



(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)



1-0027750

(51)⁷ C07D 491/10; A61P 25/00; C07D
498/10; C07D 491/12; A61K 31/438

(13) B

(21) 1-2016-02240

(22) 16/12/2014

(86) PCT/EP2014/077858 16/12/2014

(87) WO 2015/091411 25/06/2015

(30) 13198604.4 19/12/2013 EP

(45) 25/03/2021 396

(43) 25/11/2016 344A

(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

(72) RUNTZ-SCHMITT, Valerie (FR); SCHNIDER, Patrick (CH); DOLENTE, Cosimo (IT); FASCHING, Bernhard (AT).

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

(54) HỢP CHẤT SPIRO-OXAZOLON VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất spiro-oxazolon, hoạt động như là chất điều biến thụ thể V1a, và cụ thể hoạt động như là các chất đối kháng thụ thể V1a, quy trình điều chế chúng, dược phẩm chứa các hợp chất này. Các hợp chất của sáng chế có tác dụng dùng làm các chất trị liệu tác động ngoại vi và trung tâm trong các tình trạng tiết không thích hợp của vasopressin, bệnh lo lắng, rối loạn trầm cảm, rối loạn ám ảnh cưỡng bức, rối loạn phổ tự kỷ, bệnh tâm thần phân liệt, hành vi hung hăng và rối loạn giấc ngủ do dịch chuyển pha, cụ thể là một môi sau chuyển bay dài lệch múi giờ.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất spiro-oxazolon, hoạt động như chất điều biến của thụ thể V1a, và cụ thể là hoạt động như chất đối kháng của thụ thể V1a, quy trình điều chế các hợp chất này, được phẩm chứa các hợp chất này và việc sử dụng chúng làm thuốc. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng làm chất điều trị bệnh tác động ngoại vi và trung tâm đối với các tình trạng bệnh lý có quá trình tiết vasopressin không thích hợp, chứng lo lắng, rối loạn trầm cảm, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn phổ tự kỉ, bệnh tâm thần phân liệt, hành động quá khích và rối loạn giấc ngủ chuyển đổi pha, cụ thể là mất ngủ do lệch múi giờ.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cả ba thụ thể vasopressin đều thuộc thụ thể kết cặp protein G nhóm I, đã được biết đến. Thụ thể V1a được biểu hiện trong não, gan, cơ trơn mạch máu, phổi, tử cung và tinh hoàn, thụ thể V1b hoặc V3 được biểu hiện trong não và tuyến yên, thụ thể V2 được biểu hiện trong thận nơi mà nó điều hòa quá trình tái hấp phụ nước và điều tiết tác động chống lợi tiểu của vasopressin (Robben, *et al.*)¹. Do đó, hợp chất có hoạt tính ở thụ thể V2 có thể gây ra các tác dụng phụ đến việc cân bằng nội mô máu.

Thụ thể oxytocin liên quan đến họ thụ thể vasopressin và điều hòa các tác động của oxytocin đến hormon thần kinh trong não và ngoại vi. Oxytocin được cho là có tác động chống lo lắng trung tâm (Neumann)². Do đó, quá trình đối kháng của thụ thể oxytocin ở trung tâm có thể tạo ra tác động gây lo lắng, được coi là tác dụng phụ không mong muốn.

Trong não, vasopressin đóng vai trò chất điều biến thần kinh và nồng độ của chúng tăng lên trong hạnh nhân khi căng thẳng (Ebner, *et al.*)³. Đã biết rằng các sự kiện gây căng thẳng trong cuộc sống có thể gây ra chứng trầm cảm nặng và chứng lo lắng (Kendler, *et al.*)⁴ và cả hai tình trạng bệnh lý này đều có khả năng phát đồng thời nhiều bệnh rất cao, với chứng lo lắng thường xuất hiện trước chứng trầm cảm nặng (Regier, *et al.*)⁵. Thụ thể V1a được biểu hiện phổ biến trong não và cụ thể là trong các vùng rìa như hạch hạnh nhân, vách bên và vùng hải mã, các vùng này có vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh trạng thái lo lắng. Thực vậy, chuột nhắt có V1a bất hoạt có

hành vi thể hiện sự giảm lo khi ở trong mê cung hình chữ thập, trường mở và hộp sáng tối (Bielsky, *et al.*)⁶. Sự điều hòa giảm đối với thụ thể V1a bằng cách tiêm oligonucleotit đối nghĩa vào trong vách cũng làm giảm hành vi lo lắng (L and graf, *et al.*)⁷. Vasopressin hoặc thụ thể V1a cũng liên quan đến các rối loạn thần kinh tâm lý khác: Các nghiên cứu về gen đã cho thấy tính đa hình của trình tự gen khởi đầu của thụ thể V1a ở người liên quan đến rối loạn phổ tự kỉ (Yirmiya, *et al.*)⁸, việc dùng vasopressin trong mũi cho thấy tác động đến hành động quá khích ở nam giới (Thompson, *et al.*)⁹ và mức vasopressin được phát hiện thấy tăng lên ở bệnh nhân mắc bệnh tâm thần phân liệt (Raskind, *et al.*)¹⁰ và bệnh nhân mắc rối loạn ám ảnh cưỡng chế (Altemus, *et al.*)¹¹.

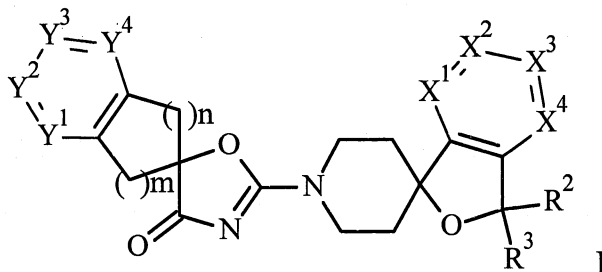
Rối loạn phổ tự kỉ (ASD) là tình trạng dị thể lâm sàng, đặc trưng bởi thiếu hụt trong việc hòa nhập xã hội và khiếm khuyết về mặt ngôn ngữ. ASD bao gồm một loạt những bất thường kể cả mất khả năng để tổ chức các mối quan hệ xúc cảm, các bất thường về hành vi trong các mối quan hệ tương tác xã hội, trao đổi bằng lời và không bằng lời, hạn chế quan tâm đến môi trường xung quanh gắn với vận động lặp khuôn và chơi các trò chơi lặp đi lặp lại (Bourreau *et al.*, 2009)¹². Nghiên cứu đến nay chỉ ra rằng yếu tố di truyền có thể có liên quan, nhưng các yếu tố môi trường cũng được xem xét đến (Bourgeron, 2009)¹³. Hiện tại chưa có liệu pháp điều trị sinh học/dược học có hiệu quả đối với bệnh ASD.

Nhân trên chéo (SCN) là đồng hồ nội sinh của cơ thể, điều hòa nhịp ngày đêm và được biết là giàu noron vasopressin (Kalsbeek *et al.* 2010)¹⁴, sản xuất và giải phóng vasopressin theo nhịp ngày đêm 24 giờ (Schwartz *et al.* 1983)¹⁵. Tác dụng điều hòa chính của vasopressin đối với nhịp ngày đêm chưa được chứng minh trong tình trạng kỹ thuật. Chuột Brattleboro, một chủng chuột tự nhiên thiếu vasopressin do đột biến điểm, không có khiếm khuyết rõ ràng trong nhịp ngày đêm của nó (Groblewski *et al.* 1981)¹⁶. Việc tiêm vasopressin trực tiếp vào SCN của chuột đồng không ảnh hưởng đến sự dịch chuyển pha ngày đêm (Albers *et al.* 1984)¹⁷. Ngược lại, các thụ thể vasopressin được chỉ ra là có tác dụng điều hòa đồng hồ nội sinh theo cách khó phát hiện hơn. Yamaguchi *et al.* (2013)¹⁸ đã chứng minh rằng các con chuột có V1a bị bất hoạt và có V1a/V1b cùng bị bất hoạt thích nghi nhanh hơn với chu trình sáng/tối mới sau khi có pha trước hoặc pha trễ ngày đêm, thử nghiệm mô phỏng chứng mệt mỏi sau chuyến bay dài ở người. Kết quả tương tự thu được sau khi dùng lâu dài hỗn hợp của

các chất đối kháng V1a và V1b phân tử nhỏ thông qua bơm siêu nhỏ trực tiếp lên trên SCN.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức I:



trong đó:

X^1 là C- R^1 hoặc N;

X^2 là C- R^1 hoặc N;

X^3 là C- R^1 hoặc N;

X^4 là C- R^1 hoặc N;

theo đó chỉ một trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N;

mỗi R^1 riêng rẽ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxy, C₁₋₆-alkyl và C₁₋₆-alkoxy;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁₋₆-alkyl;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁₋₆-alkyl;

hoặc R^2 và R^3 cùng là =O;

Y^1 là C- R^4 hoặc N;

Y^2 là C- R^4 hoặc N;

Y^3 là C- R^4 hoặc N;

Y^4 là C- R^4 hoặc N;

theo đó chỉ một trong số Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 là N;

mỗi R^4 riêng rẽ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, halogen-C₁₋₆-alkyl, hydroxy, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy và Si(C₁₋₆-alkyl)₃;

m bằng 1, 2 hoặc 3; và

n bằng 0 hoặc 1;

và các muối được dụng của nó, việc điều chế hợp chất nêu trên, thuốc chứa các hợp chất này và việc sản xuất chúng cũng như việc sử dụng hợp chất nêu trên để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh và rối loạn liên quan đến việc điều biến thụ thể V1a, và cụ thể là với cơ chế đối kháng của thụ thể V1a. Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất chất ức chế chọn lọc của thụ thể V1a, do tính chọn lọc đối với thụ thể V1a được mong đợi là sẽ tạo ra các tác dụng phụ không mong muốn với tỷ lệ xảy ra thấp như thảo luận ở trên.

Hợp chất theo sáng chế là chất đối kháng của thụ thể V1a, có tác dụng để điều trị rối loạn phổ tự kỉ.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất này và dược phẩm chứa hợp chất này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa sau đây về các thuật ngữ chung được sử dụng trong bản mô tả áp dụng bất kể thuật ngữ đó đứng một mình hay kết hợp với các thuật ngữ khác.

Thuật ngữ "C₁₋₆-alkyl", đứng một mình hay kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ gốc hydrocarbon có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có một hoặc nhiều nhánh, trong đó nhóm alkyl thường chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, metyl (Me), etyl (Et), propyl, isopropyl (i-propyl), n-butyl, i-butyl (isobutyl), 2-butyl (sec-butyl), t-butyl (tert-butyl), isopentyl, 2-ethyl-propyl, 1,2-dimethyl-propyl và nhóm tương tự. Nhóm "C₁₋₆-alkyl" cụ thể có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon ("C₁₋₄-alkyl"). Nhóm cụ thể là metyl.

Thuật ngữ "halogen-C₁₋₆-alkyl", đứng một mình hay kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ C₁₋₆-alkyl như được xác định ở đây, được thế bằng một hoặc nhiều halogen, cụ thể bằng 1 đến 5 halogen, cụ thể hơn bằng 1 đến 3 halogen ("halogen-C₁₋₃-alkyl"), cụ thể bằng 1 halogen hoặc 3 halogen. Halogen cụ thể là flo. "Halogen-C₁₋₆-alkyl" cụ thể là "flo-C₁₋₆-alkyl". Các ví dụ là CH₂F, CHF₂ và CF₃.

Thuật ngữ "hydroxy", đứng một mình hay kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ -OH.

Thuật ngữ "halogen", đứng một mình hay kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ clo (Cl), iot (I), flo (F) và brom (Br).

Thuật ngữ "C₁₋₆-alkoxy", đứng một mình hay kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ gốc -O-C₁₋₆-alkyl có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có một hoặc nhiều nhánh, trong đó nhóm alkyl thường chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, metoxy (OMe, MeO), etoxy (OEt), propoxy, isopropoxy (i-propoxy), n-butoxy, i-butoxy (iso-butoxy), 2-butoxy (sec-butoxy), t-butoxy (tert-butoxy), isopentyloxy (i-pentyloxy) và nhóm tương tự. Nhóm "C₁₋₆-alkoxy" cụ thể có 1 đến 4 nguyên tử cacbon ("C₁₋₄-alkoxy"). Nhóm cụ thể là OMe.

Thuật ngữ "muối được dụng" dùng để chỉ muối thích hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô của người và động vật. Các ví dụ về muối thích hợp với axit vô cơ và hữu cơ là, nhưng không giới hạn ở, axit axetic, axit xitric, axit formic, axit fumaric, axit clohydric, axit lactic, axit maleic, axit malic, axit metan-sulfonic, axit nitric, axit phosphoric, axit p-toluensulphonic, axit suxinic, axit sulfuric, axit sulphuric, axit tartaric, axit trifloaxetic và các axit tương tự. Các axit cụ thể là axit formic, axit trifloaxetic và axit clohydric. Cụ thể là axit clohydric, axit trifloaxetic và axit fumaric.

Các thuật ngữ "chất mang được dụng" và "chất hỗ trợ được dụng" dùng để chỉ chất mang và chất hỗ trợ như chất pha loãng hoặc tá dược mà tương thích với các thành phần khác của chế phẩm.

Thuật ngữ "dược phẩm" bao gồm sản phẩm chứa các thành phần cụ thể với các lượng hoặc tỷ lệ được xác định trước, cũng như sản phẩm bất kỳ thu được, trực tiếp hoặc gián tiếp, từ quá trình kết hợp các thành phần cụ thể với các lượng cụ thể. Cụ thể là, nó bao gồm sản phẩm chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính, và chất mang tùy ý chứa các thành phần trợ, cũng như sản phẩm bất kỳ thu được, trực tiếp hoặc gián tiếp, từ quá trình kết hợp, tạo phức hoặc kết tụ của hai hoặc nhiều thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, hoặc từ quá trình phân tách của một hoặc nhiều thành phần, hoặc từ dạng phản ứng hoặc tương tác khác của một hoặc nhiều thành phần này.

Thuật ngữ "nồng độ ức chế bán tối đa" (IC₅₀) dùng để chỉ nồng độ của hợp chất cụ thể cần có để ức chế 50% quá trình sinh học in vitro. Giá trị IC₅₀ có thể được biến đổi theo logarit thành giá trị pIC₅₀ (-log IC₅₀), trong đó giá trị cao hơn chỉ hoạt lực lớn hơn theo cấp số mũ. Giá trị IC₅₀ không phải là giá trị tuyệt đối mà phụ thuộc vào các

điều kiện thử nghiệm, ví dụ, nồng độ được sử dụng. Giá trị IC_{50} có thể được biến đổi thành hằng số ức chế tuyệt đối (K_i) bằng cách sử dụng đẳng thức Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099). Thuật ngữ hằng số ức chế " K_i " chỉ ái lực gắn kết tuyệt đối của một chất ức chế cụ thể đối với thụ thể. Hằng số này được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm liên kết cạnh tranh và bằng với nồng độ mà chất ức chế cụ thể sẽ chiếm 50% các thụ thể nếu không có mặt phối tử cạnh tranh (ví dụ, phối tử phóng xạ). Giá trị K_i có thể được biến đổi theo logarit thành giá trị pK_i ($-\log K_i$), trong đó giá trị cao hơn chỉ hoạt lực lớn hơn theo cấp số mũ.

Thuật ngữ "chất đối kháng" chỉ hợp chất làm giảm hoặc ngăn chặn tác động của một hợp chất khác như được xác định trong, ví dụ, Goodman và Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed." ở trang 35, Macmillan Publ. Company, Canada, 1985. Cụ thể là, chất đối kháng dùng để chỉ hợp chất làm yếu đi tác dụng của chất chủ vận. "Chất đối kháng cạnh tranh" gắn kết với cùng một vị trí của thụ thể là chất chủ vận nhưng không làm bất hoạt thụ thể này, do đó chặn tác động của chất chủ vận. "Chất đối kháng không cạnh tranh" gắn kết với vị trí dị lập thể (không phải chất chủ vận) trên thụ thể để ngăn chặn việc hoạt hóa thụ thể. "Chất đối kháng thuận nghịch" gắn kết không đồng hóa trị với thụ thể, do đó có thể "được rửa sạch". "Chất đối kháng không thuận nghịch" gắn kết đồng hóa trị với thụ thể và không thể di chuyển bằng các phối tử cạnh tranh hoặc bằng cách rửa.

"Lượng cho tác dụng điều trị bệnh" là lượng hợp chất mà, khi được dùng cho đối tượng để điều trị tình trạng bệnh, là đủ để tác động đến việc điều trị cho tình trạng bệnh này. "Lượng cho tác dụng điều trị bệnh" sẽ thay đổi phụ thuộc vào hợp chất, tình trạng bệnh được điều trị, mức độ nghiêm trọng hoặc bệnh được điều trị, độ tuổi và sức khỏe tương đối của đối tượng, đường và dạng dùng, đánh giá của bác sĩ hoặc bác sĩ thú y theo dõi, và các yếu tố khác.

Thuật ngữ "như được xác định ở đây" và "như được mô tả ở đây" khi đề cập đến biến số kết hợp bằng cách viện dẫn định nghĩa bao quát về biến số cũng như các định nghĩa được ưu tiên, được ưu tiên hơn và được ưu tiên nhất, nếu có.

Các thuật ngữ "xử lý", "tiếp xúc" và "phản ứng" khi đề cập đến phản ứng hóa học có nghĩa là việc bổ sung hoặc trộn hai hoặc nhiều chất phản ứng trong các điều kiện thích hợp để sản xuất sản phẩm được chỉ định và/hoặc sản phẩm được mong

muốn. Nên hiểu rằng, phản ứng tạo ra sản phẩm được chỉ định và/hoặc sản phẩm được mong muốn có thể không cần thiết phải thu được trực tiếp từ quá trình kết hợp của hai chất phản ứng được bổ sung từ đầu, tức là, có thể có một hoặc nhiều hợp chất trung gian được tạo ra trong hỗn hợp cuối cùng dẫn đến việc tạo ra sản phẩm được chỉ định và/hoặc sản phẩm được mong muốn.

Thuật ngữ “thơm” chỉ ý tưởng chung về độ thơm như được xác định trong tài liệu, cụ thể là trong IUPAC¹⁹.

Thuật ngữ “tá dược được dụng” chỉ thành phần bất kỳ không có tác dụng điều trị bệnh và không độc như chất phân rã, chất liên kết, chất độn, dung môi, dung dịch đệm, chất trương lực, chất làm ổn định, chất chống oxy hóa, chất hoạt động bề mặt hoặc chất bôi trơn được sử dụng để bào chế dược phẩm.

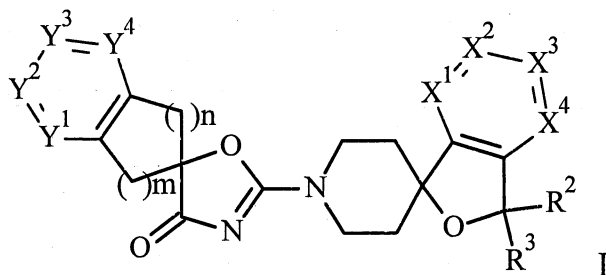
Các thuật ngữ “phổ tự kỉ” và “rối loạn phổ tự kỉ” tóm tắt các tình trạng bệnh lý được phân loại là các rối loạn phát triển lan tỏa, bao gồm nhưng không giới hạn ở, chứng tự kỉ, hội chứng Asperger, rối loạn phát triển lan tỏa không phân định rõ (PDD-NOS), rối loạn thoái hóa ở trẻ nhỏ, hội chứng Rett và hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy Fragile X, đặc biệt là chứng tự kỉ. Các rối loạn này thường được đặc trưng bởi các thiếu hụt xã hội, khó khăn trong giao tiếp, hành vi định hình hoặc có tính đặc trưng và các hứng thú, và chậm nhận thức.

Thuật ngữ “rối loạn giấc ngủ chuyển đổi pha” tóm tắt các tình trạng bệnh lý được phân loại là sự nhiễu loạn nhịp sinh học hằng ngày, tức là chu kỳ khoảng 24 giờ mà được tạo ra bởi sinh vật, ví dụ, người. Rối loạn giấc ngủ chuyển đổi pha bao gồm, nhưng không giới hạn ở, rối loạn ngắn ngủi như mất ngủ do lệch múi giờ hoặc thời gian ngủ thay đổi do công việc, trách nhiệm xã hội, hoặc ốm, cũng như các rối loạn mạn tính như hội chứng giấc ngủ đến trễ (DSPS), loại giấc ngủ đến trễ (DSPT), hội chứng giấc ngủ đến sớm (ASPS), và chu kỳ ngủ-thức không theo quy tắc.

Cụm từ “chỉ một trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N” có nghĩa là tối đa một trong số X^{1-4} là N và các gốc còn lại mỗi gốc là C- R^1 , hoặc là tất cả X^{1-4} mỗi gốc riêng biệt là C- R^1 .

Cụm từ “chỉ một trong số Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 là N” có nghĩa là tối đa một trong số Y^{1-4} là N và các gốc còn lại mỗi gốc là C- R^4 , hoặc là tất cả Y^{1-4} mỗi gốc riêng biệt là C- R^4 .

Chi tiết là, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I:



trong đó:

X^1 là C- R^1 hoặc N;

X^2 là C- R^1 hoặc N;

X^3 là C- R^1 hoặc N;

X^4 là C- R^1 hoặc N;

chỉ một trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N;

mỗi R^1 riêng rẽ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxy, C₁₋₆-alkyl và C₁₋₆-alkoxy;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁₋₆-alkyl;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁₋₆-alkyl;

hoặc R^2 và R^3 cùng là =O;

Y^1 là C- R^4 hoặc N;

Y^2 là C- R^4 hoặc N;

Y^3 là C- R^4 hoặc N;

Y^4 là C- R^4 hoặc N;

chỉ một trong số Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 là N;

mỗi R^4 riêng rẽ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, halogen-C₁₋₆-alkyl, hydroxy, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy và Si(C₁₋₆-alkyl)₃;

m bằng 1, 2 hoặc 3; và

n bằng 0 hoặc 1;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó

X^1 là C-H hoặc N;

X^2 là C- R^1 hoặc N;

X^3 là C- R^1 ;

X^4 là C-H hoặc N;

chỉ một trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N;

mỗi R^1 riêng rẽ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxy, và C₁₋₆-alkyl;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁₋₆-alkyl;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁₋₆-alkyl;

hoặc R^2 và R^3 cùng là =O;

Y^1 là C-H hoặc N;

Y^2 là C- R^4 hoặc N;

Y^3 là C- R^4 hoặc N;

Y^4 là C-H hoặc N;

chỉ một trong số Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 là N;

mỗi R^4 riêng rẽ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxy và C₁₋₆-alkyl;

m bằng 1; và

n bằng 1.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó:

mỗi X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là CH;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁₋₆-alkyl;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl;

hoặc R^2 và R^3 cùng là =O;

mỗi m và n bằng 1;

mỗi Y^1 và Y^4 là CH; và

mỗi Y^2 và Y^3 là CF.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó:

mỗi X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là CH;

mỗi R^2 và R^3 là H;

mỗi m và n bằng 1;

mỗi Y^1 và Y^4 là CH; và

mỗi Y^2 và Y^3 là CF.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian của hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó:

X^1 là C- R^1 ;

X^2 là C- R^1 ;

X^3 là C- R^1 ;

X^4 là C- R^1 hoặc NO;

mỗi R^1 riêng rẽ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxy, C_{1-6} -alkyl và C_{1-6} -alkoxy;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl;

hoặc R^2 và R^3 cùng là =O;

Y^1 là C- R^4 hoặc N;

Y^2 là C- R^4 hoặc N;

Y^3 là C- R^4 hoặc N;

Y^4 là $C-R^4$ hoặc N ;

theo đó chỉ một trong số Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 là N ;

mỗi R^4 riêng rẽ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, halogen- C_{1-6} -alkyl, hydroxy, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy và $Si(C_{1-6}\text{-alkyl})_3$;

m bằng 1, 2 hoặc 3; và

n bằng 0 hoặc 1;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian của hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó:

mỗi X^1 , X^2 và X^3 là CH và X^4 là NO ;

mỗi R^2 và R^3 là C_{1-6} -alkyl;

mỗi m và n bằng 1; và

mỗi Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 là CH .

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian của hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó:

mỗi X^1 , X^2 và X^3 là CH và X^4 là NO ;

mỗi R^2 và R^3 là H ;

mỗi m và n bằng 1; và

mỗi Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 là CH .

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó X^1 là CH , hoặc C -halogen.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó X^1 là CH , $C-Cl$ hoặc $C-F$.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó X^1 là CH .

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó X^2 là CH, C-halogen, C-C₁₋₆-alkyl, C-C₁₋₆-alkoxy hoặc C-OH.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó X^2 là CH, C-Cl, C-CH₃, C-OCH₃ hoặc C-OH.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó X^2 là CH.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó X^3 là CH, C-halogen, C-C₁₋₆-alkyl, C-C₁₋₆-alkoxy hoặc C-OH.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó X^3 là CH, C-Br, C-Cl, C-F, C-CH₃, C-OCH₃ hoặc C-OH.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó X^3 là CH.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó X^4 là CH, C-halogen hoặc C-C₁₋₆-alkyl.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó X^4 là CH, C-Me hoặc C-F.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó X^4 là CH.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó mỗi X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là CH.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó mỗi X^2 , X^3 và X^4 là CH và X^1 là N.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó mỗi X^1 , X^3 và X^4 là CH và X^2 là N.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó mỗi X^1 , X^2 và X^4 là CH và X^3 là N.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó mỗi X^1 , X^2 và X^3 là CH và X^4 là N.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^2 là H hoặc C_{1-6} -alkyl.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^2 là H hoặc Me.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^2 là H.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^3 là H hoặc C_{1-6} -alkyl.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^3 là H hoặc Me.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^3 là H.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^2 và R^3 cùng là =O.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó m bằng 1 và n bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó m bằng 1 và n bằng 1.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó m bằng 2 và n bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó m bằng 3 và n bằng 0.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó Y^1 là CH.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó Y^2 là CH, C-halogen, C-C₁₋₆-alkyl, C-C₁₋₆-alkoxy hoặc C-OH.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó Y^2 là CH, C-F, C-CH₃, C-OCH₃ hoặc C-OH.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó Y^2 là CH.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó Y^3 là CH, C-halogen, C-halogen-C₁₋₆-alkyl, C-C₁₋₆-alkyl, C-C₁₋₆-alkoxy, C-OH hoặc Si(C₁₋₆-alkyl)₃.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó Y^3 là CH, C-CH₂Cl, C-CH₂F, C-CHF₂, C-Cl, C-F, C-CH₃, C-OCH₃, C-OH hoặc C-Si(CH₃)₃.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó Y^3 là CH.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó Y^4 là CH.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó mỗi Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 là CH.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó mỗi Y^1 , Y^3 và Y^4 là CH và Y^2 là N.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó mỗi X^1 , X^2 và X^3 là CH và X^4 là N, mỗi R^2 và R^3 là C₁₋₆-alkyl, mỗi R^2 và R^3 là C₁₋₆-alkyl, mỗi m và n bằng 1 và mỗi Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 là CH.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:
(1R)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-2,3-dihydro-4'H-spiro[inden-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

(1S)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-2,3-dihydro-4'H-spiro[inden-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-(4'-oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-(4'-oxo-3,4-dihydro-2H,4'H-spiro[naphtalen-1,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-(5,6-diflo-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-(5,6-dihydroxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-(5,6-dimetoxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-(5,6-dimetyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-(5-hydroxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-(5-metoxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-(5-metyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-[(2R)-4'-oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-[(2R)-5-metyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-[(2S)-4'-oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

- 1'-[(2S)-5-methyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-3-(triflometyl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-3,4-dihydro-2H,4'H-spiro[naphtalen-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5-(trimetylsilyl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[b]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(2-hydroxy-7,7-dimethyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(2-methyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(2-methyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(3,3-dimethyl-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(3-hydroxy-7,7-dimethyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(3-methyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(3-methyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

- 2'-(4-metyl-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(5,5-dimetyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(6-metyl-1H,1'H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(6-metyl-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-5-metoxy-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-5-hydroxy-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-4-metoxy-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-4-hydroxy-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(7,7-dimetyl-1-oxido-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-5-on,
- 2-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-7-on,
- 2'-spiro[5H-furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-ylspiro[indan-2,5'-oxazol]-4'-on,
- 2'-spiro[7H-furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-ylspiro[indan-2,5'-oxazol]-4'-on,
- 3-(clometyl)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

3-(diflometyl)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

3-(flometyl)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

3-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-5-on,

3-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-7-on,

3-metyl-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

4-clo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on,

4-flo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

4-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5,6-diflo-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

5,6-dihydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5,6-dimetoxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5,6-dimetyl-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

5-bromo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5-clo-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

5-flo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5-flo-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

5-hydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5-metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5-metil-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

6-clo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

6-clo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on,

6-hidroxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

6-metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on,

6-metil-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-1,4'-piperidin]-3-on, và

7-flo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

- (+)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-2,3-dihydro-4'H-spiro[inden-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- (-)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-2,3-dihydro-4'H-spiro[inden-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(4'-oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(4'-oxo-3,4-dihydro-2H,4'H-spiro[naphtalen-1,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(5,6-diflo-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(5,6-dihydroxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(5,6-dimetoxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(5,6-dimetyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(5-hydroxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(5-metoxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(5-metyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(4'-oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on chất đồng phân đối ảnh A,

1'-[4'-oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on chất đồng phân đối ảnh B,

(-)-1'-[5-metyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

(+)-1'-[5-metyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-3-(triflometyl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-3,4-dihydro-2H,4'H-spiro[naphtalen-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5-(trimetylsilyl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[b]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

2'-(2-metyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro [inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

2'-(2-metyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro [inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

2'-(3,3-dimetyl-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro [inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

2'-(3-metyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

2'-(3-metyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

- 2'-(4-methyl-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(5,5-dimethyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(6-methyl-1H,1'H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(6-methyl-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(7,7-dimethyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(7,7-dimethyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-5-methoxy-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(7,7-dimethyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-5-hydroxy-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2-methyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-5-on,
- 2-methyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-7-on,
- 2'-(1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 3-(clometyl)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 3-(diflometyl)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 3-(flometyl)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

3-methyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-5-on,

3-methyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-7-on,

3-methyl-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xylopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

4-clo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on,

4-flo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

4-methyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5,6-diflo-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

5,6-dihydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5,6-dimethoxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5,6-dimethyl-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

5-bromo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5-clo-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

5-flo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5-flo-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

5-hydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5-metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5-metyl-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

6-clo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

6-clo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on,

6-hydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

6-metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

6-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

6-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on,

6-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-1,4'-piperidin]-3-on, và

7-flo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

- 1'-(5,6-diflo-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(5,6-dihydroxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(5-hydroxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-[(2R)-5-metyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(3-metyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(3-metyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(5,5-dimetyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(6-metyl-1H,1'H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-5-hydroxy-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 3-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-5-on,
- 3-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-7-on,
- 5,6-diflo-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

5,6-dihydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5-flo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5-hydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

6-hydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, và

6-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

2'-(6-metyl-1H,1'H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

2'-(3-metyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on, và

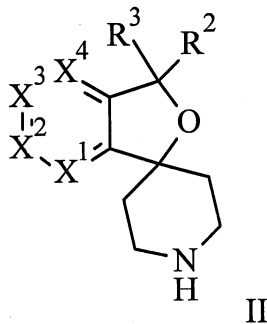
2'-(3-metyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất này là 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on.

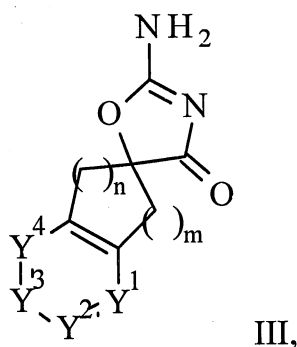
Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất này là 5,6-diflo-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất này là 2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II):



phản ứng với hợp chất có công thức (III):



trong đó n, m, R², R³, X¹⁻⁴ và Y¹⁻⁴ là như được xác định ở trên đối với công thức (I).

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, bất cứ khi nào được điều chế theo quy trình như được xác định ở đây.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây để sử dụng làm chất có tác dụng điều trị bệnh.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây để sử dụng làm chất có tác dụng điều trị bệnh để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh và rối loạn liên quan đến cơ chế đối kháng của thụ thể V1a.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây để sử dụng làm chất có tác dụng điều trị bệnh tác động ngoại vi và trung tâm đối với các tình trạng bệnh lý gồm tiết vasopressin không hợp lý, chứng lo lắng, rối loạn trầm cảm, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn phổ tự kỉ, bệnh tâm thần phân liệt, hành động quá khích và rối loạn giấc ngủ chuyển đổi pha, cụ thể là mất ngủ do lệch múi giờ.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây và chất mang dược dụng và/hoặc chất bổ trợ dược dụng.

Theo một phương án nhất định, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây để bào chế thuốc để tác động ngoại vi và trung tâm đối với các tình trạng bệnh lý gồm tiết vasopressin không hợp lý, chứng lo lắng, rối loạn trầm cảm, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn phổ tự kỉ, bệnh tâm thần phân liệt, hành động quá khích và rối loạn giấc ngủ chuyển đổi pha, cụ thể là mất ngủ do lệch múi giờ.

Theo một phương án nhất định, sáng chế mô tả phương pháp sử dụng hợp chất như được mô tả ở đây, tác động ngoại vi và trung tâm đối với các tình trạng bệnh lý gồm tiết vasopressin không hợp lý, chứng lo lắng, rối loạn trầm cảm, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn phổ tự kỉ, bệnh tâm thần phân liệt, hành động quá khích và rối loạn giấc ngủ chuyển đổi pha, cụ thể là mất ngủ do lệch múi giờ, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho người hoặc động vật dùng hợp chất có công thức I.

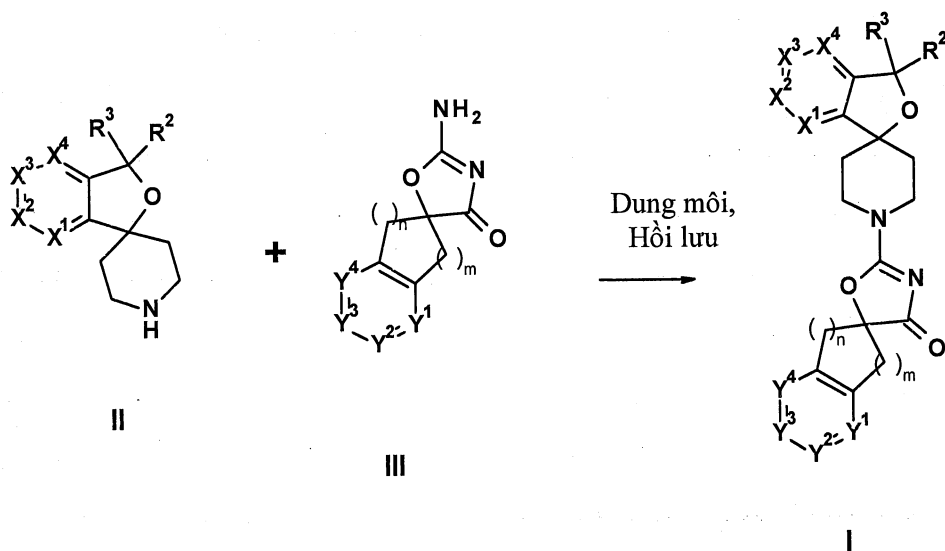
Hơn nữa, sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân quang học, tức là chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp đồng phân không đối quang, hỗn hợp raxemic, tất cả các chất đồng phân đối ánh và/hoặc chất hổ biến tương ứng của chúng cũng như các solvat của chúng của hợp chất có công thức I.

Hợp chất có công thức I có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó có thể xuất hiện dưới dạng raxemat, hỗn hợp raxemic, các chất đồng phân đối ánh đơn lẻ, hỗn hợp đồng phân không đối quang và các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ. Các tâm không đối xứng bổ sung có thể có mặt phụ thuộc vào bản chất của các phần tử thế khác nhau trên phân tử. Mỗi tâm không đối xứng này độc lập tạo ra hai chất đồng phân quang học và dự định rằng tất cả các chất đồng phân quang học và chất đồng phân không đối quang có thể có trong hỗn hợp và dưới dạng hợp chất tinh khiết

hoặc được tinh chế một phần đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Sáng chế bao gồm tất cả các dạng đồng phân như vậy của các hợp chất này. Có thể có được sự tổng hợp độc lập các chất đồng phân không đối quang này hoặc tách sắc ký của chúng như đã biết trong lĩnh vực này bằng cách thay đổi phương pháp thích hợp được bộc lộ trong bản mô tả. Hóa học lập thể tuyệt đối của chúng có thể được xác định bằng kỹ thuật tinh thể hóa tia x của các sản phẩm kết tinh hoặc hợp chất trung gian kết tinh mà được dẫn xuất, nếu cần, với chất phản ứng chứa tâm không đối xứng của cấu hình tuyệt đối đã biết. Nếu muốn, hỗn hợp raxemic của hợp chất có thể được tách ra sao cho các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ được tách riêng. Việc tách này có thể được tiến hành theo các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực này, như kết cặp hỗn hợp raxemic của hợp chất với hợp chất đồng phân đối ảnh tinh khiết để tạo ra hỗn hợp đồng phân không đối quang, sau đó tách các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ theo các phương pháp tiêu chuẩn, như kết tinh phân đoạn hoặc sắc ký.

Hợp chất có công thức 1 có thể được điều chế theo các quy trình sau.

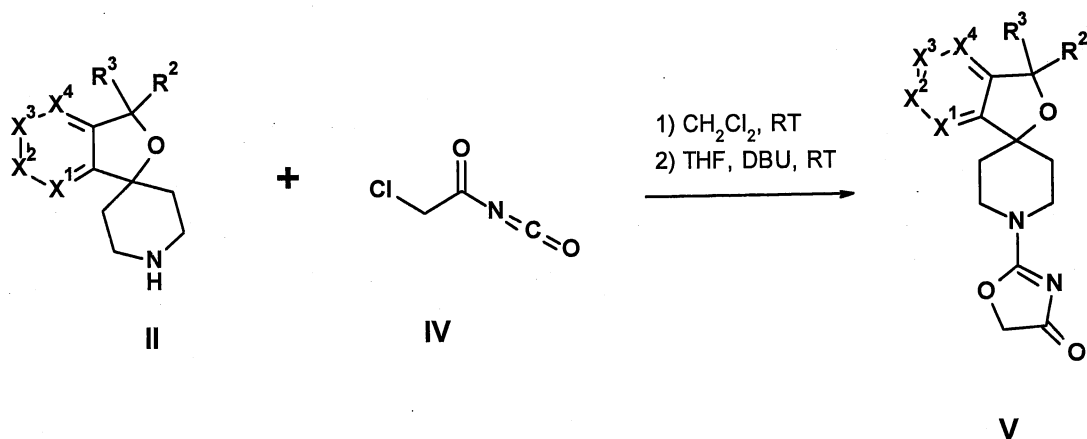
Các quy trình được mô tả chi tiết hơn với các sơ đồ chung từ A đến H dưới đây và các quy trình chung từ I đến XXIII.



Sơ đồ 1: Sơ đồ chung A

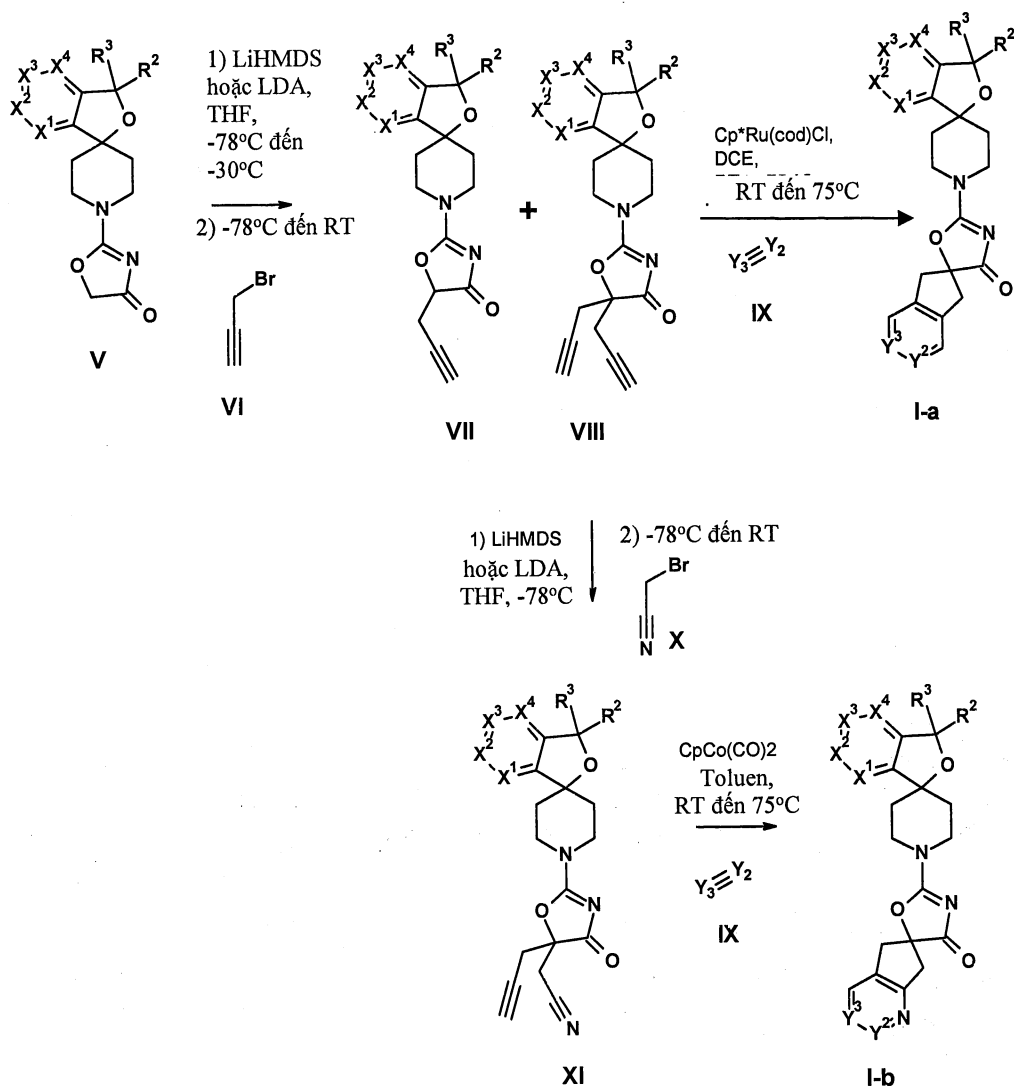
Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách ngưng tụ bằng nhiệt amin bậc hai có công thức (II) và 2-amino-oxazol-4-on có công thức (III). Amin bậc hai có công thức (II) hoặc có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực hoặc được mô tả ở dưới đây. 2-amino-oxazol-

4-on có công thức (III) có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực hoặc được mô tả sau đây. Việc tổng hợp các hợp chất có các công thức (II) và (III) được mô tả trong các Sơ đồ chung từ D đến I dưới đây. Sơ đồ chung 1 dưới đây còn được minh họa bằng quy trình chung XXI.



Sơ đồ 2: Sơ đồ chung B

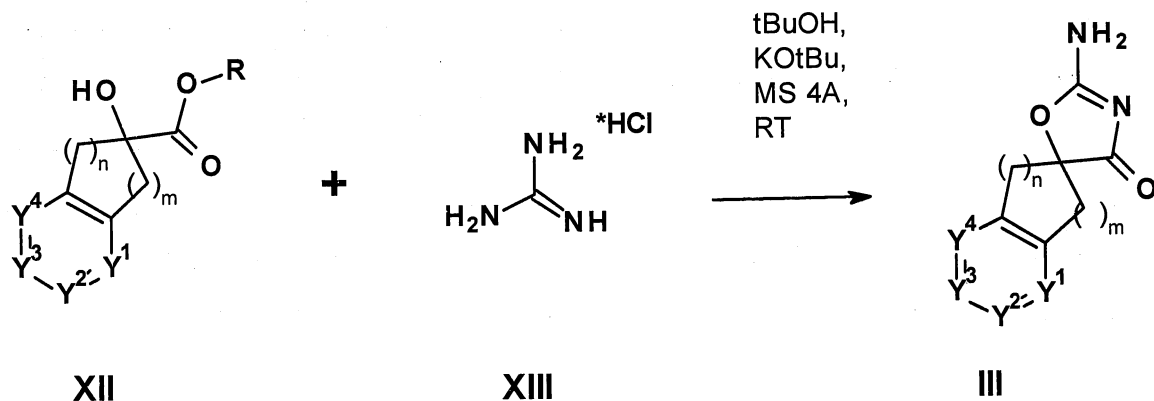
Các hợp chất có công thức (V) có thể được điều chế bằng cách cho amin bậc hai có công thức (II) phản ứng với cloaxetyl isoxyanat (IV) trong diclometan và sau đó xử lý hợp chất trung gian ure bằng 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng.



Sơ đồ 3: Sơ đồ chung C

Các hợp chất có công thức (VII) và (VIII) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (V) theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực, chẳng hạn bằng cách xử lý liên tiếp hợp chất có công thức (V) bằng bazơ hữu cơ như lithi diisopropylamit hoặc lithi bis(trimetylsilyl)amit và 3-bromoprop-1-yn (VI). Các hợp chất có công thức (I-a) có thể được điều chế bằng đóng vòng của hợp chất có công thức (VIII) bằng alkyn có công thức (IX) trong dung môi như 1,2-dicloetan sử dụng chất xúc tác như clo(pentametyl-xyclopentadienyl)(xyclooctadien)ruteni(II), ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 75°C. Các hợp chất có công thức (XI) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (VII) theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực, chẳng hạn bằng cách xử lý liên tiếp hợp chất có công thức (VII) bằng bazơ hữu cơ như lithi diisopropylamit hoặc lithi bis(trimetylsilyl)amit và bromoaxetonitril (X). Các hợp chất có công thức (I-b) có thể được điều chế bằng đóng vòng của hợp chất có công thức (XI)

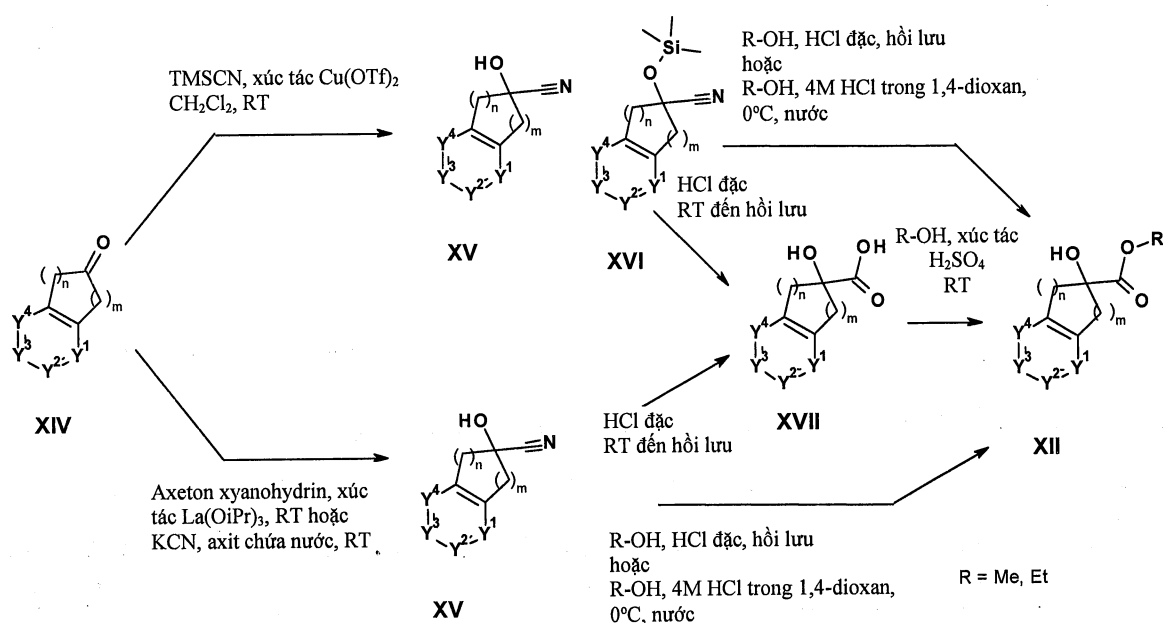
bằng alkyn có công thức (IX) trong dung môi như toluen bằng cách sử dụng chất xúc tác như xyclopentadienylcoban dicacbonyl ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 75°C. Sơ đồ chung 3 dưới đây còn được minh họa bằng các quy trình chung XXII và XXIII.



R = Me, Et

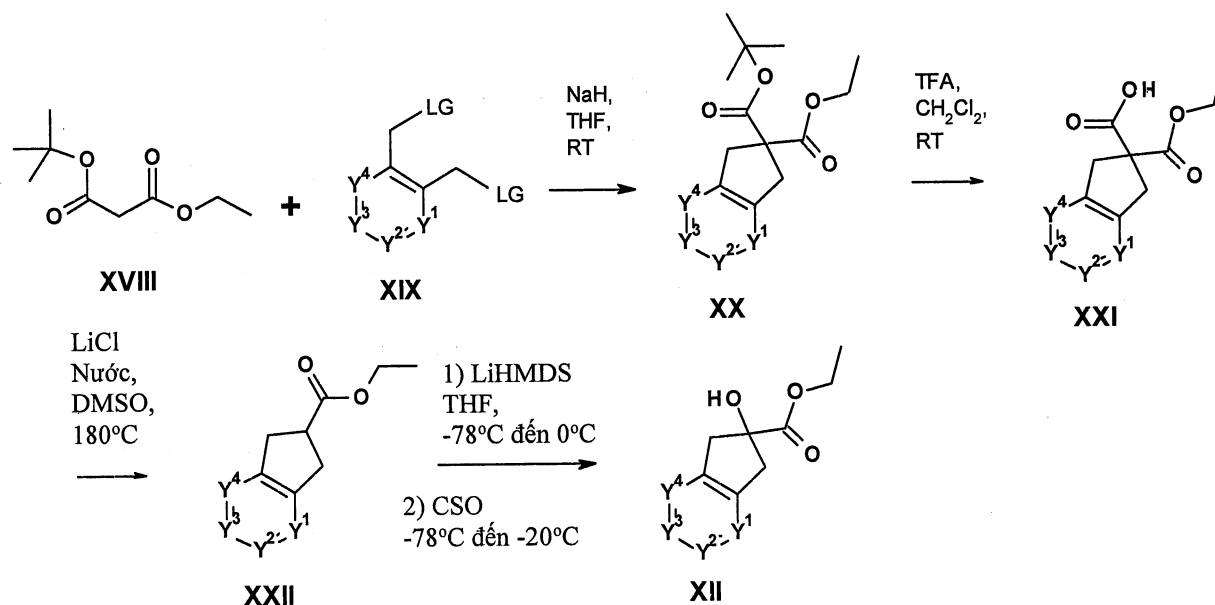
Sơ đồ 4: Sơ đồ chung D

Các hợp chất trung gian 2-amino-oxazol-4-on có công thức (III) có thể được điều chế bằng đóng vòng của alpha-hydroxy este có công thức (XII) với guanidini hydroclorua (XIII) trong rượu như *tert*-butanol sử dụng bazơ như kali *tert*-butoxit và chất làm khô như rây phân tử 4A. Sơ đồ chung 4 dưới đây còn được minh họa bằng quy trình chung XX.



Sơ đồ 5: Sơ đồ chung E

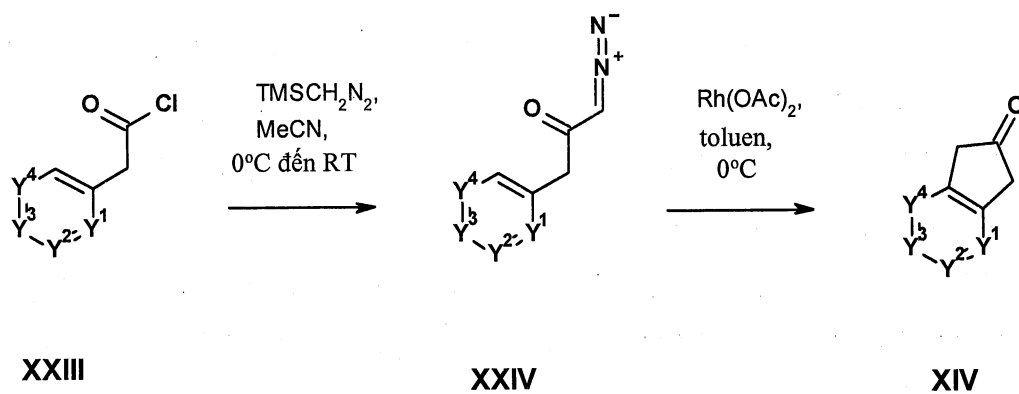
Hợp chất trung gian alpha-hydroxy este có công thức (XII) có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất trung gian xyanohydrin có công thức (XV), (XVI) hoặc hỗn hợp của cả hai chất này, các chất này được điều chế theo các phương pháp và nguyên liệu ban đầu đã được biết rõ trong lĩnh vực, trong các điều kiện chuẩn như khuấy trong hỗn hợp của dung môi như metanol hoặc etanol và axit clohydric đặc. Theo cách khác, các hợp chất trung gian có công thức (XII) có thể thu được bằng cách xử lý hợp chất có công thức (XV), (XVI) hoặc hỗn hợp của cả hai chất này trong điều kiện kiểu Pinner, tiếp theo là xử lý hợp chất trung gian imidat bằng nước. Xyanohydrin có công thức (XV) hoặc (XVI) có thể được điều chế bằng các phương pháp và nguyên liệu ban đầu đã được biết rõ trong lĩnh vực, chẳng hạn bằng cách xử lý keton có công thức (XIV) bằng trimethylsilyl xyanua trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng bằng cách sử dụng chất xúc tác như đồng triflat. Theo cách khác các hợp chất trung gian có công thức (XV) có thể được điều chế bằng cách xử lý keton có công thức (XIV) bằng axeton xyanohydrin trong dung môi như tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng bằng cách sử dụng chất xúc tác như lantan(III)triisopropoxit hoặc bằng hydro xyanua, mà có thể được điều chế tại chỗ từ muối xyanua như kali hoặc natri xyanua và axit như axit clohydric. Các hợp chất trung gian axit alpha-hydroxy có công thức (XVII) có thể được điều chế bằng cách xử lý xyanohydrin có công thức (XV), (XVI) hoặc hỗn hợp của cả hai chất này trong axit như axit clohydric đặc. Hợp chất trung gian alpha-hydroxy este có công thức (XII) có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất trung gian của axit alpha-hydroxy có công thức (XVII) bằng cách este hóa trong rượu như metanol hoặc etanol và lượng chất xúc tác của axit như axit sulfuric đặc. Sơ đồ chung 5 dưới đây còn được minh họa bằng các quy trình chung XV đến XVIII.



LG = Br, Cl, Ms, Ts

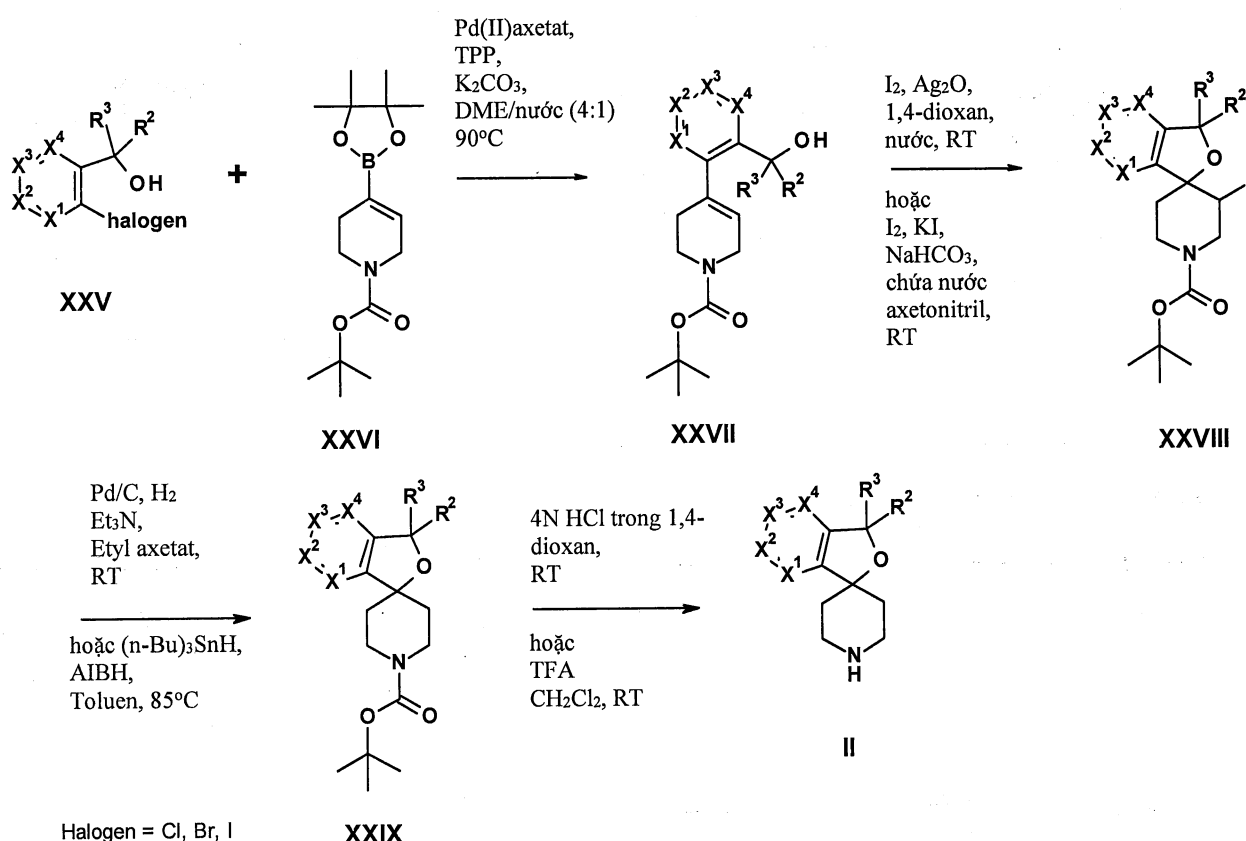
Sơ đồ 6: Sơ đồ chung F

Các hợp chất trung gian di-este của axit malonic có công thức (XX) có thể được điều chế bằng cách alkyl hóa malonic este có bán trên thị trường bằng hợp chất trung gian có công thức (XIX) (trong đó LG là nhóm rời chuyển như halogen hoặc sulfonyl), có bán trên thị trường hoặc được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Hợp chất trung gian mono-este của axit malonic có công thức (XXI) có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ hợp chất trung gian có công thức (XX) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực, như xử lý bằng axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng. Các hợp chất trung gian axit indan-2-carboxylic có công thức (XXII) được điều chế bằng cách loại carboxyl của các hợp chất trung gian có công thức (XXI) trong dung môi như dimetylsulfoxit với sự có mặt của nước và lithi clorua ở 180°C . Hợp chất trung gian alpha-hydroxy este có công thức (XII) có thể thu được bằng cách xử lý hợp chất trung gian có công thức (XXII) bằng bazơ như lithi diisopropylamit hoặc lithi bis(trimetylsilyl)amit trong dung môi như tetrahydrofuran tiếp theo là hydroxyl hóa ở vị trí alpha bằng camphorsulfonyl oxaziridin. Sơ đồ chung 6 dưới đây còn được minh họa thêm bằng các quy trình chung XIII, XIV và XIX.



Sơ đồ 7: Sơ đồ chung G

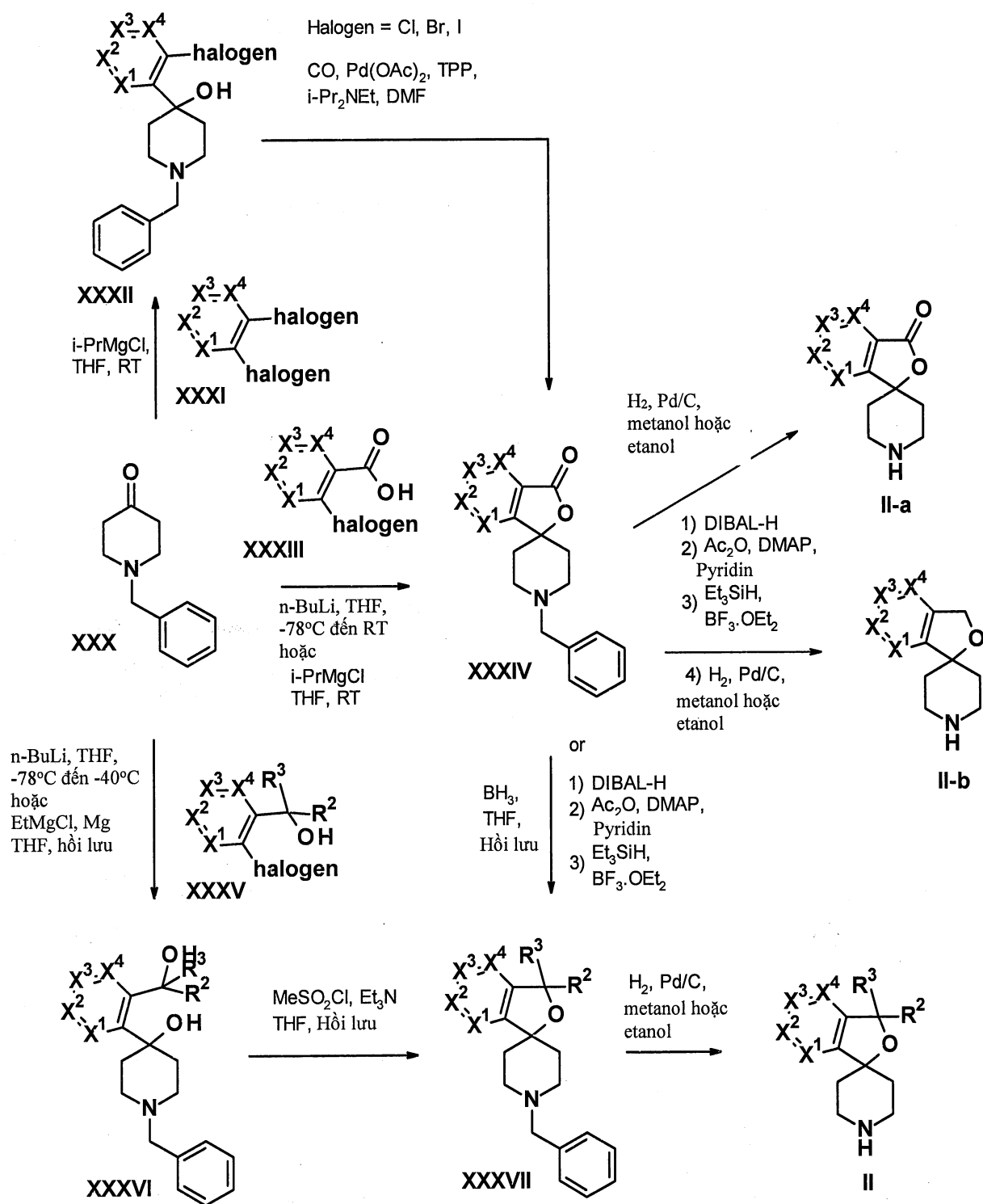
Các hợp chất trung gian indan-2-on có công thức (XIV) có thể thu được bằng đóng vòng nội phân tử có xúc tác rodi của hợp chất trung gian diazo keton có công thức (XXIV), chất này có thể được điều chế bằng cách xử lý clorua axit có công thức (XXIII) bằng trimetylsilyl diazometan trong axetonitril ở 0°C. Sơ đồ chung 7 dưới đây còn được minh họa bằng quy trình chung X.



Sơ đồ 8: Sơ đồ chung H

Các hợp chất trung gian amin có công thức (II) có thể được điều chế như được mô tả trong phần mô tả dưới đây: Phản ứng kết hợp chéo của halogenua thơm có công

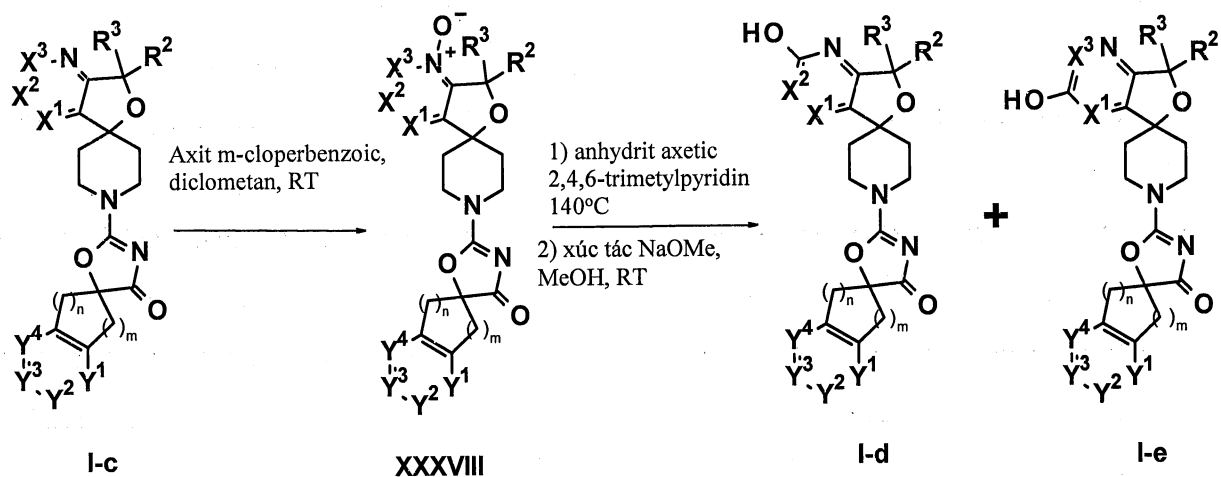
thức (XXV), có bán trên thị trường hoặc được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực, với este của axit boric có công thức (XXVI) với sự có mặt của chất xúc tác paladi, ví dụ được tạo thành tại chỗ từ paladi axetat và triphenylphosphin, và bazơ vô cơ như kali cacbonat tạo ra dẫn xuất tetrahydropyridin có công thức (XXVII). Các hợp chất có công thức (XXVII) có thể được đóng vòng bằng iot và bạc(I) oxit trong hỗn hợp 1,4-dioxan/nước hoặc bằng iot và kali iodua trong hỗn hợp nước/axetonitril để tạo ra spiro iot-piperidin có công thức (XXVIII). Các hợp chất có công thức (XXIX) có thể thu được trong các điều kiện hydro phân, ví dụ bằng cách sử dụng khí hydro với sự có mặt của paladi trên than và bazơ hữu cơ như trietyl amin, hoặc sử dụng tri-*n*-butyl thiếc hydrua và chất môi gốc như azobisisobutyronitril. Loại bảo vệ nhóm N-BOC của các hợp chất có công thức (XXIX) trong các điều kiện axit, ví dụ hydro clorua trong 1,4-dioxan hoặc axit trifloaxetic trong diclometan, tạo ra các hợp chất trung gian amin có công thức (II). Sơ đồ chung 8 sau đây còn được minh họa thêm bằng các quy trình chung từ I đến IV và VIII đến IX.



Sơ đồ 9: Sơ đồ chung I

Các hợp chất trung gian amin có các công thức (II), (II-a) và (II-b) có thể được điều chế như được mô tả trong phần mô tả dưới đây: Lithi hóa kép dẫn xuất của axit 2-bromobenzoic có công thức (XXXIII) thông qua sự loại proton và sự trao đổi brom-lithi bằng chất phản ứng alkylolithi và sau đó bổ sung vào 1-benzylpiperidin-4-on

(XXX) tạo ra dẫn xuất spirolacton có công thức (XXXIV). Các hợp chất có công thức (XXXIV) có thể được khử trực tiếp bằng boran hoặc sử dụng quy trình từng bước bằng cách xử lý liên tiếp bằng diisopropyl nhôm hydrua, anhydrit axetic với sự có mặt của pyridin và 4-(N,N-dimethylamino)-pyridin, và triethylsilan với sự có mặt của bo triflorua để tạo ra các hợp chất có công thức (XXXVII). Việc thế nguyên tử H bằng kim loại kép của dẫn xuất rượu benzylic được thế bằng 2-bromoaryl có công thức (XXXV), có bán trên thị trường hoặc được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực, thông qua việc loại O-proron và trao đổi brom-kim loại bằng magie, hoặc chất phản ứng Grignard hoặc alkylolithi, và sau đó bổ sung vào 1-benzylpiperidin-4-on (XXX) tạo ra dẫn xuất diol có công thức (XXXVI). Đóng vòng các dẫn xuất diol có công thức (XXXVI) bằng metansulfonyl clorua sử dụng bazơ như triethylamin tạo ra dẫn xuất spiro có công thức (XXXVII). Xử lý các hợp chất có công thức (XXXI), có bán trên thị trường hoặc được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực, với isopropyl magie clorua tạo ra chất phản ứng Grignard, chất này được bổ sung vào gốc cacbonyl của 1-benzylpiperidin -4-on (XXX) để tạo ra các hợp chất có công thức (XXXII). Xử lý hợp chất có công thức (XXXII) bằng cacbon monoxit với sự có mặt của chất xúc tác paladi ví dụ được tạo thành tại chỗ từ paladi axetat và triphenylphosphin, và bazơ amin để tạo ra các hợp chất spirolacton có công thức (XXXIV). Các dẫn xuất amin có các công thức (II), (II-a) và (II-b) thu được bằng cách loại N-benzyl hydro phân có xúc tác paladi của các hợp chất lần lượt có các công thức (XXXIV) và (XXXVII). Sơ đồ chung 9 dưới đây còn được minh họa bằng các quy trình chung VI đến VII.



Sơ đồ 10: Sơ đồ chung J

Các hợp chất có công thức (I-d) và (I-e) có thể được điều chế như được mô tả trong phần mô tả dưới đây: Hợp chất trung gian N-oxit có công thức (XXXVIII) có thể thu được bằng cách xử lý hợp chất có công thức (I-c) bằng tác nhân oxy hóa thích hợp như axit m-cloperbenzoic trong dung môi thích hợp như diclometan ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất trung gian N-oxit có công thức (XXXVIII) nhờ vậy có thể được gia nhiệt trong anhydrit axetic dư với sự có mặt của 2,4,6-trimetylpyridin, tiếp theo là xử lý bằng lượng chất xúc tác của natri metoxit trong metanol ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra hỗn hợp của hợp chất có công thức (I-d) và hợp chất có công thức (I-e), có thể được tách ra bằng phương pháp thích hợp như phương pháp sắc ký hoặc kết tinh. Theo cách khác, các tiền chất được axyl hóa ở vị trí O của các hợp chất có công thức (I-d) và (I-e) có thể được tách ra bằng phương pháp thích hợp như phương pháp sắc ký hoặc kết tinh trước khi xử lý bằng natri metoxit trong metanol.

Các muối được dụng tương ứng với axit có thể thu được theo các phương pháp tiêu chuẩn đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ, bằng cách hòa tan hợp chất có công thức I trong dung môi thích hợp, ví như dioxan hoặc THF và bổ sung axit tương ứng với lượng thích hợp. Các sản phẩm thường có thể được tách riêng bằng cách lọc hoặc bằng kỹ thuật sắc ký. Việc chuyển hóa hợp chất có công thức I thành muối được dụng với bazơ có thể được tiến hành bằng cách xử lý hợp chất này bằng bazơ như vậy. Một phương pháp có thể có để tạo ra muối này là, ví dụ, bằng cách bổ sung $1/n$ đương lượng của muối bazơ, ví như $M(OH)_n$, trong đó M = kim loại hoặc cation amoni và n = số lượng anion hydroxit, vào dung dịch chứa hợp chất trong dung môi thích hợp (ví dụ etanol, hỗn hợp etanol-nước, hỗn hợp tetrahydrofuran-nước) và loại bỏ dung môi bằng cách làm bay hơi hoặc làm khô lạnh.

Chừng nào mà việc điều chế chúng không được mô tả trong các ví dụ, hợp chất có công thức I cũng như tất cả các sản phẩm trung gian có thể được điều chế theo các phương pháp tương tự hoặc theo các phương pháp nêu trong bản mô tả. Các nguyên liệu ban đầu có thể mua được trên thị trường, đã biết trong lĩnh vực này hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này hoặc các phương pháp tương tự.

Sẽ hiểu được rằng, hợp chất có công thức chung I theo sáng chế có thể được tạo dẫn xuất ở nhóm chức để thu được các dẫn xuất có khả năng chuyển hóa ngược thành hợp chất ban đầu *in vivo*.

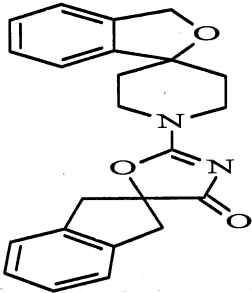
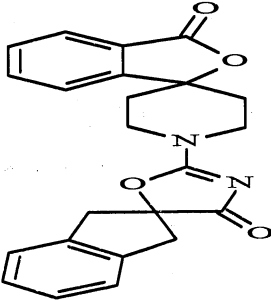
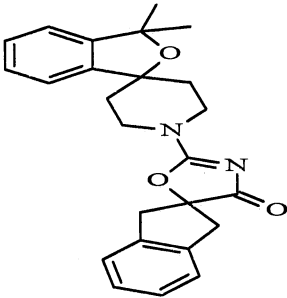
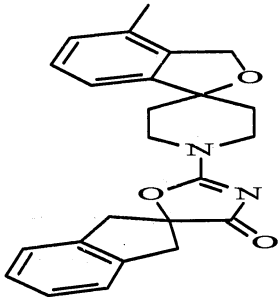
Thử nghiệm được lý

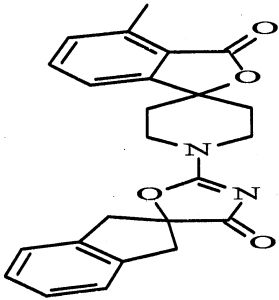
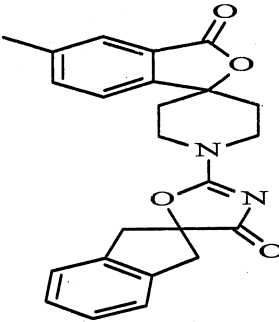
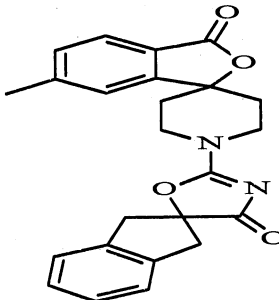
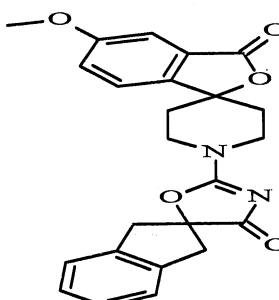
Thụ thể V1a người được tách dòng bằng RT-PCR từ toàn bộ ARN gan người. Trình tự mã hóa được tạo dòng phụ trong vector biểu hiện sau khi giải trình tự để xác nhận độ đồng nhất của trình tự được khuếch đại. Để chứng minh ái lực của hợp chất theo sáng chế với thụ thể V1a người, các thử nghiệm gắn kết được tiến hành. Các màng tế bào được tạo ra từ tế bào HEK293 được chuyển nhiễm nhanh bằng vector biểu hiện và sinh trưởng trong thiết bị lên men 20 lít theo phương pháp chuẩn sau.

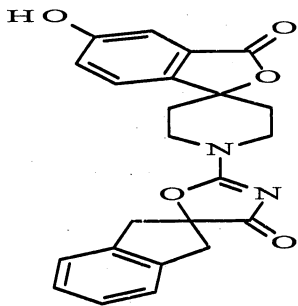
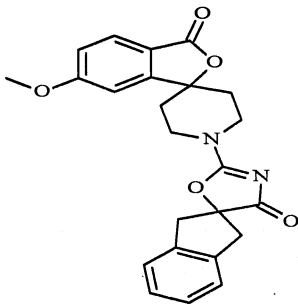
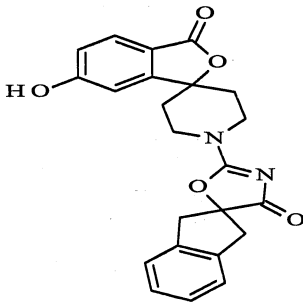
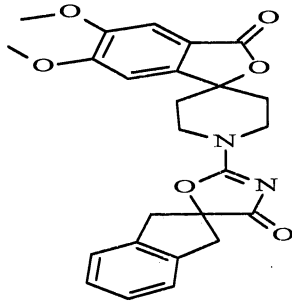
50g tế bào được tái tạo huyền phù trong 30ml dung dịch đệm phân giải lạnh như đá vừa mới được điều chế (HEPES 50mM, EDTA 1mM, $MgCl_2$ 10mM được điều chỉnh đến độ pH= 7,4 + hỗn hợp hoàn toàn của chất ức chế proteaza (Roche Diagnostics)). Đồng nhất bằng polytron trong 1 phút và được nghiền bằng sóng âm trên đá 2 lần trong 2 phút ở cường độ 80% (Vibracell sonicator). Chế phẩm được ly tâm trong 20 phút ở tốc độ 5000 m/s^2 (500g) ở nhiệt độ 4°C , loại bỏ hạt và phần dịch nổi trên bề mặt được ly tâm trong 1 giờ ở tốc độ 430000 m/s^2 ở nhiệt độ 4°C (19000 vòng/phút). Hạt được tái tạo huyền phù trong 12,5ml dung dịch đệm phân giải + 12,5ml sucroza 20% và được đồng nhất hóa bằng cách sử dụng polytron trong 1 đến 2 phút. Nồng độ protein được xác định bằng phương pháp Bradford và các phân phân ước được bảo quản ở nhiệt độ -80°C cho đến khi sử dụng. Đối với các thử nghiệm gắn kết, 60mg hạt ytri silicat SPA (Amersham) được trộn với phân phân ước của màng trong dung dịch đệm gắn kết (Tris 50mM, NaCl 120mM, KCl 5mM, $CaCl_2$ 2mM, $MgCl_2$ 10mM) trong 15 phút đồng thời trộn. Sau đó, 50 μl hỗn hợp hạt/màng được bổ sung vào từng lỗ của đĩa có 96 lỗ, sau đó vào 50 μl 3H-Vasopressin 4nM (American Radiolabeled Chemicals) được bổ sung vào. Đối với phép đo gắn kết tổng thể, 100 μl dung dịch đệm gắn kết được bổ sung vào các lỗ tương ứng, đối với gắn kết không đặc hiệu bằng 100 μl vasopressin lạnh 8,4mM và đối với việc thử nghiệm hợp chất bằng 100 μl phân pha loãng theo dãy của từng hợp chất trong DMSO 2%. Đĩa này được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, ly tâm trong 1 phút ở tốc độ 10000 m/s^2 (1000g) và đếm trên thiết bị Packard Top-Count. Số lượng gắn kết không đặc hiệu được trừ từ

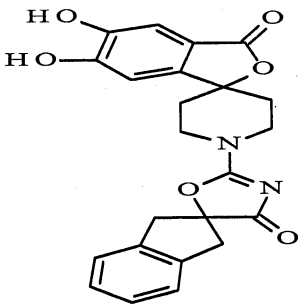
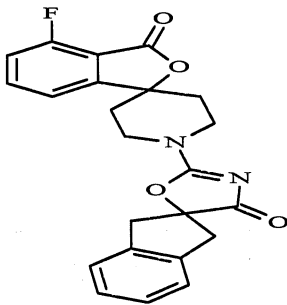
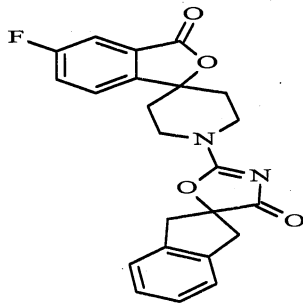
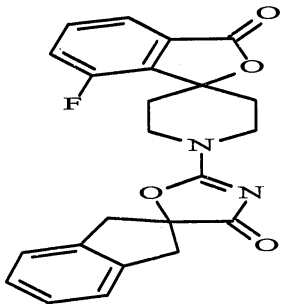
mỗi lỗ và số liệu được chuẩn hóa thành gắn kết đặc hiệu tối đa thiết lập bằng 100%. Để tính IC₅₀, đường cong được khớp bằng cách sử dụng mô hình hồi quy không tuyến tính (XLfit) và K_i được tính bằng cách sử dụng đẳng thức Cheng-Prusoff.

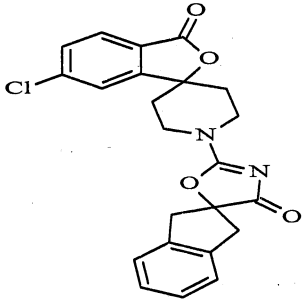
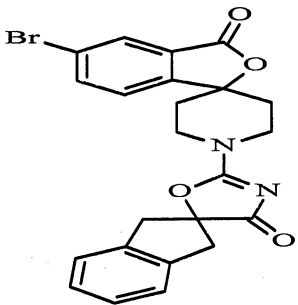
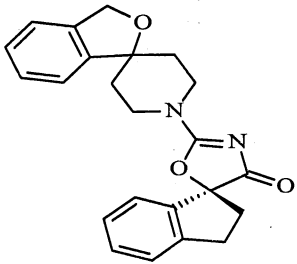
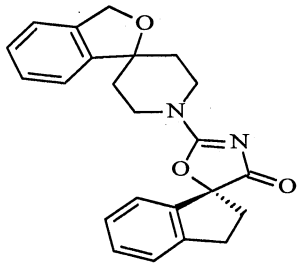
Số liệu tiêu biểu sau cho thấy hoạt tính đối kháng kháng thụ thể V1a người của hợp chất theo sáng chế:

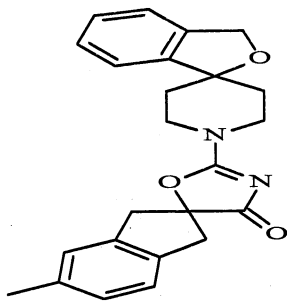
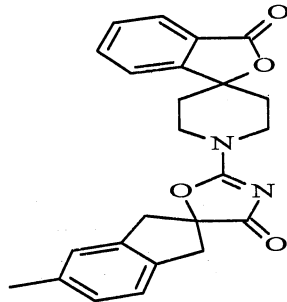
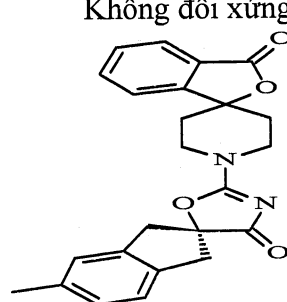
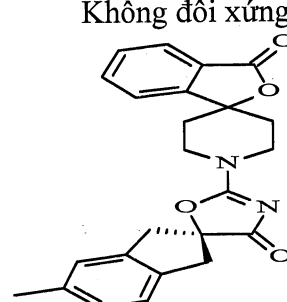
Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất	pK _i hV _{1a}
1		2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	9,5
2		1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	9,0
3		2'-(3,3-dimethyl-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	9,3
4		2'-(4-methyl-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	8,2

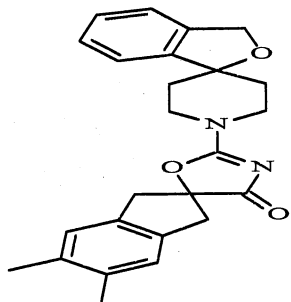
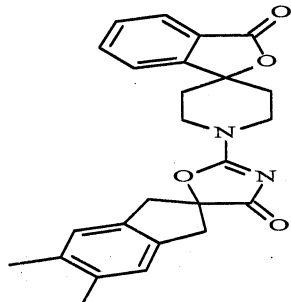
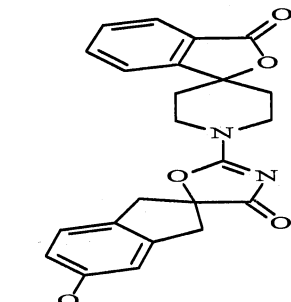
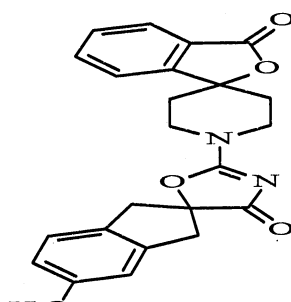
Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất	pK _i hV _{1a}
5		4-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	8,0
6		5-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	8,8
7		6-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	8,8
8		5-metoxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	8,5

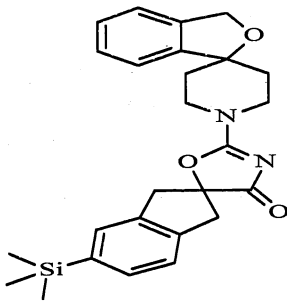
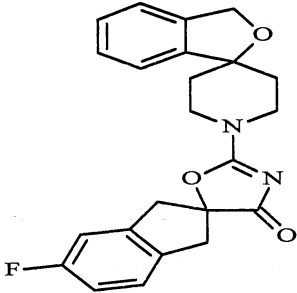
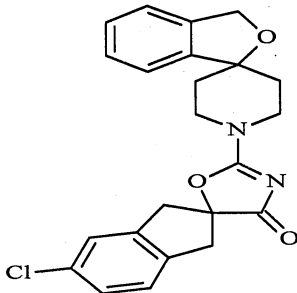
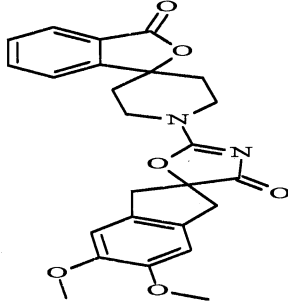
Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất	pK _i hV _{1a}
9		5-hydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	9,7
10		6-methoxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	8,6
11		6-hydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	9,1
12		5,6-dimethoxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	7,5

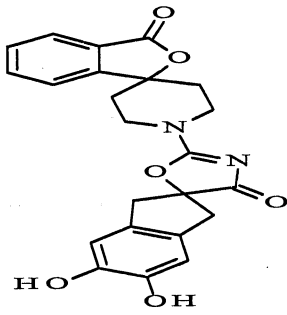
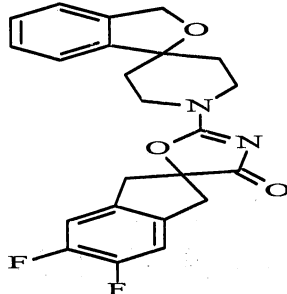
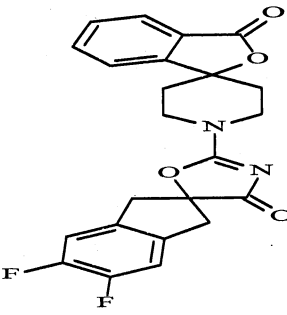
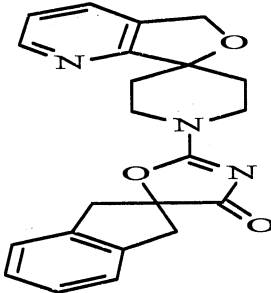
Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất	pK _i hV _{1a}
13		5,6-dihydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	8,2
14		4-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	8,5
15		5-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	8,9
16		7-fluoro-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	8,7

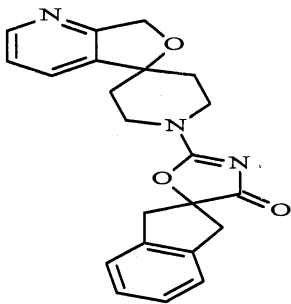
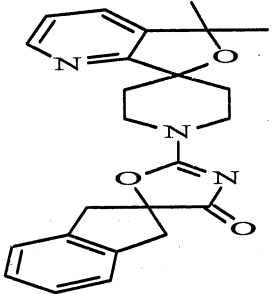
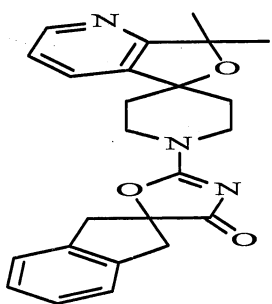
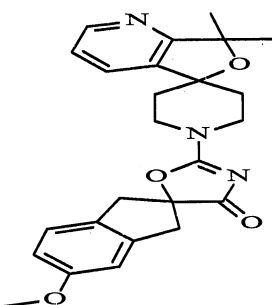
Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất	pK _i hV _{1a}
17		6-clo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	8,6
18		5-bromo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	8,4
19	Không đối xứng 	(-)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-2,3-dihydro-4'H-spiro[inden-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	7,6
20	Không đối xứng 	(+)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-2,3-dihydro-4'H-spiro[inden-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	6,6

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất	pK _i hV _{1a}
21		5-metyl-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	9,1
22		1'-(5-metyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	8,9
23	Không đối xứng 	(+)-1'-[5-metyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	7,3
24	Không đối xứng 	(-)-1'-[5-metyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	8,6

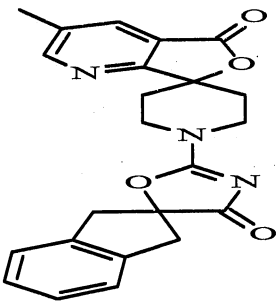
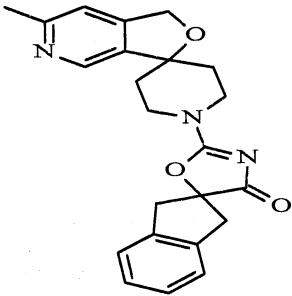
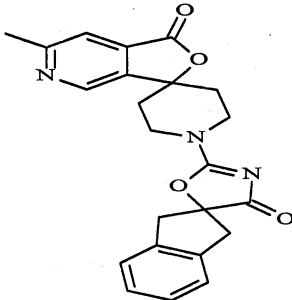
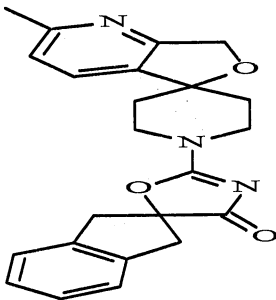
Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất	pK _i hV _{1a}
25		5,6-dimetyl-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	7,1
26		1'-(5,6-dimetyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	6,4
27		1'-(5-metoxi-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	7,7
28		1'-(5-hydroxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	8,4

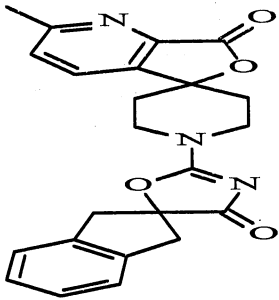
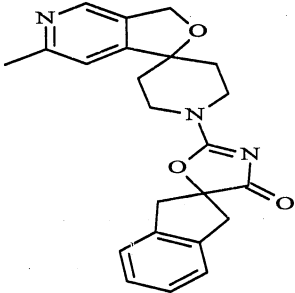
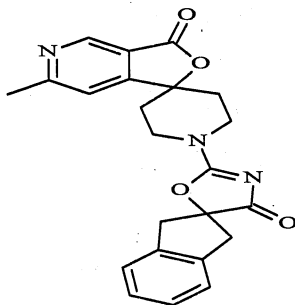
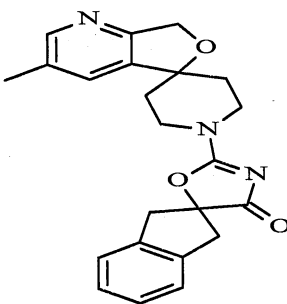
Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất	pK _i hV _{1a}
29		2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5-(trimethylsilyl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	6,2
30		5-flo-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	9,0
31		5-clo-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	9,0
32		1'-(5,6-dimethoxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	6,4

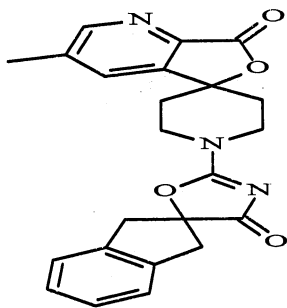
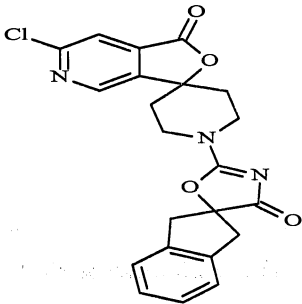
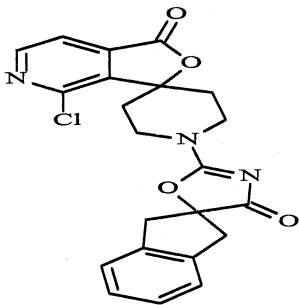
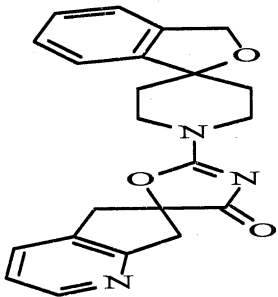
Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất	pK _i hV _{1a}
33		1'-(5,6-dihydroxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	6,7
34		5,6-diflo-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	9,4
35		1'-(5,6-diflo-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	8,9
36		2'-(1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	8,6

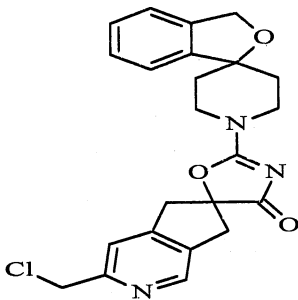
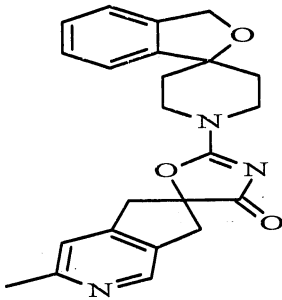
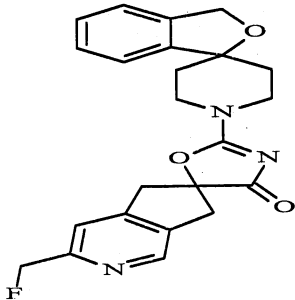
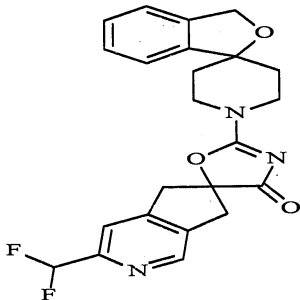
Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất	pK _i hV _{1a}
37		2'-(1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	8,0
38		2'-(5,5-dimethyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	9,2
39		2'-(7,7-dimethyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	9,1
40		2'-(7,7-dimethyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-5-methoxy-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	8,3

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất	pK _i hV _{1a}
41		2'-(7,7-dimethyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-5-hydroxy-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	8,9
42		2'-(2-methyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	9,1
43		2-methyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-5-on	8,3
44		2'-(3-methyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	8,7

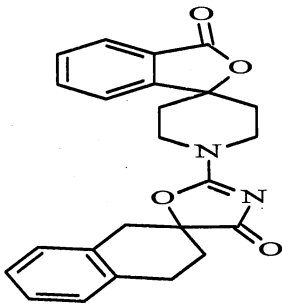
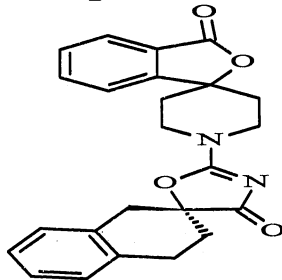
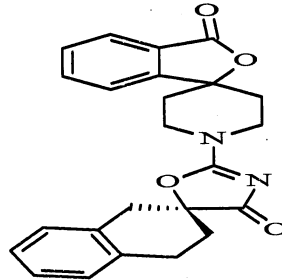
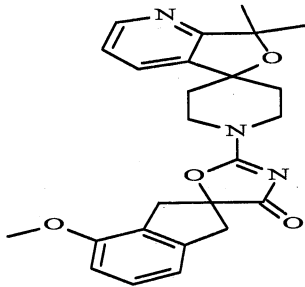
Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất	pK _i hV _{1a}
45		3-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-5-on	7,6
46		2'-(6-metyl-1H,1'H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	8,5
47		6-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on	7,8
48		2'-(2-metyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	7,9

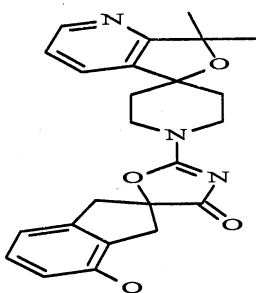
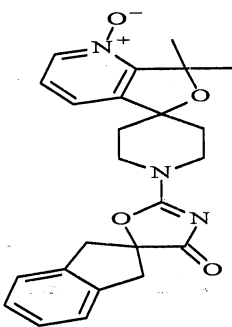
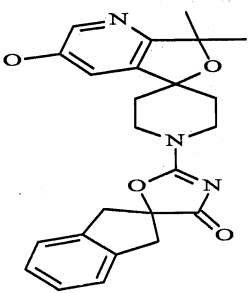
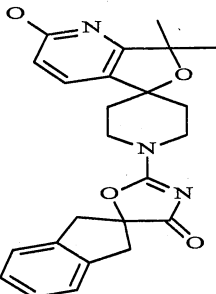
Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất	pK _i hV _{1a}
49		2-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-7-on	7,0
50		2'-(6-metyl-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	8,0
51		6-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-1,4'-piperidin]-3-on	7,9
52		2'-(3-metyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	8,3

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất	pK _i hV _{1a}
53		3-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-7-on	7,4
54		6-clo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on	7,4
55		4-clo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on	6,5
56		2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[b]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	8,2

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất	pK _i hV _{1a}
57		3-(clometyl)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[5.5]undec-10-ene-2-one	6,3
58		3-metyl-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[5.5]undec-10-ene-2-one	7,7
59		3-(flometyl)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[5.5]undec-10-ene-2-one	7,6
60		3-(diflometyl)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[5.5]undec-10-ene-2-one	7,7

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất	pK _i hV _{1a}
61		2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-3-(triflometyl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	8,5
62		2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-3,4-dihydro-2H,4'H-spiro[naphtalen-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	7,3
63		1'-(4'-oxo-3,4-dihydro-2H,4'H-spiro[naphtalen-1,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	6,7
64		2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	9,0

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất	pK _i hV _{1a}
65		1'-(4'-oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on	8,8
66	Không đối xứng 	1'-(4'-oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on chất đồng phân đối ảnh A	9,1
67	Không đối xứng 	1'-(4'-oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on chất đồng phân đối ảnh B	8,4
68		2'-(7,7-dimethyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-4-methoxy-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	8,1

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất	pK _i hV _{1a}
69		2'-(7,7-dimethyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-4-hydroxy-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	9,3
70		2'-(7,7-dimethyl-1-oxido-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	7,3
71		2'-(3-hydroxy-7,7-dimethyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	10,2
72		2'-(2-hydroxy-7,7-dimethyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on	8,5

Bảng 1: Giá trị pK_i của các ví dụ được chọn

Dược phẩm

Hợp chất có công thức I và các muối được dụng có thể được sử dụng làm chất có tác dụng điều trị bệnh, ví dụ, dưới dạng dược phẩm. Dược phẩm này có thể được dùng qua đường miệng, ví dụ, dưới dạng viên nén, viên nén được bao, viên bao đường, viên

nang gelatin cứng và mềm, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù. Tuy nhiên, việc dùng cũng có thể tác động theo đường ruột, ví dụ, dưới dạng thuốc đạn, hoặc ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, dưới dạng dung dịch tiêm.

Hợp chất có công thức I và các muối được dụng của nó có thể có thể được xử lý bằng các chất mang trợ về mặt dược lý, vô cơ hoặc hữu cơ để sản xuất dược phẩm. Lactosa, tinh bột ngô hoặc các dẫn xuất của nó, đá talc, axit stearic hoặc các muối của nó và dạng tương tự có thể được sử dụng, ví dụ, làm chất mang như vậy cho viên nén, viên nén được bao, viên bao đường và viên nang gelatin cứng. Các chất mang thích hợp cho viên nang gelatin mềm là, ví dụ, dầu thực vật, sáp, chất béo, rượu polyhydric bán rắn và lỏng và dạng tương tự. Tuy nhiên, phụ thuộc vào bản chất của hoạt chất, thường không yêu cầu phải có chất mang trong trường hợp viên nang gelatin mềm. Các chất mang thích hợp để sản xuất dung dịch và sirô là, ví dụ, nước, rượu polyhydric, glyxerol, dầu thực vật và dạng tương tự. Các chất mang thích hợp cho thuốc đạn là, ví dụ, dầu tự nhiên hoặc dầu được làm rắn, sáp, chất béo, rượu polyhydric bán lỏng hoặc lỏng và chất tương tự.

Hơn nữa, dược phẩm này có thể chứa chất bổ trợ được dụng như chất bảo quản, chất hòa tan, chất làm ổn định, chất thấm ướt, chất nhũ hóa, chất làm ngọt, chất tạo màu, chất tạo hương vị, muối để làm thay đổi áp suất thẩm thấu, dung dịch đệm, chất giấu vị hoặc chất chống oxy hóa. Chúng cũng có thể chứa chất hữu hiệu để điều trị bệnh khác nữa.

Sáng chế cũng đề cập đến thuốc chứa hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó và chất mang trợ để điều trị bệnh, như là quy trình sản xuất chúng, bao gồm bước mang một hoặc nhiều hợp chất có công thức I và/hoặc muối được dụng của nó và, nếu muốn, một hoặc nhiều chất có giá trị để điều trị bệnh khác vào dạng dùng thảo dược cùng với một hoặc nhiều chất mang trợ để điều trị bệnh.

Liều lượng có thể thay đổi trong phạm vi giới hạn rộng và tất nhiên là phải được điều chỉnh theo các yêu cầu riêng rẽ trong từng trường hợp cụ thể. Trong trường hợp dùng qua đường miệng, liều lượng hợp chất có công thức chung I cho người lớn có thể thay đổi trong khoảng từ 0,01mg đến 1000mg trong một ngày hoặc muối được dụng của nó với lượng tương ứng. Liều lượng hằng ngày có thể được dùng dưới dạng liều

duy nhất hoặc dưới dạng liều chia nhỏ và, ngoài ra, cũng có thể vượt quá giới hạn trên khi được chỉ định.

Các ví dụ sau minh họa sáng chế mà không làm giới hạn phạm vi của sáng chế, nhưng chỉ nhằm làm ví dụ tiêu biểu cho sáng chế. Dược phẩm thường chứa hợp chất có công thức I với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 500mg, cụ thể là từ 1 đến 100mg. Các ví dụ về dược phẩm theo sáng chế là:

Ví dụ A

Dược phẩm dạng viên nén sau được sản xuất theo cách thông thường:

Thành phần	mg/viên nén			
	5	25	100	500
Hợp chất có công thức I	5	25	100	500
DTG Lactosa khan	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Xenluloza vi tinh thể	30	30	30	450
Magie Stearat	1	1	1	1
Tổng cộng	167	167	167	831

Bảng 2: Dược phẩm dạng viên nén có thể

Quy trình sản xuất

1. Trộn các thành phần 1, 2, 3 và 4 và tạo hạt với nước tinh khiết.
2. Làm khô các hạt này ở nhiệt độ 50°C.
3. Cho các hạt đi qua thiết bị nghiền thích hợp.
4. Bổ sung thành phần 5 và trộn trong ba phút; nén trên thiết bị nén thích hợp.

Ví dụ B-1

Dược phẩm dạng viên nang sau được sản xuất:

Thành phần	mg/viên nang			
	5	25	100	500
Hợp chất có công thức I	5	25	100	500
Lactoza chứa nước	159	123	148	-
Tinh bột ngô	25	35	40	70
Đá Talc	10	15	10	25
Magie Stearat	1	2	2	5
Tổng cộng	200	200	300	600

Bảng 3: Dược phẩm thành phần dạng viên nang có thể có

Quy trình sản xuất

1. Trộn các thành phần 1, 2 và 3 trong thiết bị trộn thích hợp trong 30 phút.
2. Bổ sung thành phần 4 và 5 và trộn trong 3 phút.
3. Làm đầy vào viên nang thích hợp.

Hợp chất có công thức I, lactoza và tinh bột ngô trước tiên được trộn trong thiết bị trộn và sau đó trong máy nghiền. Hỗn hợp được cho trở lại thiết bị trộn; đá talc được bổ sung vào đó và trộn kỹ. Hỗn hợp này được làm đầy bằng máy vào viên nang thích hợp, ví dụ, viên nang gelatin cứng.

Ví dụ B-2

Dược phẩm dạng viên nang gelatin mềm sau được sản xuất:

Thành phần	mg/viên nang
Hợp chất có công thức I	5
Sáp màu vàng	8
Dầu đậu nành được hydro hóa	8

Dầu thực vật được hydro hóa một phần	34
Dầu đậu nành	110
Tổng cộng	165

Bảng 4: Dược phẩm chứa thành phần dạng viên nang gelatin mềm có thể có

Thành phần	mg/viên nang
Gelatin	75
Glyxerol 85%	32
Karion 83	8 (chất khô)
Titan dioxit	0,4
Sắt oxit màu vàng	1,1
Tổng cộng	116,5

Bảng 5: Dược phẩm dạng viên nang gelatin mềm có thể có

Quy trình sản xuất

Hợp chất có công thức I được hòa tan trong môi trường nóng chảy của các thành phần khác và hỗn hợp được làm đầy vào viên nang gelatin mềm có kích cỡ thích hợp. Viên nang gelatin mềm đã làm đầy được xử lý theo các quy trình thông thường.

Ví dụ C

Dược phẩm dạng thuốc đạn sau được sản xuất:

Thành phần	mg/thuốc đạn
Hợp chất có công thức I	15
Khối thuốc đạn	1285

Tổng cộng	1300
-----------	------

Bảng 6: Dược phẩm dạng thuốc đạn có thể có

Quy trình sản xuất

Khối thuốc đạn được làm nóng chảy trong bình làm bằng thủy tinh hoặc thép, được trộn kỹ và làm nguội đến nhiệt độ 45°C. Sau đó, hợp chất có công thức I đã được tạo bột mịn được bổ sung vào đó và được khuấy cho đến khi nó được phân tán hoàn toàn. Hỗn hợp được rót vào khuôn thuốc đạn có kích cỡ thích hợp, để nguội; sau đó thuốc đạn này được loại bỏ khỏi khuôn và được đóng gói riêng rẽ trong giấy sáp hoặc phôi kim loại.

Ví dụ D

Dung dịch tiêm của dược phẩm sau được sản xuất:

Thành phần	mg/dung dịch tiêm.
Hợp chất có công thức I	3
Polyetylen Glycol 400	150
axit axetic	Bổ sung vừa đủ, pH 5,0
Nước dùng cho dung dịch tiêm	Điều chỉnh đến 1,0ml

Bảng 7: Dược phẩm dạng dung dịch tiêm có thể chứa các thành phần

Quy trình sản xuất

Hợp chất có công thức I được hòa tan trong hỗn hợp của Polyetylen Glycol 400 và nước dùng để tiêm (phần). Độ pH được điều chỉnh đến 5,0 bằng axit axetic. Thể tích được điều chỉnh đến 1,0ml bằng cách bổ sung nước với lượng dư. Dung dịch được lọc, làm đầy vào các ống bằng cách sử dụng phần dư thích hợp và được vô trùng.

Ví dụ E

Dược phẩm dạng gói nhỏ sau được sản xuất:

Thành phần	mg/gói nhỏ
Hợp chất có công thức I	50
Lactoza, bột mịn	1015
Xenluloza vi tinh thể (AVICEL PH 102)	1400
Natri carboxymetyl xenluloza	14
Polyvinylpyrrolidon K 30	10
Magie stearat	10
Chất phụ gia tạo hương vị	1
Tổng cộng	2500

Bảng 8: Dược phẩm dạng gói nhỏ có thể chứa thành phần

Quy trình sản xuất

Hợp chất có công thức I được trộn với lactoza, xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza và được tạo hạt với hỗn hợp của polyvinylpyrrolidon trong nước. Hạt này được trộn với magie stearat và chất phụ gia tạo hương vị và được làm đầy vào gói nhỏ.

Danh mục bảng dưới đây là các chữ viết tắt được sử dụng trong tài liệu sáng chế.

AIBN	azobisisobutyronitril
nước muối	dung dịch natri clorua bão hòa trong nước
CH ₂ Cl ₂	diclometan
Cp	xyclopentadienyl, C ₅ H ₅ ⁻
cod	xyclooctadien
CSO	(10-camphorsulfonyl)oxaziridin

Cu(OTf) ₂	đồng(II) triflometansulfonat
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DIBAL-H	diisobutyl nhôm hydrua
DMAP	4-(N,N-dimetylamino)-pyridin
DME	1,2-dimetoxyetan
DMSO	dimetylsulfoxit
Et ₃ N	trietylamin
LDA	lithi diisopropylamit
LiHMDS	lithi bis(trimetylsilyl)amit
MeOH	metanol
MS 4A	rây phân tử 4Angstrom
NaOH	natri hydroxit
<i>n</i> -BuOH	<i>n</i> -butanol
RT	nhiệt độ trong phòng
<i>t</i> -BuOK, KO ^t Bu	kali <i>tert</i> -butanolat
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TMSCN	trimetylsilyl xyanua
TPP	triphenylphosphin

Bảng 9: Danh mục các chữ viết tắt

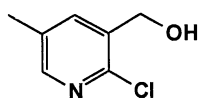
Phân thử nghiệm

Các ví dụ sau được đề xuất để minh họa sáng chế. Chúng không nên được coi là làm giới hạn phạm vi của sáng chế, mà chỉ làm ví dụ tiêu biểu của nó.

Các hợp chất trung gian pyridin có công thức (XXV)

Hợp chất trung gian pyridin 1

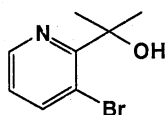
(2-Clo-5-metylpyridin-3-yl)metanol



Bổ sung ethyl cloformat (0,98 g, 0,87 ml, 9,1 mmol) vào dung dịch của axit 2-clo-5-metylnicotinic (1,5 g, 8,6 mmol) và triethylamin (0,92 g, 1,3 ml, 9,1 mmol) trong tetrahydrofuran (24 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Bể đá được tháo ra sau 5 phút và việc khuấy được tiếp tục trong 1 giờ. Các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và được rửa bằng tetrahydrofuran. Phần dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra anhydrit hỗn hợp thô. Bổ sung anhydrit hỗn hợp thu được từ trên vào dung dịch của lithi nhôm hydrua (0,34 g, 9,1 mmol) trong tetrahydrofuran (18 ml) dưới dạng dung dịch trong tetrahydrofuran (9 ml) ở -78°C trong khoảng 20 phút. Việc khuấy được tiếp tục trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước (0,34 ml), dung dịch natri hydroxit chứa nước 2 M (0,34 ml) và nước một lần nữa (1,02 ml) ở -70°C. Bể đá khô/axeton được tháo bỏ và việc khuấy được tiếp tục trong 1 giờ. Chất kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc và được rửa bằng tetrahydrofuran. Phần dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,1 g, 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS m/e: 158 [(M+H)⁺].

Hợp chất trung gian pyridin 2

2-(3-Bromopyridin-2-yl)propan-2-ol

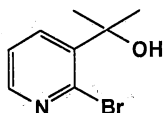


Bổ sung từng giọt methyl magie clorua, 3 M trong tetrahydrofuran (16 ml, 49 mmol) vào dung dịch của methyl 3-bromopicolinat (5,0 g, 23 mmol) trong tetrahydrofuran (116 ml) trong khoảng 15 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến

5°C. Bể đá được tháo ra sau 30 phút và việc khuấy được tiếp tục trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch hydro clorua chứa nước 2 M (23 ml, 46 mmol) và được khuấy trong 5 phút. Dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được phân bố giữa *tert*-butyl metyl ete (100 ml) và dung dịch amoni clorua bão hòa (100 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng hai phần 100ml của *tert*-butyl metyl ete. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 50ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Sắc ký nhanh bằng *n*-heptan/etyl axetat làm chất rửa giải tạo ra hợp chất ở đề mục (4,2 g, 76%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt có độ tinh khiết bằng 90% theo NMR. MS m/e: 216, 218 [(M+H)⁺].

Hợp chất trung gian pyridin 3

2-(2-Bromopyridin-3-yl)propan-2-ol



Bổ sung isopropyl magie clorua, 2 M trong tetrahydrofuran (15 ml, 30 mmol) vào dung dịch của 2,3-dibromopyridin (5,5 g, 23 mmol) trong tetrahydrofuran (77 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 45 phút. Axeton (2,7 g, 3,4 ml, 46 mmol) được bổ sung nhanh ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ và được dập tắt bằng dung dịch hydro clorua chứa nước 2 M (15 ml). Dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được phân bố giữa etyl axetat (100 ml) và nước (100 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng một phần 100ml của etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 50ml của dung dịch amoni clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Sắc ký nhanh bằng *n*-heptan/etyl axetat tạo ra hợp chất ở đề mục (2,4 g, 48%) dưới dạng dầu nhớt màu nâu nhạt. MS m/e: 216, 218 [(M+H)⁺].

Hợp chất trung gian *tert*-butyl 4-aryl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat có công thức (XXVII)

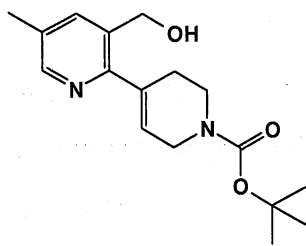
Quy trình chung I: Phản ứng kết hợp Suzuki

Bổ sung paladi(II)axetat (0,05 đương lượng) và triphenylphosphin (0,1 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất dị vòng thơm có công thức (XXV), *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

(1,1-1,5 đương lượng) và kali cacbonat (3 đương lượng) trong 1,2-dimetoxyetan/nước (0,2 M, 4:1). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 90°C và được khuấy trong khoảng thời gian từ 6 đến 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung môi hữu cơ như ethyl axetat hoặc *tert*-butyl methyl ete và nước. Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng một hoặc hai phần dung môi hữu cơ. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đến khô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra *tert*-butyl 4-aryl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat có công thức (XXVII).

tert-Butyl 4-aryl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat 1

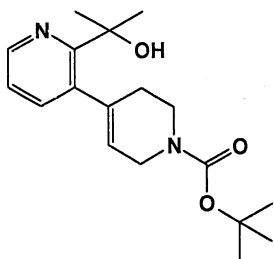
tert-Butyl 4-(3-(hydroxymethyl)-5-methylpyridin-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu nhớt màu vàng nhạt với hiệu suất 89% theo quy trình chung XXVII từ (2-clo-5-methylpyridin-3-yl)metanol và *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat. MS m/e: 305 [(M+H)⁺].

tert-Butyl 4-aryl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat 2

tert-Butyl 4-(2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

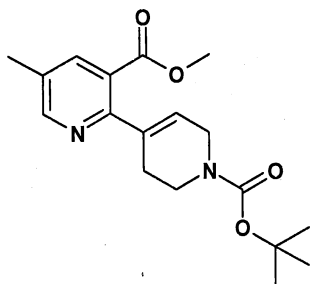


Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu nhớt không màu với hiệu suất 35% theo quy trình chung I từ 2-(3-bromopyridin-2-yl)propan-2-ol và *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-

tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat. MS m/e: 319 [(M+H)⁺].

tert-Butyl 4-aryl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat 3

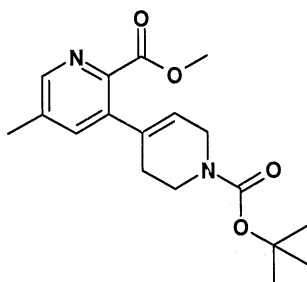
Metyl 2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-5-metyl nicotinat



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu nhớt màu nâu nhạt với hiệu suất 78% theo quy trình chung I từ methyl 2-clo-5-metylnicotinat và *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat. MS m/e: 333 [(M+H)⁺].

tert-Butyl 4-aryl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat 4

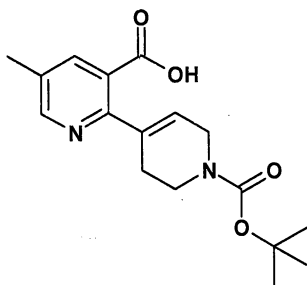
Metyl 3-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-5-metyl picolinat



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng hiệu suất 74% theo quy trình chung I từ methyl 3-bromo-5-methylpicolinat và *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat. MS m/e: 333 [(M+H)⁺].

tert-Butyl 4-aryl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat 5

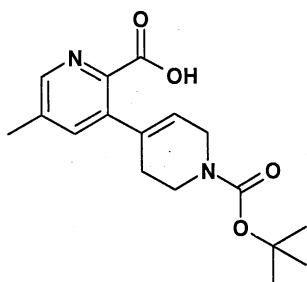
Axit 2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-5-metylnicotinic



Hỗn hợp của methyl 2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-5-methylpyridinat (2,5 g, 7,5 mmol) trong 1,4-dioxan (38 ml) và dung dịch natri hydroxit chứa nước 2 M (38 ml, 75 mmol) được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat (125ml) và nước (10 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được axit hóa bằng cách bổ sung dung dịch axit clohydric chứa nước 2 M (38 ml, 75 mmol) và được chiết bằng năm phần 125ml của etyl axetat. Các lớp etyl axetat được kết hợp từ việc chiết axit được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền mịn trong *n*-heptan (50 ml) và etyl axetat (5 ml). Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng *n*-heptan và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,5 g, 64%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS *m/e*: 319 [(M+H)⁺].

tert-Butyl 4-aryl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat 6

Axit 3-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-5-methylpicolinic

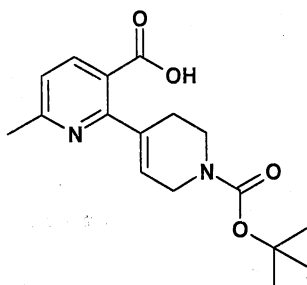


Dung dịch của methyl 3-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-5-methylpicolinat (1,0 g, 3,1 mmol) trong 1,4-dioxan (15 ml) và dung dịch natri hydroxit chứa nước 2 M (15 ml, 31 mmol) được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa isopropyl axetat (50 ml) và nước (30 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được axit hóa bằng cách bổ sung dung dịch axit clohydric chứa nước 2 M (15 ml, 31 mmol) và được chiết bằng năm phần 75-ml

của etyl axetat. Các lớp etyl axetat được kết hợp từ việc chiết axit được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền mịn trong *n*-heptan (20 ml) và etyl axetat (2 ml). Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng *n*-heptan và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,0 g, định lượng) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS *m/e*: 319 [(M+H)⁺].

tert-Butyl 4-aryl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat 7

Axit 2-(1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-6-metylnicotinic



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng bột màu trắng hiệu suất 30% theo quy trình chung I từ axit 2-clo-6-metylnicotinic và *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat. MS *m/e*: 319 [(M+H)⁺].

Các hợp chất trung gian iot-spiropiperidin có công thức (XXVIII)

Quy trình chung II: Đóng vòng bằng iot và bạc(I)oxit

Bổ sung iot (1,5 đương lượng) vào dung dịch của *tert*-butyl 4-aryl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat có công thức (XXVII) trong 1,4-dioxan /nước (0,05-0,1 M, 7:1) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Bổ sung bạc(I)oxit (1,5 đương lượng) thành các phần nhỏ tiếp theo là khuấy trong khoảng thời gian từ 2 đến 16 giờ. Các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và được rửa bằng dung môi như tetrahydrofuran, dioxan hoặc etyl axetat. Phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được phân bố giữa dung môi hữu cơ như etyl axetat hoặc *tert*-butyl methyl ete và bazơ vô cơ chứa nước như dung dịch natri cacbonat chứa nước 1 M. Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng một hoặc hai phần dung môi hữu cơ. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần nước muối (chứa 5-10 thể tích-% natri bisulfit chứa nước 40%) được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc

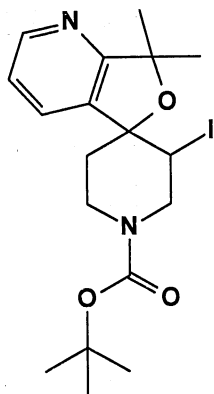
và được cô đến khô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra iot-spiropiperidin có công thức (XXVIII).

Quy trình chung III: Đóng vòng bằng iot và kali iodua

Bổ sung iot (1,5 đương lượng) và sau đó là dung dịch kali iodua chứa nước 1M vào dung dịch của *tert*-butyl 4-aryl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat có công thức (XXVII) trong axetonitril (0,3 M) và dung dịch natri bicacbonat chứa nước 1 M (0,1 M) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian từ 2 đến 24 giờ và sau đó được chiết bằng ba phần của dung môi hữu cơ như ethyl axetat hoặc *tert*-butyl methyl ete. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần nước muối (chứa 5-10 thể tích-% natri bisulfit chứa nước 40%) được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đến khô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra iot-spiropiperidin có công thức (XXVIII).

Hợp chất trung gian iot-spiropiperidin 1

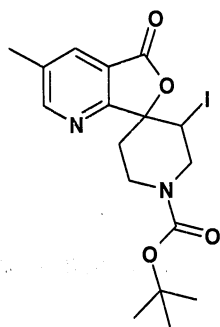
tert-Butyl 3'-iot-7,7-dimetyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt với hiệu suất 94% theo quy trình chung II từ *tert*-butyl 4-(2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat. MS m/e : 445 $[(M+H)^+]$.

Hợp chất trung gian iot-spiropiperidin 2

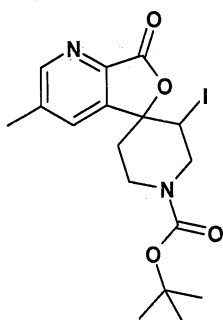
tert-Butyl 3'-iot-3-metyl-5-oxo-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất 85% theo quy trình chung III từ axit 2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-5-metylnicotinic. MS m/e: 389 $[(M-C_4H_8)^+]$.

Hợp chất trung gian iot-spiropiperidin 3

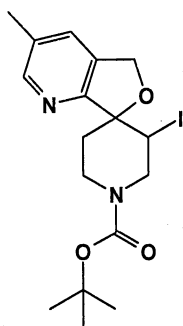
tert-Butyl 3'-iot-3-metyl-7-oxo-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 75% theo quy trình chung III từ axit 3-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-5-metylpicolinic. MS m/e: 445 $[(M+H)^+]$.

Hợp chất trung gian iot-spiropiperidin 4

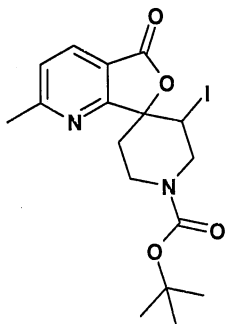
tert-Butyl 3'-iot-3-metyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 14% theo quy trình chung II từ *tert*-butyl 4-(3-(hydroxymetyl)-5-metylpyridin-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat. MS m/e: 431 [(M+H)⁺].

Hợp chất trung gian iot-spiropiperidin 5

tert-Butyl 3'-iot-2-metyl-5-oxo-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 77% theo quy trình chung III từ axit 2-(1-(*tert*-butoxycacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-6-metylnicotinic. MS m/e: 389 [(M-C₄H₈)⁺].

Các hợp chất trung gian spiropiperidin có công thức (XXIX)

Quy trình chung IV: Loại iot bằng phản ứng hydro phân

Hợp chất trung gian iot-spiropiperidin có công thức (XXVIII) (1 đương lượng) được hòa tan trong dung môi như ethyl axetat (0,1 M). Bình được hút chân không cho đến khi dung môi bắt đầu sôi bọt nhẹ và được nạp ngược vào bằng argon sau khoảng thời gian 10-30 giây. Quy trình này được lặp lại 2 lần. Sau khi bổ sung bazơ hữu cơ như triethylamin (1,5 đương lượng) và chất xúc tác như paladi, 10% trên than hoạt tính (0,1-0,5 đương lượng), bình này được hút chân không cho đến khi dung môi bắt đầu sôi bọt và được nạp ngược vào bằng hydro. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường áp suất khí hydro 1 bar trong khoảng thời gian từ 24 đến 72 giờ. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc qua Decalite và được rửa bằng dung môi như ethyl axetat. Phần dịch lọc được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra hợp chất trung gian spiropiperidin có công thức (XXIX).

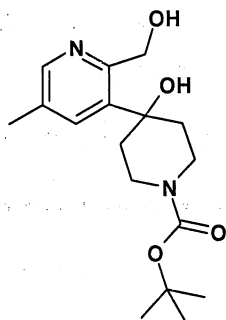
Quy trình chung V: Loại iot bằng tributyl thiếc hydrua

Bổ sung từng giọt tri-*n*-butyl thiếc hydrua (3 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian iot-spiropiperidin có công thức (XXVIII) (1 đương lượng) và azobisisobutyronitril (0,05 đương lượng) trong toluen (0,1 M) ở 85°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian từ 24 đến 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch kali florua chứa nước 1M (5 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng và việc khuấy được tiếp tục trong 24 giờ. Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng một phần toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp được tinh chế bằng sắc ký nhanh để tạo ra spiropiperidin có công thức (XXIX).

Hợp chất trung gian spiropiperidin 1

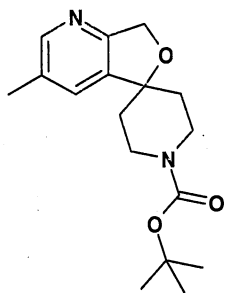
tert-Butyl 3-metyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat

a) *tert*-Butyl 4-hydroxy-4-(2-(hydroxymetyl)-5-metylpyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat



Bổ sung natri bohhydrua (0,13 g, 3,53 mmol) thành các phần nhỏ vào huyền phù của *tert*-butyl 3-metyl-7-oxo-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,51 g, 1,61 mmol) trong ethanol (8,0 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Việc khuấy được tiếp tục trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (6 ml) và được phân bố giữa etyl axetat (50 ml) và nước (30 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng hai phần 50ml etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 30ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Sắc ký nhanh bằng *n*-heptan/etyl axetat tạo ra hợp chất ở đề mục (0,38 g, 73%) dưới dạng bột màu trắng. MS *m/e*: 323 [(M+H)⁺].

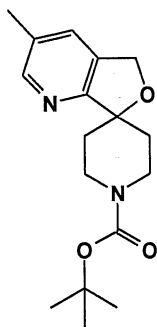
b) *tert*-Butyl 3-metyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat



Bổ sung metansulfonyl clorua (0,092 ml, 1,2 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl 4-hydroxy-4-(2-(hydroxymetyl)-5-methylpyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat (0,38 g, 1,2 mmol), 4-(N,N-dimethylamino)-pyridin (0,007 g, 0,059 mmol) và triethylamin (0,35 ml, 2,5 mmol) trong tetrahydrofuran (4,7 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Bể đá được tháo ra sau 5 phút và việc khuấy được tiếp tục trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C và được khuấy trong 3 giờ. Các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và được rửa bằng tetrahydrofuran. Natri hydrua (0,062 g, 1,4 mmol) được bổ sung vào phần dịch lọc ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Bể đá được tháo bỏ và việc khuấy được tiếp tục trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (1 ml) và được phân bố giữa etyl axetat (50 ml) và dung dịch natri hydroxit chứa nước 1 M (30 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng hai phần 50ml etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 30ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Sắc ký nhanh bằng *n*-heptan/etyl axetat tạo ra hợp chất ở đề mục (0,21 g, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS *m/e*: 305 [(M+H)⁺].

Hợp chất trung gian spiropiperidin 2

tert-Butyl 3-metyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat

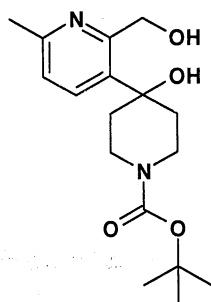


Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu nhớt không màu với hiệu suất 77% theo quy trình chung V từ *tert*-butyl 3'-iot-3-metyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat. MS m/e: 305 [(M+H)⁺].

Hợp chất trung gian spiropiperidin 3

tert-Butyl 2-metyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat

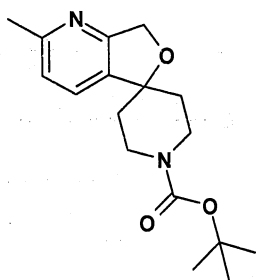
a) *tert*-Butyl 4-hydroxy-4-(2-(hydroxymetyl)-6-metylpyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat



Bổ sung 1'-benzyl-2-metyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-7-on (0,54 g, 1,8 mmol) vào dung dịch của lithi nhôm hydrua (0,067 g, 1,8 mmol) và trong tetrahydrofuran (3,6 ml) dưới dạng dung dịch trong tetrahydrofuran (1,8 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Bể đá được tháo ra sau 10 phút và việc khuấy được tiếp tục trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước (0,066 ml), dung dịch natri hydroxit chứa nước 2 M (0,066 ml) và nước một lần nữa (0,2 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Chất kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc và được rửa bằng tetrahydrofuran. Phần dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra hỗn hợp của hợp chất trung gian N-benzyl- và des-benzyl-di-ol. Dung dịch của hỗn hợp này và di-*tert*-butyl dicacbonat (0,55 g, 2,5 mmol) trong etanol (17 ml) được làm sạch bằng argon. Bổ sung paladi 10% trên than hoạt tính (0,18 g, 0,17 mmol). Bình được nạp hydro và được khuấy trong 15 giờ. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc trên Decalite và được rửa bằng etanol. Phần dịch lọc được cô trong chân không. Sắc ký nhanh bằng *n*-heptan/isopropanol làm chất rửa giải tạo ra hỗn hợp hợp chất trung gian di-BOC. Bổ sung dung dịch hydro clorua 4 M trong 1,4-dioxan (2,1 g, 2,0 ml, 8,0 mmol) vào dung dịch của hỗn hợp hợp chất trung gian di-BOC trong 1,4-dioxan (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Dung môi được làm bay hơi. Bổ sung trietylamin (0,45 ml, 3,2 mmol) vào

huyền phù của muối 4-(2-(hydroxymetyl)-6-metylpyridin-3-yl)piperidin-4-ol dihydroclorua thô trong diclometan (3,6 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy trong 10 phút, tiếp theo là bổ sung di-*tert*-butyl-dicacbonat (0,24 g, 1,1 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa diclometan (40 ml) và dung dịch natri hydroxit chứa nước 1 M (20 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng hai phần 40ml của diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 30ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Sắc ký nhanh bằng *n*-heptan/isopropanol tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (0,14 g, 40%). MS m/e: 327,5 [(M+H)⁺].

b) *tert*-Butyl 2-metyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat

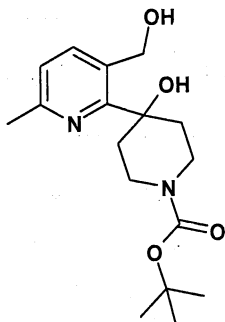


Bổ sung metansulfonyl clorua (0,034 ml, 0,43 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl 4-hydroxy-4-(2-(hydroxymetyl)-6-metylpyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat (0,14 g, 0,43 mmol), lượng chất xúc tác 4-(*N,N*-dimethylamino)-pyridin và triethylamin (0,13 ml, 0,91 mmol) trong tetrahydrofuran (2,2 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Bể đá được tháo ra sau 5 phút và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat (50 ml) và dung dịch natri hydroxit chứa nước 1 M (30 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng hai phần 50ml etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 30ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Sắc ký nhanh bằng *n*-heptan/etyl axetat tạo ra hợp chất ở đề mục (0,015 g, 11%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS m/e: 305 [(M+H)⁺].

Hợp chất trung gian spiropiperidin 4

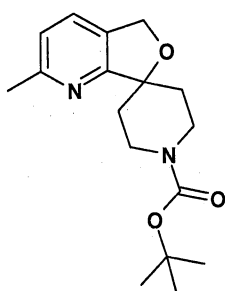
tert-Butyl 2-metyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat

a) *tert*-Butyl 4-hydroxy-4-(3-(hydroxymethyl)-6-methylpyridin-2-yl)piperidin-1-carboxylat



Bổ sung natri bohđrua (0,094 g, 2,49 mmol) thành các phần nhỏ vào dung dịch của *tert*-butyl 2-metyl-5-oxo-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,36 g, 1,13 mmol) trong ethanol (5,7 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (3 ml), được khuấy trong 1 giờ và được phân bố giữa etyl axetat (40 ml) và nước (30 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng ba phần 30ml của etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 30ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Sắc ký nhanh bằng *n*-heptan/etyl axetat tạo ra hợp chất ở đề mục (0,16 g, 43%) dưới dạng bột màu trắng. MS m/e: 323 [(M+H)⁺].

b) *tert*-Butyl 2-metyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat

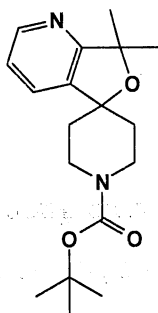


Bổ sung metansulfonyl clorua (0,037 ml, 0,47 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl 4-hydroxy-4-(3-(hydroxymetyl)-6-methylpyridin-2-yl)piperidin-1-carboxylat (0,15 g, 0,47 mmol), lượng chất xúc tác của 4-(*N,N*-dimetyl-amino)-pyridin và trietylamin (0,14 ml, 0,99 mmol) trong tetrahydrofuran (1,9 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Bể đá được tháo ra sau 5 phút và việc khuấy được tiếp tục trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat (40

ml) và dung dịch natri hydroxit chứa nước 1 M (30 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng hai phần 40ml của etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 30ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Sắc ký nhanh bằng *n*-heptan/etyl axetat làm chất rửa giải tạo ra hợp chất ở đề mục (0,11g, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS *m/e*: 305 [(M+H)⁺].

Hợp chất trung gian spiropiperidin 5

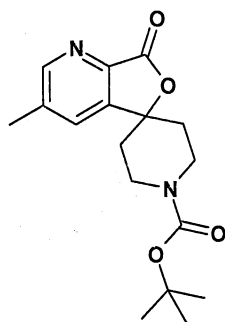
tert-Butyl 7,7-dimetyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất 24% theo quy trình chung IV từ *tert*-butyl 3'-iot-7,7-dimetyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat. MS *m/e*: 319 [(M+H)⁺].

Hợp chất trung gian spiropiperidin 6

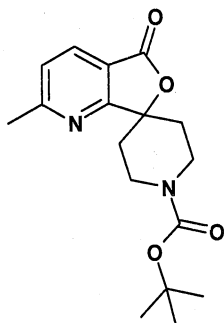
tert-Butyl 3-metyl-7-oxo-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 83% theo quy trình chung V từ *tert*-butyl 3'-iot-3-metyl-7-oxo-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat. MS *m/e*: 319 [(M+H)⁺].

Hợp chất trung gian spiropiperidin 7

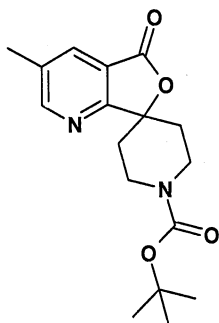
tert-Butyl 2-metyl-5-oxo-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 95% theo quy trình chung V từ *tert*-butyl 3'-iot-2-metyl-5-oxo-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat. MS m/e: 263 [(M-C₄H₈)⁺].

Hợp chất trung gian spiropiperidin 8

tert-Butyl 3-metyl-5-oxo-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 78% theo quy trình chung V từ *tert*-butyl 3'-iot-3-metyl-5-oxo-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat. MS m/e: 263 [(M-C₄H₈)⁺].

Các hợp chất trung gian N-benzyl spiropiperidin có công thức (XXXIV)

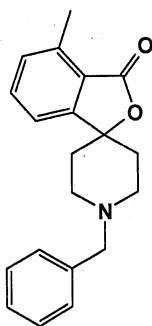
Quy trình chung VI:

Bổ sung dung dịch *n*-butyllithi 1,6 M (2,05 đương lượng) trong *n*-hexan vào dung dịch của của axit halogen carboxylic có công thức (XXXIII) (1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (0,5 M) ở -78°C. Sau khoảng thời gian từ 5 đến 30 phút, bổ sung 1-benzylpiperidin-4-on (1,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian từ 30 đến 60 phút và sau đó được dập tắt bằng dung dịch hydro

clorua chứa nước 2M. Bể làm lạnh được loại bỏ và việc khuấy được tiếp tục trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung môi hữu cơ như ethyl axetat hoặc *tert*-butyl methyl ete và dung dịch natri hydroxit chứa nước 0,5 M. Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng một hoặc hai phần dung môi hữu cơ. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đến khô. Hỗn hợp sản phẩm thô được hòa tan trong axeton (0,1 – 0,3 M) và dung dịch hydro clorua 4M trong 1,4-dioxan (2 đương lượng) bổ sung từng giọt ở nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng axeton và được làm khô trong chân không để tạo ra muối spirolacton hydroclorua tinh khiết. Muối được phân bố giữa dung môi hữu cơ như ethyl axetat hoặc *tert*-butyl methyl ete và 0,5-1,0 dung dịch natri hydroxit chứa nước. Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng một hoặc hai phần dung môi hữu cơ. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đến khô để tạo ra hợp chất trung gian N-benzyl spiropiperidin có công thức (XXXIV).

Hợp chất trung gian N-benzylpiperidin 1

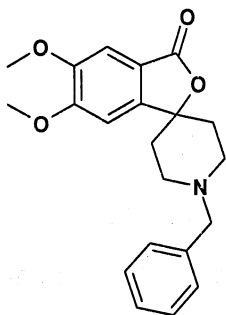
1'-Benzyl-4-methyl-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu vô định hình với hiệu suất 10% theo quy trình chung VI từ axit 2-bromo-6-methylbenzoic và 1-benzylpiperidin-4-on. MS m/e: 308 [(M+H)⁺].

Hợp chất trung gian N-benzylpiperidin 2

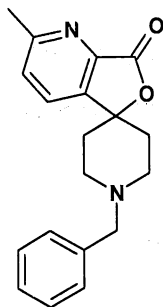
1'-Benzyl-5,6-dimetoxy-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng bột màu trắng với hiệu suất 24% theo quy trình chung VI từ axit 2-bromo-4,5-dimethoxybenzoic và 1-benzylpiperidin-4-on. MS m/e: 354 [(M+H)⁺].

Hợp chất trung gian N-benzylpiperidin 3

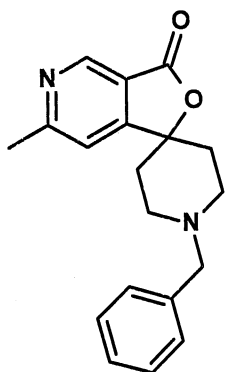
1'-Benzyl-2-methyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-7-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất 21% theo quy trình chung VI từ axit 3-bromo-6-methylpicolinic và 1-benzylpiperidin-4-on. MS m/e: 309 [(M+H)⁺].

Hợp chất trung gian N-benzylpiperidin 4

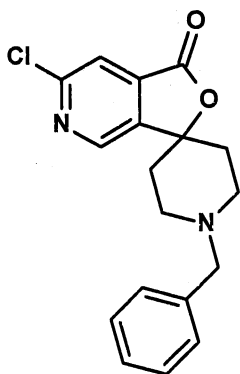
1'-Benzyl-6-methyl-3H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-1,4'-piperidin]-3-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 7% theo quy trình chung VI từ axit 4-bromo-6-metylnicotinic và 1-benzylpiperidin-4-on. MS m/e: 310 [(M+H)⁺].

Hợp chất trung gian N-benzylpiperidin 5

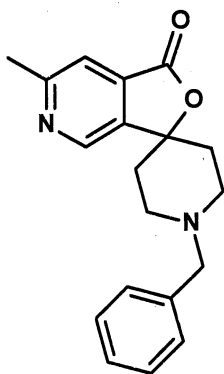
1'-Benzyl-6-clo-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu vàng với hiệu suất 11% theo quy trình chung VI từ axit 5-bromo-2-cloisonicotinic và 1-benzylpiperidin -4-on. MS m/e: 329 [(M+H)⁺].

Hợp chất trung gian N-benzylpiperidin 6

1'-Benzyl-6-metyl-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on



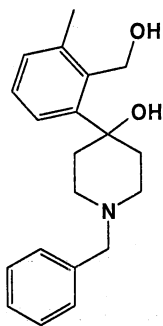
Bổ sung dung dịch dimetyl kẽm 2M trong toluen (0,50 ml, 0,55 đương lượng) vào huyền phù của 1'-benzyl-6-clo-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on (0,60 g, 1,0 đương lượng) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,021 g, 0,01 đương lượng) trong tetrahydrofuran (3,1 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa diclometan và dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa. Các lớp được

tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Hợp chất ở đề mục thu được với hiệu suất 87% dưới dạng chất rắn màu nâu sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh. MS m/e: 310 ($[M+H]^+$).

Hợp chất trung gian N-benzylpiperidin 7

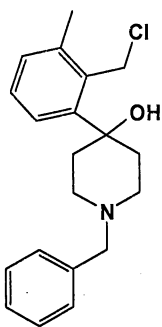
1'-Benzyl-4-metyl-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

a) 1-Benzyl-4-(2-(hydroxymetyl)-3-metylphenyl)piperidin-4-ol



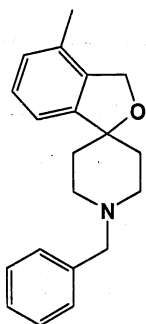
Bổ sung 1'-benzyl-4-metyl-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (2,2 g, 7,2 mmol) dưới dạng dung dịch trong tetrahydrofuran (7 ml) vào dung dịch của lithi nhôm hydrua (0,27 g, 7,2 mmol) trong tetrahydrofuran (14 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Bể đá được tháo ra sau 10 phút và việc khuấy được tiếp tục trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước (0,27 ml), dung dịch natri hydroxit chứa nước 2 M (0,27 ml) và nước một lần nữa (0,81 ml) và được khuấy trong 1 giờ. Chất kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc và được rửa bằng tetrahydrofuran. Phần dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,2 g, định lượng) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS m/e: 312 ($[M+H]^+$).

b) 1-Benzyl-4-(2-(clometyl)-3-metylphenyl)piperidin-4-ol



Bổ sung metansulfonyl clorua (0,56 ml, 7,2 mmol) vào dung dịch của 1-benzyl-4-(2-(hydroxymetyl)-3-metylphenyl)piperidin-4-ol (2,2 g, 7,2 mmol), 4-(N,N-dimethylamino)-pyridin (0,044 g, 0,36 mmol) và triethylamin (12 ml, 15 mmol) trong tetrahydrofuran (29 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Bể đá được tháo ra sau 5 phút và việc khuấy được tiếp tục trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được phân bố giữa etyl axetat (50 ml) và dung dịch natri hydroxit chứa nước 1 M (50 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng hai phần 50ml etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 30ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Sắc ký nhanh bằng *n*-heptan/isopropanol làm chất rửa giải tạo ra hợp chất ở đề mục (1,9 g, 64%) dưới dạng dầu nhớt màu vàng nhạt có độ tinh khiết bằng khoảng 80% theo NMR. MS *m/e*: 330 [(M+H)⁺].

c) 1'-Benzyl-4-metyl-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

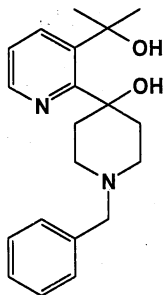


Bổ sung 1-benzyl-4-(2-(clometyl)-3-metylphenyl)piperidin-4-ol (1,9 g, 5,7 mmol) dưới dạng dung dịch trong tetrahydrofuran (5 ml) vào hỗn hợp của natri hydrua (0,33 g, 6,9 mmol) trong tetrahydrofuran (20 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Bể đá được tháo bỏ và việc khuấy được tiếp tục trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (1 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C và được phân bố giữa etyl axetat (50 ml) và dung dịch natri hydroxit chứa nước 0,5 M (50 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng hai phần 50ml etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 30ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,8 g, định lượng) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS *m/e*: 294 [(M+H)⁺].

Hợp chất trung gian N-benzylpiperidin 8

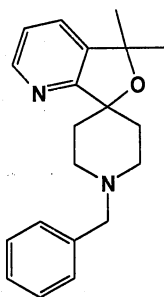
1'-Benzyl-5,5-dimethyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]

a) 1-Benzyl-4-(3-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-ol



Bổ sung *n*-butyllithi, 1,6 M trong *n*-hexan (15 ml, 23 mmol) vào dung dịch của 2-(2-bromopyridin-3-yl)propan-2-ol (2,4 g, 11 mmol) trong tetrahydrofuran (37 ml) ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. 1-benzylpiperidin-4-on (2,5 g, 13 mmol) được bổ sung nhanh dưới dạng dung dịch trong tetrahydrofuran (5 ml). Bể đá khô/axeton được tháo bỏ sau 30 phút và việc khuấy được tiếp tục trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (5 ml) và được phân bố giữa etyl axetat (100 ml) và dung dịch natri hydroxit chứa nước 1 M (100 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng hai phần 100ml của etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 30ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Sắc ký nhanh bằng *n*-heptan/isopropanol làm chất rửa giải tạo ra hợp chất ở đề mục có độ tinh khiết bằng 10-20% theo NMR. Tinh chế bằng cách chưng cất Kugelrohr (1-2 mbar, 120°C) tạo ra hợp chất ở đề mục (0,58 g, 11%) dưới dạng chất rắn màu nâu có độ tinh khiết bằng khoảng 70% theo NMR. MS m/e : 327,5 $[(M+H)^+]$.

b) 1'-Benzyl-5,5-dimethyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]

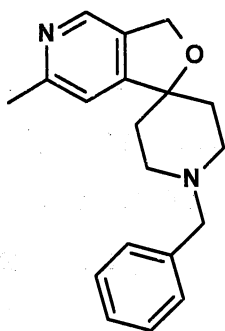


Bổ sung metansulfonyl clorua (0,15 ml, 1,9 mmol) vào dung dịch của 1-benzyl-4-(3-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-ol (0,58 g, 1,8 mmol) và

triethylamin (0,52 ml, 3,8 mmol) trong tetrahydrofuran (9,0 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và trong 5 giờ ở nhiệt độ hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat (50 ml) và dung dịch natri hydroxit chứa nước 1 M (30 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng hai phần 50ml etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 30ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Sắc ký nhanh bằng *n*-heptan/isopropanol tạo ra hợp chất ở đề mục (0,22 g, 40%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS *m/e*: 309 [(M+H)⁺].

Hợp chất trung gian N-benzylpiperidin 9

1'-Benzyl-6-metyl-3H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-1,4'-piperidin]

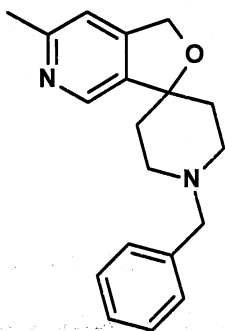


Bổ sung diisobutyl nhôm hydrua (1,3 ml, 2,0 đương lượng) vào dung dịch của 1'-benzyl-6-metyl-3H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-1,4'-piperidin]-3-on (0,20 g, 1,0 đương lượng) trong diclometan (7 ml) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Pyridin (0,16 ml, 3,0 đương lượng), 4-(N,N-dimetylamino)-pyridin (0,16 g, 2,0 đương lượng) và anhydrit axetic (0,37 ml, 6,0 đương lượng) sau đó được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 12 giờ sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa 7,5 ml dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa và 5 ml dung dịch natri kali tartrat bão hòa và được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa và được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Axyl-hemioxetal tạo ra được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo. Bổ sung trietylsilan (0,95 ml, 7,5 đương lượng) và trifloboran dietyl eterat (0,76 ml, 7,5 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian axyl-hemioxetal (0,28 g, 1,0 đương lượng) trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong 25 phút. Hỗn hợp phản ứng này

được phân bố giữa dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa và diclometan. Lớp chứa nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Hợp chất ở đề mục thu được sau khi sắc ký nhanh là chất rắn dưới dạng màu trắng với hiệu suất 39%. MS m/e: 296 ($[M+H]^+$).

Hợp chất trung gian N-benzylpiperidin 10

1'-Benzyl-6-metyl-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]



Bổ sung diisobutyl nhôm hydrua (1,3 ml, 2,0 đương lượng) vào dung dịch của 1'-benzyl-6-metyl-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on (0,20 g, 1,00 đương lượng) trong diclometan (7 ml) ở -78°C . Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Pyridin (0,16 ml, 3,0 đương lượng), 4-(N,N-dimethylamino)-pyridin (0,16 g, 2,0 đương lượng) và anhydrit axetic (0,37 ml, 6,0 đương lượng) sau đó được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 12 giờ sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa 7,5 ml dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa và 5 ml dung dịch natri kali tartrat bão hòa và được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa và được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Axyl-hemiacetal tạo ra được lọc qua nút silic oxit và được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo. Bổ sung triethylsilan (0,31 ml, 7,5 đương lượng) và trifloboran dietyl eterat (0,24 ml, 7,5 đương lượng) vào dung dịch của axyl-hemiacetal hợp chất trung gian (0,09 g, 1 đương lượng) trong diclometan (4,7 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch natri hydroxit chứa nước 1M và diclometan. Lớp chứa nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Hợp

chất ở đề mục thu được sau khi sắc ký nhanh là dầu màu vàng nhạt với hiệu suất 32%.
MS m/e: 295 ($[M+H]^+$).

Spiropiperidin có công thức (II)

Quy trình chung VII: Sự loại N-benzyl hóa bằng hydro phân

Hợp chất trung gian có công thức (XXXIV) hoặc (XXXVII) (1 đương lượng) được hòa tan trong dung môi như etanol (0,1-0,3 M). Bình được hút chân không cho đến khi dung môi bắt đầu sôi bọt nhẹ và được nạp ngược vào bằng argon sau khoảng thời gian từ 10 đến 30 giây. Quy trình này được lặp lại 2 lần. Sau bổ sung chất xúc tác như paladi 10% trên than hoạt tính (0,05-0,1 đương lượng), bình này được hút chân không cho đến khi dung môi bắt đầu sôi bọt và được nạp ngược vào bằng hydro. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường áp suất khí hydro 1 bar trong khoảng thời gian từ 2 đến 48 giờ. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc qua Decalite và được rửa bằng dung môi. Phần dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra spiropiperidin có công thức (II).

Quy trình chung VIII: Loại bảo vệ N-BOC bằng hydro clorua

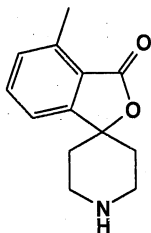
Dung dịch của hợp chất trung gian có công thức (XXIX) (1 đương lượng) trong dung dịch hydro clorua 4M (10-20 đương lượng HCl) trong 1,4-dioxan được khuấy trong khoảng thời gian từ 6 đến 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung dịch natri hydroxit chứa nước 1M và dung môi hữu cơ, chẳng hạn etyl axetat hoặc diclometan. Các lớp được tách ra và lớp chứa nước được chiết bằng hai phần của dung môi hữu cơ. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra spiropiperidin có công thức (II).

Quy trình chung IX: Loại bảo vệ N-BOC bằng axit trifloaxetic

Dung dịch của hợp chất trung gian có công thức (XXIX) (1 đương lượng) trong diclometan (0,1-1,0 M) và axit trifloaxetic (10-20 đương lượng) được khuấy trong khoảng thời gian từ 6 đến 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung dịch natri hydroxit chứa nước 1M và dung môi hữu cơ, chẳng hạn etyl axetat hoặc diclometan. Các lớp được tách ra và lớp chứa nước được chiết bằng hai phần của dung môi hữu cơ. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra spiropiperidin có công thức (II).

Spiropiperidin 1

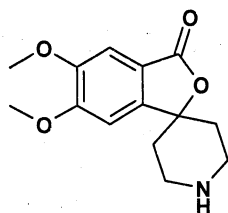
4-Metyl-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 95% theo quy trình chung VII từ 1'-benzyl-4-metyl-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on. MS m/e: 218 [(M+H)⁺].

Spiropiperidin 2

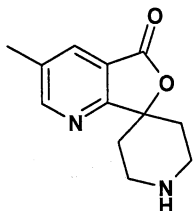
5,6-Dimetoxy-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 97% theo quy trình chung VII từ 1'-benzyl-5,6-dimetoxy-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on. MS m/e: 264 [(M+H)⁺].

Spiropiperidin 3

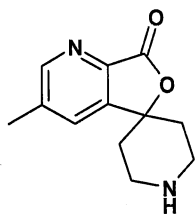
3-Metyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-5-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 86% theo quy trình chung IX từ *tert*-butyl 3-metyl-5-oxo-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat. MS m/e: 219 [(M+H)⁺].

Spiropiperidin 4

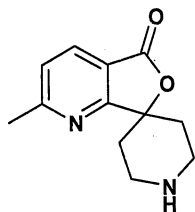
3-Metyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-7-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 72% theo quy trình chung IX từ *tert*-butyl 3-metyl-7-oxo-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat. MS m/e: 219 [(M+H)⁺].

Spiropiperidin 5

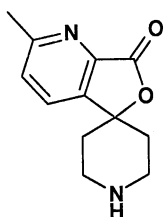
2-Metyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-5-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 73% theo quy trình chung IX từ *tert*-butyl 2-metyl-5-oxo-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat. MS m/e: 219 [(M+H)⁺].

Spiropiperidin 6

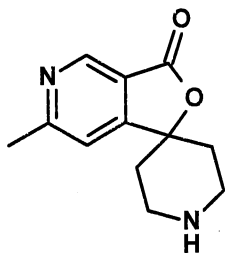
2-Metyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-7-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 95% theo quy trình chung VII từ 1'-benzyl-2-metyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-7-on. MS m/e: 219 [(M+H)⁺].

Spiropiperidin 7

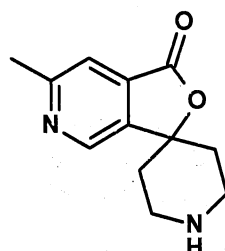
6-Metyl-3H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-1,4'-piperidin]-3-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu vàng với hiệu suất định lượng theo quy trình chung VII từ 1'-benzyl-6-metyl-3H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-1,4'-piperidin]-3-on. MS m/e: 220 ($[M+H]^+$).

Spiropiperidin 8

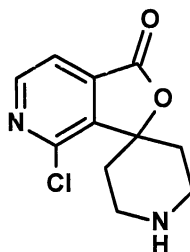
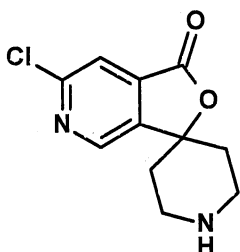
6-Metyl-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu vàng với hiệu suất 82% theo quy trình chung VII từ 1'-benzyl-6-metyl-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on. MS m/e: 219 ($[M+H]^+$).

Spiropiperidin 9

6-clo-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on và 4-clo-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on

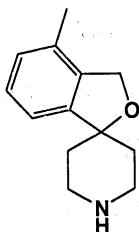


Trong bình đáy tròn dung tích 50ml, axit 5-bromo-2-cloisonicotinic (1,0 g, 4,2 mmol, 1,0 đương lượng) được kết hợp với tetrahydrofuran (18 ml) để tạo ra dung dịch màu nâu. Ở -78°C , *n*-butyllithi (1,6 M trong hexan, 5,3 ml, 2,0 đương lượng) được bổ sung trong 10 phút. Sau 10 phút khuấy ở -78°C , *tert*-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat

(0,84 g, 1,0 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 30 phút, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. 25 ml nước và 25 ml etyl axetat được bổ sung. Các lớp được tách ra và lớp chứa nước được axit hóa bằng axit clohydric đặc đến độ $\text{pH}=1$. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở 100°C trong 30 phút. Phản ứng này được làm lạnh xuống, được trung hòa bằng natri bicacbonat rắn và được chiết bằng etyl axetat (3x20 ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Hợp chất ở đề mục thu được sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh với hiệu suất 4% chứa khoảng 10% chất đồng phân vùng 4-clo-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on. MS m/e: 239 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Spiropiperidin 10

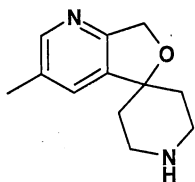
4-Metyl-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 60% theo quy trình chung VII từ 1'-benzyl-4-metyl-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]. MS m/e: 204 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Spiropiperidin 11

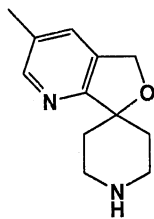
3-Metyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 88% theo quy trình chung IX từ *tert*-butyl 3-metyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat. MS m/e: 205 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Spiropiperidin 12

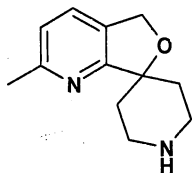
3-Metyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu nhớt với hiệu suất 88% theo quy trình chung IX từ *tert*-butyl 3-metyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat. MS m/e: 205 [(M+H)⁺].

Spiropiperidin 13

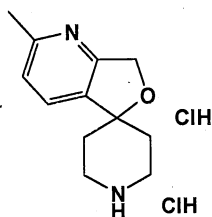
2-Metyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu với hiệu suất 85% theo quy trình chung IX từ *tert*-butyl 2-metyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat. MS m/e: 205 [(M+H)⁺].

Spiropiperidin 14

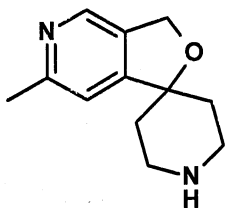
2-Metyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin] dihydroclorua



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 95% theo quy trình chung VIII từ *tert*-butyl 2-metyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat. MS m/e: 205 [(M+H)⁺].

Spiropiperidin 15

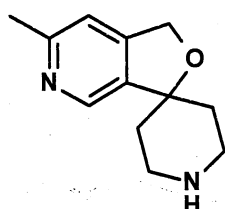
6-Metyl-3H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-1,4'-piperidin]



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng gồm màu trắng với hiệu suất định lượng theo quy trình chung VII từ 1'-benzyl-6-metyl-3H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-1,4'-piperidin. MS m/e: 205 ($[M+H]^+$).

Spiropiperidin 16

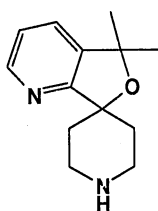
6-Metyl-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu vàng với hiệu suất 96% theo quy trình chung VII từ 1'-benzyl-6-metyl-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin. MS m/e: 205 ($[M+H]^+$).

Spiropiperidin 17

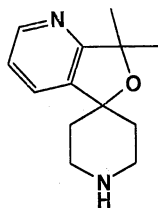
5,5-dimetyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt với hiệu suất 85% theo quy trình chung VII từ 1'-benzyl-5,5-dimetyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]. MS m/e: 219 ($[M+H]^+$).

Spiropiperidin 18

7,7-dimetyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 92% theo quy trình chung IX từ *tert*-butyl 7,7-dimethyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat. MS m/e : 219 $[(M+H)^+]$.

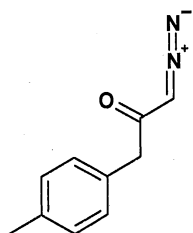
Các hợp chất trung gian diazoketon có công thức (XXIV)

Quy trình chung X:

Bổ sung từng giọt dung dịch trimetylsilyl diazometan 2,0 M (2,1 đương lượng) trong *n*-hexan vào dung dịch của hợp chất trung gian clorua axit có công thức (XXIII) trong axetonitril (0,5 M) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Bể đá được tháo bỏ sau 10 phút và việc khuấy được tiếp tục cho đến khi quan sát thấy phản ứng hoàn thành (2-15 giờ). Trimetylsilyl diazometan dư được dập tắt bằng cách bổ sung từ từ axit axetic (1 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh để tạo ra hợp chất trung gian diazoketon có công thức (XXIV).

Diazoketon 1

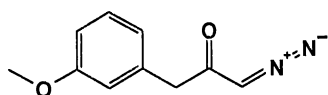
1-Diazo-3-(4-metylphenyl)propan-2-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 92% theo quy trình chung X từ clorua axit *p*-tolylaxetic và (trimetylsilyl)-diazometan. MS m/e : 175 $[(M+H)^+]$.

Diazoketon 2

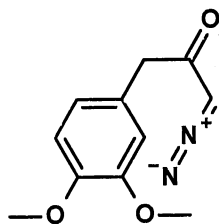
1-Diazo-3-(4-metoxyphephenyl)propan-2-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu nâu với hiệu suất định lượng theo quy trình chung X từ clorua axít 3-metoxypheylaxetic và (trimetylsilyl)-diazometan. MS m/e: 191 ($[M+H]^+$).

Diazoketon 3

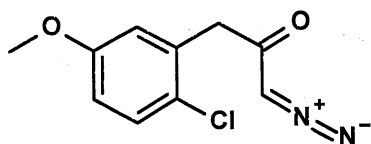
1-Diazo-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propan-2-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất lỏng màu cam theo quy trình chung X từ clorua axít 3,4-dimethoxyphenylaxetic và (trimetylsilyl)-diazometan. MS m/e: 212 ($[M+H]^+$).

Diazoketon 4

1-(2-Clo-5-metoxypheyl)-3-diazopropan-2-on



Bổ sung thionyl clorua (2,73 ml, 37,4 mmol) và lượng chất xúc tác của N,N-dimetylformamit vào dung dịch của axít 2-(2-clo-5-metoxypheyl)axetic (5,0 g, 24,9 mmol) trong diclometan (83 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Bể làm lạnh được tháo bỏ sau 10 phút, và việc khuấy được tiếp tục trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi để tạo ra hợp chất trung gian clorua axít 2-(2-clo-5-metoxypheyl)axetic thô. Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng với hiệu suất 63% theo quy trình chung X từ clorua axít 2-(2-clo-5-metoxypheyl)axetic và (trimetylsilyl)-diazometan. MS m/e: 225 ($[M+H]^+$).

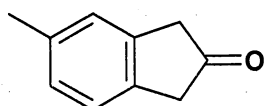
Hợp chất trung gian 2-indanon có công thức (XIV)

Quy trình chung XI:

Bổ sung dung dịch của hợp chất trung gian diazoketon có công thức (XXIV) trong diclometan (0,2 M) từng giọt vào dung dịch của rodi (II) axetat dime (0,01 đương lượng) trong diclometan (0,002 M) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh hoặc chưng cất Kugelrohr tạo ra hợp chất trung gian 2-indanon có công thức (XIV).

Hợp chất trung gian 2-indanon 1

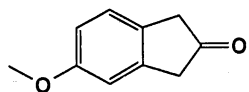
5-Metyl-1,3-dihydro-2H-inden-2-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất 29% theo quy trình chung XI từ 1-diazo-3-(4-metylphenyl)propan-2-on. MS m/e: 146 (M^+).

Hợp chất trung gian 2-indanon 2

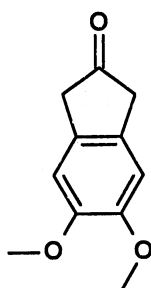
5-Metoxi-1,3-dihydro-2H-inden-2-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất 29% theo quy trình chung XI từ 1-diazo-3-(3-metoxiphenyl)propan-2-on. MS m/e: 163 ($[M-H]^+$).

Hợp chất trung gian 2-indanon 3

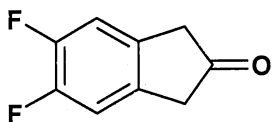
5,6-Dimetoxi-1H-inden-2(3H)-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất bán rắn màu cam với hiệu suất 45% theo quy trình chung XI từ 1-diazo-3-(3,4-dimetoxyphenyl)propan-2-on. MS m/e: 192 ($[M]^+$).

Hợp chất trung gian 2-indanon 4

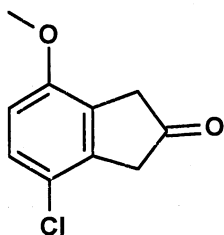
5,6-Diflo-1,3-dihydro-2H-inden-2-on



Bổ sung Dess-Martin periodinan (8,5 g, 20 mmol) vào dung dịch của 5,6-diflo-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol (2,6 g, 16 mmol) trong diclometan (54 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 7 giờ. Diethyl ete (250 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và việc khuấy được tiếp tục trong 15 phút. Chất kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc và được rửa bằng diethyl ete. Phần dịch lọc được rửa bằng một phần 150 ml dung dịch bicarbonat chứa nước bão hòa. Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng hai phần 150ml diethyl ete. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 150 ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Sắc ký nhanh bằng *n*-heptan/ethyl axetat tạo ra hợp chất ở đề mục (1,8 g, 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS m/e: 167 ($[M-H]^-$).

Hợp chất trung gian 2-indanon 5

4-Clo-7-metoxy-1H-inden-2(3H)-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt với hiệu suất 21% theo quy trình chung XI từ 1-(2-clo-5-metoxyphenyl)-3-diazopropan-2-on. MS m/e: 195 ($[M-H]^-$).

Hợp chất trung gian xyanohydrin có công thức (XV) và hợp chất trung gian trimethylsilyl xyanohydrin có công thức (XVI)

Quy trình chung XV: Xúc tác đồng

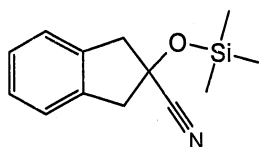
Dung dịch của hợp chất trung gian 2-indanon có công thức (XIV), trimetylsilyl xyanua (2,6 đương lượng) và đồng(II) triflometansulfonat (0,01 đương lượng) trong diclometan (0,5-1,0 M) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 15 đến 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô để tạo ra hợp chất trung gian trimetylsilyl xyanohydrin có công thức (XVI). Hợp chất thô có công thức (XVI) được phân bố giữa dung môi hữu cơ như diclometan và nước. Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng một hoặc hai phần dung môi hữu cơ. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đến khô để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (XVI). Trong quá trình xử lý nhóm trimetylsilyl của trimetylsilyl xyanohydrin tạo ra có thể được phân tách hoàn toàn hoặc một phần để tạo ra hợp chất trung gian xyanohydrin có công thức (XV).

Quy trình chung XVI: Xúc tác bằng Lantan

Dung dịch của hợp chất trung gian 2-indanon có công thức (XIV), 2-hydroxy-2-methylpropanonitril (1,5 đương lượng) và lantan(III) isopropoxit (0,1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (0,5-1,0 M) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 15 đến 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung môi hữu cơ như ethyl axetat hoặc *tert*-butyl methyl ete và dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa. Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng một hoặc hai phần dung môi hữu cơ. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đến khô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra hợp chất trung gian xyanohydrin có công thức (XV).

Xyanohydrin 1

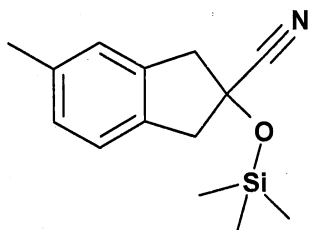
2-[(Trimetylsilyl)oxy]-2,3-dihydro-1H-inden-2-carbonitril



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu nâu nhạt với hiệu suất định lượng theo quy trình chung XV từ 2-indanon và trimetylsilyl xyanua. MS m/e: 231 (M⁺)

Xyanohydrin 2

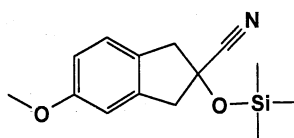
5-Metyl-2-[(trimetylsilyl)oxy]-2,3-dihydro-1H-inden-2-cacbonitril



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu vàng với hiệu suất 95% theo quy trình chung XV từ 5-metyl-1,3-dihydro-2H-inden-2-on và trimetylsilyl xyanua.

Xyanohydrin 3

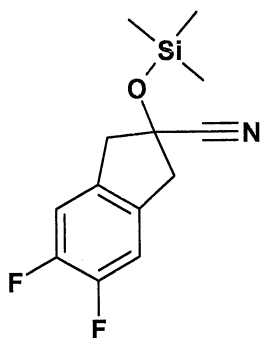
5-Metoxi-2-[(trimetylsilyl)oxy]-2,3-dihydro-1H-inden-2-cacbonitril



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu nâu với hiệu suất 97% theo quy trình chung XV từ 5-metoxi-1,3-dihydro-2H-inden-2-on và trimetylsilyl xyanua. MS m/e: 261 (M⁺).

Xyanohydrin 4

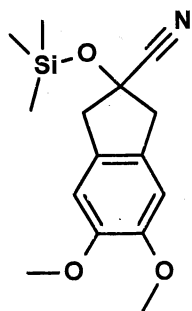
5,6-Diflo-2-[(trimetylsilyl)oxy]-2,3-dihydro-1H-inden-2-cacbonitril



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu vàng với hiệu suất 66% có độ tinh khiết bằng khoảng 70% (bằng NMR) theo quy trình chung XV từ 5,6-diflo-1,3-dihydro-2H-inden-2-on và trimetylsilyl xyanua.

Xyanohydrin 5

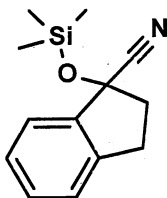
5,6-Dimetoxy-2-(trimetylsilyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-2-cacbonitril



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu đỏ sẫm với hiệu suất 100% theo quy trình chung XV từ 5,6-dimetoxy-1H-inden-2(3H)-on và trimetylsilyl xyanua. MS m/e: 291 ($[M]^+$).

Xyanohydrin 6

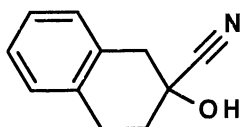
1-(Trimetylsilyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-cacbonitril



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu vàng hiệu suất 74% theo quy trình chung XV từ 2,3-dihydro-1H-inden-1-on và trimetylsilyl xyanua.

Xyanohydrin 7

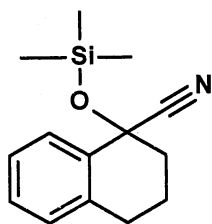
2-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-cacbonitril



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu nâu nhạt với hiệu suất 20% theo quy trình chung XVI từ 3,4-dihydronaphtalen-2(1H)-on và 2-hydroxy-2-methylpropannitril.

Xyanohydrin 8

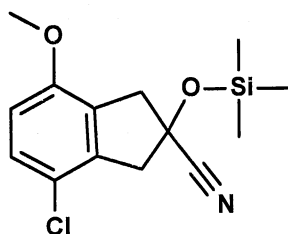
1-(Trimetylsilyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-cacbonitril



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu vàng với hiệu suất 72% theo quy trình chung XVI từ 3,4-dihydronaphtalen-1(2H)-on, trimetylsilancacbonitril và đồng(II) triflometansulfonat. MS m/e: 246 ($[M+H]^+$).

Xyanohydrin 9

4-Clo-7-metoxi-2-(trimetylsilyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-2-cacbonitril



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu nâu với hiệu suất định lượng theo quy trình chung XV từ 4-clo-7-metoxi-1H-inden-2(3H)-on và trimetylsilyl xyanua.

Các hợp chất trung gian este của axit malonic có công thức (XX)

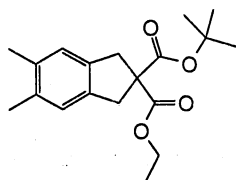
Quy trình chung XII:

Bổ sung dẫn xuất malonat (1,1 đương lượng) có công thức (XVIII) vào hỗn hợp của natri hydrua (2,1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (1,0 M). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Bổ sung từng giọt dung dịch của chất phản ứng alkyl hóa (1,0 đương lượng) có công thức (XIX) dưới dạng dung dịch trong tetrahydrofuran (1,0 M). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian từ 1 đến 24 giờ và sau đó được

dập tắt bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung môi hữu cơ như etyl axetat hoặc *tert*-butyl methyl ete và dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa. Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng một hoặc hai phần dung môi hữu cơ. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đến khô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra hợp chất trung gian có công thức (XX).

Hợp chất trung gian este của axit malonic 1

2-*tert*-Butyl 2-ethyl 5,6-dimethyl-1H-inden-2,2(3H)-dicarboxylat



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu với hiệu suất 86% từ 1,2-bis(clometyl)-4,5-dimetylbenzen và *tert*-butyl etyl malonat theo quy trình chung XII. MS m/e: 263 ($[M-C_4H_8]^+$).

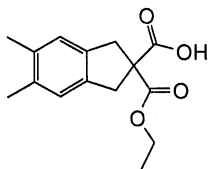
Các hợp chất trung gian của axit malonic có công thức (XXI)

Quy trình chung XIII:

Bổ sung axit trifloaxetic (10-20 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất có công thức (XX) trong dung môi như diclometan (0,1-0,5 M) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Bể làm lạnh được loại bỏ sau khoảng thời gian từ 10 đến 30 phút và việc khuấy được tiếp tục trong khoảng thời gian từ 16 đến 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung môi hữu cơ như etyl axetat hoặc diclometan và dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa. Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng một hoặc hai phần dung môi hữu cơ. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đến khô để tạo ra hợp chất có công thức (XXI).

Axit malonic 1

Axit 2-(etoxycarbonyl)-5,6-dimetyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylic



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu xám với hiệu suất 95% từ 2-*tert*-butyl 2-ethyl 5,6-dimethyl-1H-inden-2,2(3H)-dicarboxylat theo quy trình chung XIII. MS m/e: 261 ([M-H]⁻).

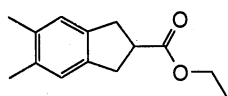
Các hợp chất trung gian este của axit 2-indancarboxylic có công thức (XXII)

Quy trình chung XIV:

Dung dịch của hợp chất có công thức (XXI), lithi clorua (2,1 đương lượng) và nước (1,05 đương lượng) trong dimetyl sulfoxit (0,5 M) được khuấy ở 180°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung môi hữu cơ như etyl axetat hoặc *tert*-butyl methyl ete và dung dịch hydro clorua chứa nước 0,5 M. Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng một hoặc hai phần dung môi hữu cơ. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đến khô. Dung dịch của hỗn hợp phản ứng thô trong rượu như etanol hoặc metanol được khuấy ở điều kiện hồi lưu với lượng chất xúc tác của axit sulfuric trong khoảng thời gian từ 6 đến 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra hợp chất trung gian có công thức (XXII).

2-indancarboxylic este 1

Etyl 5,6-dimetyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu nâu nhạt với hiệu suất 85% từ axit 2-(etoxycacbonyl)-5,6-dimetyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylic theo quy trình chung XIV. MS m/e: 218 ([M]⁺).

Hợp chất trung gian alpha-hydroxy este có công thức (XII) và (XVII)

Quy trình chung XVII: Thủy phân xyanohydrin với hydro clorua chứa nước

Dung dịch của hợp chất trung gian xyanohydrin có công thức (XV) hoặc hợp chất trung gian trimetylsilyl xyanohydrin có công thức (XVI) trong rượu như metanol

hoặc etanol (0,3 M) và axit clohydric đặc (20 đương lượng) được hồi lưu trong khoảng thời gian từ 6 đến 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung môi hữu cơ như etyl axetat hoặc *tert*-butyl metyl ete và nước. Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng một hoặc hai phần dung môi hữu cơ. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đến khô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra hợp chất trung gian alpha-hydroxy este có công thức (XII).

Quy trình chung XVIII: Thủy phân xyanohydrin kiểu Pinner

Dung dịch của hợp chất trung gian xyanohydrin có công thức (XV) hoặc hợp chất trung gian trimetylsilyl xyanohydrin có công thức (XVI) và rượu như metanol hoặc etanol (1 đương lượng) trong axit clohydric 4 M trong 1,4-dioxan (4-10 đương lượng) được lưu giữ qua đêm trong thiết bị đông lạnh hoặc theo cách khác được khuấy qua đêm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10 đến -5°C. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và việc khuấy được tiếp tục trong khoảng thời gian từ 1 đến 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung môi hữu cơ như etyl axetat hoặc *tert*-butyl metyl ete và nước. Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng một hoặc hai phần dung môi hữu cơ. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đến khô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra hợp chất trung gian alpha-hydroxy este có công thức (XII).

Quy trình chung XIX: Alpha-hydroxyl hóa của 2-indancarboxylic este

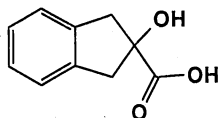
Bổ sung dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit 1,0 M trong tetrahydrofuran (1,1 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 2-indancarboxylic este có công thức (XXII) trong tetrahydrofuran (0,5-1,0 M) ở -78°C. Bể làm lạnh được loại bỏ và việc khuấy được tiếp tục trong 45 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Dung dịch của (1S)-(+)-(10-camphorsulfonyl)oxaziridin (1,05 đương lượng) dưới dạng dung dịch trong tetrahydrofuran (0,65 M) được bổ sung ở nhiệt độ tối đa là -55°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ. Bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa ở -20°C. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung môi hữu cơ như etyl axetat hoặc *tert*-butyl metyl ete và dung dịch hydro clorua chứa nước 0,5 M. Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng một hoặc hai phần

dung môi hữu cơ. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đến khô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra hợp chất trung gian alpha-hydroxy este có công thức (XII).

Alpha-hydroxy este 1

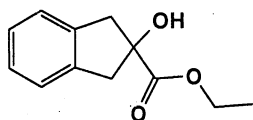
Etyl 2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat

a) 2-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat



Huyền phù đặc của 2-(trimetylsilyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-2-carbonitril (21,0 g, 90,8 mmol) và axit clohydric đặc (75,6 ml, 908 mmol) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và trong 4 giờ ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng một phần 50ml nước. Bể gia nhiệt được loại bỏ và việc khuấy được tiếp tục trong 15 giờ. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng hai phần 50ml dung dịch hydro clorua chứa nước 1 M. Chất kết tủa ẩm được phân bố giữa etyl axetat (150 ml) và dung dịch natri hydroxit chứa nước 1 M (150 ml). Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được chiết bằng hai phần 200ml của dung dịch natri hydroxit chứa nước 0,5 M. Các lớp chứa nước được kết hợp được chiết bằng một phần 150 ml etyl axetat. Các lớp chứa nước được kết hợp được axit hóa bằng cách bổ sung axit clohydric đặc (35 ml). Lớp chứa nước được chiết bằng hai phần 150ml etyl axetat. Các lớp etyl axetat được kết hợp từ việc chiết axit được rửa bằng một phần 50ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền mịn trong dietyl ete (100 ml) trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Kết tinh từ etyl axetat nóng (90 ml) tạo ra hợp chất ở đề mục (7,0 g, 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS m/e: 177 ([M-H]⁻).

b) Etyl 2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat

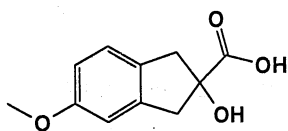


Bổ sung lượng chất xúc tác (3 giọt) axit sulfuric vào dung dịch của axit 2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylic (4,0 g, 22,4 mmol) trong etanol (74,8 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 48 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được phân bố giữa etyl axetat (150 ml) và natri cacbonat 1 M (50 ml). Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng một phần 50ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (4,5 g, 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Alpha-hydroxy este 2

Etyl 2-hydroxy-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat

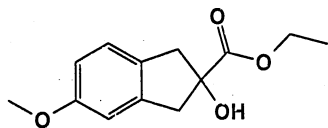
a) 2-Hydroxy-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat



Bổ sung từng giọt dung dịch của 5-metoxi-2-(trimetylsilyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-2-cacbonitril (4,98 g, 19,1 mmol) trong toluen (12 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 85 đến 90°C vào dung dịch được khuấy mạnh của axit clohydric chứa nước 25% (13,9 g, 12,4 ml, 95,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 giờ và sau đó được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được phân bố giữa isopropyl axetat (50 ml) và nước (30 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng hai phần 50ml isopropyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 30ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền mịn trong dietyl ete (50 ml). Các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và được rửa bằng dietyl ete. Phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được phân bố giữa *tert*-butyl metyl ete (50 ml) và dung dịch natri hydroxit chứa nước 1 M (50 ml). Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được chiết bằng hai phần 50ml dung dịch natri hydroxit chứa nước 1 M. Lớp chứa nước được chiết bằng một phần 100ml của *tert*-butyl metyl ete. Các lớp chứa nước được kết hợp được axit hóa bằng cách bổ sung 80 ml dung dịch hydro clorua chứa nước 2 M và được chiết bằng ba phần 50ml của etyl axetat. Các lớp etyl axetat được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không.

Sắc ký nhanh bằng *n*-heptan/2-propanol tạo ra hợp chất ở đê mục (2,37 g, 60%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS m/e: 207 ($[M-H]^-$).

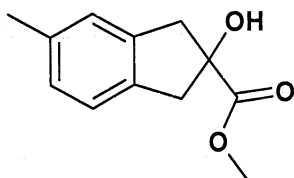
b) Ethyl 2-hydroxy-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat



Bổ sung lượng chất xúc tác của axit sulfuric vào dung dịch của axit 2-hydroxy-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylic (2,32 g, 11,1 mmol) trong etanol (37,1 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được phân bố giữa etyl axetat (50 ml) và 1 M natri cacbonat (50 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng ba phần 50 ml của etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 30ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Sắc ký nhanh bằng *n*-heptan/etyl axetat làm chất rửa giải tạo ra hợp chất ở đê mục (1,57 g, 60%) dưới dạng dầu nhớt màu vàng nhạt. MS m/e: 237 ($[M+H]^+$).

Alpha-hydroxy este 3

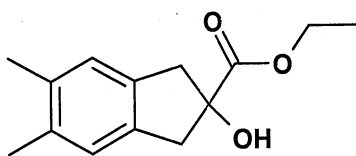
Metyl 2-hydroxy-5-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat



Hợp chất ở đê mục thu được dưới dạng dầu màu nâu với hiệu suất 45% theo quy trình chung XVII từ 5-metyl-2-[(trimetylsilyl)oxy]-2,3-dihydro-1H-inden-2-carbonitril.

Alpha-hydroxy este 4

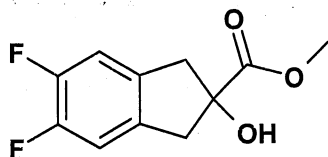
Ethyl 2-hydroxy-5,6-dimetyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu vàng với hiệu suất 30% theo quy trình chung XIX từ etyl 5,6-dimetyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat.

Alpha-hydroxy este 5

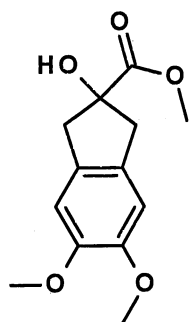
Metyl 5,6-diflo-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt với hiệu suất 46% theo quy trình chung XVII từ 5,6-diflo-2-[(trimetylsilyl)oxy]-2,3-dihydro-1H-inden-2-cacbonitril.

Alpha-hydroxy este 6

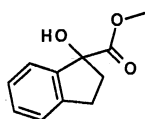
Metyl 2-hydroxy-5,6-dimetoxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu cam với hiệu suất 35% theo quy trình chung XVIII từ 5,6-dimetoxy-2-(trimetylsilyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-2-cacbonitril.

Alpha-hydroxy este 7

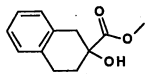
Metyl 1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-carboxylat



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu nâu với hiệu suất 91% theo quy trình chung XVIII từ 1-(trimetylsilyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-cacbonitril. MS m/e: 193 ([M+H]⁺).

Alpha-hydroxy este 8

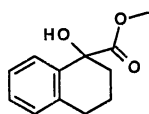
Metyl 2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu với hiệu suất 84% theo quy trình chung XVIII từ 2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-cacbonitril.

Alpha-hydroxy este 9

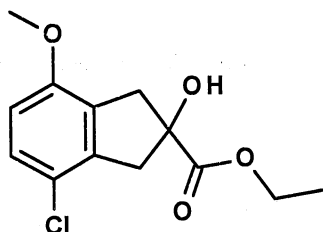
Metyl 1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-carboxylat



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu vàng với hiệu suất 87% theo quy trình chung XVIII từ 1-(trimetylsilyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-cacbonitril.

Alpha-hydroxy este 10

Etyl 4-clo-2-hydroxy-7-metoxi-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat

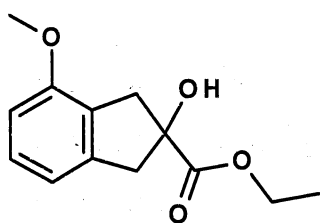


Bổ sung axit clohydric, 25% trong nước (2,22 ml, 17,1 mmol) vào dung dịch của 4-clo-7-metoxi-2-(trimetylsilyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-2-cacbonitril (1,01 g, 3,41 mmol) trong toluen (6,9 ml) ở 90°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 giờ. Bể gia nhiệt được loại bỏ, và việc khuấy được tiếp tục trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat (50 ml) và nước muối (20 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng hai phần 50ml etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 20ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian axit alpha-hydroxy thô (1,3 g, màu nâu sẫm). Hỗn hợp của hợp chất trung gian axit alpha-

hydroxy trong etanol (14 ml) và lượng chất xúc tác của axit sulfuric được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được phân bố giữa etyl axetat (50 ml) và dung dịch natri bicacbonat chứa nước 1 M (50 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng hai phần 50ml của etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 30ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh với n-heptan / etyl axetat làm chất rửa giải tạo ra hợp chất ở đề mục (0,169 g, 18%) dưới dạng dầu nhớt màu nâu. MS m/e: 270 ($[M]^+$).

Alpha-hydroxy este 11

Etyl 2-hydroxy-7-metoxi-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat



Bình đáy tròn hai cổ dung tích 50ml được nạp etyl 4-clo-2-hydroxy-7-metoxi-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat (0,169 g, 0,624 mmol) và etanol (6,2 ml). Bình được rút chân không đến khoảng 110 mbar cho đến khi dung môi bắt đầu sôi bọt nhẹ và được nạp ngược vào bằng argon sau khi 10 giây. Quá trình này được lặp lại hai lần. Sau khi bổ sung paladi 10% trên than hoạt tính (133 mg, 125 μ mol, Eq: 0,2), bình này được rút chân không đến 110 mbar, được nạp ngược vào bằng hydro và được khuấy trong 20 giờ trong môi trường áp suất khí hydro 1 bar. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc trên Decalite và được rửa bằng etanol. Dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được phân bố giữa etyl axetat (50 ml) và nước/nước muối (1:1) (30 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng hai phần 50ml etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 20ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,147 g, định lượng) dưới dạng dầu nhớt màu nâu nhạt. MS m/e: 236 ($[M]^+$).

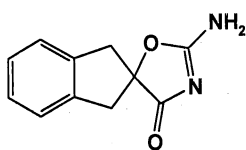
Các hợp chất trung gian 2-amino-oxazol-4-on có công thức (III)

Quy trình chung XX:

Hỗn hợp của rây phân tử 4A, guanidin hydroclorua (1,6 - 7 đương lượng) và kali *tert*-butoxit trong *tert*-butanol được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng từ 2 đến 24 giờ. Bổ sung hợp chất trung gian alpha-hydroxy este có công thức (XII), tiếp theo là khuấy trong khoảng thời gian từ 2 đến 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng hỗn hợp dung môi như ethyl axetat/2-propanol (4:1) hoặc isopropyl axetat/2-propanol (4:1). Các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc. Phần dịch lọc được rửa bằng nước. Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng một hoặc hai phần hỗn hợp dung môi hữu cơ. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đến khô. Nghiền mịn từ dung môi như ethyl axetat hoặc isopropyl axetat tạo ra hợp chất trung gian 2-amino-oxazol-4-on có công thức (III).

Hợp chất trung gian 2-amino-oxazol-4-on 1

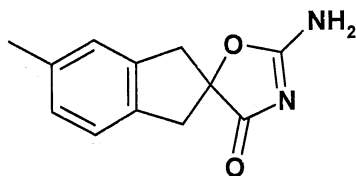
2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 75% theo quy trình chung XX từ ethyl 2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat. MS m/e: 203 ($[M+H]^+$).

Hợp chất trung gian 2-amino-oxazol-4-on 2

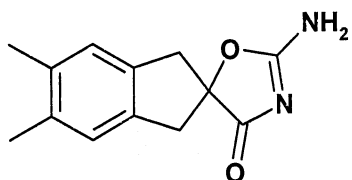
2'-amino-5-metyl-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt với hiệu suất 86% theo quy trình chung XX từ ethyl 2-hydroxy-5-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat. MS m/e: 217 ($[M+H]^+$).

Hợp chất trung gian 2-amino-oxazol-4-on 3

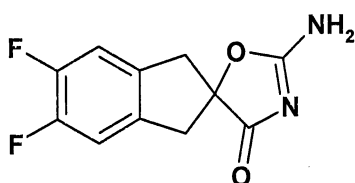
2'-amino-5,6-dimetyl-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-oxazol]-4'-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất định lượng theo quy trình chung XX từ etyl 2-hydroxy-5,6-dimetyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat. MS m/e: 231 ($[M+H]^+$).

Hợp chất trung gian 2-amino-oxazol-4-on 4

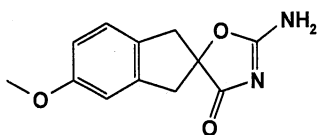
2'-amino-5,6-diflo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 73% theo quy trình chung XX từ etyl 2-hydroxy-5,6-dimetyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat. MS m/e: 239 ($[M+H]^+$).

Hợp chất trung gian 2-amino-oxazol-4-on 5

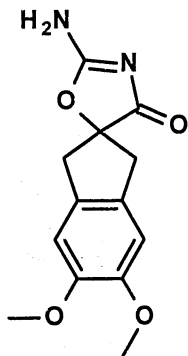
2'-amino-5-metoxy-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 68% theo quy trình chung XX từ etyl 2-hydroxy-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat. MS m/e: 233 ($[M+H]^+$).

Hợp chất trung gian 2-amino-oxazol-4-on 6

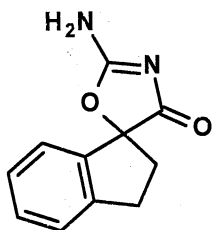
2'-amino-5,6-dimetoxi-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-oxazol]-4'-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt với hiệu suất 35% theo quy trình chung XX từ methyl 2-hydroxy-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat. MS m/e: 264 ($[M+H]^+$).

Hợp chất trung gian 2-amino-oxazol-4-on 7

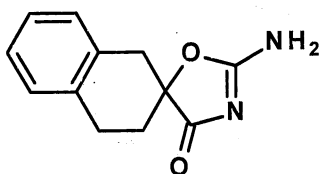
2'-amino-2,3-dihydro-4'H-spiro[inden-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu nâu với hiệu suất 85% theo quy trình chung XX từ methyl 1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-carboxylat. MS m/e: 203 ($[M+H]^+$).

Hợp chất trung gian 2-amino-oxazol-4-on 8

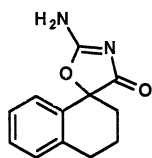
2'-amino-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphthalen-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất 71% theo quy trình chung XX từ methyl 2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-carboxylat.

Hợp chất trung gian 2-amino-oxazol-4-on 9

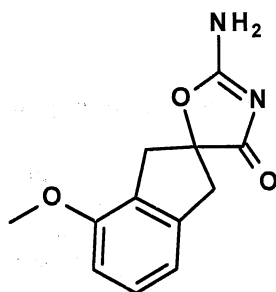
2'-amino-3,4-dihydro-2H,4'H-spiro[naphtalen-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất 61% theo quy trình chung XX từ metyl 1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-carboxylat. MS m/e: 217 ($[M+H]^+$).

Hợp chất trung gian 2-amino-oxazol-4-on 10

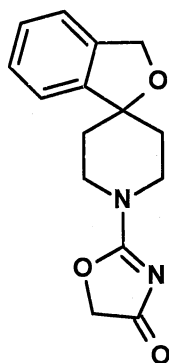
2'-amino-4-metoxy-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-oxazol]-4'-on



Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất 69% theo quy trình chung XX từ etyl 2-hydroxy-4-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-carboxylat. MS m/e: 233 ($[M+H]^+$).

Hợp chất trung gian có công thức (V)

2-(1'H,3H-Spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-oxazol-4(5H)-on

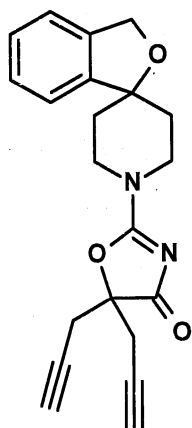


Bổ sung 2-cloaxetyl isoxyanat (5,0 g, 41,8 mmol) vào dung dịch của 3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (7,9 g, 42 mmol) trong diclometan (250 ml), ở RT. Hỗn hợp này được khuấy ở 22°C trong 1 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng

LC/MS. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào 250 ml nước và được chiết bằng diclometan (2 x 200 ml). Các lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan bằng tetrahydrofuran (500 ml) để tạo ra dung dịch không màu. Bổ sung 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (13 ml, 83 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào 400 ml hydro clorua chứa nước 1 M và được chiết bằng etyl axetat (1 x 500 ml) và diclometan (2 x 300 ml). Các lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Chất thô rắn màu vàng nhạt được tinh chế bằng sắc ký từ diclometan với etyl axetat tạo ra hợp chất ở đề mục (5,7 g, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS m/e: 273 ($[M+H]^+$).

Hợp chất trung gian có công thức (VIII)

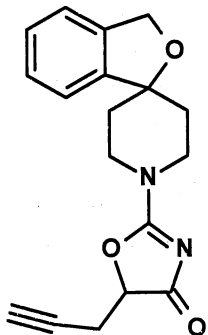
5,5-Di(prop-2-ynyl)-2-(3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)oxazol-4(5H)-on



Bổ sung lithi bis(trimetylsilyl)amit (29 ml, 29 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch của 2-(3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)oxazol-4(5H)-on (4,0 g, 15 mmol, 1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran (107 ml) ở -78°C . Hỗn hợp này được để ấm ở -30°C . Sau 30 phút, bổ sung 3-bromoprop-1-yn (4,9 ml, 44 mmol, 3,0 đương lượng) ở -78°C . Bể làm lạnh được tháo bỏ và hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào 25 ml dung dịch hydro clorua chứa nước 1M và được chiết bằng ba phần 25-ml của diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng *n*-heptan/etyl axetat làm chất rửa giải tạo ra hợp chất ở đề mục (2,7 g, 52%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS m/e: 349 ($[M+H]^+$).

Hợp chất trung gian có công thức (VII)

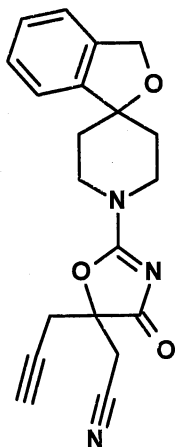
5-(Prop-2-ynyl)-2-(3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)oxazol-4(5H)-on



Trong bình schlenk, 2-(3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)oxazol-4(5H)-on (5,0 g, 18 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong tetrahydrofuran (183 ml) và bổ sung từ từ lithi bis(trimetylsilyl)amit (18 ml, 18 mmol, 1,0 đương lượng) ở -30°C và được khuấy trong 1 giờ. Bổ sung Li-hợp chất trung gian vào dung dịch của 3-bromoprop-1-yn (5,5 g, 4,1 ml, 37 mmol, 2,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran (33 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Việc khuấy được tiếp tục trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào 10 ml dung dịch hydro clorua chứa nước 1 M và được chiết bằng ba phần 10-ml của diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng *n*-heptan/etyl axetat làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,3 g, 22%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS m/e: 311 ($[M+H]^+$).

Hợp chất trung gian có công thức (XI)

2-(4-Oxo-5-(prop-2-ynyl)-2-(3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-4,5-dihydrooxazol-5-yl)axetonitril



Bổ sung lithi bis(trimetylsilyl)amit (0,39 ml, 0,39 mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch của 5-(prop-2-ynyl)-2-(3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)oxazol-4(5H)-on (0,10 g, 0,32 mmol, 1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran (3 ml) ở -78°C . Việc khuấy được tiếp tục trong 5 phút, sau đó bổ sung 2-bromoaxetonitril (0,034 ml, 0,48 mmol, 1,5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được đập tắt bằng cách bổ sung 10 ml dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa và được chiết bằng hai phần 20-ml của diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng *n*-heptan/etyl axetat làm chất rửa giải tạo ra hợp chất ở đề mục (0,042 g, 37%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS m/e : 350 ($[\text{M}+\text{H}]^{+}$).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Quy trình chung XXI: Sự amin phân

Hỗn hợp của spiropiperidin có công thức (II) dưới dạng bazơ tự do và hợp chất trung gian 2-amino-oxazol-4-on có công thức (III) trong dung môi như etanol, *n*-butanol, *tert*-butanol, 1,4-dioxan hoặc tetrahydrofuran (0,1-0,3 M) được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 78 đến 125°C trong khoảng thời gian từ 6 đến 72 giờ. Theo cách khác, hỗn hợp của spiropiperidin có công thức (II) dưới dạng muối hydroclorua (1-1,5 đương lượng), bazơ hữu cơ như bazơ Huenig hoặc trietylamin (1-1,5 đương lượng) và hợp chất trung gian 2-amino-oxazol-4-on có công thức (III) trong dung môi như etanol, *n*-butanol, *tert*-butanol, 1,4-dioxan hoặc tetrahydrofuran (0,1-0,3 M) được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 78 đến 125°C trong khoảng thời gian từ 6 đến 72 giờ. Hỗn hợp này theo cách khác có thể được gia nhiệt trong bức xạ vi sóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 130 đến 160°C trong khoảng thời gian từ 10

đến 30 phút. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung môi hữu cơ như etyl axetat hoặc diclometan và dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa. Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng một hoặc hai phần dung môi hữu cơ. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đến khô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh hoặc kết tinh từ dung môi thích hợp tạo ra hợp chất có công thức (I).

Quy trình chung XXII: Đóng vòng 2+2+2 xúc tác ruteni

Bổ sung hợp chất trung gian alkyn có công thức (IX) (1,5 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất có công thức (VII) trong 1,2-dicloetan (0,2 M) ở nhiệt độ trong phòng. Clo(pentametylcyclopentadienyl)(xyclooctadien)ruteni(II) (0,03 đương lượng) được bổ sung dưới dạng dung dịch trong 1,2-dicloetan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian từ 20 đến 60 phút và được cô liên tục đến khô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra hợp chất có công thức (I).

Quy trình chung XXIII: Đóng vòng 2+2+2 xúc tác coban

Dung dịch của hợp chất có công thức (XI) trong toluen (0,04 M) và xyclopentadiencoban dicarbonyl (0,3 đương lượng) được làm sạch ba lần bằng etyn và áp suất dương được duy trì ở 1,5 bar. Bình này được đặt ở phía trước của đèn tungsten 300W (khoảng 5 cm) và được chiếu xạ trong 1 giờ. Trong quá trình phản ứng, nhiệt độ tăng lên đến khoảng 80°C và áp suất tăng lên đến 2,5 bar. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra hợp chất có công thức (I).

Ví dụ 1

2'-(1'H,3H-Spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng bột màu trắng với hiệu suất 28% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] theo quy trình chung XXI. MS m/e: 375 ([M+H]⁺).

Ví dụ 2

1'-(4'-Oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt với hiệu suất 44% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on theo quy trình chung XXI. MS m/e: 390 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 3

2'-(3,3-dimetyl-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt với hiệu suất 23% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 3,3-dimetyl-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] theo quy trình chung XXI. MS m/e: 403 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 4

2'-(4-Metyl-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt với hiệu suất 52% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 4-metyl-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] theo quy trình chung XXI. MS m/e: 389,5 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 5

4-Metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt với hiệu suất 55% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 4-metyl-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on theo quy trình chung XXI. MS m/e: 403 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 6

5-Metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Trong bình hình quả lê, 5-bromo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (50 mg, 1,0 đương lượng) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (6,2 mg, 0,050 đương lượng) được kết hợp với tetrahydrofuran (1 ml) để tạo ra huyền phù màu nâu. Bổ sung dimetyl kẽm, 2 M trong toluen (0,054 ml, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 70°C và được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào 2 ml dung dịch natri cacbonat 5% và được chiết bằng etyl axetat (3 x 5 ml). Các lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng ký nhanh tạo ra hợp chất ở đề mục với hiệu suất 65% dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS m/e: 403 ([M+H]⁺).

Ví dụ 7

6-Metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Trong lọ nhỏ dùng được trong lò vi sóng dung tích 5ml, 6-clo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (50 mg, 1,0 đương lượng) và axit metylboronic (11 mg, 1,5 đương lượng) được kết hợp với toluen (0,5 ml) để tạo ra huyền phù màu nâu. Paladi (II) axetat (0,53 mg, 0,02 đương lượng), kali phosphat monohydrat (55 mg, 2,0 đương lượng) và dixyclohexyl(2',6'-dimetoxibiphenyl-2-yl)phosphin (1,9 mg, 0,04 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C và được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào 2 ml dung dịch natri cacbonat 5% và được chiết bằng etyl axetat (3 x 5 ml). Các lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng ký nhanh tạo ra hợp chất ở đề mục với hiệu suất 8%. MS m/e: 403 ([M+H]⁺).

Ví dụ 8

5-Metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 25% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 5-metoxi-3H-

spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on theo quy trình chung XXI. MS m/e: 419 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 9

5-Hydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Bổ sung bo tribromua, 1 M trong diclometan (0,093 ml, 0,093 mmol) vào dung dịch của 5-metoxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (0,013 g, 0,031 mmol) trong diclometan (2,0 ml) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Bể đá khô/axeton được tháo bỏ và việc khuấy được tiếp tục trong 30 phút. Tiếp tục bổ sung thêm bo tribromua, 1 M trong diclometan (0,093 ml, 0,093 mmol) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Bể đá được tháo bỏ và việc khuấy được tiếp tục trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước đá và được phân bố giữa diclometan (30 ml) và dung dịch bicarbonat chứa nước bão hòa (10 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng ba phần 10 ml của diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 5ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Tinh chế bằng RP-HPLC điều chế trên cột Gemini NX 3u 50x4,6mm với metanol/nước làm chất rửa giải tạo ra hợp chất ở đề mục (0,005 g, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS m/e: 405 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 10

6-Metoxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt hiệu suất 74% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 6-metoxy-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on theo quy trình chung XXI. MS m/e: 419 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 11

6-Hydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Bổ sung dung dịch bo tribromua 1 M trong diclometan (0,43 ml, 3,0 đương lượng) vào huyền phù của 6-metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (60 mg, 1,0 đương lượng) trong diclometan (0,72 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 2 giờ, sau đó ở 22°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước và được khuấy trong 15 phút, sau đó bổ sung diclometan. Các pha được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng diclometan (2 x 5ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Hợp chất ở đề mục thu được sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 26%. MS m/e: 406 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 12

5,6-Dimetoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 53% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 5,6-dimetoxi-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on theo quy trình chung XXI. MS m/e: 449 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 13

5,6-Dihydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Bổ sung dung dịch bo tribromua 1 M trong diclometan (1,4 ml, 1,4 mmol) vào dung dịch của 5,6-dimetoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (0,22 g, 0,48 mmol) trong diclometan (2,4 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Bể đá được tháo bỏ và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng đá/ nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C và được khuấy trong 5 phút. Dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được phân bố giữa etyl axetat (50 ml) và nước (10 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng ba phần

50ml etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Tinh chế bằng RP-HPLC điều chế trên cột Gemini NX 3u 50x4,6mm bằng metanol/nước làm chất rửa giải tạo ra hợp chất ở đề mục (0,007 g, 3%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. MS m/e: 421 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 14

4-Flo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng gồm màu trắng với hiệu suất 19% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 4-flo-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on theo quy trình chung XXI. MS m/e: 407 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 15

5-Flo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 17% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 5-flo-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on theo quy trình chung XXI. MS m/e: 407 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 16

7-Flo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất 51% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 7-flo-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on theo quy trình chung XXI. MS m/e: 407 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 17

6-Clo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng bột màu nâu với hiệu suất 47% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 6-clo-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on theo quy trình chung XXI. MS m/e: 423 ([M+H]⁺).

Ví dụ 18

5-Bromo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng bột màu nâu nhạt với hiệu suất 20% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 5-bromo-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on theo quy trình chung XXI. MS m/e: 469 ([M+H]⁺).

Ví dụ 19

(-)-2'-(1'H,3H-Spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-2,3-dihydro-4'H-spiro[inden-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

và

Ví dụ 20

(+)-2'-(1'H,3H-Spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-2,3-dihydro-4'H-spiro[inden-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Các hợp chất ở đề mục thu được theo quy trình chung XXI từ 2'-amino-2,3-dihydro-4'H-spiro[inden-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] sau khi tách HPLC không đối xứng trên cột Chiralpak AD với *n*-heptan/etanol làm chất rửa giải. Các hợp chất được nêu theo thứ tự rửa giải:

(-)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-2,3-dihydro-4'H-spiro[inden-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on : dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, hiệu suất 7%. MS m/e: 375 ([M+H]⁺).

(+)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-2,3-dihydro-4'H-spiro[inden-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on : chất rắn màu vàng nhạt, hiệu suất 8%. MS m/e: 375 ([M+H]⁺).

Ví dụ 21

5-Metyl-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất 62% từ 2'-amino-5-metyl-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-oxazol]-4'-on và 3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] theo quy trình chung XXI. MS m/e: 389 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 22

1'-(5-Metyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt hiệu suất 74% từ 2'-amino-5-metyl-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-oxazol]-4'-on và 3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on hydroclorua bằng cách sử dụng triethylamin theo quy trình chung XXI. MS m/e: 403 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 23

(+)-1'-[5-Metyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

và

Ví dụ 24

(-)-1'-[5-Metyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

(+)-1'-[5-metyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on và (-)-1'-[5-metyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on thu được từ 1'-(5-metyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on bằng cách tách HPLC không đối xứng trên cột Lux Amylose với *n*-heptan/etanol làm chất rửa giải.

(+)-1'-[5-metyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (0,050 g, 27%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS m/e: 403,5 ($[M+H]^+$). $[\alpha]_D = +23,10$ ($c = 1,000$, $CHCl_3$, $20^\circ C$).

(-)-1'-[5-metyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (0,049 g, 26%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS m/e: 403,5 ($[M+H]^+$). $[\alpha]_D = -21,00$ ($c = 1,000$, $CHCl_3$, $20^\circ C$).

Ví dụ 25

5,6-dimetyl-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất 38% từ 2'-amino-5,6-dimetyl-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-oxazol]-4'-on và 3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] theo quy trình chung XXI. MS m/e: 403 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 26

1'-(5,6-dimetyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 12% từ 2'-amino-5,6-dimetyl-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-oxazol]-4'-on và 3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on hydroclorua bằng cách sử dụng triethylamin theo quy trình chung XXI. MS m/e: 417 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 27

1'-(5-Metoxi-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 48% từ 2'-amino-5-metoxi-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-oxazol]-4'-on và 3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on theo quy trình chung XXI. MS m/e: 419 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 28

1'-(5-Hydroxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Bổ sung dung dịch bo tribromua 1 M trong diclometan (1,9 ml, 1,9 mmol) vào dung dịch của 1'-(5-metoxi-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (0,27 g, 0,65 mmol) trong diclometan

(6,5 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Bể đá được tháo ra sau 5 phút và việc khuấy được tiếp tục trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng metanol (1 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C và được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat (50 ml) và dung dịch bicarbonat bão hòa (30 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng hai phần 50ml etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 30ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền mịn trong etyl axetat ẩm (6 ml). Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng etyl axetat và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,23 g, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS m/e: 405 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 29

2'-(1H,3H-Spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5-(trimetylsilyl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất 48% từ 5,5-di(prop-2-ynyl)-2-(3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)oxazol-4(5H)-on và trimetylsilylaxetylen bằng cách sử dụng clo(pentametylxyclopentadienyl) (xyclooctadien)ruteni(II) làm chất xúc tác theo quy trình chung XXII. MS m/e: 447 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 30

5-Flo-2'-(1H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Trong bình đáy tròn dung tích 10ml, 2'-(1H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5-(trimetylsilyl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on (30 mg, 1,0 đương lượng) và bo triflorua dietyl eterat (1,90 g, 200 đương lượng) được kết hợp để tạo ra dung dịch màu vàng. Thủy ngân axetat (2,1 mg, 0,1 đương lượng) và chì tetraaxetat (36 mg, 1,2 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào 20 ml dung dịch natri bicarbonat chứa nước bão hòa và được chiết bằng diclometan (4 x 25 ml). Các lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô trong chân

không. Hợp chất ở đề mục thu được sau khi sắc ký nhanh là chất rắn màu nâu nhạt với hiệu suất 80%. MS m/e: 393 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 31

5-Clo-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Trong bình đáy tròn dung tích 5 ml, 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5-(trimetylsilyl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on (45 mg, 1,0 đương lượng) và *tert*-butyl hypoclorit (16 mg, 1,5 đương lượng) được kết hợp với diclometan (1 ml) để tạo ra dung dịch màu vàng nhạt. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ và sau đó được cô trong chân không. Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu sau tinh chế bằng HPLC với hiệu suất 18%. MS m/e: 410 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 32

1'-(5,6-Dimetoxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 5% từ 2'-amino-5,6-dimetoxy-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-oxazol]-4'-on và 3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on theo quy trình chung XXI. MS m/e: 449 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 33

1'-(5,6-Dihydroxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Bổ sung dung dịch bo tribromua 1 M trong diclometan (0,43 ml, 3,0 đương lượng) vào huyền phù của 1'-(5,6-dimetoxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (0,064 g, 1,0 đương lượng) trong diclometan (0,72 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước và được khuấy trong 15 phút, sau đó bổ sung diclometan. Các pha được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc

và được cô trong chân không. Hợp chất ở đề mục thu được bằng sắc ký nhanh dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt với hiệu suất 13%. 421 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 34

5,6-Diflo-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 10% từ 2'-amino-5,6-diflo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] theo quy trình chung XXI. MS m/e: 411 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 35

1'-(5,6-Diflo-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 5% từ 2'-amino-5,6-diflo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on hydroclorua bằng cách sử dụng triethylamin theo quy trình chung XXI. MS m/e: 425 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 36

2'-(1'H,5H-Spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu với hiệu suất 4% theo quy trình chung XXI từ 5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin] hydroclorua, và 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on bằng cách sử dụng bazo Huenig. MS m/e: 376,5 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 37

2'-(1'H,7H-Spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 25% theo quy trình chung XXI từ 7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin] và 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on. MS m/e: 376 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 38

2'-(5,5-dimetyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 25% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 5,5-dimetyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin] theo quy trình chung XXI. MS m/e: 404 ([M+H]⁺).

Ví dụ 39

2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 23% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 7,7-dimetyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin] theo quy trình chung XXI. MS m/e: 404 ([M+H]⁺).

Ví dụ 40

2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-5-metoxi-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt với hiệu suất 47% từ 2'-amino-5-metoxi-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-oxazol]-4'-on và 7,7-dimetyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin] theo quy trình chung XXI. MS m/e: 434 ([M+H]⁺).

Ví dụ 41

2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-5-hydroxy-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Bổ sung dung dịch bo tribromua 1 M trong diclometan (1,9 ml, 1,9 mmol) vào dung dịch của 2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-5-metoxi-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on (0,27 g, 0,62 mmol) trong diclometan (6,2 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Bể đá được tháo ra sau 5 phút và việc khuấy được tiếp tục trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng metanol (1 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C và được khuấy trong 5 phút.

Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa ethyl axetat (50 ml) và dung dịch bicarbonat bão hòa (30 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng hai phần 50ml ethyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 30ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền mịn trong ethyl axetat ẩm (6 ml). Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng ethyl axetat và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,24 g, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS m/e: 420 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 42

2'-(2-Metyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng bột màu trắng với hiệu suất 49% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 2-metyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin] theo quy trình chung XXI. MS m/e: 390 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 43

2-Metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-5-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất 46% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 2-metyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-5-on theo quy trình chung XXI. MS m/e: 404 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 44

2'-(3-Metyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt với hiệu suất 46% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 3-metyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin] theo quy trình chung XXI. MS m/e: 390 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 45

3-Metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-5-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt với hiệu suất 28% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 3-metyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-5-on theo quy trình chung XXI. MS m/e: 404 ([M+H]⁺).

Ví dụ 46

2'-(6-Metyl-1H,1'H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất 56% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 6-metyl-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin] theo quy trình chung XXI. MS m/e: 391 ([M+H]⁺).

Ví dụ 47

6-Metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu nâu với hiệu suất 16% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 6-metyl-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on theo quy trình chung XXI. MS m/e: 405 ([M+H]⁺).

Ví dụ 48

2'-(2-Metyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt với hiệu suất 41% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 2-metyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin] dihydroclorua bằng cách sử dụng bazơ Huenig theo quy trình chung XXI. MS m/e: 390,5 ([M+H]⁺).

Ví dụ 49

2-Metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-7-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt với hiệu suất 16% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 2-metyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-7-on theo quy trình chung XXI. MS m/e: 404 ([M+H]⁺).

Ví dụ 50

2'-(6-Metyl-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt với hiệu suất 16% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 6-metyl-3H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-1,4'-piperidin] theo quy trình chung XXI. MS m/e: 391 ([M+H]⁺).

Ví dụ 51

6-Metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-1,4'-piperidin]-3-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt với hiệu suất 15% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 6-metyl-3H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-1,4'-piperidin]-3-on theo quy trình chung XXI. MS m/e: 405 ([M+H]⁺).

Ví dụ 52

2'-(3-Metyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 27% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 3-metyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin] theo quy trình chung XXI. MS m/e: 390 ([M+H]⁺).

Ví dụ 53

3-Metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-7-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 54% từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 3-metyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-7-on theo quy trình chung XXI. MS m/e: 404 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 54

6-Clo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on

Ví dụ 55

4-Clo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on

Các hợp chất ở đề mục thu được từ 2'-amino-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và hỗn hợp của 6-clo-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on và 4-clo-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on theo quy trình chung XXI. Tinh chế bằng HPLC tạo ra:

6-Clo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on: chất rắn màu nâu nhạt, hiệu suất 12%. MS m/e: 424 ($[M+H]^+$).

4-Clo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on: chất rắn màu nâu nhạt, hiệu suất 1%. MS m/e: 424 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 56

2'-(1'H,3H-Spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[b]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu với hiệu suất 4% từ 2-(4-oxo-5-(prop-2-ynyl)-2-(3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-4,5-dihydrooxazol-5-yl)axetonitril và etyn sử dụng xyclopentadienylcoban dicacbonyl làm chất xúc tác theo quy trình chung XXIII. MS m/e: 376 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 57

3-(Clometyl)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất 54% từ 5,5-di(prop-2-ynyl)-2-(3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)oxazol-4(5H)-on và 2-cloaxetonitril sử dụng clo(pentametylxyclopentadienyl)(xyclooctadien)ruteni(II) làm chất xúc tác theo quy trình chung XXII. MS m/e: 424 ([M+H]⁺).

Ví dụ 58

3-Metyl-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Trong bình đáy tròn dung tích 25ml, 3-(clometyl)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'- (0,03 g, 1 đương lượng) và natri axetat (0,015 g, 2,5 đương lượng) được kết hợp với metanol (3 ml) để tạo ra huyền phù màu nâu nhạt. Bổ sung paladi 10% trên than (0,023 g, 0,3 đương lượng). Khí hydro được thổi bọt qua hỗn hợp phản ứng này trong 5 phút, và việc khuấy được tiếp tục trong 1 giờ trong môi trường áp suất khí hydro 1 bar. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua nút xelit và được cô trong chân không. Hợp chất ở đề mục thu được bằng sắc ký nhanh dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt với hiệu suất 44%. MS m/e: 390 ([M+H]⁺).

Ví dụ 59

3-(Flometyl)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu nâu nhạt với hiệu suất 28% từ 5,5-di(prop-2-ynyl)-2-(3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)oxazol-4(5H)-on và 2-floaxetonitril sử dụng clo(pentametylxyclopentadienyl)(xyclooctadien)ruteni(II) làm chất xúc tác theo quy trình chung XXII. MS m/e: 408 ([M+H]⁺).

Ví dụ 60

3-(Diflometyl)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt với hiệu suất 85% từ 5,5-di(prop-2-ynyl)-2-(3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)oxazol-4(5H)-on và 2,2-difloaxetonitril sử dụng clo(pentametylxyclopentadienyl)(xyclooctadien)ruteni(II) làm chất xúc tác theo quy trình chung XXII. MS m/e: 426 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 61

2'-(1'H,3H-Spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-3-(triflometyl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất 1% từ 5,5-di(prop-2-ynyl)-2-(3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)oxazol-4(5H)-on và 2,2,2-trifloaxetonitril sử dụng clo(pentametylxyclopentadienyl)(xyclooctadien)ruteni(II) làm chất xúc tác theo quy trình chung XXII. MS m/e: 444 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 62

2'-(1'H,3H-Spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-3,4-dihydro-2H,4'H-spiro[naphtalen-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt với hiệu suất 3% 2'-amino-3,4-dihydro-2H,4'H-spiro[naphtalen-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] theo quy trình chung XXI. MS m/e: 390 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 63

1'-(4'-Oxo-3,4-dihydro-2H,4'H-spiro[naphtalen-1,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt với hiệu suất 3% từ 2'-amino-3,4-dihydro-2H,4'H-spiro[naphtalen-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on theo quy trình chung XXI. MS m/e: 403 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 64

2'-(1'H,3H-Spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 9% từ 3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] và 2'-amino-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-oxazol]-4'-on theo quy trình chung XXI. MS m/e: 388 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 65

1'-(4'-Oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất 37% từ 2'-amino-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on và 3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on theo quy trình chung XXI. MS m/e: 403 ($[M+H]^+$)

Ví dụ 66

1'-[4'-Oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on chất đồng phân đối ảnh A

và

Ví dụ 67

1'-[4'-Oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on chất đồng phân đối ảnh B

1'-[4'-Oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on chất đồng phân đối ảnh A và 1'-[4'-oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on chất đồng phân đối ảnh B thu được từ 1'-(4'-oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on bằng cách tách HPLC không đối xứng trên cột Reprosil Chiral-NR với *n*-heptan/etanol làm chất rửa giải. Các hợp chất được nêu theo thứ tự rửa giải:

1'-[4'-Oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on chất đồng phân đối ảnh A (0,011g, 11%) thu được dưới dạng bột màu trắng nhạt. MS m/e: 403 ($[M+H]^+$).

1'-[4'-Oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on chất đồng phân đối ảnh B (0,011g, 11%) thu được dưới dạng bột màu trắng nhạt. MS m/e: 403 ([M+H]⁺).

Ví dụ 68

2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-4-metoxyl-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Hợp chất ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất 41% từ 2'-amino-4-metoxyl-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-oxazol]-4'-on và 7,7-dimetyl-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin] theo quy trình chung XXI. MS m/e: 434 ([M+H]⁺).

Ví dụ 69

2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-4-hydroxyl-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Bổ sung dung dịch bo tribromua 1M trong diclometan (0,457 ml, 0,457 mmol) vào dung dịch của 2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-4-metoxyl-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on (0,066 g, 0,152 mmol) trong diclometan (1,5 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Bề đá được tháo ra sau 5 phút, và việc khuấy được tiếp tục trong 5 phút. Bo tribromua dư được dập tắt bằng metanol (0,25 ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C và được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat (50 ml) và dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa (25 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng hai phần 40ml của etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 25-ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Kết tinh từ etyl axetat (1 ml) tạo ra hợp chất ở đề mục (0,041 g, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS m/e: 420 ([M+H]⁺).

Ví dụ 70

2'-(7,7-dimetyl-1-oxido-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Bổ sung axit m-cloperbenzoic (0,192 g, 1,12 mmol) vào hỗn hợp của 2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-

spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on (0,300 g, 0,744 mmol) trong diclometan (7,44 ml). Việc khuấy được tiếp tục trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa diclometan (30 ml) và dung dịch bicarbonat bão hòa (30 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng ba phần 30ml của diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 30ml nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Tinh chế bằng RP-HPLC điều chế trên cột Gemini NX 3u 50x4,6mm bằng nước / axetonitril / trietylamin tạo ra hợp chất ở độ mục (0,20 g, 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS m/e: 420 ([M+H]⁺).

Ví dụ 71

2'-(3-Hydroxy-7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

và

Ví dụ 72

2'-(2-Hydroxy-7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

a) 7,7-dimetyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-3-yl axetat và 7,7-dimetyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-2-yl axetat

Dung dịch của 2'-(7,7-dimetyl-1-oxido-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on (0,140 g, 0,334 mol) và 2,4,6-trimetylpyridin (0,089 ml, 0,668 mmol) trong anhydrit axetic (3,15 ml, 33,4 mmol) được gia nhiệt ở 140°C và được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat (50 ml) và dung dịch bicarbonat bão hòa (75 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng hai phần 50ml etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng một phần 30-ml của dung dịch amoni clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Tinh chế bằng RP-HPLC điều chế trên cột Gemini 5um C18 100x30mm bằng nước / axetonitril / axit formic tạo ra 7,7-dimetyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-3-yl axetat và 7,7-dimetyl-

1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-2-yl axetat.

7,7-dimetyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-3-yl axetat thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất 6%. MS m/e: 462 ($[M+H]^+$).

7,7-dimetyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-2-yl axetat thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất 10%. MS m/e: 462 ($[M+H]^+$).

b) 2'-(3-Hydroxy-7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

Bổ sung dung dịch natri metoxit 5,4 M trong metanol (0,000401 ml, 2,17 μ mol, Eq: 0,0999) vào dung dịch của 7,7-dimetyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-3-yl axetat (0,010 g, 0,0217 mmol) trong metanol (1 ml). Việc khuấy được tiếp tục trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa diclometan (20 ml) và dung dịch amoni clorua bão hòa (10 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng ba phần 20ml của diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất thô ở đề mục (0,009 g, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS m/e: 420 ($[M+H]^+$).

c) 2'-(2-Hydroxy-7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on

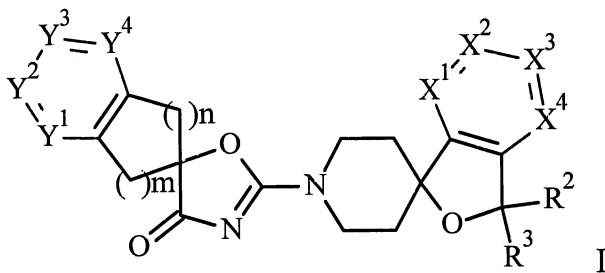
Bổ sung natri metoxit (0,000602 ml, 0,00325 mmol) vào dung dịch của 7,7-dimetyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-2-yl axetat (0,015 g, 0,0325 mmol) trong metanol (1 ml). Việc khuấy được tiếp tục trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa diclometan (20 ml) và dung dịch amoni clorua bão hòa (10 ml). Các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết bằng ba phần 20ml của diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất thô ở đề mục (0,012 g, 88%). MS m/e: 420 ($[M+H]^+$).

- ¹ Robben, *et al.* (2006). *Am J Physiol Renal Physiol.* **291**, F257-70, "Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus"
- ² Neumann (2008). *J Neuroendocrinol.* **20**, 858-65, "Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males"
- ³ Ebner, *et al.* (2002). *Eur J Neurosci.* **15**, 384-8., "Forced swimming triggers vasopressin release within the amygdala to modulate stress-coping strategies in rats"
- ⁴ Kendler, *et al.* (2003). *Arch Gen Psychiatry.* **60**, 789-96, "Life Event Dimensions of Loss, Humiliation, Entrapment, and Danger in the Prediction of Onsets of Major Depression and Generalized Anxiety"
- ⁵ Regier, *et al.* (1998). *Br J Psychiatry Suppl.* 24-8, "Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders"
- ⁶ Bielsky, *et al.* (2004). *Neuropsychopharmacology.* **29**, 483-93, "Profound impairment in social recognition and reduction in anxiety-like behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice"
- ⁷ Landgraf, *et al.* (1995). *Regul Pept.* **59**, 229-39., "V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into septum reduces vasopressin binding, social discrimination abilities, and anxiety-related behavior in rats"
- ⁸ Yirmiya, *et al.* (2006). **11**, 488-94, "Association between the arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) gene and autism in a family-based study: mediation by socialization skills"
- ⁹ Thompson, *et al.* (2004). *Psychoneuroendocrinology.* **29**, 35-48, "The effects of vasopressin on human facial responses related to social communication"
- ¹⁰ Raskind, *et al.* (1987). *Biol Psychiatry.* **22**, 453-62, "Antipsychotic drugs and plasma vasopressin in normals and acute schizophrenic patients"
- ¹¹ Altemus, *et al.* (1992). *Arch Gen Psychiatry.* **49**, 9-20, "Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder"
- ¹² Genes, *Brain and Behavior* (2011) 10: 228–235
- ¹³ *Curr. Opin. Neurobiol.* 19, 231-234 (2009)
- ¹⁴ Kalsbeek, A., E. Fliers, M. A. Hofman, D. F. Swaab and R. M. Buijs. 2010. Vasopressin and the output of the hypothalamic biological clock.
- ¹⁵ Schwartz, W. J., R. J. Coleman and S. M. Reppert. 1983. A daily vasopressin rhythm in rat cerebrospinal fluid. *Brain Res* 263: 105-12

- ¹⁶ Groblewski, T. A., A. A. Nunez and R. M. Gold. 1981. Circadian rhythms in vasopressin deficient rats. *Brain Res Bull* 6: 125-30
- ¹⁷ Albers, H. E., C. F. Ferris, S. E. Leeman and B. D. Goldman. 1984. Avian pancreatic polypeptide phase shifts hamster circadian rhythms when microinjected into the suprachiasmatic region. *Science* 223: 833-5
- ¹⁸ Yoshiaki Yamaguchi, Toru Suzuki, Yasutaka Mizoro, Hiroshi Kori, Kazuki Okada, Yulin Chen, Jean-Michel Fustin, Fumiyoshi Yamazaki, Naoki Mizuguchi, Jing Zhang, Xin Dong, Gozoh Tsujimoto, Yasushi Okuno, Masao Doi, Hitoshi Okamura. Mice Genetically Deficient in Vasopressin V1a and V1b Receptors Are Resistant to Jet Lag. (2013) *Science*, 342: 85-90.
- ¹⁹ *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997)

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



trong đó:

X^1 là C- R^1 hoặc N;

X^2 là C- R^1 hoặc N;

X^3 là C- R^1 hoặc N;

X^4 là C- R^1 hoặc N;

theo đó chỉ một trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N;

mỗi R^1 riêng biệt được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxy, C₁₋₆-alkyl và C₁₋₆-alkoxy;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁₋₆-alkyl;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁₋₆-alkyl;

hoặc R^2 và R^3 cùng là =O;

Y^1 là C- R^4 hoặc N;

Y^2 là C- R^4 hoặc N;

Y^3 là C- R^4 hoặc N;

Y^4 là C- R^4 hoặc N;

theo đó chỉ một trong số Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 là N;

mỗi R^4 riêng rẽ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, halogen-C₁₋₆-alkyl, hydroxy, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy và Si(C₁₋₆-alkyl)₃;

m bằng 1, 2 hoặc 3; và

n bằng 0 hoặc 1;

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

X^1 là C-H hoặc N;

X^2 là C- R^1 hoặc N;

X^3 là C- R^1 ;

X^4 là C-H hoặc N;

theo đó chỉ một trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N;

mỗi R^1 riêng biệt được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxy, và C₁₋₆-alkyl;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁₋₆-alkyl;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁₋₆-alkyl;

hoặc R^2 và R^3 cùng là =O;

Y^1 là C-H hoặc N;

Y^2 là C- R^4 hoặc N;

Y^3 là C- R^4 hoặc N;

Y^4 là C-H hoặc N;

theo đó chỉ một trong số Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 là N;

mỗi R^4 riêng biệt được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxyl và C₁₋₆-alkyl;

m bằng 1; và

n bằng 1.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

mỗi X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là CH;

mỗi R^2 và R^3 là H;

mỗi m và n bằng 1;

mỗi Y^1 và Y^4 là CH; và

mỗi Y^2 và Y^3 là CF.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

mỗi X^1 , X^2 và X^3 là CH và X^4 là N;

mỗi R^2 và R^3 là C_{1-6} -alkyl;

mỗi m và n bằng 1; và

mỗi Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 là CH.

5. Hợp chất trung gian của hợp chất có công thức I theo điểm 1, trong đó:

X^1 là C- R^1 ;

X^2 là C- R^1 ;

X^3 là C- R^1 ;

X^4 là NO;

mỗi R^1 riêng biệt được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxy, C_{1-6} -alkyl và C_{1-6} -alkoxy;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl;

hoặc R^2 và R^3 cùng là =O;

Y^1 là C- R^4 hoặc N;

Y^2 là C- R^4 hoặc N;

Y^3 là C- R^4 hoặc N;

Y^4 là C- R^4 hoặc N;

theo đó chỉ một trong số Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 là N;

mỗi R^4 riêng biệt được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, halogen- C_{1-6} -alkyl, hydroxy, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy và $Si(C_{1-6}\text{-alkyl})_3$;

m bằng 1, 2 hoặc 3; và

n bằng 0 hoặc 1;

hoặc các muối được dụng của nó.

6. Hợp chất trung gian của hợp chất có công thức I theo điểm 5, trong đó:

mỗi X^1 , X^2 và X^3 là CH và X^4 là NO;

mỗi R^2 và R^3 là C_{1-6} -alkyl;

mỗi m và n bằng 1; và

mỗi Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 là CH.

7. Hợp chất trung gian của hợp chất có công thức I theo điểm 5, trong đó:

mỗi X^1 , X^2 và X^3 là CH và X^4 là NO;

mỗi R^2 và R^3 là H;

mỗi m và n bằng 1; và

mỗi Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 là CH.

8. Hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

(1R)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-2,3-dihydro-4'H-spiro[inden-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

(1S)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-2,3-dihydro-4'H-spiro[inden-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-(4'-oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-(4'-oxo-3,4-dihydro-2H,4'H-spiro[naphtalen-1,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-(5,6-diflo-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-(5,6-dihydroxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

- 1'-(5,6-dimethoxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(5,6-dimethyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(5-hydroxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(5-methoxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(5-methyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-[(2R)-4'-oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-[(2R)-5-methyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-[(2S)-4'-oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-[(2S)-5-methyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-3-(trifluoromethyl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[cyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-3,4-dihydro-2H,4'H-spiro[naphtalen-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5-(trimethylsilyl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

- 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro
[xyclopenta[b]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(2-hydroxy-7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-
dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(2-metyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-
spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(2-metyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-
spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(3,3-dimetyl-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-
spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(3-hydroxy-7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-
dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(3-metyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-
spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(3-metyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-
spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(4-metyl-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-
spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(5,5-dimetyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-
spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(6-metyl-1H,1'H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-
spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(6-metyl-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-
spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-
spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-5-metoxy-1,3-
dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

- 2'-(7,7-dimethyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-5-hydroxy-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(7,7-dimethyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-4-metoxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(7,7-dimethyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-4-hydroxy-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(7,7-dimethyl-1-oxido-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2-methyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-5-on,
- 2-methyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-7-on,
- 2'-spiro[5H-furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-ylspiro[indan-2,5'-oxazol]-4'-on,
- 2'-spiro[7H-furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-ylspiro[indan-2,5'-oxazol]-4'-on,
- 3-(clometyl)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 3-(diflometyl)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 3-(flometyl)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 3-methyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-5-on,
- 3-methyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-7-on,
- 3-methyl-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 4-clo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on,

- 4-flo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 4-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 5,6-diflo-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 5,6-dihydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 5,6-dimetoxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 5,6-dimetyl-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 5-bromo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 5-clo-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 5-flo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 5-flo-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 5-hydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 5-metoxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 5-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 5-metyl-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

6-clo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

6-clo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on,

6-hydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

6-metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

6-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

6-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on,

6-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-1,4'-piperidin]-3-on, và

7-flo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on.

9. Hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

(+)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-2,3-dihydro-4'H-spiro[inden-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

(-)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-2,3-dihydro-4'H-spiro[inden-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-(4'-oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-(4'-oxo-3,4-dihydro-2H,4'H-spiro[naphtalen-1,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

- 1'-(5,6-diflo-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(5,6-dihydroxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(5,6-dimetoxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(5,6-dimetyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(5-hydroxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(5-metoxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-(5-metyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 1'-[4'-oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, chất đồng phân đối ảnh A,
- 1'-[4'-oxo-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, chất đồng phân đối ảnh B,
- (-)-1'-[5-metyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- (+)-1'-[5-metyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-3-(triflometyl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-3,4-dihydro-2H,4'H-spiro[naphtalen-1,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

- 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-3,4-dihydro-1H,4'H-spiro[naphtalen-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5-(trimetylsilyl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[b]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(2-metyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(2-metyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(3,3-dimetyl-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(3-metyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(3-metyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(4-metyl-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(5,5-dimetyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(6-metyl-1H,1'H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(6-metyl-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-5-metoxy-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

2'-(7,7-dimethyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-5-hydroxy-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

2-methyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-5-on,

2-methyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-7-on,

2'-(1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

2'-(1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

3-(clometyl)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

3-(diflometyl)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

3-(flometyl)-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

3-methyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-5-on,

3-methyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-7-on,

3-methyl-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-5,7-dihydro-4'H-spiro[xyclopenta[c]pyridin-6,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

4-clo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on,

4-flo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

4-methyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5,6-diflo-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

5,6-dihydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5,6-dimetoxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5,6-dimetyl-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

5-bromo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5-clo-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

5-flo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5-flo-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

5-hydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5-metoxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

5-metyl-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

6-clo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

6-clo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on,

6-hydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

6-metoxi-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

6-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

6-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on,

6-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-1,4'-piperidin]-3-on, và

7-flo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on.

10. Hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-(5,6-diflo-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-(5,6-dihydroxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-(5-hydroxy-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

1'-[(2R)-5-metyl-4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl]-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

2'-(3-metyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

- 2'-(3-metyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(5,5-dimetyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(6-metyl-1'H,1'H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-5-hydroxy-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 3-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-5-on,
- 3-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-7-on,
- 5,6-diflo-2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,
- 5,6-dihydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 5-flo-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 5-hydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
- 6-hydroxy-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, và
- 6-metyl-1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-1H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1-on.

11. Hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

2'-(1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

1'-(4'-oxo-1,3-dihydro-4'H-spiro[inden-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-yl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,

2'-(6-metyl-1H,1'H-spiro[furo[3,4-c]pyridin-3,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro [inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on,

2'-(3-metyl-1'H,5H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro [inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on, và

2'-(3-metyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro [inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on.

12. Hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó hợp chất này là 2'-(7,7-dimetyl-1'H,7H-spiro[furo[3,4-b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-yl)-1,3-dihydro-4'H-spiro [inden-2,5'-[1,3]oxazol]-4'-on.

13. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 và chất mang dược dụng và/hoặc chất phụ trợ dược dụng.