nitơ lỏng và bảo quản ở -80°C.

Tinh chế NS3 proteaza có kiểu gen 3

Các viên vi khuẩn thu được từ sự biểu hiện của NS3 protaza có kiểu gen HCV 3 được đồng nhất trong đệm phân giải (25 mM tris, đệm có độ pH 7,5 chứa 150mM NaCl và 1mM phenylmetansulfonyl florua (PMSF)) và đi qua vi chất hóa lỏng ở 18000 pound/in^2 (1,265 x 10^3 kg/cm^2). Ly tâm dịch tan tế bào đã đồng nhất hóa ở 30000 × g trong 30 phút ở 4°C. Rửa các viên P1 thu được bằng đệm rửa I (25 mM tris, pH 7,5 chứa CHAPS 1%) tiếp đó là ly tâm ở 10000 × g trong 30 phút ở 4°C. Rửa các viên P2 thu được bằng đệm rửa II (50 mM đệm CAPS, pH 10,8, chứa NaCl 2M và ure 2M) tiếp đó là ly tâm ở 30000 × g trong nhiều phút ở 4°C. Tái tạo huyền phù các viên P3 thu được trong đệm hòa tan (20 ml của 25 mM tris, pH 7,5 chứa 150 mM NaCl và

ure 8M) và ủ ở 4°C trong một giờ. Protein đã hòa tan được cho đi qua màng lọc 0,45 micron. Các nồng độ protein được đo và điều chỉnh dung dịch đến 40 mM DTT, ủ trong 30 phút ở 4°C và sau đó pha loãng nhanh vào đệm tái gấp nếp (25 mM tris, pH 8,5, Guanidin-HCl 0,8M, L-Arginin 0,4M, $ZnSO_4$ 10 mM) trong khi khuấy. Ủ dung dịch protein ở 4°C qua đêm để tái gấp nếp. Proteaza đã tái gấp nếp được ly tâm ở 30000 × g trong 10 phút để loại bỏ kết tủa còn lại. Sau đó, đo các nồng độ protein cuối cùng và chia nhỏ các NS3 proteaza, làm đông lạnh đột ngột trong nitơ lỏng và bảo quản ở -80°C.

Xác định Ki của NS3 proteaza có kiểu gen 1b và 3a.

Vùng NS3 proteaza đã tinh chế (các axit amin 1-181) của virut có kiểu gen 1b và 3a được tạo ra như trên đây. Cơ chất depsipeptit Ac-DED(Edans)-EEAbuΨ[COO]ASK(Dabcyl)-NH_2 đã dập tắt sự tạo huỳnh quang bên trong phân tử và peptit tổng hợp chứa gốc có lõi kỵ nước của đồng yếu tố protein NS4A (KKGSVVIVGRIILSGRKK; peptit NS4A) thu được từ Anaspec, Inc. (San Jose, CA). Các chất hóa sinh và hóa học khác thuộc loại chất phản ứng hoặc loại tốt hơn và được mua từ nhà cung cấp đạt chuẩn.

Chạy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong đệm chứa 50 mM HEPES, 40% glyxerol, 0,05% Triton X-100, 10 mM DTT, và 10% DMSO. Dung dịch thử nghiệm cuối cùng chứa 50 pM NS3 proteaza có kiểu gen 1b hoặc 200 pM proteaza có kiểu gen 3a, 20 µM peptit NS4A, và 4 µM cơ chất (kiểu gen 1b) hoặc 2 µM cơ chất (kiểu gen 3a). Nồng độ chất ức chế thay đổi từ 100 nM đến 5 pM trong sự pha loãng 3 lần, và bao gồm các đối chứng không chứa chất ức chế.

Thực hiện pha loãng hợp chất trong DMSO ở nồng độ cuối cùng 20 ×. Điều chế hỗn hợp phản ứng trong các đĩa thử nghiệm 96 giếng. Dung dịch enzym và peptit NS4A trong đệm thử nghiệm (25 µL thể tích với các chất phản ứng ở nồng độ cuối cùng 4 x) được trộn với 45 µL đệm thử nghiệm và 5 µL chất ức chế hoặc DMSO, và được ủ trước ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bắt đầu phản ứng bằng cách bổ sung 25 µL dung dịch cơ chất ở nồng độ cuối cùng 4 ×. Các đĩa được trộn mạnh trong 5-10

giây và phản ứng được thực hiện trong 90 phút. Đo sự phát huỳnh quang mỗi 30 giây giữa thời điểm phản ứng 90 phút và 120 phút sử dụng máy đọc đĩa đa hệ Tecan InfiniTe M1000 hoặc PerkinElmer Envision với độ dài bước sóng kích thích là 340 nm và chiều dài bước sóng phát xạ là 490 nm.

Các tỷ lệ được được tính toán từ đường cong tăng trưởng ở trạng thái không đổi, trong khung thời gian từ 90 đến 120 phút sau khi bổ sung cơ chất. Để xác định K_i, các tỷ lệ được vẽ dưới dạng hàm của nồng độ chất ức chế, và dữ liệu phù hợp với phương trình 1 (Morrison, J. F., *Biochimica et Biophysica Acta* 1969, 185, 269-286) để tính K_i^{app} bằng cách sử dụng GraphPad Prism 5. Phần hoạt tính của enzym được xác định bằng cách chuẩn độ tại nồng độ có hoạt tính bằng chất ức chế có hiệu lực đã biết. K_i được tính theo $K_i^{app}/(1+ [[S]/K_m])$. Kết quả của K_i đối với hợp chất tiêu biểu cho kiểu gen 1b và 3a (lần lượt là **Ki 1B** và **Ki 3A**) được báo cáo trong bảng 1.

$$\frac{v}{v_0} = \frac{[E]_t - [I]_t - K_i^{app} + \sqrt{\left([E]_t - [I]_t - K_i^{app}\right)^2 + 4[E]_t K_i^{app}}}{2[E]_t} \qquad (1)$$

Đánh giá hoạt tính kháng HCV dựa trên tế bào:

Hiệu quả kháng virut (EC_{50}) được xác định ở cả dòng tế bào có đơn vị sao chép HCV của hệ gen phụ ổn định và các tế bào có đơn vị sao chép HCV được biến nạp tạm thời. Thuật ngữ nồng độ có hiệu quả tối đa phân nửa (EC_{50}) đề cập đến nồng độ dược chất gây ra đáp ứng nửa đường giữa nồng độ chuẩn và nồng độ tối đa sau thời gian tiếp xúc cụ thể dưới đây.

Đơn vị sao chép HCV của hệ gen phụ ổn định đối với kiểu gen 1a, 1b, 2a, 3a, và 4a được thiết lập trong các tế bào có nguồn gốc Huh-7 như được mô tả bởi Lohmann et al (Lohmann V, Korner F, Koch J, et al Replication of subgenomic hepatitis C RNAs in a hepatoma cell line.Science 1999; 285:119-3). Mỗi dòng tế bào ổn định chứa đơn vị sao chép HCV bicistronic mã hóa gen thông báo *Renilla*

luciferaza được làm giống người (hRLuc) dung hợp với gen kháng neomyxin chọn lọc được, tiếp đó là EMCV IRES và vùng mã hóa NS3-NS5B của HCV. Sự chọn lọc các tế bào cơ bản biểu hiện đơn vị sao chép HCV thu được khi có mặt kháng sinh chọn lọc, neomyxin (G418). Đo hoạt tính luciferaza với vai trò là chất đánh dấu đối với các mức của đơn vị sao chép HCV nội bào.

Đơn vị sao chép ổn định kiểu gen 1a có nguồn gốc từ chủng HCV H77 và chứa đột biến thích ứng P1496L và S2204I. Đơn vị sao chép ổn định kiểu gen 1b có nguồn gốc từ chủng HCV Con1 và chứa đột biến thích ứng E1202G, T1280I, và K1846T. Đơn vị sao chép ổn định kiểu gen 2a có nguồn gốc từ chủng HCV JFH-1 và không yêu cầu có đột biết thích ứng. Đơn vị sao chép ổn định kiểu gen 3a có nguồn gốc từ chủng HCV S52 và chứa đột biến thích ứng P1121L, A1198T và S2210I (tương ứng với S2204I trong kiểu gen 1). Đơn vị sao chép ổn định kiểu gen 4a có nguồn gốc từ chủng HCV ED43 và chứa đột biết thích ứng Q1691R và S2204I. Tất cả các dòng tế bào đơn vị sao chép được nhân lên trong tế bào có nguồn gốc Huh-7 và được duy trì trong môi trường Eagle biến đổi Dulbecco (Dulbecco's modified Eagle's Medium (DMEM)) được bổ sung 10% huyết thanh thai bê (fetal bovine serum - FBS) và 0,5 mg/mL G418.

Các đơn vị sao chép HCV biến nạp tạm thời được thiết lập cho biến thể D168A trong kiểu gen 1b hoặc biến thể R155K trong kiểu gen 1a kháng chất ức chế proteaza kiểu gen 1a, 1b, 3a và NS3/4a. Đơn vị sao chép biến nạp tạm thời cũng là đơn vị sao chép hệ gen phụ biscistronic nhưng không chứa chất đánh dấu chọn lọc neomyxin có trong đơn vị sao chép ổn định. Các đơn vị sao chép này mã hóa poliovirut IRES tiếp đó là gen báo cáo hRLuc, EMCV IRES và cuối cùng là vùng mã hóa NS3-NS5B của HCV. Đơn vị sao chép kiểu dại có kiểu gen 1a (H77) và 1b (Con1) có nguồn gốc từ chủng giống nhau và chứa các đột biết thích ứng giống nhau được liệt kê trên đây. Đơn vị sao chép tạm thời kiểu gen 3a có nguồn gốc từ chủng HCV S52 như trên, nhưng chứa các đột biến thích ứng P1112L, K1615E và S2210I khác nhau không đáng kể. Cụ thể là, đột biết thích ứng thứ cấp A1198T (A166T) trong vùng proteaza của đơn vị sao chép có kiểu gen 3a ổn định được thay thế bằng K1615E (K583E) trong

NS3 helicaza, mà không ảnh hưởng đến hiệu quả sao chép. Việc loại bỏ A166T ở trong vùng proteaza làm giảm thiểu sự tác động của biến thể này đến chất ức chế hướng đích là vùng proteaza và thể hiện vùng proteaza gần với kiểu dại của kiểu gen 3a hơn. Các đơn vị sao chép kháng mã hóa đột biến ức chế NS3/4 proteaza được đưa vào gen NS3 kiểu dại 1b hoặc 1a tại vị trí gây đột biến gen. ARN phiên mã in vitro từ tất cả các đơn vị sao chép tạm thời được biến nạp vào dòng tế bào chưa qua thử nghiệm có nguồn gốc Huh-7 bằng xung điện. Đo hoạt tính luciferaza với vai trò là chất đánh dấu đối với các mức của đơn vị sao chép HCV nội bào.

Để tiến hành thử nghiệm EC_{50}, các tế bào từ mỗi đơn vị sao chép HCV được phân chia vào các đĩa 384 giếng. Các hợp chất được hòa tan trong DMSO ở nồng độ 10 mM và pha loãng trong DMSO bằng cách sử dụng dụng cụ ống hút pipet tự động. Hợp chất được pha loãng ba lần theo dãy được bổ sung trực tiếp vào các tế bào bằng cách sử dụng dụng cụ tự động. DMSO được sử dụng làm đối chứng âm (dung môi; không ức chế), và chế phẩm kết hợp ba chất ức chế HCV bao gồm chất ức chế proteaza; chất ức chế NS5A và chất ức chế nucleosit được sử dụng ở các nồng độ > 100 x EC_{50} làm đối chứng dương (100% ức chế). Sau bảy mươi hai giờ, tế bào được phân giải và hoạt tính *Renilla* luciferaza được định lượng theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Promega-Madison, WI). Phép hồi quy phi tuyến tính được tiến hành để tính các trị số EC_{50}.

Kết quả được thể hiện trong các bảng 1 và 2:

Bảng 1: Các giá trị hoạt tính sinh học
của dòng tế bào đơn vị sao chép HCV của hệ gen phụ ổn định

Ví dụ	Ki 1B (nM)	Ki 3A (nM)	EC_{50} 1A RLUC* (nM)	EC_{50} 1B RLUC* (nM)	EC_{50} 2A RLUC* (nM)	EC_{50} 3A RLUC* (nM)	EC_{50} 4A RLUC* (nM)
1	0,03	0,07	4,4	3,9	4,1	46	3,1
2	0,01	0,04	4,0	3,1	3,9	77	2,7

Ví dụ	Ki 1B (nM)	Ki 3A (nM)	EC_{50} 1A RLUC* (nM)	EC_{50} 1B RLUC* (nM)	EC_{50} 2A RLUC* (nM)	EC_{50} 3A RLUC* (nM)	EC_{50} 4A RLUC* (nM)
3	0,18	0,56	11,7	9,8	28	546	10
4	0,17	0,56	10,7	9,6	16	271	7,9
5	0,04	0,17	8,7	7,4	11	405	6,9
6	0,20	0,62	35	36	34	1361	34
7	0,05	0,06	4,9	3,8	4,2	67	3,2
8	0,07	0,42	16	8,6	20	465	13
9	0,15	0,59	17	7,9	23	1268	11
10	0,16	0,52	30	22	49	978	26
11	0,23	0,88	28	17	34	1162	19
12	0,27	1,2	34	18	25	2013	21
13	0,04	0,18	13	9,5	26	685	11
14	0,07	0,24	9,7	6,8	7,0	308	7,3
15	0,05	0,30	11	6,8	9,8	550	7,8
16	0,09	0,21	12	7,4	6,2	201	8,1
17	0,04	0,06	3,9	3,3	3,7	15	2,9
18	0,03	0,10	3,9	2,6	5,0	70	2,8
19	0,02	0,13	4,0	2,6	4,6	89	3,1
20	0,12	0,53	8,1	5,2	19	392	5,9
21	0,10	0,45	6,8	4,7	12	263	6,2
22	0,07	1,3	15	7,5	27	727	11
23	0,08	1,1	13	7,5	23	587	9,9
24	0,05	0,92	12	7,5	20	663	9,2

Ví dụ	Ki 1B (nM)	Ki 3A (nM)	EC_{50} 1A RLUC* (nM)	EC_{50} 1B RLUC* (nM)	EC_{50} 2A RLUC* (nM)	EC_{50} 3A RLUC* (nM)	EC_{50} 4A RLUC* (nM)
25	0,05	0,39	8,8	6,3	13	409	7,1
26	0,05	0,17	6,3	4,3	12	297	6,0
27	0,03	0,08	6,6	5,2	6,7	266	6,1
28	0,03	0,08	6,7	4,6	6,2	266	4,1
29	0,06	0,12	10	8,9	11	137	7,2
30	0,14	0,63	55	35	47	2437	31
31	0,13	4,9	40	18	63	2071	20
32	0,18	0,87	59	30	35	2311	30
33	0,03	0,06	7,6	2,8	4,9	16	2,3
34	0,10	0,28	12	13	18	322	9,7
35	0,07	0,23	9,1	11	7,4	162	7,6
36	0,10	1,7	23	14	53	585	9,1
37	0,10	0,19	24	22	16	575	15
38	0,03	0,70	7,8	4,2	5,4	151	5,5
39	0,08	0,20	34	39	41	321	26
40	0,08	0,18	25	22	48	360	18
41	0,18	0,79	135	142	106	2606	135
42	0,10	0,75	20	16	17	343	14
43	0,06	0,16	4,9	3,8	5,2	92	3,6
44	0,03	0,08	3,1	2,1	2,9	53	2,2
45	0,04	0,48	21	8,3	24	549	13
46	0,03	0,05	3,1	2,7	3,8	17	2,5

Ví dụ	Ki 1B (nM)	Ki 3A (nM)	EC_{50} 1A RLUC* (nM)	EC_{50} 1B RLUC* (nM)	EC_{50} 2A RLUC* (nM)	EC_{50} 3A RLUC* (nM)	EC_{50} 4A RLUC* (nM)
47	0,07	0,19	3,8	3,6	12	58	4,2
48	0,07	0,09	2,0	1,8	9,7	73	2,2
49	0,04	0,07	3,7	4,1	5,2	20	3,5
50	63	100	4444	4444	379	19708	4444
51	0,31	0,84	40	39	103	1221	30
52	0,25	1,3	195	245	380	2307	161
53	0,03	0,09	51	7,7	13	18	2,8
54	0,11	0,50	33	18	76	260	13
55	0,09	0,20	13	3,8	12	140	3,5
56	0,38	1,0	41	37	57	1026	57
57	0,07	0,28	12	11	21	166	4,9
58	0,07	0,17	12	9,7	12	134	12
59	0,04	0,06	5,4	11	13	20	5,6
60	0,04	0,08	11	4,8	7,7	45	5,4
61	0,06	0,09	13	10	8,7	28	11
62	0,04	0,03	3,4	3,0	5,0	8,5	2,4
63	0,03	0,01	4,2	2,9	3,2	11	3,2
64	0,07	1,2	100	38	48	671	34
65	0,08	0,07	12	8,4	7,7	30	8,1
66	0,04	0,06	37	20	105	1786	25
67	0,04	0,32	11	12	24	383	12
68	0,05	0,63	13	7,7	18	364	9,4

Ví dụ	Ki 1B (nM)	Ki 3A (nM)	EC_{50} 1A RLUC* (nM)	EC_{50} 1B RLUC* (nM)	EC_{50} 2A RLUC* (nM)	EC_{50} 3A RLUC* (nM)	EC_{50} 4A RLUC* (nM)
69	0,07	0,17	5,2	4,9	11	64	5,8
70	0,05	0,05	8,4	8,5	15	41	6,4
71	0,03	0,14	6,5	5,3	23	160	5,3
72	0,05	4,1	365	300	740	1819	383
73	0,11	0,82	7,9	7,5	22	178	7,2
74	0,03	0,12	8,0	5,0	18	374	8,3
75	0,03	0,12	9,9	6,4	18	240	10
76	0,03	0,06	2,4	2,2	2,4	9,0	1,9
77	nt	nt	23	12	29	741	16
78	0,21	0,82	267	394	195	1115	225
79	0,06	0,06	7,0	5,8	4,1	71	5,6
80	0,49	13	1127	344	748	44444	1182
81	0,04	0,05	4,0	3,6	3,6	12	4,3
82	0,03	0,04	8,5	9,3	4,7	25	10
83	0,09	0,48	62	58	19	1219	42
84	0,04	0,08	5,9	5,7	7,2	27	6,4
85	0,05	0,03	16	17	7,7	304	9,2
86	0,04	0,07	5,6	5,5	5,9	42	5,7
87	0,02	0,05	4,8	3,9	3,3	14	3,8
88	0,02	0,29	9,3	4,6	2,7	105	4,1
89	0,03	0,05	6,0	6,1	4,3	19	4,6
90	0,06	0,13	12	9,6	8,8	114	10,4

Ví dụ	Ki 1B (nM)	Ki 3A (nM)	EC_{50} 1A RLUC* (nM)	EC_{50} 1B RLUC* (nM)	EC_{50} 2A RLUC* (nM)	EC_{50} 3A RLUC* (nM)	EC_{50} 4A RLUC* (nM)
91	nt	nt	2,4	1,9	4,0	149	2,4
92	nt	nt	3,3	3,2	4,6	58	3,2
93	nt	nt	12	14	15	116	11
94	nt	nt	3,8	5,2	3,3	32	3,0
96	nt	nt	12	11	5,4	77	8,9
97	nt	nt	6,3	4,6	5,8	67	5,3

nt – không thử nghiệm

*RULC: *Renilla* luciferaza

Bảng 2: Các giá trị hoạt tính sinh học của dòng tế bào đơn vị sao replicon HCV được biến nạp tạm thời

	EC_{50} 3A WT* (nM)	EC_{50} 1A WT* (nM)	EC_{50} 1A R155K† (nM)	EC_{50}1B WT* (nM)	EC_{50}1B D168A‡ (nM)
1	17	3,2	4,9	2,2	17
2	nt	2,4	7,0	1,0	33
3	nt	6,6	32	3,5	128
4	68	7,1	20	6,5	66
5	nt	3,7	17	3,2	91
6	nt	26	58	11	216

	EC_{50} 3A WT* (nM)	**EC_{50} 1A WT* (nM)**	**EC_{50} 1A R155K† (nM)**	**EC_{50}1B WT* (nM)**	**EC_{50}1B D168A‡ (nM)**
7	14	3,8	6,7	2,3	20
8	nt	8,8	28	4,8	89
9	nt	12	208	2,5	360
10	nt	37	131	10	493
11	nt	20	159	9,4	605
12	nt	14	283	5,7	640
13	nt	8,6	59	3,1	209
14	nt	7,4	21	4,0	99
15	nt	6,5	20	3,0	182
16	nt	9,4	22	5,8	61
17	6,1	2,9	2,8	1,7	4,3
18	nt	2,3	5,0	1,2	24
19	nt	2,1	3,4	1,1	28
20	Nt	3,4	17	2,7	90
21	nt	4,1	15	3,8	70
22	nt	8,6	48	2,6	242
23	nt	9,5	36	3,6	173

	EC_{50} 3A WT* (nM)	EC_{50} 1A WT* (nM)	EC_{50} 1A R155K† (nM)	EC_{50}1B WT* (nM)	EC_{50}1B D168A‡ (nM)
24	nt	9,3	49	3,2	284
25	nt	4,4	17	3,6	116
26	nt	3,6	12	1,9	109
27	nt	6,0	20	4,3	70
28	nt	3,0	9	3,4	54
29	nt	4,8	11	3,1	48
30	nt	41	296	31	503
31	nt	27	154	6,6	805
32	nt	44	547	14	653
33	5,3	2,6	2,5	1,6	4,2
34	46	15	18	9	64
35	35	12	17	10	38
36	128	16	271	9,4	333
37	69	29	51	22	159
38	nt	4,5	8,4	2,8	25
39	89	23	63	16	105
40	156	17	74	8,6	129

	EC_{50} 3A WT* (nM)	**EC_{50} 1A WT* (nM)**	**EC_{50} 1A R155K† (nM)**	**EC_{50}1B WT* (nM)**	**EC_{50}1B D168A‡ (nM)**
41	539	164	505	154	715
42	nt	17	35	10	109
43	nt	3,8	8,7	2,4	41
44	7,0	2,4	4,0	1,4	15
45	nt	13	35	5,3	88
46	6,788	2,4	3,2	1,2	4,5
47	17	5,4	6,1	2,0	12
48	13	1,7	4,0	1,1	6,5
49	6,3	3,5	3,8	2,8	4,2
50	26825	4444	3830	4444	4444
51	265	28	92	24	318
52	538	150	516	161	887
53	15	5,3	5,6	2,0	11
54	147	19	27	10	123
55	71	8,0	32	2,3	53
56	226	63	168	59	252
57	54	12	17	7,5	48

	EC_{50} 3A WT* (nM)	EC_{50} 1A WT* (nM)	EC_{50} 1A R155K† (nM)	EC_{50}1B WT* (nM)	EC_{50}1B D168A‡ (nM)
58	38	12	18	14	23
59	15	10	6,8	6,8	6,4
60	9,8	5,8	8,6	2,3	15
61	13	12	10	9,3	6,7
62	4,0	3,5	2,7	1,5	2,0
63	6,9	4,1	4,0	2,1	3,4
64	256	37	50	17	104
65	17	9,4	8,1	6,4	11
66	735	35	240	14	396
67	107	14	42	10	86
68	139	14	37	4,4	78
69	42	8,2	15	3,9	28
70	17	7,7	5,4	6,1	7,3
71	49	9,1	30	3,8	66
72	642	600	227	165	687
73	45	8,8	25	6,2	75
74	138	8,8	44	2,1	56

	EC_{50} 3A WT* (nM)	EC_{50} 1A WT* (nM)	EC_{50} 1A R155K† (nM)	EC_{50}1B WT* (nM)	EC_{50}1B D168A‡ (nM)
75	56	14	45	3,5	51
76	3,4	2,0	2,1	1,0	2,8
77	472	21	34	5,0	80
78	194	189	225	156	248
79	9,2	6,1	7,1	3,0	11
80	nt	403	2862	53	443
81	4,3	3,7	2,5	2,4	2,7
82	16	7,8	6,2	4,1	5,7
83	300	62	133	27	202
84	11	5,4	4,0	2,5	5,2
85	101	12	22	7,0	57
86	16	4,0	3,7	3,4	10
87	7,7	2,9	2,8	1,3	4,0
88	35	5,0	14	5,5	24
89	5,5	6,0	3,7	3,2	5,1
90	43	nt	nt	nt	nt
91	25	2,3	3,5	1,3	9,2

	EC_{50} 3A WT* (nM)	EC_{50} 1A WT* (nM)	EC_{50} 1A R155K† (nM)	EC_{50}1B WT* (nM)	EC_{50}1B D168A‡ (nM)
92	8,0	3,0	3,0	1,7	5,3
93	26	13	13	14	39
94	10	3,2	3,1	1,9	9,2
96	12	5,2	3,8	4,1	3,6
97	5,8	3,6	3,7	2,5	8,8

nt: không thử nghiệm

*WT = kiểu dại

† Biến thể R155K kháng chất ức chế NS3/4a proteaza ở kiểu gen 1a

‡ Biến thể D168A kháng chất ức chế NS3/4a proteaza ở kiểu gen 1b

Số liệu trong các bảng 1 và 2 thể hiện trung bình theo thời gian của mỗi thử nghiệm cho mỗi hợp chất. Đối với một số hợp chất nhất định, nhiều thử nghiệm được thực hiện theo thời gian tồn tại của dự án. Do đó, số liệu đã báo cáo trong các bảng 1 và 2 bao gồm số liệu đã báo cáo trong tài liệu ưu tiên, cũng như số liệu được tạo ra trong giai đoạn giữa.

Dược phẩm

Các dạng liều dược phẩm tiêu biểu, chứa hợp chất có các công thức I, II, III, hoặc IV (như công thức bất kỳ trong số các công thức từ Iva đến IVh) ('Hợp chất X'), để điều trị hoặc phòng bệnh ở người, được minh họa dưới đây.

(i) Viên nén 1	mg/viên nén
Hợp chất X=	100,0
Lactoza	77,5

Povidon	15,0
Croscarmelloza 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
Tinh bột natri glycolat	15,0
Magie stearat	5,0
	500,0

(iii) Viên nang	mg/viên nang
Hợp chất X=	10,0
Silicon dioxit keo	1,5
Lactoza	465,5
Tinh bột được gelatin hóa trước	120,0
Magie stearat	3,0
	600,0

(iv) Tiêm (1 mg/ml)	mg/ml
Hợp chất X= (dạng axit tự do)	1,0

Dibazơ natri phosphat	12,0
Monobazơ natri phosphat	0,7
Natri clorua	4,5
Dung dịch natri hydroxit 1,0N	
(điều chỉnh độ pH đến 7,0-7,5)	lượng vừa đủ
Nước để tiêm	thêm lượng vừa đủ 1 mL

Có thể thu được các dạng bào chế trên bằng các quy trình thông thường đã biết trong lĩnh vực dược.

Tất cả tài liệu tham khảo, bao gồm công bố, patent, và tài liệu patent được kết hợp ở đây để tham khảo, như thể được kết hợp riêng rẽ để tham khảo. Sáng chế được mô tả dựa vào các phương án và kỹ thuật được ưu tiên và cụ thể khác nhau. Tuy nhiên, nên hiểu là nhiều sự thay đổi và cải biến có thể được thực hiện trong khi vẫn nằm trong ý tưởng và phạm vi của sáng chế.

Việc sử dụng các thuật ngữ và tham khảo tương tự trong ngữ cảnh của sáng chế này (đặc biệt là trong phạm vi yêu cầu bảo hộ dưới đây) được hiểu là bao gồm cả dạng số ít và số nhiều, trừ khi có quy định khác ở đây hoặc có nội dung trái ngược rõ ràng. Tất cả các phương pháp được mô tả ở đây có thể được thực hiện theo thứ tự thích hợp bất kỳ trừ khi có quy định khác hoặc có nội dung trái ngược rõ ràng. Việc sử dụng ví dụ bất kỳ hoặc tất cả ví dụ, hoặc cách diễn đạt làm ví dụ (ví dụ như, được ưu tiên, tốt hơn là) nêu ở đây chỉ nhằm để minh họa tiếp nội dung của bản mô tả và không làm giới hạn phạm vi yêu cầu bảo hộ. Không có cách diễn đạt nào trong bản mô tả được hiểu là chỉ ra thành phần không được bảo hộ bất kỳ cần để thực hiện sáng chế này.

Các phương án thay thế của sáng chế được bộc lộ ở đây, bao gồm cách tốt nhất đã biết để các tác giả thực hiện sáng chế được bảo hộ. Trong đó, các biến đổi của các phương án được bộc lộ sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng khi đọc phần mô tả nêu trên. Các tác giả mong đợi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng sử dụng các biến đổi này một cách

thích hợp (ví dụ, thay đổi hoặc kết hợp các đặc điểm hoặc phương án), và tác giả dự định sáng chế được thực hiện mà không nằm ngoài những gì đã mô tả cụ thể ở đây.

Do đó, sáng chế này bao gồm tất cả các cải biến và tương đương của đối tượng được trích dẫn trong yêu cầu bảo hộ kèm theo đây theo luật phù hợp. Hơn nữa, sự kết hợp bất kỳ của các thành phần được mô tả ở trên trong tất cả các dạng biến đổi có thể có của chúng được bao hàm bởi sáng chế này trừ khi có quy định khác ở đây hoặc có nội dung trái ngược rõ ràng.

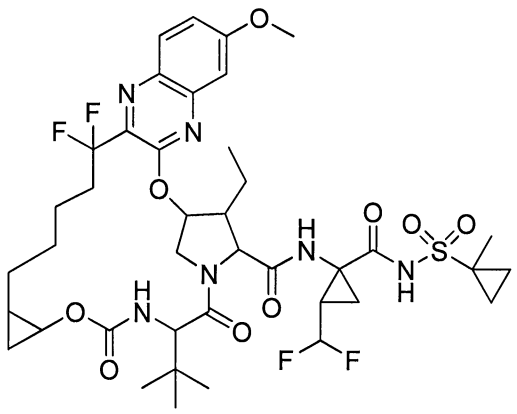
Việc sử dụng các giá trị bằng số riêng lẻ được nêu ở dạng gần đúng như thể có từ "khoảng" hoặc "xấp xỉ" đứng trước các giá trị này. Tương tự, các giá trị bằng số trong các khoảng khác nhau được quy định trong đơn sáng chế này, trừ khi được chỉ ra là khác một cách rõ ràng, được nêu ở dạng gần đúng như thể các giá trị tối thiểu và tối đa nằm trong các khoảng đã nêu có từ "khoảng" hoặc "xấp xỉ" đứng trước. Theo cách này, các biến đổi trên và dưới các khoảng đã nêu có thể được sử dụng để đạt được các kết quả về cơ bản là giống nhau làm các giá trị nằm trong các khoảng này. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "khoảng" và "xấp xỉ" khi đề cập đến giá trị bằng số sẽ có nghĩa thông thường và rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng mà đối tượng được bộc lộ có liên quan gần nhất hoặc tình trạng kỹ thuật thích hợp với khoảng hoặc thành phần đưa ra. Lượng mở rộng từ ranh giới bằng số chính xác phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Ví dụ, một vài yếu tố có thể được xem xét bao gồm mức tới hạn của thành phần và/hoặc hiệu quả mà lượng thay đổi tạo ra sẽ có hiệu suất của đối tượng được bảo hộ, cũng như sự cân nhắc khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng. Như được sử dụng ở đây, việc sử dụng lượng khác nhau của các con số đáng chú ý cho các giá trị bằng số khác nhau không làm giới hạn cách sử dụng từ "khoảng" hoặc "xấp xỉ" dùng để mở rộng giá trị hoặc khoảng bằng số cụ thể. Do đó, đối với vấn đề chung, "khoảng" hoặc "xấp xỉ" mở rộng giá trị bằng số. Cũng vậy, việc bộc lộ các khoảng ở dạng khoảng liên tục bao gồm mỗi giá trị giữa các giá trị tối thiểu và tối đa cộng với sự mở rộng khoảng được tạo ra bằng cách sử dụng thuật ngữ "khoảng" hoặc "xấp xỉ". Do đó, việc trích dẫn các khoảng giá trị ở đây chỉ nhằm dùng làm phương pháp tốc ký đề cập một cách riêng rẽ

đến mỗi giá trị riêng nằm trong khoảng này, trừ khi có quy định khác ở đây, và mỗi giá trị riêng được kết hợp trong bản mô tả như thể nó được trích dẫn riêng rẽ ở đây.

Được hiểu là phạm vi, tỷ lệ và khoảng tỷ lệ bất kỳ có thể được tạo ra bởi, hoặc bắt nguồn từ, số liệu bất kỳ được bộc lộ ở đây thể hiện các phương án khác của sáng chế này và được bao gồm là một phần của sáng chế như thể chúng được nêu một cách rõ ràng. Số liệu này bao gồm các khoảng có thể được tạo ra mà bao gồm hoặc không bao gồm giới hạn trên và/hoặc dưới có hạn. Do đó, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng có liên quan gần nhất đến khoảng, tỷ lệ hoặc khoảng tỷ lệ cụ thể đánh giá rằng các giá trị này có thể nhận được một cách rõ ràng từ số liệu nêu ở đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

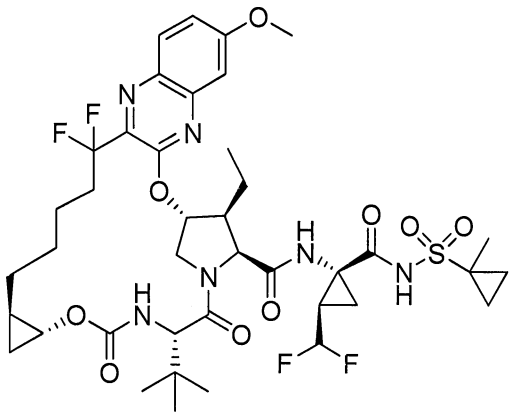
1. Hợp chất có công thức IVa:



(IVa)

hoặc muối dược dụng của chúng.

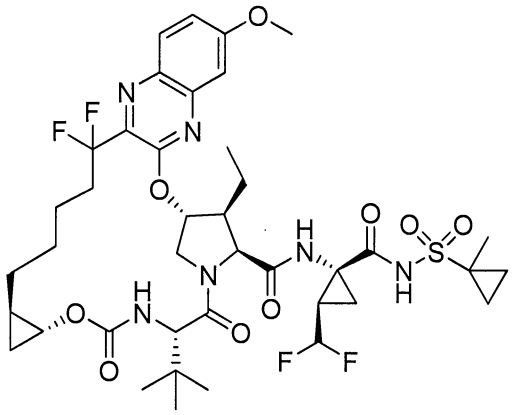
2. Hợp chất theo điểm 1, là hợp chất có công thức IVb:



(IVb)

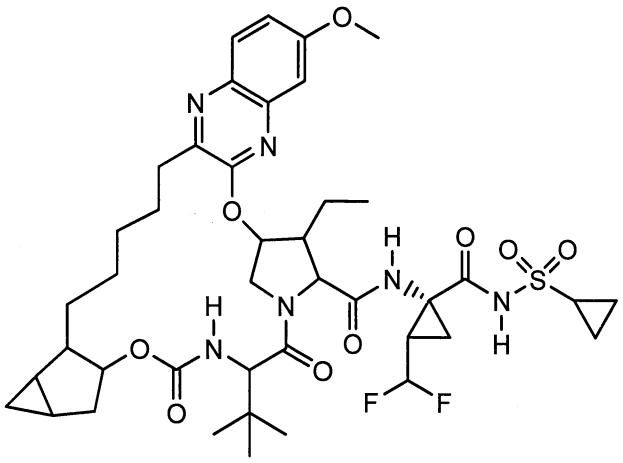
hoặc muối dược dụng của chúng.

3. Hợp chất theo điểm 1, là hợp chất có công thức IVb:



(IVb).

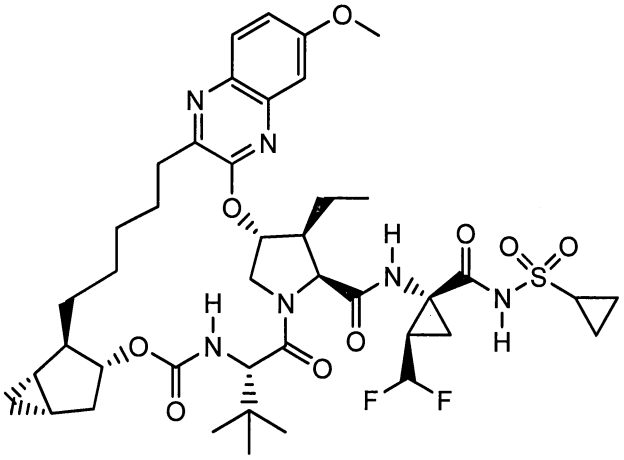
4. Hợp chất có công thức IVc:



(IVc)

hoặc muối dược dụng của chúng.

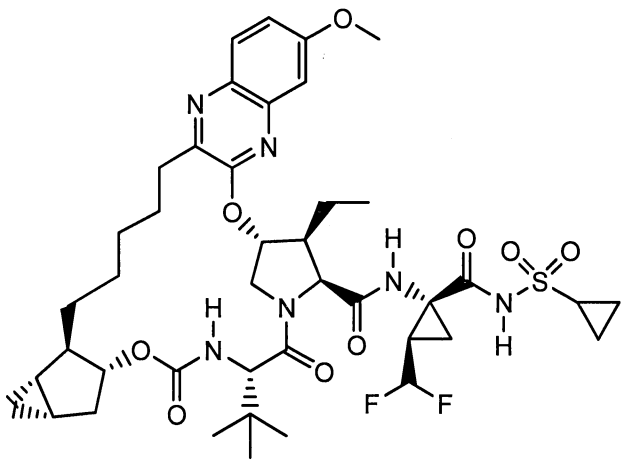
5. Hợp chất theo điểm 4, là hợp chất có công thức IVd:



(IVd)

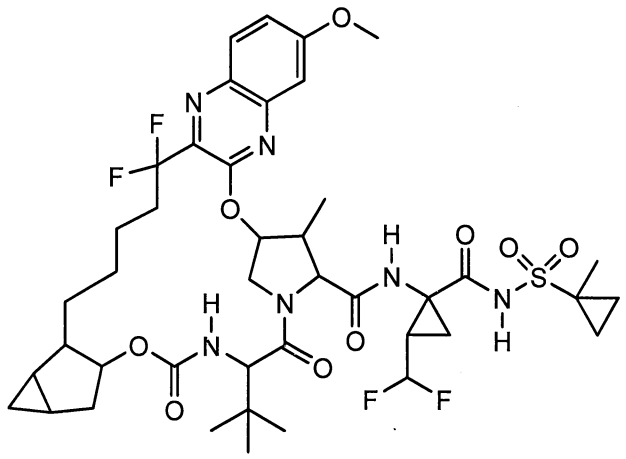
hoặc muối dược dụng của chúng.

6. Hợp chất theo điểm 4, là hợp chất có công thức IVd:



(IVd).

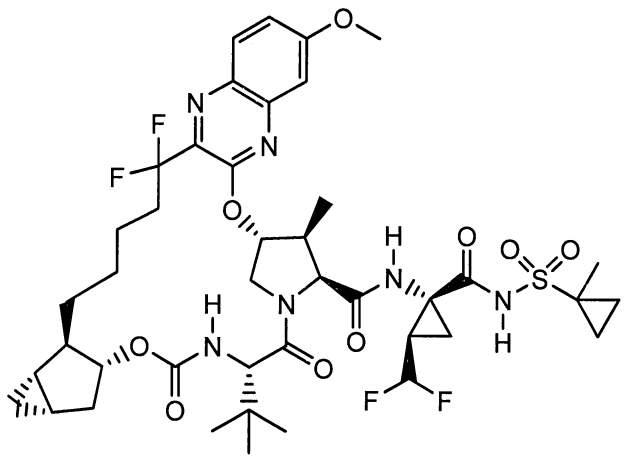
7. Hợp chất có công thức IVe:



(IVe)

hoặc muối dược dụng của chúng.

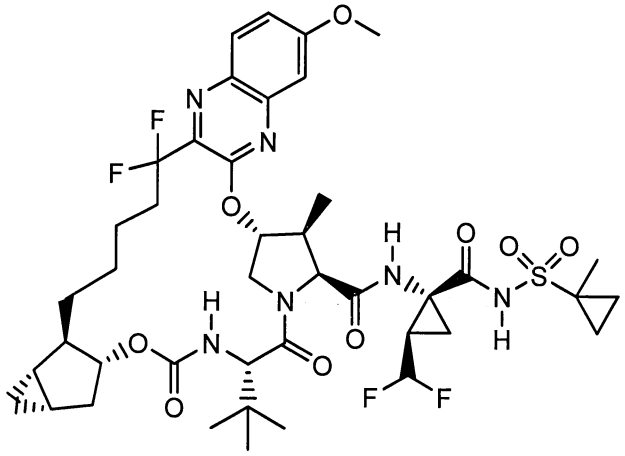
8. Hợp chất theo điểm 7, là hợp chất có công thức IVf:



(IVf)

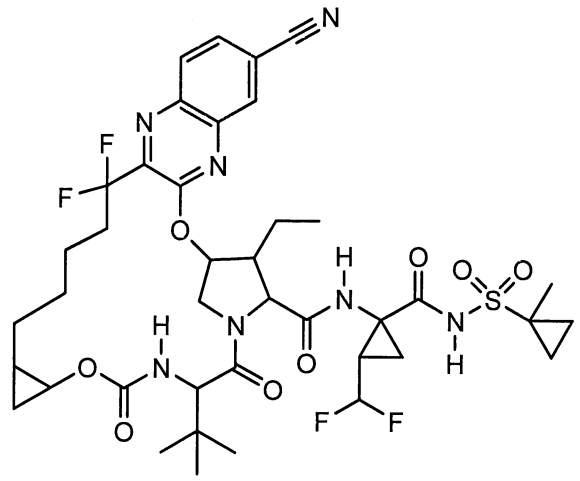
hoặc muối dược dụng của chúng.

9. Hợp chất theo điểm 7, là hợp chất có công thức IVf:



(IVf).

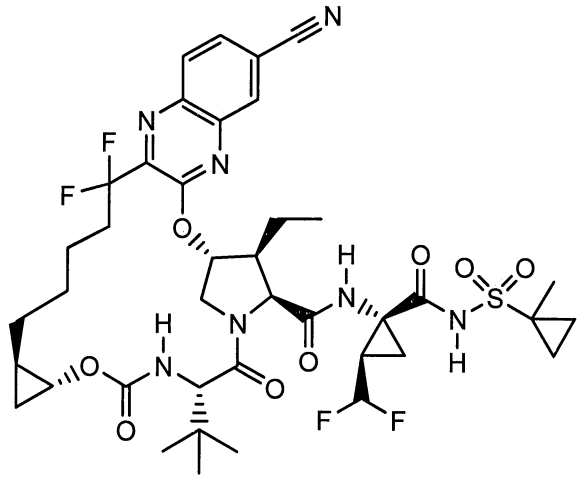
10. Hợp chất có công thức IVg :



(IVg)

hoặc muối dược dụng của chúng.

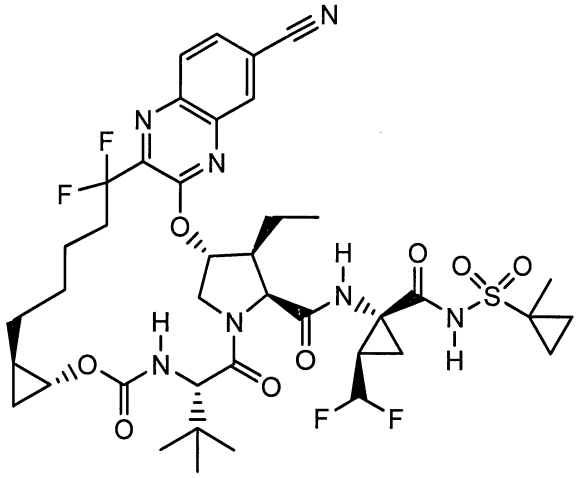
11. Hợp chất theo điểm 10, là hợp chất có công thức IVh:



(IVh)

hoặc muối dược dụng của chúng.

12. Hợp chất theo điểm 10, là hợp chất có công thức IVh:



(IVh).

13. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12, hoặc muối dược dụng của chúng, và tá dược dược dụng.