



(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)



1-0030722

C07D 401/06; C07D 471/10; A61K (13) B

31/4427; A61K 31/4439; A61K 31/445;

(51)⁷ A61K 31/4468; A61K 31/454; A61K
31/4545; A61K 31/496; A61K 31/501;
A61K 31/506; C07D 205/04; C07D
401/12; A61K 31/397; A61K 31/438

(21) 1-2016-03350

(22) 12/02/2015

(86) PCT/US2015/015706 12/02/2015

(87) WO 2015/123465 20/08/2015

(30) 61/939,488 13/02/2014 US; 62/061,283 08/10/2014 US

(45) 25/01/2022 406

(43) 27/02/2017 347A

(73) INCYTE CORPORATION (US)

1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America

(72) WU, Liangxing (CN); HE, Chunhong (CN); QIAN, Ding-quan (CN); SHEN, Bo (CN); WANG, Xiaozhao (CN); YAO, Wenqing (US); ZHANG, Fenglei (CN); COURTER, Joel R. (US).

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

(54) HỢP CHẤT XYCLOPROPYLAMIN DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ
ĐEMETYLASA-1 ĐẶC HIỆU ĐỐI VỚI LYSIN (LSD1) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA
HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất xyclopropylamin dùng làm chất ức chế LSD1 và dược phẩm chứa hợp chất này. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp ức chế LSD1 sử dụng hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chất ức chế enzym, mà điều biến demetylaza một cách chọn lọc, và cách sử dụng chúng. Các phương án cụ thể dự tính đến các hợp chất và các chỉ định bệnh lý có thể điều trị bằng cách điều biến demetylaza-1 đặc hiệu đối với lysin (LSD1).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các cải biến biểu sinh có thể tác động đến biến dị di truyền, nhưng khi không được điều hòa thì cũng có thể góp phần vào sự phát triển của nhiều bệnh khác nhau (Portela, A. và M. Esteller, *Epigenetic modifications and human disease*. Nat Biotechnol, 2010. 28(10): trang 1057-68; Lund, A.H. và M. van Lohuizen, *Epigenetics and cancer*. Gene Dev, 2004. 18(19): trang 2315-35). Gần đây, các nghiên cứu sâu về hệ gen ung thư đã phát hiện ra nhiều gen điều hòa biểu sinh thường bị đột biến hoặc sự biểu hiện của chúng là không bình thường ở nhiều loại bệnh ung thư (Dawson, M.A. và T. Kouzarides, *Cancer epigenetics: from mechanism to therapy*. Cell, 2012. 150(1): trang 12-27; Waldmann, T. và R. Schneider, Targeting histone modifications--epigenetics in cancer. Curr Opin Cell Biol, 2013. 25(2): trang 184-9; Shen, H. và P.W. Laird, *Interplay between cancer genome and epigenome*. Cell, 2013. 153(1): trang 38-55). Điều này ngụ ý rằng các chất điều hòa biểu sinh thực hiện chức năng của tác nhân dẫn bệnh ung thư hoặc cho phép xu hướng tạo khối u hoặc diễn tiến của bệnh. Do đó, các chất điều hòa biểu sinh đã khử điều hòa là đích điều trị hấp dẫn.

Một enzym cụ thể mà liên quan đến các bệnh ở người là demetylaza-1 đặc hiệu đối với lysin (LSD1), histon demetylaza đầu tiên phát hiện được (Shi, Y., và đồng tác giả, *Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1*. Cell, 2004. 119(7): trang 941-53). Nó bao gồm ba miền chính: SWIRM ở đầu tận cùng N mà thực hiện chức năng trong việc hướng đích đến thể nhân, miền thấp mà liên quan đến tương tác protein-protein, như gen đồng kìm hãm phiên mã, gen đồng kìm hãm yếu tố phiên mã làm câm RE1 (CoREST), và cuối cùng là miền xúc tác đầu tận cùng C mà có trình tự và cấu trúc đồng nhất với các monoamin oxidaza phụ thuộc vào flavin adenin dinucleotit (FAD) (tức là

MAO-A và MAO-B) (Forneris, F., và đồng tác giả, *Structural basis of LSD1-CoREST selectivity in histone H3 recognition*. J Biol Chem, 2007. 282(28): trang 20070-4; Anand, R. và R. Marmorstein, *Structure and mechanism of lysine-specific demethylase enzymes*. J Biol Chem, 2007. 282(49): trang 35425-9; Stavropoulos, P., G. Blobel, và A. Hoelz, *Crystal structure and mechanism of human lysine-specific demethylase-1*. Nat Struct Mol Biol, 2006. 13(7): trang 626-32; Chen, Y., và đồng tác giả, *Crystal structure of human histone lysine-specific demethylase 1 (LSD1)*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. 103(38): trang 13956-61). LSD1 còn tương đồng ở mức độ nhất định với demetylaza đặc hiệu với lysin khác (LSD2) (Karytinis, A., và đồng tác giả, *A novel mammalian flavin-dependent histone demethylase*. J Biol Chem, 2009. 284(26): trang 17775-82). Mặc dù cơ chế sinh hóa của hoạt động được bảo toàn ở hai dạng đồng chức năng, tính đặc hiệu đối với cơ chất được xem là khác biệt với mức độ chông chéo tương đối thấp. Các phản ứng enzym của LSD1 và LSD2 phụ thuộc vào quy trình oxy hóa khử của FAD và yêu cầu về nguyên tử nitơ mang proton ở lysin đã được metyl hóa được xem là giới hạn hoạt tính của LSD1/2 đối với dạng đã được metyl hóa một lần hoặc hai lần ở vị trí 4 hoặc 9 của histon 3 (H3K4 hoặc H3K9). Các cơ chế này khiến cho LSD1/2 khác biệt với các họ histon demetylaza khác (tức là họ chứa miền Jumonji) mà có thể khử metyl ở lysin đã được metyl hóa một lần, hai lần và ba lần thông qua các phản ứng phụ thuộc alpha-ketoglutarat (Kooistra, S.M. và K. Helin, *Molecular mechanism and potential functions of histone demethylases*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012. 13(5): trang 297-311; Mosammaparast, N. và Y. Shi, *Reversal of histone methylation: biochemical and molecular mechanism of histone demethylases*. Annu Rev Biochem, 2010. 79: trang 155-79).

Các dấu histon đã được metyl hóa trên K3K4 và H3K9 thường được liên hợp lẫn lộn với sự hoạt hóa và sự kìm hãm quá trình phiên mã. Đã có thông báo rằng LSD1, là một phần của các phức đồng kìm hãm (ví dụ, CoREST), khử metyl H3K4 và kìm hãm quá trình phiên mã, trong khi LSD1, trong phức hormon thụ thể nhân (ví dụ, thụ thể androgen), có thể khử metyl H3K9 để hoạt hóa sự biểu hiện gen (Metzger, E., và đồng tác giả, *LSD1 demethylates repressive histone marks to promote androgen-receptor-dependent transcription*. Nature, 2005. 437(7057): trang 436-9; Kahl, P., và đồng tác giả, *Androgen receptor coactivators lysine-specific histone demethylase 1 and four and a half LIM domain*

protein 2 predict risk of prostate cancer recurrence. Cancer Res, 2006. 66(23): trang 11341-7). Điều này gợi ý rằng tính đặc hiệu đối với cơ chất của LSD1 có thể được xác định nhờ các yếu tố kèm theo, nhờ đó điều hòa quá trình biểu hiện gen thay thế theo cách phụ thuộc vào bối cảnh. Ngoài các protein histon, LSD1 có thể khử methyl đối với các protein không là histon. Chúng bao gồm p53 (Huang, J., và đồng tác giả, *p53 is regulated by the Lysine demethylase LSD1*. Nature, 2007. 449(7158): trang 105-8.), E2F (Kontaki, H. và I. Talianidis, *Lysine methylation regulates E2F1-induced cell death*. Mol Cell, 2010. 39(1): trang 152-60), STAT3 (Yang, J., và đồng tác giả, *Reversible methylation of promoter-bound STAT3 by histone-modifying enzymes*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. 107(50): trang 21499-504), Tat (Sakane, N., và đồng tác giả, *Activation of HIV transcription by the viral Tat protein requires a demethylation step mediated by lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1)*. PLoS Pathog, 2011. 7(8): trang e1002184), và cấu trúc siêu phân tử 1 hướng đích đến myosin phosphatase (MYPT1) (Cho, H.S., và đồng tác giả, *Demethylation of RB regulator MYPT1 by histone demethylase LSD1 promotes cell cycle progression in cancer cells*. Cancer Res, 2011. 71(3): trang 655-60). Danh mục các cơ chất không là histon ngày càng gia tăng cùng với các tiến bộ kỹ thuật trong các nghiên cứu phân tích protein về mặt chức năng. Điều này gợi ý về vai trò gây bệnh ung thư bổ sung của LSD1 sau khi điều hòa việc tái tạo mẫu chromatin. LSD1 còn kết hợp với các chất điều hòa biểu sinh khác, như ADN methyltransferase 1 (DNMT1) (Wang, J., và đồng tác giả, *Lysine demethylase LSD1 (KDM1) is required for maintenance of global DNA methylation*. Nat Genet, 2009. 41(1): trang 125-9) và các phức histon deacetylase (HDAC) (Hakimi, M.A., và đồng tác giả, *A core-BRAF35 complex containing histone deacetylase mediates repression of neuronal-specific genes*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. 99(11): trang 7420-5; Lee, M.G., và đồng tác giả, *Functional interplay between histone demethylase and deacetylase enzymes*. Mol Cell Biol, 2006. 26(17): trang 6395-402; You, A., và đồng tác giả, *CoREST is an integral component of CoREST- human histone deacetylase complex*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. 98(4): trang 1454-8). Các tổ hợp này làm gia tăng hoạt tính của DNMT hoặc HDAC. Do đó, các chất ức chế LSD1 có thể gây ra các tác động tiềm năng của các chất ức chế HDAC hoặc DNMT. Thực vậy, các nghiên cứu tiền lâm sàng đã bộc lộ tiềm năng đó (Singh, M.M., và đồng tác giả, *Inhibition of LSD1 sensitizes glioblastoma cells to histone*

deacetylase inhibitors. *Neuro Oncol*, 2011. 13(8): trang 894-903; Han, H., và đồng tác giả, *Synergistic re-activation of epigenetically silenced genes by combinatorial inhibition of DNMTs and LSD1 in cancer cells*. *PLoS One*, 2013. 8(9): trang e75136).

Đã có thông báo rằng LSD1 góp phần vào nhiều loại quá trình sinh học, kể cả tăng sinh tế bào, giai đoạn chuyển tiếp biểu mô-trung mô (EMT), và sinh học của tế bào gốc (cả các tế bào phôi gốc và các tế bào gốc bị ung thư) hoặc tự hồi sinh và biến nạp tế bào của các tế bào sinh dưỡng (Chen, Y., và đồng tác giả, *Lysine-specific histone demethylase 1 (LSD1): A potential molecular target for tumor therapy*. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2012. 22(1): trang 53-9; Sun, G., và đồng tác giả, *Histone demethylase LSD1 regulates neural stem cell proliferation*. *Mol Cell Biol*, 2010. 30(8): trang 1997-2005; Adamo, A., M.J. Barrero, và J.C. Izpisua Belmonte, *LSD1 and pluripotency: a new player in the network*. *Cell Cycle*, 2011. 10(19): trang 3215-6; Adamo, A., và đồng tác giả, *LSD1 regulates the balance between self-renewal and differentiation in human embryonic stem cells*. *Nat Cell Biol*, 2011. 13(6): trang 652-9). Cụ thể, các tế bào gốc mắc bệnh ung thư hoặc các tế bào khởi đầu bệnh ung thư có một vài tính chất của tế bào gốc tủy mà góp phần vào tính hỗn tạp của các tế bào ung thư. Dấu hiệu này có thể khiến cho các tế bào ung thư kháng các phép điều trị thông thường, như phương pháp hóa trị hoặc phép điều trị bằng tia X, ở mức độ cao hơn và sau đó gây tái phát sau khi điều trị (Clevers, H., *Cancer stem cell: premises, promises and challenges*. *Nat Med*, 2011. 17(3): trang 313-9; Beck, B. và C. Blanpain, *Unravelling cancer stem cell potential*. *Nat Rev Cancer*, 2013. 13(10): trang 727-38). Đã có thông báo rằng LSD1 duy trì sự khởi đầu khối u không biệt hóa hoặc kiểu hình tế bào gốc bị ung thư ở một loạt các bệnh ung thư (Zhang, X., và đồng tác giả, *Pluripotent Stem Cell Protein Sox2 Confers Sensitivity to LSD1 Inhibition in Cancer Cells*. *Cell Rep*, 2013. 5(2): trang 445-57; Wang, J., và đồng tác giả, *Novel histone demethylase LSD1 inhibitors selectively target cancer cells with pluripotent stem cell properties*. *Cancer Res*, 2011. 71(23): trang 7238-49). Bệnh bạch cầu thể tủy cấp tính (AML) là ví dụ về các tế bào của khối u tân tạo mà vẫn giữ được một số tế bào gốc kém biệt hóa hơn của chúng như kiểu hình hoặc tiềm năng tế bào gốc bệnh bạch cầu (LSC). Phân tích các tế bào AML kể cả các mảng biểu hiện gen và hiện tượng kết lắng miễn dịch bằng chromatin cùng với việc xác định trình tự của thể hệ tiếp theo (ChIP-Seq) cho thấy rằng LSD1 có thể điều hòa một phân nhóm gen liên quan đến

nhiều chương trình gây bệnh ung thư để duy trì LSC (Harris, W.J., và đồng tác giả, *The histone demethylase KDM1A sustains the oncogenic potential of MLL-AF9 leukemia stem cells*. Cancer Cell, 2012. 21(4): trang 473-87; Schenk, T., và đồng tác giả, *Inhibition of the LSD1 (KDM1A) demethylase reactivates the all-trans-retinoic acid differentiations pathway in acute myeloid leukemia*. Nat Med, 2012. 18(4): trang 605-11). Các phát hiện này gợi ý về lợi ích điều trị tiềm năng của các chất ức chế LSD1 hướng đích đến các bệnh ung thư có các tính chất của tế bào gốc, như AML.

Sự biểu hiện quá mức của LSD1 thường được quan sát thấy ở nhiều loại bệnh ung thư, bao gồm bệnh ung thư bàng quang, NSCLC, bệnh ung thư biểu mô vú, bệnh ung thư buồng trứng, u thần kinh đệm, bệnh ung thư kết tràng, sacôm kể cả bệnh ung thư sụn ác tính, sacôm Ewing, sacôm xương, và sacôm cơ vân, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư biểu mô ở tế bào biểu mô có vảy ở thực quản, và bệnh ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú. Đặc biệt là, các nghiên cứu đã phát hiện ra rằng sự biểu hiện quá mức của LSD1 liên quan ở mức độ đáng kể đến các bệnh ung thư mang tính xâm chiếm về mặt lâm sàng, ví dụ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt tái phát, NSCLC, u thần kinh đệm, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ruột, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư biểu mô ở tế bào biểu mô có vảy ở thực quản, và u nguyên bào thần kinh. Theo các nghiên cứu này, việc làm giảm sự biểu hiện quá mức của LSD1 hoặc việc điều trị bệnh bằng các hợp chất phân tử nhỏ ức chế LSD1 làm thuyên giảm bệnh ung thư tăng sinh tế bào và/hoặc gây chết tế bào theo chương trình. Ví dụ, xem tài liệu: Hayami, S., và đồng tác giả, *Overexpression of LSD1 contributes to human carcinogenesis through chromatin regulation in various cancers*. Int J Cancer, 2011. 128(3): trang 574-86; Lv, T., và đồng tác giả, *Over-expression of LSD1 promotes proliferation, migration and invasion in non-small cell lung cancer*. PLoS One, 2012. 7(4): trang e35065; Serce, N., và đồng tác giả, *Elevated expression of LSD1 (Lysine-specific demethylase 1) during tumour progression from pre-invasive to invasive ductal carcinoma of the breast*. BMC Clin Pathol, 2012. 12: trang 13; Lim, S., và đồng tác giả, *Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) is highly expressed in ER-negative breast cancers and a biomarker predicting aggressive biology*. Carcinogenesis, 2010. 31(3): trang 512-20; Konovalov, S. và I. Garcia-Bassets, *Analysis of the level of lysine-specific demethylase 1 (LSD1) mRNA in human ovarian tumors and the effects of chemical LSD1 inhibitors in*

ovarian cancer cell lines. J Ovarian Res, 2013. 6(1): trang 75; Sareddy, G.R., và đồng tác giả, *KDM1 is a novel therapeutic target for the treatment of gliomas*. Oncotarget, 2013. 4(1): trang 18-28; Ding, J., và đồng tác giả, *LSD1-mediated epigenetic modification contributes to proliferation and metastasis of colon cancer*. Br J Cancer, 2013. 109(4): trang 994-1003; Bennani-Baiti, I.M., và đồng tác giả, *Lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A/AOF2/BHC110) is expressed and is an epigenetic drug target in chondrosarcoma, Ewing's sarcoma, osteosarcoma, and rhabdomyosarcoma*. Hum Pathol, 2012. 43(8): trang 1300-7; Schulte, J.H., và đồng tác giả, *Lysine-specific demethylase 1 is strongly expressed in poorly differentiated neuroblastoma: implications for therapy*. Cancer Res, 2009. 69(5): trang 2065-71; Crea, F., và đồng tác giả, *The emerging role of histone lysine demethylases in prostate cancer*. Mol Cancer, 2012. 11: trang 52; Suikki, H.E., và đồng tác giả, *Genetic alterations and changes in expression of histone demethylases in prostate cancer*. Prostate, 2010. 70(8): trang 889-98; Yu, Y., và đồng tác giả, *High expression of lysine-specific demethylase 1 correlates with poor prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma*. Biochem Biophys Res Commun, 2013. 437(2): trang 192-8; Kong, L., và đồng tác giả, *Immunohistochemical expression of RBP2 and LSD1 in papillary thyroid carcinoma*. Rom J Morphol Embryol, 2013. 54(3): trang 499-503.

Gần đây, việc gây biểu hiện CD86 bằng cách ức chế hoạt tính LSD1 được thông báo (Lynch, J.T., và đồng tác giả, *CD86 expression as a surrogate cellular biomarker for pharmacological inhibition of the histone demethylase lysine-specific demethylase 1*. Anal Biochem, 2013. 442(1): trang 104-6). Sự biểu hiện CD86 có tác dụng đánh dấu sự thành thực của các tế bào tua (dendritic cell - DC) mà liên quan đến đáp ứng miễn dịch chống khối u. Đặc biệt, CD86 thực hiện chức năng như yếu tố kích thích đồng thời để hoạt hóa quá trình tăng sinh tế bào T (Greaves, P. và J.G. Gribben, *The role of B7 family molecules in hematologic malignancy*. Blood, 2013. 121(5): trang 734-44; Chen, L. và D.B. Flies, *Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition*. Nat Rev Immunol, 2013. 13(4): trang 227-42).

Ngoài việc có vai trò ở bệnh ung thư, hoạt tính LSD1 còn liên quan đến sinh bệnh học virus. Cụ thể, hoạt tính LSD1 dường như có liên quan đến sự sao chép virus và biểu hiện của gen của virus. Ví dụ, LSD1 thực hiện chức năng như chất đồng hoạt hóa để gây biểu

hiện gen từ gen sớm ngay sát của virus của loại virus hecpet khác nhau kể cả virus hecpet đơn hình (HSV), virus gây bệnh thủy đậu (VZV), và cytomegalovirus ở người của virus herpes β (Liang, Y., và đồng tác giả, *Targetting the JMJD2 histone demethylases to epigenetically control herpesvirus infection and reactivation from latency*. Sci Transl Med, 2013. 5(167): trang 167ra5; Liang, Y., và đồng tác giả, *Inhibition of the histone demethylase LSD1 blocks alpha-herpesvirus lytic replication and reactivation from latency*. Nat Med, 2009. 15(11): trang 1312-7). Theo thiết lập này, chất ức chế LSD1 thể hiện hoạt tính kháng virus bằng cách phong bế quá trình sao chép virus và làm thay đổi mức độ biểu hiện gen liên quan đến virus.

Các nghiên cứu gần đây cũng đã cho thấy rằng việc ức chế LSD1 bằng cách làm suy yếu về mặt di truyền hoặc can thiệp về mặt dược lý làm tăng mức độ biểu hiện gen globin của bào thai ở các tế bào erythroit (Shi, L., và đồng tác giả, *Lysine-specific demethylase 1 is a therapeutic target for fetal hemoglobin induction*. Nat Med, 2013. 19(3): trang 291-4; Xu, J., và đồng tác giả, *Corepressor-dependent silencing fetal hemoglobin expression by BCL11A*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. 110(16): trang 6518-23). Việc cảm ứng gen globin ở bào thai sẽ có tiềm năng có lợi về mặt điều trị đối với bệnh liên quan đến bệnh học β -globin, kể cả bệnh thiếu máu vùng biển β và bệnh hồng huyết cầu hình lưỡi liềm khi mà việc sản xuất β -globin bình thường, là thành phần của hemoglobin ở người trưởng thành, bị suy giảm (Sankaran, V.G. và S.H. Orkin, *Switch from fetal to adult hemoglobin*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013. 3(1): trang a011643; Bauer, D.E., S.C. Kamran, và S.H. Orkin, *Reawakening fetal hemoglobin: prospects for new therapies for the beta-globin disorders*. Blood, 2012. 120(15): trang 2945-53). Hơn thế nữa, việc ức chế LSD1 có thể tạo tiềm năng cho các phép điều trị đã được áp dụng trong lâm sàng, như hydroxyurê hoặc azaxitidin. Các tác nhân này có thể hoạt động, ít nhất một phần, bằng cách tăng mức độ biểu hiện gen γ -globin thông qua các cơ chế khác nhau.

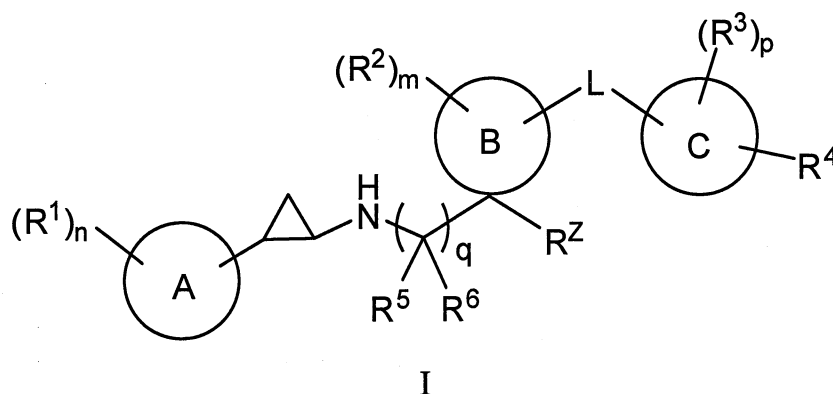
Tóm lại, LSD1 góp phần vào sự hình thành của khối u bằng cách làm thay đổi các dấu biểu sinh trên protein histon và protein không là histon. Dữ liệu tích lũy đã xác nhận rằng sự suy yếu về mặt di truyền hoặc can thiệp về mặt dược lý của LSD1 làm bình thường hóa mức độ biểu hiện gen đã bị thay đổi, nhờ đó cảm ứng chương trình biệt hóa thành loại tế bào thành thực, làm giảm mức độ tăng sinh tế bào, và thúc đẩy quá trình làm chết tế bào

theo chương trình ở các tế bào ung thư. Do đó, các chất ức chế LSD1 riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuốc điều trị bệnh đã thiết lập sẽ là hữu hiệu để điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính LSD1.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là để khắc phục các nhược điểm nêu trên.

Sáng chế đề xuất, trong số nhiều đối tượng, hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó các biến cấu thành được xác định theo bản mô tả này.

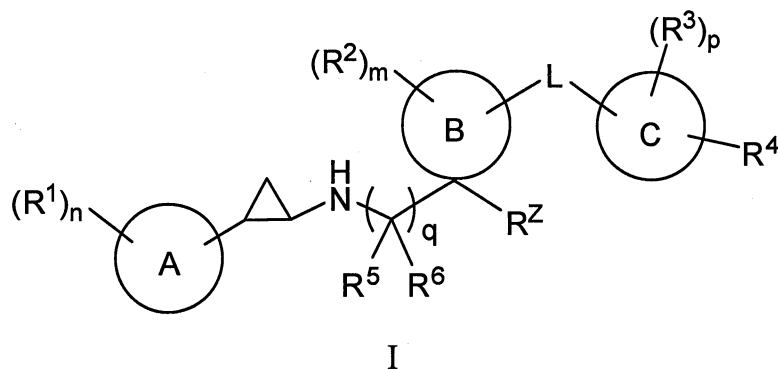
Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I và ít nhất một chất mang được dụng.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp ức chế LSD1 bao gồm bước cho LSD1 tiếp xúc với hợp chất có công thức I.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh gián tiếp do LSD1 gây ra ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân dùng hợp chất có công thức I với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong số nhiều đối tượng, sáng chế đề xuất các hợp chất ức chế LSD1 như hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

vòng A là C₆₋₁₀ aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

vòng B là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

vòng C là (1) C₆₋₁₀ aryl, (2) C₃₋₁₀ xycloalkyl, (3) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, hoặc (4) heteroxycloalkyl có từ 4 đến 20 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

trong đó L được thế trên nguyên tử tạo vòng bất kỳ của vòng B, trừ nguyên tử tạo vòng của vòng B mà R^Z được liên kết vào;

L là C₁₋₄ alkylen, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR⁷-, O, NR⁷, -S(O)₂-, -S(O)-, hoặc -S(O)₂NR⁷-;

mỗi nhóm R¹ độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, và S(O)₂NR^cR^d, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4

phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, và S(O)₂NR^cR^d;

R^Z là H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, hoặc S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, và S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

mỗi nhóm R² độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, CN, OR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, trong đó C₁₋₆ alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

trong đó mỗi nhóm R² được thế trên nguyên tử tạo vòng bất kỳ của vòng B, trừ nguyên tử tạo vòng của vòng B mà R^Z được liên kết vào;

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $N R^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^4 là halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$,

$\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$;

R^5 và R^6 độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, và $-(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})-\text{OR}^{\text{a}4}$;

R^7 là H, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{a} , R^{b} , R^{c} , R^{d} , $\text{R}^{\text{a}1}$, $\text{R}^{\text{b}1}$, $\text{R}^{\text{c}1}$, $\text{R}^{\text{d}1}$, $\text{R}^{\text{a}2}$, $\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{R}^{\text{c}2}$, $\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{R}^{\text{a}3}$, $\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{R}^{\text{c}3}$, và $\text{R}^{\text{d}3}$ độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, halo, CN, $\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{SR}^{\text{a}4}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}4})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}4})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c} và R^{d} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, $\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{SR}^{\text{a}4}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}4})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}4})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, $\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{SR}^{\text{a}4}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$,

$C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c1} và R^{d1} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c2} và R^{d2} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c3} và R^{d3} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần

tử thể độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C₁₋₆ haloalkyl, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

mỗi nhóm R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₄ alkenyl, và C₂₋₄ alkynyl, trong đó C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, và C₂₋₄ alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylamino, đi(C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₄ haloalkyl, và C₁₋₄ haloalkoxy;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c4} và R^{d4} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylamino, đi(C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₄ haloalkyl, và C₁₋₄ haloalkoxy;

mỗi nhóm R^e, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, và R^{e5} độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, và CN;

mỗi nhóm R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, R^{d5} độc lập được chọn từ H và C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, và S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

mỗi nhóm R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₄ alkenyl, và C₂₋₄ alkynyl, trong đó C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, và C₂₋₄ alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄

alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylamino, di(C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₄ haloalkyl, và C₁₋₄ haloalkoxy;

mỗi nhóm R^{e6} độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, và CN;

m bằng 0, 1, hoặc 2;

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

p bằng 0, 1, 2, hoặc 3; và

q bằng 0, 1, hoặc 2;

trong đó khi vòng B là heteroxycloalkyl có 6 cạnh, q bằng 0, và L là S(O)₂, thì vòng C không phải là thienyl.

Theo một số phương án, trong đó khi vòng B là heteroxycloalkyl có từ 5 đến 6 cạnh, A là phenyl, q bằng 1 hoặc 2, và R⁴ là halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl đã được thế, C₁₋₆ haloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, CN, OR^{a3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, hoặc S(O)₂R^{b3}, thì R^Z không phải là H hoặc C(O)OR^{a1}.

Theo một số phương án, vòng B là heteroxycloalkyl đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S.

Theo một số phương án, vòng B là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó vòng B này chứa ít nhất một nguyên tử N tạo vòng.

Theo một số phương án, vòng B là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó vòng B này chứa ít nhất một nguyên tử N tạo vòng.

Theo một số phương án, vòng B là vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh chứa cacbon và 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó vòng B này chứa ít nhất một nguyên tử N tạo vòng.

Theo một số phương án, vòng B là vòng azetidinyl hoặc vòng piperidinyl.

Theo một số phương án, vòng B là vòng azetidinyl.

Theo một số phương án, vòng B là vòng piperidin.

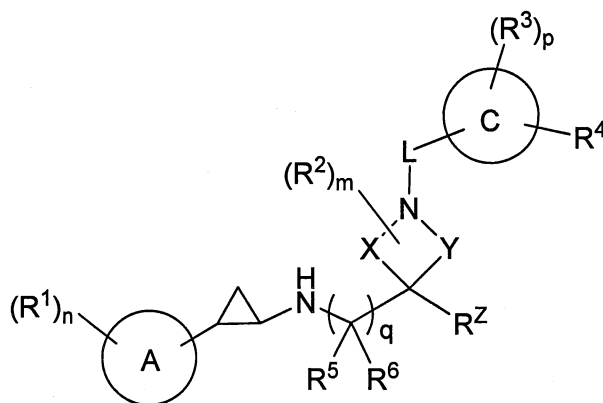
Theo một số phương án, vòng C liên kết với nguyên tử N tạo vòng của vòng B.

Theo một số phương án, vòng A là C₆₋₁₀ aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S.

Theo một số phương án, vòng B là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S.

Theo một số phương án, vòng C là (1) C₆₋₁₀ aryl, (2) C₃₋₁₀ xycloalkyl, (3) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, hoặc (4) heteroxycloalkyl có từ 4 đến 20 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất có công thức II:



II

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

vòng A là C₆₋₁₀ aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

vòng C là (1) C₆₋₁₀ aryl, (2) C₃₋₁₀ xycloalkyl, (3) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, hoặc (4) heteroxycloalkyl có từ 4 đến 20 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

X là -CH₂- hoặc -CH₂-CH₂-;

Y là -CH₂- hoặc -CH₂-CH₂-;

L là C₁₋₄ alkylen, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR⁷-, O, NR⁷-, -S(O)₂-, -S(O)-, hoặc -S(O)₂NR⁷-;

mỗi nhóm R¹ độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10

cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, và S(O)₂NR^cR^d, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, và S(O)₂NR^cR^d;

R^Z là H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, hoặc S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, và S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

mỗi nhóm R² độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, CN, OR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5},

trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

trong đó mỗi nhóm R^2 được thế trên nguyên tử cacbon tạo vòng bất kỳ của vòng trong công thức II chứa X và Y, trừ nguyên tử cacbon tạo vòng mà R^Z được liên kết vào;

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^4 là halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$,

$S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^5 và R^6 độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, và $-(C_{1-4} \text{ alkyl})-OR^{a4}$;

R^7 là H hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^a , R^b , R^c , R^d , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , và R^{d3} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^c và R^d cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$,

NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c1} và R^{d1} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c2} và R^{d2} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, C_{1-4}

alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c3} và R^{d3} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C₁₋₆ haloalkyl, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

mỗi nhóm R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₄ alkenyl, và C₂₋₄ alkynyl, trong đó C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, và C₂₋₄ alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylamino, đi(C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₄ haloalkyl, và C₁₋₄ haloalkoxy;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c4} và R^{d4} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylamino, đi(C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₄ haloalkyl, và C₁₋₄ haloalkoxy; và

mỗi nhóm R^e, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, và R^{e5} độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, và CN;

mỗi nhóm R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, R^{d5} độc lập được chọn từ H và C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6},

$\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O}_2\text{R}^{\text{b6}})$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$;

mỗi nhóm R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} , và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

mỗi nhóm R^{e6} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, và CN;

m bằng 0, 1, hoặc 2;

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

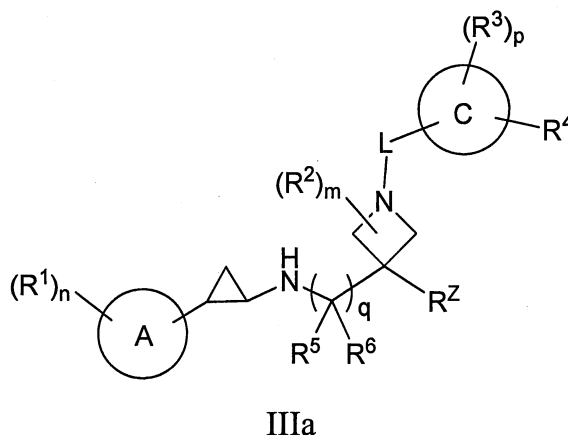
p bằng 0, 1, 2, hoặc 3; và

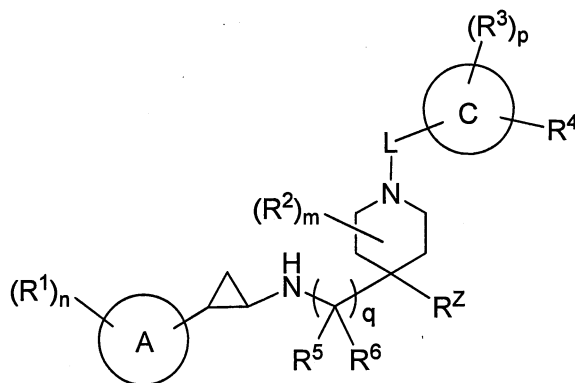
q bằng 0, 1, hoặc 2;

trong đó khi cả hai nhóm X và Y đều là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, q bằng 0, và L là $\text{S}(\text{O})_2$, thì vòng C không phải là thienyl.

Theo một số phương án, trong đó khi một nhóm trong số X và Y là $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ và nhóm còn lại trong số X và Y là $-\text{CH}_2-$, A là phenyl, q bằng 1 hoặc 2, và R^4 là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl đã được thế, C_{1-6} haloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, CN, OR^{a3} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$, hoặc $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$, thì R^{Z} không phải là H hoặc $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất có công thức IIIa hoặc IIIb:





IIIb

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

vòng A là C₆₋₁₀ aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

vòng C là (1) C₆₋₁₀ aryl, (2) C₃₋₁₀ xycloalkyl, (3) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, hoặc (4) heteroxycloalkyl có từ 4 đến 20 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

L là C₁₋₄ alkylen, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR⁷-, O, NR⁷, -S(O)₂-, -S(O)-, hoặc -S(O)₂NR⁷-;

mỗi nhóm R¹ độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, và S(O)₂NR^cR^d, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d,

$\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$;

R^Z là H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{R}^{b1}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$, hoặc $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, CN, OR^{a5} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b5}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a5}$, $\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b5}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b5}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b5}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a5}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b5}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C}(=\text{NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b5}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b5}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$;

trong đó mỗi nhóm R^2 được thể trên nguyên tử cacbon tạo vòng bất kỳ của vòng azetidín được thể hiện trong công thức IIIa hoặc vòng piperidín được thể hiện trong công thức IIIb, trừ nguyên tử cacbon tạo vòng mà R^Z được liên kết vào;

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ

4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, và S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, và S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

R⁴ là halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, và S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, và S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, và $-(C_{1-4} \text{ alkyl})-OR^{a4}$;

R^7 là H hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm $R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}$, và R^{d3} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^c và R^d cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c1} và R^{d1} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c2} và R^{d2} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c3} và R^{d3} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$,

$C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xcyanoalkyl, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

mỗi nhóm R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c4} và R^{d4} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

mỗi nhóm R^e , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} , và R^{e5} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, và CN;

mỗi nhóm R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , R^{d5} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

mỗi nhóm R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} , và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

mỗi nhóm R^{e6} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, và CN;

m bằng 0, 1, hoặc 2;

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

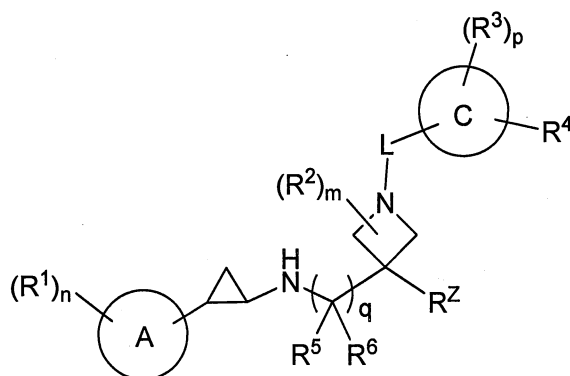
p bằng 0, 1, 2, hoặc 3; và

q bằng 0, 1, hoặc 2;

trong đó trong công thức IIIb khi q bằng 0 và L là S(O)₂, thì vòng C không phải là thienyl.

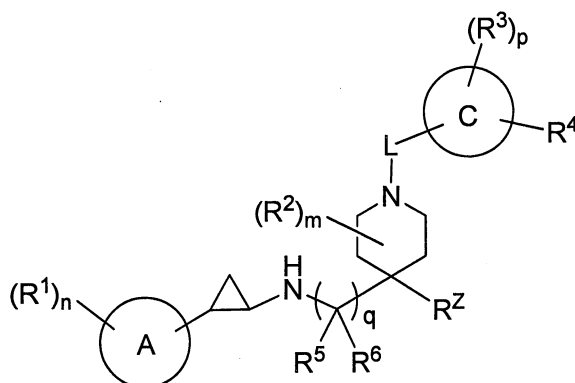
Theo một số phương án, trong Công thức IIIb khi A là phenyl, q bằng 1 hoặc 2, và R⁴ là halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl đã được thế, C₁₋₆ haloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, CN, OR^{a3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, hoặc S(O)₂R^{b3}, thì R^Z không phải là H hoặc C(O)OR^{a1}.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức IIIa:



IIIa.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức IIIb:



IIIb.

Theo một số phương án, q bằng 0.

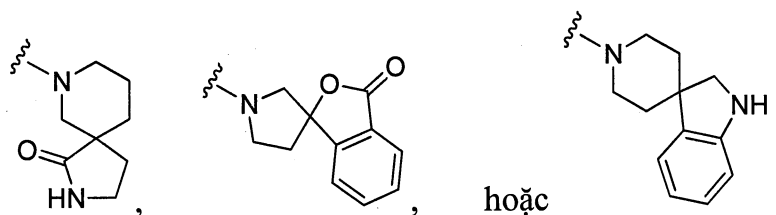
Theo một số phương án, q bằng 1.

- Theo một số phương án, vòng A là phenyl.
- Theo một số phương án, n bằng 0.
- Theo một số phương án, n bằng 1.
- Theo một số phương án, n bằng 2.
- Theo một số phương án, mỗi nhóm R^1 độc lập được chọn từ halo và $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$.
- Theo một số phương án, mỗi nhóm R^1 độc lập được chọn từ F và metoxy.
- Theo một số phương án, cả hai nhóm R^5 và R^6 đều là H.
- Theo một số phương án, R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H và $C_{1-4} \text{ alkyl}$.
- Theo một số phương án, R^5 là H và R^6 là methyl.
- Theo một số phương án, L là $-(CH_2)_r-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^7-$, hoặc $-S(O)_2-$, trong đó r bằng 1, 2, 3, hoặc 4.
- Theo một số phương án, L là $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NH-$, hoặc $-S(O)_2-$.
- Theo một số phương án, L là $-(CH_2)_r-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR^7-$, hoặc $-S(O)_2-$, trong đó r bằng 1, 2, 3, hoặc 4.
- Theo một số phương án, L là $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, hoặc $-S(O)_2-$.
- Theo một số phương án, L là $-CH_2-$.
- Theo một số phương án, L là $-C(=O)-$.
- Theo một số phương án, L là $-S(O)_2-$.
- Theo một số phương án, vòng C là phenyl.
- Theo một số phương án, vòng C là C_{3-7} xycloalkyl đơn vòng.
- Theo một số phương án, vòng C là xyclopentyl.
- Theo một số phương án, vòng C là xyclobutyl.
- Theo một số phương án, vòng C là xyclopropyl.
- Theo một số phương án, vòng C là heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S.
- Theo một số phương án, vòng C là heteroaryl đơn vòng có 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S.
- Theo một số phương án, vòng C là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 20 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S.

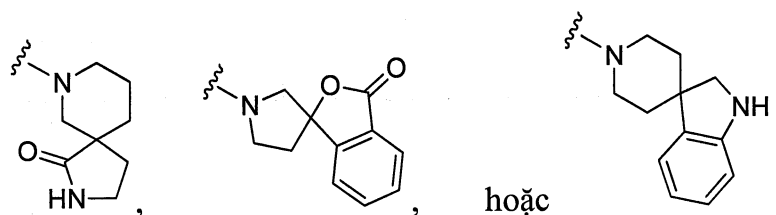
Theo một số phương án, vòng C là heteroxycycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S.

Theo một số phương án, vòng C là heteroxycycloalkyl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S.

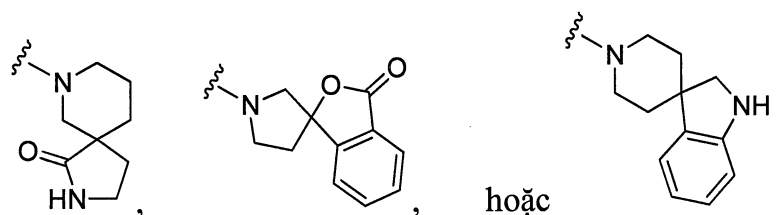
Theo một số phương án, vòng C là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, imidazolyl, pyridazinyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, phenyl, pyridyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, azetidinyl,



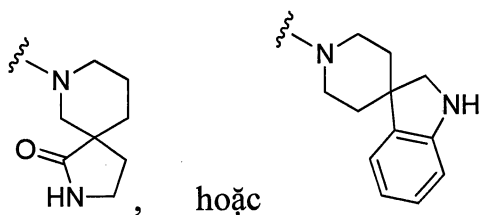
Theo một số phương án, vòng C là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, imidazolyl, pyridazinyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, phenyl, pyridyl, piperidinyl, tetrahydrofuranyl,



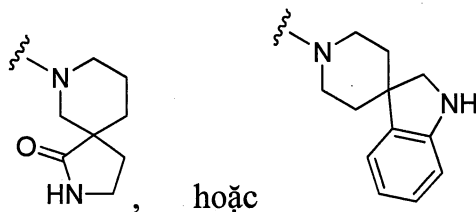
Theo một số phương án, vòng C là phenyl, pyridyl, piperidinyl, tetrahydrofuranyl,



Theo một số phương án, vòng C là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, imidazolyl, pyridazinyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, phenyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, azetidinyl,



Theo một số phương án, vòng C là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, imidazolyl, pyridazinyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, phenyl, piperidinyl,



Theo một số phương án, R^4 là C_{1-6} alkyl, halo, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, CN, OR^{a3} , $NR^{c3}R^{d3}$, hoặc $C(O)OR^{a3}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, và C_{3-10} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

Theo một số phương án, R^4 là halo, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, CN, OR^{a3} , hoặc $C(O)OR^{a3}$, trong đó mỗi nhóm C_{6-10} aryl và C_{3-10} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

Theo một số phương án, R^4 là F, CF_3 , phenyl, xyclohexyl được thế bằng hydroxyl, CN, OCH_3 , OCF_3 , hoặc $COOH$.

Theo một số phương án, R^4 là $C(O)OR^{a3}$.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, CN, OR^{a2} , và $C(O)OR^{a2}$, trong đó mỗi nhóm C_{6-10} aryl và C_{3-10} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

Theo một số phương án, p bằng 0.

Theo một số phương án, p bằng 1.

Theo một số phương án, R^Z là H, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, hoặc (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi nhóm C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl- và (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thế bằng CN, halo, OR^{al} , $C(O)OR^{al}$ hoặc C_{1-4} xyanoalkyl.

Theo một số phương án, R^Z là H, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi nhóm C_{1-4} alkyl và C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thế bằng CN, halo, OR^{al} , hoặc C_{1-4} xyanoalkyl.

Theo một số phương án, R^Z là C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án, R^Z là C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl- được thế bằng flo hoặc xyanometyl.

Theo một số phương án, R^Z là C_{1-4} alkyl được thế bằng metoxy hoặc CN.

Theo một số phương án, R^Z là (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- được thế bằng metoxy hoặc F.

Theo một số phương án, R^Z là H, metyl, xyanometyl, metoxymetyl, 4-flophenylmetyl hoặc 4-(xyanometyl)phenylmetyl.

Theo một số phương án, R^Z là H, metyl, xyanometyl, metoxymetyl, etoxymetyl, 4-flophenylmetyl, 3-xyanophenylmetyl, 4-xyanophenylmetyl, 3-carboxyphenylmetyl, 6-metoxypyridin-3-yl)metyl, 4-xyano-2-flobenzyl, (benzyloxy)metyl, (xyclobutylmetoxy)metyl, (xyclohexyloxy)metyl, (5-flopyridin-2-yl)metyl, 4-metoxyphenylmetyl, (2-flophenoxy)metyl, (3-flophenoxy)metyl, (2-xyanophenoxy)metyl, (3-xyanophenoxy)metyl, (4-xyano phenoxy)metyl, (4-xyano-2-flophenoxy)metyl, (5-flopyridin-2-yl)oxymetyl, (5-flopyrimidin-2-yl)oxymetyl, (3-flopyridin-2-yl)oxymetyl, (6-(metylaminocarbonyl)pyridin-3-yl)oxymetyl, (6-(metylaminocarbonyl)pyridin-2-yl)oxymetyl, hoặc 4-(xyanometyl)phenylmetyl.

Theo một số phương án, R^Z là H hoặc C_{1-4} alkyl được thế bằng CN.

Theo một số phương án, R^Z là xyanometyl.

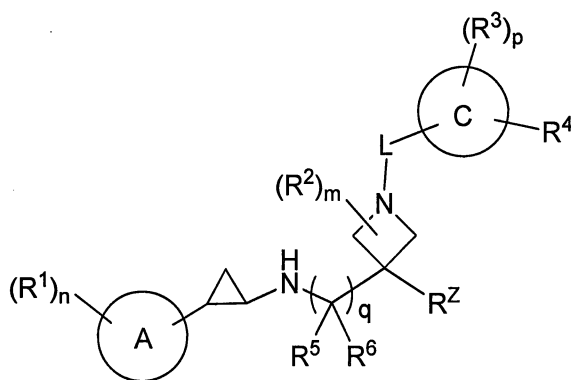
Theo một số phương án, R^Z là metoxymetyl.

Theo một số phương án, R^Z là H.

Theo một số phương án, R^Z là halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, hoặc $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

Theo một số phương án, m bằng 0.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có Công thức IIIa:



IIIa

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

vòng A là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

vòng C là (1) C₆₋₁₀ aryl, (2) C₃₋₁₀ xycloalkyl, (3) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, hoặc (4) heteroxycloalkyl có từ 4 đến 20 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

L là C₁₋₄ alkylen, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR⁷-, O, NR⁷, -S(O)₂-, -S(O)-, hoặc -S(O)₂NR⁷-;

mỗi nhóm R¹ độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, và S(O)₂NR^cR^d, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, và S(O)₂NR^cR^d;

R^Z là H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, hoặc S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ

4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, và S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

mỗi nhóm R² độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, CN, OR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, trong đó C₁₋₆ alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

trong đó mỗi nhóm R² được thế trên nguyên tử cacbon tạo vòng bất kỳ của vòng azetidín được thể hiện trong công thức IIIa hoặc vòng piperidín được thể hiện trong công thức IIIb trừ nguyên tử cacbon tạo vòng mà R^Z được liên kết vào;

mỗi nhóm R³ độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, và S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2},

$\text{OC(O)NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{C(=NR}^{\text{e2}}\text{)NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C(=NR}^{\text{e2}}\text{)NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C(O)R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C(O)OR}^{\text{a2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C(O)NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S(O)R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, S(O)R^{b2} , $\text{S(O)NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b2}}$, và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$;

R^4 là halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , C(O)R^{b3} , $\text{C(O)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{C(O)OR}^{\text{a3}}$, $\text{OC(O)R}^{\text{b3}}$, $\text{OC(O)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C(O)R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C(O)OR}^{\text{a3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C(O)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{C(=NR}^{\text{e3}}\text{)R}^{\text{b3}}$, $\text{C(=NR}^{\text{e3}}\text{)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C(=NR}^{\text{e3}}\text{)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S(O)R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, S(O)R^{b3} , $\text{S(O)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b3}}$, và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , C(O)R^{b3} , $\text{C(O)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{C(O)OR}^{\text{a3}}$, $\text{OC(O)R}^{\text{b3}}$, $\text{OC(O)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{C(=NR}^{\text{e3}}\text{)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C(=NR}^{\text{e3}}\text{)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C(O)R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C(O)OR}^{\text{a3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C(O)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S(O)R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, S(O)R^{b3} , $\text{S(O)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b3}}$, và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$;

R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, và $-(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})-\text{OR}^{\text{a4}}$;

R^7 là H hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi nhóm R^{a} , R^{b} , R^{c} , R^{d} , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , và R^{d3} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thể

bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^c và R^d cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C₁₋₆ haloalkyl, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c1} và R^{d1} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C₁₋₆ haloalkyl, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4},

$C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c2} và R^{d2} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c3} và R^{d3} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

mỗi nhóm R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl này tùy ý được thế

bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylamino, đi(C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₄ haloalkyl, và C₁₋₄ haloalkoxy;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c4} và R^{d4} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylamino, đi(C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₄ haloalkyl, và C₁₋₄ haloalkoxy;

mỗi nhóm R^e, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, và R^{e5} độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, và CN;

mỗi nhóm R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, R^{d5} độc lập được chọn từ H và C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O₂R^{b6}), NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, và S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

mỗi nhóm R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₄ alkenyl, và C₂₋₄ alkynyl, trong đó C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, và C₂₋₄ alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylamino, đi(C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₄ haloalkyl, và C₁₋₄ haloalkoxy;

mỗi nhóm R^{e6} độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, và CN;

m bằng 0, 1, hoặc 2;

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

p bằng 0, 1, 2, hoặc 3; và

q bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, khi các hợp chất có Công thức IIIa, thì q bằng 1.

Theo một số phương án, khi các hợp chất có Công thức IIIa, thì vòng A là phenyl.

Theo một số phương án, khi các hợp chất có Công thức IIIa, thì n bằng 0.

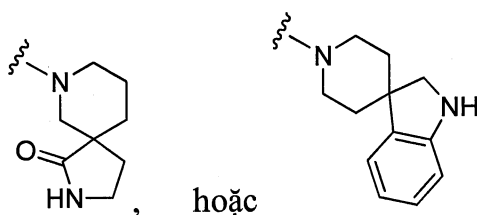
Theo một số phương án, khi các hợp chất có Công thức IIIa, thì cả hai nhóm R⁵ và R⁶ đều là H.

Theo một số phương án, khi các hợp chất có Công thức IIIa, thì L là $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, hoặc $-\text{S}(\text{O})_2-$.

Theo một số phương án, khi các hợp chất có Công thức IIIa, thì vòng C là phenyl.

Theo một số phương án, khi các hợp chất có Công thức IIIa, thì vòng C là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 20 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S.

Theo một số phương án, khi các hợp chất có Công thức IIIa, thì vòng C là phenyl, piperidinyl,



Theo một số phương án, khi các hợp chất có Công thức IIIa, thì vòng C là phenyl.

Theo một số phương án, khi các hợp chất có Công thức IIIa, thì R^4 là C_{1-6} alkyl, halo, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, CN, OR^{a3} , $\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, hoặc $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, và C_{3-10} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e3}})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e3}})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$.

Theo một số phương án, khi các hợp chất có Công thức IIIa, thì R^4 là halo, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, CN, OR^{a3} , hoặc $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, trong đó mỗi nhóm C_{6-10} aryl và C_{3-10} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e3}})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e3}})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$.

Theo một số phương án, khi các hợp chất có Công thức IIIa, thì p bằng 0.

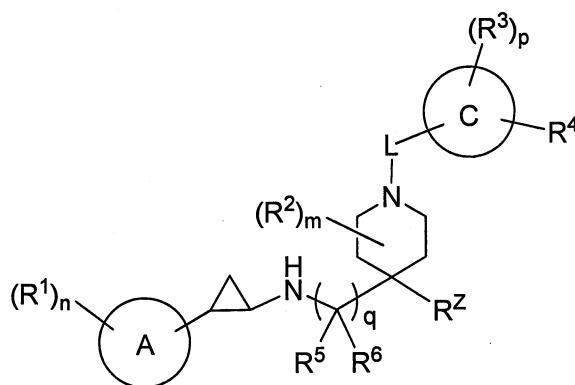
Theo một số phương án, khi các hợp chất có Công thức IIIa, thì p bằng 1.

Theo một số phương án, khi các hợp chất có Công thức IIIa, thì R^Z là H, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi nhóm C_{1-4} alkyl và C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thế bằng CN, halo, OR^{a1} , hoặc C_{1-4} xyanoalkyl.

Theo một số phương án, khi các hợp chất có Công thức IIIa, thì R^Z là H.

Theo một số phương án, khi các hợp chất có Công thức IIIa, thì m bằng 0.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức IIIb:



IIIb

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

vòng A là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

vòng C là (1) C_{6-10} aryl, (2) C_{3-10} xycloalkyl, (3) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, hoặc (4) heteroxycloalkyl có từ 4 đến 20 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

L là C_{1-4} alkylen, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^7-$, O, NR^7 , $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, hoặc $-S(O)_2NR^7-$;

mỗi nhóm R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$,

$\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$;

R^Z là halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{R}^{b1}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$, hoặc $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, CN, OR^{a5} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b5}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a5}$, $\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b5}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b5}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b5}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a5}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b5}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C}(=\text{NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a5}$,

$\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$;

trong đó mỗi nhóm R^2 được thể trên nguyên tử cacbon tạo vòng bất kỳ của vòng azetidín được thể hiện trong công thức IIIa hoặc vòng piperidín được thể hiện trong công thức IIIb trừ nguyên tử cacbon tạo vòng mà R^Z được liên kết vào;

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN , NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN , NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$;

R^4 là halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN , NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e3}})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e3}})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e3}})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4

đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, và S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

R⁵ và R⁶ mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, halo, CN, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, và -(C₁₋₄ alkyl)-OR^{a4};

R⁷ là H hoặc C₁₋₄ alkyl;

mỗi nhóm R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, và R^{d3} độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^c và R^d cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C₁₋₆ haloalkyl, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, trong đó C₁₋

$_6$ alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c1} và R^{d1} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c2} và R^{d2} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$,

$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c3} và R^{d3} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

mỗi nhóm R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c4} và R^{d4} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7 cạnh tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

mỗi nhóm R^e , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} , và R^{e5} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, và CN;

mỗi nhóm R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , R^{d5} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

mỗi nhóm R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} , và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

mỗi nhóm R^{e6} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, và CN;

m bằng 0, 1, hoặc 2;

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

p bằng 0, 1, 2, hoặc 3; và

q bằng 0, 1, hoặc 2;

trong đó trong công thức IIIb khi q bằng 0 và L là $S(O)_2$, thì vòng C không phải là thienyl.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì q bằng 1.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì vòng A là phenyl.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì n bằng 0.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì n bằng 1.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì n bằng 2.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì mỗi nhóm R^1 độc lập được chọn từ halo và $-O-(C_{1-6}$ alkyl).

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì mỗi nhóm R^1 độc lập được chọn từ F và metoxy.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì cả hai nhóm R^5 và R^6 đều là H.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì R^5 và R^6 độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì R^5 là H và R^6 là methyl.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì L là $-CH_2-$.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì L là $-C(=O)-$.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì L là $-S(O)_2-$.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì vòng C là phenyl.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì vòng C là C_{3-7} xycloalkyl đơn vòng.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì vòng C là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì vòng C là heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì vòng C là pyrazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, hoặc pyridazinyl.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì vòng C là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì vòng C là piperidinyl, pyrrolidinyl, azetidinyl, hoặc piperazinyl.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì vòng C là piperidinyl, pyrrolidinyl, hoặc piperazinyl.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì R^4 là C_{1-6} alkyl, halo, $NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, CN, $-(C_{1-6} \text{ alkyl})-CN$, $-OR^{a3}$, hoặc $-(C_{1-6} \text{ alkyl})-OR^{a3}$.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì R^4 là C_{1-6} alkyl, halo, $NR^{c3}R^{d3}$, hoặc $C(O)OR^{a3}$.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì R^4 là $C(O)OR^{a3}$.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì p bằng 0.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì R^Z là C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, hoặc C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi nhóm C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thế bằng CN, halo, OR^{a1} , $C(O)OR^{a1}$ hoặc C_{1-4} xyanoalkyl.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì R^Z là C_{1-4} alkyl hoặc C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi nhóm C_{1-4} alkyl và C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thế bằng CN, halo, OR^{a1} , hoặc C_{1-4} xynoalkyl.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì R^Z là C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì R^Z là C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl- được thế bằng flo hoặc xyanometyl.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì R^Z là C_{1-4} alkyl được thế bằng metoxy hoặc CN.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì R^Z là (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- được thế bằng metoxy hoặc F.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì R^Z là metyl, xyanometyl, metoxymetyl, 4-flophenylmetyl hoặc 4-(xyanometyl)phenylmetyl.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì R^Z là metyl, xyanometyl, metoxymetyl, etoxymetyl, 4-flophenylmetyl, 3-xyanophenylmetyl, 4-xyanophenylmetyl, 3-carboxyphenylmetyl, 6-metoxypyridin-3-yl)metyl, 4-xyano-2-flobenzyl, (benzyloxy)metyl, (xyclobutylmetoxy)metyl, (xyclohexyloxy)metyl, (5-flopyridin-2-yl)metyl, 4-metoxyphenylmetyl, (2-flophenoxy)metyl, (3-flophenoxy)metyl, (2-xyanophenoxy) metyl, (3-xyanophenoxy)metyl, (4-xyanophenoxy)metyl, (4-xyano-2-flophenoxy)metyl, (5-flopyridin-2-yl)oxymetyl, (5-flopyrimidin-2-yl)oxymetyl, (3-flopyridin-2-yl)oxymetyl, (6-(metylaminocarbonyl)pyridin-3-yl)oxymetyl, (6-(metylaminocarbonyl)pyridin-2-yl)oxymetyl, hoặc 4-(xyanometyl)phenylmetyl.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất có Công thức IIIb, thì m bằng 0.

Theo một số phương án, hợp chất này có cấu hình *trans* đối với nhóm xyclopropyl được thế hai lần được thể hiện trong công thức I (hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức II, IIIa, và IIIb).

Theo một số phương án về hợp chất có công thức I, II, IIIa, hoặc IIIb, cấu hình lập thể của nguyên tử cacbon trên nhóm xyclopropyl liên kết với vòng A là *R* và cấu hình lập thể của nguyên tử cacbon trên nhóm xyclopropyl liên kết với liên kết NH là *S*.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức I, II, IIIa, hoặc IIIb, cấu hình lập thể của nguyên tử cacbon trên nhóm xyclopropyl liên kết với vòng A là *S* và cấu hình lập thể của nguyên tử cacbon trên nhóm xyclopropyl liên kết với liên kết NH là *R*.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức I, II, IIIa, hoặc IIIb, cấu hình lập thể của nguyên tử cacbon trên nhóm xyclopropyl liên kết với vòng A là *R* và cấu hình lập thể của nguyên tử cacbon trên nhóm xyclopropyl liên kết với liên kết NH là *R*.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức I, II, IIIa, hoặc IIIb, cấu hình lập thể của nguyên tử cacbon trên nhóm xyclopropyl liên kết với vòng A là *S* và cấu hình lập thể của nguyên tử cacbon trên nhóm xyclopropyl liên kết với liên kết NH là *S*.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^a , R^b , R^c , và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5

phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , và R^{d3} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^a , R^b , R^c , và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh,

heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylamino, đi(C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₄ haloalkyl, và C₁₋₄ haloalkoxy.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, và R^{d3} độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl-, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylamino, đi(C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₄ haloalkyl, và C₁₋₄ haloalkoxy.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^a, R^b, R^c, và R^d độc lập được chọn từ H và C₁₋₆ alkyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H và C₁₋₆ alkyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, và R^{d3} độc lập được chọn từ H và C₁₋₆ alkyl.

Cần phải hiểu rằng một số dấu hiệu nhất định theo sáng chế, mà để rõ ràng, được bộc lộ trong phạm vi các phương án riêng biệt, cũng có thể được kết hợp thành một phương án. Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau theo sáng chế, mà để ngắn gọn, đã được bộc lộ trong phạm vi của một phương án duy nhất, cũng có thể được đề xuất một cách riêng biệt hoặc ở dạng kết hợp phụ thích hợp bất kỳ.

Liên kết trôi nổi liên kết ngang một gốc vòng trong cấu trúc hoặc công thức bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả này nhằm để thể hiện, trừ khi có quy định cụ thể khác, rằng liên kết này có thể liên kết với nguyên tử tạo vòng bất kỳ của gốc vòng. Ví dụ, khi vòng A trong công thức I là nhóm naphtyl, thì phần tử thế R^1 , nếu có, có thể được thế trên vòng bất kỳ trong số hai vòng tạo ra nhóm naphtyl này.

Về nhóm liên kết L, các nhóm đã được liệt kê để chọn cho L không nhằm để có tính định hướng. Ví dụ, khi L là $-C(=O)NR^7-$, thì dự định bao gồm cả $-C(=O)NR^7-$ và $-NR^7C(=O)-$.

Thuật ngữ "tùy ý được thế" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là không được thế hoặc được thế. Thuật ngữ "được thế" được dùng trong bản mô tả này nghĩa là nguyên tử hydro được loại bỏ và được thế bằng phần tử thế. Cần phải hiểu rằng việc thế trên nguyên tử nhất định bị hạn chế bởi hóa trị. Trong toàn bộ các định nghĩa, thuật ngữ " C_{i-j} " biểu thị khoảng mà bao gồm các điểm cuối, trong đó i và j là các số nguyên và biểu thị số lượng nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm C_{1-4} , C_{1-6} , và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "có z cạnh" (trong đó z là số nguyên) thường mô tả số lượng nguyên tử tạo vòng trong một gốc mà số lượng nguyên tử tạo vòng là z. Ví dụ, piperidinyl là ví dụ về vòng heterocycloalkyl có 6 cạnh, pyrazolyl là ví dụ về vòng heteroaryl có 5 cạnh, pyridyl là ví dụ về vòng heteroaryl có 6 cạnh, và 1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen là ví dụ về nhóm xycloalkyl có 10 cạnh.

Thuật ngữ "cacbon" được dùng để chỉ một hoặc nhiều nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ " C_{i-j} alkyl" được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác trong bản mô tả này để chỉ nhóm hydrocacbon no mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có từ i đến j nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl này chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về gốc alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm hóa học như metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *s*-butyl, và *t*-butyl.

Thuật ngữ " C_{i-j} alkylene" được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác trong bản mô tả này để chỉ nhóm hydrocacbon liên kết no (ví dụ, có hóa trị hai) mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có từ i đến j nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkylene này chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1

đến 2 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về gốc alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm hóa học như metylen, etylen, 1,1-etylen, 1,2-etylen, 1,3-propylen, 1,2-propylen, 1,1-propylen, isopropylen, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ " C_{i-j} alkoxy" được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức $-O\text{-alkyl}$, trong đó nhóm alkyl này có từ i đến j nguyên tử cacbon. Các nhóm alkoxy làm ví dụ bao gồm metoxy, etoxy, và propoxy (ví dụ, n -propoxy và isopropoxy). Theo một số phương án, nhóm alkyl này có 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ " C_{i-j} alkenyl" được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác trong bản mô tả này để chỉ nhóm hydrocacbon chưa no có một hoặc nhiều nối đôi cacbon-cacbon và có từ i đến j nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, gốc alkenyl chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkenyl làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, n -propenyl, isopropenyl, n -butenyl, sec -butenyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ " C_{i-j} alkynyl" được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác trong bản mô tả này để chỉ nhóm hydrocacbon chưa no có một hoặc nhiều nối ba cacbon-cacbon và có từ i đến j nguyên tử cacbon. Các nhóm alkynyl làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, propyn-1-yl, propyn-2-yl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, gốc alkynyl chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ " C_{i-j} alkylamino" được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức $-NH(\text{alkyl})$, trong đó nhóm alkyl có từ i đến j nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkylamino làm ví dụ bao gồm metylamino, etylamino, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ " $\text{di-}C_{i-j}\text{-alkylamino}$ " được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức $-N(\text{alkyl})_2$, trong đó mỗi nhóm trong số hai nhóm alkyl này độc lập có từ i đến j nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, mỗi nhóm alkyl độc lập có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Theo

một số phương án, nhóm dialkylamino là $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, ví dụ, dimethylamino hoặc diethylamino.

Thuật ngữ " C_{i-j} alkylthio" được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác trong bản mô tả này, để chỉ nhóm có công thức $-S\text{-alkyl}$, trong đó nhóm alkyl có từ i đến j nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkylthio là C_{1-4} alkylthio, ví dụ, methylthio hoặc ethylthio.

Thuật ngữ "amino" được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức $-NH_2$.

Thuật ngữ "aryl" được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác trong bản mô tả này để chỉ hydrocacbon thơm đơn vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2 vòng ngưng tụ), như, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, aryl là C_{6-10} aryl. Theo một số phương án, nhóm aryl là vòng naphtalen hoặc vòng phenyl. Theo một số phương án, nhóm aryl là phenyl.

Thuật ngữ "carbonyl" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm $-C(O)-$.

Thuật ngữ " C_{i-j} xyanoalkyl" được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác trong bản mô tả này để chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm CN.

Thuật ngữ " C_{i-j} xycloalkyl" được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác trong bản mô tả này để chỉ gốc hydrocacbon vòng không thơm có từ i đến j nguyên tử cacbon tạo vòng, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều nhóm alkenylen làm phần của cấu trúc vòng. Các nhóm xycloalkyl có thể bao gồm các hệ vòng đơn vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ). Định nghĩa về xycloalkyl còn bao gồm các gốc mà có một hoặc nhiều vòng thơm ngưng tụ (tức là có liên kết chung với) với vòng xycloalkyl, ví dụ, các chất dẫn xuất benzo của xyclopentan, xyclopenten, xyclohexan, và các nhóm tương tự. Một hoặc nhiều nguyên tử cacbon tạo vòng của nhóm xycloalkyl có thể được oxy hóa để tạo ra liên kết carbonyl. Theo một số phương án, xycloalkyl là C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, hoặc C_{5-6} xycloalkyl. Các nhóm xycloalkyl làm ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xycloheptatrienyl, norbornyl, norpiny, norcarnyl, và các nhóm tương tự.

Các nhóm xycloalkyl khác làm ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

Thuật ngữ " C_{i-j} haloalkoxy" được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức $-O$ -haloalkyl có từ i đến j nguyên tử cacbon. Nhóm haloalkoxy làm ví dụ là OCF_3 . Nhóm haloalkoxy làm ví dụ bổ sung là $OCHF_2$. Theo một số phương án, nhóm haloalkoxy chỉ được flo hóa. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm haloalkoxy là C_{1-4} haloalkoxy.

Thuật ngữ "halo" được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác trong bản mô tả này để chỉ nguyên tử halogen được chọn từ F, Cl, I hoặc Br. Theo một số phương án, thuật ngữ "halo" được dùng để chỉ nguyên tử halogen được chọn từ F, Cl, hoặc Br. Theo một số phương án, phần tử thể halo là F.

Thuật ngữ " C_{i-j} haloalkyl" được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác trong bản mô tả này để chỉ nhóm alkyl có từ một nguyên tử halogen đến $2s+1$ nguyên tử halogen mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, khi " s " là số lượng nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl, trong đó nhóm alkyl có từ i đến j nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl chỉ được flo hóa. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl là flometyl, diflometyl, hoặc triflometyl. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl là triflometyl. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "heteroaryl" được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác trong bản mô tả này để chỉ gốc dị vòng thơm đơn vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ), có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại trên vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại trên vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trên vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này có 1 nguyên tử khác loại trên vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này có từ 5 đến 10 cạnh hoặc từ 5 đến 6 cạnh. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này có 5 cạnh. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này có 6 cạnh. Khi nhóm heteroaryl này chứa nhiều hơn một nguyên tử

khác loại trên vòng, các nguyên tử khác loại có thể giống nhau hoặc khác nhau. Các nguyên tử nitơ trên (các) vòng của nhóm heteroaryl này có thể được oxy hóa để tạo ra các N-oxit. Các nhóm heteroaryl làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, azolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, furanyl, thiophenyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, benzisoxazolyl, imidazo[1,2-b]thiazolyl, purinyl, triazinyl, và các nhóm tương tự.

Heteroaryl có 5 cạnh là nhóm heteroaryl có năm nguyên tử tạo vòng chứa trong đó một hoặc nhiều nguyên tử tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 5 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại trên vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 5 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trên vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 5 cạnh có 1 nguyên tử khác loại trên vòng. Ví dụ các thành phần tạo vòng bao gồm CH, N, NH, O, và S. Ví dụ các heteroaryl có vòng năm cạnh là thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, và 1,3,4-oxadiazolyl.

Heteroaryl có 6 cạnh là nhóm heteroaryl có sáu nguyên tử tạo vòng, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử tạo vòng là N. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 6 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại trên vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trên vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 6 cạnh có 1 nguyên tử khác loại trên vòng. Ví dụ, các thành phần tạo vòng bao gồm CH và N. Ví dụ, các heteroaryl vòng sáu cạnh là pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, và pyridazinyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác trong bản mô tả này để chỉ hệ vòng dị vòng không thơm, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều liên kết không no là một phần của cấu trúc vòng, và có ít nhất một nguyên tử khác loại trên vòng độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại trên vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại trên vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trên vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trên vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trên vòng.

số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có 1 nguyên tử khác loại trên vòng. Khi nhóm heteroxycloalkyl chứa nhiều hơn một nguyên tử khác loại trên vòng, các nguyên tử khác loại có thể giống nhau hoặc khác nhau. Ví dụ các thành phần tạo vòng bao gồm CH, CH₂, C(O), N, NH, O, S, S(O), và S(O)₂. Các nhóm heteroxycloalkyl có thể bao gồm các hệ vòng đơn vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ), kể các hệ vòng xoắn. Định nghĩa này còn bao gồm cả heteroxycloalkyl là các gốc mà có một hoặc nhiều vòng thơm ngưng tụ (tức là có liên kết chung với) với vòng không thơm, ví dụ, 1,2,3,4-tetrahydro-quinolin, dihydrobenzofuran và các vòng tương tự. Nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử khác loại trên (các) vòng của nhóm heteroxycloalkyl có thể được oxy hóa để tạo ra nhóm carbonyl, sulfinyl, hoặc sulfonyl (hoặc liên kết được oxy hóa khác) hoặc nguyên tử nitơ có thể được tạo bậc bốn. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl có từ 5 cạnh đến 10 cạnh, từ 4 cạnh đến 10 cạnh, từ 4 cạnh đến 7 cạnh, có 5 cạnh, hoặc có 6 cạnh. Các ví dụ về nhóm heteroxycloalkyl bao gồm 1,2,3,4-tetrahydro-quinolinyl, dihydrobenzofuranyl, azetidiny, azepanyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, và pyranlyl.

Các hợp chất theo sáng chế có thể là không đối xứng (ví dụ, có một hoặc nhiều tâm lập thể). Tất cả các chất đồng phân lập thể, như các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang, đều được dự tính đến trừ khi có quy định khác. Các hợp chất theo sáng chế mà chứa nguyên tử cacbon được thể không đối xứng có thể được phân tách thành dạng hoạt động quang học hoặc dạng triệt quang. Các phương pháp điều chế các dạng hoạt động quang học từ các nguyên liệu ban đầu không hoạt động quang học là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như bằng cách phân giải các hỗn hợp triệt quang hoặc bằng cách tổng hợp lập thể chọn lọc. Nhiều chất đồng phân dị hình của các olefin, các liên kết đôi C=N, và các dạng tương tự cũng có thể có mặt trong các hợp chất theo sáng chế, và tất cả các đồng phân ổn định đó được bao hàm trong sáng chế. Các chất đồng phân dị hình cis và trans của các hợp chất theo sáng chế được bộc lộ và có thể được tách ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân hoặc ở các dạng chất đồng phân đã được tách.

Khi các hợp chất theo sáng chế có tâm không đối xứng, các hợp chất có thể là chất đồng phân lập thể bất kỳ trong số các chất đồng phân lập thể có thể có. Trong các hợp chất có một tâm không đối xứng, hóa học lập thể của tâm không đối xứng có thể là (R) hoặc (S). Trong các hợp chất có hai tâm không đối xứng, hóa học lập thể của các tâm không đối xứng

có thể độc lập là (R) hoặc (S) nên cấu hình của các tâm không đối xứng có thể là (R) và (R), (R) và (S); (S) và (R), hoặc (S) và (S). Trong các hợp chất có ba tâm không đối xứng, mỗi hóa học lập thể của ba tâm không đối xứng có thể độc lập là (R) hoặc (S) nên cấu hình của các tâm không đối xứng có thể là (R), (R) và (R); (R), (R) và (S); (R), (S) và (R); (R), (S) và (S); (S), (R) và (R); (S), (R) và (S); (S), (S) và (R); hoặc (S), (S) và (S).

Việc phân giải các hỗn hợp hợp chất triệt quang gồm có thể được thực hiện theo phương pháp bất kỳ trong số nhiều phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phương pháp làm ví dụ bao gồm kết tinh lại phân đoạn bằng cách sử dụng axit phân giải không đối xứng là axit hữu cơ hoạt động quang học và tạo muối. Các tác nhân phân giải thích hợp đối với các phương pháp kết tinh lại phân đoạn, ví dụ, là các axit hoạt động quang học, như dạng D và dạng L của axit tartric, axit điaxetyltartric, axit đibenzoyltartric, axit mandelic, axit malic, axit lactic hoặc các axit camphorsulfonic hoạt động quang học khác nhau như axit β -camphorsulfonic. Các tác nhân phân giải khác thích hợp đối với các phương pháp kết tinh phân đoạn bao gồm các dạng tinh khiết về mặt đồng phân lập thể của α -metylbenzylamin (ví dụ, dạng *S* và dạng *R*, hoặc các dạng tinh khiết đồng phân không đối quang), 2-phenylglyxinol, norephedrin, ephedrin, N-metylepheđrin, xyclohexyletylamin, 1,2-điaminoxyclohexan, và các chất tương tự.

Việc phân giải các hỗn hợp triệt quang còn có thể được thực hiện bằng cách rửa giải trên cột nạp tác nhân phân giải hoạt động quang học (ví dụ, đinitrobenzoylphenylglyxin). Chế phẩm dung môi rửa giải thích hợp có thể được xác định bởi người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các dạng hữ biến. Các dạng hữ biến do sự hoán đổi liên kết đơn với liên kết đôi liên kề cùng với việc đồng thời di trú proton. Các dạng hữ biến bao gồm các chất hữ biến dị biến proton là các trạng thái proton hóa đồng phân có cùng công thức tổng quát và tổng điện tích. Các chất hữ biến dị biến proton làm ví dụ bao gồm cặp keton - enol, cặp amit - axit imidic, cặp lactam - lactim, cặp amit - axit imidic, cặp enamin - imin, và các dạng vòng mà ở đó một proton có thể chiếm hai hoặc nhiều vị trí của hệ vòng dị vòng, ví dụ, 1H- và 3H-imidazol, 1H-, 2H- và 4H-1,2,4-triazol, 1H- và 2H-isoindol, và 1H- và 2H-pyrazol. Các dạng hữ biến có thể cân bằng nhau hoặc được chốt về mặt không gian thành một dạng bằng cách thích hợp.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể bao gồm tất cả các đồng vị của các nguyên tử xuất hiện ở các chất trung gian hoặc các hợp chất cuối cùng. Các đồng vị bao gồm các nguyên tử này có cùng số nguyên tử nhưng số khối khác nhau.

Thuật ngữ "hợp chất" được dùng trong bản mô tả này nhằm để bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân dị hình, các chất đồng biến, và các đồng vị của cấu trúc đã được bộc lộ. Các hợp chất theo sáng chế xác định được theo tên hoặc cấu trúc như một dạng đồng biến cụ thể được dự định để bao gồm các dạng đồng biến khác trừ khi có quy định khác (ví dụ, trong trường hợp của các vòng purin, trừ khi có quy định cụ thể khác, khi tên hoặc cấu trúc của hợp chất này có chất đồng biến 9H, cần phải hiểu rằng chất đồng biến 7H cũng được bao hàm).

Tất cả các hợp chất, và muối được dụng của nó, có thể được thấy cùng với các chất khác như nước và các dung môi (ví dụ, các hydrat và các solvat) hoặc có thể được phân tách.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối của chúng, cơ bản được phân tách. Thuật ngữ "về cơ bản được tách" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là hợp chất này được tách ít nhất một phần hoặc hầu như được tách ra khỏi môi trường nơi nó được tạo ra hoặc phát hiện. Việc tách một phần có thể bao gồm, ví dụ, chế phẩm giàu hợp chất theo sáng chế. Việc tách về cơ bản có thể bao gồm các chế phẩm chứa ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 97%, hoặc ít nhất khoảng 99% trọng lượng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối của nó. Các phương pháp tách các hợp chất và muối của chúng là thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "được dụng" được dùng trong bản mô tả này để chỉ các hợp chất, các nguyên liệu, các chế phẩm, và/hoặc các dạng liều mà trong phạm vi đánh giá y học hợp lý là thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và động vật mà không có độc tính, kích ứng, phản ứng dị ứng quá mức, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, phù hợp với tỷ lệ hợp lý giữa lợi ích và nguy cơ.

Các thuật ngữ "nhiệt độ môi trường" và "nhiệt độ trong phòng" được dùng trong bản mô tả này được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật này, và thường chỉ nhiệt độ, ví dụ, nhiệt độ của

phản ứng, gần bằng nhiệt độ trong phòng nơi phản ứng được thực hiện, ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C.

Sáng chế còn bao gồm các muối được dụng của các hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ "các muối được dụng" được dùng trong bản mô tả này để chỉ các chất dẫn xuất của các hợp chất đã được bộc lộ, trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách chuyển hóa gốc axit hoặc gốc bazơ hiện có thành dạng muối của nó. Các ví dụ về muối được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối vô cơ hoặc các muối hữu cơ của các gốc kiềm như các amin; các muối kiềm hoặc các muối hữu cơ của các gốc axit như axit carboxylic; và các muối tương tự. Các muối được dụng theo sáng chế bao gồm các muối không độc thông thường của hợp chất gốc đã được tạo ra, ví dụ, từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Các muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc bazơ hoặc gốc axit theo các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng với các dạng axit hoặc các dạng bazơ của các hợp chất này với lượng tỷ lệ của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp gồm cả hai hợp chất này; nói chung, môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, rượu (ví dụ, metanol, etanol, iso-propanol, hoặc butanol) hoặc axetonitril (MeCN) được ưu tiên. Danh mục muối thích hợp được tìm thấy trong tài liệu: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Tái bản lần thứ 17, (Mack Publishing Company, Easton, 1985), trang 1418, Berge và đồng tác giả, *J. Pharm. Sci.*, **1977**, 66(1), 1-19, và trong tài liệu: Stahl và đồng tác giả, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002).

Các chữ viết tắt sau có thể được sử dụng trong bản mô tả này: AcOH (axit axetic); Ac₂O (axetic anhydrit); aq. (nước); atm. (áp suất khí quyển); Boc (*t*-butoxycarbonyl); BOP ((benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat); br (vạch rộng); Cbz (carboxybenzyl); calc. (theo tính toán); d (vạch đôi); dd (vạch đôi gồm các vạch đôi); DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en); DCM (điclometan); DIAD (*N,N'*-diisopropyl azidodicarboxylat); DIEA (*N,N*-diisopropyletylamin); DIPEA (*N,N*-diisopropyletylamin); DMF (*N,N*-dimetylformamit); EA (etyl axetat); Et (etyl); EtOAc (etyl axetat); g (gam); h (giờ); HATU (*N,N,N',N'*-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uron hexaflophosphat); HCl (axit clohydric); HPLC (sắc ký lỏng hiệu suất cao); Hz (hertz); J (hằng số liên hợp); LCMS

(sắc ký lỏng – phép đo phổ khối); m (đa vạch); M (mol); *m*CPBA (3-axit cloperoxybenzoic); MS (Phổ khối); Me (metyl); MeCN (axetonitril); MeOH (metanol); mg (miligam); min. (phút); ml (mililit); mmol (milimol); N (đương lượng); nM (nanomol); NMP (N-metylpyrrolidinon); NMR (phổ cộng hưởng từ hạt nhân); OTf (triflometansulfonat); Ph (phenyl); pM (picomol); RP-HPLC (phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao pha đảo); s (vạch đơn); t (vạch ba hoặc bậc ba); TBS (tert-butylđimetylsilyl); tert (bậc ba); tt (vạch ba gồm các vạch ba); TFA (axit trifloaxetic); THF (tetrahydrofuran); μ g (microgam); μ l (microlit); μ M (micromol); wt % (phần trăm trọng lượng).

Tổng hợp

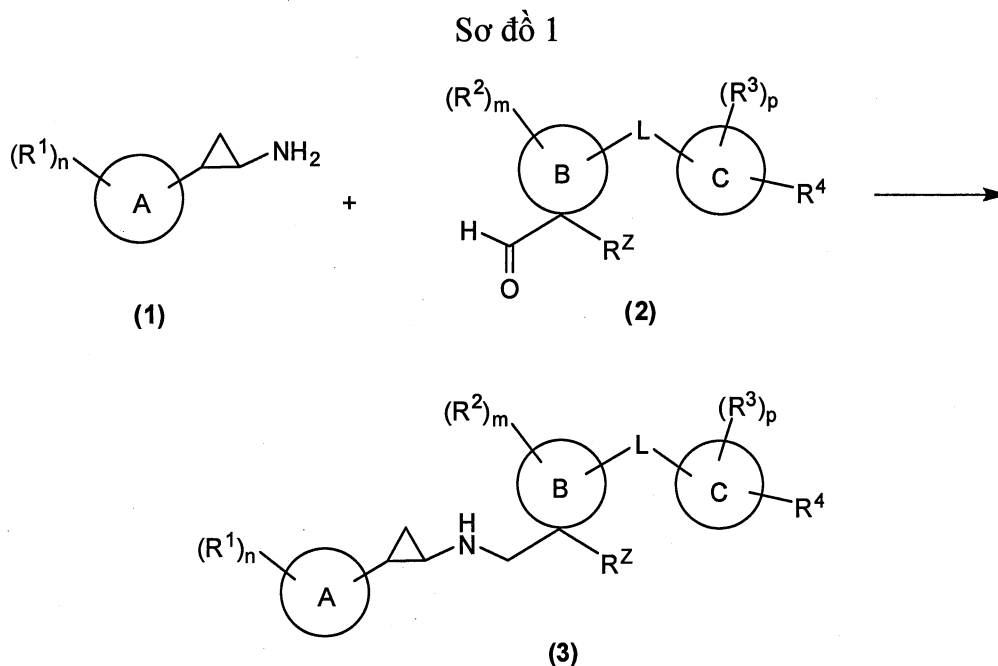
Các hợp chất theo sáng chế, kể cả các muối của chúng, có thể được điều chế bằng cách áp dụng các kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết và có thể được tổng hợp theo quy trình tổng hợp khả thi bất kỳ trong số nhiều quy trình.

Các phản ứng điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện trong các dung môi thích hợp mà có thể dễ dàng được chọn bởi người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các dung môi thích hợp có thể hầu như không có hoạt tính phản ứng với các nguyên liệu ban đầu (các chất phản ứng), các chất trung gian, hoặc các sản phẩm ở nhiệt độ thực hiện phản ứng, ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ đóng băng của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Phản ứng nhất định có thể được thực hiện trong một dung môi hoặc hỗn hợp gồm nhiều hơn một dung môi. Tùy theo bước phản ứng cụ thể, các dung môi thích hợp đối với bước phản ứng cụ thể có thể được chọn bởi người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Việc điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm bước bảo vệ và bước khử bảo vệ đối với các nhóm hóa học khác nhau. Nhu cầu về việc bảo vệ và khử bảo vệ, và chọn lọc các nhóm bảo vệ thích hợp, có thể dễ dàng được xác định bởi người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hóa học về các nhóm bảo vệ có thể được thấy, ví dụ, trong tài liệu: P. G. M. Wuts và T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Tái bản lần thứ tư, Wiley & Sons, Inc., New York (2006), được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn. Các nhóm bảo vệ trong các sơ đồ tổng hợp thường thể hiện bằng “PG.”

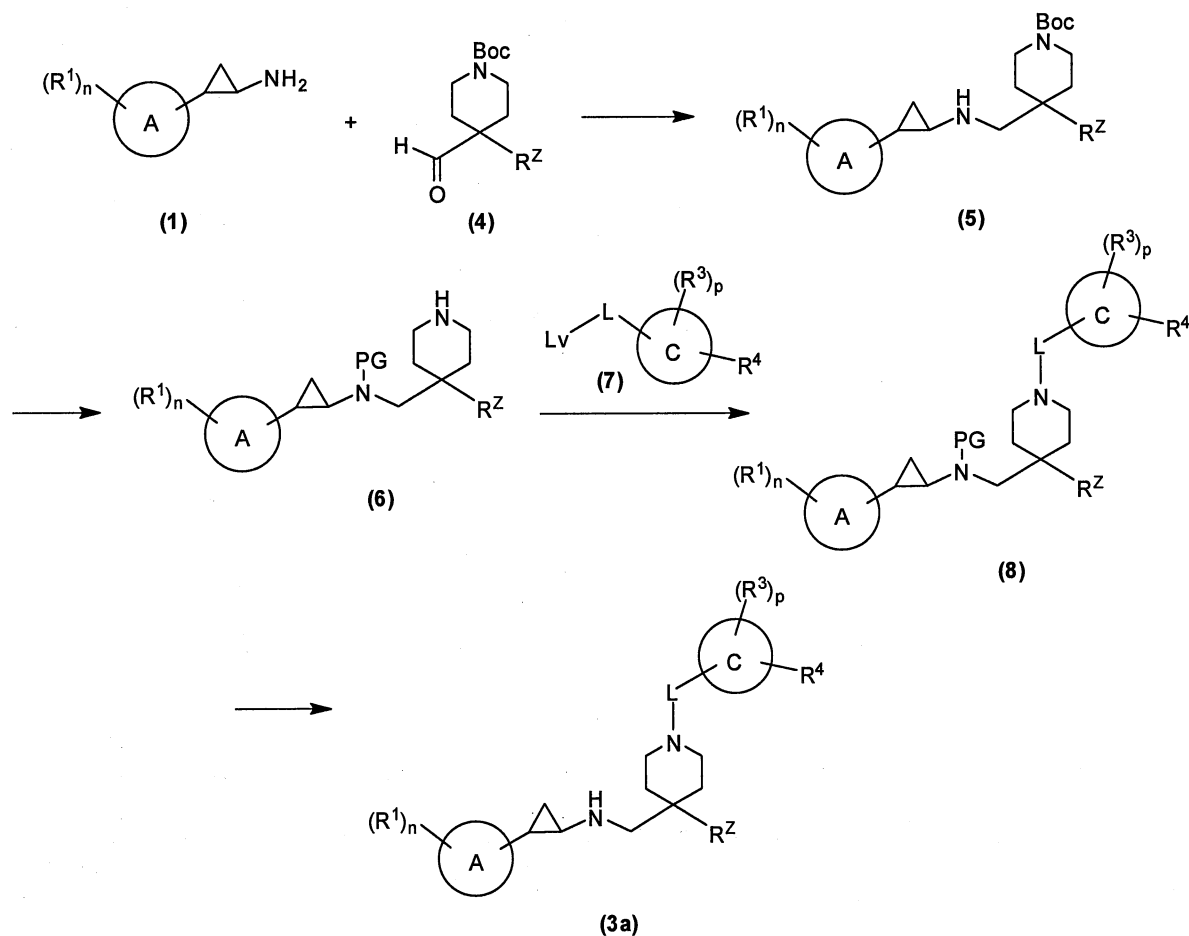
Các phản ứng có thể được theo dõi theo phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, việc tạo ra sản phẩm có thể được theo dõi bằng quang phổ, như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ, ^1H hoặc ^{13}C), phổ hồng ngoại, phép phổ quang kế (ví dụ, cực tím nhìn thấy được), phép đo phổ khối, hoặc theo phương pháp sắc ký như phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC), sắc ký lỏng-phổ khối (LCMS), hoặc sắc ký lớp mỏng (TLC). Các hợp chất có thể được tinh chế bởi người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này theo nhiều phương pháp khác nhau, bao gồm phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) ("*Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization*" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs *J. Combi. Chem.* 2004, 6(6), 874-883, mà được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn) và sắc ký trên silic đioxit pha thường.

Các hợp chất có công thức 3 có thể được điều chế theo các phương pháp thể hiện trên Sơ đồ 1. Amin hóa khử các hợp chất có công thức 1 và các aldehyt có công thức 2 trong dung môi thích hợp như DCM bằng cách sử dụng tác nhân khử như, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri triaxetoxyborohydrua, tùy ý với sự có mặt của axit như axit axetic, có thể tạo ra các hợp chất có công thức 3. Nếu các nhóm chức bất kỳ trong hợp chất có công thức 1 hoặc 2 được bảo vệ để tránh các phản ứng phụ bất kỳ, bước khử bảo vệ tiếp theo có thể được thực hiện để thu được thành phẩm có công thức 3. Các điều kiện khử bảo vệ có thể được thấy trong các tài liệu hoặc bộc lộ chi tiết trong các ví dụ cụ thể được mô tả dưới đây. Các nguyên liệu ban đầu có công thức 1 hoặc 2 có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế như được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc điều chế theo các phương pháp đã bộc lộ trong các tài liệu.



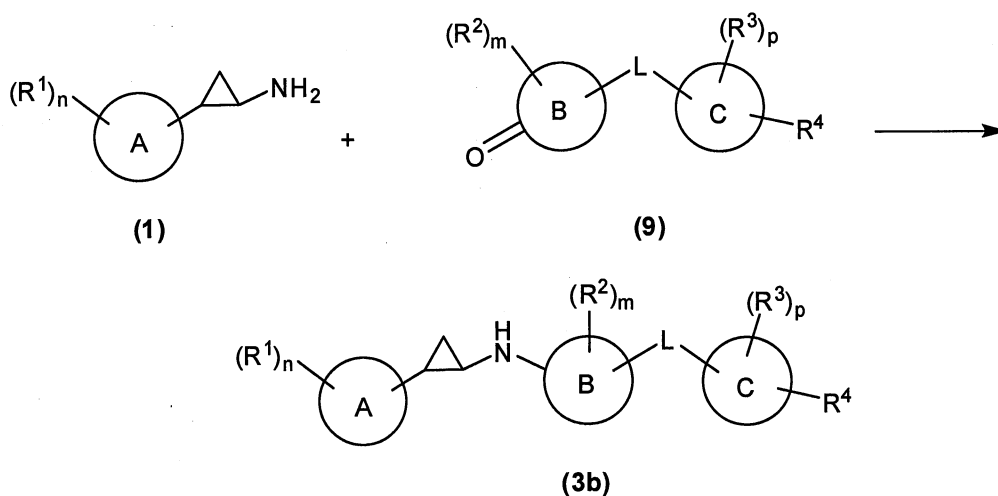
Theo cách khác, các hợp chất có công thức 3a có thể được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp như thể hiện trên Sơ đồ 2 bắt đầu từ các aldehyt có công thức 4, mà có thể mua được trên thị trường hoặc có thể được điều chế như đã được bộc lộ trong các tài liệu hoặc trong bản mô tả này. Amin hóa khử các chất dẫn xuất xyclopropylamin có công thức 1 bằng aldehyt 4 bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như đã được bộc lộ trên Sơ đồ 1 có thể tạo ra các hợp chất có công thức 5. Sau đó, nhóm amin tự do trong hợp chất có công thức 5 có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thích hợp như trifloaxetyl (CF_3CO), Cbz hoặc alyloxycarbonyl (Alloc), tiếp theo loại bỏ chọn lọc nhóm bảo vệ Boc bằng axit có thể tạo ra các hợp chất có công thức 6. Việc thay thế nhóm rời chuyển Lv (Lv là Cl, OMs, v.v.) trong các hợp chất có công thức 7 bằng piperidin trong hợp chất có công thức 6 với sự có mặt của bazơ thích hợp như DIEA có thể tạo ra các hợp chất có công thức 8, mà có thể khử bảo vệ để tạo ra các hợp chất có công thức 3a.

Sơ đồ 2



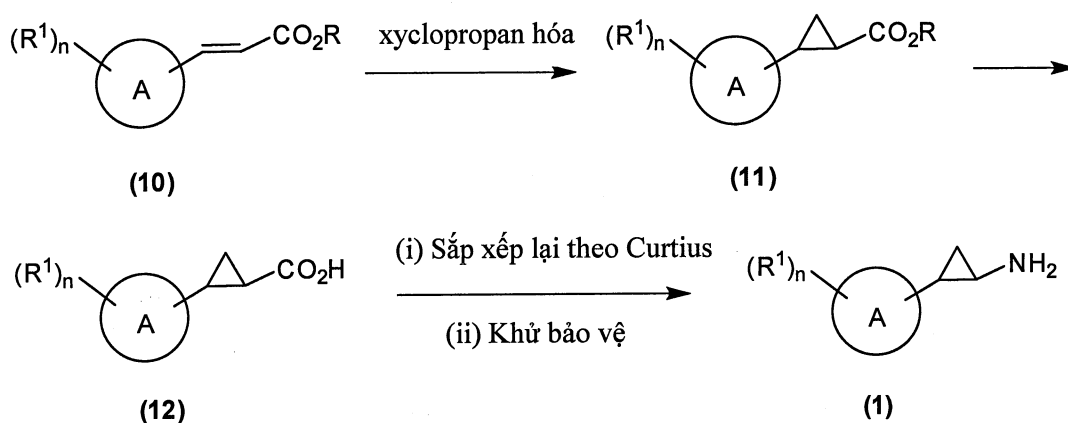
Các hợp chất có công thức 3b có thể được điều chế theo phương pháp thể hiện trên Sơ đồ 3 bắt đầu từ các hợp chất có công thức 1 và công thức 9 bằng cách amin hóa khử trong dung môi thích hợp như DCM hoặc THF bằng cách sử dụng tác nhân khử như, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri triaxetoxymorohydrua, tùy ý với sự có mặt của axit như axit axetic. Nếu các nhóm chức bất kỳ trong hợp chất có công thức 1 hoặc 9 được bảo vệ để tránh các phản ứng phụ bất kỳ, bước khử bảo vệ tiếp theo có thể được thực hiện để thu được thành phẩm có công thức 3b.

Sơ đồ 3



Các chất dẫn xuất cyclopropylamin có công thức 1 có thể được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp như thể hiện trên Sơ đồ 4, bắt đầu từ các chất dẫn xuất acrylat có công thức 10 (R là alkyl như etyl) mà có bán trên thị trường hoặc điều chế được bằng cách áp dụng các phương pháp trong bản mô tả này hoặc trong các tài liệu. Việc xyclopropan hóa hợp chất có công thức 10 trong các điều kiện chuẩn như phản ứng Corey-Chaykovsky có thể tạo ra các chất dẫn xuất cyclopropyl có công thức 11. Este có thể được xà phòng hóa để tạo ra các axit có công thức 12, mà có thể được đưa đến các điều kiện của phản ứng sắp xếp lại tiêu chuẩn theo Curtius, tiếp theo là việc khử bảo vệ để tạo ra các chất dẫn xuất cyclopropylamin có công thức 1.

Sơ đồ 4



Phương pháp sử dụng

Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế LSD1, và do đó có thể được dùng để điều trị các bệnh và các rối loạn liên quan đến hoạt tính của LSD1. Đối với các ứng dụng đã được bộc lộ trong bản mô tả này, hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế, bao gồm phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng, có thể được sử dụng.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế là chọn lọc đối với LSD1 hơn là LSD2, nghĩa là các hợp chất liên kết với hoặc ức chế LSD1 với ái lực hoặc hiệu quả cao hơn, so với LSD2. Nói chung, mức độ chọn lọc có thể gấp ít nhất khoảng 5 lần, ít nhất khoảng 10 lần, ít nhất khoảng 20 lần, ít nhất khoảng 50 lần, ít nhất khoảng 100 lần, ít nhất khoảng 200 lần, ít nhất khoảng 500 lần hoặc ít nhất khoảng 1000 lần.

Là chất ức chế LSD1, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị các bệnh và các rối loạn do LSD1 gây ra. Thuật ngữ "bệnh do LSD1 gây ra" hoặc "rối loạn do LSD1 gây ra" được dùng để chỉ bệnh hoặc tình trạng bệnh lý bất kỳ mà LSD1 có vai trò, hoặc trong trường hợp bệnh hoặc tình trạng liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của LSD1. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị hoặc làm giảm mức độ nặng của các bệnh và tình trạng bệnh lý mà được biết trong đó LSD1 có vai trò.

Bệnh hoặc tình trạng bệnh lý có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế thường bao gồm các bệnh ung thư, bệnh viêm, các bệnh tự miễn, cảm ứng bởi virus sinh bệnh học, bệnh lý học beta-globin, và các bệnh khác liên quan đến hoạt tính LSD1.

Các bệnh ung thư có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ, các bệnh ung thư máu, các sacôm, các bệnh ung thư phổi, các bệnh ung thư dạ dày-ruột, các bệnh ung thư tuyến sinh dục niệu đạo, các bệnh ung thư gan, các bệnh ung thư xương, các bệnh ung thư ở hệ thần kinh, các bệnh ung thư phụ khoa, và các bệnh ung thư da.

Các bệnh ung thư máu làm ví dụ bao gồm, ví dụ, các u bạch huyết và các bệnh bạch cầu như bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tiền tủy bào cấp tính (APL), bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u bạch huyết tế bào lớp bao, u bạch huyết không thuộc dạng Hodgkin (bao gồm NHL tái phát hoặc NHL dai dẳng và có nang tái diễn), u bạch huyết Hodgkin, các bệnh tăng

sinh tủy (ví dụ, xơ hóa tủy xương nguyên phát (PMF), chứng tăng hồng cầu vô căn (PV), chứng tăng tiểu cầu cơ bản (ET)), hội chứng loạn sản tủy (MDS), và đa u tủy.

Các sacôm làm ví dụ bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư sụn ác tính, sacôm Ewing, sacôm xương, sacôm cơ vân, sacôm mạch, sacôm sợi, sacôm mỡ, u niêm, u các mô cơ vân, u xơ, u mỡ, u mô thừa, và u quái.

Các bệnh ung thư phổi làm ví dụ bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh ung thư biểu mô phát sinh từ phế quản (tế bào biểu mô có vảy, tế bào nhỏ không biệt hóa, tế bào lớn không biệt hóa, bệnh ung thư tuyến), phế nang (tiểu phế quản) bệnh ung thư biểu mô, u tuyến phế quản, u mô thừa kiểu u sụn, và u trung biểu mô.

Các bệnh ung thư dạ dày-ruột làm ví dụ bao gồm, ví dụ, các bệnh ung thư ở thực quản (bệnh ung thư biểu mô tế bào biểu mô có vảy, bệnh ung thư tuyến, sacôm cơ trơn, u bạch huyết), dạ dày (bệnh ung thư biểu mô, u bạch huyết, sacôm cơ trơn), tụy (bệnh ung thư ống tuyến, u đảo tụy, u tế bào alpha tiểu đảo tụy, u gastrin, các khối u thần kinh-nội tiết, khối u tiết peptit ruột vận mạch), ruột non (bệnh ung thư tuyến, u bạch huyết, các khối u thần kinh-nội tiết, sacôm Kaposi, u cơ trơn, u mạch, u mỡ, u xơ thần kinh, u xơ), ruột kết (bệnh ung thư tuyến, u tuyến ống, u tuyến dạng nhánh, u mô thừa, u cơ trơn), và bệnh ung thư kết tràng.

Các bệnh ung thư tuyến sinh dục niệu đạo làm ví dụ bao gồm, ví dụ, các bệnh ung thư ở thận (bệnh ung thư tuyến, u Wilms [u nguyên bào thận]), bàng quang và niệu đạo (bệnh ung thư biểu mô tế bào biểu mô có vảy, bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp, bệnh ung thư tuyến), tuyến tiền liệt (bệnh ung thư tuyến, sacôm), và tinh hoàn (u tinh hoàn, u quái, bệnh ung thư biểu mô bào thai, u biểu mô quái, bệnh ung thư biểu mô nhau thai, sacôm, bệnh ung thư biểu mô tế bào kẽ, u xơ, u tuyến xơ, các khối u dạng tuyến, u mỡ).

Các bệnh ung thư ở gan làm ví dụ bao gồm, ví dụ, ung thư gan (bệnh ung thư biểu mô tế bào gan), bệnh ung thư biểu mô đường mật, u nguyên bào gan, sacôm mạch, u tuyến tế bào gan, và u mạch.

Các bệnh ung thư xương làm ví dụ bao gồm, ví dụ, sacôm tạo xương (sacôm xương), sacôm sợi, u mô bào sợi ác tính, bệnh ung thư sụn ác tính, sacôm Ewing, bệnh ung thư hạch (sacôm tế bào lưới), đa u tủy, u sụn tế bào khổng lồ ác tính, u sụn xương (u xương sụn),

bướu sụn lành tính, u nguyên bào sụn, u xơ sụn dạng nhầy, u lành dạng xương, và các loại khối u tế bào khổng lồ.

Các bệnh ung thư hệ thần kinh làm ví dụ bao gồm, ví dụ, các bệnh ung thư ở sọ (u xương, u mạch, u hạt, u vàng, bệnh viêm xương biến dạng), màng não (u màng não, sacom màng não, u thần kinh đệm lan tỏa), não (u tế bào hình sao, u nguyên bào tủy, u thần kinh đệm, u tế bào màng não thất, u tế bào mầm tinh (u tuyến tùng), nhiều dạng u nguyên bào đệm, u tế bào thần kinh đệm ít gai, u bao sợi thần kinh, u nguyên bào võng mạc, các khối u bẩm sinh), và tủy sống (u xơ thần kinh, u màng não, u thần kinh đệm, sacôm), cũng như u nguyên bào thần kinh và bệnh Lhermitte-Duclos.

Các bệnh ung thư phụ khoa làm ví dụ bao gồm các bệnh ung thư ở tử cung (bệnh ung thư biểu mô màng trong tử cung), cổ tử cung (bệnh ung thư biểu mô cổ tử cung, chứng loạn sản cổ tử cung tiền khối u), buồng trứng (bệnh ung thư biểu mô buồng trứng (bệnh ung thư buồng trứng tiết dịch trong, bệnh ung thư biểu mô tuyến nang nhầy, bệnh ung thư biểu mô chưa được phân loại), các khối u tế bào bao hạt, các khối u tế bào Sertoli-Leydig, u loạn phát tế bào mầm, u gây quái thai ác tính), âm hộ (bệnh ung thư biểu mô tế bào biểu mô có vảy, bệnh ung thư trong biểu mô, bệnh ung thư tuyến, sacôm sợi, u hắc tố), âm đạo (bệnh ung thư biểu mô tế bào sáng, bệnh ung thư biểu mô ở tế bào biểu mô có vảy, sacôm hình bờ đào (sacôm cơ vân bào thai), và các ống dẫn trứng (bệnh ung thư biểu mô) chẳng hạn.

Các bệnh ung thư da làm ví dụ bao gồm, ví dụ, u hắc tố, bệnh ung thư tế bào đáy, bệnh ung thư biểu mô ở tế bào biểu mô có vảy, sacôm Kaposi, nevi loạn sản, u mỡ, u mạch, u xơ da, và sẹo lồi.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được dùng để điều trị các loại bệnh ung thư mà LSD1 có thể được biểu hiện quá mức bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư ở đầu và cổ, bệnh ung thư thanh quản, bệnh ung thư miệng, và bệnh ung thư tuyến giáp (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú).

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được dùng để điều trị các rối loạn do di truyền như hội chứng Cowden và hội chứng Bannayan-Zonana.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được dùng để điều trị các bệnh do virus như virus hecpet đơn hình (HSV), virus gây bệnh thủy đậu (VZV), cytomegalovirus ở người, virus gây bệnh viêm gan B (HBV), và adenovirus.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được dùng để điều trị bệnh lý học beta-globin bao gồm, ví dụ, bệnh thiếu máu vùng biển thể beta và bệnh thiếu máu tế bào hồng huyết cầu hình lưỡi liềm.

Thuật ngữ "cho tiếp xúc" được dùng trong bản mô tả này để chỉ việc nhóm các gốc đã được chỉ định lại với nhau trong hệ *in vitro* hoặc hệ *in vivo*. Ví dụ, "cho" protein LSD1 "tiếp xúc" với hợp chất theo sáng chế bao gồm việc dùng hợp chất theo sáng chế cho cá thể hoặc bệnh nhân, như người, có protein LSD1, cũng như, ví dụ, đưa hợp chất theo sáng chế vào mẫu chứa chế phẩm tế bào hoặc chế phẩm tinh khiết chứa protein LSD1.

Thuật ngữ "cá thể" hoặc "bệnh nhân" được dùng thay thế nhau trong bản mô tả này dùng để chỉ động vật bất kỳ, bao gồm các động vật có vú, tốt hơn là chuột nhắt, chuột to, các động vật gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa, hoặc các động vật linh trưởng, và tốt nhất là người.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" được dùng trong bản mô tả này để chỉ lượng hoạt chất hoặc dược chất mà thể hiện đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng điều trị mà đang được nhà nghiên cứu, bác sỹ thú y, bác sỹ điều trị hoặc thầy thuốc tìm kiếm ở mô, hệ cơ quan, động vật, cá thể hoặc người.

Thuật ngữ "điều trị bệnh" hoặc "điều trị" được dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ việc kiềm chế bệnh; ví dụ, việc kiềm chế bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đang mắc hoặc đang biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức là ngăn chặn sự phát triển tiếp của bệnh lý học và/hoặc triệu chứng học) hoặc làm thuyên giảm bệnh; ví dụ, làm thuyên giảm bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đang mắc hoặc đang biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức là làm đảo ngược bệnh lý học và/hoặc triệu chứng học) như làm giảm mức độ nặng của bệnh.

Thuật ngữ "tránh" hoặc "phòng tránh" được dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ việc phòng bệnh; ví dụ, phòng bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đã từng có khả năng mắc bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn nhưng chưa mắc hoặc biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh.

Các liệu pháp điều trị kết hợp

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong việc điều trị kết hợp mà hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với các việc điều trị khác như việc dùng một hoặc nhiều tác nhân điều trị bệnh bổ sung. Các tác nhân điều trị bệnh bổ sung thường là các tác nhân mà vẫn được dùng để điều trị các tình trạng cụ thể cần được điều trị. Các tác nhân điều trị bệnh bổ sung có thể bao gồm, ví dụ, các tác nhân hóa trị liệu, các tác nhân kháng viêm, các steroid, các chất ức chế miễn dịch, cũng như Bcr-Abl, Flt-3, RAF, FAK, JAK, PIM, các chất ức chế PI3K để điều trị các bệnh, các rối loạn hoặc các tình trạng bệnh lý do LSD1 gây ra. Một hoặc nhiều được chất bổ sung có thể được cho bệnh nhân dùng đồng thời hoặc liên tục.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với tác nhân điều trị bệnh mà hướng đích chất điều tiết biểu sinh. Các ví dụ về các chất điều hòa biểu sinh bao gồm các histon lysin metyltransferaza, các histon arginin metyl transferaza, các histon demetylaza, các histon deaxetylaza, các histon axetylaza, và các ADN metyltransferaza. Các chất ức chế histon deaxetylaza bao gồm, ví dụ, vorinostat.

Để điều trị bệnh ung thư và các bệnh tăng sinh khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu, hoặc các tác nhân chống tăng sinh khác. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với việc điều trị y học như phẫu thuật hoặc phép điều trị bằng tia X, ví dụ, bức xạ gama, phép điều trị bằng chùm tia neutron, phép điều trị bằng chùm điện tử, điều trị bằng proton, liệu pháp tia phóng xạ để gần, và các đồng vị phóng xạ toàn thân. Các ví dụ về các tác nhân hóa trị liệu thích hợp bao gồm tác nhân bất kỳ trong số: abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamin, anastrozol, arsen trioxit, asparaginaza, azaxitiđin, bendamustin, bevacizumab, bexaroten, bleomycin, bortezomibi, bortezomib, busulfan qua đường tĩnh mạch, busulfan qua đường miệng, calusteron, capexitabin, carboplatin, carmustin, cetuximab, clorambuxil, cisplatin, cladribin, clofarabin, xyclophosphamit, xytarabin, đacarbazin, dactinomycin, dalteparin natri, dasatinib, daunorubixin, dexitabin, denileukin, denileukin difitox, dexrazoxan, doxetaxel, doxorubixin, đromostanolon propionat, eculizumab, epirubixin, erlotinib, estramustin, etoposit phosphat, etoposit, exemestan, fentanyl xitrat, filgrastim, floxuridiđin, fludarabin, floraxil, fulvestrant, gefitinib, gemxitabin, gemtuzumab ozogamixin,

goserelin axetat, histrelin axetat, ibritumomab tiuxetan, idarubixin, ifosfamid, imatinib mesylat, interferon alfa 2a, irinotecan, lapatinib đitosylat, lenalidomit, letrozol, leucovorin, leuprolit axetat, levamisol, lomustin, meclorethamin, megestrol axetat, melphalan, mercaptopurin, metotrexat, methoxsalen, mitomycin C, mitotan, mitoxantron, nandrolon phenpropionat, nelarabin, nofetumomab, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, panitumumab, panobinostat, pegaspargaza, pegfilgrastim, pemetxed đinatri, pentostatin, pipobroman, plicamycin, procarbazin, quinacrin, rasburicaza, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, streptozoxin, sunitinib, sunitinib maleat, tamoxifen, temozolomit, teniposit, testolacton, thalidomit, thioguanin, thiotepa, topotecan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, uraxil mù tạt, valrubicin, vinblastin, vincristin, vinorelbin, vorinostat, và zoledronat.

Để điều trị bệnh ung thư và các bệnh tăng sinh khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với ruxolitinib.

Để điều trị bệnh ung thư và các bệnh tăng sinh khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các phép điều trị hướng đích, bao gồm chất ức chế JAK kinaza (Ruxolitinib, chọn lọc theo JAK1), các chất ức chế Pim kinaza, các chất ức chế PI3 kinaza kể cả các chất ức chế chọn lọc đối với PI3K-delta và các chất ức chế PI3K phổ rộng, các chất ức chế MEK, chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin, các chất ức chế b-RAF, các chất ức chế mTOR, các chất ức chế proteasom (Bortezomib, Carfilzomib), các chất ức chế HDAC (Panobinostat, Vorinostat), các chất ức chế ADN methyl transferaza, dexamethason, các chất ức chế thành viên của nhóm có đầu tận cùng brom và bổ sung và các chất ức chế indolamin 2,3-dioxygenaza.

Để điều trị bệnh tự miễn dịch hoặc các tình trạng bệnh lý viêm, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với corticosteroid như triamxinolon, dexamethason, floxinolon, cortison, prednisolon, hoặc flumetholon.

Để điều trị bệnh tự miễn dịch hoặc các tình trạng bệnh lý viêm, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với tác nhân chặn miễn dịch như floxinolon axetonit (Retisert®), rimexolon (AL-2178, Vexol, do Alcon cung cấp), hoặc cyclosporin (Restasis®).

Để điều trị bệnh tự miễn dịch hoặc các tình trạng bệnh lý viêm, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung được chọn từ

Dehydrex™ (do Holles Labs cung cấp), Civamit (do Opko cung cấp), natri hyaluronat (Vismed, do Lantibio/TRB Chemedica cung cấp), xyclosporin (ST-603, do Sirion Therapeutics cung cấp), ARG101(T) (testosteron, do Argentis cung cấp), AGR1012(P) (do Argentis cung cấp), ecabet natri (do Senju-Ista cung cấp), gefarnat (do Santen cung cấp), axit 15-(s)-hydroxyeicosatetraenoic (15(S)-HETE), xevilemin, doxyxycyclin (ALTY-0501, do Alacrity cung cấp), minoxycyclin, iDestrin™ (NP50301, do Nascent Pharmaceuticals cung cấp), xyclosporin A (Nova22007, do Novagali cung cấp), oxytetraxycyclin (Duramycin, MOLI1901, do Lantibio cung cấp), CF101 (2S, 3S, 4R, 5R)-3, 4-đihydroxy-5-[6-[(3-iodophenyl)methylamino]purin-9-yl]-N-metyl-oxolan-2-carbamyl, do Can-Fite Biopharma cung cấp), voclosporin (LX212 hoặc LX214, do Lux Biosciences cung cấp), ARG103 (do Agentis cung cấp), RX-10045 (chất tương tự resolvin tổng hợp, do Resolvix cung cấp), DYN15 (do Dyanmis Therapeutics cung cấp), rivoglitazon (DE011, do Daiichi Sanko cung cấp), TB4 (do RegeneRx cung cấp), OPH-01 (do Ophtalmis Monaco cung cấp), PCS101 (do Pericor Science cung cấp), REV1-31 (do Evolutech cung cấp), Lacritin (do Senju cung cấp), rebamipit (do Otsuka-Novartis cung cấp), OT-551 (do Othera cung cấp), PAI-2 (do University of Pennsylvania và Temple University cung cấp), pilocarpin, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, do Novartis cung cấp), loteprednol etabonat, rituximab, điquafosol tetra natri (INS365, do Inspire cung cấp), KLS-0611 (do Kissei Pharmaceuticals cung cấp), dehydroepiandrosteron, anakinra, efalizumab, mycophenolat natri, etanercept (Embrelex®), hydroxycloquin, NGX267 (do TorreyPines Therapeutics cung cấp), hoặc thalidomit.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân được chọn từ các chất kháng sinh, kháng virus, diệt nấm, gây mê, các chất kháng viêm kể cả các chất kháng viêm steroid và các chất kháng viêm không steroid, và các chất chống dị ứng. Các ví dụ về dược phẩm thích hợp bao gồm các aminoglycosit như amikacin, gentamycin, tobramycin, streptomycin, netilmycin, và kanamycin; floquinolon như xiprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, trovafloxacin, lomefloxacin, levofloxacin, và enoxacin; naphthyridin; các sulfonamid; polymyxin; cloramphenicol; neomycin; paramomycin; colistimethat; baxitracin; vancomycin; các tetraxycyclin; rifampin và các chất dẫn xuất của chúng ("rifampin"); xycloserin; các beta-lactam; các cephalosporin; các amphotericin; fluconazol; fluxytosin; natamycin; miconazol; ketoconazol; các

corticosteroid; diclofenac; flurbiprofen; ketorolac; suprofen; cromolyn; lodoxamit; levocabastin; naphazolin; antazolin; pheniramin; hoặc kháng sinh azalit.

Các ví dụ khác về các tác nhân, một hoặc nhiều trong số đó cung cấp hợp chất cũng có thể được kết hợp với bao gồm: chất điều trị bệnh Alzheimer như donepezil và rivastigmin; chất điều trị bệnh Parkinson như L-DOPA/carbidopa, entacapon, ropinirol, pramipexol, bromocriptin, pergolit, trihexyphenidyl, và amantadin; chất dùng để điều trị bệnh xơ cứng rải rác (MS) như beta interferon (ví dụ, Avonex® và Rebif®), glatiramer axetat, và mitoxantron; chất điều trị bệnh hen như albuterol và montelukast; chất dùng để điều trị bệnh tâm thần phân liệt như zyprexa, risperdal, seroquel, và haloperidol; chất kháng viêm như corticosteroid, như dexamethason hoặc prednison, chất phong bế TNF, IL-1 RA, azathioprin, xyclophosphamid, và sulfasalazin; chất điều biến miễn dịch, bao gồm các chất ức chế miễn dịch, như xyclosporin, tacrolimus, rapamycin, mycophenolat mofetil, interferon, corticosteroid, xyclophosphamid, azathioprin, và sulfasalazin; chất hướng thần kinh như chất ức chế axetylcholinesteraza, chất ức chế MAO, interferon, chất chống co giật, chất phong bế kênh ion, riluzol, hoặc chất điều trị bệnh Parkinson; chất dùng để điều trị bệnh tim mạch như chất chẹn beta, chất ức chế ACE, chất lợi tiểu, nitrat, chất chẹn kênh canxi, hoặc statin; chất dùng để điều trị bệnh gan như corticosteroid, cholestyramin, interferon, và chất chống virus; chất dùng để điều trị các rối loạn máu như corticosteroid, chất điều trị bệnh bạch cầu, hoặc yếu tố sinh trưởng; hoặc chất dùng để điều trị bệnh các rối loạn suy giảm miễn dịch như gama globulin.

Các thuốc sinh học, như các kháng thể và các xytokin, được dùng làm các chất điều trị bệnh ung thư, có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, các thuốc điều biến môi trường ở mức độ vi mô hoặc các loại đáp ứng miễn dịch có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ về các thuốc này là kháng thể kháng Her2, kháng thể kháng CD20, kháng CTLA1, kháng PD-1, kháng PDL1, và các thuốc thuộc liệu pháp miễn dịch khác.

Chế phẩm, dạng liều và cách dùng

Khi được dùng làm dược phẩm, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng các dược phẩm. Các dược phẩm này có thể được bào chế theo cách đã biết trong lĩnh vực

được, và có thể được dùng qua nhiều đường khác nhau, tùy theo mong muốn điều trị tại chỗ hay điều trị toàn thân và tùy theo vùng cần được điều trị. Có thể dùng khu trú (bao gồm qua da, biểu bì, mắt và cho màng nhầy kể cả việc dùng trong mũi, âm đạo và phân phối qua đường trực tràng), dùng ở phổi (ví dụ, bằng cách xông hoặc xịt bột hoặc sol khí, kể cả cách dùng bằng máy khí dung; trong khí quản hoặc trong mũi), dùng qua đường miệng hoặc dùng ngoài đường tiêu hóa. Cách dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng qua đường tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, tiêm trong khoang màng bụng bắp hoặc tiêm hoặc truyền; hoặc dùng trong sọ, ví dụ, nội tủy mạc hoặc trong não thất. Cách dùng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng một liều cao đơn nhất, hoặc có thể, ví dụ, là bằng bơm truyền liên tục. Các dược phẩm và các chế phẩm để dùng khu trú có thể bao gồm các miếng dán qua da, các loại dầu bôi, các loại nước xúc, các loại kem bôi, các loại gel, thuốc nhỏ giọt, viên đặt hậu môn, thuốc xịt, các chất lỏng và các loại bột. Các chất mang thông thường dùng cho dược phẩm, nền dạng nước, nền bột hoặc nền dầu, chất làm đặc và chất mang tương tự có thể là cần thiết hoặc mong muốn.

Sáng chế còn bao gồm các dược phẩm mà chứa hoạt chất là hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng (các tá dược). Theo một số phương án, dược phẩm này là thích hợp để dùng khu trú. Trong quá trình bào chế các dược phẩm theo sáng chế, hoạt chất thường được trộn với tá dược, pha loãng bằng tá dược hoặc được bao trong chất mang đó ở dạng, ví dụ, viên nang, gói nhỏ, gói giấy, hoặc vật chứa khác. Nếu tá dược làm chất pha loãng, nó có thể là nguyên liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng, mà hoạt động như chất dẫn, chất mang hoặc môi trường cho hoạt chất. Do đó, các dược phẩm có thể ở dạng viên nén, viên tròn, bột, viên ngậm, gói nhỏ, viên con nhộng, cốm ngọt, huyền phù, nhũ tương, dung dịch, siro, sol khí (ở dạng rắn hoặc trong môi trường lỏng), dầu bôi chứa, ví dụ, đến 10% trọng lượng hoạt chất, viên nang gelatin mềm và cứng, viên đặt hậu môn, dung dịch vô trùng để tiêm truyền, và bột được đóng gói vô trùng.

Trong quá trình bào chế dược phẩm, hoạt chất có thể được nghiền để tạo ra cỡ hạt phù hợp trước khi kết hợp với các thành phần khác. Nếu hoạt chất hầu như không hòa tan, nó có thể được nghiền đến cỡ hạt bé hơn 200 mesh. Nếu hoạt chất hầu như hòa tan trong nước, cỡ hạt của nó có thể được điều chỉnh bằng cách nghiền để tạo ra phân bố hầu như đồng nhất trong chế phẩm, ví dụ, khoảng 40 mesh.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được nghiền bằng cách áp dụng các quy trình nghiền đã biết như nghiền ướt để đạt được cỡ hạt thích hợp đối với việc bào chế viên nén và cho các dạng chế phẩm khác. Các chế phẩm đã được nghiền mịn (hạt có kích thước nano) chứa các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, xem công bố đơn quốc tế số WO 2002/000196.

Một số ví dụ về tá dược thích hợp bao gồm lactoza, đextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, tragacan, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước, siro, và metyl xenluloza. Các chế phẩm có thể còn chứa: tác nhân làm trơn như bột talc, magie stearat, và dầu khoáng; tác nhân thấm ướt; tác nhân nhũ hóa và tác nhân tạo huyền phù; chất bảo quản như metyl- và các propylhydroxy-benzoat; chất tạo ngọt; và tác nhân tạo vị. Các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế sao cho giải phóng hoạt chất nhanh, từ từ hoặc chậm sau khi cho bệnh nhân dùng bằng cách áp dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các dược phẩm có thể được bào chế ở dạng liều đơn vị, mỗi liều chứa khoảng 5mg đến 1.000mg (1g), thường 100mg đến 500mg, hoạt chất. Thuật ngữ "dạng liều đơn vị" được dùng để chỉ đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm liều đơn nhất cho đối tượng là người và các động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa lượng định trước hoạt chất đã được tính để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn, kết hợp với tá dược thích hợp.

Hoạt chất có thể có tác dụng trong khoảng liều lượng rộng và thường được dùng với lượng có tác dụng điều trị bệnh. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng lượng hợp chất được dùng trên thực tế thường sẽ do thầy thuốc quyết định, tùy theo tình huống cụ thể, bao gồm tình trạng cần được điều trị, đường dùng được chọn, hợp chất cụ thể được dùng, tuổi, thể trọng, và đáp ứng của từng bệnh nhân, mức độ nặng của các triệu chứng của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Để bào chế dược phẩm rắn như viên nén, hoạt chất chính được trộn với tá dược để tạo ra dược phẩm rắn sơ chế chứa hỗn hợp đồng nhất gồm hợp chất theo sáng chế. Khi đề cập đến dược phẩm sơ chế này ở dạng đồng nhất, hoạt chất thường được phân tán đều trong toàn bộ dược phẩm sao cho dược phẩm này có thể dễ dàng được phân chia tiếp thành các dạng liều đơn vị hữu hiệu bằng nhau như viên nén, viên tròn và viên nang. Sau đó, chế

phẩm sơ chế rắn này được phân chia tiếp thành dạng liều đơn vị thuộc các loại nêu trên chứa khoảng từ 0,1mg đến 1000mg hoạt chất theo sáng chế chẳng hạn.

Các viên nén hoặc các viên tròn theo sáng chế có thể được bao hoặc được trộn theo cách khác để tạo ra dạng liều có ưu điểm về hoạt động kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể chứa thành phần liều bên trong và thành phần liều bên ngoài, thành phần liều bên ngoài này ở dạng lớp bao lên thành phần liều bên trong. Hai thành phần này có thể được tách bằng lớp bao tan trong ruột mà nó có tác dụng chống lại quá trình phân rã trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong đi qua ở trạng thái nguyên vẹn đến tá tràng hoặc được tri hoãn phân giải. Nhiều loại nguyên liệu có thể được dùng cho lớp bọc hoặc bao tan trong ruột như vậy, các nguyên liệu này bao gồm nhiều axit polyme và hỗn hợp gồm các axit polyme với các nguyên liệu như senlac, rượu xetylic, và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng mà trong đó các hợp chất và các dược phẩm theo sáng chế có thể được kết hợp vào để dùng qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm bao gồm dung dịch nước, siro được tạo vị một cách thích hợp, các huyền phù trong nước hoặc trong dầu, và nhũ tương đã được tạo vị bằng các loại dầu ăn được như dầu hạt bông, dầu vừng, dầu dừa, hoặc dầu lạc, cũng như các loại cồn ngọt và các chất dẫn được dùng tương tự.

Các dược phẩm để xông hoặc xịt bao gồm dung dịch và huyền phù trong các dung môi nước hoặc hữu cơ được dùng, hoặc hỗn hợp của chúng, và các loại bột. Các dược phẩm lỏng hoặc rắn có thể chứa các tá dược được dùng thích hợp như trên. Theo một số phương án, các dược phẩm được dùng qua đường miệng hoặc đường hô hấp trên là mũi nhằm tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân. Các dược phẩm có thể được tạo khí dung bằng cách sử dụng các khí trơ. Dung dịch được tạo khí dung có thể được hít trực tiếp từ thiết bị tạo khí dung hoặc thiết bị tạo khí dung có thể được gắn vào nút gạc trên mặt nạ, hoặc máy thở áp suất dương không liên tục. Các dược phẩm dạng dung dịch, huyền phù, hoặc bột có thể được dùng qua đường miệng hoặc qua đường mũi từ các dụng cụ mà phân phối chế phẩm theo cách thích hợp.

Các dược phẩm dùng khu trú có thể chứa một hoặc nhiều chất mang thông thường. Theo một số phương án, các loại dầu bôi có thể chứa nước và một hoặc nhiều chất mang kỵ nước được chọn từ, ví dụ, parafin lỏng, polyoxyetylen alkyl ete, propylen glycol, vaselin trắng, và các chất mang tương tự. Thành phần chất mang của các loại kem bôi có thể là trên

cơ sở nước kết hợp với glyxerol và một hoặc nhiều thành phần khác, ví dụ, glyxerinmonostearat, PEG-glyxerinmonostearat và rượu xetylstearyllic. Các loại gel có thể được bào chế bằng cách sử dụng rượu isopropylic và nước, kết hợp một cách thích hợp với các thành phần khác, ví dụ, glyxerol, hydroxyetyl xenluloza, và các thành phần tương tự. Theo một số phương án, các dược phẩm dùng khu trú chứa hợp chất theo sáng chế với lượng ít nhất khoảng 0,1%, ít nhất khoảng 0,25%, ít nhất khoảng 0,5%, ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 2%, hoặc ít nhất khoảng 5% trọng lượng. Các dược phẩm dùng khu trú có thể được bao gói một cách thích hợp trong các ống chứa, ví dụ, 100g mà tùy ý có kèm hướng dẫn điều trị đối với chỉ định lựa chọn, ví dụ, bệnh vảy nến hoặc tình trạng bệnh lý khác ở da.

Lượng hợp chất hoặc dược phẩm được dùng cho bệnh nhân thay đổi tùy theo hợp chất được dùng, mục đích của việc dùng thuốc, như phòng bệnh hoặc điều trị, trạng thái của bệnh nhân, cách dùng thuốc, và các yếu tố tương tự. Trong các ứng dụng điều trị, các dược phẩm có thể được cho bệnh nhân đã mắc bệnh dùng với lượng đủ để chữa hoặc ít nhất kìm hãm một phần triệu chứng bệnh lý này và các biến chứng của nó. Lượng hữu hiệu sẽ phụ thuộc vào tình trạng bệnh được điều trị cũng như theo quyết định của thầy thuốc điều trị tùy theo các yếu tố như mức độ nặng của bệnh, tuổi, thể trọng và tình trạng chung của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Các dược phẩm được dùng cho bệnh nhân có thể ở dạng các dược phẩm nêu trên. Các dược phẩm này có thể được tiết trùng theo các kỹ thuật tiết trùng thông thường, hoặc có thể được lọc tiết trùng. Dung dịch nước có thể được bao gói để sử dụng nguyên dạng, hoặc được sấy khô nhanh ở nhiệt độ thấp, chế phẩm được sấy khô nhanh ở nhiệt độ thấp được kết hợp với chất mang vô trùng trong nước trước khi dùng. Độ pH của các chế phẩm chứa hợp chất này thường nằm trong khoảng từ 3 và 11, tốt hơn là từ 5 đến 9 và tốt nhất là từ 7 đến 8. Cần phải hiểu rằng việc sử dụng thành phần nhất định trong số các tá dược, các chất mang, hoặc các chất làm ổn định nêu trên sẽ tạo ra các muối được dùng.

Liều điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi theo, ví dụ, mục đích sử dụng cụ thể mà vì đó việc điều trị được thực hiện, cách dùng hợp chất này, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân, và quyết định của thầy thuốc kê đơn. Tỷ phần hoặc nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm có thể thay đổi tùy theo nhiều yếu tố bao gồm liều lượng, các tính chất hóa học (ví dụ, tính kỵ nước), và đường dùng. Ví dụ, các hợp chất theo

sáng chế có thể được đưa vào dung dịch nước đệm sinh lý chứa hợp chất này với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% trọng lượng/thể tích để dùng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều lượng điển hình nằm trong khoảng từ 1µg/kg đến 1g/kg thể trọng hằng ngày. Theo một số phương án, khoảng liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 100mg/kg thể trọng hằng ngày. Liều lượng có thể phụ thuộc vào các biến số như loại và mức độ diễn tiến của bệnh này hoặc rối loạn, tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của hợp chất được chọn, thành phần của tá dược, và đường dùng của nó. Lượng hữu hiệu có thể được ngoại suy từ đường cong liều lượng-đáp ứng thu được từ hệ thử nghiệm *in vitro* hoặc hệ thử nghiệm trên mẫu động vật.

Các dược phẩm theo sáng chế còn có thể chứa một hoặc nhiều dược chất bổ sung như tác nhân hóa trị liệu, steroid, chất chống viêm, hoặc chất ức chế miễn dịch, các ví dụ về chúng đã nêu trên.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được cung cấp hoặc được sử dụng kết hợp với hướng dẫn chẩn đoán kèm theo. Thuật ngữ “hướng dẫn chẩn đoán kèm theo” được dùng trong bản mô tả này để chỉ thiết bị chẩn đoán hữu ích để xác định việc sử dụng tác nhân điều trị bệnh một cách an toàn và hiệu quả. Ví dụ, hướng dẫn chẩn đoán kèm theo có thể được sử dụng để tùy biến liều lượng tác nhân điều trị bệnh cho đối tượng nhất định, xác định nhóm phụ thích hợp để điều trị, hoặc xác định nhóm không nên tiếp nhận cách điều trị bệnh cụ thể do nguy cơ cao về tác dụng phụ nghiêm trọng.

Theo một số phương án, hướng dẫn chẩn đoán kèm theo được dùng để theo dõi đáp ứng điều trị ở bệnh nhân. Theo một số phương án, hướng dẫn chẩn đoán kèm theo được dùng để xác định đối tượng mà có thể hưởng lợi từ hợp chất hoặc tác nhân điều trị bệnh nhất định. Theo một số phương án, hướng dẫn chẩn đoán kèm theo được dùng để xác định đối tượng có nguy cơ cao về các tác dụng phụ bất lợi từ việc dùng tác nhân điều trị bệnh, so với chuẩn tham chiếu. Theo một số phương án, hướng dẫn chẩn đoán kèm theo là chẩn đoán *in vitro* hoặc công cụ hình ảnh được chọn từ danh mục gồm các thiết bị chẩn đoán kèm theo đã được FDA duyệt hoặc cấp phép. Theo một số phương án, hướng dẫn chẩn đoán kèm theo được chọn từ danh mục gồm các thử nghiệm mà đã được Trung tâm Thiết bị và Y tế X quang (Center for Devices and Radiological Health) duyệt hoặc cấp phép.

Các hợp chất đánh dấu và các phương pháp thử nghiệm

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất được đánh dấu theo sáng chế (đánh dấu bằng phóng xạ, đánh dấu bằng huỳnh quang, v.v.) mà sẽ hữu ích không chỉ trong các kỹ thuật hình ảnh mà còn trong các thử nghiệm, cả *in vitro* và *in vivo*, để định vị và định lượng LSD1 trong các mẫu mô, kể cả ở người, và để xác định các phối tử LSD1 bằng cách ức chế liên kết của hợp chất đã được đánh dấu. Do đó, sáng chế bao gồm các thử nghiệm LSD1 mà chứa các hợp chất đã được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ như vậy.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất theo sáng chế đã được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ. Hợp chất "đã được đánh dấu về mặt đồng vị" hoặc "đã được đánh dấu bằng phóng xạ" là hợp chất theo sáng chế mà một hoặc nhiều nguyên tử được thay hoặc được thế bằng nguyên tử có nguyên tử lượng hoặc số khối lượng khác nguyên tử lượng hoặc số khối lượng thường thấy trong tự nhiên (tức là có trong tự nhiên). Các đồng vị phóng xạ thích hợp mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ^3H (còn được viết là T tức là triti), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I và ^{131}I . Đồng vị phóng xạ mà được kết hợp vào các hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ này sẽ phụ thuộc vào ứng dụng cụ thể của hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ đó.

Cần phải hiểu rằng hợp chất "đã được đánh dấu bằng phóng xạ" hoặc "hợp chất đã được đánh dấu" là hợp chất mà kết hợp ít nhất một đồng vị phóng xạ. Theo một số phương án đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S và ^{82}Br . Theo một số phương án, hợp chất này kết hợp 1, 2, hoặc 3 nguyên tử doteri.

Sáng chế còn có thể bao gồm các phương pháp tổng hợp để kết hợp các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất theo sáng chế. Các phương pháp tổng hợp để kết hợp các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất hữu cơ là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng nhận biết các phương pháp áp dụng được đối với các hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất được đánh dấu theo sáng chế có thể được dùng trong thử nghiệm sàng lọc để xác định/đánh giá các hợp chất. Ví dụ, hợp chất mới được tổng hợp hoặc xác định (tức là hợp chất thử nghiệm) mà được đánh dấu có thể được đánh giá về khả năng của nó để liên kết với LSD1 bằng cách theo dõi sự biến thiên nồng độ của nó khi cho tiếp xúc với LSD1,

thông qua cách theo dõi vết đánh dấu. Ví dụ, hợp chất thử nghiệm (đã được đánh dấu) có thể được đánh giá về khả năng của nó trong việc làm giảm liên kết của hợp chất khác mà đã biết là liên kết với LSD1 (tức là chất chuẩn). Do đó, khả năng của hợp chất thử nghiệm cạnh tranh với chất chuẩn để liên kết với LSD1 tương quan một cách trực tiếp với ái lực liên kết của nó. Ngược lại, trong một số thử nghiệm sàng lọc khác, chất chuẩn được đánh dấu và các hợp chất thử nghiệm không được đánh dấu. Do đó, nồng độ của chất chuẩn đã được đánh dấu được theo dõi để đánh giá mức độ cạnh tranh giữa chất chuẩn và hợp chất thử nghiệm, và ái lực liên kết tương đối của hợp chất thử nghiệm được xác định bằng cách đó.

Sáng chế sẽ được được bộc lộ một cách chi tiết dựa vào các ví dụ cụ thể. Các ví dụ dưới đây được bộc lộ chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách thức bất kỳ. Người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng nhận biết nhiều loại thông số không quan trọng mà có thể được thay đổi hoặc được cải biến để tạo ra các kết quả ngang bằng. Các hợp chất theo các Ví dụ được thấy là chất ức chế của LSD1 nêu dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các quy trình thử nghiệm đối với các hợp chất theo sáng chế được nêu dưới đây. Các phương pháp tinh chế LC-MS điều chế đối với một vài hợp chất trong số các hợp chất đã điều chế được được thực hiện trên hệ tách phân đoạn theo khối lượng Waters. Việc thiết lập thiết bị cơ bản, quy trình và phần mềm kiểm soát để vận hành các hệ này đã được bộc lộ một cách chi tiết trong các tài liệu. Ví dụ, xem "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); và "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004). Các hợp chất được tách thường được đưa đến phép đo phổ khối sắc ký lỏng phân tích (LCMS) để kiểm tra độ tinh khiết trong các điều kiện sau: Dụng cụ; seri Agilent 1100, LC/MSD, Cột: Waters SunFire™ C₁₈ cỡ hạt 5µm, 2,1 x 5,0mm, các dung dịch đệm:

pha động A: 0,025% TFA trong nước và pha động B: axetonitril; gradien 2% đến 80% B trong 3 phút với lưu tốc 2,0ml/phút.

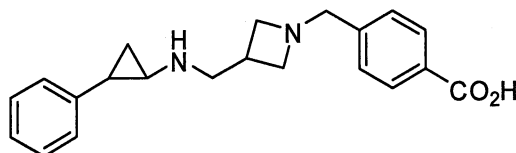
Một vài hợp chất trong số các hợp chất điều chế được còn được tách theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao pha đảo (RP-HPLC) bằng bộ dò MS hoặc sắc ký nhanh (silica gel) như được thể hiện trong các ví dụ. Các điều kiện cột của phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao pha đảo (RP-HPLC) điều chế điển hình là như sau:

Tinh chế với độ pH = 2: Waters SunFire™ C₁₈ cỡ hạt 5μm, cột 19 x 100mm, rửa giải bằng pha động A: TFA 0,1% (axit trifloaxetic) trong nước và pha động B: axetonitril; lưu tốc là 30ml/phút, gradien tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách áp dụng quy trình tối ưu hóa phương pháp đặc hiệu với hợp chất như đã được bộc lộ trong các tài liệu [xem "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]. Nói chung, lưu tốc được dùng với cột 30 x 100mm là 60ml/phút.

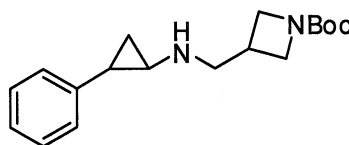
Tinh chế với độ pH= 10: Waters XBridge C₁₈ cỡ hạt 5μm, cột 19 x 100mm, rửa giải bằng pha động A: dung dịch NH₄OH 0,15% trong nước và pha động B: axetonitril; lưu tốc là 30ml/phút, gradien tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách áp dụng quy trình tối ưu hóa phương pháp đặc hiệu với hợp chất như đã được bộc lộ trong các tài liệu [xem "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]. Nói chung, lưu tốc được dùng với cột 30 x 100mm là 60ml/phút.

Ví dụ 1

Axit 4-[(3-[[[(trans-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]azetidín-1-yl)metyl]benzoic

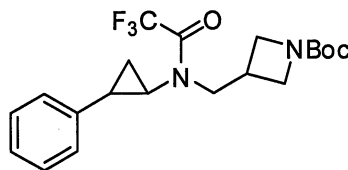


Bước 1: Tert-butyl 3-[[[(trans-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]azetidín-1-carboxylat



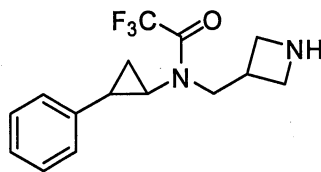
Axit axetic (510 μ l, 9,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-formylazetidin-1-carboxylat (556mg, 3,00mmol, do Alfa Aesar cung cấp: số danh mục H52794) và 2-phenylxyclopropanamin hydroclorua (600mg, 3,54mmol, *trans*, triệt quang, do J&W PharmLab cung cấp: số danh mục 20-0073S, Mã: JW152-128A) trong DCM (10ml). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó Na(OAc)₃BH (1,9g, 9,0mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng DCM, rửa bằng Na₂CO₃ bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, sau đó được cô. Cặn được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% /hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (513mg, 57%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₄H₁₉N₂O₂ (M-^tBu+2H)⁺: m/z = 247,1; theo thử nghiệm 247,2.

Bước 2: Tert-butyl 3-{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)(trifloaxetyl)amino]metyl}azetidin-1-carboxylat



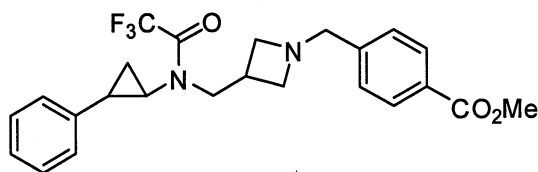
Triethylamin (0,431ml, 3,09mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}azetidin-1-carboxylat (187mg, 0,618mmol) trong DCM (5ml) ở 0°C, tiếp theo bổ sung từng giọt trifloaxetic anhydrit (114 μ l, 0,804mmol). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được tôi bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, sau đó được cô. Cặn được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60%/hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (228mg, 93%) ở dạng dầu màu vàng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₆H₁₈F₃N₂O₃ (M-^tBu+2H)⁺: m/z = 343,1; theo thử nghiệm 343,2.

Bước 3: N-(azetidin-3-ylmetyl)-2,2,2-triflo-N-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)axetamit



TFA (3ml) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-[[*(trans*-2-phenylcyclopropyl)-(trifluoroacetyl)amino]methyl]azetidin-1-carboxylat (228mg, 0,572mmol) trong DCM (3ml). Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{15}H_{18}F_3N_2O$ $(M+H)^+$: $m/z = 299,1$; theo thử nghiệm 299,2.

Bước 4: Methyl 4-[(3-[[*(trans*-2-phenylcyclopropyl)-(trifluoroacetyl)amino]methyl]azetidin-1-yl)methyl]benzoat



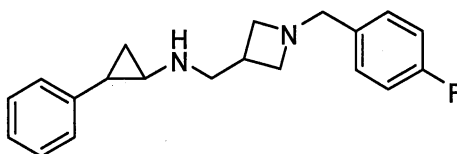
K_2CO_3 (50 mg, 0,38mmol), tiếp theo là methyl 4-bromomethylbenzoat (52mg, 0,23mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(azetidin-3-ylmethyl)-2,2,2-trifluoro-N-(*(trans*-2-phenylcyclopropyl)acetamit (57mg, 0,19mmol) trong axetonitril (3ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 giờ nữa sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , sau đó được cô. Cặn được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% /hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (27mg, 32%) ở dạng dầu trong. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{24}H_{26}F_3N_2O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 447,2$; theo thử nghiệm 447,2.

Bước 5: Axit 4-[(3-[[*(trans*-2-phenylcyclopropyl)amino]methyl]azetidin-1-yl)methyl]benzoic natri hydroxit 0,5M trong nước (1,2ml, 0,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa methyl 4-[(3-[[*(trans*-2-phenylcyclopropyl)-(trifluoroacetyl)amino]methyl]azetidin-1-yl)methyl]benzoat (27mg, 0,06mmol) trong THF (1ml) và MeOH (1ml). Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến $50^\circ C$ và khuấy trong thời gian 1 giờ tại thời điểm đó LC-MS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành để tạo ra sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng

này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng sau đó được pha loãng bằng MeOH và tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm ở dạng muối TFA ở dạng rắn màu trắng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{25}N_2O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 337,2; theo thử nghiệm 337,2.

Ví dụ 2

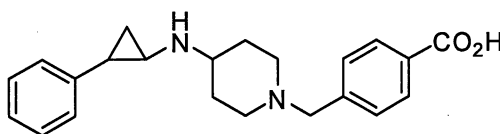
N-{[1-(4-flobenzyl)azetidin-3-yl]metyl}-trans-2-phenylxyclopropanamin



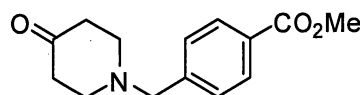
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như các quy trình đã được bộc lộ trong ví dụ 1 với 1-(clometyl)-4-flo-benzen thay thế metyl 4-brommetylbenzoat ở bước 4. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm ở dạng muối TFA ở dạng rắn màu trắng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{20}H_{24}FN_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 311,2; theo thử nghiệm 311,1.

Ví dụ 3

Axit 4-({4-[(trans-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}metyl)benzoic



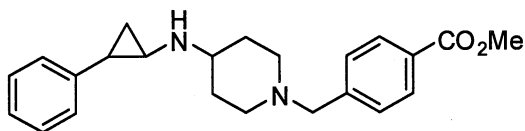
Bước 1: Metyl 4-[(4-oxopiperidin-1-yl)metyl]benzoat



Hỗn hợp gồm piperidin-4-on hydroclorua hydrat (154mg, 1,00mmol, do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số #151769), metyl 4-brommetylbenzoat (230mg, 1,00mmol) và K_2CO_3 (346mg, 2,51mmol) trong axetonitril (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước sau đó được chiết bằng DCM. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 sau đó được cô để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng dầu không màu mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{14}H_{18}NO_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 248,1$; theo thử nghiệm 248,1.

Bước 2: Metyl 4-({4-[(trans-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}metyl)benzoat



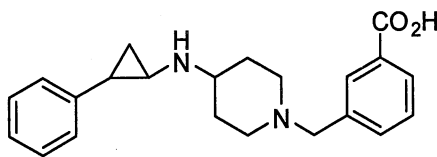
Axit axetic (30 μ l, 0,52mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-phenylxyclopropanamin hydroclorua (30mg, 0,17mmol, *trans*, triệt quang, do Acros cung cấp, danh mục sản phẩm số #130470050) và metyl 4-[(4-oxopiperidin-1-yl)metyl]benzoat (43mg, 0,17mmol) trong DCM (2ml). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó $Na(OAc)_3BH$ (110mg, 0,52mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng DCM và rửa bằng bão hòa Na_2CO_3 , nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , sau đó được cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{23}H_{29}N_2O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 365,2$; theo thử nghiệm 365,1.

Bước 3: Axit 4-({4-[(trans-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}metyl)benzoic

Sản phẩm thô thu được theo bước 2 được hòa tan trong THF (1ml) và MeOH (1ml), sau đó natri hydroxit 2,0M trong nước (0,43ml, 0,87mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 50°C trong thời gian 1 giờ tại thời điểm đó LC-MS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành để tạo ra sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng sau đó được pha loãng bằng MeOH và tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 10, axetonitril/nước+ NH_4OH) để tạo ra sản phẩm ở dạng muối amoni ở dạng rắn màu trắng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{22}H_{27}N_2O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 351,2$; theo thử nghiệm 351,3.

Ví dụ 4

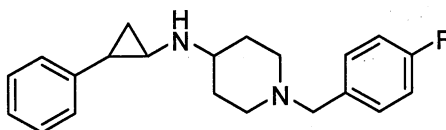
Axit 3-({4-[(trans-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}metyl)benzoic



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như các quy trình đã được bộc lộ trong ví dụ 3 với methyl 3-(bromometyl)benzoat thay thế methyl 4-bromometylbenzoat ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA ở dạng rắn màu trắng, theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{22}H_{27}N_2O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 351,2; theo thử nghiệm 351,2.

Ví dụ 5

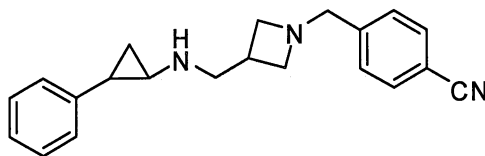
1-(4-Flobenzyl)-N-(trans-2-phenylcyclopropyl)piperidin-4-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như các quy trình đã được bộc lộ trong ví dụ 3 với 1-(clometyl)-4-flo-benzen thay thế methyl 4-bromometylbenzoat ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =10, axetonitril/nước+ NH_4OH) để tạo ra sản phẩm ở dạng bazơ tự do ở dạng dầu màu vàng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{26}FN_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 325,2; theo thử nghiệm 325,2.

Ví dụ 6

4-[(3-{[(trans-2-phenylcyclopropyl)amino]metyl}azetidin-1-yl)metyl]benzonitril

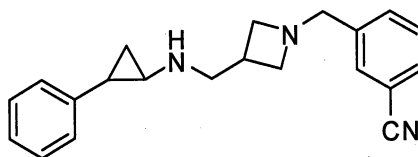


Axit axetic (17 μ l, 0,30mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(azetidin-3-ylmetyl)-2,2,2-triflo-N-(trans-2-phenylcyclopropyl)axetamit (20mg, 0,07mmol, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 1, Bước 3) và 4-formylbenzonitril (13mg, 0,10mmol) trong THF (1,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó

natri triaxetoxymorohyđrua (64mg, 0,30mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó NaOH 2N trong nước (1ml) và MeOH (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 40°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, lọc và tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =10, axetonitril/nước+NH₄OH) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₁H₂₄N₃ (M+H)⁺: m/z = 318,2; theo thử nghiệm 318,2.

Ví dụ 7

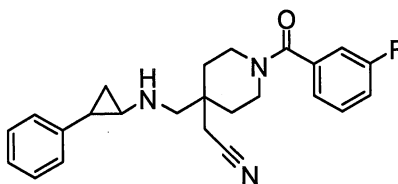
3-[(3-[[[(trans-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}azetidin-1-yl)metyl]benzonitril



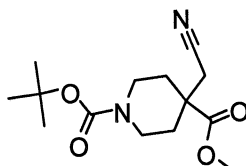
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như các quy trình đã được bộc lộ trong ví dụ 6 với 3-xyanobenzaldehyt thay thế cho 4-formylbenzonitril. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₁H₂₄N₃ (M+H)⁺: m/z = 318,2; theo thử nghiệm 318,3.

Ví dụ 8

(1-(3-flobenzoyl)-4-[[[(trans-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]piperidin-4-yl)axetonitril



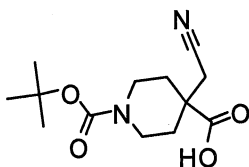
Bước 1: 1-tert-butyl 4-metyl 4-(xyanometyl)piperidin-1,4-đicarboxylat



LDA 2,0M trong THF (2,8ml, 5,6mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-metyl piperidin-1,4-đicarboxylat (0,97g, 4,0mmol) trong THF (20ml) ở -40°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở -40°C trong thời gian 30 phút, sau đó bromoaxetonitril

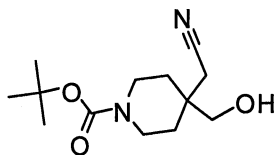
(0,44ml, 6,4mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -40°C trong thời gian 2 giờ, sau đó được tôi bằng nước. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng sau đó được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0% đến 30%) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}^{\text{tBu}+2\text{H}}^+$): $m/z = 227,1$; theo thử nghiệm 227,2.

Bước 2: Axit 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(xyanometyl)piperidin-4-carboxylic



Lithi hydroxit (monohydrat, 0,44g, 11mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-metyl 4-(xyanometyl)piperidin-1,4-đicarboxylat (0,60g, 2,1mmol) trong THF (4,0ml)/MeOH (4,0ml)/nước (1,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ sau đó được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N lạnh và chiết bằng EtOAc. Chiết phẩm được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}^{\text{tBu}+2\text{H}}^+$): $m/z = 213,1$; theo thử nghiệm 213,1.

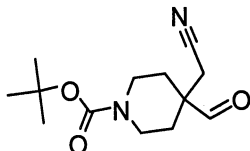
Bước 3: Tert-butyl 4-(xyanometyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat



Etyl clorofomat (0,21ml, 2,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(xyanometyl)piperidin-4-carboxylic (0,50g, 1,9mmol) và trietylamin (0,52ml, 3,7mmol) trong THF (6ml) ở 0°C . Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút sau đó được lọc và rửa bằng THF (2ml). Dịch lọc được làm lạnh đến 0°C và sau đó natri tetrahydroborat (0,14g, 3,7mmol) trong metanol (1ml) /nước (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng sau đó được khuấy trong thời

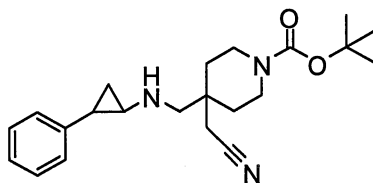
gian 30 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}^{\text{tBu}} + 2\text{H}$) $^+$: $m/z = 199,1$; theo thử nghiệm 199,1.

Bước 4: Tert-butyl 4-(xyanometyl)-4-formylpiperidin-1-carboxylat



Dess-Martin periodinan (1,0g, 2,4mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(xyanometyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (400,0mg, 1,573mmol) trong DCM (8ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, sau đó dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM, sau đó được rửa bằng dung dịch NaOH 1N, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0% đến 30%) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}^{\text{tBu}} + 2\text{H}$) $^+$: $m/z = 197,1$; theo thử nghiệm 197,1.

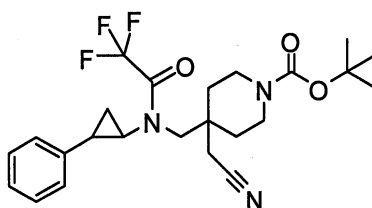
Bước 5: Tert-butyl 4-(xyanometyl)-4-([(trans-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl)piperidin-1-carboxylat



Axit axetic (0,061ml, 1,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(xyanometyl)-4-formylpiperidin-1-carboxylat (180,0mg, 0,7134mmol) và 2-phenylxyclopropanamin (114mg, 0,856mmol, *trans*, triệt quang, do J&W PharmLab cung cấp: danh mục sản phẩm 20-0073S) trong DCM (3,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (r.t.) trong thời gian 2 giờ, sau đó natri triaxetoxymetaphorua (300mg, 1,4mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong

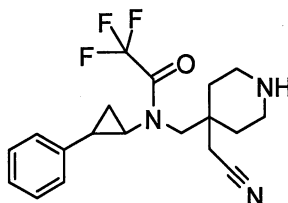
thời gian 2 giờ sau đó được pha loãng bằng DCM, và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng metanol trong metylen clorua (0% đến 8%) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 370,2$; theo thử nghiệm 370,3.

Bước 6: Tert-butyl 4-(xyanometyl)-4-[[*(trans*-2-phenylxyclopropyl)(trifloaxetyl)amino]metyl]piperidin-1-carboxylat



Trifloaxetic anhydrit (0,08ml, 0,58mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(xyanometyl)-4-[[*(trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]piperidin-1-carboxylat (0,18g, 0,49mmol) và DIEA (0,17ml, 0,97mmol) trong DCM (2,4ml) ở 0°C . Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng DCM, rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0% đến 20%) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}-\text{tBu}+2\text{H}$) $^+$: $m/z = 410,2$; theo thử nghiệm 410,1.

Bước 7: N-[[4-(xyanometyl)piperidin-4-yl]metyl]-2,2,2-triflo-N-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)axetamit



Dung dịch hydroclorua 4,0M trong dioxan (0,8ml, 3,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(xyanometyl)-4-[[*(trans*-2-phenylxyclopropyl)(trifloaxetyl)amino]metyl]piperidin-1-carboxylat (0,16g, 0,34mmol) trong DCM (0,2ml). Hỗn hợp thu được

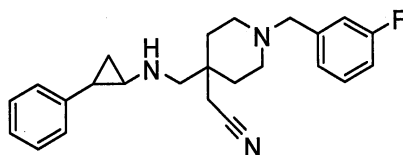
được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{19}H_{23}F_3N_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 366,2$; theo thử nghiệm 366,1.

Bước 8: (1-(3-flobenzoyl)-4-{[(trans-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}piperidin-4-yl)axetonitril

3-flobenzoyl clorua (9,8μl, 0,082mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-{[4-(xyanometyl)piperidin-4-yl]metyl}-2,2,2-triflo-*N*-(trans-2-phenylxyclopropyl)axetamit (15,0mg, 0,0410mmol) và trietylamin (23μl, 0,16mmol) trong DCM (0,4ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong metanol (1ml) và THF (1ml), sau đó dung dịch NaOH 1N (1,0ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong thời gian 2 giờ sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{24}H_{27}FN_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 392,2$; theo thử nghiệm 392,2.

Ví dụ 9

(1-(3-Flobenzyl)-4-{[(trans-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}piperidin-4-yl)axetonitril

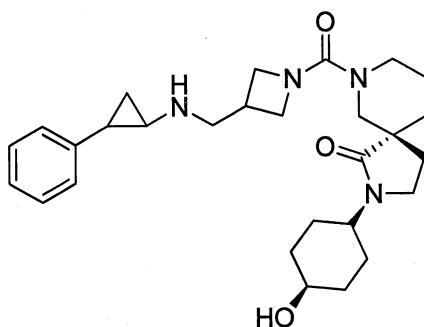


3-flobenzaldehyt (12mg, 0,098mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-{[4-(xyanometyl)piperidin-4-yl]metyl}-2,2,2-triflo-*N*-(trans-2-phenylxyclopropyl)axetamit (17,9mg, 0,0490mmol, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 8, bước 7) trong DCM (0,5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó natri triaxetoxyborohyđrua (21mg, 0,098mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ sau đó được pha loãng bằng DCM, và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn được hòa tan trong THF (1ml) và metanol (1ml), sau đó dung dịch NaOH 1N (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 40°C trong thời gian 4

giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{24}H_{29}FN_3$ (M+H)⁺: m/z = 378,2; theo thử nghiệm 378,2.

Ví dụ 10

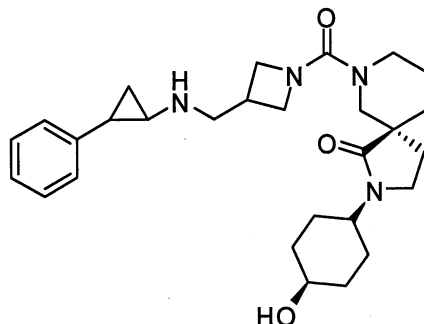
(5R)-2-(cis-4-hydroxycyclohexyl)-7-[(3-{[(trans-2-phenylcyclopropyl)amino]methyl}azetidin-1-yl)carbonyl]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-on



Dung dịch chứa (5R)-2-(cis-4-hydroxycyclohexyl)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-on (20mg, 0,1mmol, điều chế theo phương pháp đã được bộc lộ trong các tài liệu như WO2008/157752) và triethylamin (30μl, 0,2mmol) trong THF (2ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm phosgen trong toluen (15% trọng lượng trong toluen, 60μl, 0,1mmol, do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số #748684). Các hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Dung dịch chứa N-(azetidin-3-ylmethyl)-2,2,2-triflo-N-(trans-2-phenylcyclopropyl)axetamid (20mg, 0,05mmol, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 1, Bước 3) và triethylamin (20μl, 0,1mmol) trong axetonitril (1ml) được bổ sung vào căn. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó NaOH 2N trong nước (1ml), tiếp theo là MeOH (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 30°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 10, axetonitril/nước+NH₄OH) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{28}H_{41}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 481,3; theo thử nghiệm 481,3.

Ví dụ 11

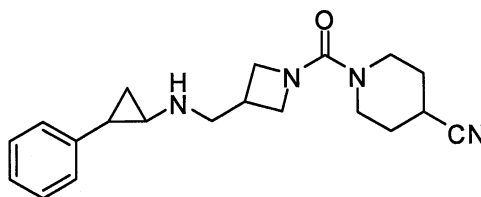
(5S)-2-(cis-4-hydroxycyclohexyl)-7-[(3-[[trans-2-phenylcyclopropyl]amino]methyl]azetidin-1-yl)carbonyl]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp theo Ví dụ 10 với (5S)-2-(cis-4-hydroxycyclohexyl)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-on (điều chế được bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự như đã được bộc lộ trong các tài liệu như WO2008/157752) thay thế (5R)-2-(cis-4-hydroxycyclohexyl)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-on. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{28}H_{41}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 481,3$; theo thử nghiệm 481,3.

Ví dụ 12

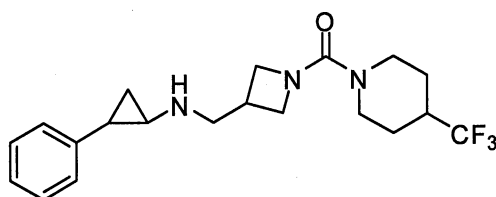
1-[(3-[[trans-2-phenylcyclopropyl]amino]methyl]azetidin-1-yl)carbonyl]piperidin-4-carbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp theo Ví dụ 10 với piperidin-4-carbonitril thay thế (5R)-2-(cis-4-hydroxycyclohexyl)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-on. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{20}H_{27}N_4O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 339,2$; theo thử nghiệm 339,2.

Ví dụ 13

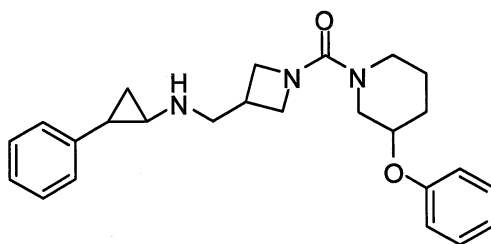
Trans-2-phenyl-N-[(1-[[4-(triflometyl)piperidin-1-yl]carbonyl]azetidin-3-yl)methyl]cyclopropanamin



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp theo Ví dụ 10 với 4-(triflometyl)piperidin thay thế (5R)-2-(cis-4-hydroxyxyclohexyl)-2,7-điazaspiro[4.5]đecan-1-on. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{20}H_{27}F_3N_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 382,2$; theo thử nghiệm 382,2.

Ví dụ 14

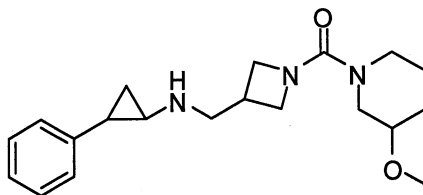
N-({1-[(3-phenoxy-piperidin-1-yl)carbonyl]azetidin-3-yl}metyl)-trans-2-phenylxyclopropanamin



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp theo Ví dụ 10 với 3-phenoxy-piperidin thay thế (5R)-2-(cis-4-hydroxyxyclohexyl)-2,7-điazaspiro[4.5]đecan-1-on. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{25}H_{32}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 406,2$; theo thử nghiệm 406,2.

Ví dụ 15

N-({1-[(3-metoxypiperidin-1-yl)carbonyl]azetidin-3-yl}metyl)-trans-2-phenylxyclopropanamin

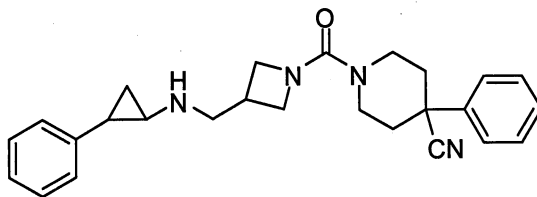


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp theo Ví dụ 10 với 3-metoxypiperidin thay thế (5R)-2-(cis-4-

hydroxyxyclohexyl)-2,7-điazaspiro[4.5]đecan-1-on. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{20}H_{30}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 344,2$; theo thử nghiệm 344,1.

Ví dụ 16

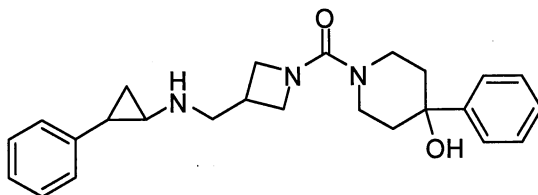
4-Phenyl-1-[(3-{[(trans-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}azetidin-1-yl)carbonyl]piperidin-4-carbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp theo Ví dụ 10 với 4-phenylpiperidin-4-carbonitril hydroclorua thay thế (5R)-2-(cis-4-hydroxyxyclohexyl)-2,7-điazaspiro[4.5]đecan-1-on. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{26}H_{31}N_4O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 415,2$; theo thử nghiệm 415,2.

Ví dụ 17

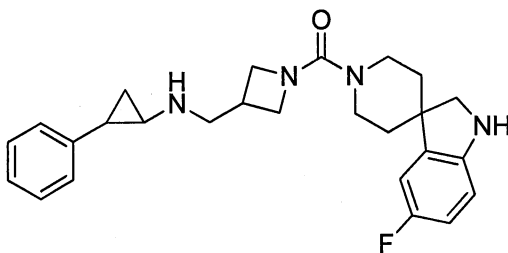
4-Phenyl-1-[(3-{[(trans-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}azetidin-1-yl)carbonyl]piperidin-4-ol



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp theo Ví dụ 10 với 4-phenylpiperidin-4-ol thay thế (5R)-2-(cis-4-hydroxyxyclohexyl)-2,7-điazaspiro[4.5]đecan-1-on. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{25}H_{32}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 406,2$; theo thử nghiệm 406,2.

Ví dụ 18

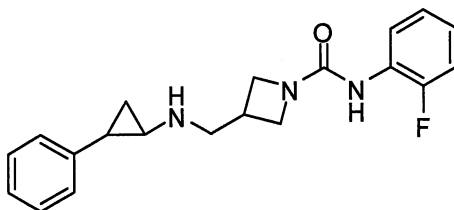
N-({1-[(5-Flo-1,2-đihydro-spiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]azetidin-3-yl}metyl)-trans-2-phenylxyclopropanamin



Dung dịch chứa tert-butyl 5-flospiro[indol-3,4'-piperidin]-1(2H)-carboxylat hydroclorua (30mg, 0,1mmol, điều chế theo phương pháp đã được bộc lộ trong các tài liệu như WO2008/157752) và triethylamin (30 μ l, 0,2mmol) trong THF (2ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm phosgen trong toluen (15% trọng lượng trong toluen, 60 μ l, 0,1mmol, do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số #748684). Các hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Dung dịch chứa N-(azetidin-3-ylmetyl)-2,2,2-triflo-N-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)axetamit (20mg, 0,05mmol, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 1, Bước 3) và triethylamin (20 μ l, 0,1mmol) trong axetonitril (1ml) được bổ sung vào căn. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được tôi bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Căn được hòa tan trong axetonitril (1ml), sau đó TFA (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô. Căn được hòa tan trong THF (1ml) và MeOH (1ml), sau đó dung dịch nước NaOH 2N (0,5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 30°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =10, axetonitril/nước+NH₄OH) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₆H₃₂FN₄O (M+H)⁺: m/z = 435,3; theo thử nghiệm 435,3.

Ví dụ 19

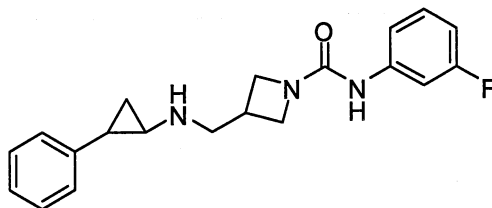
N-(2-Flophenyl)-3-{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}azetidin-1-carboxamit



1-flo-2-isoxyanatobenzen (10mg, 0,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(azetidin-3-ylmetyl)-2,2,2-triflo-N-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)axetamit (20mg, 0,05mmol, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 1, Bước 3) và trietylamin (30 μ l, 0,2mmol) trong axetonitril (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó dung dịch nước NaOH 2N (1ml), tiếp theo là MeOH (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 30°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, lọc và tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =10, axetonitril/nước+NH₄OH) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₀H₂₃FN₃O (M+H)⁺: m/z = 340,2; theo thử nghiệm 340,1.

Ví dụ 20

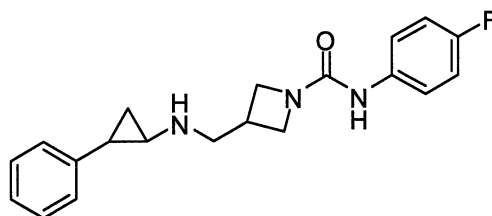
N-(3-Flophenyl)-3-[[*(trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]azetidin-1-carboxamit



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp theo Ví dụ 19 với 1-flo-3-isoxyanatobenzen thay thế 1-flo-2-isoxyanatobenzen. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₀H₂₃FN₃O (M+H)⁺: m/z = 340,2; theo thử nghiệm 340,1.

Ví dụ 21

N-(4-Flophenyl)-3-[[*(trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]azetidin-1-carboxamit

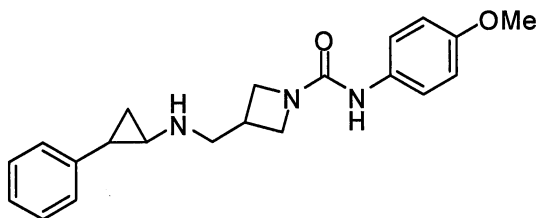


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp theo Ví dụ 19 với 1-flo-4-isoxyanatobenzen thay thế 1-flo-2-isoxyanatobenzen. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₀H₂₃FN₃O (M+H)⁺:

$m/z = 340,2$; theo thử nghiệm 340,1.

Ví dụ 22

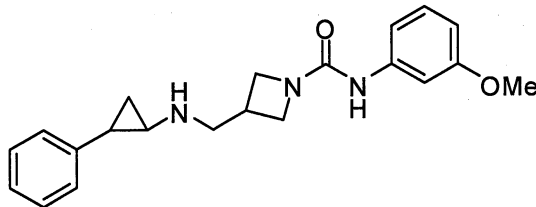
N-(4-metoxypheyl)-3-[[trans-2-phenylxyclopropyl]amino]metyl}azetidin-1-carboxamit



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp theo Ví dụ 19 với 1-isoxyanato-4-metoxypheyl thay thế 1-flo-2-isoxyanatobenzen. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{26}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 352,2$; theo thử nghiệm 352,2.

Ví dụ 23

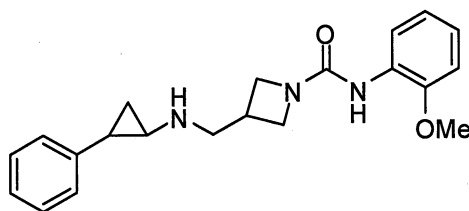
N-(3-metoxypheyl)-3-[[trans-2-phenylxyclopropyl]amino]metyl}azetidin-1-carboxamit



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp theo Ví dụ 19 với 1-isoxyanato-3-metoxypheyl thay thế 1-flo-2-isoxyanatobenzen. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{26}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 352,2$; theo thử nghiệm 352,2.

Ví dụ 24

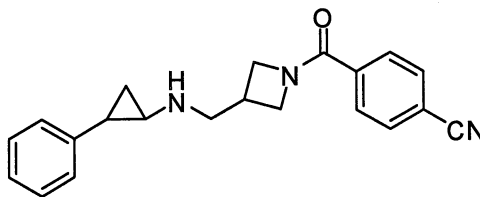
N-(2-metoxypheyl)-3-[[trans-2-phenylxyclopropyl]amino]metyl}azetidin-1-carboxamit



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp theo Ví dụ 19 với 1-isoxyanato-2-metoxibenzen thay thế 1-flo-2-isoxyanatobenzen. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{26}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 352,2$; theo thử nghiệm 352,1.

Ví dụ 25

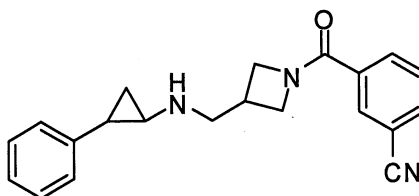
4-[(3-[[*(trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}azetidin-1-yl)carbonyl]benzonitril



4-xyanobenzoyl clorua (20mg, 0,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(azetidin-3-ylmetyl)-2,2,2-triflo-N-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)axetamit (20mg, 0,05mmol, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 1, Bước 3) và trietylamin (30 μ l, 0,2mmol) trong axetonitril (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó NaOH 2N trong nước (1ml), tiếp theo là MeOH (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 30°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, lọc và tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =10, axetonitril/nước+NH₄OH) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{22}N_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 332,2$; theo thử nghiệm 332,1.

Ví dụ 26

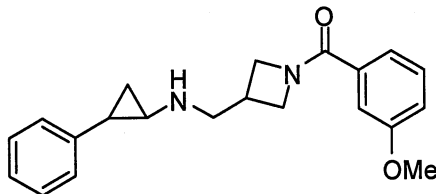
3-[(3-[[*(trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}azetidin-1-yl)carbonyl]benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp theo Ví dụ 25 với 3-xyanobenzoyl clorua thay thế 4-xyanobenzoyl clorua. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{22}N_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 332,2$; theo thử nghiệm 332,1.

Ví dụ 27

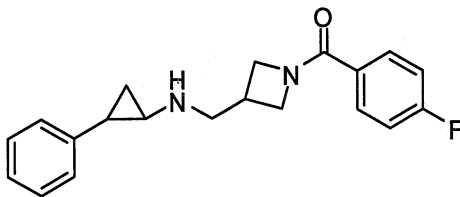
N-{[1-(3-metoxycarbonyl)azetidin-3-yl]metyl}-trans-2-phenylxyclopropanamin



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp theo Ví dụ 25 với 3-metoxycarbonyl clorua thay thế cho 4-xyanobenzoyl clorua. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{25}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 337,2; theo thử nghiệm 337,1.

Ví dụ 28

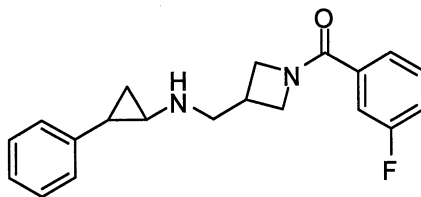
N-{[1-(4-fluorobenzoyl)azetidin-3-yl]metyl}-trans-2-phenylxyclopropanamin



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp theo Ví dụ 25 với 4-fluorobenzoyl clorua thay thế cho 4-xyanobenzoyl clorua. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{20}H_{22}FN_2O$ (M+H)⁺: m/z = 325,2; theo thử nghiệm 325,1.

Ví dụ 29

N-{[1-(3-fluorobenzoyl)azetidin-3-yl]metyl}-trans-2-phenylxyclopropanamin

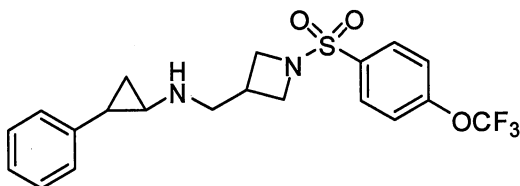


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp theo Ví dụ 25 với 3-fluorobenzoyl clorua thay thế cho 4-

xyanobenzoyl clorua. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{20}H_{22}FN_2O$ $(M+H)^+$: $m/z = 325,2$; theo thử nghiệm 325,1.

Ví dụ 30

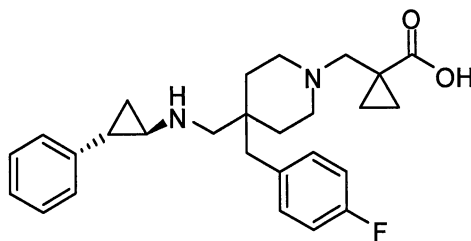
Trans-2-phenyl-N-[(1-{[4-(triflometoxy)phenyl]sulfonyl}azetidin-3-yl)metyl]xyclopropanamin



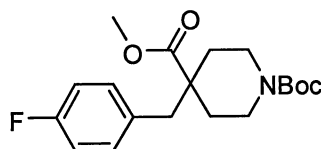
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp theo Ví dụ 25 với 4-(triflometoxy)benzen sulfonyl clorua thay thế cho 4-xyanobenzoyl clorua. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{20}H_{22}F_3N_2O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z = 427,1$; theo thử nghiệm 427,0.

Ví dụ 31

Axit 1-{[4-(4-flobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropancarboxylic



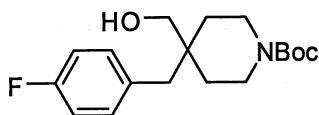
Bước 1: 1-tert-butyl 4-metyl 4-(4-flobenzyl)piperidin-1,4-đicarboxylat



n-butyllithi (2,5M trong hexan, 14ml, 35mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N,N-điisoprylamin (4,9ml, 35mmol) trong tetrahydrofuran (80ml) ở $-78^{\circ}C$. Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến $-20^{\circ}C$ và khuấy trong thời gian 10 phút, sau đó được làm lạnh đến $-78^{\circ}C$ và dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-metyl piperidin-1,4-đicarboxylat (do

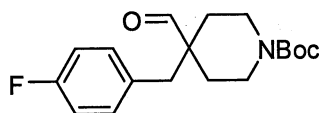
AstaTech cung cấp, danh mục sản phẩm số #B56857: 6,08g, 25,0mmol) trong THF (10ml) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng được tăng nhiệt độ từ từ đến -40°C và khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh đến -78°C và α -bromo-4-fluorotoluen (4,9ml, 40mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl ete. Sau đó, hỗn hợp này được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0% đến 20%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (6,5g, 74%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FNO}_4$ ($\text{M}^{\text{tBu}}+2\text{H}$) $^{+}$: $m/z = 296,1$; theo thử nghiệm 296,1.

Bước 2: tert-butyl 4-(4-flobenzyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat



LiAlH_4 (1M trong THF, 24ml, 24mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-metyl 4-(4-flobenzyl)piperidin-1,4-đicarboxylat (6,5g, 18mmol) trong tetrahydrofuran (90ml) ở 0°C . Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó nước (0,9ml), tiếp theo là NaOH (15% trọng lượng trong nước, 0,9ml) và nước (0,9ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 20 phút sau đó được lọc và rửa bằng THF. Dịch lọc được cô và cặn (5,8g, 97%) được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FNO}_3$ ($\text{M}^{\text{tBu}}+2\text{H}$) $^{+}$: $m/z = 268,1$; theo thử nghiệm 268,1.

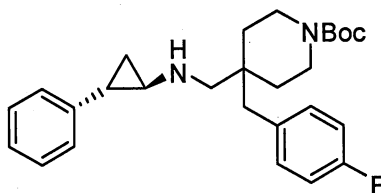
Bước 3: Tert-butyl 4-(4-flobenzyl)-4-formylpiperidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa dimetyl sulfoxit (4,3ml, 60mmol) trong metylen clorua (6ml) được bổ sung vào dung dịch chứa oxalyl clorua (2,6ml, 30mmol) trong metylen clorua ở -78°C trong thời gian 10 phút và sau đó hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến -60°C trong thời gian 25 phút. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(4-flobenzyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-

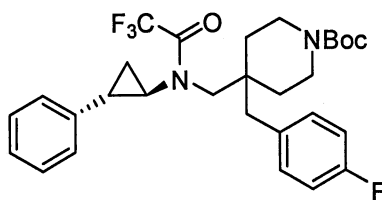
carboxylat (5,2g, 16mmol) trong metylen clorua (6ml) được bổ sung từ từ vào và sau đó được nâng nhiệt độ lên đến -45°C trong thời gian 30 phút. Tiếp đó, N,N-diisopropyletylamin (21ml, 120mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 0°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp này được rót vào dung dịch nước HCl 1N lạnh và sau đó được chiết bằng etyl ete. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0% đến 20%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (4,3g, 83%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FNO}_3$ ($\text{M}^{\text{-tBu}+2\text{H}}^+$): $m/z = 266,1$; theo thử nghiệm 266,1.

Bước 4: Tert-butyl 4-(4-flobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-carboxylat



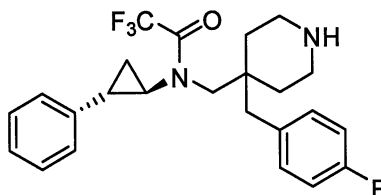
Axit axetic (1,1ml, 20mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(4-flobenzyl)-4-formylpiperidin-1-carboxylat (4,2g, 13mmol) và (1R, 2S)-2-phenylxyclopropanamin (1,96g, 14,7mmol) (điều chế được bằng cách áp dụng các quy trình như đã được bộc lộ trong tài liệu: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 4429) trong 1,2-dicloetan (50ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó natri triaxetoxymetaphorua (5,7g, 27mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch nước NaOH 1N, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM (0% đến 6%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (5,0g, 87%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{FN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 439,3$; theo thử nghiệm 439,2.

Bước 5: Tert-butyl 4-(4-flobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl-(trifloaxetyl)amino]metyl}piperidin-1-carboxylat



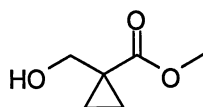
Trifloaxetic anhydrit (2,08ml, 14,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(4-flobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-carboxylat (4,3g, 9,8mmol) và N,N-diisopropyletylamin (4,3ml, 24mmol) trong metylen clorua (40ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng ete và rửa bằng dung dịch HCl 1N, nước và nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0% đến 30%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (4,6g, 88%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₅H₂₇F₄N₂O₃ (M-^tBu+2H)⁺: m/z = 479,2; theo thử nghiệm 479,2.

Bước 6: 2,2,2-triflo-N-{[4-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl]metyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit



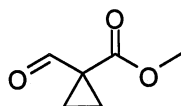
Hydroclorua (4M trong 1,4-đioxan, 20ml, 80mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(4-flobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino}metyl)-piperidin-1-carboxylat (4,6g, 8,6mmol) trong metylen clorua (6ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₄H₂₇F₄N₂O (M+H)⁺: m/z = 435,2; theo thử nghiệm 435,2.

Bước 7: Metyl 1-(hydroxymetyl)xyclopropanecarboxylat



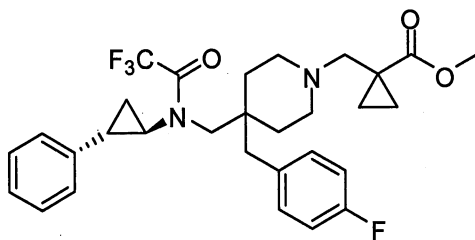
Isobutyl clorofomat (0,61ml, 4,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 1-(metoxycarbonyl)xyclopropanecarboxylic (do Alfa Aesar cung cấp, danh mục sản phẩm số #H25828: 0,57g, 3,9mmol) và triethylamin (1,1ml, 7,8mmol) trong tetrahydrofuran (10ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút sau đó được lọc và rửa bằng THF (2ml). Dịch lọc được làm lạnh đến 0°C và sau đó dung dịch chứa natri tetrahydroborat (0,30g, 7,9mmol) trong nước (2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút, sau đó được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn (0,46g) được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước 8: Metyl 1-formylxyclopropanecarboxylat



Dimetyl sulfoxit (0,57ml, 8,0mmol) trong metylen clorua (0,8ml) được bổ sung vào dung dịch chứa oxalyl clorua (0,34ml, 4,0mmol) trong metylen clorua (5ml) ở -78°C trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến -60°C trong thời gian 25 phút, sau đó dung dịch chứa metyl 1-(hydroxymetyl)xyclopropanecarboxylat (0,40g, 3,1mmol) trong metylen clorua (5ml) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến -45°C trong thời gian 30 phút, sau đó N,N-điisopropyletylamin (2,8ml, 16mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 0°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch nước HCl 1N lạnh và chiết bằng dietyl ete. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0% đến 20%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,30g, 76%).

Bước 9: Metyl 1-[(4-(4-flobenzyl)-4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino]-metyl}piperidin-1-yl)metyl]xyclopropanecarboxylat



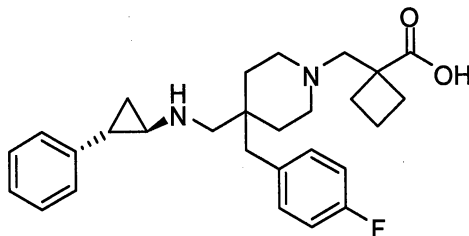
N,N-điisopropyletylamin (0,19ml, 1,1mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2,2,2-triflo-N-{[4-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl]metyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (*Bước 6*: 400,0mg, 0,92mmol) trong metylen clorua (4ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 5 phút và sau đó metyl 1-formylxyclopropanecarboxylat (153mg, 1,20mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó natri triaxetoxymetasilic (0,58g, 2,8mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch NaOH 1N, nước và nước muối. Lỏng hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng metanol trong DCM (0% đến 6%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,45g, 89%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 547,3$; theo thử nghiệm 547,3.

Bước 10: Axit 1-{[4-(4-flobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic

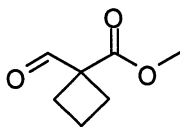
Sản phẩm thu được theo bước 9 được hòa tan trong MeOH/THF (1,0/0,6ml) và sau đó NaOH (15% trọng lượng trong nước, 3,0ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C qua đêm, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 437,3$; theo thử nghiệm 437,2. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 3H), 7,20 – 7,10 (m, 4H), 3,41 – 3,29 (m, 4H), 3,28 – 3,09 (m, 4H), 2,94 (br, 1H), 2,84 (s, 2H), 2,60 – 2,51 (m, 1H), 1,84 – 1,67 (m, 4H), 1,63 – 1,52 (m, 1H), 1,37 – 1,26 (m, 3H), 1,17 – 1,09 (m, 2H).

Ví dụ 32

Axit 1-{[4-(4-flobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic



Bước 1: Metyl 1-formylxyclobutancarboxylat



điisobutylnhôm hydrua 1,0M trong toluen (12,0ml, 12,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa đimetyl xyclobutan-1,1-đicarboxylat (do Alfa Aesar cung cấp, danh mục sản phẩm số #L12250: 1,0g, 6,0mmol) trong metylen clorua (15ml) ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong thời gian 45 phút, và được tiêu bằng cách bổ sung từ từ dung dịch HCl 1M vào. Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 30 phút nữa. Lốp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế qua cột sắc ký (EtOAc 0% đến 20% trong hexan) để tạo ra sản phẩm ở dạng dầu không màu (330mg, 39%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,78 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,48 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 2,13 – 1,87 (m, 2H).

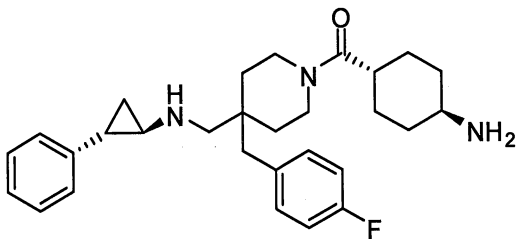
Bước 2: Axit 1-{[4-(4-flobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl} xyclobutancarboxylic

Hỗn hợp gồm metyl 1-formylxyclobutancarboxylat (20mg, 0,14mmol), axit axetic (6 μl , 0,10mmol) và 2,2,2-triflo-N-{[4-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl]metyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamid (theo Ví dụ 31, Bước 6: 40,0mg, 0,0921mmol) trong metylen clorua (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó natri triaxetoxiborohydrua (64mg, 0,30mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch NaOH 1N, nước và nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc

và cô. Cặn được hòa tan trong MeOH/THF (0,5/0,5ml) và sau đó NaOH 6N (1,0ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 40°C qua đêm, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{28}H_{36}FN_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 451,3; theo thử nghiệm 451,3.

Ví dụ 33

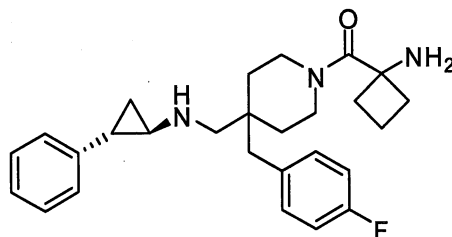
trans-4-{[4-(4-flobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}xyclohexanamin



Triethylamin (23μl, 0,16mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit trans-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]xyclohexancarboxylic (do TCI America cung cấp, danh mục sản phẩm số #B3250: 10,0mg, 0,0411mmol), 2,2,2-triflo-N-{[4-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl]metyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamid (theo Ví dụ 31, Bước 6: 14mg, 0,033mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (27mg, 0,062mmol) trong N,N-dimetylformamid (0,6ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn được hòa tan trong DCM (0,3ml) và sau đó TFA (0,3ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong THF/MeOH (0,2ml/0,2ml) và sau đó NaOH (15% trọng lượng trong nước, 0,5ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 35°C qua đêm. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{29}H_{39}FN_3O$ (M+H)⁺: m/z = 464,3; theo thử nghiệm 464,3.

Ví dụ 34

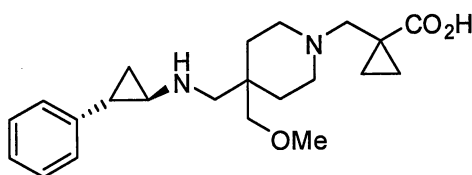
1-{[4-(4-flobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}xyclobutanamin



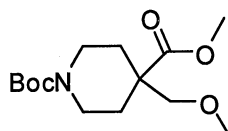
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 33 với axit 1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]xyclobutancarboxylic (do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số #630802) thay thế axit trans-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]xyclohexancarboxylic. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{27}H_{35}FN_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 436,3$; theo thử nghiệm 436,3.

Ví dụ 35

Axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropan carboxylic



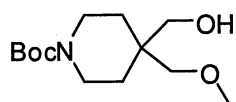
Bước 1: 1-tert-butyl 4-metyl 4-(metoxymetyl)piperidin-1,4-đicarboxylat



Lithi diisopropylamit (2M trong THF, 5,8ml, 12mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-metyl piperidin-1,4-đicarboxylat (do AstaTech cung cấp, danh mục sản phẩm số #B56857: 2,43g, 10,0mmol) trong tetrahydrofuran (30ml) ở -40°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở -40°C trong thời gian 30 phút, sau đó clometyl metyl ete (1,2ml,

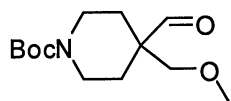
16mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -40°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa nước và nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng ethyl axetat, rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, nước và nước muối. Lỏng hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel (EtOAc 0% đến 20% trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,6g, 90%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_3$ (M-Boc+2H) $^{+}$: $m/z = 188,1$; theo thử nghiệm 188,1.

Bước 2: Tert-butyl 4-(hydroxymetyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-carboxylat



LiAlH_4 (1M trong THF, 10ml, 10mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-metyl 4-(metoxymetyl)piperidin-1,4-đicarboxylat (2,3g, 8,0mmol) trong tetrahydrofuran (40ml) ở 0°C . Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó được tôi bằng bổ sung nước (0,1ml), NaOH (15% trọng lượng trong nước, 0,1ml) và nước (0,1ml) vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 10 phút sau đó được lọc và rửa bằng THF. Dịch lọc được cô và cần được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_4$ (M-tBu+2H) $^{+}$: $m/z = 204,1$; theo thử nghiệm 204,1.

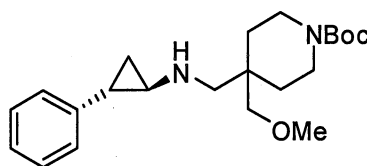
Bước 3: Tert-butyl 4-formyl-4-(metoxymetyl)piperidin-1-carboxylat



Dimetyl sulfoxit (1,7ml, 24mmol) trong metylen clorua (2ml) được bổ sung vào dung dịch chứa oxalyl clorua (1,0ml, 12mmol) trong metylen clorua (3ml) ở -78°C trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến -60°C trong thời gian 25 phút, sau đó dung dịch chứa tert-butyl 4-(hydroxymetyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-carboxylat (1,6g, 6,0mmol) trong metylen clorua (5ml) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến -45°C trong thời gian 30 phút, sau đó trietylamin (6,7ml, 48mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 0°C trong thời gian 15

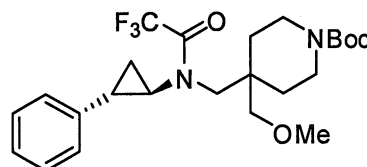
phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch nước HCl 1N lạnh và chiết bằng diethyl ete. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0% đến 20% trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,3g, 84%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_2$ ($\text{M-Boc}+2\text{H}$)⁺: $m/z = 158,1$; theo thử nghiệm 158,1.

Bước 4: Tert-butyl 4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)-piperidin-1-carboxylat



Hỗn hợp gồm tert-butyl 4-formyl-4-(metoxymetyl)piperidin-1-carboxylat (1,3g, 5,0mmol), axit axetic (0,43ml, 7,5mmol) và (1R,2S)-2-phenylxyclopropanamin (điều chế được bằng cách áp dụng các quy trình như đã được bộc lộ trong tài liệu: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, 21, 4429: 699mg, 5,25mmol) trong 1,2-đicloetan (20ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (2,1g, 10mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng metanol 0% đến 8% trong DCM để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,7g, 91%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 375,3$; theo thử nghiệm 375,2.

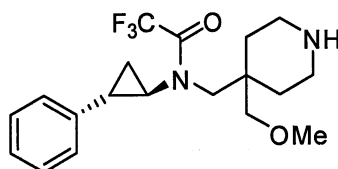
Bước 5: Tert-butyl 4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]-(trifloaxetyl)amino}metyl)piperidin-1-carboxylat



Trifloaxetic anhydrit (0,96ml, 6,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-carboxylat

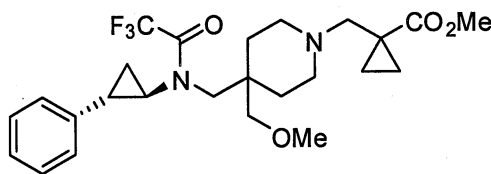
(1,7g, 4,5mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,6ml, 9,1mmol) trong metylen clorua (25ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, nước, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0% đến 20% trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,8g, 84%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₉H₂₆F₃N₂O₂ (M-Boc+2H)⁺: m/z = 371,2; theo thử nghiệm 371,1.

Bước 6: 2,2,2-triflo-N-{[4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl]metyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit



Hydroclorua 4,0M trong đioxan (7ml, 28mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(metoxymetyl)-4-{[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino]metyl}-piperidin-1-carboxylat (1,8g, 3,8mmol) trong metylen clorua (4ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₉H₂₆F₃N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 371,2; theo thử nghiệm 371,2. Sản phẩm thô được trung hòa để tạo ra sản phẩm ở dạng bazơ tự do mà được dùng để thu nhận dữ liệu NMR. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7,31 – 7,26 (m, 2H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 7,12 – 7,07 (m, 2H), 3,79 – 3,58 (m, 2H), 3,35 – 3,32 (m, 2H), 3,28 – 3,22 (m, 1H), 3,19 – 2,98 (m, 7H), 2,44 – 2,34 (m, 1H), 1,84 – 1,54 (m, 5H), 1,48 – 1,37 (m, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ 161,74, 141,21, 129,63, 127,51, 126,73, 119,39, 76,75, 59,28, 53,29, 42,71, 41,54, 39,22, 30,06, 27,95, 20,10.

Bước 7: Metyl 1-[(4-(metoxymetyl)-4-{[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)metyl]xyclopropanecarboxylat



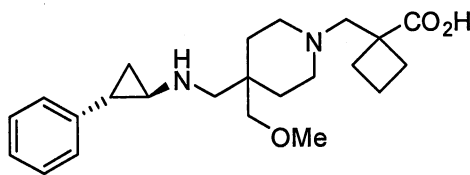
Hỗn hợp gồm methyl 1-formylxyclopropanecarboxylat (theo Ví dụ 31, Bước 8: 53mg, 0,41mmol), axit axetic (17 μ l, 0,29mmol) và 2,2,2-triflo-N-{[4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl]metyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (100,0mg, 0,2700mmol) trong metylen clorua (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó natri triaxetoxylborohyđrua (190mg, 0,88mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch NaOH 1N, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng MeOH 0% đến 6% trong DCM để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₅H₃₄F₃N₂O₄ (M+H)⁺: m/z = 483,2; theo thử nghiệm 483,3.

Bước 8: Axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic

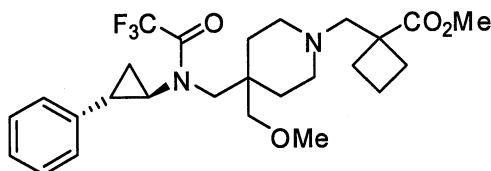
Sản phẩm thu được theo bước 7 được hòa tan trong MeOH/THF (0,5/0,5ml), sau đó NaOH (15% trọng lượng trong nước, 1,0ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 40°C qua đêm, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₂H₃₃N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 373,2; theo thử nghiệm 373,3. ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,24 – 7,19 (m, 1H), 7,19 – 7,15 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,36 – 3,31 (m, 5H), 3,30 – 3,19 (m, 4H), 3,14 (s, 2H), 2,92 – 2,83 (m, 1H), 2,47 – 2,41 (m, 1H), 1,92 – 1,71 (m, 4H), 1,54 – 1,41 (m, 1H), 1,37 – 1,30 (m, 2H), 1,29 – 1,20 (m, 1H), 1,16 – 1,09 (m, 2H).

Ví dụ 36

Axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic



Bước 1: Metyl 1-[(4-(metoxymetyl)-4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino}-metyl}piperidin-1-yl)metyl]xyclobutancarboxylat



Hỗn hợp gồm metyl 1-formylxyclobutancarboxylat (theo Ví dụ 32, Bước 1: 200mg, 1,4mmol), axit axetic (60μl, 1,1mmol) và 2,2,2-triflo-N-{[4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl]metyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 35, Bước 6: 350mg, 0,95mmol) trong metylen clorua (7ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó natri triaxetoxylborohyđrua (650mg, 3,1mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch NaOH 1N, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng MeOH 0% đến 6% trong DCM để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₆H₃₆F₃N₂O₄ (M+H)⁺: m/z = 497,3; theo thử nghiệm 497,3.

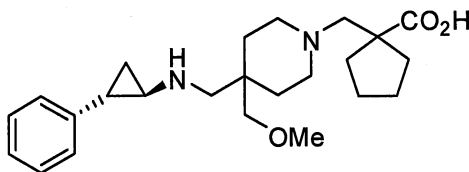
Bước 2: Axit 1-{{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}-metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic

Sản phẩm thu được theo bước 1 được hòa tan trong MeOH/THF (2,0/2,0ml), sau đó NaOH 6N (1,0ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 40°C trong thời gian 36 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₃H₃₅N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 387,3; theo thử nghiệm 387,2. ¹H NMR (500MHz, CD₃CN) δ 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,36 (s, 3H),

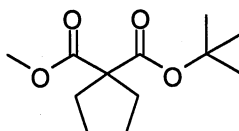
3,34 – 3,12 (m, 6H), 2,94 – 2,84 (m, 1H), 2,70 – 2,60 (m, 1H), 2,56 – 2,43 (m, 2H), 2,22 – 1,96 (m, 4H), 1,93 – 1,76 (m, 4H), 1,71 – 1,59 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 1H).

Ví dụ 37

Axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopentancarboxylic

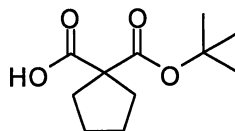


Bước 1: 1-tert-butyl 1-metyl xyclopentan-1,1-đicarboxylat



1,4-đibromobutan (2,4ml, 20mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm tert-butyl methyl malonat (1,74g, 10,0mmol), xezi cacbonat (9,8g, 30mmol) và 1-butyl-3-metyl-1H-imidazol-3-ium tetrafloroborat (0,4g, 2mmol) trong axetonitril (20ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được pha loãng bằng dietyl ete và lọc. Dịch lọc được cô và cặn được hòa tan trong dietyl ete sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng 0% đến 10% EtOAc trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,7g, 75%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_4$ ($\text{M}^{\text{tBu}} + 2\text{H}^+$): $m/z = 173,1$; theo thử nghiệm 173,1.

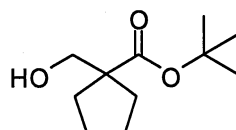
Bước 2: Axit 1-(tert-butoxycarbonyl)xyclopentancarboxylic



Lithi hydroxit, monohydrat (0,62g, 15mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-tert-butyl 1-metyl xyclopentan-1,1-đicarboxylat (1,7g, 7,4mmol) trong tetrahydrofuran(10ml)/metanol (5ml)/nước(5ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ

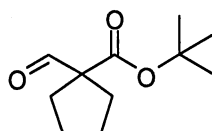
trong phòng trong thời gian 5 giờ, sau đó được cô để loại bỏ hầu hết các dung môi. Cặn được hòa tan trong nước và rửa bằng ete. Lớp nước được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1N lạnh, sau đó được chiết bằng DCM. Các chiết phẩm DCM kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất mong muốn mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_4$ ($\text{M}^+\text{Bu}+2\text{H}$): $m/z = 159,1$; theo thử nghiệm 159,1.

Bước 3: Tert-butyl 1-(hydroxymetyl)xylopentancarboxylat



Isobutyl clorofomat (1,1ml, 8,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 1-(tert-butoxycarbonyl)xylopentancarboxylic (1,60g, 7,47mmol) và 4-metylmorpholin (0,9ml, 8,2mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) ở -20°C . Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút sau đó được lọc và rửa bằng THF (4ml). Dịch lọc được làm lạnh đến -20°C và sau đó natri tetrahydroborat (0,56g, 15mmol) trong nước (4ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút, sau đó được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_3$ ($\text{M}^+\text{Bu}+2\text{H}$): $m/z = 145,1$; theo thử nghiệm 145,1.

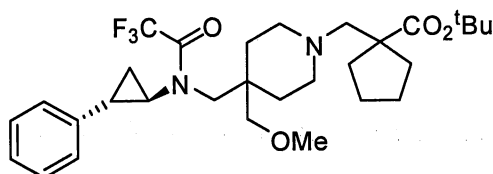
Bước 4: Tert-butyl 1-formylxylopentancarboxylat



Dimetyl sulfoxit (1,9ml, 26mmol) trong metylen clorua (3ml) được bổ sung vào dung dịch chứa oxalyl clorua (1,1ml, 13mmol) trong metylen clorua (5ml) ở -78°C trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến -60°C trong thời gian 25 phút, sau đó dung dịch chứa tert-butyl 1-(hydroxymetyl)xylopentancarboxylat (1,4g, 7,0mmol) trong metylen clorua (5ml) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp này được nâng nhiệt

độ lên đến -45°C trong thời gian 30 phút, sau đó N,N-diisopropyletylamin (9,1ml, 52mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 0°C trong thời gian 15 phút, sau đó được rót vào dung dịch nước HCl 1N lạnh và chiết bằng etyl ete. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0% đến 20% trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,0g, 72%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_3$ ($\text{M}^+\text{Bu}+2\text{H}$): $m/z = 143,1$; theo thử nghiệm 143,1.

Bước 5: Tert-butyl 1-[(4-(metoxymetyl)-4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)-amino]metyl}piperidin-1-yl)metyl]xyclopentancarboxylat



Tert-butyl 1-formylxyclopentancarboxylat (280mg, 1,4mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2,2,2-triflo-N-{[4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl]metyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 35, Bước 6: 400mg, 1,00mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,28ml, 1,6mmol) trong metylen clorua (8ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó natri triaxetoxiborohyđrua (690mg, 3,2mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch NaOH 1N, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng MeOH 0% đến 6% trong DCM để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,45g, 75%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$): $m/z = 553,3$; theo thử nghiệm 553,3.

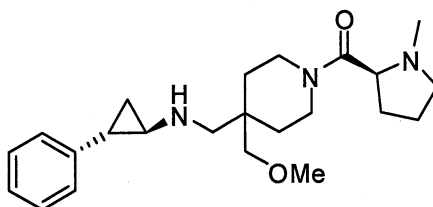
Bước 6: Axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopentancarboxylic

Axit trifloaxetic (2,0ml, 26mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 1-[(4-(metoxymetyl)-4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)metyl]xyclopentancarboxylat (450mg, 0,81mmol) trong metylen clorua (2ml). Hỗn hợp

thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong THF/metanol (2ml/2ml) và sau đó dung dịch NaOH 6N (3,0ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{24}H_{37}N_2O_3$ (M+H)⁺: m/z = 401,3; theo thử nghiệm 401,2.

Ví dụ 38

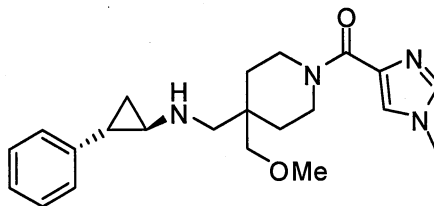
(1R,2S)-N-[(4-(metoxymetyl)-1-[(2S)-1-metylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]piperidin-4-yl)metyl]-2-phenylxyclopropanamin



Triethylamin (31μl, 0,22mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (2S)-1-metylpyrrolidin-2-carboxylic (do Chem-Impex cung cấp, danh mục sản phẩm số #06356: 11mg, 0,088mmol), 2,2,2-triflo-N-{[4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl]metyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 35, Bước 6: 16mg, 0,044mmol) và (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat (46mg, 0,088mmol) trong N,N-dimetylformamit (1ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ, sau đó NaOH (15% trọng lượng, 0,5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C qua đêm, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{23}H_{36}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 386,3; theo thử nghiệm 386,2.

Ví dụ 39

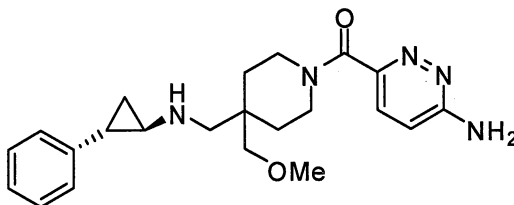
(1R,2S)-N-({4-(metoxymetyl)-1-[(1-metyl-1H-imidazol-4-yl]carbonyl]piperidin-4-yl)metyl)-2-phenylxyclopropanamin



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 38 với axit 1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic (do Combi-Blocks cung cấp, danh mục sản phẩm số #HI-1090) thay thế cho axit (2S)-1-metylpyrrolidin-2-carboxylic. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{22}H_{31}N_4O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 383,2$; theo thử nghiệm 383,2.

Ví dụ 40

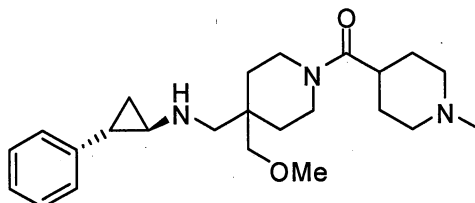
6-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}pyridazin-3-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 38 với axit 6-aminopyridazin-3-carboxylic (do Chem-Impex cung cấp, danh mục sản phẩm số #19168) thay thế cho axit (2S)-1-metylpyrrolidin-2-carboxylic. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{22}H_{30}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 396,2$; theo thử nghiệm 396,2. ¹H NMR (500MHz, CD₃CN) δ 7,75 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,27 – 7,20 (m, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 2H), 3,80 – 3,47 (m, 6H), 3,37 (s, 3H), 3,36 – 3,23 (m, 2H), 2,98 – 2,82 (m, 1H), 2,73 – 2,60 (m, 1H), 1,72 – 1,54 (m, 5H), 1,35 – 1,20 (m, 1H).

Ví dụ 41

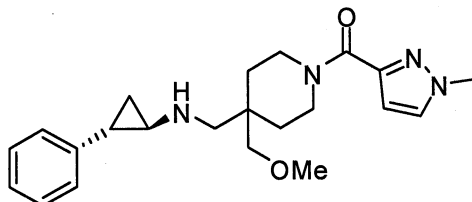
(1R,2S)-N-(4-(methoxymethyl)-1-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl)-2-phenylxyclopropanamin



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 38 với axit 1-methylpiperidin-4-carboxylic (do AstaTech cung cấp, danh mục sản phẩm số #64217) thay thế cho axit (2S)-1-methylpyrrolidin-2-carboxylic. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{24}H_{38}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 400,3; theo thử nghiệm 400,3.

Ví dụ 42

(1R,2S)-N-(4-(methoxymethyl)-1-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl)-2-phenylxyclopropanamin

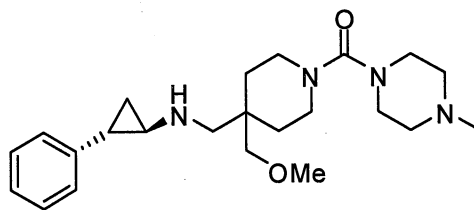


1-Methyl-1H-pyrazol-3-carbonyl clorua (do Maybridge cung cấp, danh mục sản phẩm số #CC48302: 12mg, 0,081mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2,2,2-triflo-N-{[4-(methoxymethyl)piperidin-4-yl]methyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamid (theo Ví dụ 35, Bước 6: 15,0mg, 0,040mmol) và triethylamin (22μl, 0,16mmol) trong metylen clorua (0,5ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, sau đó được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch NaOH 1N, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được hòa tan trong metanol/THF (theo tỷ lệ 1/1ml) và sau đó NaOH (15% trọng lượng trong nước, 1,5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C qua đêm, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong

phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{22}H_{31}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 383,2; theo thử nghiệm 383,2.

Ví dụ 43

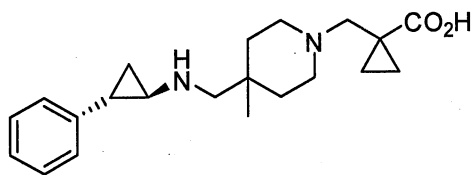
(1R,2S)-N-({4-(metoxymetyl)-1-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}metyl)-2-phenylxyclopropanamin



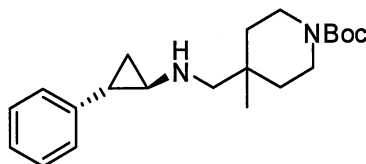
4-Methylpiperazin-1-carbonyl clorua (do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số #563250: 99 μ l, 0,73mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2,2,2-triflo-N-{{4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl}metyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 35, Bước 6: 90,0mg, 0,243mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,13ml, 0,73mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,8ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 90°C qua đêm, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng MeOH 0% đến 6% trong DCM để tạo ra chất trung gian mong muốn. NaOH (15% trọng lượng trong nước, 1ml) được bổ sung vào dung dịch chứa chất trung gian trong MeOH/THF (0,5ml/0,5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C qua đêm, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{23}H_{37}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 401,3; theo thử nghiệm 401,3.

Ví dụ 44

Axit 1-{{4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl}metyl}xyclopropanecarboxylic

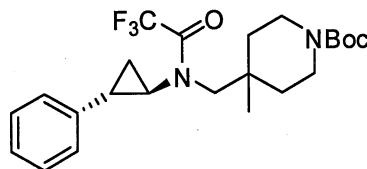


Bước 1: Tert-butyl 4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-carboxylat



Hỗn hợp gồm tert-butyl 4-formyl-4-metyl-piperidin-1-carboxylat (do Synnovator cung cấp, danh mục sản phẩm số #PBN2011767: 2,50g, 11,0mmol), axit axetic (0,94ml, 16mmol) và (1R,2S)-2-phenylxyclopropanamin (1,54g, 11,5mmol) trong 1,2-đicloetan (40ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó natri triaxetoxylborohyđrua (4,7g, 22mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng MeOH 0% đến 8% trong DCM để tạo ra sản phẩm mong muốn (3,4g, 90%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₁H₃₃N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 345,3; theo thử nghiệm 345,2.

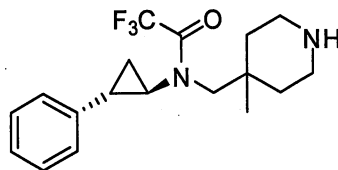
Bước 2: Tert-butyl 4-metyl-4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino}metyl}-piperidin-1-carboxylat



Trifloaxetic anhydrit (0,96ml, 6,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-carboxylat (1,6g, 4,5mmol) và N,N-điisopropyletylamin (1,6ml, 9,1mmol) trong metylen clorua (25ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương

pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0% đến 20% trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,8g, 90%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{19}H_{24}F_3N_2O_3$ ($M-{}^tBu+2H$)⁺: $m/z = 385,2$; theo thử nghiệm 385,2.

Bước 3: 2,2,2-triflo-N-[(4-metylpiperidin-4-yl)metyl]-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]-axetamit



Hydroclorua (4M trong 1,4-đioxan, 6ml, 24mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-metyl-4-{[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)-amino]metyl]piperidin-1-carboxylat (1,5g, 3,4mmol) trong metylen clorua (3ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{18}H_{24}F_3N_2O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 341,2$; theo thử nghiệm 341,2.

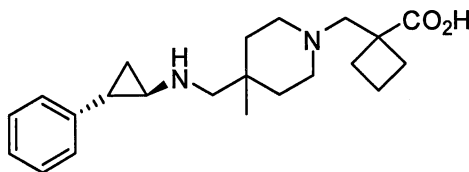
Bước 4: Axit 1-{[4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic

Hỗn hợp gồm metyl 1-formylxyclopropanecarboxylat (theo Ví dụ 31, Bước 8: 10mg, 0,08mmol), axit axetic (3,3μl, 0,059mmol) và 2,2,2-triflo-N-[(4-metylpiperidin-4-yl)metyl]-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (20,0mg, 0,0588mmol) trong metylen clorua (0,4ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó natri triaxetoxyborohyđrua (37mg, 0,18mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch NaOH 1N, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được hòa tan trong MeOH/THF (0,5/0,5ml) và sau đó NaOH (15% trọng lượng trong nước, 1,0ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C qua đêm, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong

muối ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{31}N_2O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 343,2$; theo thử nghiệm 343,2.

Ví dụ 45

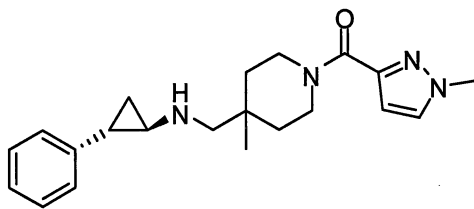
Axit 1-{{[4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic



Hỗn hợp gồm etyl 1-formylxyclobutancarboxylat (theo Ví dụ 32, Bước 1: 27,5mg, 0,176mmol), axit axetic (15 μ l, 0,26mmol) và 2,2,2-triflo-N-[(4-metylpiperidin-4-yl)metyl]-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 44, Bước 3: 90,0mg, 0,264mmol) trong metylen clorua (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó natri triaxetoxyborohyđrua (110mg, 0,53mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch NaOH 1N, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được hòa tan trong MeOH/THF (0,5/0,5ml), sau đó NaOH (15% trọng lượng trong nước, 1,0ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C trong thời gian 2 ngày, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{22}H_{33}N_2O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 357,3$; theo thử nghiệm 357,2. 1H NMR (500MHz, DMSO) δ 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,30 – 3,04 (m, 6H), 3,02 – 2,92 (m, 1H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 2,47 – 2,34 (m, 2H), 2,19 – 2,07 (m, 2H), 2,07 – 1,91 (m, 2H), 1,89 – 1,73 (m, 2H), 1,74 – 1,61 (m, 2H), 1,63 – 1,46 (m, 1H), 1,35 – 1,23 (m, 1H), 1,12 (s, 3H).

Ví dụ 46

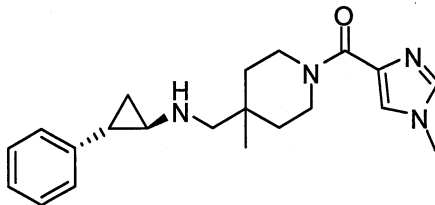
(1R,2S)-N-({4-metyl-1-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}metyl)-2-phenylxyclopropanamin



1-Metyl-1H-pyrazol-3-carbonyl clorua (51mg, 0,35mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2,2,2-triflo-N-[(4-metylpiperidin-4-yl)metyl]-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 44, Bước 3: 60,0mg, 0,176mmol) và trietylamin (98 μ l, 0,70mmol) trong metylen clorua (2ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong metanol/THF (0,5ml/0,5ml), sau đó dung dịch NaOH 1N (1,0ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C qua đêm, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₁H₂₉N₄O (M+H)⁺: m/z = 353,2; theo thử nghiệm 353,3. ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,76 (br, 2H), 7,73 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,12 (m, 3H), 6,49 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,26 – 4,10 (m, 1H), 4,03 – 3,88 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,67 – 3,51 (m, 1H), 3,38 – 3,21 (m, 1H), 3,15 – 3,06 (m, 2H), 3,04 – 2,94 (m, 1H), 2,56 – 2,50 (m, 1H), 1,59 – 1,48 (m, 3H), 1,46 – 1,34 (m, 2H), 1,32 – 1,24 (m, 1H), 1,11 (s, 3H).

Ví dụ 47

(1R,2S)-N-({4-metyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}metyl)-2-phenylxyclopropanamin

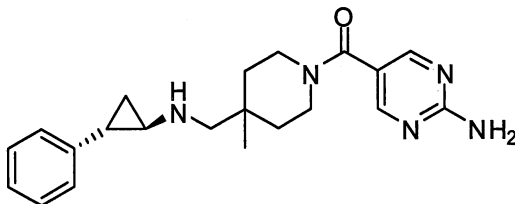


Trietylamin (31 μ l, 0,22mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic (do Combi-Blocks cung cấp, danh mục sản phẩm số #HI-1090: 11mg, 0,088mmol), 2,2,2-triflo-N-[(4-metylpiperidin-4-yl)metyl]-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 44, Bước 3: 15mg, 0,044mmol) và (benzotriazol-1-

xyloxy)tripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat (46mg, 0,088mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,8ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ, sau đó NaOH (15% trọng lượng trong nước, 0,5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C qua đêm, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{29}N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 353,2; theo thử nghiệm 353,2.

Ví dụ 48

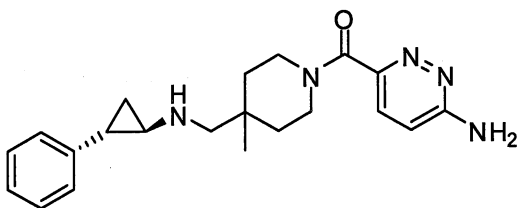
5-{[4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}pyrimidin-2-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 47 với axit 2-aminopyrimidin-5-carboxylic (do Ark Pharm cung cấp, danh mục sản phẩm số #AK-17303) thay thế cho axit 1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{28}N_5O$ (M+H)⁺: m/z = 366,2; theo thử nghiệm 366,2.

Ví dụ 49

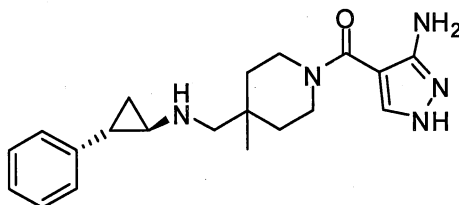
6-{[4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}pyridazin-3-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 47 với axit 6-aminopyridazin-3-carboxylic (do Chem-Impex cung cấp, danh mục sản phẩm số #19168) thay thế cho axit 1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{28}N_5O$ (M+H)⁺: m/z = 366,2; theo thử nghiệm 366,3.

Ví dụ 50

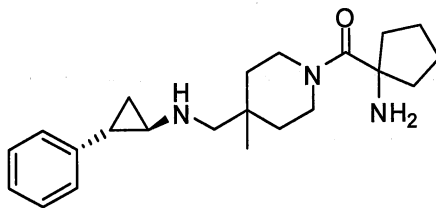
4-{[4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}-1H-pyrazol-3-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 47 với axit 3-amino-1H-pyrazol-4-carboxylic (do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số #A77407) thay thế cho axit 1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{20}H_{28}N_5O$ (M+H)⁺: m/z = 354,2; theo thử nghiệm 354,2.

Ví dụ 51

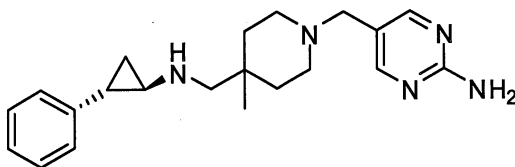
1-{[4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}xyclopentanamin



Triethylamin (120 μ l, 0,88mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]xyclopentancarboxylic (do Fluka cung cấp, danh mục sản phẩm số #03583: 50mg, 0,22mmol), 2,2,2-triflo-N-[(4-metylpiperidin-4-yl)metyl]-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamid (theo Ví dụ 44, Bước 3: 60mg, 0,17mmol) và (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat (140mg, 0,26mmol) trong N,N-dimetylformamid (2ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn được hòa tan trong CH₂Cl₂ (0,3ml) và sau đó TFA (0,3ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô và cặn được hòa tan trong THF/MeOH (0,2ml/0,2ml) và sau đó NaOH (15% trọng lượng trong nước, 0,5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 35°C qua đêm, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₂H₃₄N₃O (M+H)⁺: m/z = 356,3; theo thử nghiệm 356,3. ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,83 (br, 2H), 8,09 (br, 3H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 7,19 – 7,14 (m, 2H), 3,82 – 3,45 (m, 2H), 3,38 – 3,23 (m, 2H), 3,17 – 3,05 (m, 2H), 3,04 – 2,93 (m, 1H), 2,57 – 2,50 (m, 1H), 2,20 – 2,03 (m, 2H), 2,01 – 1,80 (m, 6H), 1,62 – 1,46 (m, 3H), 1,45 – 1,35 (m, 2H), 1,34 – 1,25 (m, 1H), 1,10 (s, 3H).

Ví dụ 52

5-{[4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}pyrimidin-2-amin

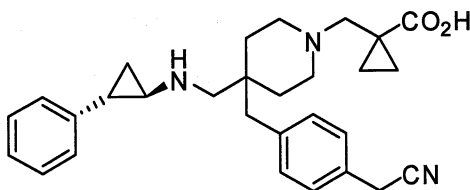


Hỗn hợp gồm 2,2,2-triflo-N-[(4-metylpiperidin-4-yl)metyl]-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamid (theo Ví dụ 44, Bước 3: 15,0mg, 0,0441mmol) và 2-aminopyrimidin-5-carbaldehyt (do Matrix Scientific cung cấp, danh mục sản phẩm số #008626: 11mg, 0,092mmol) trong metylen clorua (0,5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong

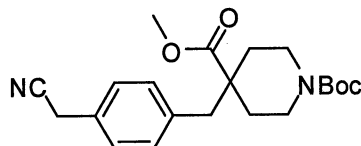
phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó natri triaxetoxymethylborohydrua (28mg, 0,13mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong metanol/THF (0,4/0,4ml), sau đó NaOH (15% trọng lượng trong nước, 1,5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C qua đêm, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{30}N_5$ ($M+H$)⁺: m/z = 352,2; theo thử nghiệm 352,3.

Ví dụ 53

Axit 1-{[4-[4-(xyanometyl)benzyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropancarboxylic



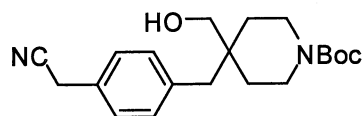
Bước 1: 1-tert-butyl 4-metyl 4-[4-(xyanometyl)benzyl]piperidin-1,4-đicarboxylat



n-butyllithi 2,5M trong hexan (4,35ml, 10,9mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N,N-điisopropylamin (1,59ml, 11,3mmol) trong tetrahydrofuran (55ml) ở -78°C. Dung dịch này được làm ấm và khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó được làm lạnh đến -78°C, và dung dịch khác chứa 1-tert-butyl 4-metyl piperidin-1,4-đicarboxylat (2,75g, 11,3mmol) trong tetrahydrofuran (5,0ml) được bổ sung vào. Dung dịch thu được được khuấy ở -45°C trong thời gian 1 giờ, và làm lạnh lại đến -78°C trước khi dung dịch khác chứa [4-(clometyl)phenyl]axetonitril (Enamin LTD, danh mục sản phẩm số #EN300-134377: 1,50g, 9,06mmol) trong tetrahydrofuran (5,0ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong thời gian 1,5 giờ, được tôi bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, và pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế qua cột sắc ký (EtOAc 25% đến 75% trong hexan) để tạo

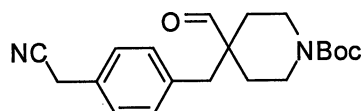
ra sản phẩm (1,31g, 39%) ở dạng dầu không màu. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{17}H_{21}N_2O_4$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z = 317,1$; theo thử nghiệm 317,2.

Bước 2: Tert-butyl 4-[4-(xyanometyl)benzyl]-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat



lithi tetrahydroborat 2,0M trong THF (2,8ml, 5,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-metyl 4-[4-(xyanometyl)benzyl]piperidin-1,4-đicarboxylat (1,04g, 2,79mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 65°C trong thời gian 2 ngày, làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, và được tôi bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế qua cột sắc ký (MeOH 0% đến 15% trong DCM) để tạo ra sản phẩm (862mg, 90%) ở dạng dầu không màu. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{16}H_{21}N_2O_3$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z = 289,2$; theo thử nghiệm 289,1.

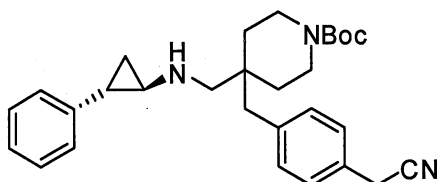
Bước 3: Tert-butyl 4-[4-(xyanometyl)benzyl]-4-formylpiperidin-1-carboxylat



Trước hết, dimetyl sulfoxit (0,71ml, 10mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa oxalyl clorua (0,42ml, 5,0mmol) trong metylen clorua (15ml) ở -78°C. Dung dịch thu được được khuấy ở -78°C trong thời gian 30 phút, và sau đó được bổ sung dung dịch khác chứa tert-butyl 4-[4-(xyanometyl)benzyl]-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (862,8mg, 2,505mmol) trong metylen clorua (5,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy, và được nâng nhiệt độ lên đến -40°C trong khoảng thời gian hơn 1 giờ, và N,N-diisopropyletylamin (2,6ml, 15mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy tiếp và được nâng nhiệt độ lên đến 0°C trong khoảng thời gian hơn 1 giờ, và sau đó được pha loãng bằng DCM, và rót vào dung dịch HCl 1M. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên Na_2SO_4 , và cô. Cặn thu được tinh chế qua cột sắc ký (EtOAc 0% đến 50% trong hexan) để tạo ra sản

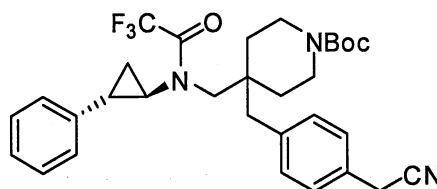
phẩm (715mg, 84%) ở dạng dầu không màu. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{16}H_{19}N_2O_3$ ($M-^tBu+2H$)⁺: $m/z = 287,1$; theo thử nghiệm 287,2.

Bước 4: Tert-butyl 4-[4-(xyanometyl)benzyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-carboxylat



Hỗn hợp gồm tert-butyl 4-[4-(xyanometyl)benzyl]-4-formylpiperidin-1-carboxylat (715mg, 2,087mmol), axit axetic (178 μ l, 3,13mmol), và (1R,2S)-2-phenylxyclopropanamin (361mg, 2,71mmol) trong 1,2-đicloetan (12ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, và sau đó natri triaxetoxymorhydrua (880mg, 4,2mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được tối bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, và pha loãng bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế qua cột sắc ký (EtOAc 0% đến 30% trong DCM) để tạo ra sản phẩm (659mg, 69%) ở dạng dầu không màu. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{29}H_{38}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 460,3$; theo thử nghiệm 460,3.

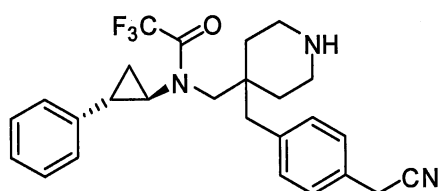
Bước 5: Tert-butyl 4-[4-(xyanometyl)benzyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]-(trifloaxetyl)amino}metyl)piperidin-1-carboxylat



Trifloaxetic anhydrit (0,31ml, 2,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[4-(xyanometyl)benzyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-carboxylat (659mg, 1,43mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,75ml, 4,3mmol) trong metylen clorua (13ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy và từ từ được nâng nhiệt

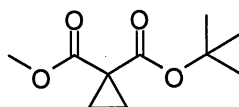
độ lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp thu được được tôi bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, và pha loãng bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên Na_2SO_4 , và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế qua cột sắc ký (EtOAc 25% đến 75% trong hexan) để tạo ra sản phẩm (760mg, 95%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}^{\text{-tBu}+2\text{H}}^+$): $m/z = 500,2$; theo thử nghiệm 500,2.

Bước 6: N-({4-[4-(xyanometyl)benzyl]piperidin-4-yl}metyl)-2,2,2-triflo-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamid hydroclorua



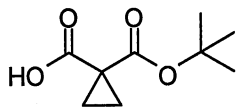
hydroclorua 4,0M trong 1,4-dioxan (1,7ml, 6,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[4-(xyanometyl)benzyl]-4-{{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino]metyl}piperidin-1-carboxylat (760mg, 1,37mmol) trong metylen clorua (10ml) ở 0°C . Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ, tiếp đó được cô để tạo ra sản phẩm thô ở dạng rắn màu vàng nhạt (muối HCl) mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 456,2$; theo thử nghiệm 456,2.

Bước 7: 1-tert-butyl 1-metyl xyclopropan-1,1-đicarboxylat



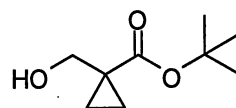
1-bromo-2-clo-etan (7,2ml, 87mmol), kali cacbonat (15g, 110mmol) và 1-butyl-3-metyl-1H-imidazol-3-ium tetrafloroborat (2g, 9mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl metyl malonat (7,6g, 44mmol) trong N,N-đimetylformamit (70ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 48 giờ, sau đó được tôi bằng nước và chiết bằng dietylete. Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước 8: Axit 1-(tert-butoxycarbonyl)xyclopropanecarboxylic



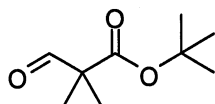
Lithi hydroxit, monohydrat (3,6g, 86mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-tert-butyl 1-metyl xyclopropan-1,1-đicarboxylat (8,6g, 43mmol) trong tetrahydrofuran (60ml), metanol (30ml) và nước (30ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ sau đó được cô để loại bỏ hầu hết các dung môi. Cặn được hòa tan trong nước và chiết bằng diethylete. Các dịch chiết ete được gạn. Lớp nước được axit hóa đến độ pH=2 bằng dung dịch nước HCl 6N lạnh, sau đó được chiết bằng DCM. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất mong muốn (6,5g, 81%), mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước 9: Tert-butyl 1-(hydroxymetyl)xyclopropanecarboxylat



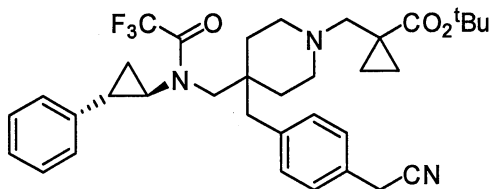
Isobutyl clorofomat (5,9ml, 45mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 1-(tert-butoxycarbonyl)xyclopropanecarboxylic (6,5g, 35mmol) và triethylamin (9,7ml, 70mmol) trong tetrahydrofuran (80ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 60 phút sau đó được lọc và rửa bằng THF (10ml). Dịch lọc được làm lạnh đến 0°C và sau đó dung dịch chứa natri tetrahydroborat (2,6g, 70mmol) trong N-metylpyrrolidinon (10ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ sau đó được pha loãng bằng ete, rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0% đến 15%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (4,4g, 73%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 3,56 (s, 2H), 2,39 (br, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,23 – 1,14 (m, 2H), 0,84 – 0,75 (m, 2H).

Bước 10: Tert-butyl 1-formylxyclopropanecarboxylat



Dimetyl sulfoxit (7,2ml, 100mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa oxalyl clorua (4,32ml, 51,1mmol) trong metylen clorua (100ml) ở -78°C trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 10 phút ở -78°C , sau đó dung dịch chứa tert-butyl 1-(hydroxymetyl)xyclopropan-carboxylat (4,4g, 26mmol) trong metylen clorua (40ml) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong thời gian 1 giờ, sau đó N,N-diisopropyletylamin (36ml, 200mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và chiết bằng DCM. Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước và nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0% đến 10%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (3,1g, 71%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10,36 (s, 1H), 1,61 – 1,57 (m, 2H), 1,56 – 1,51 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

Bước 11: Tert-butyl 1-[(4-[4-(xyanometyl)benzyl]-4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]-(trifloaxetyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)metyl]xyclopropancarboxylat



Hỗn hợp gồm N-({4-[4-(xyanometyl)benzyl]piperidin-4-yl}metyl)-2,2,2-triflo-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamid hydroclorua (Bước 6: 400,0mg, 0,8130mmol), tert-butyl 1-formylxyclopropan-carboxylat (346mg, 2,03mmol), và axit axetic (139 μl , 2,44mmol) trong metylen clorua (7,5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ, và sau đó natri triaxetoxiborohyđrua (431mg, 2,03mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc trong DCM (0% đến 50%) để tạo ra sản phẩm mong

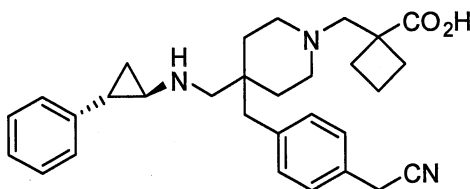
muối ở dạng rắn màu vàng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{35}H_{43}F_3N_3O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 610,3$; theo thử nghiệm 610,3.

Bước 12: Axit 1-{[4-[4-(xyanometyl)benzyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic

Sản phẩm thu được theo bước 11 được hòa tan trong DCM (6ml), sau đó TFA (3ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong THF/MeOH (1,0ml/1,0ml), sau đó NaOH 1M (1,5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 3,5 giờ, sau đó được tinh chế thông qua HPLC điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{29}H_{36}N_3O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 458,3$; theo thử nghiệm 458,2.

Ví dụ 54

Axit 1-{[4-[4-(xyanometyl)benzyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic

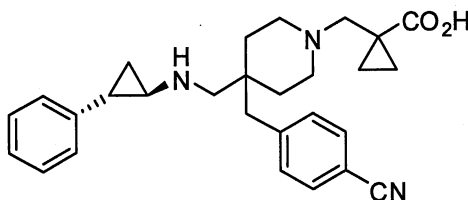


Hỗn hợp gồm N-({4-[4-(xyanometyl)benzyl]piperidin-4-yl}metyl)-2,2,2-triflo-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 53, Bước 6: 105mg, 0,230mmol), metyl 1-formylxyclobutancarboxylat (theo Ví dụ 32, Bước 1: 59,6μl, 0,461mmol), và axit axetic (39μl, 0,69mmol) trong metylen clorua (3,5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ, và sau đó natri triaxetoxiborohyđrua (122mg, 0,576mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được tôi bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, và chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không (*in vacuo*). Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel (gradient rửa giải, MeOH 0% đến 5% trong DCM) để tạo ra chất trung gian metyl 1-((4-(4-(xyanometyl)benzyl)-4-((2,2,2-triflo-N-((1R,2S)-2-

phenylxyclopropyl)axetamido)metyl)piperidin-1-yl)metyl}xyclobutancarboxylat thô ở dạng dầu màu vàng. Chất trung gian được hòa tan trong MeOH/THF (1,5ml/1,5ml), và sau đó NaOH 6M (1,5ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ, sau đó được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{30}H_{38}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 472,3$; theo thử nghiệm 472,3.

Ví dụ 55

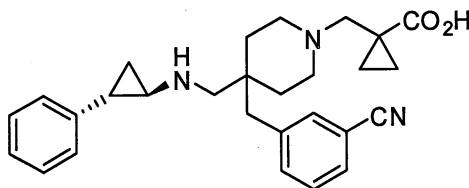
Axit 1-{[4-(4-xyanobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic



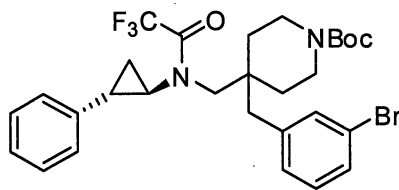
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 53 với p-xyanobenzyl bromua thay thế cho [4-(clometyl)phenyl]axetonitril. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{28}H_{34}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 444,3$; theo thử nghiệm 444,3.

Ví dụ 56

Axit 1-{[4-(3-xyanobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic

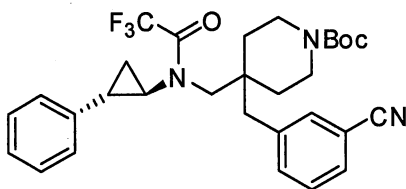


Bước 1: Tert-butyl 4-(3-bromobenzyl)-4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino}metyl}piperidin-1-carboxylat



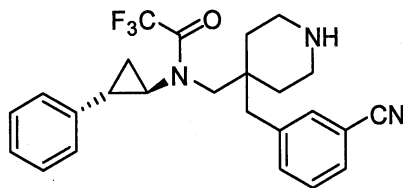
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 53, Bước 1 đến 5 với 1-bromo-3-(bromometyl)benzen thay thế cho [4-(clometyl)phenyl]axetonitril ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{25}H_{27}BrF_3N_2O_3$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z = 539,1$; theo thử nghiệm 539,1.

Bước 2: Tert-butyl 4-(3-xyanobenzyl)-4-{[[[(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl](trifloaxetyl)amino]metyl}piperidin-1-carboxylat



Hỗn hợp gồm tert-butyl 4-(3-bromobenzyl)-4-{[[[(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl](trifloaxetyl)amino]metyl}piperidin-1-carboxylat (3,57g, 6,00mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II) đã được tạo phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (1,2g, 1,44mmol), kẽm xyanua (2,25g, 19,2mmol), và kẽm (392mg, 6,00mmol) trong DMF (25ml) được sục nitơ sau đó được khuấy ở 140°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng Et₂O và rửa bằng nước. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 20% đến 50%/hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,24g, hiệu suất 69%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{26}H_{27}F_3N_3O_3$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z = 486,2$; theo thử nghiệm 486,2.

Bước 3: N-{[4-(3-xyanobenzyl)piperidin-4-yl]metyl}-2,2,2-triflo-N-[(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl]axetamit



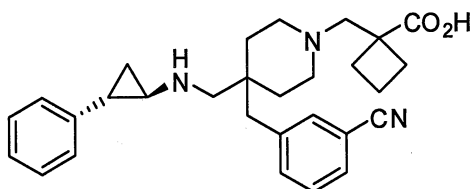
Hydroclorua 4,0M trong đioxan (3,97ml, 15,9mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(3-xyanobenzyl)-4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino}metyl}-piperidin-1-carboxylat (1,23g, 2,27mmol) trong MeOH (5ml). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{25}H_{27}F_3N_3O$ $(M+H)^+$: $m/z = 442,2$; theo thử nghiệm 442,2.

Bước 4: Axit 1-{{[4-(3-xyanobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic

Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 53, Bước 11 đến 12 bắt đầu từ N-{{[4-(3-xyanobenzyl)piperidin-4-yl]metyl}-2,2,2-triflo-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{28}H_{34}N_3O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 444,3$; theo thử nghiệm 444,3.

Ví dụ 57

Axit 1-{{[4-(3-xyanobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutanecarboxylic

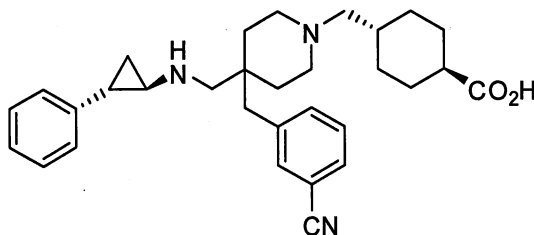


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 54 bắt đầu từ N-{{[4-(3-xyanobenzyl)piperidin-4-yl]metyl}-2,2,2-triflo-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 56, Bước 3). Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2,

axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{29}H_{36}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 458,3$; theo thử nghiệm 458,3.

Ví dụ 58

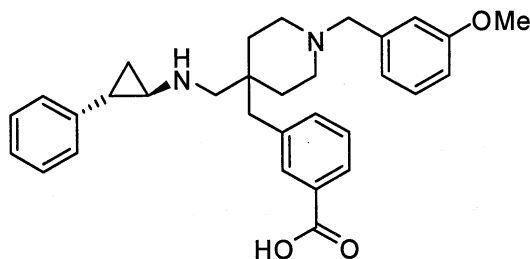
Axit trans-4-{{[4-(3-xyanobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclohexancarboxylic



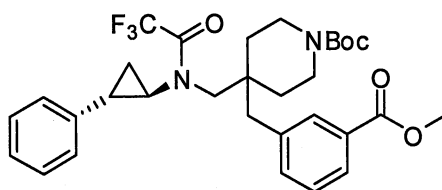
Axit axetic (3,6μl, 0,063mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-{{[4-(3-xyanobenzyl)piperidin-4-yl]metyl}-2,2,2-triflo-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamid hydroclorua (theo Ví dụ 56, Bước 3: 15,0mg, 0,0314mmol) và metyl trans-4-formylxyclohexancarboxylat (do Ark Pharm cung cấp, danh mục sản phẩm số #AK-50935: 8,0mg, 0,047mmol) trong DCM (0,5ml). Tiếp đó, natri triaxetoxymorohyđrua (13mg, 0,063mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước và nước muối. Các lớp được tách và pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Chất trung gian metyl trans-4-((4-(3-xyanobenzyl)-4-((2,2,2-triflo-N-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)axetamido)metyl)piperidin-1-yl)metyl)xyclohexancarboxylat thô được hòa tan trong MeOH (0,2ml) và THF (0,2ml), sau đó natri hydroxit 4,0M trong nước (78μl, 0,31mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{31}H_{40}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 486,3$; theo thử nghiệm 486,3.

Ví dụ 59

Axit 3-{{[1-(3-metoxibenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-4-yl]metyl}benzoic

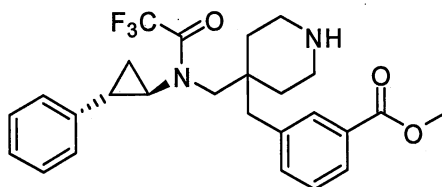


Bước 1: Tert-butyl 4-[3-(metoxycarbonyl)benzyl]-4-{[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino]metyl}piperidin-1-carboxylat



Hỗn hợp gồm tert-butyl 4-(3-bromobenzyl)-4-{[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino]metyl}piperidin-1-carboxylat (theo Ví dụ 56, Bước 1: 399mg, 0,67mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopaladi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (82mg, 0,10mmol) và trietylamin (0,18ml, 1,34mmol) trong metanol (2,50ml) được hồi lưu dưới áp suất dương của cacbon monoxit trong thời gian 7 giờ. Hỗn hợp thu được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng DCM, sau đó được lọc qua đệm xelit. Dịch lọc được cô trong chân không, và cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 15% đến 35%/hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn 291mg (hiệu suất 75%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{26}H_{30}F_3N_2O_3$ $[M-Boc+2H]^+$: $m/z = 475,2$; theo thử nghiệm 475,2.

Bước 2: Metyl 3-[(4-{[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino]metyl}piperidin-4-yl)metyl]benzoat



Hydroclorua (3M trong MeOH, 1,35ml, 4,05mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[3-(metoxycarbonyl)benzyl]-4-{[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)-amino]metyl}piperidin-1-carboxylat (291mg, 0,51mmol)

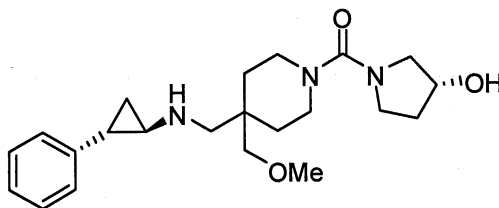
trong MeOH (5ml). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó được cô trong chân không. Cặn thô được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{26}H_{30}F_3N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 475,2$; theo thử nghiệm 475,2.

Bước 3: Axit 3-{[1-(3-metoxymethyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}methyl)piperidin-4-yl]methyl}benzoic

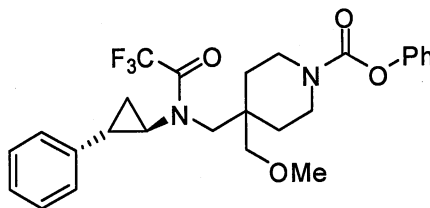
Axit axetic (3,1 μ l, 0,055mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa methyl 3-[[4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino}methyl}piperidin-4-yl)methyl]benzoat (14mg, 0,027mmol) và benzaldehyt, 3-metoxymethyl- (5,01 μ l, 0,0411mmol) trong metylen clorua (0,3ml). Tiếp đó, natri triaxetoxymethylborohydrat (12mg, 0,055mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước và nước muối. Các lớp được tách và pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Chất trung gian methyl 3-((1-(3-metoxymethyl)-4-((2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)acetamido)methyl)piperidin-4-yl)methyl)benzoat được hòa tan trong MeOH (0,3ml) và THF (0,3ml), sau đó natri hydroxit 4,0M trong nước (68 μ l, 0,27mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{31}H_{37}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 485,3$; theo thử nghiệm 485,3.

Ví dụ 60

(3R)-1-{[4-(metoxymethyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}methyl)piperidin-1-yl]carbonyl}pyrrolidin-3-ol



Bước 1: Phenyl 4-(metoxymetyl)-4-{[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino]metyl}piperidin-1-carboxylat



Axit carbonocloridic, phenyl este (45,7 μ l, 0,364mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2,2,2-triflo-N-{[4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl]metyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 35, Bước 6: 90mg, 0,24mmol) và trietylamin (0,10ml, 0,73mmol) trong metylen clorua (1,0ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước và nước muối. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel (gradient rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30%/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₆H₃₀F₃N₂O₄ [M+H]⁺: m/z = 491,2; theo thử nghiệm 491,2.

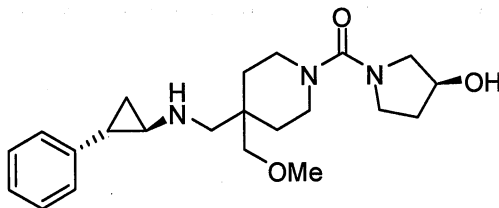
Bước 2: (3R)-1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}pyrrolidin-3-ol

(3R)-pyrrolidin-3-ol (16mg, 0,18mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa phenyl 4-(metoxymetyl)-4-{[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino]metyl}piperidin-1-carboxylat (18mg, 0,037mmol) và trietylamin (15 μ l, 0,11mmol) trong đimetyl sulfoxit (0,5ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 135°C qua đêm, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra chất trung gian mong muốn 2,2,2-triflo-N-((1-((R)-3-hydroxypyrrolidin-1-carbonyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl)metyl)-N-((1S,2R)-2-phenylxyclopropyl)axetamit ở dạng muối TFA. Chất trung gian được hòa tan trong MeOH/THF (0,2ml/0,2ml) và sau đó dung dịch NaOH 6N (0,6ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 30°C qua đêm, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2,

axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{22}H_{34}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 388,3$; theo thử nghiệm 388,2.

Ví dụ 61

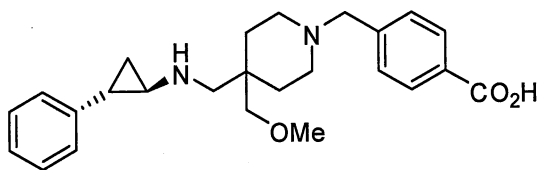
(3S)-1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}pyrrolidin-3-ol



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 60 với (3S)-pyrrolidin-3-ol thay thế cho (3R)-pyrrolidin-3-ol ở bước 2. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{22}H_{34}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 388,3$; theo thử nghiệm 388,2.

Ví dụ 62

Axit 4-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}benzoic

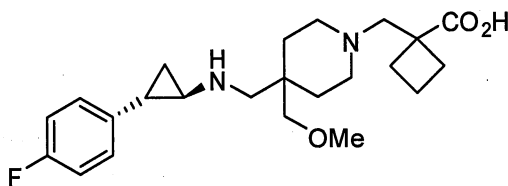


Hỗn hợp gồm 4-carbometoxybenzaldehyt (20mg, 0,12mmol), axit axetic (5μl, 0,088mmol) và 2,2,2-triflo-N-{[4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl]metyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 35, Bước 6: 30,0mg, 0,0810mmol) trong metylen clorua (0,6ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó natri triaxetoxylborohydrua (56mg, 0,26mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch NaOH 1N, nước và nước muối.

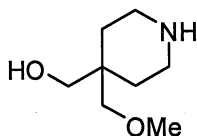
Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Metyl 4-((4-(metoxymetyl)-4-((2,2,2-triflo-N-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)axetamido)metyl)piperidin-1-yl)metyl)benzoat thô được hòa tan trong MeOH/THF (0,1ml/0,1ml) và sau đó NaOH 6N (0,6ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C qua đêm, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z = 409,2; theo thử nghiệm 409,3.

Ví dụ 63

Axit 1-{[4-({[(1R,2S)-2-(4-flophenyl)xyclopropyl]amino}metyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic

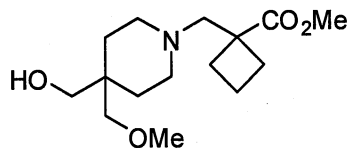


Bước 1: [4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl]metanol



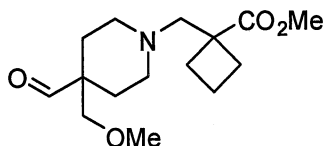
Hydroclorua 4,0M trong đioxan (4,0ml, 16mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(hydroxymetyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-carboxylat (theo Ví dụ 35, Bước 2: 1,0g, 3,8mmol) trong metylen clorua (0,2ml). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó được cô trong chân không. Cặn thô được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z = 160,1; theo thử nghiệm 160,2.

Bước 2: Metyl 1-{[4-(hydroxymetyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylat



N,N-diisopropyletylamin (0,82ml, 4,71mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm [4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl]metanol (0,50g, 3,1mmol) (muối HCl, sản phẩm thô thu được theo bước 1) trong metylen clorua (20ml), sau đó methyl 1-formylxyclobutancarboxylat (0,68g, 4,8mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó natri triaxetoxymetaphorua (2,0g, 9,4mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch NaOH 1N, nước và nước muối. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cực nhanh trên cột silicagel (gradient rửa giải bằng MeOH 0% đến 10%/CH₂Cl₂) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₅H₂₈NO₄ [M+H]⁺: m/z = 286,2; theo thử nghiệm 286,1.

Bước 3: Methyl 1-{[4-formyl-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]methyl}xyclobutancarboxylat



Dimetyl sulfoxit (0,28ml, 4,0mmol) trong metylen clorua (0,4ml) được bổ sung vào dung dịch chứa oxalyl clorua (0,17ml, 2,0mmol) trong metylen clorua (0,4ml) ở -78°C trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến -60°C trong thời gian 25 phút, sau đó dung dịch chứa methyl 1-{[4-(hydroxymetyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]methyl}xyclobutancarboxylat (0,29g, 1,0mmol) trong metylen clorua (0,4ml) được bổ sung từ từ vào và sau đó được nâng nhiệt độ lên đến -45°C trong thời gian 30 phút. Tiếp đó, N,N-diisopropyletylamin (1,4ml, 7,9mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 0°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước lạnh và chiết bằng metylen clorua. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cực nhanh trên cột silicagel (gradient rửa giải bằng MeOH 0% đến 10%/CH₂Cl₂) để tạo ra sản phẩm mong

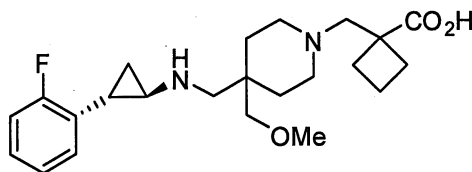
muôn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{15}H_{26}NO_4$ $[M+H]^+$: $m/z = 284,2$; theo thử nghiệm 284,2.

Bước 4: Axit 1-{[4-({[(1R,2S)-2-(4-flophenyl)xyclopropyl]amino}metyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic

N,N-diisopropyletylamin (35 μ l, 0,20mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm (1R,2S)-2-(4-flophenyl)xyclopropanamin hydroclorua (do Enamine cung cấp, danh mục sản phẩm số #EN300-189082: 19mg, 0,10mmol) trong metylen clorua (0,7ml), tiếp theo bổ sung metyl 1-{[4-formyl-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylat (42mg, 0,15mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó natri triaxetoxymetaphosphat (69mg, 0,33mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch NaOH 1N, nước và nước muối. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Chất trung gian metyl 1-((4-(((1R,2S)-2-(4-flophenyl)xyclopropyl)amino)metyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl)metyl}xyclobutancarboxylat được hòa tan trong MeOH/THF (0,1ml/0,2ml), sau đó NaOH 6N (0,5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 30°C qua đêm, làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{23}H_{34}FN_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 405,3$; theo thử nghiệm 405,2.

Ví dụ 64

Axit 1-{[4-({[(1R,2S)-2-(2-flophenyl)xyclopropyl]amino}metyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic

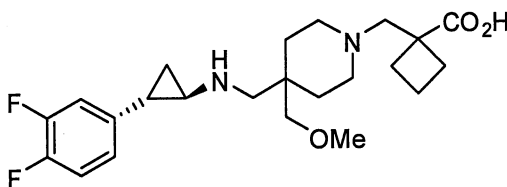


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 63 với (1R,2S)-2-(2-flophenyl)xyclopropanamin hydroclorua (do Enamine

cung cấp, danh mục sản phẩm số #EN300-189085) thay thế (1R,2S)-2-(4-flophenyl)xyclopropanamin hydroclorua ở bước 4. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{23}H_{34}FN_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 405,3$; theo thử nghiệm 405,3.

Ví dụ 65

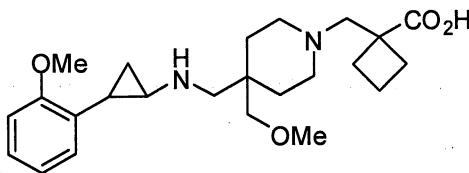
Axit 1-{[4-({[(1R,2S)-2-(3,4-điflophenyl)xyclopropyl]amino}metyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 63 với (1R,2S)-2-(3,4-điflophenyl)xyclopropanamin hydroclorua (do AstaTech cung cấp, danh mục sản phẩm số #65978) thay thế cho (1R,2S)-2-(4-flophenyl)xyclopropanamin hydroclorua ở bước 4. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{23}H_{33}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 423,2$; theo thử nghiệm 423,2.

Ví dụ 66

Axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[2-(2-metoxyphenyl)xyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic

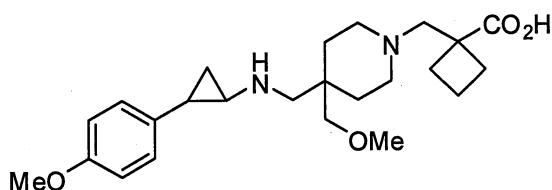


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 63 với 2-(2-metoxyphenyl)xyclopropanamin hydroclorua (do Enamine cung cấp, danh mục sản phẩm số #EN300-70572) thay thế cho (1R,2S)-2-(4-flophenyl)xyclopropanamin hydroclorua ở bước 4. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế

theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{24}H_{37}N_2O_4$ $[M+H]^+$: $m/z = 417,3$; theo thử nghiệm 417,3.

Ví dụ 67

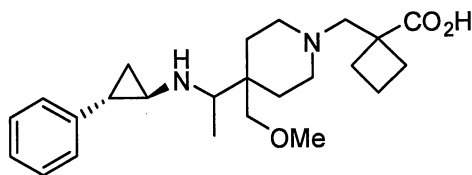
Axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[2-(4-metoxyphenyl)xyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic



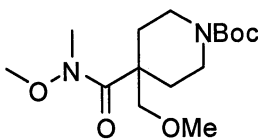
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 63 với 2-(4-metoxyphenyl)xyclopropanamin hydroclorua (do Enamine cung cấp, danh mục sản phẩm số #EN300-72215) thay thế cho (1R,2S)-2-(4-flophenyl)xyclopropanamin hydroclorua ở bước 4. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{24}H_{37}N_2O_4$ $[M+H]^+$: $m/z = 417,3$; theo thử nghiệm 417,2.

Ví dụ 68

Axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-(1-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}etyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic

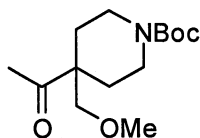


Bước 1: Tert-butyl 4-(metoxymetyl)-4-{[metoxy(metyl)amino]carbonyl}piperidin-1-carboxylat



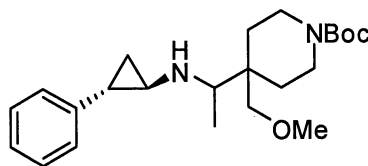
Isopropylmagie clorua 2,0M trong THF (3,0ml, 6,0mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-tert-butyl 4-metyl 4-(metoxymetyl)piperidin-1,4-đicarboxylat (theo Ví dụ 35, Bước 1: 0,86g, 3,0mmol) và N,O-đimetylhydroxylamin hydroclorua (0,44g, 4,5mmol) trong tetrahydrofuran (12ml) ở -30°C. Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến 0°C và khuấy ở nhiệt độ đó trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng ethyl axetat, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước và nước muối. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cực nhanh trên cột silicagel (gradient rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30%/CH₂Cl₂) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,8g, 84%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₀H₂₁N₂O₃ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 217,2; theo thử nghiệm 217,2.

Bước 2: Tert-butyl 4-axetyl-4-(metoxymetyl)piperidin-1-carboxylat



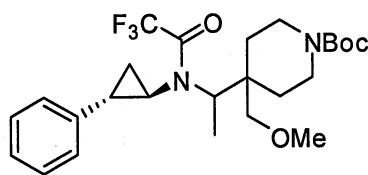
Metylmagie bromua (3,0 M trong diethyl ete, 2,0ml, 6,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(metoxymetyl)-4-{[metoxy(metyl)amino]carbonyl}piperidin-1-carboxylat (0,95g, 3,0mmol) trong tetrahydrofuran (10ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa, pha loãng bằng ethyl axetat, rửa bằng nước và nước muối. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh (gradient rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30%/Hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,65g, 80%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₉H₁₈NO₂ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 172,1; theo thử nghiệm 172,1.

Bước 3: Tert-butyl 4-(metoxymetyl)-4-(1-{[(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl]amino}ethyl)piperidin-1-carboxylat



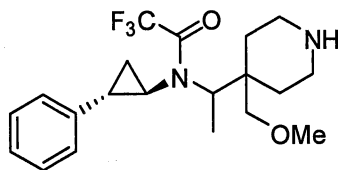
Hỗn hợp gồm tert-butyl 4-axetyl-4-(metoxymetyl)piperidin-1-carboxylat (0,27g, 1,0mmol), axit axetic (85 μ l, 1,5mmol) và (1R,2S)-2-phenylxyclopropanamin (0,173g, 1,30mmol) trong metylen clorua (4ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,64g, 3,0mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước và nước muối. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh (gradient rửa giải bằng MeOH 0% đến 8%/CH₂Cl₂) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₃H₃₇N₂O₃ [M+H]⁺: m/z = 389,3; theo thử nghiệm 389,3.

Bước 4: Tert-butyl 4-(metoxymetyl)-4-{1-[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino]etyl}piperidin-1-carboxylat



Trifluoroacetic anhydrit (0,065ml, 0,46mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(metoxymetyl)-4-(1-{[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino]etyl}piperidin-1-carboxylat (120mg, 0,31mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,16ml, 0,93mmol) trong metylen clorua (3,0ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước và nước muối. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel (gradient rửa giải bằng EtOAc 0% đến 20%/Hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₀H₂₈F₃N₂O₂ [M-Boc+2H]⁺: m/z = 385,2; theo thử nghiệm 385,1.

Bước 5: 2,2,2-triflo-N-{1-[4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl]etyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit



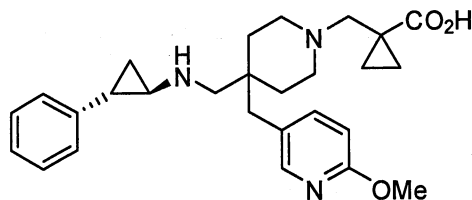
Hydroclorua 4,0M trong đioxan (0,5ml, 2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(methoxymethyl)-4-{1-[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino]etyl]}piperidin-1-carboxylat (80,0mg, 0,165mmol) trong metylen clorua (0,4ml). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thô được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{20}H_{28}F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 385,2$; theo thử nghiệm 385,1.

Bước 6: Axit 1-{[4-(methoxymethyl)-4-(1-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}etyl)]piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic

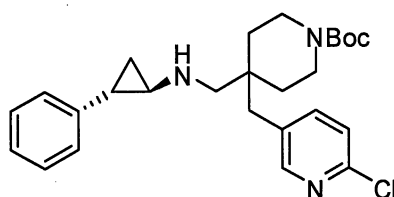
Metyl 1-formylxyclobutancarboxylat (theo Ví dụ 32, Bước 1: 22mg, 0,16mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2,2,2-triflo-N-{1-[4-(methoxymethyl)piperidin-4-yl]etyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamid (40,0mg, 0,104mmol) và N,N-diisopropyletylamin (27 μ l, 0,16mmol) trong metylen clorua (0,8ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó natri triaxetoxyborohyđrua (72mg, 0,34mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch NaOH 1N, nước và nước muối. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Chất trung gian metyl 1-((4-(methoxymethyl)-4-(1-(2,2,2-triflo-N-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)axetamido) etyl)-piperidin-1-yl)metyl)xyclobutancarboxylat thô được hòa tan trong MeOH/THF (0,2ml/0,2ml) và sau đó NaOH 6N (0,6ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 40°C trong thời gian 2 ngày, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{24}H_{37}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 401,3$; theo thử nghiệm 401,2.

Ví dụ 69

Axit 1-{[4-[(6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic

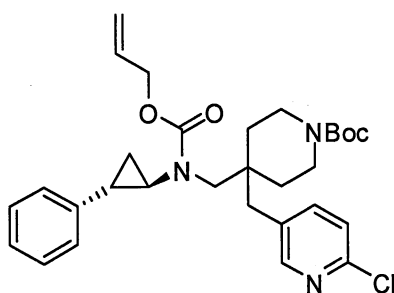


Bước 1: Tert-butyl 4-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-carboxylat



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 31, Bước 1 đến 4 với 2-clo-5-(clometyl)pyridin (do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số #516910) thay thế cho α -bromo-4-flotoluen ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{26}H_{35}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 456,2$; theo thử nghiệm 456,2.

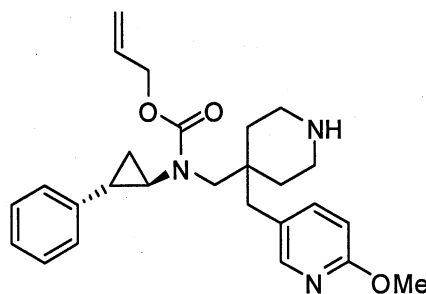
Bước 2: Tert-butyl 4-({[(alyloxy)carbonyl][(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)-4-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]piperidin-1-carboxylat



Alyl clorofomat (0,38ml, 3,6mmol) và N,N-điisopropyletylamin (0,84ml, 4,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-carboxylat (1,1g, 2,4mmol) trong metylen clorua (10ml). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó được cô trong chân không. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel (gradient rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong hexan) để tạo ra sản

phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{26}H_{31}ClN_3O_4$ $[M-{}^tBu+2H]^+$: $m/z = 484,2$; theo thử nghiệm 484,2.

Bước 3: Alyl ({4-[(6-metoxypyridin-3-yl)methyl]piperidin-4-yl}metyl)[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]carbamate



Hỗn hợp gồm tert-butyl 4-({[(allyloxy)carbonyl][(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)-4-[(6-metoxypyridin-3-yl)methyl]piperidin-1-carboxylat (350mg, 0,65mmol) và natri metoxit (25% trọng lượng trong MeOH, 1,48ml, 6,48mmol) trong metanol (0,5ml) được khuấy ở 80°C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được pha loãng bằng DCM, rửa bằng nước và nước muối. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel (gradient rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong hexan) để tạo ra chất trung gian mong muốn tert-butyl 4-({[(allyloxy)carbonyl][(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)-4-[(6-metoxypyridin-3-yl)methyl]piperidin-1-carboxylat. Chất trung gian này được hòa tan trong DCM (2ml), sau đó TFA (2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được cô và sản phẩm thô nêu ở đề mục này được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{26}H_{34}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 436,3$; theo thử nghiệm 436,2.

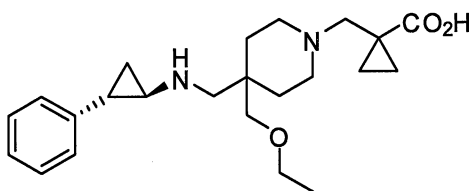
Bước 4: Axit 1-{[4-[(6-metoxypyridin-3-yl)methyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic

Hỗn hợp gồm tert-butyl 1-formylxyclopropanecarboxylat (theo Ví dụ 53, Bước 10: 18mg, 0,10mmol), triethylamin (19 μ l, 0,14mmol) và alyl ({4-[(6-metoxypyridin-3-yl)methyl]piperidin-4-yl}metyl)[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]carbamate (30mg, 0,069mmol)

trong metylen clorua (0,8ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó natri triaxetoxymorohyđrua (29mg, 0,14mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, nước và nước muối. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong THF (2ml), sau đó tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (6mg, 0,005mmol) và N-etyletanamin (56 μ l, 0,54mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được sục nitơ sau đó được khuấy ở 85°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, lọc và cô trong chân không để tạo ra chất trung gian tert-butyl 1-((4-((6-metoxypyridin-3-yl)methyl)-4-(((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)methyl)piperidin-1-yl)methyl)xyclopropanecarboxylat, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. Chất trung gian được hòa tan trong DCM (1ml), sau đó TFA (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, sau đó được cô trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z = 450,3; theo thử nghiệm 450,2.

Ví dụ 70

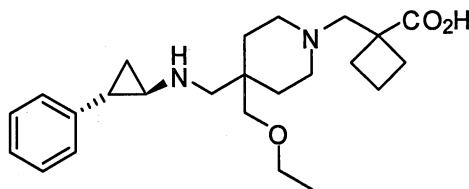
Axit 1-{[4-(etoxymethyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}methyl)piperidin-1-yl]methyl}xyclopropanecarboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 35 với (clometoxy)-etan thay thế cho clometyl metyl ete ở bước 1. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z = 387,3; theo thử nghiệm 387,2.

Ví dụ 71

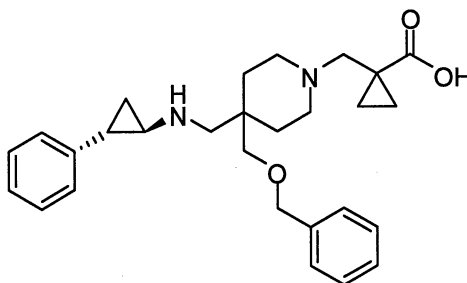
Axit 1-{[4-(etoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 36 với (clometoxy)-etan thay thế cho clometyl metyl ete. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{24}H_{37}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 401,3$; theo thử nghiệm 401,2.

Ví dụ 72

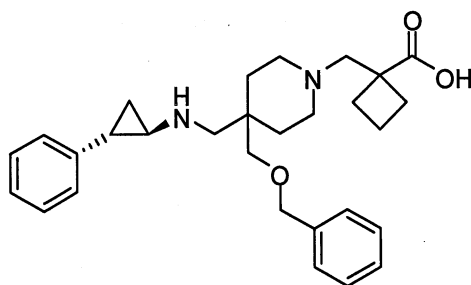
Axit 1-{[4-[(benzyloxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanocarboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 31 với benzyl clometyl ete thay thế cho α -bromo-4-flotoluen ở bước 1. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{28}H_{37}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 449,3$; theo thử nghiệm 449,3.

Ví dụ 73

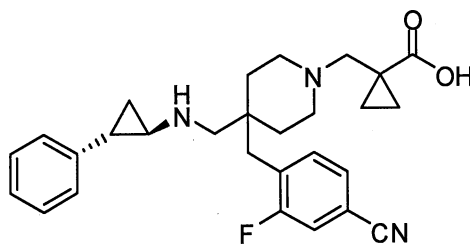
Axit 1-{[4-[(benzyloxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl) piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 32 với benzyl clometyl ete thay thế cho α -bromo-4-flotoluen. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{29}H_{39}N_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 463,3; theo thử nghiệm 463,3.

Ví dụ 74

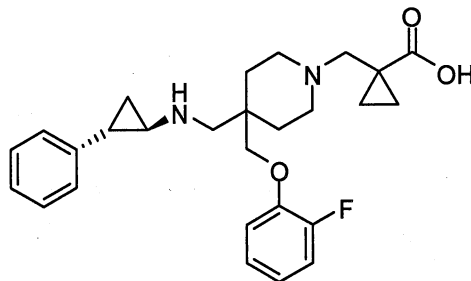
Axit 1-{[4-(4-xyano-2-flobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl) piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanocarboxylic



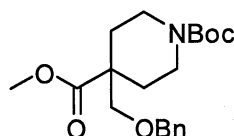
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 53 với 4-(bromometyl)-3-flobenzonitril (do AstaTech cung cấp, danh mục sản phẩm số #54500) thay thế cho [4-(clometyl)phenyl]axetonitril ở bước 1. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{28}H_{33}FN_3O_2$ $[M+H]^+$: m/z = 462,3; theo thử nghiệm 462,3.

Ví dụ 75

Axit 1-{[4-[(2-flophenoxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)metyl]piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic

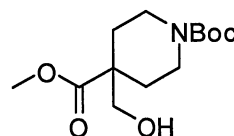


Bước 1: 1-tert-butyl 4-metyl 4-[(benzyloxy)metyl]piperidin-1,4-đicarboxylat



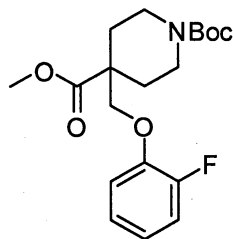
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 31, Bước 1 với benzyl clometyl ete thay thế cho α -bromo-4-flotoluen. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{15}H_{22}NO_3$ $[M-Boc+2H]^+$: $m/z = 264,2$; theo thử nghiệm 264,2.

Bước 2: 1-tert-butyl 4-metyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-1,4-đicarboxylat



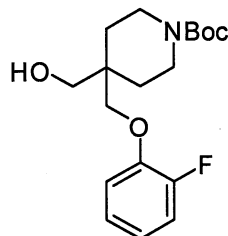
Paladi (10% trọng lượng trên cacbon, 880mg, 0,83mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-metyl 4-[(benzyloxy)metyl]piperidin-1,4-đicarboxylat (2,1g, 5,8mmol) trong metanol (20ml). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy dưới môi trường hydro áp suất dương ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được lọc qua xelit và rửa bằng DCM. Dịch lọc được cô trong chân không và cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_8H_{16}NO_3$ $[M-Boc+2H]^+$: $m/z = 174,1$; theo thử nghiệm 174,2.

Bước 3: 1-tert-butyl 4-metyl 4-[(2-flophenoxy)metyl]piperidin-1,4-đicarboxylat



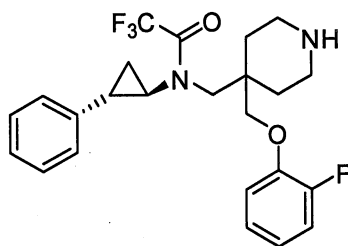
Diisopropyl azodicarboxylat (0,40ml, 2,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-metyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-1,4-đicarboxylat (555mg, 2,03mmol), 2-flophenol (do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số #F12804) (0,16ml, 1,8mmol) và triphenylphosphin (530mg, 2,0mmol) trong tetrahydrofuran (4ml). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được nâng nhiệt độ lên đến 65°C và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên cột silicagel (gradient rửa giải bằng EtOAc 0% đến 25%/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng dầu trong (524mg, 77%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{14}H_{19}FNO_3$ $[M-Boc+2H]^+$: $m/z = 268,1$; theo thử nghiệm 268,2.

Bước 4: Tert-butyl 4-[(2-flophenoxy)metyl]-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat



lithi tetrahydroborat 2,0M trong THF (1,4ml, 2,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-metyl 4-[(2-flophenoxy)metyl]piperidin-1,4-đicarboxylat (524mg, 1,43mmol) trong tetrahydrofuran (1,5ml). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được nâng nhiệt độ lên đến 70°C và khuấy trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, tôi bằng nước, pha loãng bằng EtOAc, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{13}H_{19}FNO_2$ $[M-Boc+2H]^+$: $m/z = 240,1$; theo thử nghiệm 240,2.

Bước 5: 2,2,2-triflo-N-({4-[(2-flophenoxy)metyl]piperidin-4-yl)metyl)-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 31, Bước 3 đến 6 với tert-butyl 4-[(2-flophenoxy)metyl]-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (từ Bước 4) thay thế cho tert-butyl 4-(4-flobenzyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat ở bước 3. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{24}H_{27}F_4N_2O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 451,2$; theo thử nghiệm 451,3.

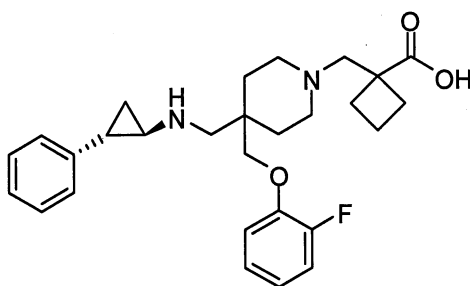
Bước 6: Axit 1-{[4-[(2-flophenoxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)metyl]piperidin-1-yl)metyl}xyclopropanecarboxylic

Axit axetic (4,3 μ l, 0,075mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2,2,2-triflo-N-({4-[(2-flophenoxy)metyl]piperidin-4-yl)metyl)-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (31mg, 0,069mmol) và tert-butyl 1-formylxyclopropanecarboxylat (theo Ví dụ 53, Bước 10: 18mg, 0,10mmol) trong metylen clorua (0,5ml). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, tiếp theo bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (48mg, 0,23mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được pha loãng bằng DCM, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước và nước muối. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Tert-butyl 1-((4-((2-flophenoxy)metyl)-4-((2,2,2-triflo-N-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)axetamido)metyl)piperidin-1-yl)metyl)xyclopropanecarboxylat thô được hòa tan trong DCM (2ml), sau đó axit trifloaxetic (0,62ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ và sau đó được cô trong chân không. Axit 1-((4-((2-flophenoxy)metyl)-4-((2,2,2-triflo-N-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)axetamido)metyl)-piperidin-1-yl)metyl)xyclopropanecarboxylic thô được hòa tan trong MeOH/THF (0,5/0,5ml) và sau đó dung dịch NaOH 1N (0,75ml) được bổ

sung vào. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở 50°C trong thời gian 4 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{27}H_{34}FN_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 453,3$; theo thử nghiệm 453,2.

Ví dụ 76

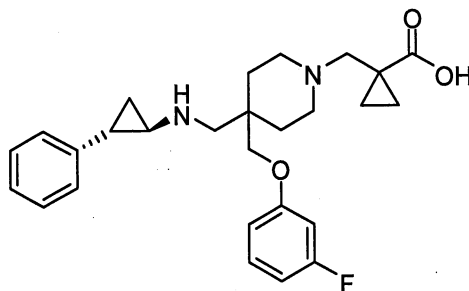
Axit 1-{[4-[(2-flophenoxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic



Axit axetic (4,7 μ l, 0,083mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2,2,2-triflo-N-({4-[(2-flophenoxy)metyl]piperidin-4-yl}metyl)-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamid (theo Ví dụ 75, Bước 5: 35mg, 0,077mmol) và methyl 1-formylxyclobutancarboxylat (theo Ví dụ 32, Bước 1: 16mg, 0,12mmol) trong metylen clorua (0,6ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó natri triaxetoxymetaphorua (53mg, 0,25mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được pha loãng bằng DCM, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước và nước muối. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Methyl 1-((4-((2-flophenoxy)metyl)-4-((2,2,2-triflo-N-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)axetamido)metyl)piperidin-1-yl)metyl)xyclobutancarboxylat thô được hòa tan trong MeOH (0,5ml) và THF (0,5ml), sau đó dung dịch NaOH 6N (0,5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở 40°C qua đêm, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{28}H_{36}FN_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 467,3$; theo thử nghiệm 467,3.

Ví dụ 77

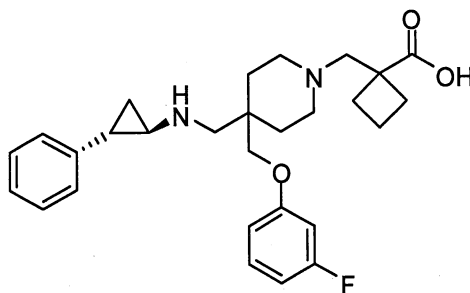
Axit 1-{[4-[(3-flophenoxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 75 (bằng cách sử dụng 3-flo-phenol (do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số #F13002) để thay thế cho 2-flo-phenol ở bước 3). Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{27}H_{34}FN_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 453,3$; theo thử nghiệm 453,2.

Ví dụ 78

Axit 1-{[4-[(3-flophenoxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic

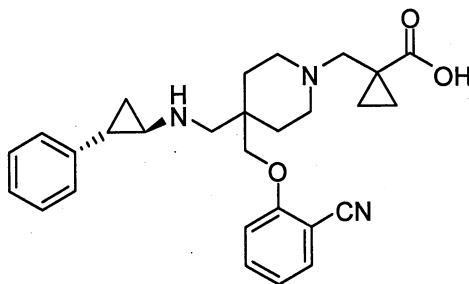


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 76 và Ví dụ 75 (bằng cách sử dụng 3-flo-phenol để thay thế cho 2-flo-phenol ở bước 3). Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{28}H_{36}FN_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 467,3$;

theo thử nghiệm 467,3.

Ví dụ 79

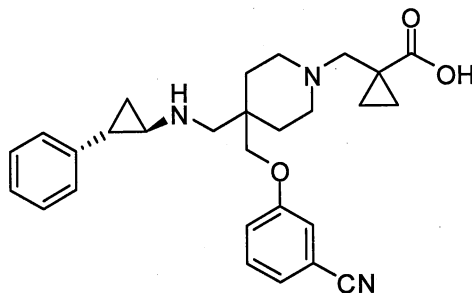
Axit 1-{[4-[(2-xyanophenoxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 75 bằng cách sử dụng 2-hydroxybenzonitril (do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số #141038) để thay thế cho 2-flu-phenol ở bước 3. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{28}H_{34}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 460,3$; theo thử nghiệm 460,3.

Ví dụ 80

Axit 1-{[4-[(3-xyanophenoxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic

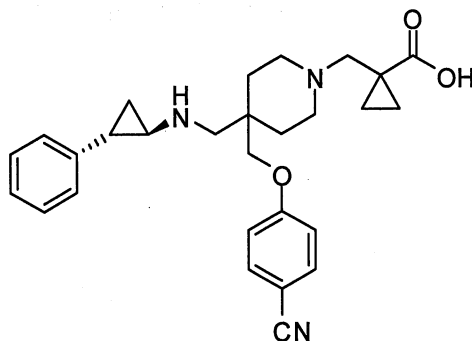


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 75 bằng cách sử dụng 3-hydroxybenzonitril (do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số #C93800) để thay thế cho 2-flu-phenol ở bước 3. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2,

axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{28}H_{34}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 460,3$; theo thử nghiệm 460,3.

Ví dụ 81

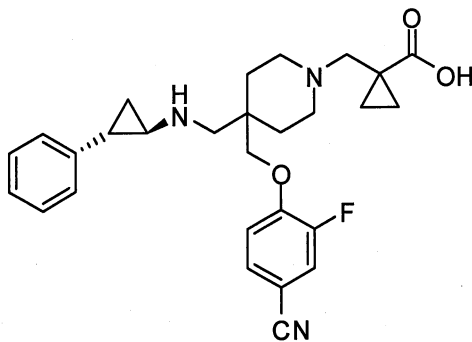
Axit 1-{[4-[(4-xyanophenoxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 75 bằng cách sử dụng 4-hydroxybenzonitril (do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số #C94009) để thay thế cho 2-flu-phenol ở bước 3. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{28}H_{34}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 460,3$; theo thử nghiệm 460,2.

Ví dụ 82

Axit 1-{[4-[(4-xyano-2-flophenoxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic

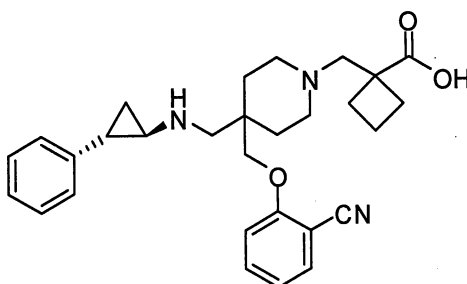


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 75 bằng cách sử dụng 3-flu-4-hydroxybenzonitril (do Oakwood cung cấp,

danh mục sản phẩm số #013830) để thay thế cho 2-flo-phenol ở bước 3. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{28}H_{33}FN_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 478,3$; theo thử nghiệm 478,2.

Ví dụ 83

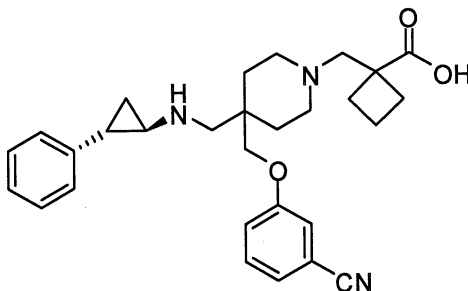
Axit 1-{[4-[(2-xyanophenoxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)metyl]piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 76 và Ví dụ 75 (bằng cách sử dụng 2-xyanophenol (do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số #141038) để thay thế cho 2-flo-phenol ở bước 3). Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{29}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 474,3$; theo thử nghiệm 474,3.

Ví dụ 84

Axit 1-{[4-[(3-xyanophenoxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)metyl]piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic

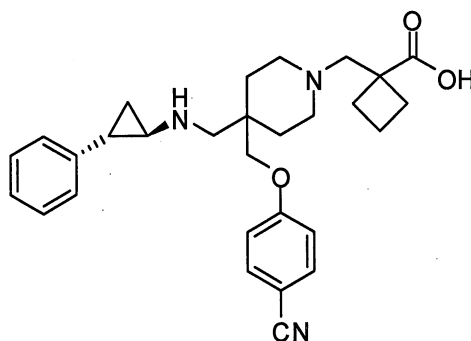


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 76 và Ví dụ 75 (bằng cách sử dụng 3-xyanophenol (do Aldrich cung cấp,

danh mục sản phẩm số #C93800) để thay thế cho 2-flo-phenol ở bước 3). Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{29}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 474,3$; theo thử nghiệm 474,3.

Ví dụ 85

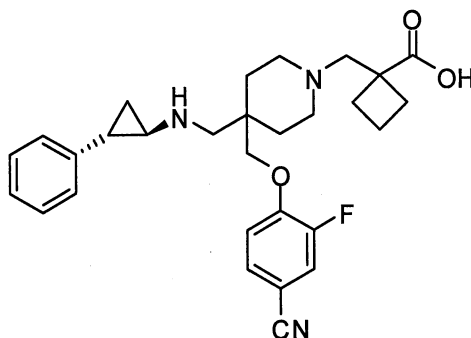
Axit 1-{[4-[(4-xyanophenoxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)metyl]piperidin-1-yl)metyl}xyclobutancarboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 76 và Ví dụ 75 (bằng cách sử dụng 4-xyanophenol (do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số #C94009) để thay thế cho 2-flo-phenol ở bước 3). Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{29}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 474,3$; theo thử nghiệm 474,3.

Ví dụ 86

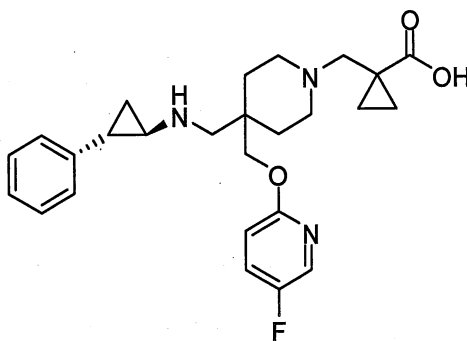
Axit 1-{[4-[(4-xyano-2-flophenoxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)metyl]piperidin-1-yl)metyl}xyclobutancarboxylic



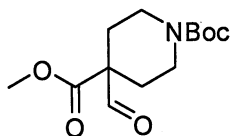
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 76 và Ví dụ 75 (bằng cách sử dụng 3-flo-4-hydroxybenzonitril (do Oakwood cung cấp, danh mục sản phẩm số #013830) để thay thế cho 2-flo-phenol ở bước 3). Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{29}H_{35}FN_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 492,3$; theo thử nghiệm 492,3.

Ví dụ 87

Axit 1-{[4-{[(5-flopyridin-2-yl)oxy]metyl}-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropancarboxylic



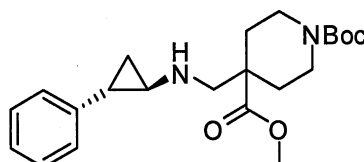
Bước 1: 1-tert-butyl 4-metyl 4-formylpiperidin-1,4-đicarboxylat



Dimetyl sulfoxit (2,5ml, 35mmol) trong metylen clorua (17ml) được bổ sung vào dung dịch chứa oxalyl clorua (1,5ml, 17mmol) trong metylen clorua (17ml) ở -78°C trong thời gian 20 phút và sau đó hỗn hợp phản ứng được nâng nhiệt độ lên đến -60°C trong thời gian 25 phút. 1-tert-butyl 4-metyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-1,4-đicarboxylat (theo Ví dụ 75, Bước 2: 2,39g, 8,74mmol) trong DCM (30ml) được bổ sung từ từ vào và sau đó hỗn hợp phản ứng được nâng nhiệt độ lên đến -45°C và khuấy ở nhiệt độ đó trong thời gian 1 giờ. Trietylamin (9,8ml, 70mmol) được bổ sung vào và sau đó hỗn hợp phản ứng được nâng nhiệt độ lên đến 0°C trong khoảng thời gian hơn 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, và chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản

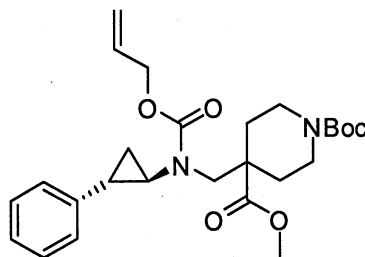
phẩm thô mong muốn mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_8H_{14}NO_3$ $[M-Boc+2H]^+$: $m/z = 172,1$; theo thử nghiệm 172,2.

Bước 2: 1-tert-butyl 4-metyl 4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1,4-đicarboxylat



Hỗn hợp gồm (1R,2S)-2-phenylxyclopropanamin (1,30g, 9,79mmol), 1-tert-butyl 4-metyl 4-formylpiperidin-1,4-đicarboxylat (2,37g, 8,74mmol) và axit axetic (2,0ml, 35mmol) trong metylen clorua (50ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và natri triaxetoxymorhydrua (4,1g, 19mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được tôi bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel với (gradient rửa giải bằng MeOH 0% đến 5% trong DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{22}H_{33}N_2O_4$ $[M+H]^+$: $m/z = 389,2$; theo thử nghiệm 389,1.

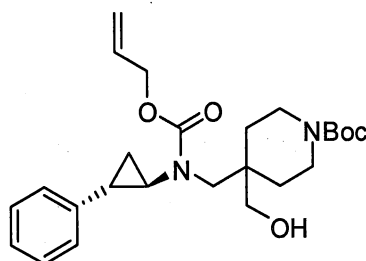
Bước 3: 1-tert-butyl 4-metyl 4-({[(allyloxy)carbonyl][(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1,4-đicarboxylat



Allyl clorofomat (1,4ml, 13mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm thu được theo bước 2 và triethylamin (3,0ml, 22mmol) trong tetrahydrofuran (30ml) ở $0^\circ C$. Hỗn

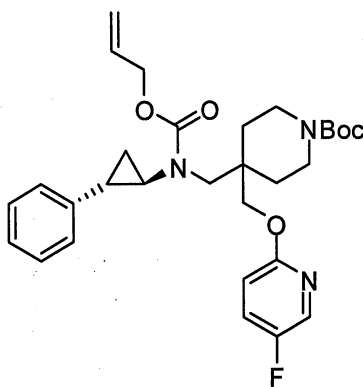
hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ đó qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel (gradient rửa giải bằng etyl axetat trong hexan (0% đến 25%)) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M-Boc}+2\text{H}]^+$: $m/z = 373,2$; theo thử nghiệm 373,2.

Bước 4: Tert-butyl 4-({[(allyloxy)carbonyl][(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat



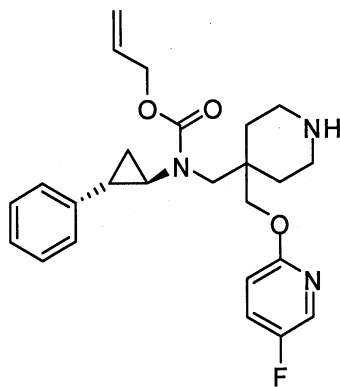
Lithi tetrahydroaluminat (1M trong THF, 4,5ml, 4,5mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-metyl 4-({[(allyloxy)carbonyl][(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1,4-đicarboxylat (2,13g, 4,51mmol) trong tetrahydrofuran (40ml) ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến -20°C và khuấy ở nhiệt độ đó trong thời gian 0,5 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng NaHCO_3 (dung dịch trong nước), và chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel (gradient rửa giải bằng EA trong hexan (0% đến 40%)) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,04g, 52%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M-Boc}+2\text{H}]^+$: $m/z = 345,2$; theo thử nghiệm 345,2.

Bước 5: Tert-butyl 4-({[(allyloxy)carbonyl][(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)-4-{{[(5-flopyridin-2-yl)oxy]metyl}piperidin-1-carboxylat



Diisopropyl azodicarboxylat (0,19ml, 0,94mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa tert-butyl 4-([(allyloxy)carbonyl][(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl)-4-(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat (208mg, 0,468mmol), 5-flopyridin-2-ol (do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số #753181) (106mg, 0,936mmol), và triphenylphosphin (245mg, 0,936mmol) trong toluen (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở 50°C qua đêm, sau đó được cô trong chân không. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel (gradient rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (249mg, 99%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{26}H_{31}FN_3O_5$ $[M-^tBu+2H]^+$: $m/z = 484,2$; theo thử nghiệm 484,2.

Bước 6: Allyl [(4-[(5-flopyridin-2-yl)oxy]methyl)piperidin-4-yl)methyl][(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]carbamate



Sản phẩm thu được theo bước 5 được hòa tan trong metylen clorua (2,0ml), sau đó axit trifloaxetic (2,0ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DCM, sau đó được trung hòa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối sau đó được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong

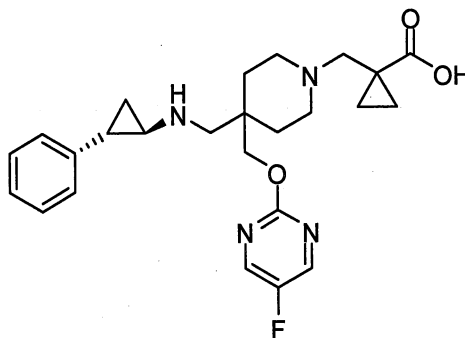
chân không. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{25}H_{31}FN_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 440,2$; theo thử nghiệm 440,3.

Bước 7: Axit 1-{[4-{[(5-flopyridin-2-yl)oxy]metyl}-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic

Axit axetic (6,6 μ l, 0,12mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 1-formylxyclopropanecarboxylat (theo Ví dụ 53, Bước 10: 27mg, 0,16mmol), và alyl [(4-{[(5-flopyridin-2-yl)oxy]metyl}piperidin-4-yl)metyl][(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]carbammat (47mg, 0,11mmol) trong metylen clorua (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó natri triaxetoxymetaphorua (45mg, 0,21mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước và nước muối. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Tert-butyl 1-((4-(((alyloxy)carbonyl)((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)metyl)-4-(((5-flopyridin-2-yl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)metyl)xyclopropanecarboxylat thô được hòa tan trong tetrahydrofuran (2,0ml), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (10mg, 0,009mmol) và N-etyletanamin (0,06ml, 0,6mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được sục nitơ, tiếp đó được khuấy ở 85°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được lọc và cô trong chân không. Tert-butyl 1-((4-(((5-flopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-(((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)metyl)piperidin-1-yl)metyl)xyclopropanecarboxylat thô được hòa tan trong metylen clorua (1,5ml) và axit trifloaxetic (1,5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{26}H_{33}FN_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 454,3$; theo thử nghiệm 454,2.

Ví dụ 88

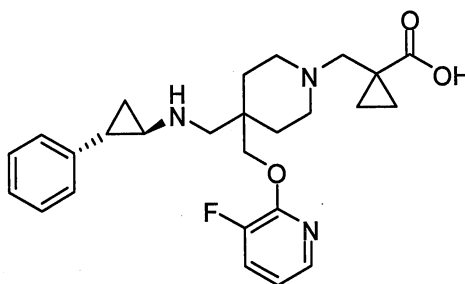
Axit 1-{[4-{[(5-flopyrimidin-2-yl)oxy]metyl}-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 87 với 5-flopyrimidin-2-ol (do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số #656445) thay thế cho 5-flopyridin-2-ol ở bước 5. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{25}H_{32}FN_4O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 455,2$; theo thử nghiệm 455,3.

Ví dụ 89

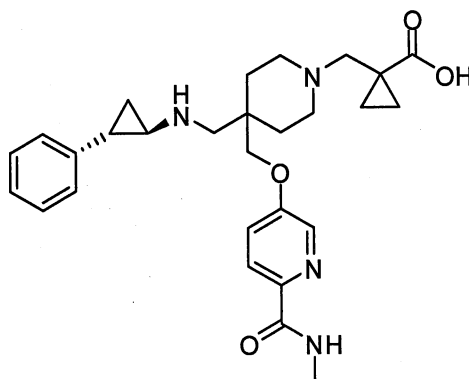
Axit 1-{[4-{[(3-flopyridin-2-yl)oxy]metyl}-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 87 với 3-flopyridin-2-ol (do AstaTech cung cấp, danh mục sản phẩm số #22417) thay thế cho 5-flopyridin-2-ol ở bước 5. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{26}H_{33}FN_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 454,3$; theo thử nghiệm 454,2.

Ví dụ 90

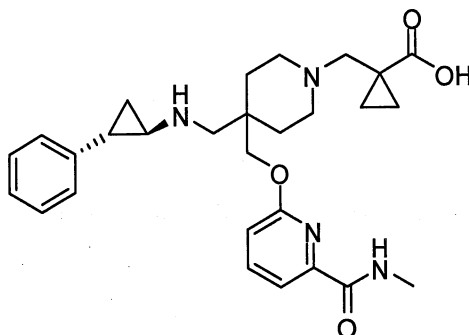
Axit 1-{[4-[(6-[(methylamino)carbonyl]pyridin-3-yl)oxy)methyl]-4-([(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl}xyclopropanecarboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 87 với 5-hydroxy-N-metylpicolinamit (do AstaTech cung cấp, danh mục sản phẩm số #24328) thay thế cho 5-flopyridin-2-ol ở bước 5. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{28}H_{37}N_4O_4$ $[M+H]^+$: $m/z = 493,3$; theo thử nghiệm 493,3.

Ví dụ 91

Axit 1-{[4-[(6-[(methylamino)carbonyl]pyridin-2-yl)oxy)methyl]-4-([(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl}xyclopropanecarboxylic



Bước 1: 6-hydroxy-N-metylpicolinamit

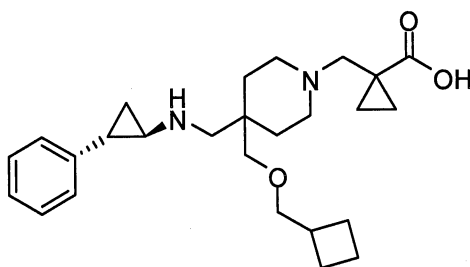
Hỗn hợp gồm methyl 6-hydroxypyridin-2-carboxylat (do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số #ANV00114: 412mg, 2,69mmol) và metylamin (40% trọng lượng trong nước, 4,0ml, 36mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày, sau đó được cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_7H_9N_2O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 153,1$; theo thử nghiệm 153,1.

Bước 2: Axit 1-{[4-[(6-[(methylamino)carbonyl]pyridin-2-yl)oxy)methyl]-4-([(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl}xyclopropanecarboxylic

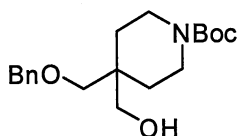
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình theo Ví dụ 87 với 6-hydroxy-N-methylpicolinamid (sản phẩm thu được theo bước 1) thay thế cho 5-flopyridin-2-ol ở bước 5. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{28}H_{37}N_4O_4$ $[M+H]^+$: $m/z = 493,3$; theo thử nghiệm 493,3.

Ví dụ 92

Axit 1-{[4-[(xyclobutylmetoxy)methyl]-4-([(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl}xyclopropanecarboxylic



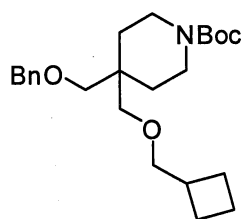
Bước 1: Tert-butyl 4-[(benzyloxy)methyl]-4-(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat



Lithi tetrahydroaluminat (1M trong THF, 28ml, 28mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-methyl 4-[(benzyloxy)methyl]piperidin-1,4-đicarboxylat (theo Ví dụ 75, Bước 1: 10,0g, 27,5mmol) trong tetrahydrofuran (200ml) ở $-78^{\circ}C$. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến $-20^{\circ}C$ và khuấy ở nhiệt độ đó trong thời gian 0,5 giờ. Hỗn

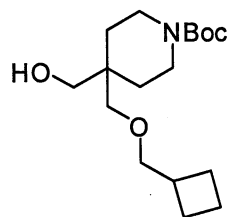
hợp phản ứng được tôi bằng NaHCO_3 (dung dịch trong nước), và chiết bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel (gradient rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0% đến 40%)) để tạo ra sản phẩm mong muốn (4,3g, 46%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$: $m/z = 236,2$; theo thử nghiệm 236,1.

Bước 2: Tert-butyl 4-[(benzyloxy)methyl]-4-[(cyclobutylmethoxy)methyl]piperidin-1-carboxylat



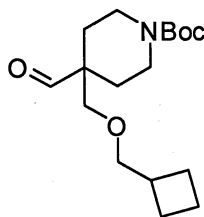
NaH (60% trọng lượng trong dầu khoáng, 180mg, 4,5mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[(benzyloxy)methyl]-4-(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat (1,0g, 3,0mmol) trong N,N -dimethylformamid (20ml), dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó (bromomethyl)cyclobutan (do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số #441171) (670 μl , 6,0mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở 140°C trong thời gian 4 ngày, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tôi bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên cột silicagel (gradient rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0% đến 20%)) để tạo ra sản phẩm mong muốn (130mg, 11%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_2$ $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$: $m/z = 304,2$; theo thử nghiệm 304,2.

Bước 3: Tert-butyl 4-[(cyclobutylmethoxy)methyl]-4-(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat



Paladi trên than hoạt tính (10% trọng lượng, 30mg) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[(benzyloxy)methyl]-4-[(cyclobutylmethoxy)methyl]piperidin-1-carboxylat (130mg, 0,32mmol) trong metanol (4ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ dưới môi trường hydro áp suất dương, sau đó được lọc qua đệm xelit và cô trong chân không. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{12}H_{24}NO_2$ $[M-Boc+2H]^+$: $m/z = 214,2$; theo thử nghiệm 214,2.

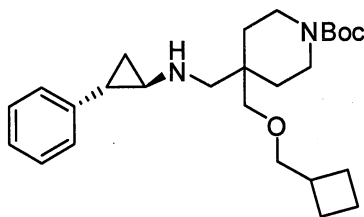
Bước 4: Tert-butyl 4-[(cyclobutylmethoxy)methyl]-4-formylpiperidin-1-carboxylat



Dimetyl sulfoxit (140 μ l, 1,9mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa oxalyl clorua (81 μ l, 0,96mmol) trong metylen clorua (1ml) ở -78°C trong thời gian 5 phút và hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy trong thời gian 10 phút, sau đó dung dịch chứa tert-butyl 4-[(cyclobutylmethoxy)methyl]-4-(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat (100mg, 0,32mmol) trong metylen clorua (0,8ml) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -75°C trong thời gian 60 phút, sau đó N,N-diisopropyletylamin (0,67ml, 3,8mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được tôi bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{12}H_{22}NO_2$ $[M-Boc+2H]^+$: $m/z = 212,2$; theo thử nghiệm 212,1.

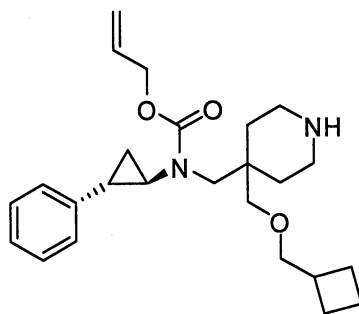
Bước 5: Tert-butyl 4-[(cyclobutylmethoxy)methyl]-4-([(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl]

amino}metyl)piperidin-1-carboxylat



Hỗn hợp gồm tert-butyl 4-[(xyclobutylmetoxy)metyl]-4-formylpiperidin-1-carboxylat (sản phẩm thô thu được theo bước 4: 100mg, 0,32mmol), axit axetic (27 μ l, 0,48mmol) và (1R,2S)-2-phenylxyclopropanamin (52mg, 0,38mmol) trong metylen clorua (4ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Tiếp đó, natri triaxetoxymetaphosphat (140mg, 0,64mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, NaOH 1N, nước và nước muối. Lọc hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 429,3$; theo thử nghiệm 429,3.

Bước 6: Allyl ({4-[(xyclobutylmetoxy)metyl]piperidin-4-yl)metyl}[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]carbamate



Allyl clorofomat (69 μ l, 0,65mmol) và N,N-điisopropyletylamin (0,11ml, 0,65mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[(xyclobutylmetoxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-carboxylat (140mg, 0,33mmol) trong metylen clorua (2ml). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên cột silicagel (gradient rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0% đến 20%)) để tạo ra chất trung gian mong muốn (tert-butyl 4-((((allyloxy)carbonyl)((1R,2S)-2-

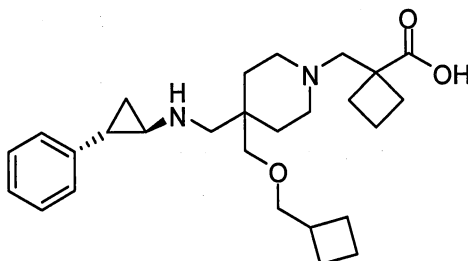
phenylxyclopropyl)amino)methyl)-4-((xyclobutylmethoxy)methyl)piperidin-1-carboxylat, 150mg). Chất trung gian được hòa tan trong DCM (1ml), sau đó TFA (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó được cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{25}H_{37}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 413,3$; theo thử nghiệm 413,2.

Bước 7: Axit 1-{{4-[(xyclobutylmethoxy)methyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl}piperidin-1-yl)methyl}xyclopropanecarboxylic

Hỗn hợp gồm tert-butyl 1-formylxyclopropanecarboxylat (12mg, 0,073mmol), triethylamin (14 μ l, 0,097mmol) và allyl ({4-[(xyclobutylmethoxy)methyl]piperidin-4-yl)methyl}[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]carbamate (20,0mg, 0,0485mmol) trong metylen clorua (0,6ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó natri triacetoxymethylborohydrat (20mg, 0,097mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước và nước muối. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Tert-butyl 1-((4-(((allyloxy)carbonyl)((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)methyl)-4-((xyclobutylmethoxy)methyl)piperidin-1-yl)methyl)xyclopropanecarboxylat thô được hòa tan trong THF (2ml), sau đó tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (6mg, 0,005mmol) và N-ethyltetanamin (56 μ l, 0,54mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được sục nitơ sau đó được khuấy ở 85°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, lọc và cô trong chân không. Tert-butyl 1-((4-((xyclobutylmethoxy)methyl)-4-(((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)methyl)piperidin-1-yl)methyl)xyclopropanecarboxylat thô được hòa tan trong DCM (1ml), sau đó TFA (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ và sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{26}H_{39}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 427,3$; theo thử nghiệm 427,2.

Ví dụ 93

Axit 1-{[4-[(xyclobutylmetoxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl) piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic

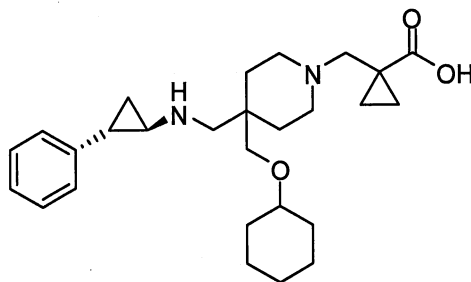


Hỗn hợp gồm methyl 1-formylxyclobutancarboxylat (theo Ví dụ 32, Bước 1: 10mg, 0,073mmol), triethylamin (14μl, 0,097mmol) và alyl ({4-[(xyclobutylmetoxy)metyl]piperidin-4-yl)metyl}[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]carbammat (theo Ví dụ 92, Bước 6: 20mg, 0,049mmol) trong metylen clorua (0,6ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó natri triaxetoxymonohyđrua (20mg, 0,097mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước và nước muối. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Metyl 1-((4-(((alyloxy)carbonyl)((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)metyl)-4-((xyclobutylmetoxy)metyl)piperidin-1-yl)metyl)xyclobutancarboxylat thô được hòa tan trong THF (2ml), sau đó tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (6mg, 0,005mmol) và N-etyletanamin (56μl, 0,54mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được sục nitơ sau đó được khuấy ở 85°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, lọc và cô trong chân không. Metyl 1-((4-((xyclobutylmetoxy)metyl)-4-(((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)metyl)piperidin-1-yl)metyl)xyclobutancarboxylat thô được hòa tan trong THF (1ml) và MeOH (1ml), sau đó lithi hydroxit, monohyđrat (20mg) trong nước (0,5ml) được bổ sung vào dung dịch thu được. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở 40°C trong thời gian 5 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để

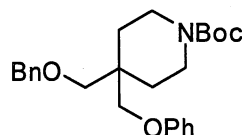
tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{27}H_{41}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 441,3$; theo thử nghiệm 441,3.

Ví dụ 94

Axit 1-{[4-[(xyclohexyloxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic

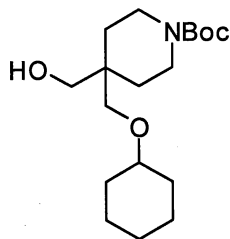


Bước 1: Tert-butyl 4-[(benzyloxy)metyl]-4-(phenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat



Diisopropyl azodicarboxylat (560 μ l, 2,7mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[(benzyloxy)metyl]-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (theo Ví dụ 53, Bước 1: 450mg, 1,34mmol), phenol (252mg, 2,68mmol), và triphenylphosphin (704mg, 2,68mmol) trong toluen (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 65°C qua đêm, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên cột silicagel (gradient rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0% đến 20%)) để tạo ra sản phẩm mong muốn (530mg, 96%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{20}H_{26}NO_2$ $[M-Boc+2H]^+$: $m/z = 312,2$; theo thử nghiệm 312,1.

Bước 2: Tert-butyl 4-[(xyclohexyloxy)metyl]-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat



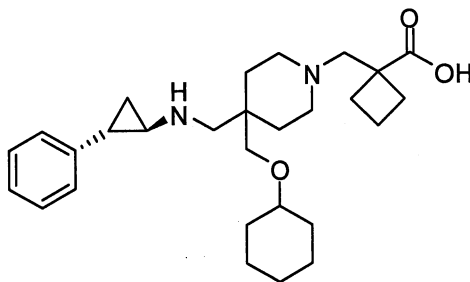
Paladi (10% trọng lượng trên than hoạt tính, 138mg, 0,13mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[(benzyloxy)metyl]-4-(phenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (530mg, 1,3mmol) trong metanol (5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ dưới môi trường hydro áp suất dương, sau đó được lọc qua đệm xelit và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tert-butyl 4-(hydroxymetyl)-4-(phenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat thô được hòa tan trong MeOH (20ml), sau đó rodi (5% trọng lượng trên than hoạt tính, 535mg, 0,26mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất 45psi (310,26kPa) hydro trong thời gian 3 ngày. Hỗn hợp này được lọc qua đệm xelit và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô nêu ở đề mục của bước 2 được dùng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{14}H_{26}NO_4$ $[M-^tBu+2H]^+$: $m/z = 272,2$; theo thử nghiệm 272,1.

Bước 3: Axit 1-{[4-[(xyclohexyloxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropancarboxylic

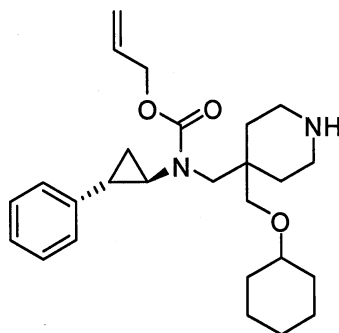
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 92, các bước 4 đến 7 bắt đầu từ tert-butyl 4-[(xyclohexyloxy)metyl]-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{27}H_{41}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 441,3$; theo thử nghiệm 441,3.

Ví dụ 95

Axit 1-{[4-[(xyclohexyloxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic



Bước 1: Alyl ({4-[(xyclohexyloxy)metyl]piperidin-4-yl)metyl}[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]carbamát



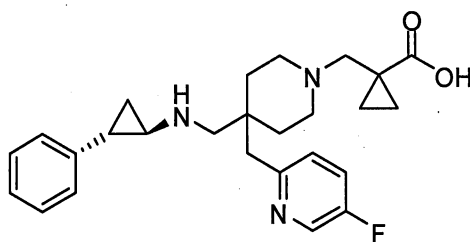
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 92, các bước 4 đến 6 bắt đầu từ tert-butyl 4-[(xyclohexyloxy)metyl]-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (theo Ví dụ 94, Bước 2) thay cho tert-butyl 4-[(xyclobutylmetoxy)metyl]-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{26}H_{39}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 427,3$; theo thử nghiệm 427,3.

Bước 2: Axit 1-{[4-[(xyclohexyloxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)metyl]piperidin-1-yl)metyl}xyclobutancarboxylic

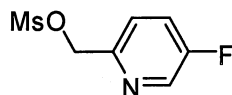
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 93 bắt đầu từ alyl ({4-[(xyclohexyloxy)metyl]piperidin-4-yl)metyl}[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]carbamát thay cho alyl ({4-[(xyclobutylmetoxy)metyl]piperidin-4-yl)metyl}[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]carbamát. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{28}H_{43}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 455,3$; theo thử nghiệm 455,3.

Ví dụ 96

Axit 1-{[4-[(5-flopyridin-2-yl)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)metyl]piperidin-1-yl)metyl}xyclopropanocarboxylic



Bước 1: (5-flopyridin-2-yl)metyl metansulfonat



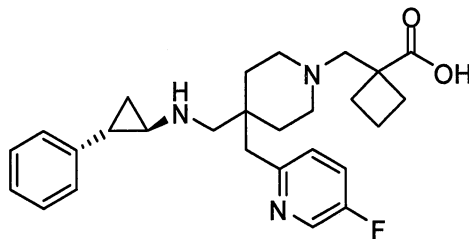
Metansulfonyl clorua (0,91ml, 12mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm (5-flopyridin-2-yl)metanol (do Pharmablock cung cấp, danh mục sản phẩm số #PB112906) (1,00g, 7,87mmol), và N,N-điisopropyletylamin (2,0ml, 12mmol) trong metylen clorua (20ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel (gradient rửa giải bằng etyl axetat trong hexan (0% đến 55%)) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,63g, 39%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_7H_9FNO_3S$ $[M+H]^+$: $m/z = 206,0$; theo thử nghiệm 206,1.

Bước 2: Axit 1-{[4-[(5-flopyridin-2-yl)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic

Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 31, với (5-flopyridin-2-yl)metyl metansulfonat thay thế α -bromo-4-fluorotoluen ở bước 1. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{26}H_{33}FN_3O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 438,3$; theo thử nghiệm 438,2.

Ví dụ 97

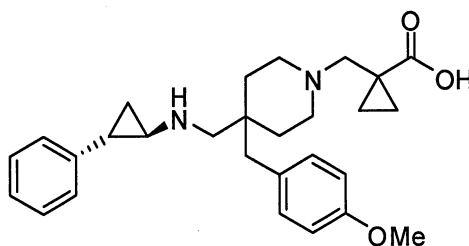
Axit 1-{[4-[(5-flopyridin-2-yl)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutanecarboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 32 và Ví dụ 31, với (5-flopyridin-2-yl)metyl metansulfonat thay thế α -bromo-4-flotoluen ở Bước 1 của Ví dụ 31. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{27}H_{35}FN_3O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 452,3$; theo thử nghiệm 452,2.

Ví dụ 98

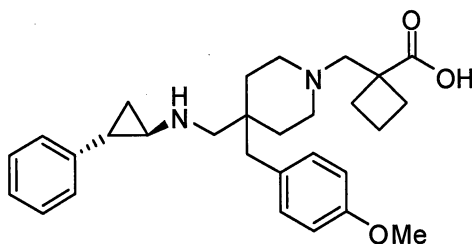
Axit 1-{[4-(4-metoxibenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 31, với p-metoxibenzyl clorua thay thế α -bromo-4-flotoluen ở bước 1. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{28}H_{37}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 449,3$; theo thử nghiệm 449,2.

Ví dụ 99

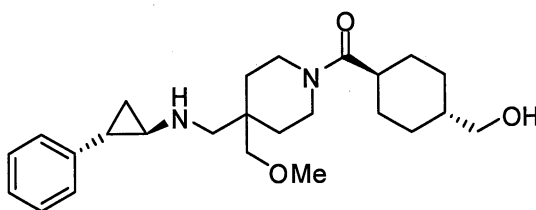
Axit 1-{[4-(4-metoxibenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutanecarboxylic



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 32 và Ví dụ 31 với p-metoxymethyl clorua thay thế α -bromo-4-fluorotoluen ở bước 1 theo Ví dụ 31. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{29}H_{39}N_2O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 463,3; theo thử nghiệm 463,3.

Ví dụ 100

(trans-4-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}xyclohexyl)metanol

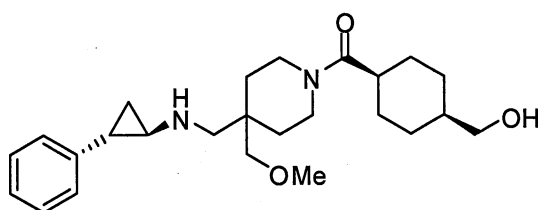


Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflorophosphat (33mg, 0,075mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2,2,2-triflo-N-{[4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl]metyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamid (theo Ví dụ 35, Bước 6: 20mg, 0,06mmol), axit trans-4-(hydroxymetyl)xyclohexancarboxylic (do TCI America cung cấp, danh mục sản phẩm số #H1243: 13mg, 0,080mmol) trong axetonitril (1,0ml), tiếp theo bổ sung triethylamin (26 μ l, 0,18mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. 2,2,2-triflo-N-((1-(4-(hydroxymetyl)-xyclohexancarbonyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl)metyl)-N-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)axetamid thô được hòa tan trong THF (1ml), sau đó NaOH 2N (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi

làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, lớp hữu cơ được tách, được axit hóa bằng TFA, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{25}H_{39}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 415,3$; theo thử nghiệm 415,3.

Ví dụ 101

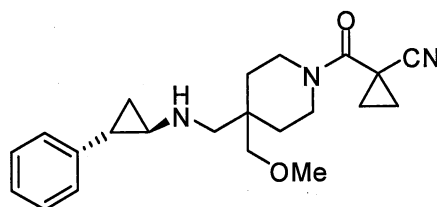
(cis-4-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}xyclohexyl)metanol



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 100 với axit cis-4-(hydroxymetyl)xyclohexancarboxylic (do TCI America cung cấp, danh mục sản phẩm số #H1242) thay thế cho axit trans-4-(hydroxymetyl)xyclohexan carboxylic. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{25}H_{39}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 415,3$; theo thử nghiệm 415,3.

Ví dụ 102

1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}xyclopropanecarbonitril

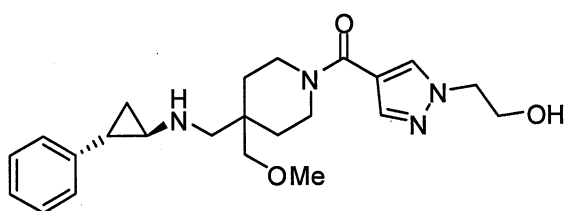


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 100 với axit 1-xyanoxyclopropanecarboxylic (do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số #343390) thay thế cho axit trans-4-(hydroxymetyl)xyclohexancarboxylic. Hỗn

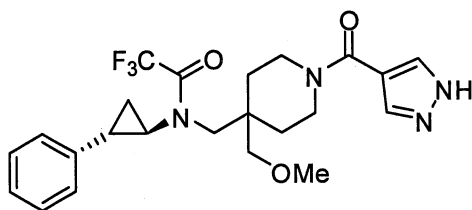
hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{22}H_{30}N_3O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 368,2$; theo thử nghiệm 368,1.

Ví dụ 103

2-(4-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}-1H-pyrazol-1-yl)etanol



Bước 1: 2,2,2-triflo-N-{[4-(metoxymetyl)-1-(1H-pyrazol-4-ylcarbonyl)piperidin-4-yl]metyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit



N,N-điisopropyletylamin (0,59ml, 3,4mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2,2,2-triflo-N-{[4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl]metyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 35, Bước 6: 0,50g, 1,3mmol), axit 1H-pyrazol-4-carboxylic (do Ark Pharm cung cấp, danh mục sản phẩm số #AK-25877: 0,18g, 1,6mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (0,71g, 1,6mmol) trong axetonitril (5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel (gradient rửa giải bằng MeOH 0% đến 5% trong DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{23}H_{28}F_3N_4O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 465,2$; theo thử nghiệm 464,9.

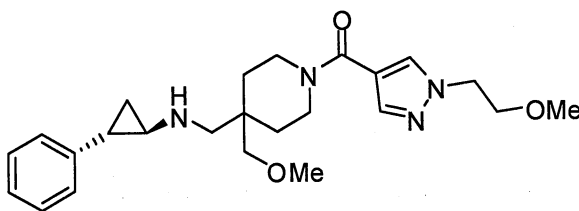
Bước 2: 2-(4-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-

phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}-1H-pyrazol-1-yl)etanol

Hỗn hợp gồm 2,2,2-triflo-N-{{4-(metoxymetyl)-1-(1H-pyrazol-4-ylcarbonyl)piperidin-4-yl]metyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (50mg, 0,11mmol), 2-brometanol (30mg, 0,2mmol), xezi cacbonat (70mg, 0,22mmol) trong N,N-dimetylformamit (1,5ml) được đun nóng ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được tôi bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. 2,2,2-triflo-N-((1-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-carbonyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl)metyl)-N-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)axetamit thô được hòa tan trong THF (2ml), sau đó NaOH 2N (2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₃H₃₃N₄O₃ [M+H]⁺: m/z = 413,3; theo thử nghiệm 413,0.

Ví dụ 104

(1R,2S)-N-{{1-{{1-(2-metoxetyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbonyl}-4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl]metyl}-2-phenylxyclopropanamin

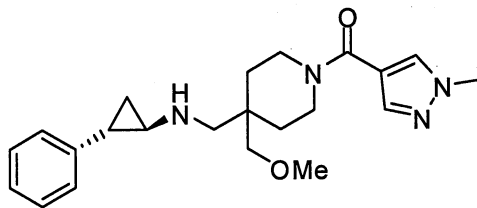


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 103 với 1-bromo-2-metoxyetan thay thế cho 2-brometanol ở bước 2. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo

tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{24}H_{35}N_4O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 427,3$; theo thử nghiệm 427,0.

Ví dụ 105

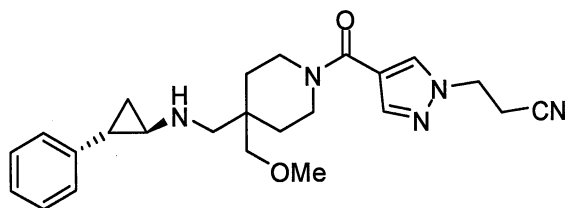
(1R,2S)-N-({4-(metoxymetyl)-1-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}metyl)-2-phenylxyclopropanamin



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 103 với metyl iodua thay thế cho 2-brometanol ở bước 2. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{22}H_{31}N_4O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 383,2$; theo thử nghiệm 383,2.

Ví dụ 106

3-(4-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}-1H-pyrazol-1-yl)propanitril

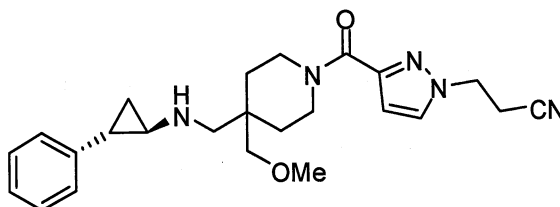


Hỗn hợp phản ứng 2,2,2-triflo-N-{[4-(metoxymetyl)-1-(1H-pyrazol-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}metyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 103, Bước 1: 30mg, 0,064mmol) và 2-propennitril (4,5mg, 0,084mmol) trong axetonitril (1,0ml) được khuấy ở 80°C trong thời gian 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. N-((1-(1-(2-xyanoetyl)-1H-pyrazol-4-carbonyl)-4-

(metoxymetyl)piperidin-4-yl)metyl)-2,2,2-triflo-N-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)axetamit thô được hòa tan trong MeOH (1ml) và THF (1ml), sau đó dung dịch chứa lithi hydroxit, monohydrat (0,0083g, 0,20mmol) trong nước (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 60°C qua đêm, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{24}H_{32}N_5O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 422,3$; theo thử nghiệm 422,2.

Ví dụ 107

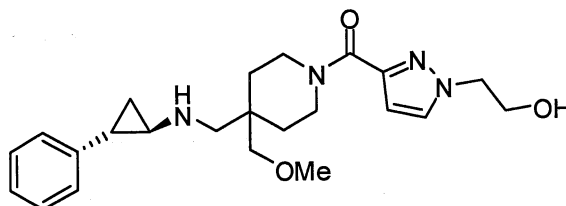
3-(3-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}-1H-pyrazol-1-yl)propannitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 106 và Ví dụ 103, Bước 1 với axit 1H-pyrazol-3-carboxylic thay thế cho axit 1H-pyrazol-4-carboxylic ở Bước 1 của Ví dụ 103. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{24}H_{32}N_5O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 422,3$; theo thử nghiệm 422,2.

Ví dụ 108

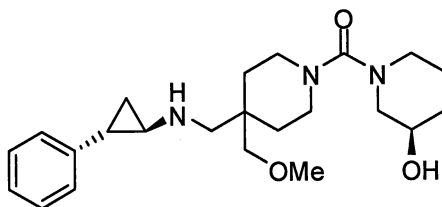
2-(3-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}-1H-pyrazol-1-yl)etanol



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 103 với axit 1H-pyrazol-3-carboxylic thay thế cho axit 1H-pyrazol-4-carboxylic. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{23}H_{33}N_4O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 413,3$; theo thử nghiệm 413,2.

Ví dụ 109

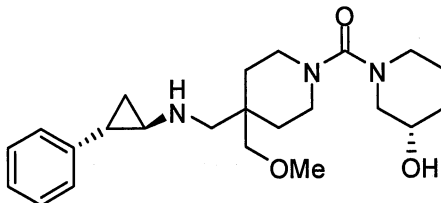
(3R)-1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}piperidin-3-ol



Phosgen (15% trọng lượng trong toluen, 80 μ l, 0,1mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2,2,2-triflo-N-{[4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl]metyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamid (theo Ví dụ 35, Bước 6: 30mg, 0,08mmol) và triethylamin (30 μ l, 0,2mmol) trong axetonitril (1,2ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. 4-(metoxymetyl)-4-((2,2,2-triflo-N-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)axetamido)metyl)piperidin-1-carbonyl clorua thô được hòa tan trong axetonitril (1ml), sau đó (3R)-piperidin-3-ol (do PharmaBlock cung cấp, danh mục sản phẩm số #PB00798:12mg, 0,12mmol) và triethylamin (20 μ l, 0,2mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó NaOH 2N (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{23}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 402,3$; theo thử nghiệm 402,3.

Ví dụ 110

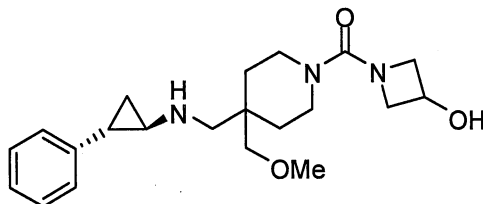
(3S)-1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}piperidin-3-ol



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 109 với (3S)-piperidin-3-ol (do PharmaBlock cung cấp, danh mục sản phẩm số #PB00799) thay thế cho (3R)-piperidin-3-ol. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{23}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 402,3$; theo thử nghiệm 402,2.

Ví dụ 111

1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}azetidin-3-ol

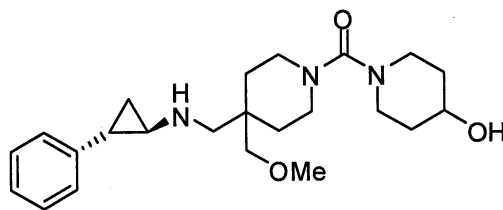


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 109 với azetidin-3-ol hydroclorua (do Oakwood cung cấp, danh mục sản phẩm số #013898) thay cho (3R)-piperidin-3-ol. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{32}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 374,2$; theo thử nghiệm 374,2.

Ví dụ 112

1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-

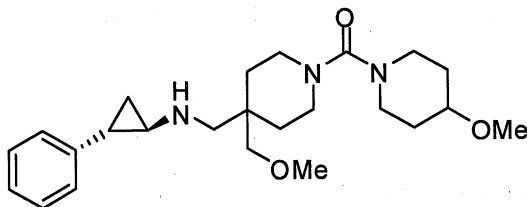
yl]carbonyl}piperidin-4-ol



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 109 với 4-hydroxypiperidin (do Aldrich cung cấp, danh mục sản phẩm số #128775) thay thế cho (3R)-piperidin-3-ol. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{23}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 402,3$; theo thử nghiệm 402,3.

Ví dụ 113

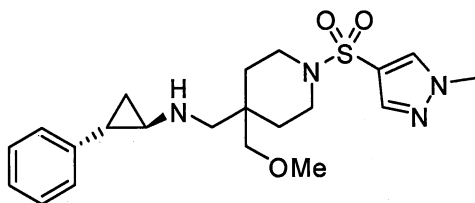
(1R,2S)-N-((4-(methoxymethyl)-1-[(4-metoxypiperidin-1-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)methyl)-2-phenylxyclopropanamin



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 109 với 4-metoxypiperidin (do Acros Organics cung cấp, danh mục sản phẩm số #39339) thay thế cho (3R)-piperidin-3-ol. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{24}H_{38}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 416,3$; theo thử nghiệm 416,3.

Ví dụ 114

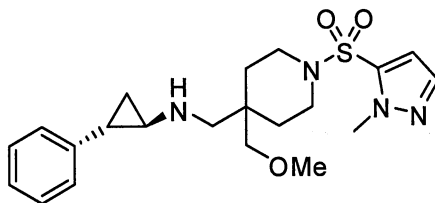
(1R,2S)-N-((4-(methoxymethyl)-1-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl)methyl)-2-phenylxyclopropanamin



1-metyl-1H-pyrazol-4-sulfonyl clorua (do ChemBridge cung cấp, danh mục sản phẩm số #4035233: 18mg, 0,097mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2,2,2-triflo-N-{{[4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl]metyl}}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 35, Bước 6: 30mg, 0,08mmol) và N,N-điisopropyletylamin (30 μ l, 0,2mmol) trong axetonitril (1,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được tôi bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. 2,2,2-triflo-N-((4-(metoxymetyl)-1-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)piperidin-4-yl)metyl)-N-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)axetamit thô được hòa tan trong THF (1ml), sau đó dung dịch nước natri hydroxit 1,0M (1ml, 1mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₁H₃₁N₄O₃S [M+H]⁺: m/z = 419,2; theo thử nghiệm 419,2.

Ví dụ 115

(1R,2S)-N-({4-(metoxymetyl)-1-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}metyl)-2-phenylxyclopropanamin

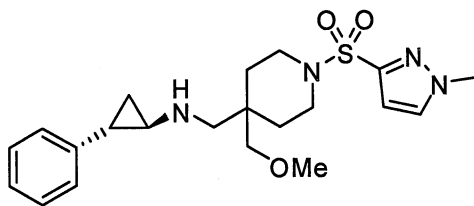


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 114 với 1-metyl-1H-pyrazol-5-sulfonyl clorua (do MayBridge cung cấp, danh mục sản phẩm số #CC62303) thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-sulfonyl clorua. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế

(độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{31}N_4O_3S$ $[M+H]^+$: $m/z = 419,2$; theo thử nghiệm 419,2.

Ví dụ 116

(1R,2S)-N-({4-(metoxymetyl)-1-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}metyl)-2-phenylxyclopropanamin



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 114 với 1-metyl-1H-pyrazol-3-sulfonyl clorua (do MayBridge cung cấp, danh mục sản phẩm số #CC48303) thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-sulfonyl clorua. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH = 2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{31}N_4O_3S$ $[M+H]^+$: $m/z = 419,2$; theo thử nghiệm 419,1.

Ví dụ A: Thử nghiệm sinh hóa với LSD1 histon demetylaza

Thử nghiệm LANCE LSD1/KDM1A demetylaza - 10 μ l chứa enzym LSD-1 1nM (ENZO BML-SE544-0050) trong dung dịch đệm thử nghiệm (50mM Tris, độ pH=7,5, Tween-20 0,01%, NaCl 25mM, DTT 5mM) được ủ sơ bộ trong thời gian 1 giờ ở 25°C với 0,8 μ l hợp chất/DMSO đã được chấm trong các đĩa polystyren loại 384 lỗ đen. Các phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung 10 μ l dung dịch đệm thử nghiệm chứa cơ chất peptit Histon H3 đã được đánh dấu bằng Biotin nồng độ 0,4 μ M: ART-K(Me1)-QTARKSTGGKAPRKQLA-GGK(Biotin) SEQ ID NO:1 (AnaSpec 64355) và ủ trong thời gian 1 giờ ở 25°C. Các phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung 10 μ l dung dịch đệm phát hiện 1X LANCE (PerkinElmer CR97-100) có bổ sung kháng thể kháng H3K4 không cải biến bằng Eu nồng độ 1,5nM (PerkinElmer TRF0404), và LANCE Ultra Streptavidin

225nM (PerkinElmer TRF102) cùng với Tranylcypromine-HCl 0,9mM (Millipore 616431). Sau khi dừng, các đĩa phản ứng được ủ trong thời gian 30 phút và được đọc trên đầu đọc đĩa PheraStar FS (BMG Labtech). Các hợp chất có IC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng 1 μ M được coi là có hoạt tính. Dữ liệu IC_{50} đối với các hợp chất làm ví dụ được nêu trong Bảng 1 (+ để chỉ $IC_{50} \leq 100$ nM; ++ để chỉ $IC_{50} > 100$ nM và ≤ 500 nM).

Bảng 1

Ví dụ số	IC_{50} (nM)
1	++
2	+
3	++
4	++
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM)
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+

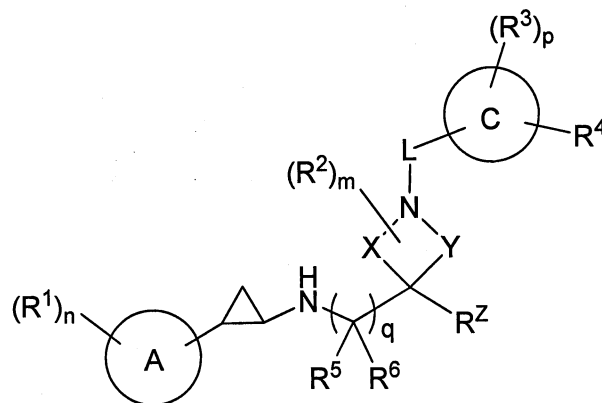
Ví dụ số	IC ₅₀ (nM)
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79	+
80	+
81	+
82	+
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM)
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	+
102	+
103	+
104	+
105	+
106	+
107	+
108	+
109	+
110	+
111	+
112	+
113	+
114	+
115	+
116	+

Nhiều cải biến khác nhau đối với sáng chế, ngoài các cải biến đã được bộc lộ trong bản mô tả này, là dễ thấy đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này từ phần mô tả trên. Các cải biến này đều được dự tính đến trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Từng tài liệu viện dẫn, kể cả tất cả các patent, các đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế, các công bố mà được trích dẫn trong đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này, đều được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức II:



II

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

Y là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

mỗi nhóm R^2 được thế trên nguyên tử cacbon tạo vòng bất kỳ của vòng trong công thức II chứa X và Y trừ nguyên tử cacbon tạo vòng mà R^Z được liên kết vào;

vòng A là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S;

vòng C là C_{3-7} xycloalkyl;

L là C_{1-4} alkylen, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7-$, O, NR^7 , $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})-$, hoặc $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7-$;

mỗi nhóm R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{R}^b$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-,

C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$;

R^Z là halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, hoặc $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, CN, OR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, trong đó C_{1-6} alkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^4 là halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$,

$\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$;

R^5 và R^6 độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, và $-(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})-\text{OR}^{\text{a}4}$;

R^7 là H, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl;

mỗi nhóm R^{a} , R^{b} , R^{c} , R^{d} , $\text{R}^{\text{a}1}$, $\text{R}^{\text{b}1}$, $\text{R}^{\text{c}1}$, $\text{R}^{\text{d}1}$, $\text{R}^{\text{a}2}$, $\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{R}^{\text{c}2}$, $\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{R}^{\text{a}3}$, $\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{R}^{\text{c}3}$, và $\text{R}^{\text{d}3}$ độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl-, (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, halo, CN, $\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{SR}^{\text{a}4}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}4})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}4})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c} và R^{d} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, $\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{SR}^{\text{a}4}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}4})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}4})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, $\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{SR}^{\text{a}4}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$,

$$\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}, \quad \text{C}(\text{=NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}, \quad \text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}, \quad \text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}, \quad \text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}},$$

$$\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}, \text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}, \text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}, \text{v\grave{a}} \text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}};$$

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c1} và R^{d1} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c2} và R^{d2} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh nói trên tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^{c3} và R^{d3} cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần

tử thể độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C₁₋₆ haloalkyl, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

mỗi nhóm R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₄ alkenyl, và C₂₋₄ alkynyl, trong đó C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, và C₂₋₄ alkynyl nói trên, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylamino, di(C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₄ haloalkyl, và C₁₋₄ haloalkoxy;

hoặc R^{c4} và R^{d4} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào tạo nhóm heteroxycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylamino, di(C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₄ haloalkyl, và C₁₋₄ haloalkoxy;

mỗi nhóm R^e, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, và R^{e5} độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, và CN;

mỗi nhóm R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H và C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, và S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

mỗi nhóm R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₄ alkenyl, và C₂₋₄ alkynyl, trong đó C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, và C₂₋₄ alkynyl nói trên, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₄

alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylamino, di(C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₄ haloalkyl, và C₁₋₄ haloalkoxy;

mỗi nhóm R^{e6} độc lập được chọn từ H, C₁₋₄ alkyl, và CN;

m bằng 0, 1, hoặc 2;

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

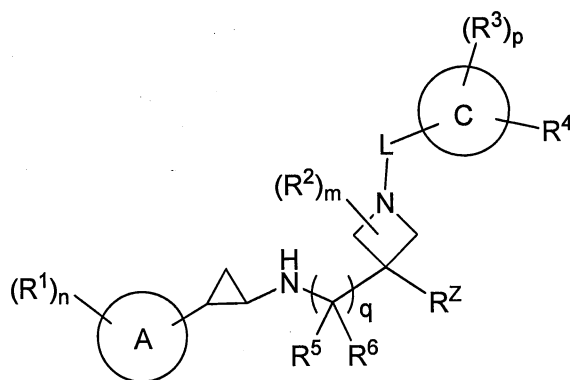
p bằng 0, 1, 2, hoặc 3; và

q bằng 0, 1, hoặc 2;

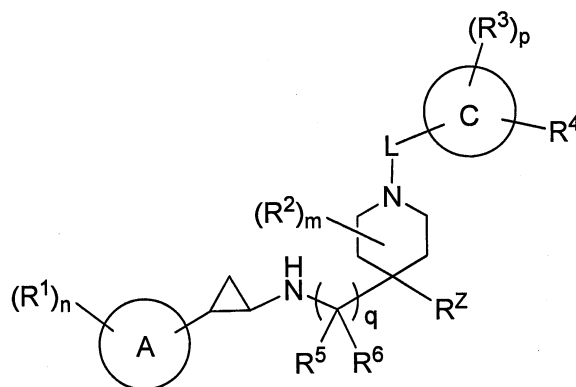
trong đó xycloalkyl đề cập đến gốc hydrocacbon vòng không thơm có số nguyên tử cacbon tạo vòng như được chỉ ra trong thuật ngữ được đề cập trước đó, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều nhóm alkenylen là một phần của cấu trúc vòng; và

heteroxycloalkyl đề cập đến hệ thống vòng dị vòng không thơm, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều nhóm không bão hòa là một phần của cấu trúc vòng, và có ít nhất một cạnh vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy.

2. Hợp chất theo điểm 1, có công thức IIIa hoặc IIIb:



IIIa

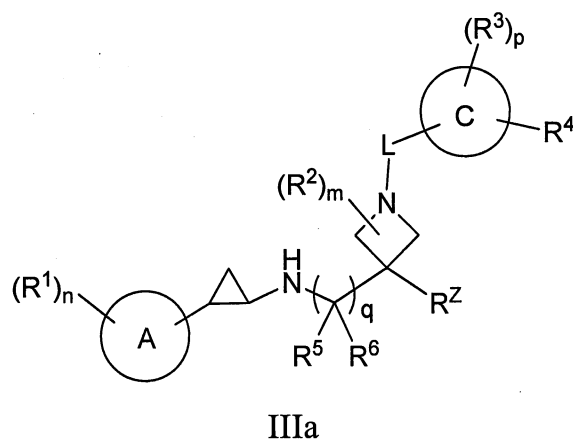


IIIb

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

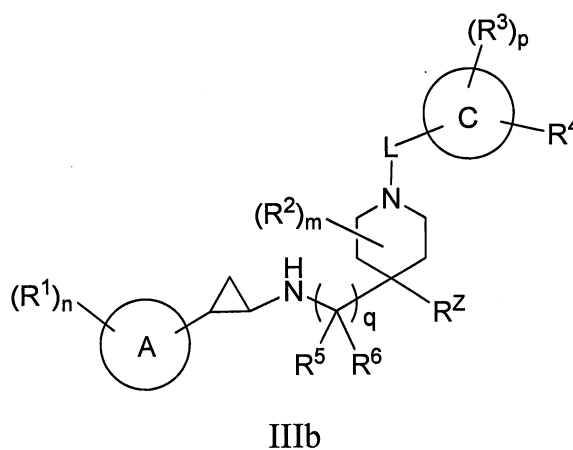
mỗi nhóm R^2 được thể trên nguyên tử cacbon tạo vòng bất kỳ của vòng azetidín được thể hiện trong công thức IIIa hoặc vòng piperidín được thể hiện trong công thức IIIb trừ nguyên tử cacbon tạo vòng mà R^Z được liên kết vào.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, có công thức IIIa:



hoặc muối được dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, có công thức IIIb:



hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó q bằng 0.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó q bằng 1.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng A là phenyl.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng của nó, trong đó n bằng 0.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng của nó, trong đó n bằng 1.
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng của nó, trong đó n bằng 2.
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi nhóm R^1 độc lập được chọn từ halo và $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$.
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi nhóm R^1 độc lập được chọn từ F và metoxy.
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hoặc muối được dụng của nó, trong đó cả hai nhóm R^5 và R^6 đều là H.
14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ H và $C_{1-4} \text{ alkyl}$.
15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là H và R^6 là methyl.
16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L là $-(CH_2)_r-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR^7-$, hoặc $-S(O)_2-$, trong đó r bằng 1, 2, 3, hoặc 4.
17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L là $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, hoặc $-S(O)_2-$.
18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L là $-CH_2-$.
19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L là $-C(=O)-$.

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L là $-S(O)_2-$.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng C là xyclopentyl.

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng C là xyclobutyl.

23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng C là xyclopropyl.

24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là C_{1-6} alkyl, halo, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, CN, OR^{a3} , $NR^{c3}R^{d3}$, hoặc $C(O)OR^{a3}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, và C_{3-10} xycloalkyl nói trên tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là halo, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, CN, OR^{a3} , hoặc $C(O)OR^{a3}$, trong đó C_{6-10} aryl và C_{3-10} xycloalkyl nói trên tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là $C(O)OR^{a3}$.

27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl,

CN, OR^{a2} , và $C(O)OR^{a2}$, trong đó C_{6-10} aryl và C_{3-10} xycloalkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27, hoặc muối được dụng của nó, trong đó p bằng 0.

29. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27, hoặc muối được dụng của nó, trong đó p bằng 1.

30. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^Z là C_{1-4} alkyl.

31. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^Z là C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl- được thế bằng flo hoặc xyanometyl.

32. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^Z là C_{1-4} alkyl được thế bằng metoxy hoặc CN.

33. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^Z là (heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh)- C_{1-4} alkyl- được thế bằng metoxy hoặc F.

34. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^Z là xyanometyl.

35. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^Z là metoxymetyl.

36. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 35, hoặc muối được dụng của nó, trong đó m bằng 0.

37. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 36, hoặc muối được dụng của nó, có cấu hình trans đối với nhóm xyclopropyl được thế hai lần được thể hiện trong công thức II.

38. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ:

axit 1-{[4-(4-flobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic;

axit 1-{[4-(4-flobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutanecarboxylic;

trans-4-{[4-(4-flobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}xyclohexanamin;

1-{[4-(4-flobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}xyclobutanamin;

axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic;

axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutanecarboxylic;

axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopentancarboxylic;

axit 1-{[4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic;

axit 1-{[4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutanecarboxylic;

1-{[4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}xyclopentanamin; và

axit 1-{[4-[4-(xyanometyl)benzyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic;

hoặc muối được dùng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên.

39. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ:

(cis-4-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}xyclohexyl)metanol;

(trans-4-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}xyclohexyl)metanol;

axit 1-{[4-({[(1R,2S)-2-(2-flophenyl)xyclopropyl]amino}metyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic;

axit 1-{[4-({[(1R,2S)-2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl]amino}metyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic;

axit 1-{[4-({[(1R,2S)-2-(4-flophenyl)xyclopropyl]amino}metyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic;

axit 1-{[4-(3-xyanobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic;

axit 1-{[4-(3-xyanobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanancarboxylic;

axit 1-{[4-(4-xvano-2-flobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanancarboxylic;

axit 1-{[4-(4-xyanobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanancarboxylic;

axit 1-{[4-(4-metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic;

axit 1-{[4-(4-metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanancarboxylic;

axit 1-{[4-(etoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic;

axit 1-{[4-(etoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanancarboxylic;

1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]carbonyl}xyclopropanacarbonitril;

axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[2-(2-metoxymetyl)xyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic;

axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[2-(4-metoxymetyl)xyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic;

axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-(1-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}etyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic;

axit 1-{[4-[(6-[(methylamino)carbonyl]pyridin-2-yl)oxy)methyl]-4-([(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl}xyclopropanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(6-[(methylamino)carbonyl]pyridin-3-yl)oxy)methyl]-4-([(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl}xyclopropanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(2-cyanophenoxy)methyl]-4-([(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl}xyclobutanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(2-cyanophenoxy)methyl]-4-([(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl}xyclopropanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(2-fluorophenoxy)methyl]-4-([(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl}xyclobutanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(2-fluorophenoxy)methyl]-4-([(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl}xyclopropanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(3-cyanophenoxy)methyl]-4-([(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl}xyclobutanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(3-cyanophenoxy)methyl]-4-([(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl}xyclopropanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(3-fluorophenoxy)methyl]-4-([(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl}xyclobutanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(3-fluorophenoxy)methyl]-4-([(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl}xyclopropanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(4-cyano-2-fluorophenoxy)methyl]-4-([(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl}xyclobutanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(4-cyano-2-fluorophenoxy)methyl]-4-([(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl}xyclopropanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(4-cyanophenoxy)methyl]-4-([(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl}xyclobutanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(4-cyanophenoxy)methyl]-4-([(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl}xyclopropanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(5-fluoropyridin-2-yl)methyl]-4-([(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl}xyclobutanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(5-flopyridin-2-yl)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino} metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(6-metoxypyridin-3-yl)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino} metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(benzyloxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino} metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(benzyloxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino} metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(xyclobutylmetoxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino} metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(xyclobutylmetoxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino} metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(xyclohexyloxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino} metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutanecarboxylic;

axit 1-{[4-[(xyclohexyloxy)metyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino} metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic;

axit 1-{[4-[4-(xyanometyl)benzyl]-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino} metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutanecarboxylic;

axit 1-{[4-{{[(3-flopyridin-2-yl)oxy]metyl}-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl] amino} metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic;

axit 1-{[4-{{[(5-flopyridin-2-yl)oxy]metyl}-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl] amino} metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic;

axit 1-{[4-{{[(5-flopyrimidin-2-yl)oxy]metyl}-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl] amino} metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanecarboxylic; và

axit trans-4-{[4-(3-xyanobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino} metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclohexanecarboxylic;

hoặc muối được dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên.

40. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino} metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopentanecarboxylic, hoặc muối được dụng của nó.

41. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopentancarboxylic.
42. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic, hoặc muối được dụng của nó.
43. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic.
44. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-{[4-({[(1R,2S)-2-(4-flophenyl)xyclopropyl]amino}metyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic, hoặc muối được dụng của nó.
45. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-{[4-({[(1R,2S)-2-(4-flophenyl)xyclopropyl]amino}metyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic.
46. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-{[4-(etoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic, hoặc muối được dụng của nó.
47. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-{[4-(etoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic.
48. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanicarboxylic hoặc muối được dụng của nó.
49. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclopropanicarboxylic.
50. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 40, 42, 44, 46, và 48, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất mang được dụng.

51. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 41, 43, 45, 47, và 49 và ít nhất một tá dược hoặc chất mang dược dụng.

52. Dược phẩm theo điểm 50 hoặc 51, trong đó dược phẩm này còn bao gồm tác nhân điều trị bệnh khác.

53. Phương pháp ức chế LSD1 bao gồm bước cho hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 40, 42, 44, 46, và 48, hoặc muối dược dụng của nó, *in vitro*, tiếp xúc với LSD1.

54. Phương pháp ức chế LSD1, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 41, 43, 45, 47, và 49, *in vitro*, tiếp xúc với LSD1.

55. Phương pháp ức chế LSD1, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho dược phẩm theo điểm 50 hoặc 51, *in vitro*, tiếp xúc với LSD1.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Incyte Corporation

<120> HỢP CHẤT XYCLOPROPYLAMIN DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ ĐEMETYLaza-1 ĐẶC HIỆU ĐỐI VỚI LYSIN (LSD1) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

<130> 20443-0327W01

<150> 61/939,488

<151> 13-02-2014

<150> 62/061,283

<151> 08-10-2014

<160> 1

<170> FastSEQ cho Windows phiên bản 4.0

<210> 1

<211> 20

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> peptit tổng hợp

<400> 1

Gln	Thr	Ala	Arg	Lys	Ser	Thr	Gly	Gly	Lys	Ala	Pro	Arg	Lys	Gln	Leu
1				5					10					15	

Ala	Gly	Gly	Lys
			20