



(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)



1-0030723

(51)⁷ C07D 401/14; C07D 211/98; C07D 401/04; C07D 417/14; C07D 405/12; C07D 405/14; C07D 413/06; A61K 31/445 (13) B

(21) 1-2016-03088

(22) 12/02/2015

(86) PCT/US2015/015635 12/02/2015

(87) WO 2015/123424 20/08/2015

(30) 61/939,458 13/02/2014 US; 62/061,258 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) ZHANG, Fenglei (CN); COURTER, Joel R. (US); WU, Liangxing (CN); HE, Chunhong (CN); KONKOL, Leah C. (US); QIAN, Ding-Quan (CN); SHEN, Bo (CN); YAO, Wenqing (US).

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

(54) HỢP CHẤT XYCLOPROPYLAMIN DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ ĐEMETYLaza-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 hữu dụng để điều trị các bệnh như bệnh ung thư 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 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 các 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 các 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 các 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 monoamin oxidaza phụ thuộc vào các flavin adenin dinucleotit (FAD) (tức là MAO-A và MAO-B) (Forneris, F., và các 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 các 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 các 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 làm cho LSD1/2 khác biệt với các họ histon demetylaza khác (tức là họ chứa miền Jumonji) mà có thể khử metyl 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 lần lượt được liên hợp với sự hoạt hóa và sự kìm hãm quá trình phiên mã. Là một phần của các phức đồng kìm hãm (ví dụ, CoREST), LSD1 đã có thông báo để 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 các đồng tác giả, *LSD1 demethylates repressive histone marks to promote androgen-receptor-dependent transcription*. Nature, 2005. 437(7057): trang 436-9; Kahl, P., và các 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 các quá trình biểu hiện gen thay thế theo cách phụ thuộc vào bối cảnh. Ngoài các protein histon, LSD1 có thể khử metyl đối với các protein không là histon. Chúng bao gồm p53 (Huang, J., và các 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 các 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 các 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 các 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 các 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 các 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 các đồng tác giả, *Functional interplay between histone demethylase và deacetylase enzymes*. Mol Cell Biol, 2006. 26(17): trang 6395-402; You, A., và các 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 các 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 các đồng tác giả, *Inhibition of LSD1 sensitizes glioblastoma cells to histone deacetylase inhibitors*. Neuro Oncol, 2011. 13(8): trang 894-903; Han, H., và các 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).

LSD1 đã có thông báo có góp phần vào nhiều loại quy trình sinh học, bao gồm 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 các 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 các 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 các 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 ở mức độ cao hơn, như phương pháp hóa trị hoặc phép điều trị bằng tia X, 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 các 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 các 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). Các bệnh bạch cầu thể tủy cấp tính (AML) là các 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 bao gồm các mảng biểu hiện gen và hiện tượng kết lắng miễn dịch bằng chromatin bằng cách 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 các 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 các 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 các bệnh ung thư có các tính chất của tế bào gốc, như các AML.

Sự biểu hiện quá mức 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 bao gồm 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, 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, 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 các 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 các 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 các 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 các 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 các đồng tác giả, *KDM1 is a novel therapeutic target for the treatment of gliomas*. Oncotarget, 2013. 4(1): trang 18-28; Ding, J., và các 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 các 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 các 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 các đồng tác giả, *The emerging role of histone lysine demethylases in prostate cancer*. Mol Cancer, 2012. 11: trang 52; Suikki, H.E., và các 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 các 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 các 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 các 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 (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 đối với 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 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 thuộc các loại virus herpes khác nhau bao gồm virus herpes đơn hình (HSV), virus gây bệnh thủy đậu (VZV), và β -virus herpes cytomegalovirus ở người (Liang, Y., và các 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 các 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 các 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 các 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 lý học β -globino, bao gồm bệnh thiếu máu vùng biển thể β và bệnh hồng huyết cầu hình lưỡi liềm mà sản xuất β -globin thông thường, là thành phần của hemoglobin ở người trưởng thành, bị suy giảm

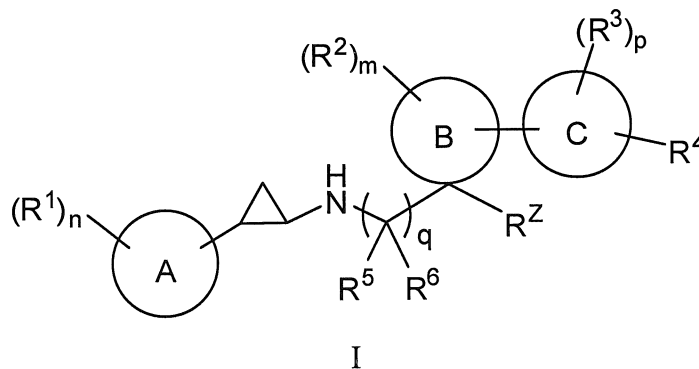
(Sankaran, V.G. và S.H. Orkin, *Switch from fetal to adult hemoglobin*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013. 3(1): trang a011643; Bauer, D.E., S.C. Kamran, và S.H. Orkin, *Reawakening fetal hemoglobin: prospects for new therapies for the beta-globin disorders*. Blood, 2012. 120(15): trang 2945-53). Hơn 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 hiệu sinh trên protein histon và protein không là histon. Dữ liệu tích lũy đã xác nhận rằng việc làm suy yếu về mặt di truyền hoặc can thiệp về mặt dược lý của LSD1 làm bình thường hóa các mức độ biểu hiện gen đã bị thay đổi, nhờ đó gây ra chương trình biệt hóa thành các loại tế bào thành thực, làm giảm tăng sinh tế bào, và thúc đẩy 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 của sáng chế, hợp chất có công thức I:



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

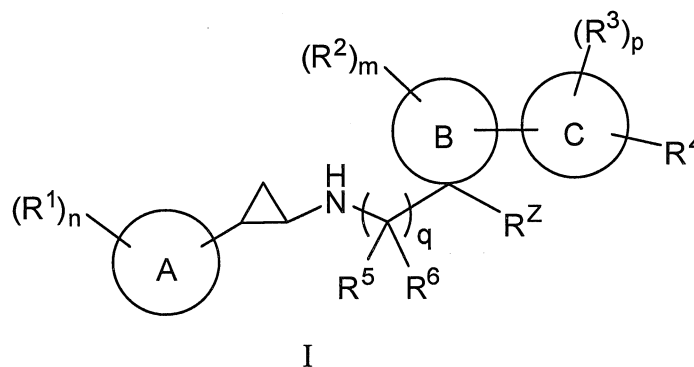
Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I và ít nhất một chất mang dược dụng.

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 lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất có công thức I.

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:

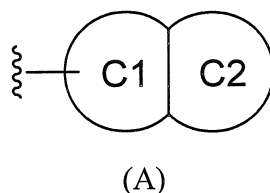


hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

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) C₃₋₇ xycloalkyl đơn vòng, (2) heteroxycloalkyl đơn vòng 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, hoặc (3) gốc hai vòng ngưng tụ có công thức (A):



trong đó:

vòng C1 là C₅₋₆ xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl 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;

vòng C2 là (1) phenyl, (2) C₅₋₆ xycloalkyl, (3) heteroaryl 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, hoặc (4) heteroxycloalkyl 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;

trong đó gốc hai vòng ngưng tụ có công thức (A) được liên kết với vòng B thông qua vòng C1, và trong đó phần tử thế R³ và R⁴ của vòng C được thế trên một trong số hoặc cả hai vòng C1 và C2;

trong đó vòng C 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^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 , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$, trong đó mỗi nhóm 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- nêu 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 $S(O)_2NR^cR^d$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, CN, OR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, 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^{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 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

trong đó mỗi nhóm R^2 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} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2-$

NR^{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- nêu trên 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};

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} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, hoặc $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 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- nêu 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} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 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 xyanoalkyl, C₁₋₄ haloalkyl, và -(C₁₋₄ alkyl)-OR^{a5};

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^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, 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- nêu trên 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^{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}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

mỗi nhóm R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} 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- nêu trên 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^{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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

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^{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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, 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 nêu trên 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^{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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, 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 nêu 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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, 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 nêu 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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

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 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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, trong đó C_{1-6}

alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh nêu trên 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^{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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

mỗi nhóm R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1} 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^{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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

mỗi nhóm R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, và R^{d5} 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 nêu trên, 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, di(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;

m bằng 0, 1, hoặc 2;

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

p bằng 0, 1, 2, 3; và

q bằng 0, 1, hoặc 2.

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 azetidín hoặc piperidín.

Theo một số phương án, vòng B là azetidín.

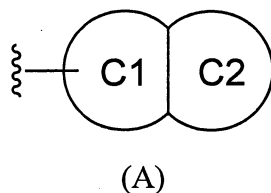
Theo một số phương án, vòng B là piperidín.

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) C₃₋₇ xycloalkyl đơn vòng, (2) heteroxycloalkyl đơn vòng 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, hoặc (3) gốc hai vòng ngưng tụ có công thức (A):

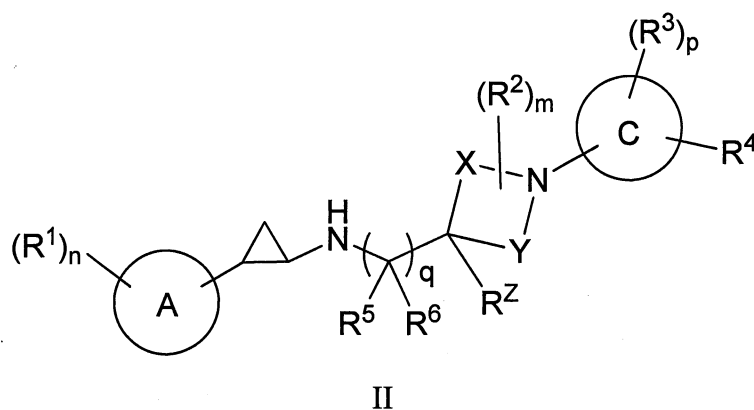


trong đó:

vòng C1 là C₅₋₆ xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl 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;

vòng C2 là (1) phenyl, (2) C₅₋₆ xycloalkyl, (3) heteroaryl 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, hoặc (4) heteroxycloalkyl 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.

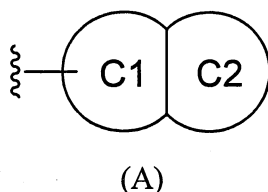
Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất có công thức II:



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) C₃₋₇ xycloalkyl đơn vòng, (2) heteroxycloalkyl đơn vòng 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, hoặc (3) gốc hai vòng ngưng tụ có công thức (A):



trong đó:

vòng C1 là C₅₋₆ xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl 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;

vòng C2 là (1) phenyl, (2) C₅₋₆ xycloalkyl, (3) heteroaryl 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, hoặc (4) heteroxycloalkyl 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;

trong đó gốc hai vòng ngưng tụ có công thức A được liên kết với vòng B thông qua vòng C1, và trong đó phần tử thế R³ và R⁴ của vòng C được thế trên một trong số hoặc cả hai vòng C1 và C2;

X là -CH₂- hoặc -CH₂-CH₂-;

Y là -CH₂- hoặc -CH₂-CH₂-;

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

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, CN, OR^{a1} , C(O)R^{b1} , $\text{C(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, C(O)OR^{a1} , $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, S(O)R^{b1} , $\text{S(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b1}$, và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, 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^{a1} , SR^{a1} , C(O)R^{b1} , $\text{C(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, C(O)OR^{a1} , OC(O)R^{b1} , $\text{OC(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C(=NR}^{e1}\text{)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C(=NR}^{e1}\text{)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C(O)R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C(O)OR}^{a1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S(O)R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S(O)}_2\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, S(O)R^{b1} , $\text{S(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b1}$, và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$;

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

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} , $\text{C(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, C(O)OR^{a3} , OC(O)R^{b3} , $\text{OC(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(O)R}^{b3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(O)OR}^{a3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(O)N-}$

$R^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 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- nêu 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} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 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} xyanoalkyl, C_{1-4} haloalkyl, và $-(C_{1-4} \text{ alkyl})-OR^{a5}$;

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^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, 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- nêu 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^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

mỗi nhóm R^a , R^b , R^c , R^d , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , và R^{d4} 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, 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- nêu trên 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 xycanoalkyl, 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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

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^{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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, 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 nêu trên 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^{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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

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 C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C₁₋₆ haloalkyl, 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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, 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 nêu trên 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^{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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, 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 nêu 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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

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 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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, 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 nêu 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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

mỗi nhóm R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} 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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

mỗi nhóm R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , và R^{d5} 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 nêu trên, 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, di(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;

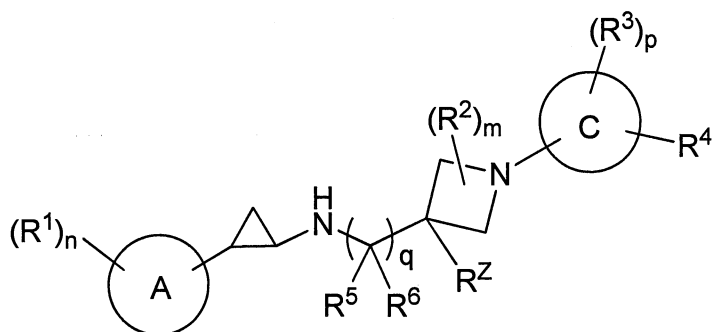
m bằng 0, 1, hoặc 2;

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

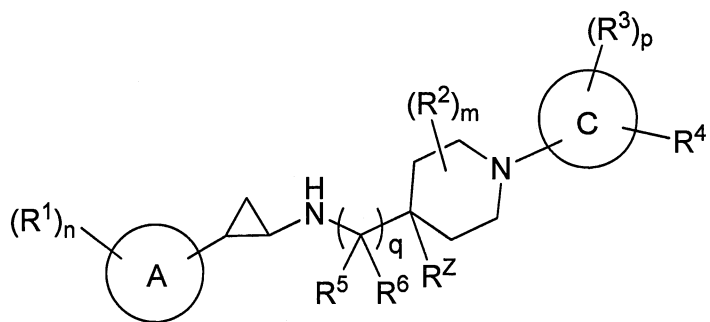
p bằng 0, 1, 2, 3; và

q bằng 0 hoặc 1.

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



IIIa

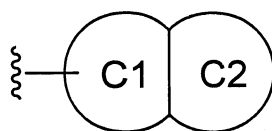


IIIb

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) C₃₋₇ xycloalkyl đơn vòng, (2) heteroxycloalkyl đơn vòng 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, hoặc (3) gốc hai vòng ngưng tụ có công thức (A):



(A)

trong đó:

vòng C1 là C₅₋₆ xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl 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;

vòng C2 là (1) phenyl, (2) C₅₋₆ xycloalkyl, (3) heteroaryl 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, hoặc (4) heteroxycloalkyl 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;

trong đó gốc hai vòng ngưng tụ có công thức A được liên kết với vòng B thông qua vòng C1, và trong đó các phần tử thế R³ và R⁴ của vòng C được thế trên một trong số hoặc cả hai vòng C1 và C2;

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- nêu trên 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;

mỗi nhóm R² độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, CN, OR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, và S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, 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^{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},

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 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

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} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, 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- nêu 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^{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- nêu 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 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^5 và R^6 độc lập được chọn từ H, halo, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, C_{1-4} haloalkyl, và $-(C_{1-4} \text{ alkyl})-OR^{a5}$;

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^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, 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- nêu 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^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

mỗi nhóm R^a , R^b , R^c , R^d , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , và R^{d4} 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- nêu 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, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, 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 nêu 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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, 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 nêu 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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, trong đó C_{1-6}

alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh nêu trên 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^{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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

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 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^{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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, 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 nêu trên 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^{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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

mỗi nhóm R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1} 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^{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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

mỗi nhóm R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, và R^{d5} 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 nêu trên, 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; 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;

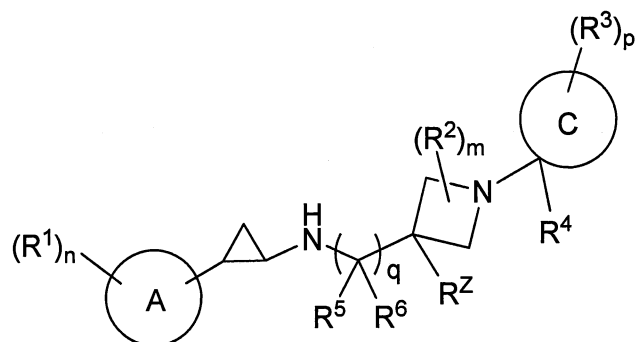
m bằng 0, 1, hoặc 2;

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

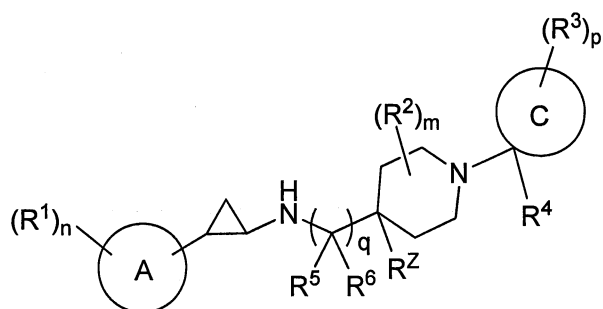
p bằng 0, 1, 2, 3; và

q bằng 0, 1, hoặc 2.

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

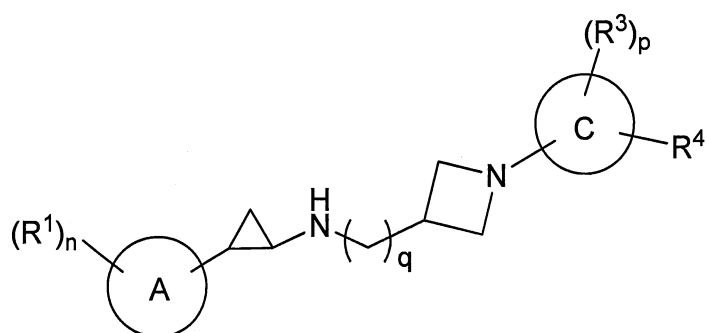


IVa

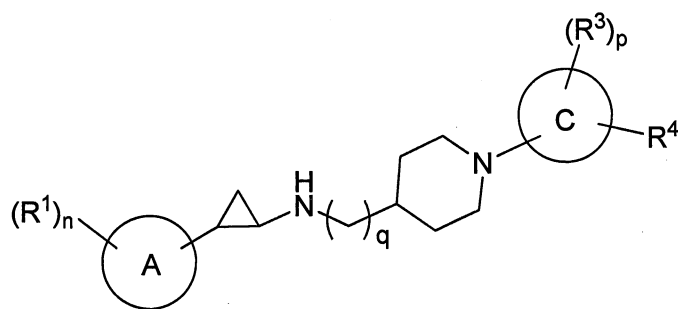


IVb.

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



Va

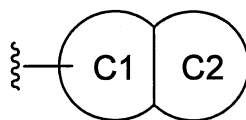


Vb

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) C₃₋₇ xycloalkyl đơn vòng, (2) heteroxycloalkyl đơn vòng 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, hoặc (3) gốc hai vòng ngưng tụ có công thức (A):



(A)

trong đó:

vòng C1 là C₅₋₆ xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl 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;

vòng C2 là (1) phenyl, (2) C₅₋₆ xycloalkyl, (3) heteroaryl 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, hoặc (4) heteroxycloalkyl 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;

trong đó gốc hai vòng ngưng tụ có công thức A được liên kết với vòng B thông qua vòng C1, và trong đó phần tử thế R³ và R⁴ của vòng C được thế trên một trong số hoặc cả hai vòng C1 và C2;

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,

$\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, 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- nêu 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 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(=\text{NR}^c)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^c)\text{NR}^c\text{R}^d$, 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 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$;

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

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} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b3}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a3}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b3}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e3})\text{R}^{b3}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e3})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C}(=\text{NR}^{e3})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b3}$, $\text{NR}^{c3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b3}$, $\text{NR}^{c3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b3}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b3}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, 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)-C₁₋₄ alkyl-, và (heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh)-C₁₋₄ alkyl- nêu trên tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xynoalkyl, 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)₂-NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, và S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

mỗi nhóm R^a, R^b, R^c, R^d, 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- nêu trên tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xycanoalkyl, 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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

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 thể 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^{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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, 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 nêu trên tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ xynoalkyl, 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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{c5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{c5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, 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 nêu 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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{c5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{c5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{c5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{c5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, 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 nêu 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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{c5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{c5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

mỗi nhóm R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , và R^{d5} 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 nêu trên, 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, di(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy; và

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

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

p bằng 0, 1, 2, 3; và

q bằng 0, 1, hoặc 2.

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, R^1 là halo.

Theo một số phương án, R^1 là F.

Theo một số phương án, cả hai nhóm R^5 và R^6 đều là H.

Theo một số phương án, vòng C là C_{3-7} xycloalkyl đơn vòng.

Theo một số phương án, vòng C là heteroxycloalkyl đơn vòng 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 xyclopropyl, xyclobutyl, xyclohexyl, azetidiny, hoặc piperidiny.

Theo một số phương án, vòng C là xyclopropyl, xyclohexyl, azetidiny, hoặc piperidiny.

Theo một số phương án, R^4 là C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, hoặc $S(O)_2R^{b3}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh nêu 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} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

Theo một số phương án, R^4 là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng CN, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, OR^{a3} , hoặc $C(O)OR^{a3}$.

Theo một số phương án, R^4 là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng CN, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, hoặc $C(O)OR^{a3}$.

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

Theo một số phương án, R^4 là metyl.

Theo một số phương án, R^4 là phenyl.

Theo một số phương án, R^4 là CN.

Theo một số phương án, R^4 là $-\text{CH}_2\text{-CN}$, $-\text{CH}_2\text{-C(=O)OH}$, $-\text{CH}_2\text{-C(=O)NH(CH}_3\text{)}$, $-\text{C-H}_2\text{-C(=O)N(CH}_3\text{)}_2$, hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

Theo một số phương án, R^4 là $-\text{CH}_2\text{-CN}$, $-\text{CH}_2\text{-C(=O)OH}$, $-\text{CH}_2\text{-C(=O)NH(CH}_3\text{)}$, hoặc $-\text{CH}_2\text{-C(=O)N(CH}_3\text{)}_2$.

Theo một số phương án, R^4 là $-\text{CH}_2\text{-CN}$.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C(O)R^{b2} , $\text{C(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, C(O)OR^{a2} , $\text{S(O)}_2\text{R}^{b2}$, và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh nêu 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} , $\text{C(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, C(O)OR^{a2} , OC(O)R^{b2} , $\text{OC(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{C(=NR}^{e2}\text{)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(=NR}^{e2}\text{)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)OR}^{a2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S(O)R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S(O)}_2\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, S(O)R^{b2} , $\text{S(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b2}$, và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, C(O)R^{b2} , $\text{C(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, C(O)OR^{a2} , $\text{S(O)}_2\text{R}^{b2}$, và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh nêu 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} , $\text{C(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, C(O)OR^{a2} , OC(O)R^{b2} , $\text{OC(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{C(=NR}^{e2}\text{)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(=NR}^{e2}\text{)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)OR}^{a2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S(O)R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S(O)}_2\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, S(O)R^{b2} , $\text{S(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b2}$, và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, C(O)R^{b2} , $\text{C(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, C(O)OR^{a2} , và $\text{S(O)}_2\text{R}^{b2}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh nêu 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} , $\text{C(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, C(O)OR^{a2} , OC(O)R^{b2} , $\text{OC(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{C(=NR}^{e2}\text{)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(=NR}^{e2}\text{)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)OR}^{a2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S(O)R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S(O)}_2\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, S(O)R^{b2} , $\text{S(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b2}$, và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$.

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

$C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, CF_3 , CN, OH, $C(O)OH$, $C(O)^oCH_3$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NH(i-Pr)$, $CONH(CH(CH_3)(CF_3))$, phenyl, xyclopropyl, pyrimidinyl, và thiazolyl.

Theo một số phương án, R^Z là H, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl-, trong đó C_{1-4} alkyl và C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl- nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bằng halo hoặc OR^{a4} .

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

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

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

Theo một số phương án, R^Z là H, metyl, metoxymetyl, hoặc 4-florophenylmetyl.

Theo một số phương án, R^Z là H.

Theo một số phương án, p bằng 0.

Theo một số phương án, p bằng 1.

Theo một số phương án, p bằng 2.

Theo một số phương án, 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, IIIb, IVa, IVb, Va, và Vb).

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- nêu 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} xycanoalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{c5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{c5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , và R^{d2} 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, 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- nêu trên 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 xycanoalkyl, 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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5}.

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, 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- nêu trên 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 xycanoalkyl, 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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} 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- nêu trên 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 xycanoalkyl, 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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5},

$\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{C}(\text{=NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$.

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- nêu trên 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^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , và R^{d2} 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- nêu trên 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^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , và R^{d3} 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- nêu trên 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^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , và R^{d4} 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, 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- nêu trên 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, di(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^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, và R^{d2} 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.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} 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 thể hiện, trừ khi có quy định cụ thể khác, liên kết có thể liên kết với nguyên tử tạo vòng bất kỳ của gốc vòng. Ví dụ, trong đó vòng A trong công thức I là nhóm naphthyl, phần tử thế R¹, nếu có, có thể được thế trên vòng bất kỳ trong số hai vòng tạo ra nhóm naphthyl này.

Theo các phương án thực hiện sáng chế, nếu vòng C là gốc hai vòng ngưng tụ có công thức (A), thì thuật ngữ "trong đó gốc hai vòng ngưng tụ có công thức (A) được liên kết với vòng B thông qua vòng C1, và trong đó các phần tử thế R³ và R⁴ của vòng C được thế trên một trong số hoặc cả hai vòng C1 và C2" nhằm để biểu thị rằng (1) vòng B có công thức I được liên kết với vòng C1 và không liên kết với vòng C2, (2) R⁴ được thế trên vòng C1 hoặc vòng C2, và (3) R³ bất kỳ mà có mặt được thế trên vòng C1 hoặc vòng C2. Liên kết trôi nổi trên vòng C1 trong công thức (A) nhằm để cho thấy rằng vòng C1 (không phải vòng C2) liên kết với vòng B.

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 giới hạn bởi hóa trị. Trong toàn bộ các định nghĩa, thuật ngữ " C_{i-j} " biểu thị khoảng mà bao gồm cả 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, trong đó số lượng nguyên tử tạo vòng là z . Ví dụ, piperidinyl là ví dụ về vòng heteroxycloalkyl 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-naphthalen 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 trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm hydrocacbon no mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có số lượng nguyên tử cacbon nằm trong khoảng từ i đến j . 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} alkoxy" được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác để chỉ nhóm có công thức $-O$ -alkyl, trong đó nhóm alkyl này có số lượng nguyên tử cacbon nằm trong khoảng từ i đến j . 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 trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác để chỉ nhóm hydrocacbon chưa no có một hoặc nhiều nối đôi cacbon-cacbon và có số lượng nguyên tử cacbon nằm trong khoảng từ i đến j . Theo một số phương án, gốc alkenyl này chứa 2 đến 6 hoặc 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 trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác để chỉ nhóm hydrocacbon chưa no có một hoặc nhiều nối ba cacbon-cacbon và có số lượng nguyên tử cacbon nằm trong khoảng từ i đến j . 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, nhóm alkynyl này chứa 2 đến 6 hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “C_{i-j} alkylamino” được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác để chỉ nhóm có công thức -NH(alkyl), trong đó nhóm alkyl này có số lượng nguyên tử cacbon nằm trong khoảng từ i đến j. Theo một số phương án, nhóm alkyl này 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 “đi-C_{i-j}-alkylamino” được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác để chỉ nhóm có công thức -N(alkyl)₂, trong đó mỗi nhóm alkyl trong số hai nhóm alkyl này độc lập có số lượng nguyên tử cacbon nằm trong khoảng từ i đến j. 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(C₁₋₄ alkyl)₂, ví dụ, đimetylamin hoặc dietylamin.

Thuật ngữ “C_{i-j} alkylthio” được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác để chỉ nhóm có công thức -S-alkyl, trong đó nhóm alkyl này có số lượng nguyên tử cacbon nằm trong khoảng từ i đến j. Theo một số phương án, nhóm alkyl này có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkylthio này là C₁₋₄ alkylthio, ví dụ, metylthio hoặc etylthio.

Thuật ngữ “amino” được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác để chỉ nhóm có công thức -NH₂.

Thuật ngữ “aryl” được dùng trong bản mô tả này một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác để chỉ hydrocacbon thơm đơn vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ) như, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, antraxenyl, phenanthrenyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, aryl là C₆₋₁₀ aryl. Theo một số phương án, nhóm aryl là vòng naphtalen hoặc vòng phenyl. Theo một số phương án, nhóm aryl này 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 trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm CN.

Thuật ngữ “C_{i-j} xycloalkyl” được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ gốc hydrocacbon vòng không thơm có số lượng nguyên tử cacbon tạo vòng nằm trong khoảng từ i đến j, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều nhóm alkenylen làm một phần của cấu trúc vòng. Các nhóm xycloalkyl có thể chứa 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, norpinyl, 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 trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức $-O$ -haloalkyl có số lượng nguyên tử cacbon nằm trong khoảng từ i đến j . 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 này có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm haloalkoxy này là C_{1-4} haloalkoxy.

Thuật ngữ "halo" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nguyên tử halogen được chọn từ F, Cl, I hoặc Br. Theo một số phương án, "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 trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm alkyl có từ một nguyên tử halogen đến $2s+1$ nguyên tử halogen mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, trong đó " s " là số lượng nguyên tử cacbon ở nhóm alkyl, trong đó nhóm alkyl có số lượng nguyên tử cacbon nằm trong khoảng từ i đến j . Theo một số phương án, nhóm haloalkyl chỉ được flo hóa. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl này là flometyl, điflometyl, hoặc triflometyl. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl này là triflometyl. Theo một số phương án, nhóm alkyl này có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "heteroaryl" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, 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 trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ hệ vòng dị vòng không thơm, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều phần không no làm một phần của cấu trúc vòng, và có ít nhất một nguyên tử trên vòng là nguyên tử khác loại 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 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), bao gồm các hệ spiro. Định nghĩa về heteroxycloalkyl còn bao gồm cả 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 nhóm 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 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, 5 cạnh, hoặc 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, 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, liên kết đôi C=N, và 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. Ở 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). Ở các hợp chất có ba tâm không đối xứng, hóa học lập thể

của mỗi tâm không đối xứng trong số ba tâm không đối xứng này 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 triệt quang gồm các hợp chất có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết 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 mà 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 -methylbenzylamin (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 nhóm 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). Thành phần của dung môi rửa giải thích hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các dạng hỗn biến. Các dạng hỗn biến tạo ra nhờ hoán đổi một liên kết đơn với liên kết đôi liên kề cùng với việc đồng thời di trú proton. Các dạng hỗn biến bao gồm các chất hỗn biến dị biến proton mà là các trạng thái proton hóa đồng phân có cùng công thức tổng quát và tổng điện tích. Các chất hỗn biến dị biến proton làm ví dụ bao gồm cặp keton - enol, cặp amit - axit imidic, cặp lactam - lactim, cặp amit - axit imidic, cặp enamín - imin, và các dạng vòng mà trong đó một proton có thể chiếm hai hoặc nhiều vị trí của hệ nhân 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 hỗn biến có thể cân bằng nhau hoặc được chốt về mặt không gian thành một dạng bằng cách thể 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 mà 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 là một dạng đồng biến cụ thể được dự định 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, thì 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, hầu như được phân tách. Thuật ngữ "hầu như được phân tách" có nghĩa là hợp chất này ít nhất một phần hoặc hầu như được tách ra khỏi môi trường nơi nó được tạo ra hoặc được phát hiện. Tách một phần có thể bao gồm, ví dụ, chế phẩm giàu hợp chất theo sáng chế. Hầu như được phân tách có thể bao gồm các chế phẩm chứa các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối của chúng, với lượng 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. 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 đối với việc 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" như 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, là 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

nhóm tương tự. Các muối được dụng của sáng chế bao gồm các muối không độc thông thường của hợp chất gốc được tạo ra, ví dụ, từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Các muối được dụng của sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc 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 các dạng axit hoặc các dạng bazơ của các hợp chất này phản ứng 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*, xuất bản lần thứ 17, (Mack Publishing Company, Easton, 1985), trang 1418, Berge và các đồng tác giả, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66(1), 1-19, và trong tài liệu: Stahl và các 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. (dung dịch nước); atm. (atmosphé); Boc (*t*-butoxycarbonyl); BOP ((benzotriazol-1-yloxy)tris(đimethylamino)phosphoni hexaflophosphat); br (vạch rộng); Cbz (carboxybenzyl); calc. (theo tính toán); d (vạch đôi); dd (hai vạch đôi); DBU (1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en); DCM (điclometan); DIAD (*N,N'*-điisopropyl azidodicarboxylat); DIEA (*N,N*-điisopropyletylamin); DIPEA (*N,N*-điisopropyletylamin); DMF (*N,N*-đimethylformamit); EA (etyl axetat); Et (etyl); EtOAc (etyl axetat); g (gam); h (giờ); HATU (*N,N,N',N'*-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat); HCl (axit clohydric); HPLC (sắc ký lỏng hiệu suất cao); Hz (hertz); J (hằng số liên hợp); LCMS (sắc ký lỏng – đo phổ khối); m (đa vạch); M (mol); *m*CPBA (axit 3-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-butylđimethylsilyl); tert (bậc ba); tt (ba vạch ba); TFA (axit trifloaxetic); THF (tetrahydrofuran); µg (microgam); µl (microlit); µM (micromol); wt % (phần trăm trọng lượng).

Quy trình 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 bất kỳ trong số nhiều quy trình tổng hợp khả thi.

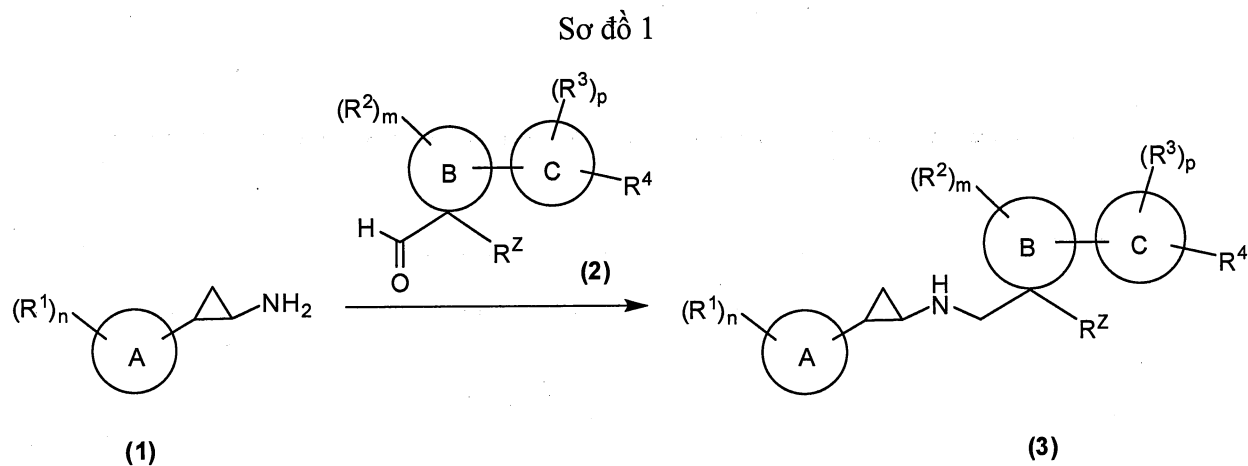
Các phản ứng điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện trong các dung môi thích hợp mà có thể dễ dàng được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các dung môi thích hợp có thể hầu như không có hoạt tính phản ứng với các nguyên liệu ban đầu (các chất phản 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 hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Việc điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm việc bảo vệ và việc khử bảo vệ đối với các nhóm hóa học khác nhau. Nhu cầu về việc bảo vệ và việc khử bảo vệ, và chọn nhóm bảo vệ thích hợp, có thể dễ dàng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hóa học về các nhóm bảo vệ có thể được tìm thấy, ví dụ, trong tài liệu: P. G. M. Wuts và T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, xuất bản lần thứ 4, Wiley & Sons, Inc., New York (2006), được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn. Các nhóm bảo vệ trong các sơ đồ tổng hợp thường được 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 đo quang phổ (ví dụ, tia 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 hiểu biết 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. Comb. Chem.* 2004, 6(6), 874-883, mà được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn) và sắc ký trên silic dioxit pha thường.

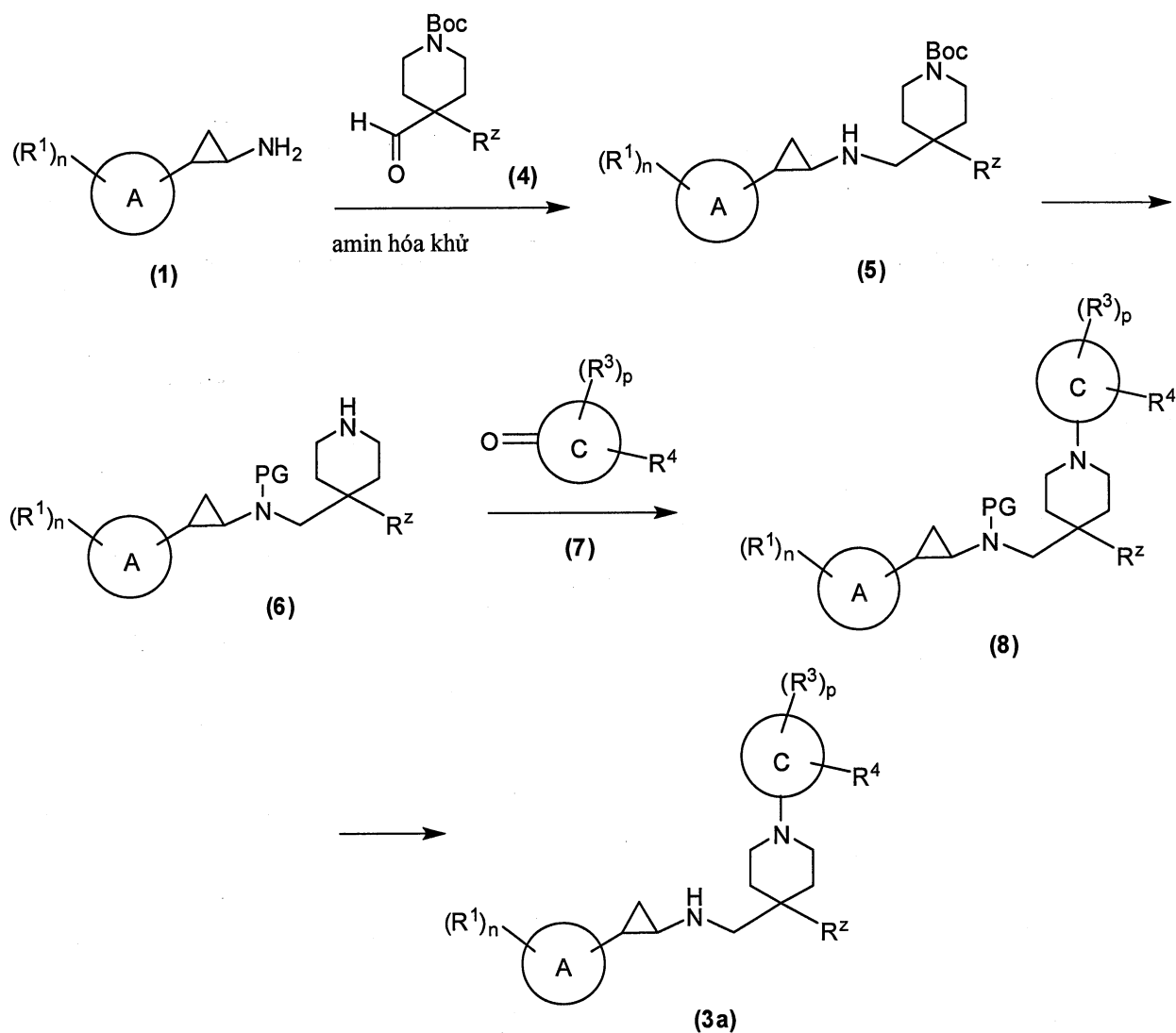
Các hợp chất có công thức 3 có thể được điều chế theo các phương pháp thể hiện trên Sơ đồ 1. Chất dẫn xuất xyclopropylamin có công thức 1 có thể phản ứng với các aldehyt có

công thức 2 trong các điều kiện amin hóa khử đã biết trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ để tạo ra các sản phẩm tương ứng có công thức 3. Ví dụ, phản ứng amin hóa khử có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp như DCM hoặc THF bằng cách sử dụng tác nhân khử như, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri triaxetoxibohydrua, tùy ý với sự có mặt của axit như axit axetic. Nếu nhóm chức bất kỳ trong hợp chất có công thức 1 hoặc 2 được bảo vệ để tránh các phản ứng phụ bất kỳ, thì bước khử bảo vệ tiếp theo có thể được thực hiện để tạo ra 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 bộc lộ 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 được theo các phương pháp đã bộc lộ trong các tài liệu chuyên ngành.



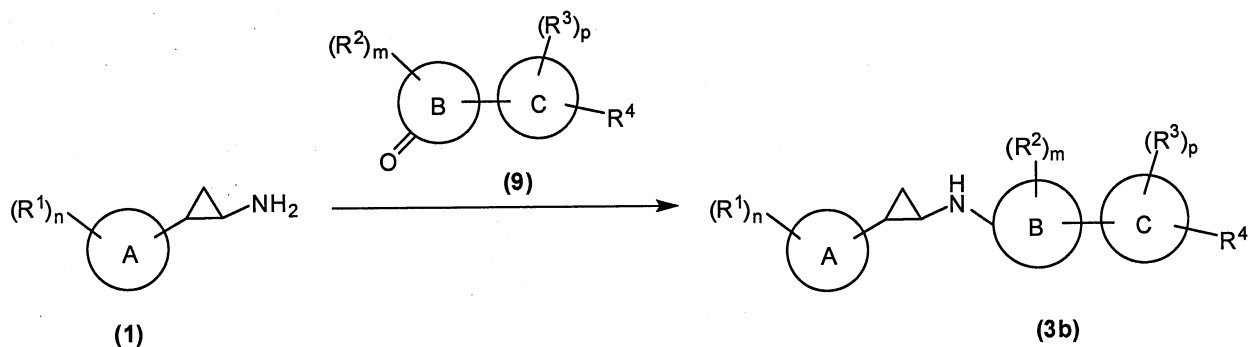
Theo cách khác, các hợp chất có công thức 3a có thể được tổng hợp theo các phương pháp thể hiện trên Sơ đồ 2. Việc amin hóa khử các chất dẫn xuất xyclopropylamin có công thức 1 bằng các aldehyt có công thức 4 bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như đã được bộc lộ trên Sơ đồ 1 có thể tạo ra các hợp chất có công thức 5. Sau đó, nhóm amin tự do ở hợp chất có công thức 5 có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thích hợp (PG) như, nhưng không chỉ giới hạn ở, CF₃CO và Cbz, tiếp theo việc loại bỏ chọn lọc nhóm bảo vệ Boc bằng axit để tạo ra hợp chất có công thức 6. Việc amin hóa khử hợp chất có công thức 6 bằng keton có công thức 7 trong dung môi thích hợp như DCM với tác nhân khử như natri triaxetoxibohydrua có thể tạo ra 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



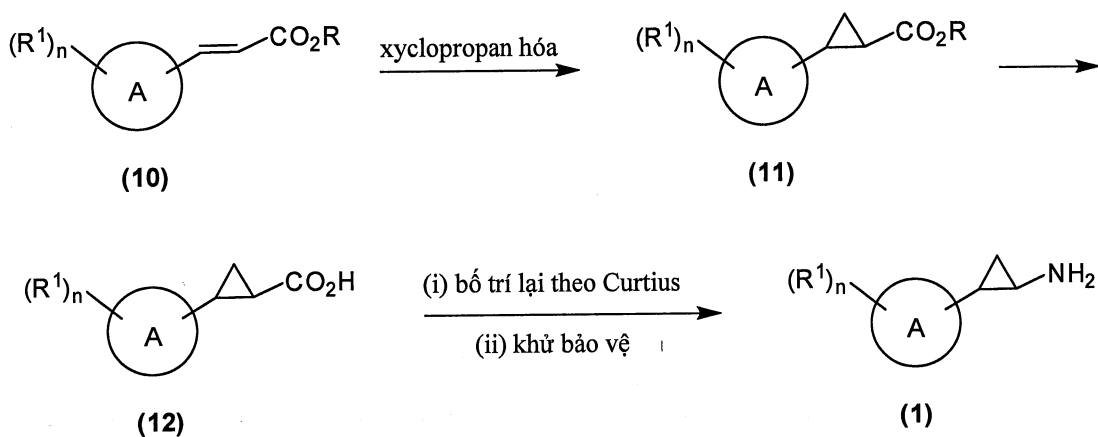
Các hợp chất có công thức 3b có thể được điều chế theo các phương pháp thể hiện trên Sơ đồ 3 bắt đầu từ các hợp chất có công thức 1 và hợp chất có công thức 9 bằng cách amin hóa khử trong dung môi thích hợp như DCM hoặc THF bằng cách sử dụng tác nhân khử như, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri triaxetoxibohyđrua,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

Sơ đồ 3



Các chất dẫn xuất xyclopropylamin có công thức 1 có thể được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp thể hiện trên Sơ đồ 4, bắt đầu từ các este chưa no ở vị trí α, β có công thức 10 (trong đó R là alkyl như etyl) mà có bán trên thị trường hoặc điều chế được bằng cách áp dụng các phương pháp đã bộc lộ trong các tài liệu chuyên ngành hoặc được bộc lộ trong bản mô tả này. 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 xyclopropyl có công thức 11. Este này có thể được xà phòng hóa để tạo ra các axit có công thức 12, mà có thể đưa đến các điều kiện của phản ứng bố trí lại tiêu chuẩn theo Curtius, tiếp theo là khử bảo vệ để tạo ra các chất dẫn xuất xyclopropylamin 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 được bộc lộ trong bản mô tả này, hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế, kể cả 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 đối với LSD2, nghĩa là các hợp chất liên kết với hoặc ức chế LSD1 với ái lực hoặc mức độ hiệu nghiệm 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 trong đó LSD1 có vai trò, hoặc trong đó bệnh hoặc tình trạng này liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của LSD1. Các hợp chất theo sáng chế do đó có thể được dùng để điều trị hoặc làm giảm mức độ nặng của các bệnh và tình trạng bệnh lý đã biết rằng có vai trò của LSD1.

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, sinh bệnh học do virus gây ra, các tình trạng bệnh lý do beta-globin, và các bệnh khác liên quan đến hoạt tính của LSD1.

Các bệnh ung thư mà 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 các u bạch huyết và các bệnh bạch cầu như bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu sinh tủy xương cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tiền tủy bào cấp tính (APL), bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu sinh tủy xương mạn 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 (kể cả 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 chẳng hạn.

Các sacôm làm ví dụ bao gồm 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 chẳng hạn.

Các bệnh ung thư phổi làm ví dụ bao gồm 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 bươu sụn, và u trung biểu mô chẳng hạn.

Các bệnh ung thư dạ dày-ruột làm ví dụ bao gồm 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 già (bệnh ung thư tuyến, u tuyến ống, u tuyến dạng nhánh, u mô thừa, u cơ trơn), và bệnh ung thư kết tràng chẳng hạn.

Ví dụ các bệnh ung thư tuyến sinh dục niệu đạo bao gồm 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) chẳng hạn.

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

Các bệnh ung thư xương làm ví dụ bao gồm 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, bươu sụn xương (u xương sụn), bươu sụn lành tính, u nguyên bào sụn, u xơ sụn dạng nhầy, u lành dạng xương, và các loại u tế bào đại chẳng hạn.

Các bệnh ung thư hệ thần kinh làm ví dụ bao gồm các bệnh ung thư ở sọ (u xương, u mạch, u hạt, u vàng, bệnh viêm xương biến dạng), màng não (u màng não, sacôm 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 tủy), 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 chẳng hạn.

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, tiền khối u chứng loạn sản cổ tử cung), 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 bồ 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 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 chẳng hạn.

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

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 herpes 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 các tình trạng bệnh lý do beta-globin bao gồm bệnh thiếu máu vùng biển thể beta và bệnh thiếu máu tế bào hồng huyết cầu hình lưỡi liềm chẳng hạn.

Thuật ngữ "cho tiếp xúc" được dùng trong bản mô tả này để chỉ việc nhóm các gốc đã chỉ định lại với nhau trong một hệ *in vitro* hoặc một 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 đưa hợp chất theo sáng chế vào mẫu chứa chế phẩm tế bào hoặc chế phẩm tinh khiết chứa protein LSD1 chẳng hạn.

Thuật ngữ "cá thể" hoặc "bệnh nhân" được dùng trong bản mô tả này được sử dụng thay thế lẫn nhau 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 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 "việc điều trị" hoặc "điều trị bệnh" được dùng trong bản mô tả này để chỉ việc kiểm chế bệnh; ví dụ, việc kiểm 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 này (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 này (tức là 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 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 này nhưng không mắc hoặc biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh đó.

Các liệu pháp điều trị kết hợp

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong việc điều trị kết hợp khi hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với các chế độ điều trị khác như việc dùng một hoặc nhiều tác nhân điều trị bệnh bổ sung. Các tác nhân bổ sung điều trị bệnh thường là các tác nhân mà thường được dùng để điều trị tình trạng bệnh lý cụ thể cần được điều trị. Các tác nhân bổ sung điều trị bệnh 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 dược 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 đến chất điều tiết biểu sinh. Các ví dụ về chất điều hòa biểu sinh bao gồm histon lysin methyltransferaza, histon arginin methyl transferaza, histon demethylaza, histon deacetylaza, histon acetylaza, và ADN methyltransferaza. Các chất ức chế histon deacetylaza bao gồm vorinostat chẳng hạn.

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 phóng xạ, 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 tác nhân hóa trị liệu thích hợp bao gồm chất 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, đactinomycin, dalteparin natri, dasatinib, đaurorubixin, 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, valrubixin, 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 JAK chất ức chế kinaza (Ruxolitinib, chọn lọc đối với 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 họ đầu cuối bổ sung và bromo 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 xyclosporin (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)-hydroxyeicosatetra-enoic (15(S)-HETE), xevilemin, doxyxycilin (ALTY-0501, Alacrity), minoxycilin, iDestrin™ (NP50301, do Nascent Pharmaceuticals cung cấp), xyclosporin A (Nova22007, do Novagali cung cấp), oxytetraoxycilin (Duramycin, MOL1901, do Lantibio cung cấp), CF101 (2S, 3S, 4R,5R)-3,4-di-hydroxy-5-[6-[(3-iodophenyl)methylamino]purin-9-yl]-N-methyl-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 Resolvyx 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 (Embrex®), 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 kháng sinh, kháng virus, diệt nấm, gây mê, tác nhân kháng viêm bao gồm các tác nhân kháng viêm, và chống dị ứng steroid và không steroid. Các ví dụ về được 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; naphtyridin; các sulfonamid; polymyxin; cloramphenicol; neomycin; paramomycin; colistimethat; baxitraxin; vancomycin; tetracyclin; rifampin và các chất dẫn xuất của chúng ("rifampin"); xycloserin; các beta-lactam; các cephalosporin; các amphotericin; fluconazol; fluxytosin; natamycin; miconazol; ketoconazol; corticosteroid; diclofenac; flurbiprofen; ketorolac; suprofen; cromolyn; lodoxamid; levocabastin; naphazolin; antazolin; pheniramin; hoặc kháng sinh azalit.

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

Các thuốc sinh học, như các kháng thể và các cytokin, dùng làm tác nhân chống ung thư, có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, các thuốc điều biến môi trường vì 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 thuốc, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng dược phẩm. Các dược phẩm này có thể được bào chế theo cách đã biết trong lĩnh vực dược, và có thể được dùng qua nhiều đường khác nhau, tùy theo mong muốn điều trị cục bộ 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 vào màng nhầy bao gồm trong mũi, âm đạo và phân phối qua đường trực tràng), vào phổi (ví dụ, bằng cách xông hoặc bơm bột hoặc sol khí, kể cả bằng máy khí dung; nội khí quản hoặc trong mũi), qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Cách dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm cách dùng qua đường tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, tiêm trong khoang màng bụng bắp hoặc tiêm hoặc truyền; hoặc 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 bằng cách bơm truyền liên tục chẳng hạn. Các dược phẩm và các chế phẩm để dùng khu trú có thể bao gồm các miếng dán da, các loại dầu bôi, các loại nước xức, các loại kem bôi, các loại gel, thuốc nhỏ giọt, viên đặt hậu môn, thuốc xịt, các chất lỏng và các loại bột. Chất mang thông thường dùng cho dược phẩm, dung dịch nước, nền bột hoặc nền dầu, chất làm đặc và chất tương tự có thể là cần thiết hoặc mong muốn.

Sáng chế còn bao gồm các dược phẩm mà chứa hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, làm hoạt chất, 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. Khi tá dược được dùng 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 hoạt chất với lượng đến 10% trọng lượng chẳng hạn, 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, thì nó có thể được nghiền đến cỡ hạt bé hơn 200 mesh. Nếu hoạt chất hầu như hòa tan trong nước, thì cỡ hạt 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 điều 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 các 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: các tác nhân làm trơn như talc, magie stearat, và dầu khoáng; các tác nhân thấm ướt; tác nhân nhũ hóa và tác nhân tạo huyền phù; các chất bảo quản như metyl- và các propylhydroxy-benzoat; các chất tạo ngọt; và các 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 hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 5mg đến 1.000mg (1g), thường nằm trong khoảng từ 100mg đến 500mg. Thuật ngữ "các dạng liều đơn vị" được dùng để chỉ các 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 này được dùng trên thực tế thường sẽ do thầy thuốc quyết định, 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 các dược phẩm rắn như viên nén, hoạt chất chính được trộn với tá dược để tạo ra dược phẩm rắn bào chế sơ bộ chứa hỗn hợp đồng nhất gồm hợp chất theo sáng chế. Khi đề cập đến các dược phẩm bào chế sơ bộ này là đồng nhất, hoạt chất thường được phân tán đều trong toàn bộ dược phẩm này sao cho dược phẩm này có thể dễ dàng được phân chia tiếp thành các dạng liều đơn vị hữu hiệu bằng nhau như các viên nén, các viên tròn và các viên nang. Sau đó, chế phẩm đã được bào chế sơ bộ ở dạng rắn này được phân chia tiếp thành các dạng liều đơn vị thuộc các loại nêu trên chứa hoạt chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 1000mg 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 sau ở dạng lớp bao lên thành phần trước. 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 ở 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 các lớp bọc hoặc bao tan trong ruột như vậy, các nguyên liệu này bao gồm nhiều axit polyme và các hỗn hợp gồm các axit polyme và các nguyên liệu này như senlac, rượu xetylic, và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng 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, 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 cồn ngọt và các chất dẫn được dùng tương tự.

Các dược phẩm để xông hoặc bơm bao gồm các loại dung dịch và các loại 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 này 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 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 parafin lỏng, polyoxyetylen alkyl ete, propylen glycol, vaselin trắng, và các chất 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. 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 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 hợp chất theo sáng chế. Các dược phẩm dùng khu trú có thể được bao gói một cách thích hợp trong các ống nghiệm chứa 100g mà tùy ý liên quan đến hướng dẫn điều trị của chỉ định được 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 dược chất nào 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 đang 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, trọng lượng và tình trạng chung của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Các dược phẩm được dùng cho bệnh nhân có thể ở các dạng dược phẩm nêu trên. Các dược phẩm này có thể được tiệt trùng theo các kỹ thuật tiệt trùng thông thường, hoặc có thể được lọc tiệt 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 đã 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 nhất định trong số các tá dược, các chất mang, hoặc các chất làm ổn định nêu trên sẽ tạo ra các muối dược dụng.

Liều điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi, ví dụ, tùy theo mục đích sử dụng cụ thể mà vì đó việc điều trị được thực hiện, cách dùng thuốc chứa 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 khoảng 0,1% đến 10% trọng lượng/thể tích hợp chất này để dùng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều lượng thông thường 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 *in vitro* hoặc thử nghiệm trên hệ 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 được nêu trên đây.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra hoặc được sử dụng kết hợp với việc chẩn đoán kèm theo. Thuật ngữ "chẩn đoán kèm theo" được dùng trong bản mô tả này để chỉ cơ cấu chẩn đoán hữu ích để xác định việc sử dụng tác nhân điều trị bệnh an toàn và hiệu quả. Ví dụ, việc 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 phân nhóm cá thể thích hợp để điều trị bệnh, hoặc xác định nhóm cá thể mà không nên tiếp nhận việc điều trị bệnh cụ thể do nguy cơ cao của loạt tác dụng phụ.

Theo một số phương án, việc chẩn đoán kèm theo được dùng để theo dõi đáp ứng điều trị bệnh nhân. Theo một số phương án, việc chẩn đoán kèm theo được dùng để xác định đối tượng mà chắc chắn được hưởng lợi từ hợp chất nhất định hoặc tác nhân điều trị bệnh. Theo một số phương án, việc chẩn đoán kèm theo được dùng để xác định đối tượng có nguy cơ cao gặp phải các tác dụng phụ bất lợi do dùng tác nhân điều trị bệnh, so với chất chuẩn. Theo một số phương án, việc 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 được FDA thông qua hoặc phê duyệt. Theo một số phương án, chẩn đoán kèm theo được chọn từ danh mục gồm các thử nghiệm mà đã được thông qua hoặc phê duyệt bởi Trung tâm thiết bị và phóng xạ dung trong y tế (Center for Devices and Radiological Health).

Các hợp chất đánh dấu và các phương pháp thử nghiệm

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất theo sáng chế được đánh dấu (được đánh dấu bằng phóng xạ, đánh dấu bằng huỳnh quang, v.v.) mà sẽ hữu ích không chỉ trong các kỹ thuật hiện 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 của 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 LSD1 các thử nghiệm 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 cho 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 mà hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ.

Cần phải hiểu rằng "hợp chất được đánh dấu bằng phóng xạ" hoặc "hợp chất được đánh dấu" là hợp chất mà đã 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 đơteri.

Sáng chế còn có thể bao gồm các phương pháp tổng hợp để kết hợp các đồng vị phóng xạ vào trong các hợp chất theo sáng chế. Các phương pháp tổng hợp để kết hợp các đồng vị phóng xạ vào trong các hợp chất hữu cơ là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và người có hiểu biết 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 LSD1 bằng cách theo dõi sự biến thiên nồng độ của nó khi cho tiếp xúc với LSD1, bằng cách tìm 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 bộc lộ một cách chi tiết dựa vào các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau được bộc lộ chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ nào. Người có hiểu biết 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 tìm thấy là các 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 bước tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế đối với một vài hợp chất trong số các hợp chất được điều chế sẽ được thực hiện trên hệ tách phân đoạn theo khối lượng Waters. Việc lắp đặt, quy trình và phần mềm kiểm soát thiết bị cơ bản để vận hành các hệ này đã được bộc lộ một cách chi tiết trong các tài liệu. Ví dụ, xem các tài liệu "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Method 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; loại Agilent 1100, LC/MSD, Cột: Waters SunFire™ C₁₈ cỡ hạt 5µm, 2,1 x 5,0mm, các dung dịch đệm: pha động A: TFA 0,025% 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 được điều chế 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) điển hình là như sau:

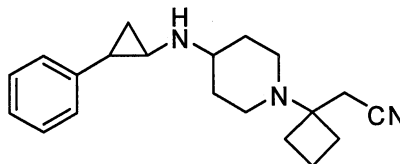
Tinh chế với độ pH = 2: Waters SunFire™ C₁₈ cỡ hạt 5µm, cột 19 x 100mm, rửa giải bằng pha động A: TFA 0,1% (axit trifloaxetic) trong nước và pha động B: axetonitril; lưu tốc là 30ml/phút, gradien tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách áp dụng quy trình tối ưu hóa phương pháp đặc hiệu với hợp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

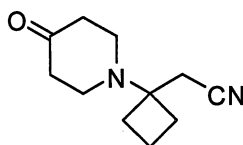
hóa phương pháp đặc hiệu với hợp chất như đã được bộc lộ trong các tài liệu [xem tài liệu: "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)]. Thông thường, lưu tốc được dùng với cột 30 x 100mm là 60ml/phút.

Ví dụ 1:

(1-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}xyclobutyl)axetonitril



Bước 1: [1-(4-oxopiperidin-1-yl)xyclobutyl]axetonitril



DBU (225 μ l, 1,50mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm piperidin-4-on hydroclorua hydrat (154mg, 1,00mmol, do Aldrich cung cấp, mã số sản phẩm #151769) trong axetonitril (2ml, 40mmol), tiếp theo là xyclobutylidenaxetonitril (187mg, 2,00mmol, điều chế được bằng cách áp dụng các phương pháp đã bộc lộ trong các tài liệu như công bố đơn quốc tế số WO 2009/114512). Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến 70°C và khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc. Sau đó, hỗn hợp này được rửa bằng nước và nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, sau đó được cô. Cặn (dầu màu vàng) được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₁H₁₇N₂O (M+H)⁺: m/z = 193,1; theo thử nghiệm 193,2.

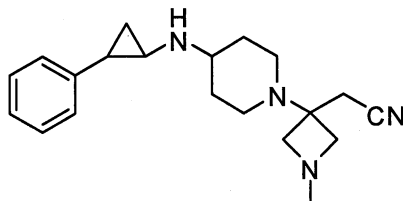
Bước 2: (1-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}xyclobutyl)axetonitril

Axit axetic (36 μ l, 0,64mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-phenylxyclopropylamin hydroclorua (36mg, 0,21mmol) (*trans*, triệt quang, do Acros cung cấp, mã số sản phẩm: #130470050, mẻ: A0295784) và [1-(4-oxopiperidin-1-yl)xyclobutyl]axetonitril (41mg, 0,21mmol) (sản phẩm thô thu được theo bước 1) trong DCM (2ml). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Tiếp đó, Na(OAc)₃BH (140mg, 0,64mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM được rửa bằng Na₂CO₃ bão hòa, nước và nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, sau đó được

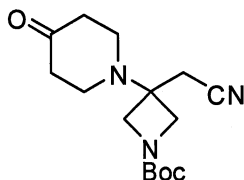
cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =10, axetonitril/nước+NH₄OH) để tạo ra sản phẩm ở dạng rắn màu trắng (*trans*, triệt quang). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₀H₂₈N₃ (M+H)⁺: m/z = 310,2; theo thử nghiệm 310,2.

Ví dụ 2:

(1-Metyl-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidín-3-yl)axetonitril

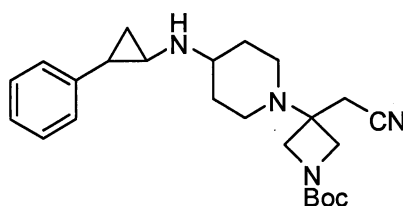


Bước 1: Tert-butyl 3-(xyanometyl)-3-(4-oxopiperidin-1-yl)azetidín-1-carboxylat



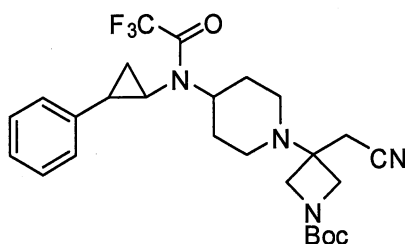
DBU (1,36ml, 9,10mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa piperidin-4-on hydroclorua hydrat (1,08g, 7,00mmol) và tert-butyl 3-(xyanometylen)azetidín-1-carboxylat (2,04g, 10,5mmol, điều chế được bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự như đã được bộc lộ trong các tài liệu như công bố đơn quốc tế số WO 2009/114512) trong axetonitril (7ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút cho đến khi toàn bộ chất rắn được hòa tan. Tiếp đó, dung dịch thu được nâng nhiệt độ lên đến 70°C và khuấy trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, sau đó được cô. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel, rửa giải bằng MeOH/DCM 0% đến 7% để tạo ra sản phẩm (844mg, 41%) ở dạng dầu màu vàng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₁H₁₆N₃O₃ (M-^tBu+2H)⁺: m/z = 238,1; theo thử nghiệm 238,2.

Bước 2: Tert-butyl 3-(xyanometyl)-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}-azetidín-1-carboxylat



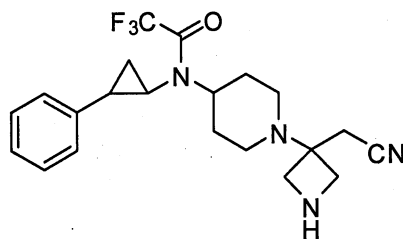
Axit axetic (540 μ l, 9,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-phenylxyclopropa-namin hydroclorua (540mg, 3,2mmol, do Acros cung cấp: mã số sản phẩm #130470050, mē: A0295784) và tert-butyl 3-(xyanometyl)-3-(4-oxopiperidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat (937mg, 3,19mmol) trong DCM (15ml). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó Na(OAc)₃BH (1,4g, 6,4mmol) 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 Na₂CO₃ bão hòa, nước và nước muối. Lóp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, sau đó được cô. Cặn được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng MeOH 0% đến 10% /DCM để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,07g, 82%) ở dạng dầu màu vàng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₄H₃₅N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 411,3; theo thử nghiệm 411,3.

Bước 3: tert-butyl 3-(xyanometyl)-3-{4-[(trans-2-phenylxyclopropyl)(trifloaxetyl)amino]piperidin-1-yl}azetidin-1-carboxylat



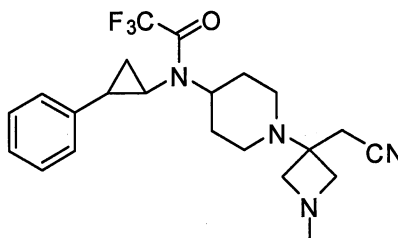
DIEA (1,4ml, 7,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(xyanometyl)-3-{4-[(trans-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidin-1-carboxylat (1,07g, 2,61mmol) trong DCM (15ml) ở 0°C, tiếp theo bổ sung từng giọt trifloaxetic anhydrit (0,41ml, 2,87mmol). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ, sau đó phản ứng 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 lọc và cô. Cặn được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60%/hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (922mg, 70%) ở dạng dầu màu vàng mà hóa rắn khi để yên để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₆H₃₄F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 507,3; theo thử nghiệm 507,4.

Bước 4: N-{1-[3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-(trans-2-phenylxyclopropyl)axetamit



TFA (2,80ml, 36,4mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(xyanometyl)-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)(trifloaxetyl)amino]piperidin-1-yl}azetidin-1-carboxylat (922mg, 1,82mmol) trong DCM (7,2ml). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong EtOAc, sau đó được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, sau đó được cô. Cặn được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng MeOH 0% đến 20%/DCM để tạo ra sản phẩm mong muốn (700mg, 95%) ở dạng dầu màu vàng mà hóa rắn khi để yên để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₁H₂₆F₃N₄O (M+H)⁺: m/z = 407,2; theo thử nghiệm 407,2.

Bước 5: N-{1-[3-(xyanometyl)-1-metylazetidin-3-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)axetamit



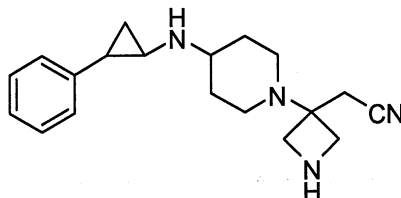
Formaldehyt (37% trọng lượng trong nước, 22μl, 0,30mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-{1-[3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)axetamit (24mg, 0,059mmol) trong DCM (2ml), tiếp theo là axit axetic (10μl, 0,18mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó Na(OAc)₃BH (38mg, 0,18mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, tiếp đó được trung hòa bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, 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 C₂₂H₂₈F₃N₄O (M+H)⁺: m/z = 421,2; theo thử nghiệm 421,2.

Bước 6: (1-metyl-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidin-3-yl)axetonitril

Sản phẩm thô thu được theo bước 5 được hòa tan trong THF (1ml) và MeOH (1ml), sau đó dung dịch nước natri hydroxit 2,0M (0,15ml, 0,30mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 30°C trong thời gian 1 giờ, làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng axetonitril, sau đó được lọc 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 ở dạng muối TFA ở dạng rắn màu trắng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{20}H_{29}N_4$ (M+H)⁺: m/z = 325,2; theo thử nghiệm 325,2.

Ví dụ 3:

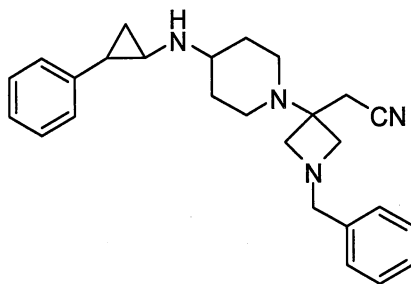
(3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidin-3-yl)axetonitril



TFA (0,5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(xyanometyl)-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidin-1-carboxylat (20mg, 0,049mmol, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 2, Bước 2) trong DCM (1ml). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong axetonitril, 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 ở dạng rắn màu trắng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{19}H_{27}N_4$ (M+H)⁺: m/z = 311,2; theo thử nghiệm 311,2.

Ví dụ 4:

(1-Benzyl-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidin-3-yl)axetonitril

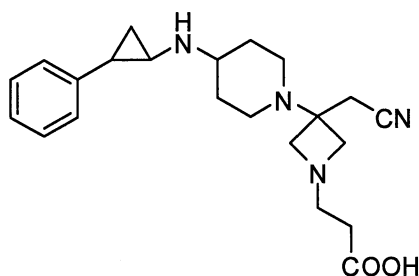


Benzaldehyt (30μl, 0,29mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-{1-[3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)axetamit

(24mg, 0,059mmol, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 2, Bước 4) trong DCM (2ml), tiếp theo là axit axetic (10 μ l, 0,18mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó Na(OAc)₃BH (38mg, 0,18mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ tại thời điểm đó LC-MS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Sau đó, hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, tiếp đó được cô. Cặn được hòa tan trong THF (1ml) và MeOH (1ml), sau đó dung dịch natri hydroxit 2,0M nước (0,15ml, 0,30mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 30°C trong thời gian 1,5 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng axetonitril. Sau đó, hỗn hợp này được lọc 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 ở dạng rắn màu trắng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₆H₃₃N₄ (M+H)⁺: m/z = 401,3; theo thử nghiệm 401,2.

Ví dụ 5:

Axit 3-(3-(xyanometyl)-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidin-1-yl)propanoic

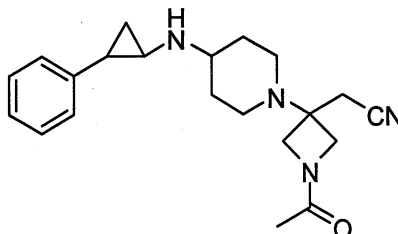


Metyl acrylat (36 μ l, 0,40mmol), tiếp theo là DBU (12 μ l, 0,081mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-{1-[3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)axetamit (33mg, 0,081mmol, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 2, Bước 4) trong axetonitril (1ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong THF (1ml) và MeOH (1ml), tiếp đó dung dịch nước natri hydroxit 2,0M (0,30ml, 0,60mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 30°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng MeOH/axetonitril. Sau đó, hỗn hợp này được lọc 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 ở dạng rắn màu trắng. 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 383,3.

Ví dụ 6:

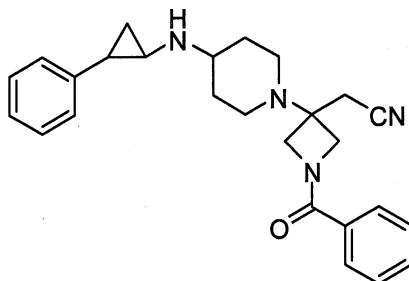
(1-Axetyl-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidin-3-yl)axetonitril



DIEA (47μl, 0,27mmol), tiếp theo là axetyl clorua (7,7μl, 0,11mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-{1-[3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)axetamit (22mg, 0,054mmol, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 2, Bước 4) trong THF (1,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó MeOH (1,0ml), tiếp theo là dung dịch nước natri hydroxit 2,0M (0,14ml, 0,27mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ tại thời điểm đó LC-MS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành tạo ra sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng axetonitril 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 ở dạng rắn màu trắng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{29}N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 353,2; theo thử nghiệm 353,3.

Ví dụ 7:

(1-Benzoyl-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidin-3-yl)axetonitril

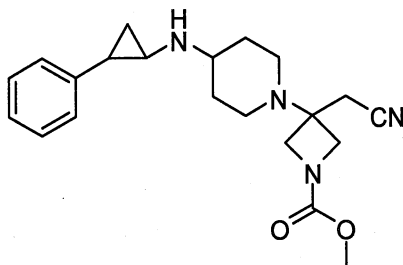


DIEA (47μl, 0,27mmol), tiếp theo là benzoyl clorua (12μl, 0,11mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-{1-[3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)axetamit (22mg, 0,054mmol, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 2, Bước 4) trong THF (1,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời

gian 1 giờ, sau đó MeOH (1,0ml), tiếp theo là dung dịch nước natri hydroxit 2,0M (0,14ml, 0,27mmol) 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 axetonitril 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 ở dạng rắn màu trắng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{26}H_{31}N_4O (M+H)^+$: $m/z = 415,2$; theo thử nghiệm 415,3.

Ví dụ 8:

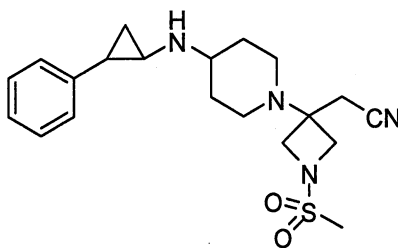
Metyl 3-(xyanometyl)-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidin-1-carboxylat



DIEA (43 μ l, 0,25mmol), tiếp theo là metyl clorofomat (7,6 μ l, 0,098mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-{1-[3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)axetamit (20mg, 0,049mmol, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 2, Bước 4) trong THF (1,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ, sau đó MeOH (1,0ml) được bổ sung vào, tiếp theo là dung dịch nước natri hydroxit 2,0M (0,12ml, 0,25mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được pha loãng bằng axetonitril 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 ở dạng rắn màu trắng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{29}N_4O_2 (M+H)^+$: $m/z = 369,2$; theo thử nghiệm 369,3.

Ví dụ 9:

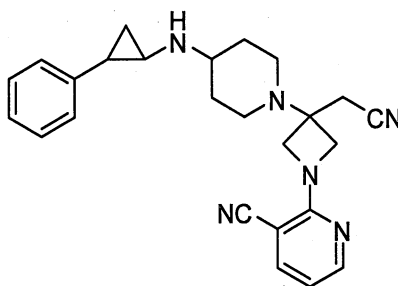
(1-(Metylsulfonyl)-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidin-3-yl)-axetonitril



DIEA (43 μ l, 0,25mmol), tiếp theo metansulfonyl clorua (7,6 μ l, 0,098mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-{1-[3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)axetamit (20mg, 0,049mmol, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 2, Bước 4) trong THF (1,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ, sau đó MeOH (1,0ml), tiếp theo là dung dịch nước natri hydroxit 2,0M (0,12ml, 0,25mmol) 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 axetonitril 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 ở dạng rắn màu trắng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₀H₂₉N₄O₂S (M+H)⁺: m/z = 389,2; theo thử nghiệm 389,2.

Ví dụ 10:

2-(3-(Xyanometyl)-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidin-1-yl)-nicotinonitril

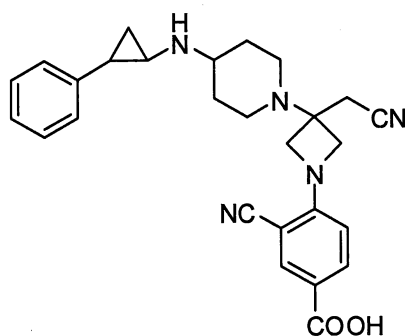


DIEA (39 μ l, 0,23mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-{1-[3-(xyanometyl)-azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)axetamit (23mg, 0,056mmol, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 2, Bước 4) và 2-flonicotinonitril (14mg, 0,11mmol) trong NMP (1,0ml, 10mmol). Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến 120°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 chất trung gian mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, tiếp đó MeOH (1,0ml), tiếp theo là dung dịch nước natri hydroxit 2,0M (0,14ml, 0,28mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 giờ nữa, sau đó được pha loãng bằng axetonitril 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 ở dạng rắn màu vàng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{25}H_{29}N_6$ $(M+H)^+$: $m/z = 413,2$; theo thử nghiệm 413,3.

Ví dụ 11:

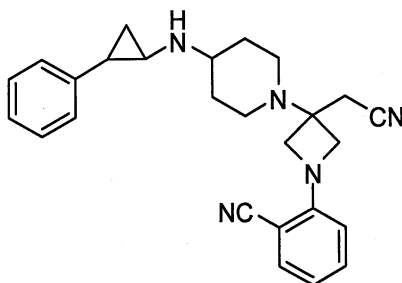
Axit 3-xyano-4-(3-(xyanometyl)-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}-azetidín-1-yl) benzoic



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 10 trong đó axit 3-xyano-4-flobenzoic thay cho 2-flonicotinonitril. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra hợp chất này ở dạng muối TFA ở dạng rắn màu trắng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{27}H_{30}N_5O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 456,2$; theo thử nghiệm 456,3.

Ví dụ 12:

2-(3-(xyanometyl)-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidín-1-yl)-benzonitril

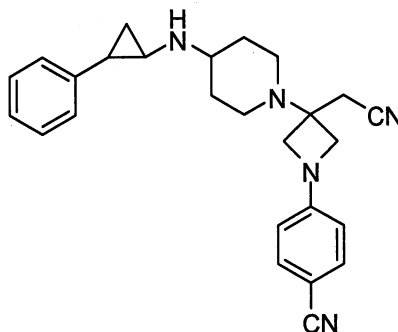


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 10, trong đó 2-flobenzonitril thay cho 2-flonicotinonitril. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra hợp chất này ở dạng muối TFA ở dạng rắn màu trắng. Theo

tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{26}H_{30}N_5$ ($M+H$)⁺: $m/z = 412,2$; theo thử nghiệm 412,3.

Ví dụ 13:

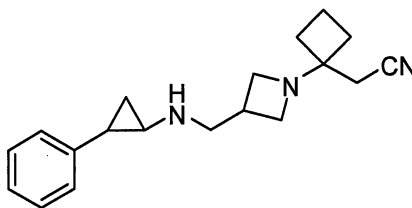
4-(3-(xyanometyl)-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidin-1-yl)b-enzonitril



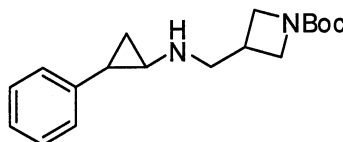
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 10, trong đó 4-flobenzonitril thay cho 2-flonicotinonitril. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra hợp chất này ở dạng muối TFA ở dạng rắn màu trắng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{26}H_{30}N_5$ ($M+H$)⁺: $m/z = 412,2$; theo thử nghiệm 412,3.

Ví dụ 14:

[1-(3-[[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]azetidin-1-yl)xyclobutyl]axetonitril



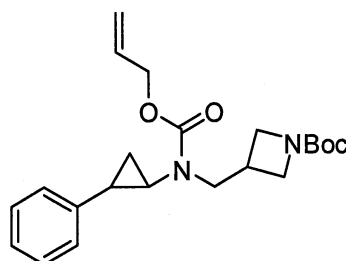
Bước 1: Tert-butyl 3-[[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]azetidin-1-carboxylat



Axit axetic (510 μ l, 9,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-formyl-azetidin-1-carboxylat (556mg, 3,00mmol, do Alfa Aesar cung cấp: mã số sản phẩm # H52794) và 2-phenylxyclopropanamin hydroclorua (600mg, 3,54mmol, *trans*, triệt quang, do

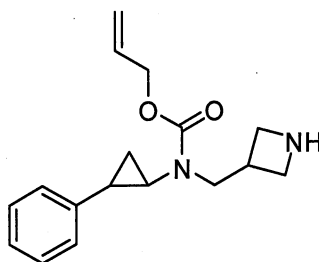
J&W PharmLab cung cấp: mã số sản phẩm #20-0073S, mẻ: JW152-128A) trong DCM (10ml). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (1,9g, 9,0mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, tiếp đó được pha loãng bằng DCM, rửa bằng Na_2CO_3 bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , 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 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}^{\text{tBu}+2\text{H}}^+$): $m/z = 247,1$; theo thử nghiệm 247,2.

Bước 2: tert-butyl 3-{[[[(allyloxy)carbonyl](trans-2-phenylxyclopropyl)amino]methyl]azetidin-1-carboxylat



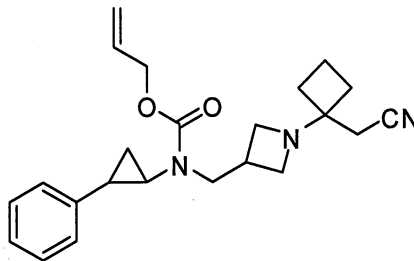
DIEA (890 μl , 5,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-{[(trans-2-phenylxyclopropyl)amino]methyl]azetidin-1-carboxylat (513mg, 1,70mmol, điều chế được ở bước 1) trong DCM (5ml, 80mmol), tiếp theo bổ sung từng giọt allyl clorofomat (234 μl , 2,20mmol) vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 40 phút, sau đó được khuấy 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 (632mg, 96%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 387,2$; theo thử nghiệm 387,2.

Bước 3: Allyl (azetidin-3-ylmethyl)(trans-2-phenylxyclopropyl)carbamate



TFA (3ml) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-{[(allyloxy)carbonyl](*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]methyl}azetidin-1-carboxylat (632mg, 1,64mmol) trong DCM (3ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong EtOAc, tiếp đó được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, 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 C₁₇H₂₃N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 287,2; theo thử nghiệm 287,2.

Bước 4: Allyl ({1-[1-(xyanomethyl)xyclobutyl]azetidin-3-yl}methyl)(*trans*-2-phenylxyclopropyl)carbammat



DBU (10μl, 0,08mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa allyl (azetidin-3-ylmethyl)-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)carbammat (48mg, 0,17mmol) và xyclobutylidenaxetonitril (31mg, 0,34mmol, điều chế được bằng cách áp dụng các phương pháp đã bộc lộ trong các tài liệu như công bố đơn quốc tế số WO 2009/114512) trong axetonitril (0,5ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó được cô. Cặn được tinh chế trên cột silica gel rửa giải bằng MeOH 0% đến 10%/DCM để tạo ra sản phẩm mong muốn (26mg, 41%) ở dạng dầu màu vàng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₃H₃₀N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 380,2; theo thử nghiệm 380,2.

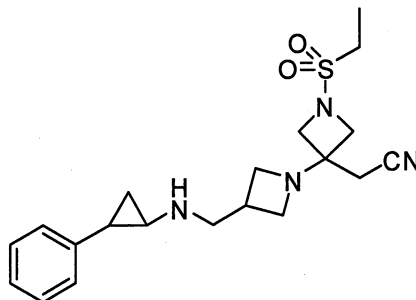
Bước 5: [1-(3-{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]methyl}azetidin-1-yl)xyclobutyl]axetonitril

Hỗn hợp gồm allyl ({1-[1-(xyanomethyl)xyclobutyl]azetidin-3-yl}methyl)(*trans*-2-phenylxyclopropyl)carbammat (26mg, 0,068mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)-paladi(0) (4mg, 0,003mmol) trong THF (3ml) được loại bỏ khí, sau đó được nạp lại nitơ. Tiếp đó, N-etyletanamin (71μl, 0,68mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến 85°C và khuấy trong thời gian 2 giờ, tại thời điểm đó LS-MS biểu thị phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, sau đó được pha loãng bằng axetonitril, lọc 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 ở dạng rắn màu

trắng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{19}H_{26}N_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 296,2$; theo thử nghiệm 296,2.

Ví dụ 15:

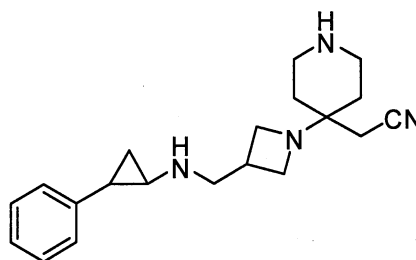
(1'-(Etylsulfonyl)-3-{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}-1,3'-biazetidin-3'-yl)axetonitril



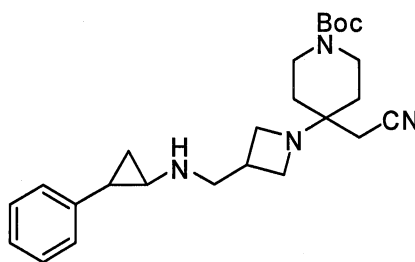
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như các quy trình như được mô tả trong Ví dụ 14, trong đó [1-(etylsulfonyl)azetidin-3-yliden]axetonitril (điều chế được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự đã bộc lộ trong các tài liệu như công bố đơn quốc tế số WO 2009/114512) thay cho xyclobutylidenaxetonitril ở bước 4. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra hợp chất này ở dạng muối TFA ở dạng rắn màu trắng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{20}H_{29}N_4O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 389,2$; theo thử nghiệm 389,2.

Ví dụ 16:

[4-(3-{[(*trans*-2-Phenylxyclopropyl)amino]metyl}azetidin-1-yl)piperidin-4-yl]axetonitril



Bước 1: tert-butyl 4-(xyanometyl)-4-(3-{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}azetidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat



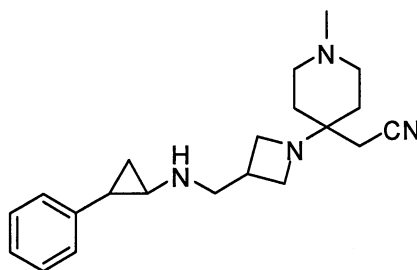
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như các quy trình như được mô tả trong Ví dụ 14, trong đó tert-butyl 4-(xyanometylen)piperidin-1-carboxylat (điều chế được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự đã bộc lộ trong các tài liệu như công bố đơn quốc tế số WO 2008/064157) thay cho xyclobutyliđenaxetonitril ở bước 4 và phản ứng ở bước 4 được thực hiện ở 60°C trong thời gian 48 giờ. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{25}H_{37}N_4O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 425,3$; theo thử nghiệm 425,3.

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

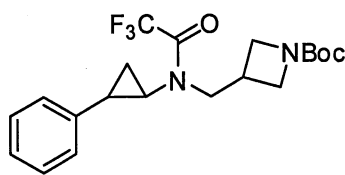
Sản phẩm thô thu được theo bước 1 được hòa tan trong DCM (1ml), sau đó TFA (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong MeOH, sau đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{20}H_{29}N_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 325,2$; theo thử nghiệm 325,2.

Ví dụ 17:

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

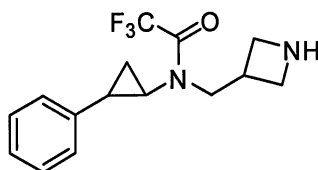


Bước 1: Tert-butyl 3-{[(trans-2-phenylxyclopropyl)(trifloaxetyl)amino]metyl}azetidín-1-carboxylat



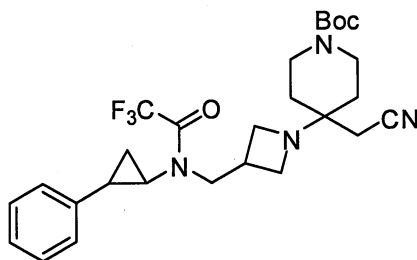
Triethylamin (0,431ml, 3,09mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-([(trans-2-phenylxyclopropyl)amino]methyl)azetidin-1-carboxylat (187mg, 0,618mmol, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 14, Bước 1) trong DCM (5ml) ở 0°C, tiếp theo bổ sung từng giọt trifloaxetic anhydrit (114μl, 0,804mmol) vào. 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 2: N-(azetidin-3-ylmethyl)-2,2,2-triflo-N-(trans-2-phenylxyclopropyl)axetamit



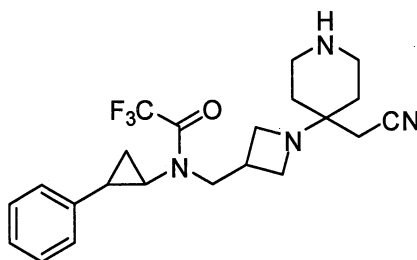
TFA (3ml) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-([(trans-2-phenylxyclopropyl)-(trifloaxetyl)amino]methyl)azetidin-1-carboxylat (228mg, 0,572mmol) trong DCM (3ml). Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô. Cặn (muối TFA) được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₅H₁₈F₃N₂O (M+H)⁺: m/z = 299,1; theo thử nghiệm 299,2.

Bước 3: Tert-butyl 4-(xyanometyl)-4-(3-([(trans-2-phenylxyclopropyl)(trifloaxetyl)amino]methyl)azetidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat



DBU (0,7ml, 4mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(azetidin-3-ylmetyl)-2,2,2-triflo-N-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)axetamit (muối TFA: 0,93g, 2,2mmol), tert-butyl 4-(xyanometylen)piperidin-1-carboxylat (0,50g, 2,2mmol, điều chế được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như đã bộc lộ trong các tài liệu như công bố đơn quốc tế số WO 2008/064157) trong axetonitril (5ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng 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. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng etyl axetat trong hexan (0% đến 50%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (95mg, 8%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₇H₃₆F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 521,3; theo thử nghiệm 521,2.

Bước 4: N-({1-[4-(xyanometyl)piperidin-4-yl]azetidin-3-yl}metyl)-2,2,2-triflo-N-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)axetamit



TFA (1ml) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(xyanometyl)-4-(3-{{(*trans*-2-phenylxyclopropyl)(trifloaxetyl)amino}metyl}azetidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (95mg, 0,18mmol) trong DCM (1ml). 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 C₂₂H₂₈F₃N₄O (M+H)⁺: m/z = 421,2; theo thử nghiệm 421,2.

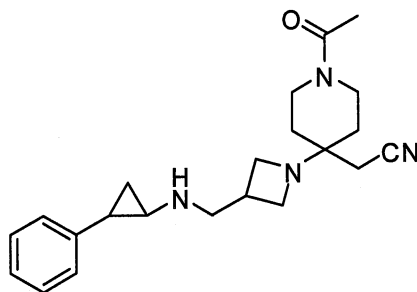
Bước 5: [1-metyl-4-(3-{{(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino}metyl}azetidin-1-yl)piperidin-4-yl]axetonitril

Dung dịch chứa formaldehyt 10,0M trong nước (10μl, 0,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-({1-[4-(xyanometyl)piperidin-4-yl]azetidin-3-yl}metyl)-2,2,2-triflo-N-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)axetamit (muối TFA, 10mg, 0,02mmol) trong THF (0,5ml), tiếp theo là axit axetic (5,8μl, 0,10mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó natri triaxetoxibohyđrua (22mg, 0,10mmol) được bổ

sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó MeOH (1ml) và NaOH 2N trong nước (0,2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này 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 theo phương pháp 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 C₂₁H₃₁N₄ (M+H)⁺: m/z = 339,3; theo thử nghiệm 339,3.

Ví dụ 18:

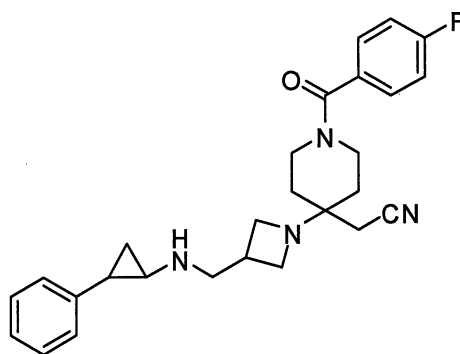
[1-Axetyl-4-(3-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}azetidín-1-yl)piperidín-4-yl]-axetonitril



Axetic anhydrit (3,2μl, 0,034mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-({1-[4-(xya-nometyl)piperidín-4-yl]azetidín-3-yl}metyl)-2,2,2-triflo-N-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)axet-amit (muối TFA, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 17, Bước 4: 9mg, 0,02mmol) và DIEA (8,8μl, 0,05mmol) trong THF (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó NaOH 1N trong nước (0,5ml) và MeOH (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được tinh chế theo phương pháp 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 C₂₂H₃₁N₄O (M+H)⁺: m/z = 367,2; theo thử nghiệm 367,3.

Ví dụ 19:

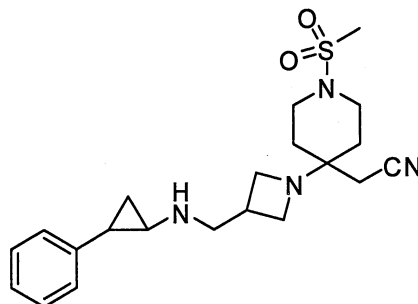
[1-(4-Flobenzoyl)-4-(3-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}azetidín-1-yl)piperidín-4-yl]axetonitril



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 hợp chất theo Ví dụ 18, trong đó 4-flu-benzoyl clorua thay cho axetic anhydrit. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{27}H_{32}FN_4O$ $(M+H)^+$: $m/z = 447,3$; theo thử nghiệm 447,3.

Ví dụ 20:

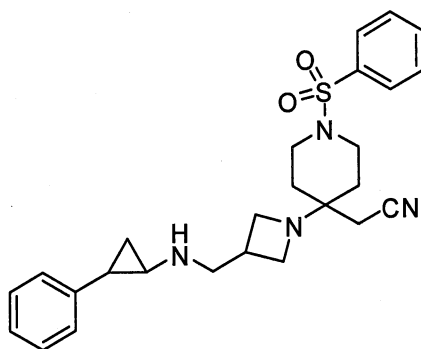
[1-(Metylsulfonyl)-4-(3-{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}azetidin-1-yl)piperidin-4-yl]axetonitril



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 hợp chất theo Ví dụ 18, trong đó metansulfonyl clorua thay cho axetic anhydrit. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{31}N_4O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z = 403,2$; theo thử nghiệm 403,2.

Ví dụ 21:

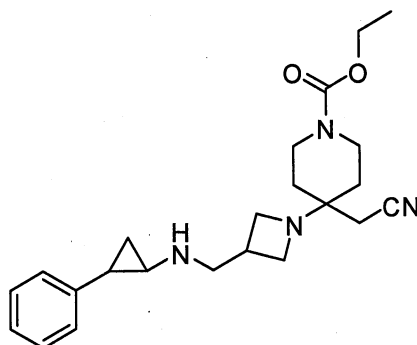
[4-(3-{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}azetidin-1-yl)-1-(phenylsulfonyl)piperidin-4-yl]axetonitril



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 hợp chất theo Ví dụ 18 trong đó benzensulfonyl clorua thay cho axetic anhydrit. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{26}H_{33}N_4O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 465,2$; theo thử nghiệm 465,2.

Ví dụ 22:

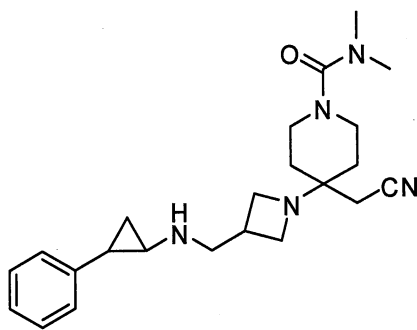
Etyl 4-(xyanometyl)-4-(3-{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}azetidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat



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 hợp chất theo Ví dụ 18 trong đó etyl clorofomat thay cho axetic anhydrit. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{23}H_{33}N_4O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 397,3$; theo thử nghiệm 397,2.

Ví dụ 23:

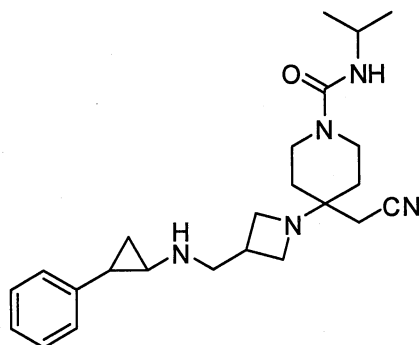
4-(Xyanometyl)-N,N-đimetyl-4-(3-{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}azetidin-1-yl)piperidin-1-carboxamit



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 hợp chất theo Ví dụ 18 trong đó N,N-dimethylcarbamoyl clorua thay cho axetic anhydrit. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{23}H_{34}N_5O$ $(M+H)^+$: $m/z = 396,3$; theo thử nghiệm 396,3.

Ví dụ 24:

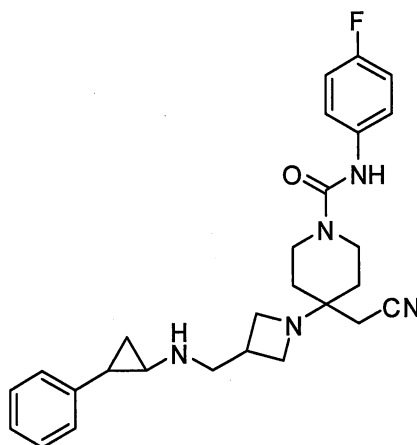
4-(Xyanometyl)-N-isopropyl-4-(3-{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}azetidín-1-yl)piperidín-1-carboxamit



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 hợp chất theo Ví dụ 18 trong đó 2-isoxyanatopropan thay cho axetic anhydrit. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{24}H_{36}N_5O$ $(M+H)^+$: $m/z = 410,3$; theo thử nghiệm 410,3.

Ví dụ 25:

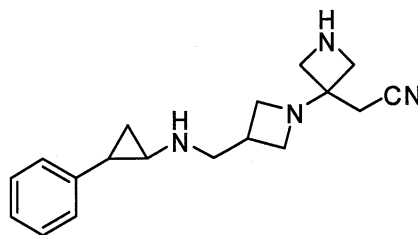
4-(Xyanometyl)-N-(4-florophenyl)-4-(3-{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}azetidín-1-yl)piperidín-1-carboxamit



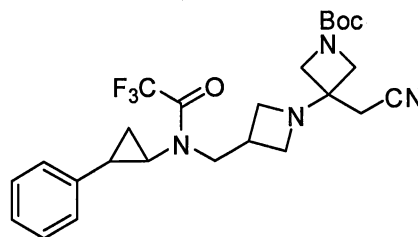
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp hợp chất theo Ví dụ 18, trong đó 1-flu-4-isoxyanatobenzen thay cho axetic anhydrit. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{27}H_{33}FN_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 462,3$; theo thử nghiệm 462,2.

Ví dụ 26:

(3-([(trans-2-Phenylxyclopropyl)amino]metyl}-1,3'-biazetidin-3'-yl)axetonitril



Bước 1: Tert-butyl 3'-(xyanometyl)-3-([(trans-2-phenylxyclopropyl)(trifloaxetyl)amino]metyl)-1,3'-biazetidin-1'-carboxylat



DBU (20 μ l, 0,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(azetidin-3-ylmetyl)-2,2,2-triflo-N-(trans-2-phenylxyclopropyl)axetamit (30mg, 0,07mmol, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 17, Bước 2), tert-butyl 3-(xyanometylen)azetidin-1-carboxylat (27mg, 0,14mmol, điều chế được bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự như đã được bộc lộ trong các tài liệu như công bố đơn quốc tế số WO 2009/114512) trong axetonitril (1,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được

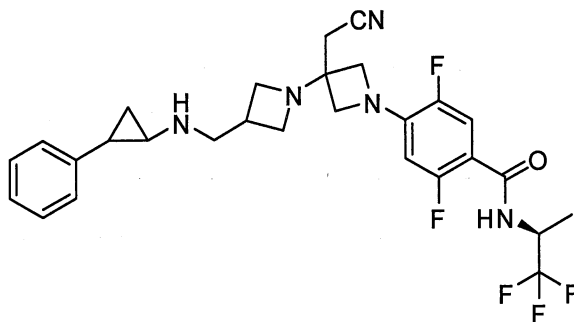
pha loãng bằng EtOAc, sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 sau đó được lọc và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 493,2$; theo thử nghiệm 493,2.

Bước 2: (3-[[*(trans*-2-Phenylxyclopropyl)amino]metyl]-1,3'-biazetidin-3'-yl)axetonitril

Dung dịch nước NaOH 2N (0,5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm thô thu được theo bước 1 trong THF (1ml) và MeOH (1ml). 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 cô. Cặn được hòa tan trong DCM, sau đó được lọc và cô. Sau đó, cặn này được hòa tan trong DCM (1ml) và TFA (1ml) 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 axetonitril, 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 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 297,2$; theo thử nghiệm 297,2.

Ví dụ 27:

4-(3'-(Xyanometyl)-3-[[*(trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]-1,3'-biazetidin-1'-yl)-2,5-điflo-N-[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]benzamid

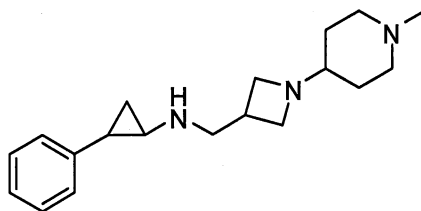


DBU (12mg, 0,08mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa muối TFA của N-(azetidyl-3-ylmetyl)-2,2,2-triflo-N-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)axetamid (25mg, 0,061mmol, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 17, Bước 2) và 4-[3-(xyanometylen)azetidyl-1-yl]-2,5-điflo-N-[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]benzamid (24mg, 0,070mmol, điều chế được bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự như đã được bộc lộ trong các tài liệu như công bố đơn quốc tế số WO 2012/177606) trong axetonitril (1,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó NaOH 2N (1ml) và MeOH (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được lọc và tinh

chế theo phương pháp 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 C₂₈H₃₁F₅N₅O (M+H)⁺: m/z = 548,2; theo thử nghiệm 548,2.

Ví dụ 28:

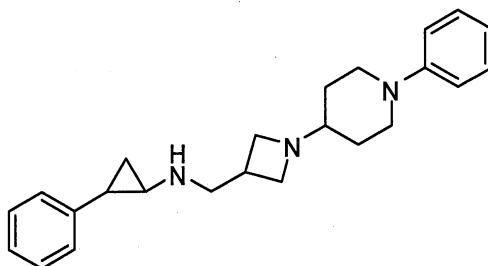
N-{[1-(1-Metylpiperidin-4-yl)azetidin-3-yl]metyl}-*trans*-2-phenylxyclopropanamin



Axit axetic (17μl, 0,30mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa muối TFA của N-(azetidin-3-ylmetyl)-2,2,2-triflo-N-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)axetamid (30mg, 0,07mmol, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 17, Bước 2), và 1-metyl-4-piperidinon (11mg, 0,10mmol) trong THF (1,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó Na(OAc)₃BH (64mg, 0,30mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó dung dịch nước NaOH 2N (0,5ml) 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 theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (độ pH =10, axetonitril/nước+NH₄OH) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₉H₃₀N₃ (M+H)⁺: m/z = 300,2; theo thử nghiệm 300,2.

Ví dụ 29:

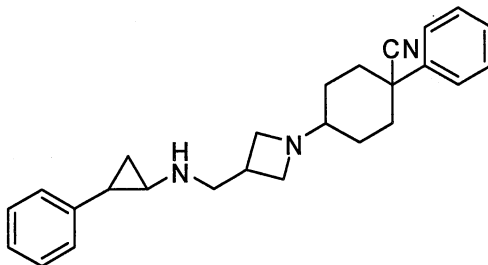
Trans-2-phenyl-N-{[1-(1-phenylpiperidin-4-yl)azetidin-3-yl]metyl}xyclopropanamin



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 hợp chất theo Ví dụ 28 trong đó 1-phenylpiperidin-4-on thay cho 1-metyl-4-piperidinon. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₄H₃₂N₃ (M+H)⁺: m/z = 362,3; theo thử nghiệm 362,2.

Ví dụ 30:

1-Phenyl-4-(3-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]methyl}azetidin-1-yl}cyclohexanecarbonitril



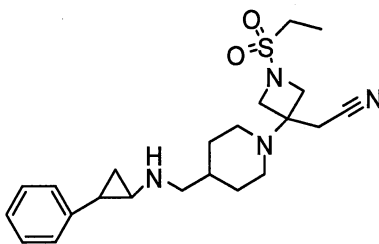
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp hợp chất theo Ví dụ 28 trong đó 4-oxo-1-phenylxyclohexanecarbonitril (do Lancaster cung cấp, mã số sản phẩm #5281) thay cho 1-metyl-4-piperidinon. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =10, axetonitril/nước+NH₄OH) để tạo ra hai chất đồng phân tương ứng với *trans*- và *cis*-xyclohexyl. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₆H₃₂N₃ (M+H)⁺: m/z = 386,3;

Chất đồng phân (I): LC-MS (độ pH =2, axetonitril/nước+TFA): theo thử nghiệm m/z = 386,2; thời gian lưu = 1,45 phút

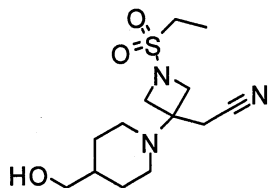
Chất đồng phân (II): LC-MS (độ pH =2, axetonitril/nước+TFA): theo thử nghiệm m/z = 386,2; thời gian lưu = 1,55 phút

Ví dụ 31:

[1-(Etylsulfonyl)-3-(4-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]methyl}piperidin-1-yl}azetidin-3-yl]axetonitril



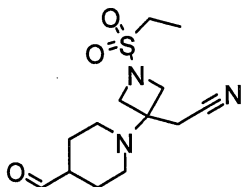
Bước 1: {1-(Etylsulfonyl)-3-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]azetidin-3-yl} axetonitril



DBU (20μl, 0,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-piperidinmetanol (60mg,

0,5mmol) và [1-(etylsulfonyl)azetidin-3-yliden]axetonitril (110mg, 0,60mmol, điều chế được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như đã được bộc lộ trong các tài liệu như công bố đơn quốc tế số WO 2009/114512) trong axetonitril (1,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, sau đó được pha loãng bằng DCM, rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM (0% đến 8%) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 302,2$; theo thử nghiệm 302,1.

Bước 2: [1-(Etylsulfonyl)-3-(4-formylpiperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril



Periodinan Dess-Martin (420mg, 1,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa {1-(etyl-sulfonyl)-3-[4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl]azetidin-3-yl}axetonitril (200mg, 0,66mmol) trong metylen clorua (4,0ml). Hỗn hợp phản ứng 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, rửa bằng dung dịch NaOH 1N, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM (0% đến 8%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 300,1$; theo thử nghiệm 300,1.

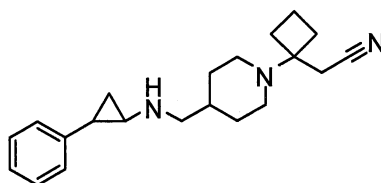
Bước 3: [1-(Etylsulfonyl)-3-(4-{[(trans-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)-azetidin-3-yl]axetonitril

Axit axetic (4,3 μl , 0,075mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa [1-(etyl-sulfonyl)-3-(4-formylpiperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril (15,0mg, 0,050mmol) và 2-phenylxyclopropanamin (10,0mg, 0,075mmol, *trans*, triệt quang, do Acros cung cấp: mã số sản phẩm #130470050) trong DCM (0,5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó natri triaxetoxibohyđrua (32mg, 0,15mmol) 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 dung dịch NaHCO_3 bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ

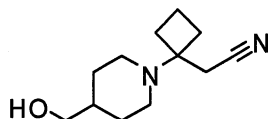
được làm khô trên Na_2SO_4 , sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong axetonitril, sau đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 417,2$; theo thử nghiệm 417,1.

Ví dụ 32:

[1-(4-[[trans-2-Phenylxyclopropyl]amino]metyl)piperidin-1-yl]xyclobutyl]axetonitril

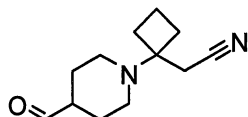


Bước 1: {1-[4-(Hydroxymetyl)piperidin-1-yl]xyclobutyl}axetonitril



DBU (90 μl , 0,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-piperidinmetanol (230mg, 2,0mmol) và xyclobutylidenaxetonitril (280mg, 3,0mmol, điều chế được bằng cách áp dụng các phương pháp đã bộc lộ trong các tài liệu như công bố đơn quốc tế số WO 2009/114512) trong axetonitril (2,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 65°C qua đêm. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng sau đó được pha loãng bằng DCM, và rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM (0% đến 8%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 209,2$; theo thử nghiệm 209,2.

Bước 2: [1-(4-Formylpiperidin-1-yl]xyclobutyl]axetonitril



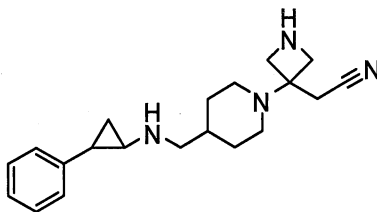
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như các quy trình đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp hợp chất theo Ví dụ 31, Bước 2 bắt đầu từ {1-[4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl]xyclobutyl}axetonitril. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 207,1$; theo thử nghiệm 207,1.

Bước 3: [1-(4-{{[(trans-2-Phenylxyclopropyl)amino]metyl}}piperidin-1-yl)xyclobutyl]axetonitril

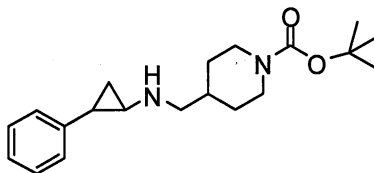
Hợp chất được điều chế bằng cách áp dụng quy trình tương tự như các quy trình đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp hợp chất theo Ví dụ 31, Bước 3 bắt đầu từ [1-(4-formyl-piperidin-1-yl)xyclobutyl]axetonitril. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{30}N_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 324,2; theo thử nghiệm 324,3.

Ví dụ 33:

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

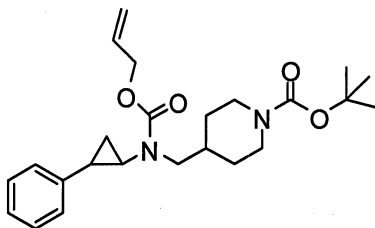


Bước 1: Tert-butyl 4-{{[(trans-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}}piperidin-1-carboxylat



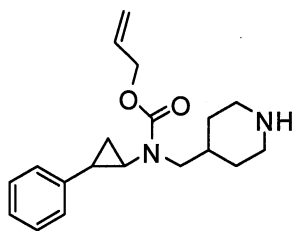
Axit axetic (0,17ml, 3,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-formyl-piperidin-1-carboxylat (430mg, 2,0mmol), và trans-2-phenylxyclopropanamin (0,35g, 2,6mmol, do Acros cung cấp: mã số sản phẩm #130470050) trong DCM (9ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó natri triaxetoxymetana (1,3g, 6,0mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM, rửa bằng dung dịch NaOH 1N, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM (0% đến 10%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{16}H_{23}N_2O_2$ ($M-tBu+2H$)⁺: m/z = 275,2; theo thử nghiệm 275,2.

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



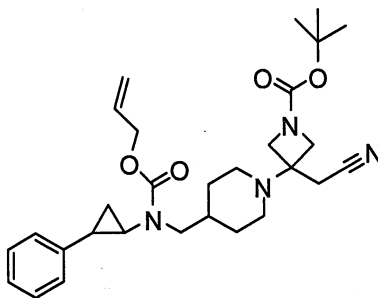
Alyl clorofomat (0,23ml, 2,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[[*(trans*-2-phenylcyclopropyl)amino]metyl]piperidin-1-carboxylat (0,59g, 1,8mmol) và *N,N*-điisopropyletylamin (0,63ml, 3,6mmol) trong DCM (9,0ml) ở 0°C và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM, 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 trong hexan (0% đến 20%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₄H₃₄N₂NaO₄ (M+Na)⁺: m/z = 437,2; theo thử nghiệm 437,3.

Bước 3: Alyl (trans-2-phenylcyclopropyl)(piperidin-4-ylmetyl)carbamat



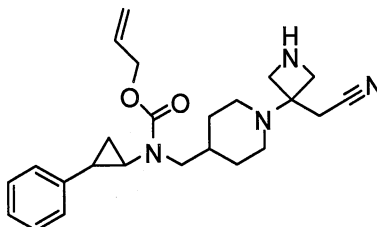
Dung dịch hydroclorua 4,0M trong đioxan (2ml) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[[[(allyloxy)carbonyl](*trans*-2-phenylcyclopropyl)amino]metyl]piperidin-1-carboxylat (225,0mg, 0,5428mmol) trong DCM (2ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong DCM, rửa bằng dung dịch NaOH 1N và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng metanol trong DCM (0% đến 10%) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₉H₂₇N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 315,2; theo thử nghiệm 315,2.

Bước 4: Tert-butyl 3-(4-[[[(allyloxy)carbonyl](trans-2-phenylcyclopropyl)amino]metyl]piperidin-1-yl)-3-(xyanometyl)azetidin-1-carboxylat



DBU (10 μ l, 0,08mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa allyl (*trans*-2-phenylxyclopropyl)(piperidin-4-ylmetyl)carbamate (80,0mg, 0,254mmol) và tert-butyl 3-(xyanometylen)-azetidin-1-carboxylat (59mg, 0,30mmol) trong axetonitril (0,5ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, sau đó được pha loãng bằng DCM, rửa bằng 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 DCM (0% đến 20%) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₉H₄₁N₄O₄ (M+H)⁺: m/z = 509,3; theo thử nghiệm 509,3.

Bước 5: Allyl ({1-[3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}metyl)(*trans*-2-phenylxyclopropyl)carbamate



Dung dịch hydroclorua 4,0M trong đioxan (0,5ml, 2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(4-{{[(allyloxy)carbonyl](*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl} piperidin-1-yl)-3-(xyanometyl)azetidin-1-carboxylat (100,0mg, 0,1966mmol) trong DCM (0,5ml). 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 C₂₄H₃₃N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 409,3; theo thử nghiệm 409,3.

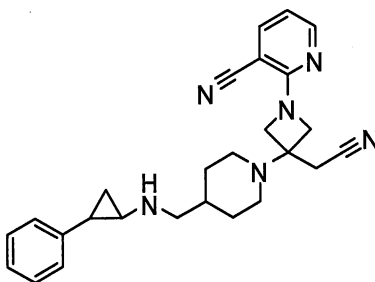
Bước 6: [3-(4-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril

Hỗn hợp gồm allyl ({1-[3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}metyl)(*trans*-2-phenylxyclopropyl)carbamate (30,1mg, 0,0736mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (8,5mg, 0,0074mmol) và N,N-dietylamin (0,0761ml, 0,736mmol) trong THF (1,0ml) được

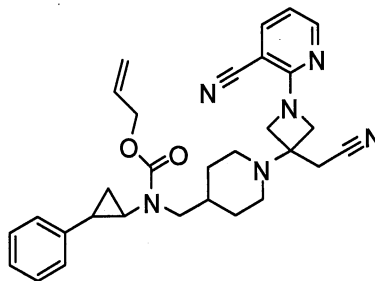
khuấy ở 85°C trong thời gian 2 giờ trong khí quyển nito sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Dịch lọc được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{20}H_{29}N_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 325,2$; theo thử nghiệm 325,3.

Ví dụ 34

2-[3-(Xyanometyl)-3-(4-[[*(trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]piperidin-1-yl)azetidin-1-yl]nicotinonitril



Bước 1: Alyl ({1-[3-(xyanometyl)-1-(3-xyanopyridin-2-yl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}metyl)-(trans-2-phenylxyclopropyl)carbamate



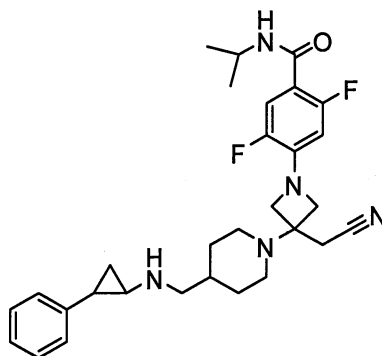
DIEA (43 μ l, 0,24mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa alyl ({1-[3-(xyanometyl)-azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}metyl)(*trans*-2-phenylxyclopropyl)carbamate (25,0mg, 0,0612mmol, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 33, Bước 5) và 2-flonicotinonitril (15mg, 0,12mmol) trong NMP (0,6ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 120°C trong thời gian 2 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng metylen clorua. Sau đó, hỗn hợp này được 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 $C_{30}H_{35}N_6O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 511,3$; theo thử nghiệm 511,3.

Bước 2: 2-[3-(Xyanometyl)-3-(4-[[*(trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]piperidin-1-yl)-azetidin-1-yl]nicotinonitril

Sản phẩm thô thu được ở bước 1 được hòa tan trong THF (0,5ml) và sau đó diethylamin (60 μ l), tiếp theo là Pd(PPh₃)₄ (10mg) được bổ sung vào. Vật chứa đựng hỗn hợp thu được được rút chân không, sau đó được nạp nitơ và khuấy ở 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, lọc 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 C₂₆H₃₁N₆ (M+H)⁺: m/z = 427,3; theo thử nghiệm 427,3.

Ví dụ 35

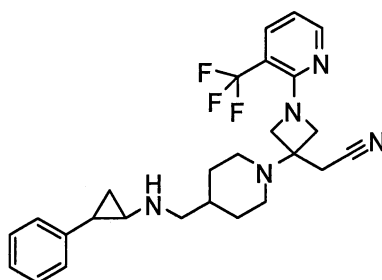
4-[3-(Xyanometyl)-3-(4-[[*(trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]piperidin-1-yl)azetidin-1-yl]-2,5-điflo-N-isopropylbenzamid



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 hợp chất theo Ví dụ 34, trong đó 2,4,5-triflo-N-isopropylbenzamid thay cho 2-flonicotinonitril ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₃₀H₃₈F₂N₅O (M+H)⁺: m/z = 522,3; theo thử nghiệm 522,4.

Ví dụ 36

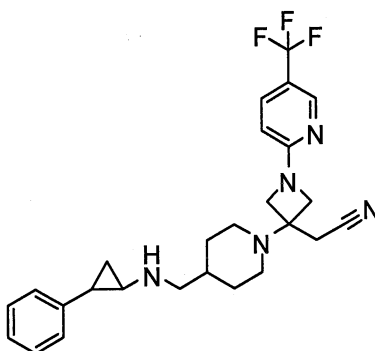
{3-(4-[[*(trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]piperidin-1-yl)-1-[3-(triflometyl)pyridin-2-yl]azetidin-3-yl}axetonitril



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 hợp chất theo Ví dụ 34 trong đó 2-flo-3-(triflometyl)pyridin thay cho 2-flonicotinonitril ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{26}H_{31}F_3N_5$ (M+H)⁺: m/z = 470,3; theo thử nghiệm 470,2.

Ví dụ 37

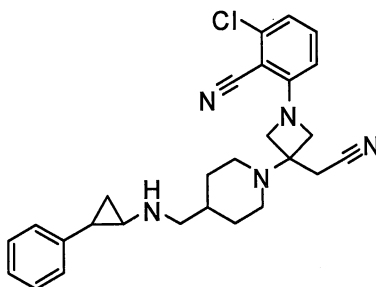
{3-(4-[[*(trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]piperidin-1-yl)-1-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]azetidín-3-yl}axetonitril



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 hợp chất theo Ví dụ 34 trong đó 2-flo-5-(triflometyl)pyridin thay cho 2-flonicotinonitril ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{26}H_{31}F_3N_5$ (M+H)⁺: m/z = 470,3; theo thử nghiệm 470,2.

Ví dụ 38

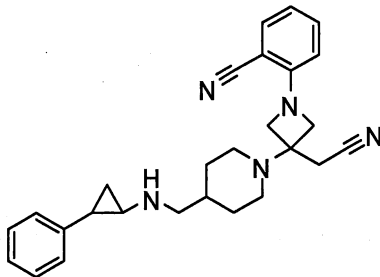
2-clo-6-[3-(xyanometyl)-3-(4-[[*(trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]piperidin-1-yl)azetidín-1-yl]benzonitril



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 hợp chất theo Ví dụ 34 trong đó 2-clo-6-flobenzonitril thay cho 2-flonicotinonitril ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{27}H_{31}ClN_5$ (M+H)⁺: m/z = 460,2; theo thử nghiệm 460,1.

Ví dụ 39

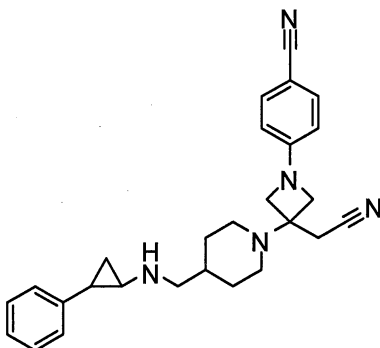
2-[3-(Xyanometyl)-3-(4-{{{(trans-2-phenylxyclopropyl)amino}metyl}piperidin-1-yl)azetidín-1-yl]benzonitril



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 hợp chất theo Ví dụ 34 trong đó 2-flobenzonitril thay cho 2-flonicotinonitril ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{27}H_{32}N_5$ ($M+H$)⁺: $m/z = 426,3$; theo thử nghiệm 426,3.

Ví dụ 40

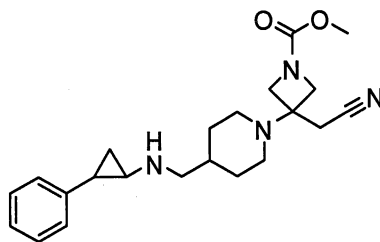
4-[3-(Xyanometyl)-3-(4-{{{(trans-2-phenylxyclopropyl)amino}metyl}piperidin-1-yl)azetidín-1-yl]benzonitril



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 hợp chất theo Ví dụ 34 trong đó 2-flobenzonitril thay cho 4-flonicotinonitril ở bước 1. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{27}H_{32}N_5$ ($M+H$)⁺: $m/z = 426,3$; theo thử nghiệm 426,3.

Ví dụ 41

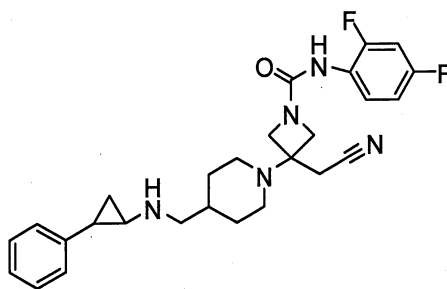
Metyl 3-(xyanometyl)-3-(4-{{{(trans-2-phenylxyclopropyl)amino}metyl}piperidin-1-yl)-azetidín-1-carboxylat



Metyl clorofomat (7,6 μ l, 0,098mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa alyl ({1-[3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}metyl)(*trans*-2-phenylxyclopropyl)carbamát (20,0mg, 0,0490mmol, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 33, Bước 5) và trietylamin (27 μ l, 0,20mmol) trong DCM (0,5ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút ở 0°C, 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 (0,5ml) và sau đó dietylamin (60 μ l), tiếp theo là Pd(PPh₃)₄ (10mg) được bổ sung vào. Vật đựng chứa hỗn hợp thu được được rút chân không, sau đó được nạp nitơ và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, lọc 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 C₂₂H₃₁N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 383,2; theo thử nghiệm 383,3.

Ví dụ 42

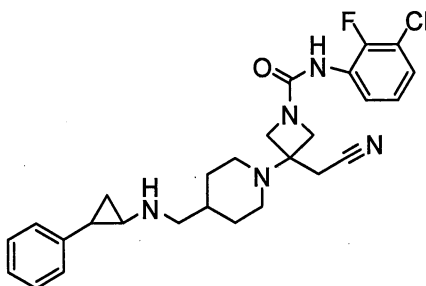
3-(Xyanometyl)-N-(2,4-điflorophenyl)-3-(4-{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)azetidin-1-carboxamit



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 hợp chất theo Ví dụ 41 trong đó 2,4-điflo-1-isoxyanatobenzen thay cho metyl clorofomat. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₇H₃₂F₂N₅O (M+H)⁺: m/z = 480,3; theo thử nghiệm 480,3.

Ví dụ 43

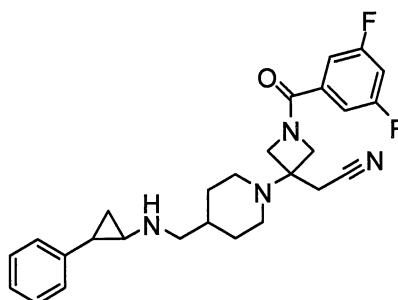
N-(3-clo-2-florophenyl)-3-(xyanometyl)-3-(4-[[*(trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]-piperidin-1-yl)azetidin-1-carboxamit



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 hợp chất theo Ví dụ 41 trong đó 1-clo-2-flo-3-isoxyanato-benzen thay cho metyl clorofomat. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{27}H_{32}ClFN_5O$ $(M+H)^+$: $m/z = 496,2$; theo thử nghiệm 496,2.

Ví dụ 44

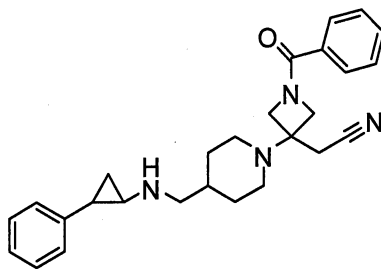
[1-(3,5-điflobenzoyl)-3-(4-[[*(trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]piperidin-1-yl)-azetidin-3-yl]axetonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng quy trình tương tự như các quy trình đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp hợp chất theo Ví dụ 41 trong đó 3,5-điflobenzoyl clorua thay cho metyl clorofomat. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{27}H_{31}F_2N_4O$ $(M+H)^+$: $m/z = 465,2$; theo thử nghiệm 465,2.

Ví dụ 45

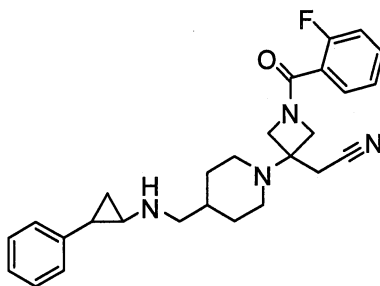
[1-Benzoyl-3-(4-[[*(trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril



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 hợp chất theo Ví dụ 41 trong đó benzoyl clorua thay cho methyl clorofomat. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{27}H_{33}N_4O$ $(M+H)^+$: $m/z = 429,3$; theo thử nghiệm 429,2.

Ví dụ 46

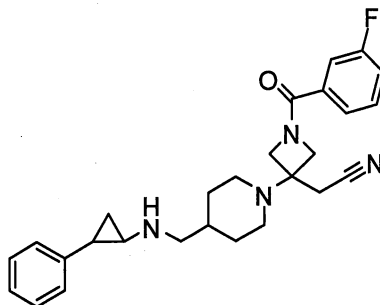
[1-(2-Flobenzoyl)-3-(4-{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]methyl}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril



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 hợp chất theo Ví dụ 41 trong đó 2-flobenzoyl clorua thay cho methyl clorofomat. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{27}H_{32}FN_4O$ $(M+H)^+$: $m/z = 447,3$; theo thử nghiệm 447,3.

Ví dụ 47

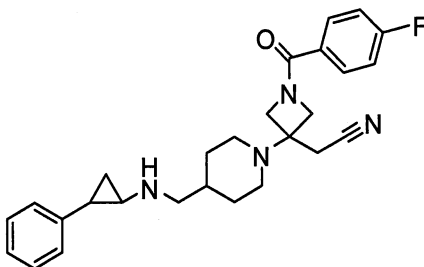
[1-(3-Flobenzoyl)-3-(4-{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]methyl}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril



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 hợp chất theo Ví dụ 41 trong đó 3-flobenzoyl clorua thay cho methyl clorofomat. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{27}H_{32}FN_4O$ $(M+H)^+$: $m/z = 447,3$; theo thử nghiệm 447,3.

Ví dụ 48

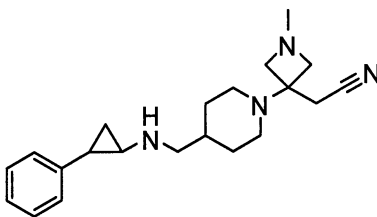
[1-(4-Flobenzoyl)-3-(4-[[*(trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril



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 hợp chất theo Ví dụ 41 trong đó 4-flobenzoyl clorua thay cho methyl clorofomat. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{27}H_{32}FN_4O$ $(M+H)^+$: $m/z = 447,3$; theo thử nghiệm 447,3.

Ví dụ 49

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

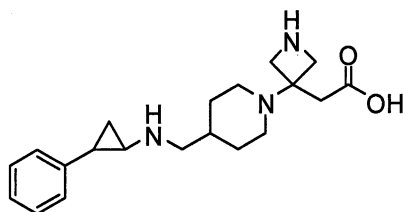


Formaldehyt 7,0M trong nước (2,7 μ l, 0,019mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa alyl ((1-[3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl)metyl)(*trans*-2-phenylxyclopropyl)-carbammat (20,0mg, 0,0490mmol, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 33, Bước 5) trong DCM (0,5ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó natri triaxetoxibohyđrua (16mg, 0,076mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng 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 , sau đó được lọc và cô. Cặn được hòa tan trong THF (0,5ml) và sau đó

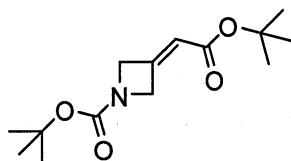
diethyl amin (60ul), tiếp theo là bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10mg) được bổ sung vào. Vật đựng chứa hỗn hợp này được rút chân không, sau đó được nạp nitơ, tiếp đó hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, lọc sau đó được tinh 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 $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 339,3$; theo thử nghiệm 339,3.

Ví dụ 50

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

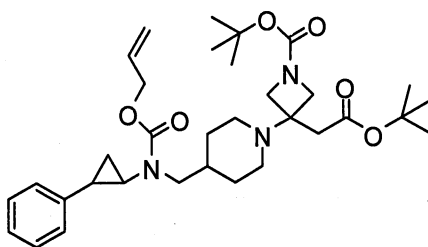


Bước 1: tert-butyl 3-(2-tert-butoxy-2-oxoetyliden)azetidin-1-carboxylat



Kali tert-butoxit 1,0M trong THF (4,6ml, 4,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (diethoxyphosphoryl)axetat (do Aldrich cung cấp, mã số sản phẩm #348333: 1,1g, 4,6mmol) trong THF (15ml) ở 0°C . Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C , sau đó dung dịch chứa tert-butyl 3-oxoazetidin-1-carboxylat (do Aldrich cung cấp, mã số sản phẩm #696315: 0,6g, 4mmol) trong THF (5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng, khuấy qua đêm, sau đó được pha loãng bằng etyl axetat, 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 EtOAc trong hexan (0% đến 20%) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_6\text{H}_8\text{NO}_4$ ($\text{M}-2^t\text{Bu}+3\text{H}$) $^+$: $m/z = 158,0$; theo thử nghiệm 158,1.

Bước 2: Tert-butyl 3-(4-{{[[[alyloxy)carbonyl](*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}piperidin-1-yl]-3-(2-tert-butoxy-2-oxoetyl)azetidin-1-carboxylat



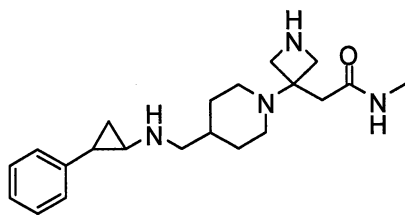
DBU (10 μ l, 0,08mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa allyl (*trans*-2-phenylxyclopropyl)(piperidin-4-ylmetyl)carbamate (80,0mg, 0,254mmol, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 33, Bước 3) và tert-butyl 3-(2-tert-butoxy-2-oxoethylidene)azetidin-1-carboxylat (82mg, 0,30mmol) trong axetonitril (0,5ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 65°C qua đêm, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng DCM, rửa bằng 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 30%) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₃₃H₅₀N₃O₆ (M+H)⁺: m/z = 584,4; theo thử nghiệm 584,3.

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

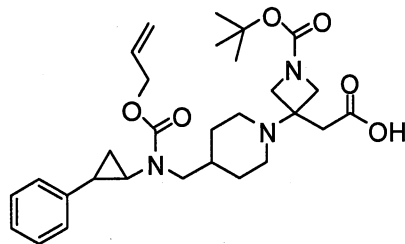
Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (8,5mg) được bổ sung vào hỗn hợp gồm tert-butyl 3-(4-{[(allyloxy)carbonyl](*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)-3-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)azetidin-1-carboxylat (43,0mg, 0,0736mmol) và diethylamin (0,0761ml, 0,736mmol) trong THF (1,0ml). Vật đựng chứa hỗn hợp thu được được rút chân không sau đó được nạp nitơ và hỗn hợp này được khuấy ở 85°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, tiếp đó được cô. Cặn được hòa tan trong CH₂Cl₂ (0,5ml), sau đó TFA (0,5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, tiếp đó được cô. Cặn được hòa tan trong axetonitril 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 C₂₀H₃₀N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 344,2; theo thử nghiệm 344,2.

Ví dụ 51

N-Metyl-2-(3-(4-((*trans*-2-phenylxyclopropylamino)metyl)piperidin-1-yl)azetidin-3-yl)-axetamit

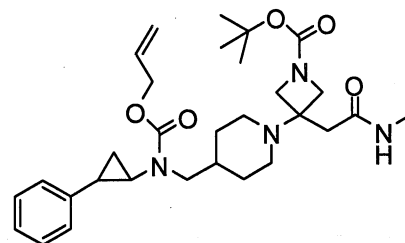


Bước 1: Axit [3-(4-{[[[(allyloxy)carbonyl](trans-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]piperidin-1-yl)-1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl]axetic



TFA (1,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(4-{[[[(allyloxy)carbonyl](trans-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]piperidin-1-yl)-3-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)azetidin-1-carboxylat (0,10g, 0,17mmol, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 50, Bước 2) trong DCM (1,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ, tiếp đó được cô. Cặn được hòa tan trong THF (4ml)/nước (1ml), sau đó đi-tert-butylđi-cacbonat (56mg, 0,26mmol) và natri cacbonat (73mg, 0,68mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng dietyl ete. Tiếp đó, pha nước được axit hóa bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1N lạnh vào và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước muối, 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 $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 528,3$; theo thử nghiệm 528,3.

Bước 2: Tert-butyl 3-(4-(((allyloxycarbonyl)(trans-2-phenylxyclopropyl)amino)metyl]piperidin-1-yl)-3-(2-(metylamino)-2-oxoethyl)azetidin-1-carboxylat



Metylamin 2,0M trong THF (0,4ml, 0,7mmol), tiếp theo là trietylamin (36,6 μl , 0,263mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit [3-(4-{[[[(allyloxy)carbonyl](trans-2-

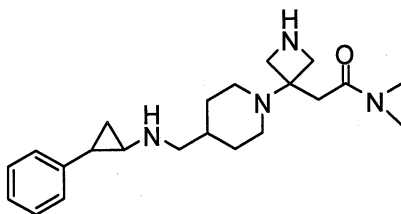
phenylxyclopropyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)-1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl]axetic (20,0mg, 0,0379mmol) và BOP (27mg, 0,060mmol) trong DMF (0,9ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng EtOAc, và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₃₀H₄₅N₄O₅ (M+H)⁺: m/z = 541,3; theo thử nghiệm 541,3.

Bước 3: N-metyl-2-(3-(4-((trans-2-phenylxyclopropylamino)metyl)piperidin-1-yl)azetidin-3-yl)axetamit

Sản phẩm thô thu được theo bước 2 được hòa tan trong THF (1,0ml), sau đó Pd(PPh₃)₄ (10,0mg) được bổ sung vào, tiếp theo là bổ sung diethylamin (0,1ml) vào. Vật đựng chứa hỗn hợp này được rút chân không sau đó được nạp lại nitơ và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong CH₂Cl₂ (0,5ml), sau đó TFA (0,5ml) 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 axetonitril, tiếp 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 C₂₁H₃₃N₄O (M+H)⁺: m/z = 357,3; theo thử nghiệm 357,3.

Ví dụ 52

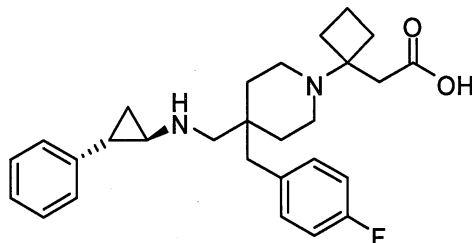
N,N-đimetyl-2-(3-(4-((trans-2-phenylxyclopropylamino)metyl)piperidin-1-yl)azetidin-3-yl)-axetamit



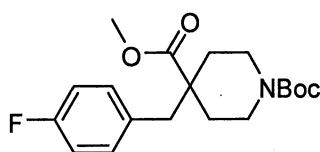
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp hợp chất theo Ví dụ 51, trong đó N,N-đimetylamin thay cho metylamin ở bước 2. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₂H₃₅N₄O (M+H)⁺: m/z = 371,3; theo thử nghiệm 371,3.

Ví dụ 53

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

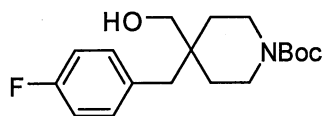


Bước 1: 1-tert-butyl 4-metyl 4-(4-flobenzyl)piperidin-1,4-đicarboxylat



n-Butyllithi (2,5M trong hexan, 14ml, 35mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N,N-diisopropylamin (4,9ml, 35mmol) trong tetrahydrofuran (80ml) ở -78°C . Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến -20°C và khuấy trong thời gian 10 phút, sau đó được làm lạnh đến -78°C và dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-metyl piperidin-1,4-đicarboxylat (do AstaTech cung cấp, mã số sản phẩm #B56857: 6,08g, 25,0mmol) trong THF (10ml) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng từ từ được tăng nhiệt độ 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.

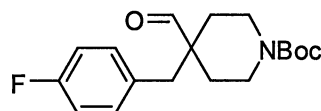
Bước 2: Tert-butyl 4-(4-flobenzyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat



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

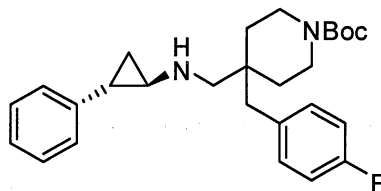
nước (0,9ml), tiếp theo là NaOH (15% trọng lượng trong nước, 0,9ml) và nước (0,9ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 20 phút sau đó được lọc và rửa bằng THF. Dịch lọc được cô và cặn (5,8g, 97%) được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{14}H_{19}FNO_3$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z = 268,1$; 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 $-78^{\circ}C$ trong thời gian 10 phút và sau đó hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến $-60^{\circ}C$ 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 và sau đó được nâng nhiệt độ lên đến $-45^{\circ}C$ trong thời gian 30 phút. Sau đó, N,N-diisopropyletylamin (21ml, 120mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến $0^{\circ}C$ 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 $C_{14}H_{17}FNO_3$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z = 266,1$; theo thử nghiệm 266,1.

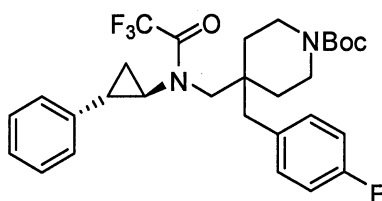
Bước 4: Tert-butyl 4-(4-flobenzyl)-4-([(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)metyl)piperidin-1-carboxylat



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-đicloetan (50ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó natri triaxetoxibo-

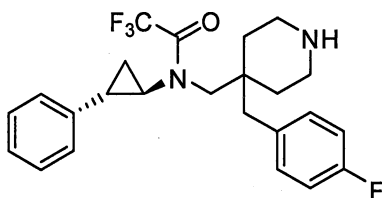
hydrua (5,7g, 27mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch nước NaOH 1N, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc 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. 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 (4,6g, 88%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}-\text{tBu}+2\text{H}$)⁺: $m/z = 479,2$; theo thử nghiệm 479,2.

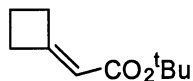
Bước 6: 2,2,2-triflo-N-{[4-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl]metyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit



Hydroclorua (4M trong 1,4-diioxan, 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 trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được cô. Cặn được sử dụng ở

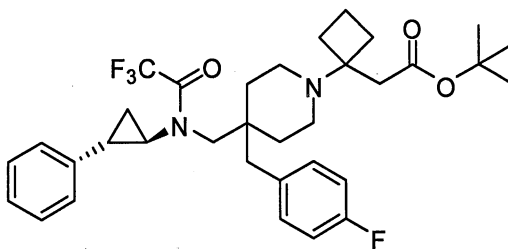
bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{24}H_{27}F_4N_2O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 435,2$; theo thử nghiệm 435,2.

Bước 7: Tert-butyl xyclobutyliđenaxetat



Tert-butyl (diethoxyphosphoryl)axetat (6,8g, 27mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa natri hydrua (1,2g, 30mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó xyclobutanon (1,0g, 14mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, tiếp đó được tôi bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, 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 10%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,0g, 84%). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5,50 – 5,46 (m, 1H), 3,14 – 3,05 (m, 2H), 2,84 – 2,76 (m, 2H), 2,11 – 2,02 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Bước 8: Tert-butyl [1-(4-(4-flobenzyl)-4-{[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino]metyl}]piperidin-1-yl)xyclobutyl]axetat



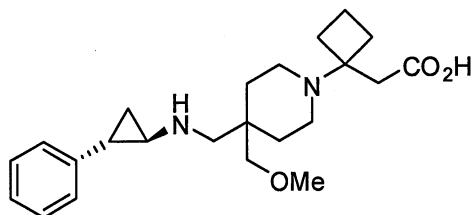
1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (57 μ l, 0,38mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2,2,2-triflo-N-{[4-(4-flobenzyl)piperidin-4-yl]metyl}-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (Bước 6: 110mg, 0,25mmol) và tert-butyl xyclobutyliđenaxetat (64mg, 0,38mmol) trong axetonitril (0,6ml, 10mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 65°C trong thời gian 3 ngày, 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 EtOAc trong hexan (0% đến 20%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (90mg, 59%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{34}H_{43}F_4N_2O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 603,3$; theo thử nghiệm 603,3.

Bước 9: Axit {1-[4-(4-flobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]xyclobutyl} axetic

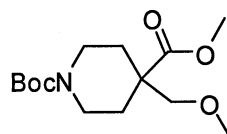
Axit trifloaxetic (0,5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl [1-(4-(4-fluorobenzyl)-4-{[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)xyclobutyl]axetat (22,0mg, 0,0364mmol) trong metylen clorua (0,5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong THF/metanol (0,3/0,3ml) và tiếp đó NaOH (dung dịch nước 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 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 54

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



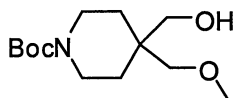
Bước 1: 1-tert-butyl 4-metyl 4-(metoxymetyl)piperidin-1,4-dicarboxylat



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, mã số sản phẩm #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 nước NH₄Cl bão hòa và nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này 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. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel (EtOAc 0% đến 20% trong hexan) để tạo ra

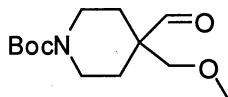
sản phẩm mong muốn (2,6g, 90%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_9H_{18}NO_3$ ($M-BoC+2H$)⁺: $m/z = 188,1$; theo thử nghiệm 188,1.

Bước 2: Tert-butyl 4-(hydroxymethyl)-4-(metoxymethyl)piperidin-1-carboxylat



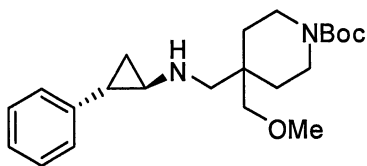
$LiAlH_4$ (1M trong THF, 10ml, 10mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-metyl 4-(metoxymethyl)piperidin-1,4-đicarboxylat (2,3g, 8,0mmol) trong tetrahydrofuran (40ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó được tôi bằng bổ sung nước (0,1ml), NaOH (15% trọng lượng trong nước, 0,1ml) và nước (0,1ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 10 phút sau đó được lọc và rửa bằng THF. Dịch lọc được cô và cạn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_9H_{18}NO_4$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z = 204,1$; theo thử nghiệm 204,1.

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



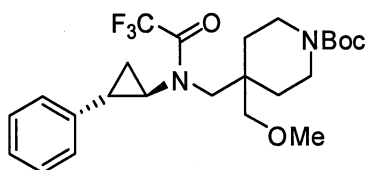
Dimethyl sulfoxit (1,7ml, 24mmol) trong metylen clorua (2ml) được bổ sung vào dung dịch chứa oxalyl clorua (1,0ml, 12mmol) trong metylen clorua (3ml) ở -78°C trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến -60°C trong thời gian 25 phút, sau đó dung dịch chứa tert-butyl 4-(hydroxymethyl)-4-(metoxymethyl)piperidin-1-carboxylat (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 triethylamin (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 dietyl ete. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cạn 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 $C_8H_{16}NO_2$ ($M-B^oC+2H$)⁺: $m/z = 158,1$; theo thử nghiệm 158,1.

Bước 4: Tert-butyl 4-(metoxymethyl)-4-([(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)methyl)piperidin-1-carboxylat



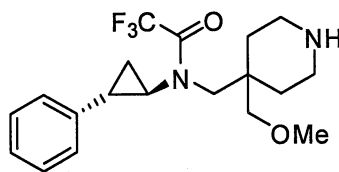
Hỗn hợp gồm tert-butyl 4-formyl-4-(methoxymethyl)piperidin-1-carboxylat (1,3g, 5,0mmol), axit axetic (0,43ml, 7,5mmol) và (1R,2S)-2-phenylcyclopropanamin (699mg, 5,25mmol) trong 1,2-đicloetan (20ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó natri triaxetoxybôhđrua (2,1g, 10mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 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-(methoxymethyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl]-(trifloaxetyl)amino}metyl)piperidin-1-carboxylat



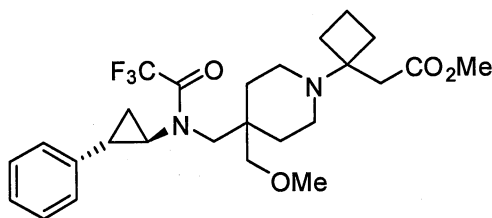
Trifloaxetic anhydrit (0,96ml, 6,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(methoxymethyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-carboxylat (1,7g, 4,5mmol) và N,N-điisopropyletylamin (1,6ml, 9,1mmol) trong metylen clorua (25ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 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 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 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}-\text{BoC}+2\text{H}$)⁺: $m/z = 371,2$; theo thử nghiệm 371,1.

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



Hydroclorua 4,0M trong đioxan (7ml, 28mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(methoxymetyl)-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 $C_{19}H_{26}F_3N_2O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 371,2$; theo thử nghiệm 371,2.

Bước 7: Metyl [1-(4-(methoxymetyl)-4-[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino]metyl]piperidin-1-yl)xyclobutyl]axetat



1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (40μl, 0,26mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2,2,2-triflo-N-[[4-(methoxymetyl)piperidin-4-yl]metyl]-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]-axetamit (65mg, 0,17mmol) và metyl xyclobutylidenaxetat (do SynChem cung cấp, mã số sản phẩm #SC-25429: 33mg, 0,26mmol) trong axetonitril (0,4ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 65°C trong thời gian 3 ngày, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng metylen clorua, 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 EtOAc 0% đến 50% trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{26}H_{36}F_3N_2O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 497,3$; theo thử nghiệm 497,2.

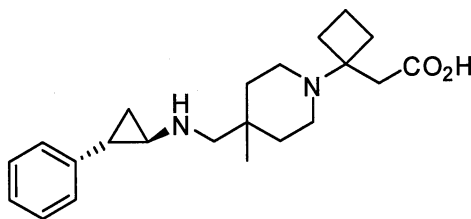
Bước 8: Axit {1-[4-(methoxymetyl)-4-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl]piperidin-1-yl]xyclobutyl} axetic

Dung dịch NaOH 1N (1ml) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl [1-(4-(methoxymetyl)-4-[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino]metyl]piperidin-1-yl)xyclobutyl]axetat (60,0mg, 0,12mmol) trong MeOH/THF (0,5/0,5ml). Hỗn hợp thu được được khuấy

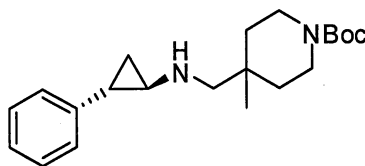
ở 40°C trong thời gian 6 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{23}H_{35}N_2O_3$ (M+H)⁺: m/z = 387,3; theo thử nghiệm 387,3.

Ví dụ 55

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

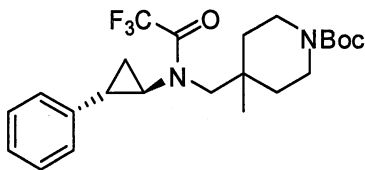


Bước 1: Tert-butyl 4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-carboxylat



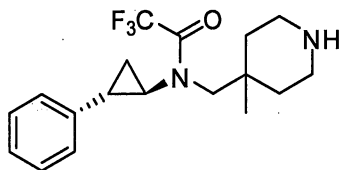
Hỗn hợp gồm tert-butyl 4-formyl-4-metylpiperidin-1-carboxylat (do Synnovator cung cấp, mã số sản phẩm #PBN2011767: 2,50g, 11,0mmol), axit axetic (0,94ml, 16mmol) và (1R,2S)-2-phenylxyclopropanamin (1,54g, 11,5mmol) trong 1,2-đicloetan (40ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó natri triaxetoxybôhyđrua (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 $C_{21}H_{33}N_2O_2$ (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



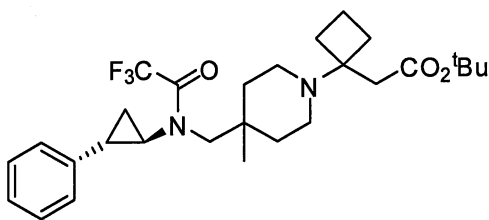
Trifloaxetic anhydrit (0,96ml, 6,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}methyl)piperidin-1-carboxylat (1,6g, 4,5mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,6ml, 9,1mmol) trong metylen clorua (25ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch 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 C₁₉H₂₄F₃N₂O₃ (M-^tBu+2H)⁺: m/z = 385,2; theo thử nghiệm 385,2.

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



Hydroclorua (4M trong 1,4-dioxan, 6ml, 24mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-metyl-4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)-amino}methyl}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 C₁₈H₂₄F₃N₂O (M+H)⁺: m/z = 341,2; theo thử nghiệm 341,2.

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



1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (40μl, 0,26mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm

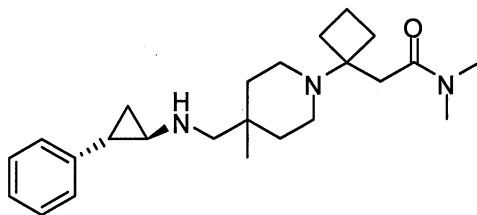
2,2,2-triflo-N-[(4-methylpiperidin-4-yl)methyl]-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (60,0mg, 0,176mmol) và tert-butyl xyclobutylidenaxetat (theo Ví dụ 53, Bước 7: 44mg, 0,26mmol) trong axetonitril (0,4ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 65°C trong thời gian 3 ngày, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng metylen clorua, 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 dung dịch EtOAc 0% đến 30% trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (60mg, 67%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 509,3; theo thử nghiệm 509,3.

Bước 5: Axit {1-[4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)metyl}piperidin-1-yl]xyclobutyl} axetic

Axit trifloaxetic (0,5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl [1-(4-metyl-4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino)metyl}piperidin-1-yl]xyclobutyl]axetat (60mg) trong metylen clorua (0,5ml). 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 (0,5/0,5ml), tiếp đó NaOH (15% trọng lượng trong nước, 0,5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ, 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 $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 357,3; theo thử nghiệm 357,2. ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,19 – 7,16 (m, 2H), 3,16 – 2,97 (m, 6H), 2,96 – 2,89 (m, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,48 – 2,42 (m, 3H), 2,30 – 2,20 (m, 2H), 1,90 – 1,75 (m, 4H), 1,75 – 1,65 (m, 2H), 1,56 – 1,44 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H), 1,10 (s, 3H). □

Ví dụ 56

N,N-đimetyl-2-{1-[4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)metyl}piperidin-1-yl]xyclobutyl}axetamit

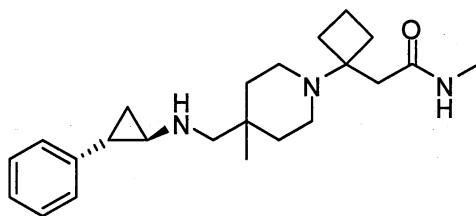


Đimetylamin (2M trong THF, 0,2ml, 0,5mmol), tiếp theo là trietylamin (24μl, 0,17mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit {1-[4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-

phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]xyclobutyl}axetic (theo Ví dụ 55: 9,0mg, 0,025mmol) và (benzotriazol-1-yloxy)tripyrolidinophosphoni hexaflophosphat (21mg, 0,04mmol) trong N,N-đimetylformamit (0,6ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, 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 $C_{24}H_{38}N_3O$ (M+H)⁺: m/z = 384,3; theo thử nghiệm 384,3.

Ví dụ 57

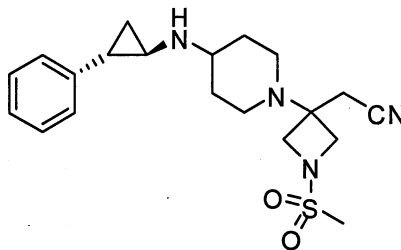
N-metyl-2-{1-[4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]-xyclobutyl}axetamit



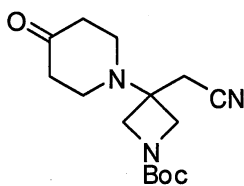
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp hợp chất theo Ví dụ 56 trong đó metylamin thay cho đimetylamin. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{23}H_{36}N_3O$ (M+H)⁺: m/z = 370,3; theo thử nghiệm 370,3.

Ví dụ 58

[1-(metylsulfonyl)-3-(4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril

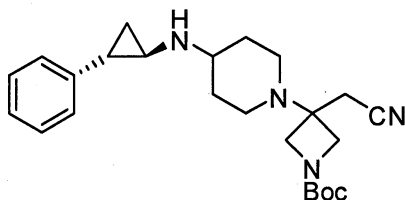


Bước 1: Tert-butyl 3-(xyanometyl)-3-(4-oxopiperidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat



1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1,94ml, 13,0mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm piperidin-4-on hydroclorua hydrat (do Aldrich cung cấp, mã số sản phẩm #151769: 1,54g, 10,0mmol) và tert-butyl 3-(xyanometylen)azetidín-1-carboxylat (điều chế được bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự như đã được bộc lộ trong các tài liệu như công bố đơn quốc tế số WO 2012/177606: 2,33g, 12,0mmol) trong axetonitril (10ml). Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến 75°C và khuấy trong hai ngày, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc, tiếp đó được rửa bằng nước và nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,26g, 77%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₁H₁₆N₃O₃ (M-^tBu+2H)⁺: m/z = 238,1; theo thử nghiệm 238,2.

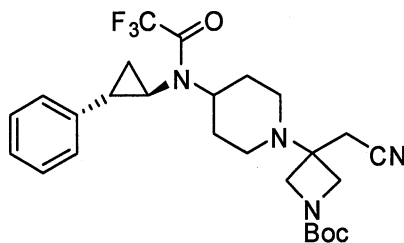
Bước 2: Tert-butyl 3-(xyanometyl)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidín-1-carboxylat



Axit axetic (1,85ml, 32,5mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (1R,2S)-2-phenylxyclopropanamin (2,16g, 16,2mmol) (điều chế được bằng cách áp dụng các quy trình như đã được bộc lộ trong Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 4429) và tert-butyl 3-(xyanometyl)-3-(4-oxopiperidin-1-yl)azetidín-1-carboxylat (4,77g, 16,2mmol) trong metylen clorua (80ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 7 giờ, sau đó natri triaxetoxybohydrua (10,3g, 48,8mmol) được bổ sung vào theo từng phần nhỏ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được làm lạnh đến 0°C và được tôi bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng MeOH 0% đến 10% trong DCM để tạo ra sản phẩm mong muốn (5,62g, 84%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₄H₃₅N₄O₂

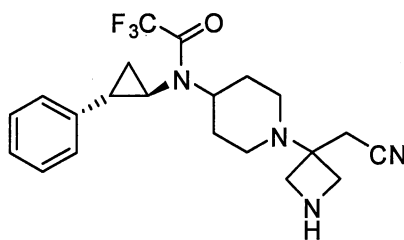
(M+H)⁺: m/z = 411,3; theo thử nghiệm 411,3.

Bước 3: Tert-butyl 3-(xyanometyl)-3-{4-[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino]-piperidin-1-yl]azetidin-1-carboxylat



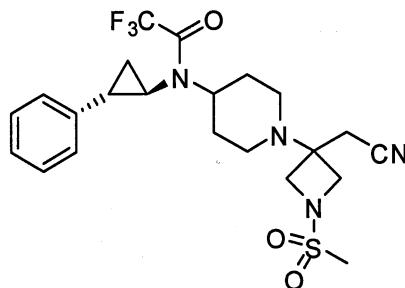
N,N-diisopropyletylamin (5,96ml, 34,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(xyanometyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat (5,62g, 13,7mmol) trong metylen clorua (80ml) ở 0°C, tiếp theo là trifloaxetic anhydrit (2,90ml, 20,5mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được tôi bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (5,66g, 82%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₆H₃₄F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 507,3; theo thử nghiệm 507,2.

Bước 4: N-{1-[3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit



Axit trifloaxetic (10,5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm (5,66g) thu được theo bước 3 trong metylen clorua (60ml) ở 0°C. Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong 50ml DCM, sau đó được làm lạnh đến 0°C và trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng MeOH 0% đến 20% trong DCM để tạo ra sản phẩm mong muốn (4,32g). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₁H₂₆F₃N₄O (M+H)⁺: m/z = 407,2; theo thử nghiệm 407,2.

Bước 5: N-{1-[3-(xyanometyl)-1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit



N,N-diisopropyletylamin (2,57ml, 14,8mmol), tiếp theo metansulfonyl clorua (0,57ml, 7,38mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-{1-[3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (2,00g, 4,92mmol) trong metylen clorua (30ml) ở 0°C. Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,13g, 89%) ở dạng rắn màu trắng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₂H₂₈F₃N₄O₃S (M+H)⁺: m/z = 485,2; theo thử nghiệm 485,1.

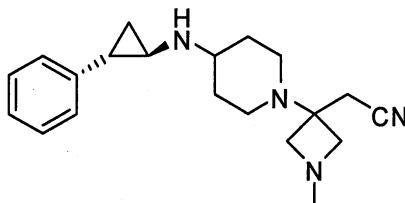
Bước 6: [1-(metylsulfonyl)-3-(4-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino)piperidin-1-yl]azetidin-3-yl]axetonitril

Natri hydroxit (2M trong nước, 12ml, 24mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm (2,13g) thu được theo bước 5 trong tetrahydrofuran (20ml) và metanol (10ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó được tôi bằng dung dịch nước NH₄Cl 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 Na₂SO₄ và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng MeOH 0% đến 10% trong DCM để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,48g) ở dạng rắn màu trắng, mà được tinh chế tiếp 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 C₂₀H₂₉N₄O₂S (M+H)⁺: m/z = 389,2; theo thử nghiệm 389,2. ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 9,07 (br, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,24 – 7,20 (m, 1H), 7,19 – 7,15 (m, 2H), 3,91 – 3,81 (m, 2H), 3,75 – 3,68 (m, 2H), 3,29 – 3,17 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 3,00 – 2,92 (m, 3H), 2,86 – 2,75 (m, 2H),

2,45 – 2,36 (m, 1H), 2,27 – 2,12 (m, 2H), 2,09 – 1,96 (m, 2H), 1,63 – 1,49 (m, 2H), 1,48 – 1,38 (m, 1H), 1,37 – 1,28 (m, 1H).

Ví dụ 59

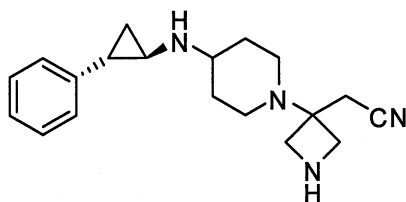
[1-metyl-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril



Formaldehýt (37% trọng lượng trong nước, 46µl, 0,62mmol), tiếp theo axit axetic (21µl, 0,37mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-{1-[3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 58, Bước 4: 50,0mg, 0,123mmol) trong metylen clorua (4ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó natri triaxetoxibohyđrua (78mg, 0,37mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp đó được trung hòa bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hòa trong nước và chiết bằng DCM. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong tetrahydrofuran (2ml) và metanol (2ml), tiếp đó dung dịch natri hydroxit 2,0M trong nước (0,31ml, 0,62mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 30°C trong thời gian 5 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng DCM. Hỗn hợp này được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, tiếp đó được cô. Cặn được hòa tan trong axetonitril 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 C₂₀H₂₉N₄ (M+H)⁺: m/z = 325,2; theo thử nghiệm 325,2. ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,19 – 7,15 (m, 2H), 4,31 – 4,11 (m, 2H), 3,98 – 3,78 (m, 2H), 3,32 – 3,18 (m, 1H), 3,08 – 2,94 (m, 3H), 2,94 – 2,76 (m, 5H), 2,47 – 2,38 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 2H), 2,13 – 1,99 (m, 2H), 1,66 – 1,51 (m, 2H), 1,50 – 1,41 (m, 1H), 1,39 – 1,29 (m, 1H).

Ví dụ 60

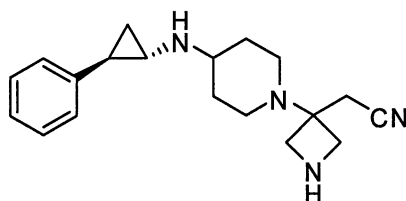
[3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril



TFA (0,5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(xyanometyl)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino]piperidin-1-yl]azetidin-1-carboxylat (theo Ví dụ 58, Bước 2: 20mg) trong DCM (0,5ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong axetonitril 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 $C_{19}H_{27}N_4 (M+H)^+$: $m/z = 311,2$; theo thử nghiệm 311,2.

Ví dụ 61

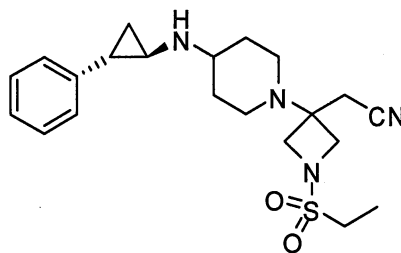
[3-(4-[[[(1S,2R)-2-phenylxyclopropyl]amino]piperidin-1-yl]azetidin-3-yl]axetonitril



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 hợp chất theo Ví dụ 60 với (1S,2R)-2-phenylxyclopropanamin (điều chế được bằng cách áp dụng các quy trình như đã được bộc lộ trong Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 4429) thay cho (1R,2S)-2-phenylxyclopropanamin. 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 $C_{19}H_{27}N_4 (M+H)^+$: $m/z = 311,2$; theo thử nghiệm 311,2.

Ví dụ 62

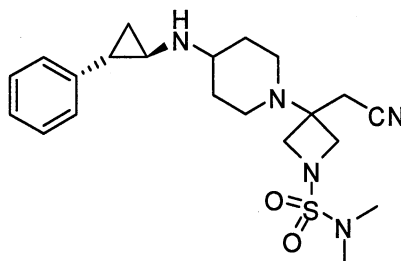
[1-(etylsulfonyl)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino]piperidin-1-yl]azetidin-3-yl]-axetonitril



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 hợp chất theo Ví dụ 58. 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 $C_{21}H_{31}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 403,2; theo thử nghiệm 403,2. ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,99 (br, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,19 – 7,16 (m, 2H), 3,90 – 3,80 (m, 2H), 3,72 – 3,60 (m, 2H), 3,31 – 3,17 (m, 1H), 3,13 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,02 – 2,91 (m, 3H), 2,82 – 2,70 (m, 2H), 2,43 – 2,33 (m, 1H), 2,25 – 2,13 (m, 2H), 2,06 – 1,97 (m, 2H), 1,62 – 1,47 (m, 2H), 1,46 – 1,38 (m, 1H), 1,37 – 1,30 (m, 1H), 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 63

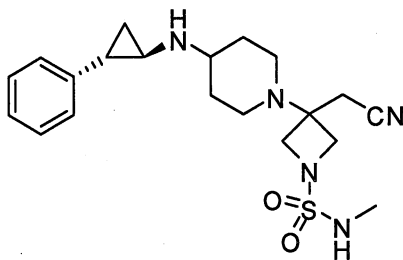
3-(xyanometyl)-N,N-dimetyl-3-(4-{(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl}amino}piperidin-1-yl)azetidin-1-sulfonamid



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 hợp chất theo Ví dụ 58 trong đó dimetylsulfamoyl clorua thay cho metansulfonyl clorua ở bước 5. 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 $C_{21}H_{32}N_5O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 418,2; theo thử nghiệm 418,2.

Ví dụ 64

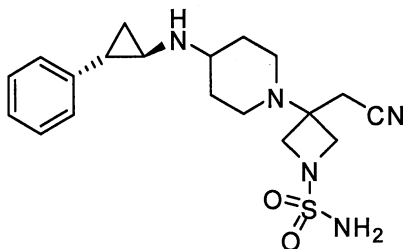
3-(xyanometyl)-N-metyl-3-(4-{(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl}amino}piperidin-1-yl)azetidin-1-sulfonamid



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 hợp chất theo Ví dụ 58 trong đó metylsulfamoyl clorua thay cho metansulfonyl clorua ở bước 5. 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 $C_{20}H_{30}N_5O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z = 404,2$; theo thử nghiệm 404,2. 1H NMR (500MHz, CD_3CN) δ 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 3,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,38 – 3,22 (m, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 5H), 2,67 (s, 3H), 2,60 – 2,48 (m, 1H), 2,38 – 2,24 (m, 2H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 1,78 – 1,62 (m, 2H), 1,63 – 1,51 (m, 1H), 1,42 – 1,29 (m, 1H).

Ví dụ 65

3-(xyanometyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-1-sulfonamit

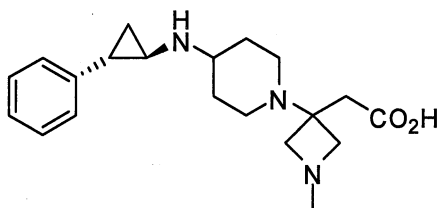


Dung dịch chứa rượu tert-butylic (94 μ l, 0,98mmol) trong metylen clorua (1,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa closulfonyl isoxyanat (86 μ l, 0,98mmol) trong metylen clorua (1,0ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 10 phút, sau đó được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được bổ sung vào dung dịch chứa N-{1-[3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 58, Bước 4: 100mg, 0,246mmol) và N,N-diisopropyletylamin (210 μ l, 1,2mmol) trong tetrahydrofuran (5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ, tiếp đó được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, sau đó được chiết bằng DCM. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô

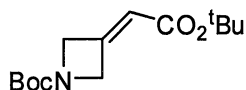
trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được hòa tan trong metylen clorua (1,5ml), tiếp đó axit trifloaxetic (1,5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, tiếp đó được cô. Cặn được hòa tan trong tetrahydrofuran (2,0ml), sau đó dung dịch nước natri hydroxit 2,0M (1,8ml, 3,7mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là metanol (2,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) điều chế (độ pH =10, axetonitril/nước+ NH_4OH) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng bột màu trắng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 390,2$; theo thử nghiệm 390,2. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 7,23 – 7,18 (m, 2H), 7,12 – 7,06 (m, 1H), 7,02 – 6,98 (m, 2H), 6,94 (s, 2H), 3,68 – 3,62 (m, 2H), 3,50 – 3,45 (m, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,64 – 2,55 (m, 2H), 2,55 – 2,50 (m, 1H), 2,37 – 2,28 (m, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 3H), 1,81 – 1,70 (m, 3H), 1,30 – 1,18 (m, 2H), 0,96 – 0,90 (m, 2H).

Ví dụ 66

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

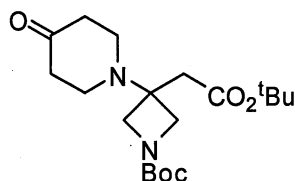


Bước 1: Tert-butyl 3-(2-tert-butoxy-2-oxoethyliden)azetidin-1-carboxylat



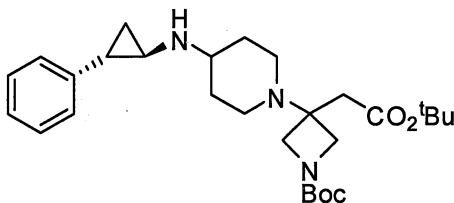
Kali tert-butoxit 1,0M trong THF (20,0ml, 20,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (diethoxyphosphoryl)axetat (5,00g, 19,8mmol) trong tetrahydrofuran (22,0ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được làm lạnh đến 0°C và dung dịch chứa tert-butyl 3-oxoazetidin-1-carboxylat (2,83g, 16,5mmol) trong 10ml THF được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, 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 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 (4,46g, định lượng).

Bước 2: Tert-butyl 3-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-3-(4-oxopiperidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat



1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1,08ml, 7,20mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm piperidin-4-on hydroclorua hydrat (922mg, 6,00mmol) trong axetonitril (5,0ml), tiếp theo là tert-butyl 3-(2-tert-butoxy-2-oxoethyliden)azetidin-1-carboxylat (1080mg, 4,00mmol). Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến 75°C và khuấy trong thời gian 2 ngày. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng sau đó được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (424mg, 29%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₉H₃₃N₂O₅ (M+H)⁺: m/z = 369,2; theo thử nghiệm 369,2.

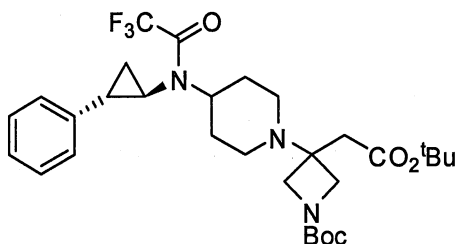
Bước 3: Tert-butyl 3-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-3-(4-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}-piperidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat



Axit axetic (150μl, 2,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (1R,2S)-2-phenylxyclopropanamin (173mg, 1,30mmol) và tert-butyl 3-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-3-(4-oxopiperidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat (479mg, 1,30mmol) trong metylen clorua (6ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó natri triaxetoxycarboxylat (550mg, 2,6mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, tiếp đó được pha loãng bằng DCM, rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng MeOH 0% đến 10% trong DCM để tạo ra sản phẩm mong muốn (512mg, 81%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₈H₄₄N₃O₄ (M+H)⁺: m/z = 486,3; theo thử nghiệm 486,4.

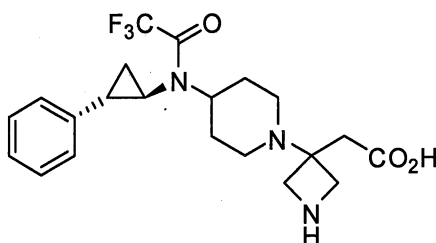
Bước 4: Tert-butyl 3-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-3-{4-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]}(triflo-

xetyl)amino]piperidin-1-yl}azetidin-1-carboxylat



N,N-diisopropyletylamin (530 μ l), tiếp theo là trifloaxetic anhydrit (190 μ l, 1,3mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-3-(4-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)piperidin-1-ylazetidin-1-carboxylat (497mg, 1,02mmol) trong metylen clorua (8ml) ở 0°C. 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. Hỗn hợp thu được chiết bằng DCM. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (583mg, 98%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₃₀H₄₃F₃N₃O₅ (M+H)⁺: m/z = 582,3; theo thử nghiệm 582,3.

Bước 5: Đihydroclorua của axit (3-{4-[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino]piperidin-1-yl}azetidin-3-yl)axetic



Hydroclorua 4,0M trong 1,4-dioxan (2,0ml, 8,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm thu được theo bước 4 trong metylen clorua (6ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó được cô để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt (548mg) mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₁H₂₇F₃N₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 426,2; theo thử nghiệm 426,1.

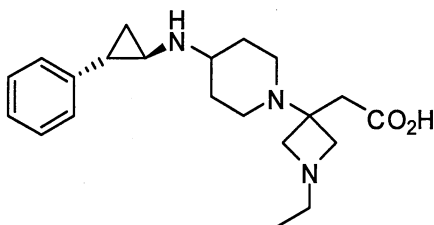
Bước 6: Axit [1-metyl-3-(4-[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino]piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetic

Formaldehyt (37% trọng lượng trong nước, 22 μ l, 0,30mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa đihydroclorua của axit (3-{4-[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino]-

piperidin-1-yl}azetidin-3-yl)axetic (30mg, 0,060mmol) trong metylen clorua (2ml, 30mmol), tiếp theo là axit axetic (10 μ l, 0,18mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó natri triaxetoxybohyđrua (38mg, 0,18mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong tetrahydrofuran (1,0ml), tiếp đó dung dịch nước natri hydroxit 2,0M (1,0ml, 2,0mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là metanol (1,0ml). 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 C₂₀H₃₀N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 344,2; theo thử nghiệm 344,3. ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,19 – 7,14 (m, 2H), 4,40 – 4,28 (m, 1H), 4,15 – 4,03 (m, 1H), 3,99 – 3,87 (m, 1H), 3,84 – 3,70 (m, 1H), 3,31 – 3,17 (m, 1H), 3,03 – 2,75 (m, 6H), 2,74 – 2,59 (m, 2H), 2,47 – 2,36 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 2H), 2,07 – 1,96 (m, 2H), 1,65 – 1,49 (m, 2H), 1,50 – 1,40 (m, 1H), 1,38 – 1,25 (m, 1H).

Ví dụ 67

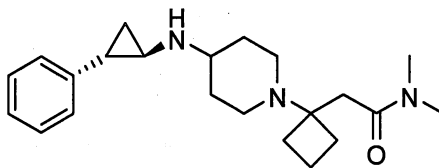
Axit [1-etyl-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl] axetic



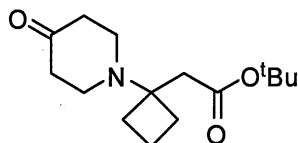
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp hợp chất theo Ví dụ 66 trong đó axetalđehyt (5M trong THF) thay cho formalđehyt. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₁H₃₂N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 358,2; theo thử nghiệm 358,2.

Ví dụ 68

N,N-đimetyl-2-[1-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)xyclobutyl]-axetamit

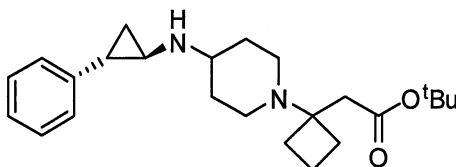


Bước 1: Tert-butyl [1-(4-oxopiperidin-1-yl)xyclobutyl]axetat



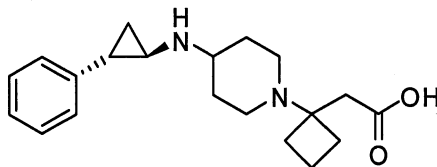
1,8-Điazabixclo[5.4.0]undec-7-en (0,69ml, 4,6mmol), tiếp theo là tert-butyl xyclobutylidenaxetat (336mg, 2,00mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm piperidin-4-on hydroclorua hydrat (614mg, 4,00mmol) trong axetonitril (3,0ml). Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến 75°C và khuấy trong thời gian 2 ngày. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng sau đó được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (57mg, 11%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₅H₂₆NO₃ (M+H)⁺: m/z = 268,2; theo thử nghiệm 268,1.

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



Axit axetic (24μl, 0,43mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (1R,2S)-2-phenylxyclopropanamin (28mg, 0,21mmol) và tert-butyl [1-(4-oxopiperidin-1-yl)xyclobutyl]axetat (57mg, 0,21mmol) trong metylen clorua (3ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó natri triaxetoxibohyđrua (90mg, 0,43mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, tiếp đó được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng MeOH 0% đến 10% trong DCM để tạo ra sản phẩm mong muốn (79mg, 96%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₄H₃₇N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 385,3; theo thử nghiệm 385,3.

Bước 3: Đihydroclorua của axit [1-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)xyclobutyl]axetic



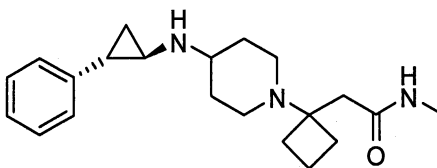
Sản phẩm thu được theo bước 2 được hòa tan trong metylen clorua (3ml), sau đó hydroclorua 4,0M trong 1,4-dioxan (0,533ml, 2,13mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp đó được cô. Cặn (73mg, dạng rắn màu trắng) được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{20}H_{29}N_2O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 329,2$; theo thử nghiệm 329,2.

Bước 4: N,N-dimetyl-2-[1-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)xyclobutyl]axetamit

N,N-diisopropyletylamin (100μl, 0,574mmol) và dung dịch dimetylamin 2,0M trong THF (0,15ml, 0,30mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa đihydroclorua của axit [1-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)xyclobutyl]axetic (24mg, 0,060mmol) trong N,N-dimetylformamit (2ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút, sau đó benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)phosphoni hexafluorophosphat (29mg, 0,066mmol) 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 axetonitril và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 10, axetonitril/nước+NH₄OH) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{22}H_{34}N_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 356,3$; theo thử nghiệm 356,3.

Ví dụ 69

N-metyl-2-[1-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)xyclobutyl]axetamit

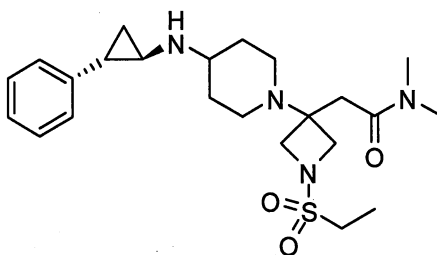


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp hợp chất theo Ví dụ 68 trong đó metylamin (2M trong THF)

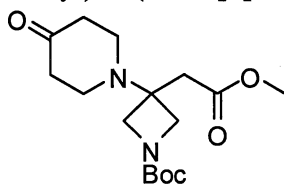
thay cho đimetylamin. Hỗn hợp thu được được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =10, axetonitril/nước+NH₄OH) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₁H₃₂N₃O (M+H)⁺: m/z = 342,3; theo thử nghiệm 342,3.

Ví dụ 70

2-[1-(ethylsulfonyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]-N,N-đimetylaxetamit

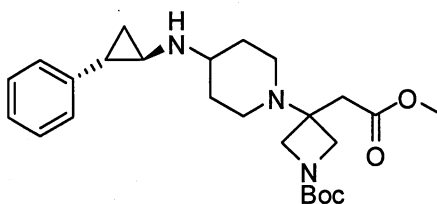


Bước 1: Tert-butyl 3-(2-metoxi-2-oxoetyl)-3-(4-oxopiperidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat



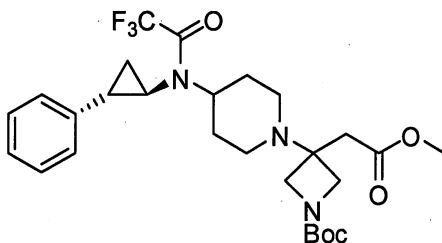
1,8-Điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0,90ml, 6,0mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm piperidin-4-on hydroclorua hydrat (0,77g, 5,0mmol) và tert-butyl 3-(2-metoxi-2-oxoetyliden)-azetidin-1-carboxylat (do MolBridge cung cấp, mã số sản phẩm #MB00001187: 1,2g, 5,5mmol) trong axetonitril (5ml). Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến 75°C và khuấy trong hai ngày. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0% đến 70% trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,08g, 66%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₁₂H₁₉N₂O₅ (M-^tBu+2H)⁺: m/z = 271,1; theo thử nghiệm 271,2.

Bước 2: Tert-butyl 3-(2-metoxi-2-oxoetyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}-piperidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat



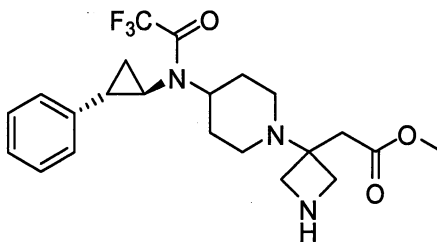
Axit axetic (110 μ l, 2,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (1R,2S)-2-phenylxyclopropanamin (133mg, 1,00mmol) và tert-butyl 3-(2-metoxi-2-oxoetyl)-3-(4-oxopiperidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat (326mg, 1,00mmol) trong metylen clorua (8ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó natri triaxetoxibohyđrua (420mg, 2,0mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, tiếp 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, sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng MeOH 0% đến 10% trong DCM để tạo ra sản phẩm mong muốn (483mg, định lượng). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₅H₃₈N₃O₄ (M+H)⁺: m/z = 444,3; theo thử nghiệm 444,3.

Bước 3: Tert-butyl 3-(2-metoxi-2-oxoetyl)-3-{4-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino]piperidin-1-yl}azetidin-1-carboxylat



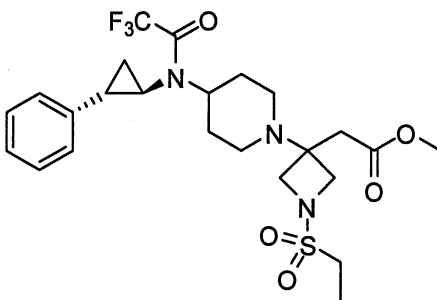
N,N-diisopropyletylamin (520 μ l, 3,0mmol), tiếp theo là trifloaxetic anhydrit (180 μ l, 1,3mmol), được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(2-metoxi-2-oxoetyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat (444mg, 1,00mmol) trong metylen clorua (8ml). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 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 theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (446mg, 83%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₇H₃₇F₃N₃O₅ (M+H)⁺: m/z = 540,3; theo thử nghiệm 540,2.

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



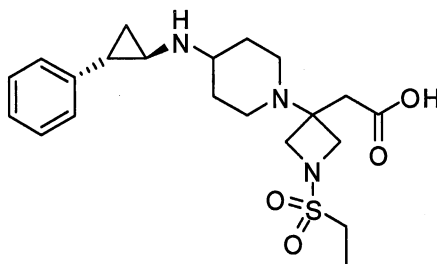
Hydroclorua 4,0M trong 1,4-đioxan (2,50ml, 10,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm thu được theo bước 3 trong metylen clorua (6ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được cô để tạo ra 400mg chất rắn màu vàng nhạt mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{22}H_{29}F_3N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 440,2; theo thử nghiệm 440,2.

Bước 5: Metyl (1-(etylsulfonyl)-3-{4-[[1-(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl](trifloaxetyl)amino]-piperidin-1-yl}azetidin-3-yl)axetat



N,N-diisopropyletylamin (255μl, 1,46mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa metyl (3-{4-[[1-(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl](trifloaxetyl)amino]piperidin-1-yl}azetidin-3-yl)axetat dihydroclorua (150mg, 0,29mmol) trong tetrahydrofuran (5ml), sau đó etansulfonyl clorua (55,5μl, 0,585mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, tiếp đó được tôi bằng nước và chiết bằng DCM. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{24}H_{33}F_3N_3O_5S$ (M+H)⁺: m/z = 532,2; theo thử nghiệm 532,2.

Bước 6: Axit [1-(etylsulfonyl)-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl]amino]piperidin-1-yl)-azetidin-3-yl]axetic



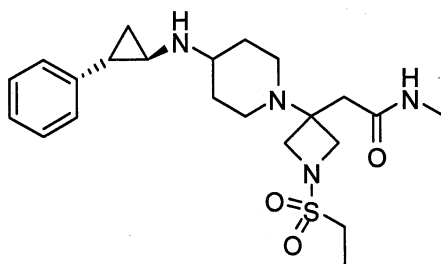
Sản phẩm thu được theo bước 5 được hòa tan trong tetrahydrofuran (2,5ml) và metanol (2,5ml), sau đó dung dịch nước natri hydroxit 2,0M (1,0ml, 2,0mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ, tiếp đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao 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 $C_{21}H_{32}N_3O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 422,2$; theo thử nghiệm 422,1.

Bước 7: 2-[1-(ethylsulfonyl)-3-(4-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)piperidin-1-yl]azetidin-3-yl]-N,N-dimethylacetamide

N,N-diisopropyletylamin (58μl, 0,33mmol), tiếp theo là dung dịch dimethylamin 2,0M trong THF (150μl, 0,30mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa bis(trifloaxetat) của axit [1-(ethylsulfonyl)-3-(4-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)piperidin-1-yl]azetidin-3-yl]axetic (36mg, 0,055mmol) trong tetrahydrofuran (2,0ml). Tiếp đó, benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflorophosphat (27mg, 0,061mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng axetonitril và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH=10, axetonitril/nước+NH₄OH) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{23}H_{37}N_4O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 449,3$; theo thử nghiệm 449,3. ¹H NMR (500MHz, CD₃CN) δ 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 7,07 – 7,01 (m, 2H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 3,78 – 3,69 (m, 2H), 3,07 – 2,95 (m, 5H), 2,85 (s, 3H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,32 – 2,24 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 2H), 1,88 – 1,80 (m, 2H), 1,80 – 1,73 (m, 1H), 1,37 – 1,22 (m, 5H), 1,03 – 0,91 (m, 2H). □

Ví dụ 71

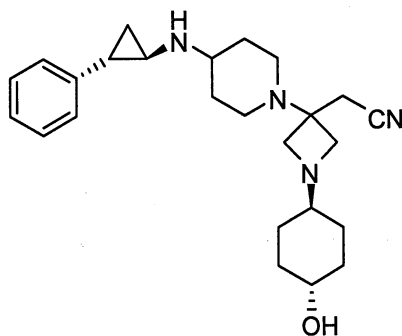
2-[1-(ethylsulfonyl)-3-(4-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)piperidin-1-yl]azetidin-3-yl]-N-methylacetamide



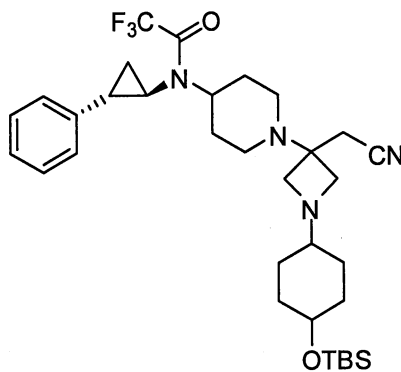
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ trong quy trình tổng hợp hợp chất theo Ví dụ 70 trong đó metylamin (2M trong THF) thay cho đimetylamin ở bước 7. Hỗn hợp phản ứng được xử lý theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 10, axetonitril/nước+NH₄OH) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₂H₃₅N₄O₃S (M+H)⁺: m/z = 435,2; theo thử nghiệm 435,3.

Ví dụ 72

[1-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril



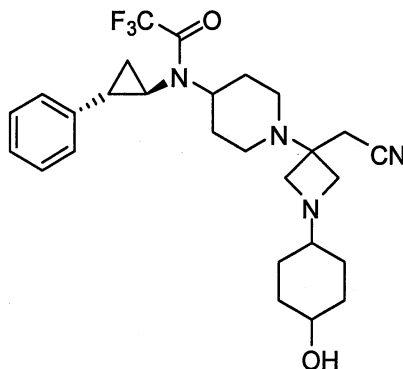
Bước 1: N-{1-[1-(4-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}cyclohexyl)-3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]-piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-[(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl]axetamidit



4-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}cyclohexanon (do Aldrich cung cấp, mã số sản phẩm #638153: 62μl, 0,25mmol), tiếp theo là axit axetic (8,4μl, 0,15mmol) được bổ sung vào dung

dịch chứa N-{1-[3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 58, Bước 4: 20mg, 0,049mmol) trong metylen clorua (2ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó natri triaxetoxibohyđrua (31mg, 0,15mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ, tiếp đó được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và chiết bằng DCM. Các chiết phẩm kết hợp 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 $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 619,4$; theo thử nghiệm 619,3.

Bước 2: N-{1-[3-(xyanometyl)-1-(4-hydroxyxyclohexyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit



Sản phẩm thô thu được theo bước 1 được hòa tan trong THF (1ml), sau đó hydroclorua 4,0M trong 1,4-dioxan (0,5ml, 2mmol) được bổ sung vào. 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. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 505,3$; theo thử nghiệm 505,3.

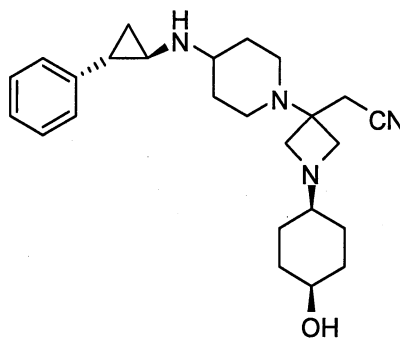
Bước 3: [1-(trans-4-hydroxyxyclohexyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril

Sản phẩm thô thu được theo bước 2 được hòa tan trong THF (1ml) và MeOH (1ml), sau đó dung dịch nước natri hydroxit 2,0M (0,5ml, 1mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ để tạo ra hỗn hợp gồm các sản phẩm cis- và trans- mà được tách và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH = 10, axetonitril/nước+ NH_4OH). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 409,3$; theo thử nghiệm 409,2.

Đối với chất đồng phân *trans*: ^1H NMR (500MHz, CD_3CN) δ 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,15 – 7,10 (m, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 2H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 3,22 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,83 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,66 – 2,53 (m, 3H), 2,29 – 2,18 (m, 3H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,86 – 1,68 (m, 7H), 1,30 – 1,11 (m, 4H), 1,02 – 0,90 (m, 4H). Cấu hình *trans* của vòng xyclohexan được xác nhận theo phương pháp 2D NMR. Theo LC-MS phân tích (độ pH = 10, axetonitril/nước + NH_4OH) thời gian lưu $t = 1,91$ phút. □

Ví dụ 73

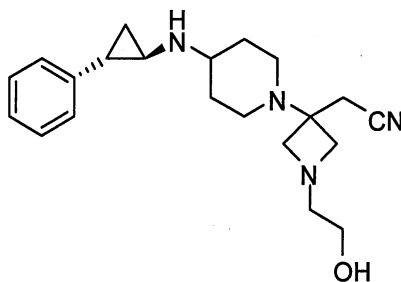
[1-(*cis*-4-hydroxycyclohexyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril



Chất đồng phân *cis* cũng được tạo ra trong phản ứng theo Ví dụ 72, Bước 3. Nó được phân tách theo phương pháp HPLC điều chế (độ pH = 10, axetonitril/nước + NH_4OH) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 409,3$; theo thử nghiệm 409,2. ^1H NMR (500MHz, CD_3CN) δ 7,29 – 7,24 (m, 2H), 7,18 – 7,13 (m, 1H), 7,09 – 7,05 (m, 2H), 3,68 – 3,61 (m, 1H), 3,30 – 3,24 (m, 2H), 2,85 – 2,80 (m, 4H), 2,71 – 2,56 (m, 3H), 2,33 – 2,22 (m, 4H), 1,89 – 1,78 (m, 3H), 1,66 – 1,59 (m, 2H), 1,54 – 1,44 (m, 4H), 1,44 – 1,36 (m, 2H), 1,32 – 1,22 (m, 2H), 1,02 – 0,96 (m, 2H). Theo phương pháp LC-MS phân tích (độ pH = 10, axetonitril/nước + NH_4OH) thời gian lưu $t = 2,06$ phút. □

Ví dụ 74

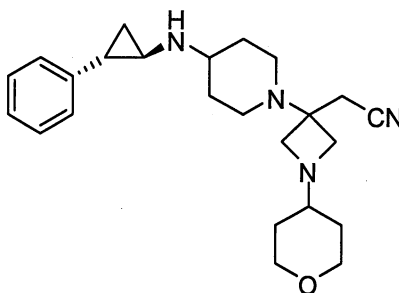
[1-(2-hydroxyethyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 72 trong đó {[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}axetaldehyt (do Aldrich cung cấp, mã số sản phẩm #449458) thay cho 4- {[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}xyclohexanon ở bước 1. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp 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 C₂₁H₃₁N₄O (M+H)⁺: m/z = 355,2; theo thử nghiệm 355,2.

Ví dụ 75

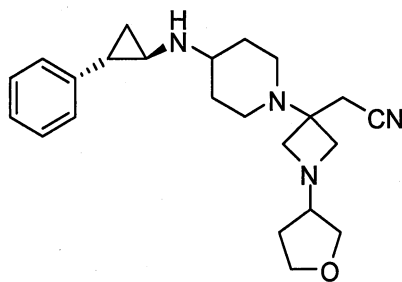
[3-(4- {[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)azetidin-3-yl]axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 72 trong đó tetrahydro-4H-pyran-4-on (do Aldrich cung cấp, mã số sản phẩm #198242) thay cho 4- {[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-xyclohexanon ở bước 1. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp 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 C₂₄H₃₅N₄O (M+H)⁺: m/z = 395,3; theo thử nghiệm 395,2.

Ví dụ 76

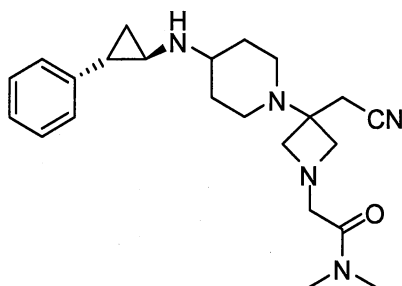
[3-(4- {[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-azetidin-3-yl]axetonitril (hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối ảnh)



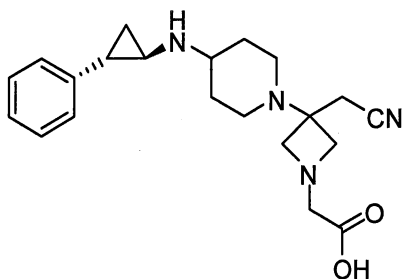
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 72 trong đó dihydrofuran-3(2H)-on (do J&W PharmLab cung cấp, mã số sản phẩm #10-0169) thay cho 4-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]xyclohexanon ở bước 1. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =10, axetonitril/nước+NH₄OH) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₃H₃₃N₄O (M+H)⁺: m/z = 381,3; theo thử nghiệm 381,2.

Ví dụ 77

2-(3-(xyanometyl)-3-(4-(((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)piperidin-1-yl)azetidín-1-yl)-N,N-đimetylaxetamit



Bước 1: Axit [3-(xyanometyl)-3-(4-(((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)piperidin-1-yl)-azetidín-1-yl]axetic



Axit axetic (62,9μl, 1,11mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-{1-[3-(xyanometyl)azetidín-3-yl]piperidín-4-yl}-2,2,2-triflo-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 58, Bước 4: 150mg, 0,37mmol) và etyl glyoxylat 5,0M trong toluen (88μl, 0,44mmol) trong metylen clorua (2ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm,

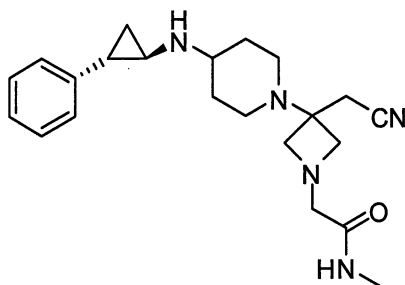
sau đó natri triaxetoxycyclopropan (160mg, 0,74mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được pha loãng bằng DCM, rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn được hòa tan trong THF (2ml) và MeOH (2ml), sau đó dung dịch chứa lithi hydroxit, monohydrat (46mg, 1,1mmol) trong nước (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng HCl (dung dịch trong nước), và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 369,2$; theo thử nghiệm 369,2.

Bước 2: 2-(3-(xyanometyl)-3-(4-(((1R,2S)-2-phenylxycyclopropyl)amino)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)-N,N-dimethylacetamid

Dimethylamin 2,0M trong THF (41 μl , 0,081mmol), tiếp theo là triethylamin (20 μl , 0,2mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit [3-(xyanometyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxycyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-1-yl]axetic (20mg, 0,05mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexafluorophosphat (29mg, 0,065mmol) trong DMF (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được điều chỉnh đến độ pH=2 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 $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 396,3$; theo thử nghiệm 396,2.

Ví dụ 78

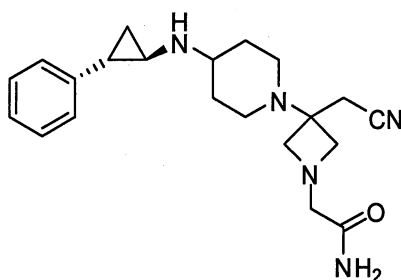
2-[3-(xyanometyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxycyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-1-yl]-N-methylacetamid



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 77 trong đó metylamin thay cho đimetylamin 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 $C_{22}H_{32}N_5O$ ($M+H$)⁺: m/z = 382,3; theo thử nghiệm 382,2.

Ví dụ 79

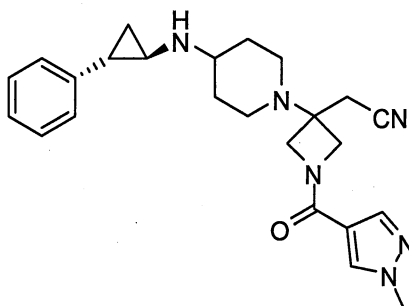
2-[3-(xyanometyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-1-yl]axetamit



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 77 trong đó amoni cacbonat thay cho đimetylamin 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 $C_{21}H_{30}N_5O$ ($M+H$)⁺: m/z = 368,2; theo thử nghiệm 368,2.

Ví dụ 80

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

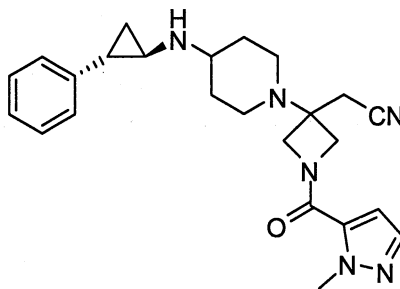


Benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (35mg, 0,079mmol), tiếp theo là trietylamin (25μl, 0,18mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm N-{1-[3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 58, Bước 4: 25mg, 0,061mmol), axit 1-metyl-1H-

pyrazol-4-carboxylic (do Aldrich cung cấp, mã số sản phẩm #682063: 9,9mg, 0,079mmol) trong axetonitril (1,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó 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. Cặn được hòa tan trong THF (1ml) và MeOH (1ml), tiếp đó dung dịch NaOH 2N (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, sau đó 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 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 419,3; theo thử nghiệm 419,3. Sản phẩm ở dạng muối TFA được trung hòa để thu được dạng bazơ tự do của sản phẩm mà được dùng để thu nhận dữ liệu NMR. ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,15 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,26 – 4,13 (m, 2H), 3,88 – 3,76 (m, 5H), 2,94 (s, 2H), 2,72 – 2,62 (m, 2H), 2,56 – 2,50 (m, 1H), 2,22 – 2,10 (m, 3H), 1,84 – 1,70 (m, 3H), 1,34 – 1,20 (m, 2H), 0,99 – 0,89 (m, 2H).

Ví dụ 81

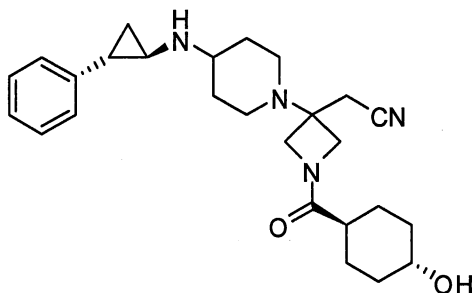
[1-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]-3-(4-[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino]piperidin-1-yl)azetidín-3-yl]axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 80 trong đó axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic thay cho axit 1-metyl-1H-pyrazol-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 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 419,3; theo thử nghiệm 419,3.

Ví dụ 82

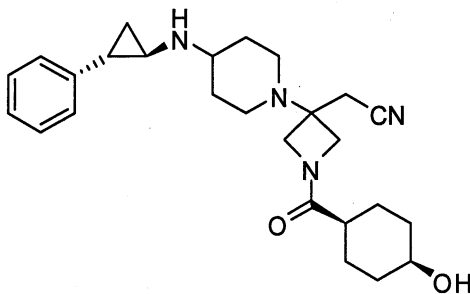
[1-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)carbonyl]-3-(4-[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino]-piperidin-1-yl)azetidín-3-yl]axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 80 trong đó axit trans-4-hydroxyxyclohexancarboxylic thay cho axit 1-metyl-1H-pyrazol-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 $C_{26}H_{37}N_4O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 437,3$; theo thử nghiệm 437,3.

Ví dụ 83

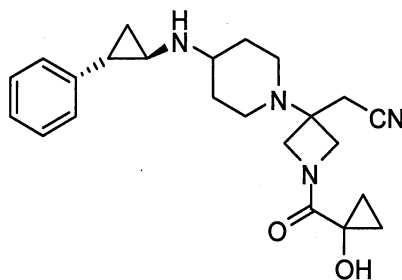
[1-[(cis-4-hydroxyxyclohexyl)carbonyl]-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino]piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 80 trong đó axit cis-4-hydroxyxyclohexancarboxylic thay cho axit 1-metyl-1H-pyrazol-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 $C_{26}H_{37}N_4O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 437,3$; theo thử nghiệm 437,3.

Ví dụ 84

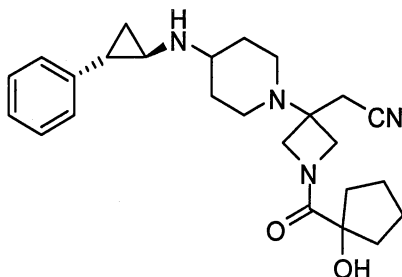
[1-[(1-hydroxyxyclopropyl)carbonyl]-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino]piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 80 trong đó axit 1-hydroxyxyclopropanecarboxylic thay cho axit 1-metyl-1H-pyrazol-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 $C_{23}H_{31}N_4O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 395,2$; theo thử nghiệm 395,2.

Ví dụ 85

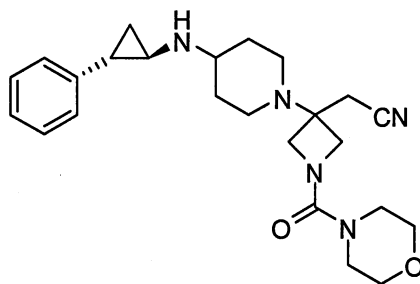
[1-[(1-hydroxyxyclopentyl)carbonyl]-3-(4-[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino]piperidin-1-yl]azetidin-3-yl]axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 80 trong đó axit 1-hydroxyxyclopentancarboxylic thay cho axit 1-metyl-1H-pyrazol-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 $C_{25}H_{35}N_4O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 423,3$; theo thử nghiệm 423,3.

Ví dụ 86

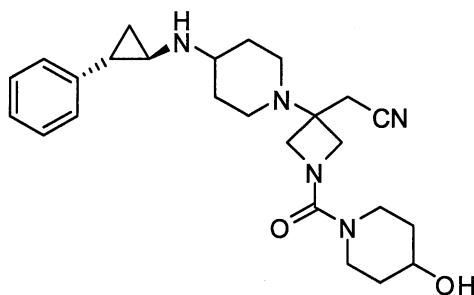
[1-(morpholin-4-ylcarbonyl)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino]piperidin-1-yl]azetidin-3-yl]axetonitril



Phosgen (15% trọng lượng trong toluen, 80 μ l, 0,1mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm N-{1-[3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 58, Bước 4: 30mg, 0,08mmol) và triethylamin (30 μ l, 0,2mmol) trong axetonitril (1ml) ở 0°C. 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 morpholin (10 μ l, 0,11mmol) và triethylamin (20 μ l, 0,2mmol) trong axetonitril (1ml) được bổ sung vào căn này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, 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 C₂₄H₃₄N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 424,3; theo thử nghiệm 424,3.

Ví dụ 87

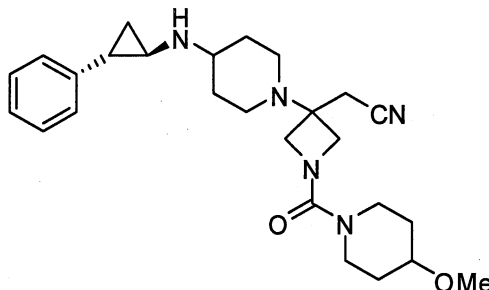
[1-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 86 trong đó 4-hydroxypiperidin thay cho morpholin. 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 C₂₅H₃₆N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 438,3; theo thử nghiệm 438,3.

Ví dụ 88

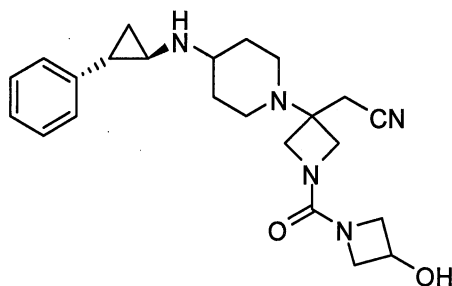
[1-[(4-metoxypiperidin-1-yl)carbonyl]-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 86 trong đó 4-metoxypiperidin thay cho morpholin. 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 $C_{26}H_{38}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 452,3; theo thử nghiệm 452,3.

Ví dụ 89

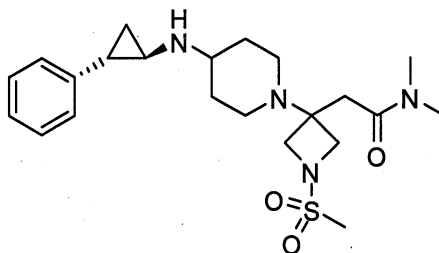
[1-[(3-hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 86 trong đó azetidin-3-ol hydroclorua thay cho morpholin. 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 $C_{23}H_{32}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 410,3; theo thử nghiệm 410,3.

Ví dụ 90

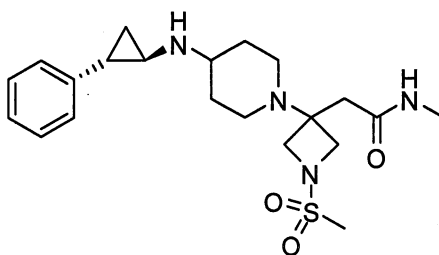
N,N-dimetyl-2-(1-(metylsulfonyl)-3-(4-(((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)piperidin-1-yl)azetidin-3-yl)axetamit



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 70 trong đó metansulfonyl clorua thay cho etansulfonyl clorua ở bước 5. 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 $C_{22}H_{35}N_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 435,2; theo thử nghiệm 435,3.

Ví dụ 91

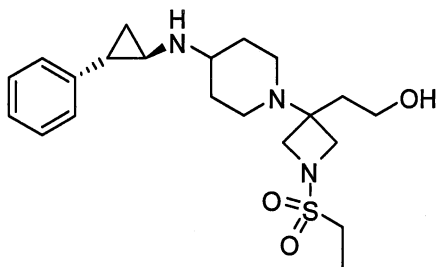
N-metyl-2-[1-(metylsulfonyl)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetamit



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 70 trong đó metansulfonyl clorua thay cho etansulfonyl clorua ở bước 5; và metylamin thay cho dimetylamin ở bước 7. 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 $C_{21}H_{33}N_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 421,2; theo thử nghiệm 421,3.

Ví dụ 92

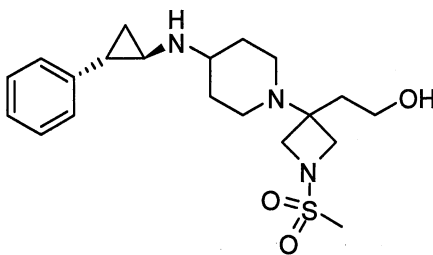
2-[1-(etylulfonyl)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]etanol



Lithi tetrahydroaluminat 1,0M trong THF (300 μ l, 0,30mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa bis(trifloaxetat) của axit [1-(etylсульfonyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetic (theo Ví dụ 70, Bước 6: 33mg, 0,051mmol) trong tetrahydrofuran (1,5ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 1,5 giờ, sau đó được tôi bằng 0,1ml nước, 0,1ml NaOH (15% trong nước), tiếp đó 0,3ml nước. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 10 phút, sau đó được pha loãng bằng THF và lọc. Dịch lọc 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 C₂₁H₃₄N₃O₃S (M+H)⁺: m/z = 408,2; theo thử nghiệm 408,2.

Ví dụ 93

2-[1-(metylsulfonyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]etanol

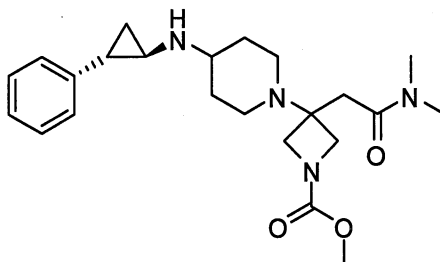


Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 70 (bước 5, bước 6) và Ví dụ 92; trong đó metansulfonyl clorua thay cho etansulfonyl clorua trong Ví dụ 70, Bước 5. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₀H₃₂N₃O₃S (M+H)⁺: m/z = 394,2; theo thử nghiệm 394,2.

Ví dụ 94

Metyl 3-[2-(đimetyl-amino)-2-oxoetyl]-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperid-

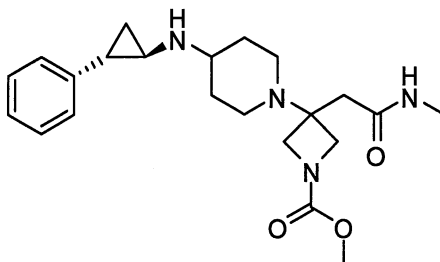
in-1-yl)azetidín-1-carboxylat



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 70 trong đó methyl clorofomat thay cho etansulfonyl clorua. 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 $C_{23}H_{35}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 415,3; theo thử nghiệm 415,3.

Ví dụ 95

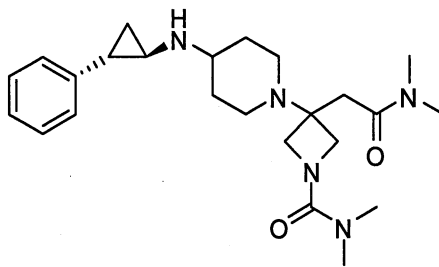
Metyl 3-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidín-1-carboxylat



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 70 trong đó methylamin thay cho đimethylamin. 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 $C_{22}H_{33}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 401,3; theo thử nghiệm 401,2.

Ví dụ 96

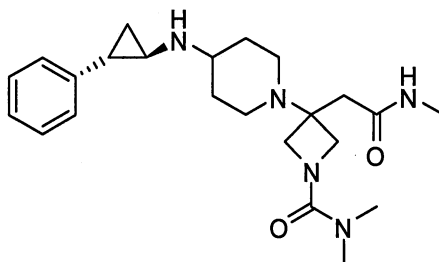
3-[2-(đimethylamino)-2-oxoethyl]-N,N-đimetyl-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}-piperidin-1-yl)azetidín-1-carboxamit



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 70 trong đó N,N-đimethylcarbamoyl clorua thay cho etansulfonyl clorua ở bước 5. 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 $C_{24}H_{38}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 428,3; theo thử nghiệm 428,3.

Ví dụ 97

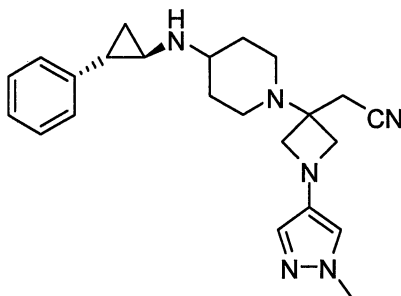
N,N-đimetyl-3-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-3-(4-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)piperidin-1-yl)azetidin-1-carboxamid



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 70 trong đó N,N-đimethylcarbamoyl clorua thay cho etansulfonyl clorua ở bước 5 và methylamin thay cho dimethylamin ở bước 7. 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 $C_{23}H_{36}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 414,3; theo thử nghiệm 414,2.

Ví dụ 98

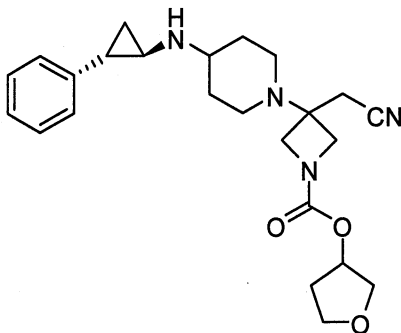
[1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(4-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril



Hỗn hợp gồm N-{1-[3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 58, Bước 4: 40mg, 0,1mmol), 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol (24mg, 0,15mmol), tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi (0) (4mg, 0,004mmol), đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (8,2mg, 0,017mmol) và xezi cacbonat (70mg, 0,22mmol) trong toluen (2ml) được sục nito, sau đó được khuấy ở 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, tiếp 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. Cặn được hòa tan trong THF (2ml), sau đó dung dịch NaOH 2N (2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, 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 C₂₃H₃₁N₆ (M+H)⁺: m/z = 391,3; theo thử nghiệm 391,2.

Ví dụ 99

Tetrahydrofuran-3-yl 3-(xyanometyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat (hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang)

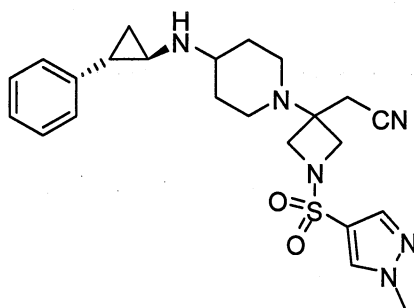


4-Nitrophenyl tetrahydrofuran-3-yl cacbonat (điều chế được như đã được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 2010/108059: 16mg, 0,063mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm N-{1-[3-(xyanometyl)azetidin-3-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-triflo-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 58, Bước 4: 20mg, 0,05mmol) và trietylamin (20μl,

0,14mmol) trong axetonitril (0,8ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó 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. Cặn được hòa tan trong THF (1ml), sau đó dung dịch NaOH 2N (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, 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 $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 425,3$; theo thử nghiệm 425,3.

Ví dụ 100

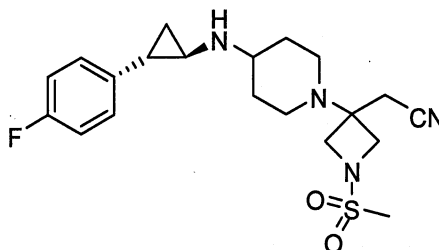
[1-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl]-3-(4-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 58 trong đó 1-metyl-1H-pyrazol-4-sulfonyl clorua thay cho metansulfonyl clorua ở bước 5. 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 $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 455,2$; theo thử nghiệm 455,2.

Ví dụ 101

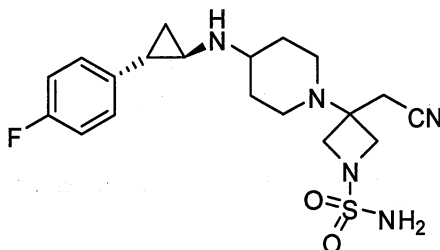
[3-(4-[(1R,2S)-2-(4-florophenyl)xyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(metylsulfonyl)-azetidin-3-yl]axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 58 trong đó (1R,2S)-2-(4-florophenyl)xyclopropanamin (do Enamin cung cấp, mã số sản phẩm #EN300-189082) thay cho (1R,2S)-2-phenylxyclopropanamin 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 $C_{20}H_{28}FN_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 407,2; theo thử nghiệm 407,1.

Ví dụ 102

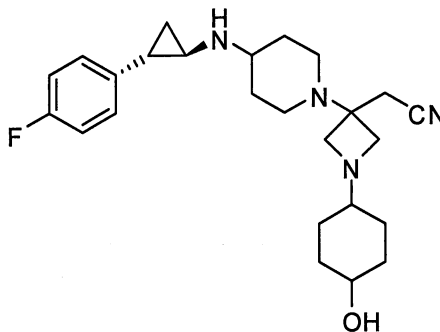
3-(xyanometyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-(4-florophenyl)xyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-1-sulfonamit



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 65 trong đó (1R,2S)-2-(4-florophenyl)xyclopropanamin (do Enamin cung cấp, mã số sản phẩm #EN300-189082) thay cho (1R,2S)-2-phenylxyclopropanamin. 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 $C_{19}H_{27}FN_5O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 408,2; theo thử nghiệm 408,1.

Ví dụ 103

[3-(4-{[(1R,2S)-2-(4-florophenyl)xyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(4-hydroxycyclohexyl)azetidin-3-yl]axetonitril (Chất đồng phân 1)

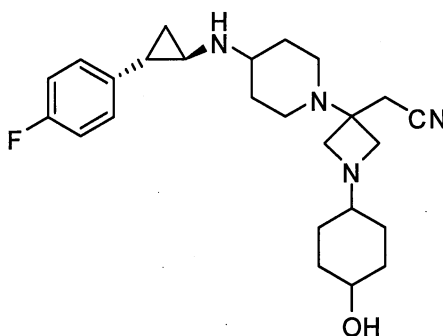


Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 72 trong đó (1R,2S)-2-(4-florophenyl)xyclopropanamin (do Enamin cung cấp, mã số sản phẩm #EN300-189082)

thay cho (1R,2S)-2-phenylxyclopropanamin. 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) tách hai chất đồng phân ở dạng các muối TFA tương ứng của chúng. Chất đồng phân một được chỉ định là hợp chất theo Ví dụ 103. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{25}H_{36}FN_4O$ $(M+H)^+$: $m/z = 427,3$; theo thử nghiệm 427,2.

Ví dụ 104

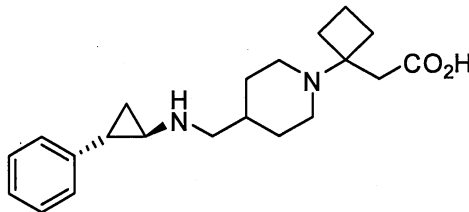
[3-(4-{{[(1R,2S)-2-(4-florophenyl)xyclopropyl]amino}piperidin-1-yl]-1-(4-hydroxyxyclohexyl)azetidín-3-yl]axetonitril (Chất đồng phân 2)



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 72 trong đó (1R,2S)-2-(4-florophenyl)xyclopropanamin (do Enamin cung cấp, mã số sản phẩm #EN300-189082) thay cho (1R,2S)-2-phenylxyclopropanamin. 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) tách hai chất đồng phân ở dạng các muối TFA tương ứng của chúng. Chất đồng phân hai được chỉ định là hợp chất theo Ví dụ 104. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{25}H_{36}FN_4O$ $(M+H)^+$: $m/z = 427,3$; theo thử nghiệm 427,2.

Ví dụ 105

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

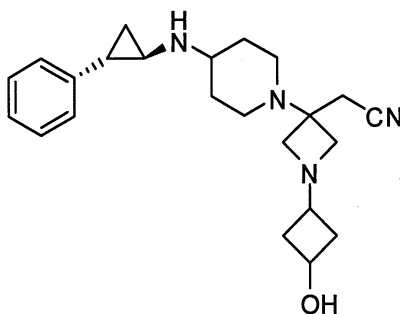


Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 55 trong đó 1-boc-4-piperidincarboxaldehyt (do Ark Pharm cung cấp, mã số sản phẩm #AK-21827) thay cho tert-butyl 4-formyl-4-metylpiperidin-1-carboxylat ở bước 1. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế

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 $C_{21}H_{31}N_2O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 343,2$; theo thử nghiệm 343,2.

Ví dụ 106

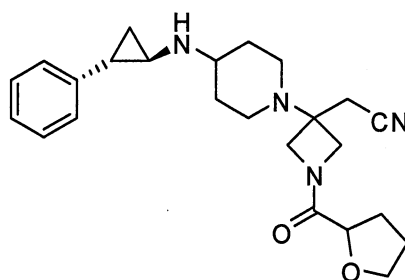
[1-(3-hydroxycyclobutyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril



3-Oxoxyclobutyl benzoat (19mg, 0,098mmol), tiếp theo axit axetic (8,4μl, 0,15mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-{1-[3-(xyanometyl)azetidín-3-yl]piperidín-4-yl}-2,2,2-triflo-N-[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]axetamit (theo Ví dụ 58, Bước 4: 20mg, 0,05mmol) trong metylen clorua (2ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó natri triaxetoxibohyđrua (31mg, 0,15mmol) 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 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. Cặn được hòa tan trong axetonitril (1ml), sau đó dung dịch $NaOH$ 4N (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, 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 $C_{23}H_{33}N_4O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 381,3$; theo thử nghiệm 381,2.

Ví dụ 107

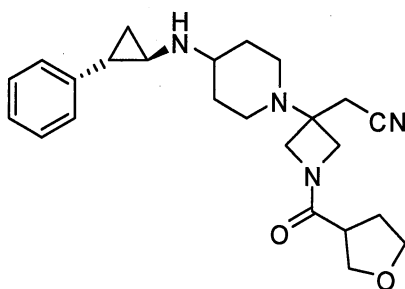
2-(3-(4-(((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)piperidín-1-yl)-1-(tetrahydrofuran-2-carbonyl)azetidín-3-yl)axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 80 trong đó axit tetrahydrofuran-2-carboxylic thay cho axit 1-metyl-1H-pyrazol-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 $C_{24}H_{33}N_4O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 409,3$; theo thử nghiệm 409,2.

Ví dụ 108

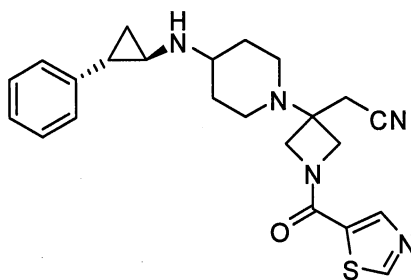
[3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl-carbonyl)azetidin-3-yl]axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 80 trong đó axit tetrahydrofuran-3-carboxylic thay cho axit 1-metyl-1H-pyrazol-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 $C_{24}H_{33}N_4O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 409,3$; theo thử nghiệm 409,3.

Ví dụ 109

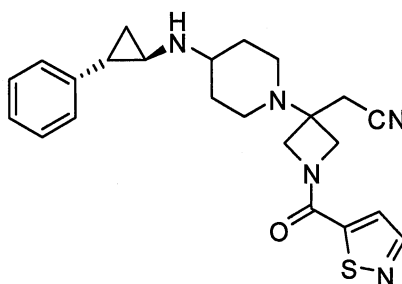
[3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(1,3-thiazol-5-ylcarbonyl)azetidin-3-yl]axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 80 trong đó axit thiazol-5-carboxylic (do AstaTech cung cấp, mã số sản phẩm #69866) thay cho axit 1-methyl-1H-pyrazol-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 $C_{23}H_{28}N_5OS$ ($M+H$)⁺: $m/z = 422,2$; theo thử nghiệm 422,2.

Ví dụ 110

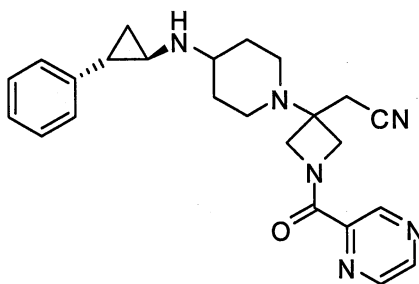
[1-(isothiazol-5-ylcarbonyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-azetidin-3-yl]axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 80 trong đó axit isothiazol-5-carboxylic (do AstaTech cung cấp, mã số sản phẩm #62856) thay cho axit 1-methyl-1H-pyrazol-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 $C_{23}H_{28}N_5OS$ ($M+H$)⁺: $m/z = 422,2$; theo thử nghiệm 422,2.

Ví dụ 111

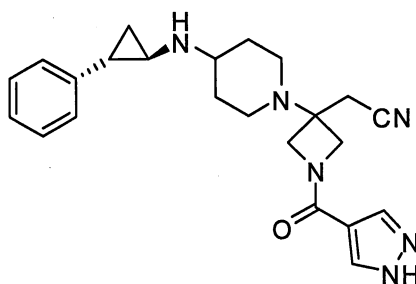
[3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(pyrazin-2-ylcarbonyl)azetidin-3-yl]axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 80 trong đó axit 2-pyrazincarboxylic (do Aldrich cung cấp, mã số sản phẩm #P56100) thay cho axit 1-methyl-1H-pyrazol-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 $C_{24}H_{29}N_6O$ (M+H)⁺: m/z = 417,2; theo thử nghiệm 417,2.

Ví dụ 112

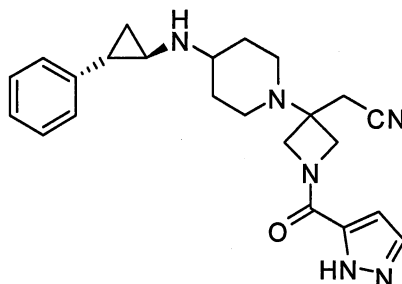
[3-(4-{{(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl}amino}piperidin-1-yl)-1-(1H-pyrazol-4-ylcarbonyl)-azetidin-3-yl]axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 80 trong đó axit 1H-pyrazol-4-carboxylic (do Ark Pharm cung cấp, mã số sản phẩm #AK-25877) thay cho axit 1-methyl-1H-pyrazol-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 $C_{23}H_{29}N_6O$ (M+H)⁺: m/z = 405,2; theo thử nghiệm 405,3.

Ví dụ 113

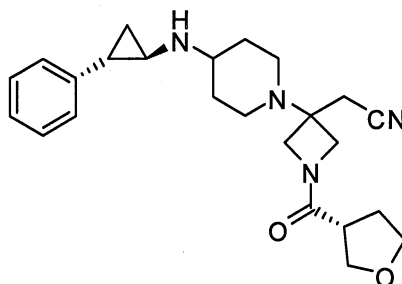
[3-(4-{{(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl}amino}piperidin-1-yl)-1-(1H-pyrazol-5-ylcarbonyl)-azetidin-3-yl]axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 80 trong đó axit 1H-pyrazol-5-carboxylic (do Oakwood cung cấp, mã số sản phẩm #014533) thay cho axit 1-metyl-1H-pyrazol-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 $C_{23}H_{29}N_6O$ (M+H)⁺: m/z = 405,2; theo thử nghiệm 405,2.

Ví dụ 114

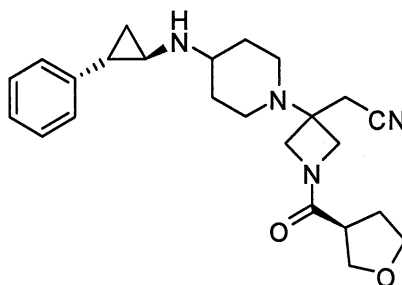
{3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]carbonyl]azetidín-3-yl}axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 80 trong đó axit (R)-tetrahydrofuran-3-carboxylic (do Aldrich cung cấp, mã số sản phẩm #712280) thay cho axit 1-metyl-1H-pyrazol-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 $C_{24}H_{33}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 409,3; theo thử nghiệm 409,4.

Ví dụ 115

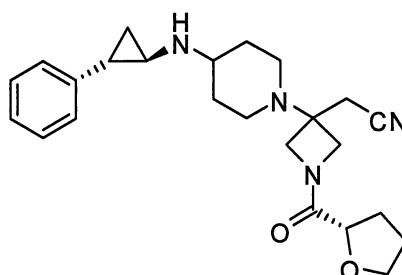
{3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]carbonyl]azetidín-3-yl}axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 80 trong đó axit (S)-tetrahydrofuran-3-carboxylic (Astech, mã số sản phẩm #66517) thay cho axit 1-metyl-1H-pyrazol-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 C₂₄H₃₃N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 409,3; theo thử nghiệm 409,3.

Ví dụ 116

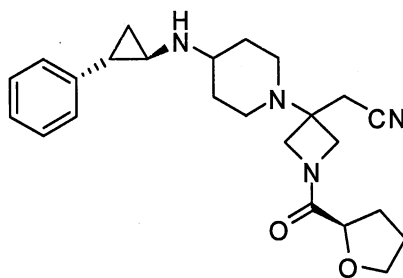
{3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-yl-carbonyl]azetidin-3-yl}axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 80 trong đó axit (S)-2-tetrahydrofuroic (do Aldrich cung cấp, mã số sản phẩm #527890) thay cho axit 1-metyl-1H-pyrazol-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 C₂₄H₃₃N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 409,3; theo thử nghiệm 409,3.

Ví dụ 117

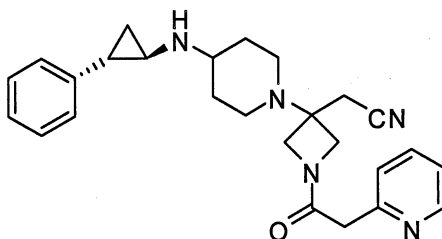
{3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl-carbonyl]azetidin-3-yl}axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 80 trong đó axit (R)-2-tetrahydrofuroic (do Aldrich cung cấp, mã số sản phẩm #479292) thay cho axit 1-metyl-1H-pyrazol-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 C₂₄H₃₃N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 409,3; theo thử nghiệm 409,2.

Ví dụ 118

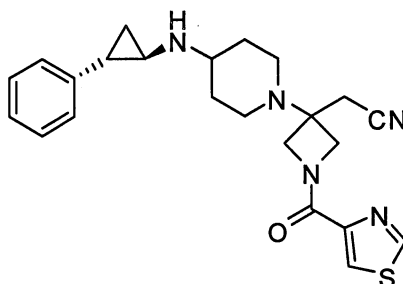
[3-(4-[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino]piperidin-1-yl]-1-(pyridin-2-ylaxetyl)azetidin-3-yl]axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 80 trong đó hydroclorua của axit 2-pyridylaxetic (do Aldrich cung cấp, mã số sản phẩm #P65606) thay cho axit 1-metyl-1H-pyrazol-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 C₂₆H₃₂N₅O (M+H)⁺: m/z = 430,3; theo thử nghiệm 430,3.

Ví dụ 119

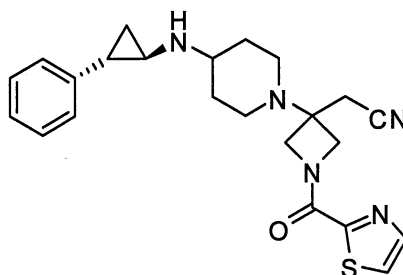
[3-(4-[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino]piperidin-1-yl]-1-(1,3-thiazol-4-ylcarbonyl)azetidin-3-yl]axetonitril



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 80 trong đó axit thiazol-4-carboxylic (do Aldrich cung cấp, mã số sản phẩm #633658) thay cho axit 1-methyl-1H-pyrazol-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 $C_{23}H_{28}N_5OS$ (M+H)⁺: m/z = 422,2; theo thử nghiệm 422,2.

Ví dụ 120

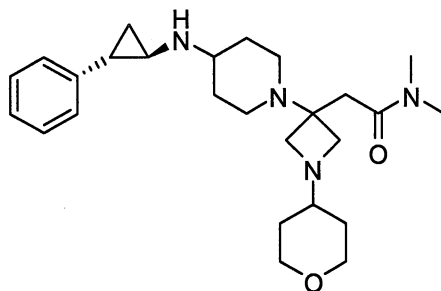
[3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(1,3-thiazol-2-ylcarbonyl)azetidin-3-yl]axetonitril



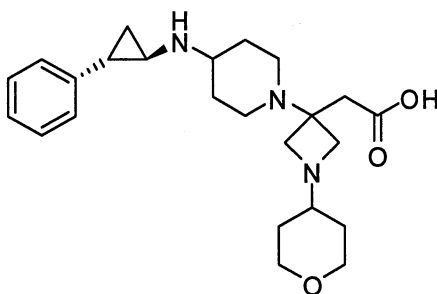
Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 80 trong đó axit thiazol-2-carboxylic (do Ark Pharm cung cấp, mã số sản phẩm #AK-21895) thay cho axit 1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylic. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =2, axetonitril/nước+TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{23}H_{28}N_5OS$ (M+H)⁺: m/z = 422,2; theo thử nghiệm 422,2.

Ví dụ 121

N,N-dimetyl-2-[3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)azetidin-3-yl]axetamit



Bước 1: Axit [3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}}piperidin-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)azetidin-3-yl] axetic



Tetrahydro-4H-pyran-4-on (do Aldrich cung cấp, mã số sản phẩm #198242: 100 μ l, 1mmol), tiếp theo là axit axetic (100 μ l, 2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa methyl (3-{{4-[[[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl](trifloaxetyl)amino]]piperidin-1-yl}}azetidin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 70, Bước 4: 150mg, 0,29mmol) trong metylen clorua (10ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó natri triaxetoxibohyđrua (190mg, 0,88mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, tiếp 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 hòa tan trong tetrahydrofuran (2ml), sau đó dung dịch nước natri hydroxit 2,0M (2ml, 4mmol), tiếp theo là metanol (5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp đó được pha loãng bằng MeOH, lọc 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 $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 414,3; theo thử nghiệm 414,3.

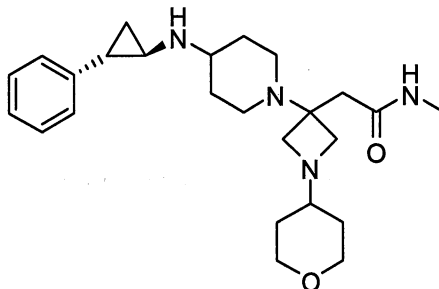
Bước 2: N,N-đimetyl-2-[3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}}piperidin-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)azetidin-3-yl]axetamid

Axit [3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}}piperidin-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)azetidin-3-yl]axetic (muối TFA, 20mg) được hòa tan trong tetrahydrofuran (1ml), sau đó (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat (19mg,

0,037mmol), N,N-diisopropyletylamin (150 μ l, 0,86mmol) và dung dịch đimetylamin 2,0M trong THF (80 μ l, 0,2mmol) 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 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 $C_{26}H_{41}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 441,3; theo thử nghiệm 441,3.

Ví dụ 122

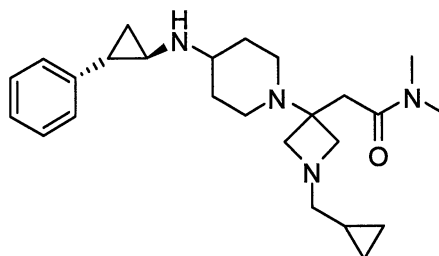
N-metyl-2-[3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)azetidín-3-yl]axetamít



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 121 bằng metylamin thay cho đimetylamin 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 $C_{25}H_{39}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 427,3; theo thử nghiệm 427,3.

Ví dụ 123

2-[1-(xyclopropylmetyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidín-3-yl]-N,N-đimetylaxetamít

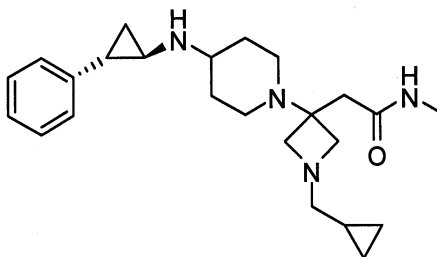


Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 121 bằng xyclopropan-carboxaldehyt thay cho tetrahydro-4H-pyran-4-on ở bước 1. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế (độ pH =2, axetonitril/nước+TFA)

để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{25}H_{39}N_4O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 411,3$; theo thử nghiệm 411,4.

Ví dụ 124

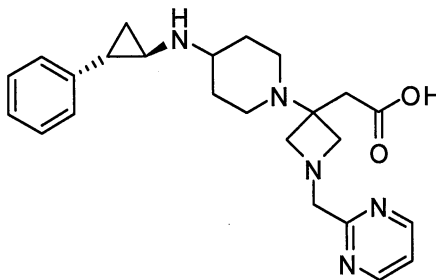
2-[1-(xyclopropylmetyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]-N-metylxetamit



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 123 bằng metylamin thay cho dimetylamin. 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 $C_{24}H_{37}N_4O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 397,3$; theo thử nghiệm 397,3.

Ví dụ 125

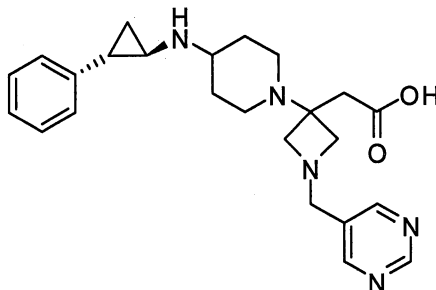
Axit [3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(pyrimidin-2-ylmetyl)-azetidin-3-yl]axetic



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 121, Bước 1 trong đó pyrimidin-2-carbaldehyt (do Synnovator cung cấp, mã số sản phẩm #PB00379) thay cho tetrahydro-4H-pyran-4-on. 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 $C_{24}H_{32}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 422,3$; theo thử nghiệm 422,2.

Ví dụ 126

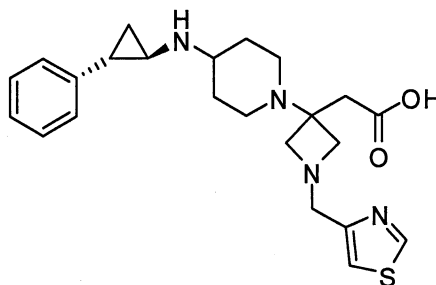
Axit [3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(pyrimidin-5-ylmetyl)-azetidin-3-yl]axetic



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 121, Bước 1 trong đó pyrimidin-5-carbalđehyt (Matrix Scientific, mã số sản phẩm #007321) thay cho tetrahydro-4H-pyran-4-on. 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 $C_{24}H_{32}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 422,3; theo thử nghiệm 422,2.

Ví dụ 127

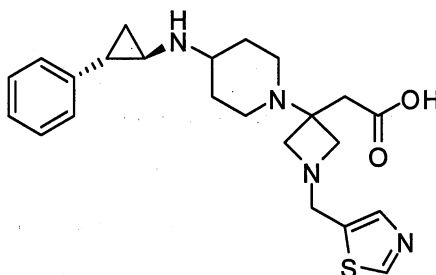
Axit [3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)-azetidin-3-yl]axetic



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 121, Bước 1 trong đó thiazol-4-carboxalđehyt (do Aldrich cung cấp, mã số sản phẩm #681105) thay cho tetrahydro-4H-pyran-4-on. 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 $C_{23}H_{31}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 427,2; theo thử nghiệm 427,2.

Ví dụ 128

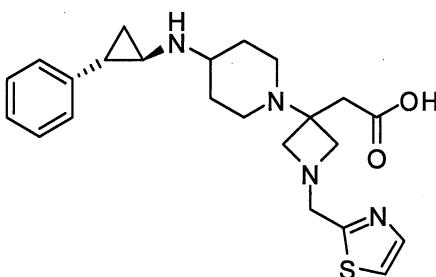
Axit [3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}}piperidin-1-yl)-1-(1,3-thiazol-5-ylmetyl)-azetidín-3-yl]axetic



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 121, Bước 1 trong đó thiazol-5-carboxaldehyt (do Aldrich cung cấp, mã số sản phẩm #658103) thay cho tetrahydro-4H-pyran-4-on. 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 $C_{23}H_{31}N_4O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z = 427,2$; theo thử nghiệm 427,2.

Ví dụ 129

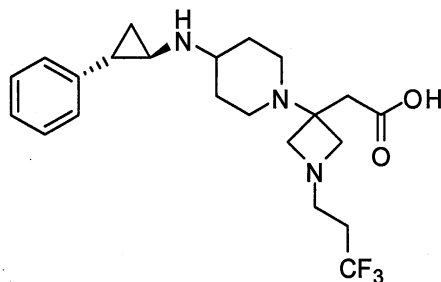
Axit [3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}}piperidin-1-yl)-1-(1,3-thiazol-2-ylmetyl)-azetidín-3-yl]axetic



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 121, Bước 1 trong đó thiazol-2-carboxaldehyt (do Aldrich cung cấp, mã số sản phẩm #422460) thay cho tetrahydro-4H-pyran-4-on. 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 $C_{23}H_{31}N_4O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z = 427,2$; theo thử nghiệm 427,2.

Ví dụ 130

Axit [3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}}piperidin-1-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)-azetidín-3-yl]axetic



Hợp chất này được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 121, Bước 1 trong đó 3,3,3-triflopropanal (do Alfa Aesar cung cấp, mã số sản phẩm #H50472) thay cho tetrahydro-4H-pyran-4-on. 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 $C_{22}H_{31}F_3N_3O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 426,2$; theo thử nghiệm 426,2.

Ví dụ A: Thử nghiệm sinh hóa LSD1 histon demetylaza

Thử nghiệm LANCE LSD1/KDM1A demetylaza - 10 μ l 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 được chấm vào các đĩa làm bằng polystyren có 384 lỗ màu 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 đánh dấu bằng Biotin nồng độ 0,4 μ M: ART-K(Me1)-QTARKSTGGKAPRKQLA-GGK(Biotin) SEQ ID NO:1 (AnaSpec 64355) vào và ủ trong thời gian 1 giờ ở 25°C. Các phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung 10 μ l 1X LANCE dung dịch đệm phát hiện (PerkinElmer CR97-100) có bổ sung kháng thể kháng H3K4 không cải biến bằng Eu nồng độ 1,5nM (PerkinElmer TRF0404) vào, và LANCE Ultra Streptavidin 225nM (PerkinElmer TRF102) cùng với Tranylxypromine-HCl 0,9mM (Millipore 616431). Sau khi dừng các phản ứng, các đĩa được ủ trong thời gian 30 phút và 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} của các hợp chất làm ví dụ được thể hiện 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	+

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM)
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	++
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	++
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+

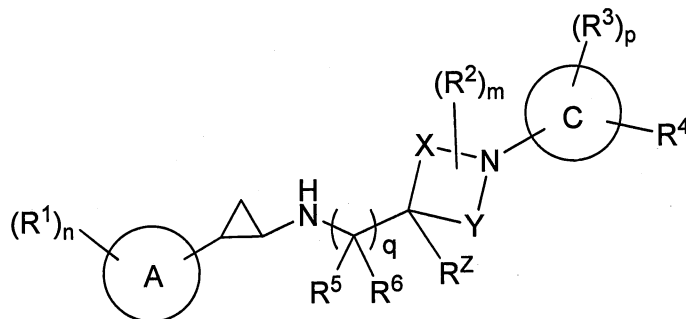
Ví dụ số	IC ₅₀ (nM)
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79	+
80	+
81	+
82	+
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM)
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	+
102	+
103	+
104	+
105	+
106	+
107	+
108	+
109	+
110	+
111	+
112	+
113	+
114	+
115	+
116	+
117	+
118	+
119	+
120	+
121	+
122	+
123	+
124	+
125	+
126	+
127	+
128	+
129	+
130	+

Ngoài các cải biến đã được bộc lộ trong bản mô tả này, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này thấy rõ nhiều cải biến khác của giải pháp theo sáng chế từ phần mô tả trên. Các cải biến này cũng được dự tính đến trong phạm vi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo đây. Từng tài liệu viện dẫn, kể cả mọi patent, công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế, và các công bố khác, mà được viện dẫn đến trong đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này, 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 dùng 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;

X là -CH₂- hoặc -CH₂-CH₂-;

Y là -CH₂- hoặc -CH₂-CH₂-;

trong đó mỗi nhóm R² 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 C là heteroxycloalkyl một vòng 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;

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- nêu trên 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,

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

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, CN, OR^{a1} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, 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^{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^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} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e2})\text{R}^{b2}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e2})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(=\text{NR}^{e2})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b2}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, 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- nêu 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} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e2})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(=\text{NR}^{e2})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b2}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$;

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} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b3}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a3}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b3}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e3})\text{R}^{b3}$, $\text{C}(=\text{NR}^{e3})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C}(=\text{NR}^{e3})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b3}$, $\text{NR}^{c3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b3}$, $\text{NR}^{c3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b3}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b3}$, hoặc $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, 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, 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- nêu trên 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};

mỗi nhóm R⁵ và R⁶ độc lập được chọn từ H, halo, CN, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ xyanoalkyl, C₁₋₄ haloalkyl, và -(C₁₋₄ alkyl)-OR^{a5};

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^{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)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, 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- nêu trên 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^{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}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

mỗi nhóm R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4} 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- nêu trên 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 xycanoalkyl, 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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

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^{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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, 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 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^{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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

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 C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, C₁₋₆ haloalkyl, 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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, 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 nêu trên 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^{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}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, 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 nêu 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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

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 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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, 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 nêu 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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

mỗi nhóm R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} 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^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

mỗi nhóm R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , và R^{d5} 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, and C_{2-4} alkynyl nêu trên 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, di(C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₄ haloalkyl, và C₁₋₄ haloalkoxy; and

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;

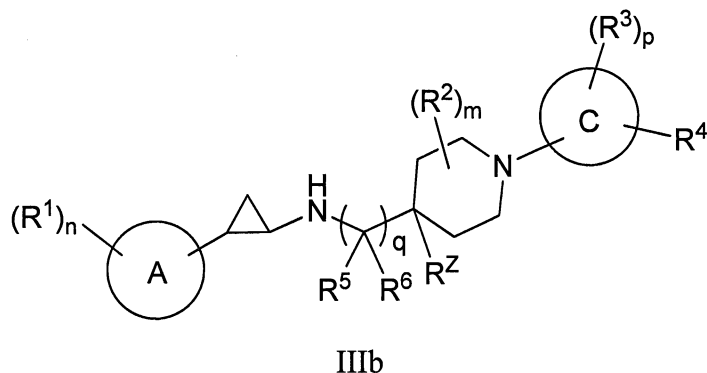
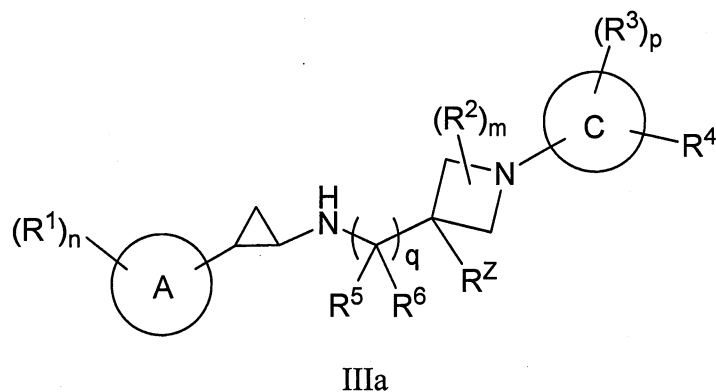
m bằng 0, 1, hoặc 2;

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

p bằng 0, 1, 2, 3; và

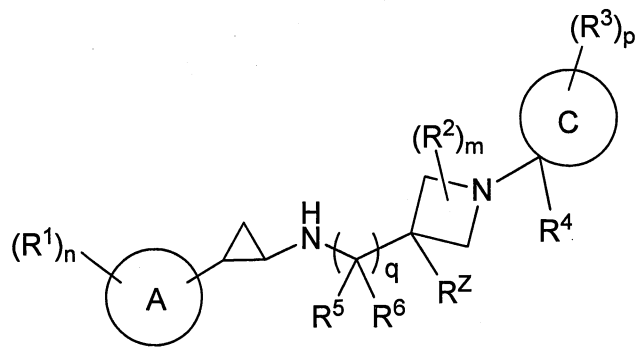
q bằng 0, 1, hoặc 2.

2. Hợp chất theo điểm 1 có công thức IIIa hoặc IIIb:

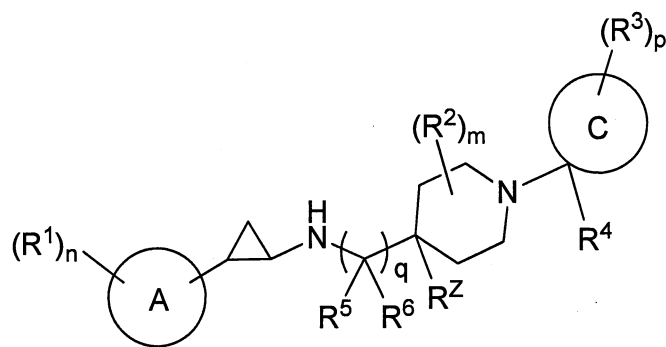


hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi nhóm R² được thế trên nguyên tử cacbon tạo vòng bất kỳ của vòng azetidin được thể hiện trong công thức IIIa hoặc vòng piperidin được thể hiện trong công thức IIIb trừ nguyên tử cacbon tạo vòng mà R^z được liên kết vào.

3. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng của nó, có công thức IVa hoặc IVb:

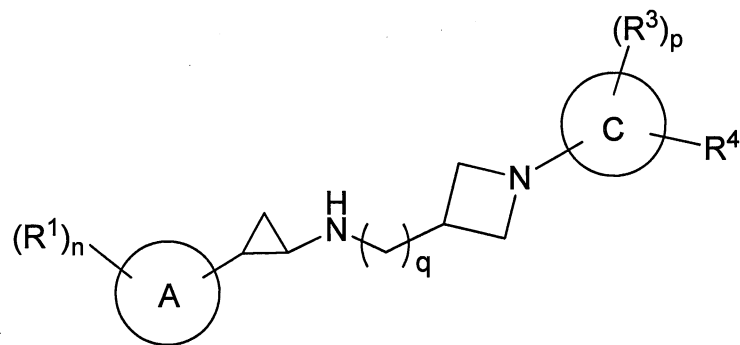


IVa

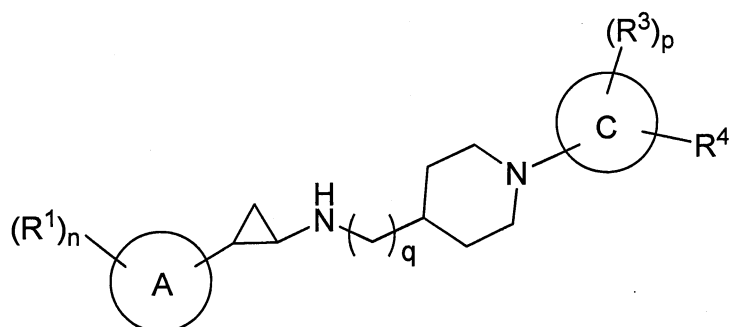


IVb.

4. Hợp chất theo điểm 1 có công thức Va hoặc Vb:



Va



Vb

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 9, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là halo.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là F.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó cả hai nhóm R^5 và R^6 là H.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, hoặc $S(O)_2R^{b3}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh nêu 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} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng CN, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, OR^{a3} , hoặc $C(O)OR^{a3}$.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng CN, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, hoặc $C(O)OR^{a3}$.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là $-CH_2-CN$, $-CH_2-C(=O)OH$, $-CH_2-C(=O)NH(CH_3)$, $-CH_2-C(=O)N(CH_3)_2$, hoặc $-CH_2CH_2OH$.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{3-10} xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh nêu 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 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh nêu 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 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, và $S(O)_2R^{b2}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh nêu 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} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$,

$\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$.

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và từ 5 đến 19, hoặc muối được dụng của nó, trong đó 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- tùy ý nêu trên được thế bằng halo hoặc OR^{a4} .

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và từ 5 đến 19, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{Z} là C_{1-4} alkyl.

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và từ 5 đến 19, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{Z} là C_{1-4} alkyl được thế bằng metoxy.

23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và từ 5 đến 19, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{Z} là C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl- được thế bằng flo.

24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và từ 5 đến 19, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{Z} là H, metyl, metoxymetyl, hoặc 4-florophenylmetyl.

25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và từ 5 đến 19, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{Z} là H.

26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, hoặc muối được dụng của nó, trong đó p bằng 0.

27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, hoặc muối được dụng của nó, trong đó p bằng 1.

28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, hoặc muối được dụng của nó, trong đó p bằng 2.

29. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và từ 5 đến 28, hoặc muối được dụng của nó, trong đó m bằng 0.

30. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, 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.

31. Hợp chất được chọn từ:

(1-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}xyclobutyl)axetonitril;
 (1-metyl-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidín-3-yl)axeto-
 nitril;
 (3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidín-3-yl)axetonitril;
 (1-benzyl-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidín-3-yl)axeto-
 nitril;
 axit 3-(3-(xyanometyl)-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azeti-
 dín-1-yl)propanoic;
 (1-axetyl-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidín-3-yl)axeto-
 nitril;
 (1-benzoyl-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidín-3-yl)-
 axetonitril;
 metyl 3-(xyanometyl)-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azeti-
 dín-1-carboxylat;
 (1-(metylsulfonyl)-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidín-
 3-yl)axetonitril;
 2-(3-(xyanometyl)-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidín-
 1-yl)nicotinonitril;
 axit 3-xyano-4-(3-(xyanometyl)-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-
 yl}azetidín-1-yl)benzoic;
 2-(3-(xyanometyl)-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidín-
 1-yl)benzonitril;
 4-(3-(xyanometyl)-3-{4-[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]piperidin-1-yl}azetidín-
 1-yl)benzonitril;
 [1-(3-{[(*trans*-2-Phenylxyclopropyl)amino]metyl}azetidín-1-yl)xyclobutyl]axeto-
 nitril;
 (1'-(etylsulfonyl)-3-{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}-1,3'-biazetidín-3'-yl)-
 axetonitril;
 [4-(3-{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}azetidín-1-yl)piperidin-4-yl]axeto-
 nitril;
 [1-metyl-4-(3-{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}azetidín-1-yl)piperidin-4-
 yl]axetonitril ;
 [1-axetyl-4-(3-{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}azetidín-1-yl)piperidin-4-

yl]axetonitril;

[1-(4-flobenzoyl)-4-(3-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}}azetidín-1-yl)-piperidín-4-yl]axetonitril;

[1-(metylsulfonyl)-4-(3-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}}azetidín-1-yl)-piperidín-4-yl]axetonitril;

[4-(3-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}}azetidín-1-yl)-1-(phenylsulfonyl)-piperidín-4-yl]axetonitril;

etyl 4-(xyanometyl)-4-(3-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}}azetidín-1-yl)-piperidín-1-carboxylat;

4-(xyanometyl)-N,N-dimetyl-4-(3-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}}azetidín-1-yl)piperidín-1-carboxamit;

4-(xyanometyl)-N-isopropyl-4-(3-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}}azetidín-1-yl)piperidín-1-carboxamit;

4-(xyanometyl)-N-(4-florophenyl)-4-(3-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}}azetidín-1-yl)piperidín-1-carboxamit;

(3-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}}-1,3'-biazetidín-3'-yl)axetonitril;

4-(3'-(xyanometyl)-3-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}}-1,3'-biazetidín-1'-yl)-2,5-diflo-N-[(1*S*)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]benzamit;

N-{{[1-(1-metyl)piperidín-4-yl]azetidín-3-yl]metyl}}-*trans*-2-phenylxyclopropanamin;

trans-2-phenyl-N-{{[1-(1-phenyl)piperidín-4-yl]azetidín-3-yl]metyl}}xyclopropanamin;

1-phenyl-4-(3-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}}azetidín-1-yl)xyclohexan-carbonitril;

[1-(etylsulfonyl)-3-(4-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}}piperidín-1-yl)-azetidín-3-yl]axetonitril;

[1-(4-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}}piperidín-1-yl)xyclobutyl]axetonitril;

[3-(4-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}}piperidín-1-yl)azetidín-3-yl]axetonitril;

2-[3-(xyanometyl)-3-(4-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}}piperidín-1-yl)-azetidín-1-yl]nicotinonitril;

4-[3-(xyanometyl)-3-(4-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}}piperidín-1-yl)-azetidín-1-yl]-2,5-diflo-N-isopropylbenzamit;

{{3-(4-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}}piperidín-1-yl)-1-[3-(triflometyl)-

pyridin-2-yl]azetidin-3-yl}axetonitril;

{3-(4-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)-1-[5-(triflometyl)-pyridin-2-yl]azetidin-3-yl}axetonitril;

2-clo-6-[3-(xyanometyl)-3-(4-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)azetidin-1-yl]benzonitril;

2-[3-(xyanometyl)-3-(4-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)-azetidin-1-yl]benzonitril;

4-[3-(xyanometyl)-3-(4-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)-azetidin-1-yl]benzonitril;

metyl 3-(xyanometyl)-3-(4-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat;

3-(xyanometyl)-N-(2,4-diflorophenyl)-3-(4-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)azetidin-1-carboxamit;

N-(3-clo-2-florophenyl)-3-(xyanometyl)-3-(4-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)azetidin-1-carboxamit;

[1-(3,5-diflobenzoyl)-3-(4-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[1-benzoyl-3-(4-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[1-(2-flobenzoyl)-3-(4-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)-azetidin-3-yl]axetonitril;

[1-(3-flobenzoyl)-3-(4-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)-azetidin-3-yl]axetonitril;

[1-(4-flobenzoyl)-3-(4-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)-azetidin-3-yl]axetonitril;

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

axit [3-(4-{{[(*trans*-2-phenylxyclopropyl)amino]metyl}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetic;

N-metyl-2-(3-(4-((*trans*-2-phenylxyclopropylamino)metyl)piperidin-1-yl)azetidin-3-yl)axetamit; và

N,N-dimetyl-2-(3-(4-((*trans*-2-phenylxyclopropylamino)metyl)piperidin-1-yl)azetidin-3-yl)axetamit,

hoặc muối được dùng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên.

32. Hợp chất được chọn từ:

axit {1-[4-(4-flobenzyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]xyclobutyl}axetic;

axit {1-[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]xyclobutyl}axetic;

axit {1-[4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]xyclobutyl}axetic;

N,N-đimetyl-2-{1-[4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]xyclobutyl}axetamit;

N-metyl-2-{1-[4-metyl-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]xyclobutyl}axetamit;

[1-(metylsulfonyl)-3-(4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[1-metyl-3-(4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]-axetonitril;

[3-(4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[3-(4-({[(1S,2R)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[1-(etylsulfonyl)-3-(4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

3-(xyanometyl)-N,N-đimetyl-3-(4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-1-sulfonamit;

3-(xyanometyl)-N-metyl-3-(4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-azetidin-1-sulfonamit;

3-(xyanometyl)-3-(4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-1-sulfonamit;

axit [1-metyl-3-(4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetic;

axit [1-etyl-3-(4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetic;

N,N-đimetyl-2-[1-(4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)xyclobutyl]axetamit;

N-metyl-2-[1-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)xyclobutyl]-axetamid;

2-[1-(etylsulfonyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-azetidin-3-yl]-N,N-đimetylaxetamid; và

2-[1-(etylsulfonyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-azetidin-3-yl]-N-metylaxetamid;

hoặc muối được dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên.

4 33. Hợp chất được chọn từ:

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

[1-(2-hydroxyetyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[1-(3-hydroxyxyclobutyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-azetidin-3-yl]axetonitril;

[1-(cis-4-hydroxyxyclohexyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[1-(isothiazol-5-ylcarbonyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[1-(morpholin-4-ylcarbonyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[1-(trans-4-hydroxyxyclohexyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[1-[(1-hydroxyxyclopentyl)carbonyl]-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[1-[(1-hydroxyxyclopropyl)carbonyl]-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

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

[1-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl]-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[1-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[1-[(3-hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]-3-(4-{{(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl}amino}-piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[1-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]-3-(4-{{(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl}amino}-piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[1-[(4-metoxypiperidin-1-yl)carbonyl]-3-(4-{{(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl}amino}-piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[1-[(cis-4-hydroxyxyclohexyl)carbonyl]-3-(4-{{(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl}amino}-piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[1-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)carbonyl]-3-(4-{{(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl}amino}-piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[3-(4-{{(1R,2S)-2-(4-florophenyl)xyclopropyl}amino}piperidin-1-yl)-1-(4-hydroxyxyclohexyl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[3-(4-{{(1R,2S)-2-(4-florophenyl)xyclopropyl}amino}piperidin-1-yl)-1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[3-(4-{{(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl}amino}piperidin-1-yl)-1-(1,3-thiazol-5-ylcarbonyl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[3-(4-{{(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl}amino}piperidin-1-yl)-1-(1H-pyrazol-4-ylcarbonyl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[3-(4-{{(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl}amino}piperidin-1-yl)-1-(pyrazin-2-ylcarbonyl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[3-(4-{{(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl}amino}piperidin-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[3-(4-{{(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl}amino}piperidin-1-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)azetidin-3-yl]axetonitril;

[3-(4-{{(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl}amino}piperidin-1-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-ylcarbonyl)azetidin-3-yl]axetonitril;

axit {1-[4-({(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl}amino)metyl]piperidin-1-yl}xyclobutyl}axetic;

2-(3-(4-(((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)piperidin-1-yl)-1-(tetrahydrofuran-2-carbonyl)azetidin-3-yl)axetonitril;

2-(3-(xyanometyl)-3-(4-(((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit;

2-[1-(etylsulfonyl)-3-(4-{{(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl}amino}piperidin-1-yl)azeti-

din-3-yl]etanol;

2-[1-(metylsulfonyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-azetidin-3-yl]etanol;

2-[3-(xyanometyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-1-yl]axetamit;

2-[3-(xyanometyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-1-yl]-N-metylaxetamit;

3-(xyanometyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-(4-florophenyl)xyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-azetidin-1-sulfonamit;

3-[2-(dimetylamino)-2-oxoetyl]-N,N-dimetyl-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-1-carboxamit;

metyl 3-[2-(dimetylamino)-2-oxoetyl]-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat;

metyl 3-[2-(metylamino)-2-oxoetyl]-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat;

N,N-dimetyl-2-(1-(metylsulfonyl)-3-(4-(((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)piperidin-1-yl)azetidin-3-yl)axetamit;

N,N-dimetyl-3-[2-(metylamino)-2-oxoetyl]-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-1-carboxamit;

N-metyl-2-[1-(metylsulfonyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetamit;

tetrahydrofuran-3-yl 3-(xyanometyl)-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat;

[3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(1H-pyrazol-5-yl-carbonyl)azetidin-3-yl]axetonitril;

{3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylcarbonyl]azetidin-3-yl}axetonitril;

{3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylcarbonyl]azetidin-3-yl}axetonitril;

{3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl]azetidin-3-yl}axetonitril;

{3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl]azetidin-3-yl}axetonitril;

[3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(pyridin-2-yl)axetyl)-azetidín-3-yl]axetonitril;

[3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(1,3-thiazol-4-ylcarbonyl)azetidín-3-yl]axetonitril;

[3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(1,3-thiazol-2-ylcarbonyl)azetidín-3-yl]axetonitril;

N,N-dimetyl-2-[3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)azetidín-3-yl]axetamit;

N-metyl-2-[3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)azetidín-3-yl]axetamit;

2-[1-(xyclopropylmetyl)-3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-azetidín-3-yl]-N,N-dimetylaxetamit;

2-[1-(xyclopropylmetyl)-3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-azetidín-3-yl]-N-metylaxetamit;

axit [3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(pyrimidin-2-ylmetyl)azetidín-3-yl]axetic;

axit [3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(pyrimidin-5-ylmetyl)azetidín-3-yl]axetic;

axit [3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)azetidín-3-yl]axetic;

axit [3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(1,3-thiazol-5-ylmetyl)azetidín-3-yl]axetic;

axit [3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(1,3-thiazol-2-ylmetyl)azetidín-3-yl]axetic; và

axit [3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)-1-(3,3,3-triflopropyl)azetidín-3-yl]axetic,

hoặc muối được dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên.

34. Hợp chất theo điểm 1 là 3-(xyanometyl)-3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidín-1-sulfonamit, hoặc muối được dụng của nó.

35. Hợp chất theo điểm 1 là 3-(xyanometyl)-3-(4-{{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidín-1-sulfonamit.

36. Hợp chất theo điểm 1, là [1-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)carbonyl]-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril hoặc muối được dụng của nó.
37. Hợp chất theo điểm 1 là [1-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)carbonyl]-3-(4-{[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}piperidin-1-yl)azetidin-3-yl]axetonitril.
38. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 34, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất mang được dụng.
39. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 35 và ít nhất một chất mang được dụng.
40. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 36, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất mang được dụng.
41. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 37 và ít nhất một chất mang được dụng.
42. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất mang được dụng.
43. Phương pháp ức chế LSD1 *in vitro* bao gồm bước cho hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 34 và 36, hoặc muối được dụng của nó, tiếp xúc với LSD1 này.

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> 20443-0325W01

<150> 61/939,458

<151> 13-02-2014

<150> 62/061,258

<151> 18-10-2014

<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