



(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)



1-0033080

(51)⁸ A61K 31/47; C07D 217/08

(13) B

(21) 1-2018-03935

(22) 10/02/2017

(86) PCT/US2017/017295 10/02/2017

(87) WO2017/139526 17/08/2017

(30) 62/285,039 12/02/2016 US

(45) 25/08/2022 413

(43) 25/12/2018 369A

(73) 1. ASTELLAS PHARMA INC. (JP)

5-1, Nihonbashi-honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo, 103-8411, Japan

2. CYTOKINETICS, INCORPORATED (US)

280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080, United States of America

(72) SATO, Ippei (JP); KAMIKUBO, Takashi (JP); MIURA, Masanori (JP);

MATSUSHIMA, Yuji (JP); TANAKA, Hiroaki (JP); SHIINA, Yasuhiro (JP);

YAMAKI, Susumu (JP); SAITO, Tomoyuki (JP); KIYOHARA, Hiroshi (JP); OHE,

Munemichi (JP); MIHARA, Kayoko (JP); MORGAN, Bradley, Paul (US); MALIK,

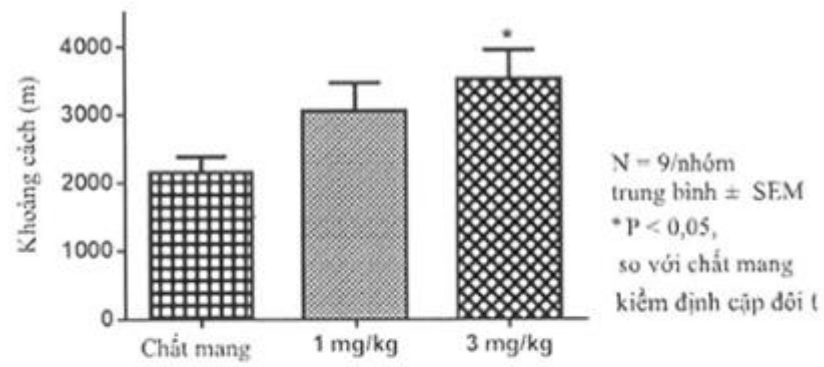
Fady (US); COLLIBEE, Scott, Emile (US); ASHCRAFT, Luke (US); LU, Pu-Ping

(US); WARRINGTON, Jeffrey, Michael (US); GARARD, Marc (US).

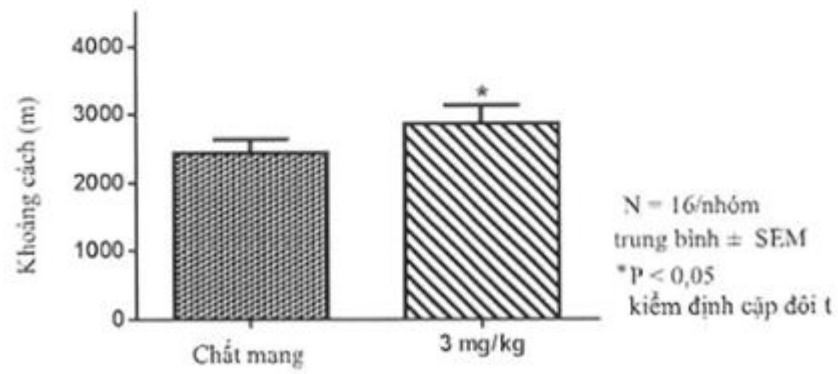
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT TETRAHYDROISOQUINOLIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất dẫn xuất tetrahydroisoquinolin, có thể được sử dụng làm thành phần hoạt tính của dược phẩm, và đặc biệt là, của dược phẩm hữu dụng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng phản ứng lại sự điều biến về độ co của đơn vị cơ xương. Quá trình này có thể được hoàn thành, ví dụ, bằng sự điều biến của phức troponin của đơn vị cơ xương nhanh thông qua một hoặc nhiều trong số các myosin, actin, tropomyosin, troponin C, troponin I, và troponin T cơ xương nhanh, và các đoạn và chất đồng dạng của chúng. Do đó, các hợp chất dẫn xuất tetrahydroisoquinolin có thể được sử dụng làm tác nhân để phòng ngừa hoặc điều trị 1) các rối loạn thần kinh cơ, 2) các rối loạn của cơ chủ động, 3) các rối loạn CNS trong đó, sự yếu cơ, chứng teo, và chứng mỏi mệt là các triệu chứng nổi trội, 4) các triệu chứng ở cơ xuất phát từ các rối loạn hệ thống, và 5) các rối loạn chức năng của cơ sàn chậu và cơ thắt vòng niệu đạo/hậu môn.



Ví dụ 20



Ví dụ 22b

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất tetrahydroisoquinolin hoặc các muối của chúng mà hữu dụng làm thành phần hoạt tính trong dược phẩm, đặc biệt là, dược phẩm để điều trị bệnh hoặc tình trạng phản ứng lại sự điều biến về độ co của đơn vị tơ cơ xương.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bộ khung tế bào của các tế bào cơ xương và cơ tim là khác biệt so với bộ khung tế bào của tất cả các tế bào khác. Nó bao gồm mạng gần như tinh thể của các protein khung tế bào tập hợp sát nhau được gọi là đơn vị tơ cơ. Đơn vị tơ cơ được sắp xếp một cách thanh thoát dưới dạng một mạng gồm các sợi mỏng và dày đan xen vào nhau. Các sợi dày gồm có myosin, protein vận động chịu trách nhiệm truyền năng lượng hóa học của quá trình thủy phân ATP thành lực và động tác định hướng. Các sợi mảnh gồm có các monome actin được sắp xếp theo mạng xoắn ốc. Có 4 protein điều hòa liên kết với các sợi actin, cho phép sự co được điều biến bởi các ion canxi. Dòng canxi đi vào trong tế bào khởi phát sự co cơ; các sợi dày và mỏng trượt qua nhau nhờ dẫn động bởi sự tương tác lặp đi lặp lại của các vùng vận động myosin với các sợi actin mỏng.

Trong số 13 loại myosin khác nhau trong tế bào của người, loại myosin-II chịu trách nhiệm gây co cơ xương, cơ tim và cơ trơn. Loại myosin này khác biệt đáng kể về thành phần axit amin và về cấu trúc tổng thể so với myosin ở 12 loại khác kia. Myosin-II tạo ra các homo-dime dẫn đến 2 vùng đầu hình cầu liên kết với nhau nhờ bởi đuôi cuộn - cuộn xoắn - alpha dài để tạo ra lõi của sợi dày của đơn vị tơ cơ. Các đầu hình cầu có vùng xúc tác mà ở đó, liên kết actin và các chức năng ATPaza của myosin diễn ra. Một khi được liên kết với sợi actin, sự giải phóng phosphat (xem từ ADP-Pi sang ADP) báo hiệu một sự thay đổi về cấu hình cấu trúc của vùng xúc tác mà đến lượt nó làm thay đổi sự định hướng của vùng nhánh liên kết chuỗi nhẹ mà vùng này kéo dài từ đầu hình cầu; động tác này được gọi là hành trình sinh công. Sự thay đổi về định hướng này của đầu myosin trong mối quan hệ với actin khiến cho sợi dày là một phần của nó di chuyển

so với sợi actin mỏng mà nó liên kết. Sự gỡ bỏ liên kết của đầu hình cầu ra khỏi sợi actin (điều hòa bằng Ca^{2+}) gắn liền với sự trở lại của vùng xúc tác và chuỗi nhẹ với cấu hình /định hướng khỏi đầu của chúng hoàn thành chu trình xúc tác, chịu trách nhiệm về sự vận động bên trong tế bào và sự co cơ.

Tropomyosin và troponin là trung gian cho sự tác động của canxi lên sự tương tác đối với actin và myosin. Phức troponin bao gồm 3 chuỗi polypeptit: troponin C liên kết các ion canxi; troponin I liên kết với actin; và troponin T liên kết với tropomyosin. Phức troponin-tropomyosin xương điều hòa các vị trí liên kết myosin kéo dài qua nhiều đơn vị actin đồng thời.

Troponin, một phức gồm 3 polypeptit mô tả ở trên, là một protein phụ mà kết hợp chặt chẽ với các sợi actin trong cơ của động vật có xương sống. Phức troponin hoạt động cùng với dạng cơ của tropomyosin để trung gian cho sự phụ thuộc Ca^{2+} của hoạt tính myosin ATPaza và bằng cách đó, điều hòa sự co cơ. Các polypeptit troponin T, I, và C được gọi tên lần lượt theo các hoạt tính liên kết, ức chế tropomyosin và hoạt tính liên kết canxi của chúng. Troponin T liên kết với tropomyosin và được cho là chịu trách nhiệm định vị phức troponin trên sợi mảnh của cơ. Troponin I liên kết với actin, và phức tạo ra bởi các troponin I và T, và tropomyosin ức chế sự tương tác của actin và myosin. Troponin C ở xương có khả năng liên kết với 4 phân tử canxi. Các nghiên cứu cho thấy rằng, khi nồng độ canxi trong cơ tăng lên, thì troponin C tiếp xúc với vị trí liên kết của troponin I, lấy nó tách ra khỏi actin. Điều này khiến cho phân tử tropomyosin dịch chuyển khỏi vị trí của nó, bằng cách đó tiếp xúc các vị trí liên kết myosin trên actin và kích thích hoạt tính myosin ATPaza.

Cơ xương người bao gồm các kiểu sợi cơ khác nhau, được phân loại theo kiểu myosin của chúng và được gọi là các sợi nhanh hoặc chậm. Bảng 1 tóm tắt các protein khác nhau mà tạo ra các kiểu cơ này.

Bảng 1

	Kiểu sợi cơ	
	Sợi cơ xương nhanh	Sợi cơ xương chậm
Chuỗi nặng Myosin	IIa, (IIb*), IIx/d	β tim

(MHC)		
Troponin I (TnI)	xương nhanh TnI	xương chậm TnI
Troponin T (TnT)	xương nhanh TnT	xương chậm TnT
Troponin C (TnC)	xương nhanh TnC	chậm/tim TnC
Tropomyosin (TM)	TM- β / TM- α /TPM3**	TM- β / TM- α s

*MHC Iib không được biểu hiện ở trong cơ của người nhưng có mặt ở động vật gặm nhấm và các động vật khác;

**TPM3 là tropomyosin 3.

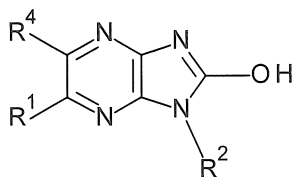
Ở người khỏe mạnh, hầu hết cơ xương bao gồm cả sợi nhanh và sợi chậm, mặc dù tỷ lệ mỗi loại thay đổi theo kiểu cơ. Các sợi cơ xương nhanh, thường được gọi là các sợi kiểu I, có độ tương đồng cấu trúc hơn với cơ tim và có xu hướng được sử dụng nhiều hơn trong kiểm soát tinh vi và tư thế. Chúng thường có khả năng oxy hóa lớn hơn và tính chịu mệt mỏi tốt hơn với việc sử dụng liên tục. Các sợi cơ xương nhanh, thường được gọi là các sợi kiểu II, được phân loại thành các sợi oxy hóa nhanh (IIa) và các sợi thủy phân đường nhanh (kiểu IIx/d). Trong khi các sợi cơ này có các kiểu myosin khác nhau, chúng có chung nhiều thành phần bao gồm các protein điều hòa troponin và tropomyosin. Các sợi cơ xương nhanh có xu hướng thực hiện lực lớn hơn nhưng mệt mỏi nhanh hơn các sợi cơ xương chậm và hữu dụng về mặt chức năng trong các vận động trong phạm vi cấp tính, rộng như đứng lên từ ghế ngồi hoặc điều chỉnh ngã.

Sự co cơ và sự phát sinh lực được kiểm soát thông qua sự kích thích thần kinh bằng sự phân bố tế bào thần kinh vận động. Mỗi một tế bào thần kinh vận động có thể phân bố ở nhiều (xấp xỉ từ 100 đến 380) sợi cơ ở dạng co tổng thể, được gọi là đơn vị vận động. Khi một cơ cần phải co, tế bào thần kinh vận động sẽ gửi tín hiệu kích thích dưới dạng các xung thần kinh (điện thế hoạt động) từ cuống não hoặc tủy sống tới mỗi một sợi trong đơn vị vận động. Vùng tiếp xúc giữa thần kinh và các sợi cơ là khớp thần kinh chuyên biệt được gọi là điểm nối thần kinh cơ (NMJ). Ở đây, điện thế hoạt động khử cực màng ở dây thần kinh được chuyển thành xung trong sợi cơ thông qua sự giải phóng chất dẫn truyền thần kinh axetylcholin (ACh). ACh khởi mào điện thế hoạt động thứ phát trong cơ mà điện thế này lan nhanh dọc theo sợi và vào trong màng, được gọi là hệ thống ống T. Hệ thống ống T được nối về phương diện vật lý với các kho lưu trữ

Ca^{2+} bên trong lưới cơ tương (sarcoplasmic reticulum: SR) của cơ thông qua thụ thể dihydropyridin (dihydropyridine receptor: DHPR). Việc kích thích DHPR sẽ kích hoạt kênh Ca^{2+} phụ trong SR, thụ thể ryanodin, để khơi mào sự giải phóng Ca^{2+} từ các kho lưu trữ trong SR tới cơ tương, ở đó nó có thể tương tác với phức troponin để khởi phát sự co cơ. Nếu sự kích thích cơ dừng lại, canxi nhanh chóng được hấp thu trở lại vào trong SR thông qua bơm Ca^{2+} phụ thuộc ATP, men Ca^{2+} -ATPaza lưới nội sinh chất trong tế bào (SERCA).

Chức năng cơ có thể trở nên bị tổn thương trong bệnh bởi nhiều cơ chế. Các ví dụ bao gồm sự nhược cơ kết hợp với tuổi già (gọi là chứng thiếu cơ) và các hội chứng suy mòn kết hợp với các bệnh như ung thư, suy tim, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), và bệnh thận mãn tính/thâm tách. Chứng rối loạn chức năng cơ nặng có thể xuất phát từ các bệnh thần kinh cơ (như xơ cứng cột bên teo cơ (amyotrophic lateral sclerosis - ALS), bệnh teo cơ tủy sống (spinal muscular atrophy - SMA), và bệnh nhược cơ) hoặc bệnh thuộc về cơ (như loạn dưỡng cơ). Ngoài ra, chức năng cơ có thể trở nên bị tổn thương do những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, như các thiếu hụt kết hợp với phục hồi sau phẫu thuật (ví dụ, yếu cơ sau phẫu thuật), thời gian nằm giường kéo dài, hoặc phục hồi đột quy. Các ví dụ bổ sung về bệnh hoặc tình trạng, trong đó chức năng cơ trở nên bị tổn thương bao gồm bệnh mạch máu ngoại vi (ví dụ, đi cách hồi), hội chứng mệt mỏi mãn tính, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, các rối loạn chức năng của các cơ vùng sàn chậu và cơ thắt vòng niệu đạo/hậu môn (ví dụ, tiểu tiện không kiểm soát như tiểu không kiểm soát do tăng áp lực (SUI) và tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI), và chứng són phân), rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (SCI), và yếu cơ do máy thở.

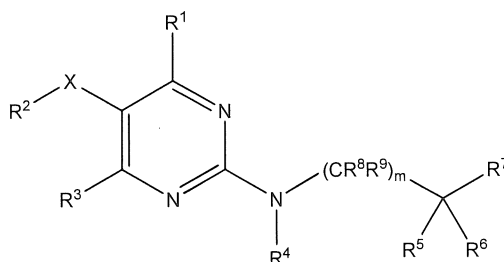
Hiện nay, vẫn chỉ có điều trị hạn chế hoặc chưa thể chữa khỏi đối với hầu hết các bệnh thần kinh cơ. Tài liệu WO2008/016669 bộc lộ hợp chất biểu thị bằng công thức chung (A) sau để điều trị cho bệnh nhân có bệnh phản ứng lại sự điều biến của troponin xương C, v.v..



Công thức (A)

Đối với các ký hiệu, tham khảo trong tài liệu công bố này.

Tài liệu WO2011/0133888 bộc lộ hợp chất biểu thị bằng công thức chung (B) dưới đây để điều trị cho bệnh nhân có bệnh phản ứng lại sự điều biến của troponin xương C, v.v..



Công thức (B)

Đối với các ký hiệu, tham khảo trong tài liệu công bố này.

Các tài liệu WO2011/0133882, WO2011/133920, và US2013-0060025 bộc lộ hợp chất khác để điều trị cho bệnh nhân có bệnh phản ứng lại sự điều biến của troponin xương C, v.v..

Các tài liệu WO2013/151938, WO2013/155262, và WO2015/168064 bộc lộ phương pháp điều trị như cải thiện chức năng cơ hoành, cải thiện tính chịu sự mỏi mệt của cơ xương, giảm sự suy giảm khả năng sống bằng cách sử dụng chất hoạt hóa troponin cơ xương.

Các tài liệu US3947451 và US3301857 cùng với tạp chí Journal of Heterocyclic Chemistry, 7 (3) p615-22, (1970) và Synthetic Communications, 32 (12) p1787-90, (2002) bộc lộ các hợp chất có cấu trúc 1,4-dihydroisoquinolin-3(2H), nhưng không bộc lộ bất kỳ hoạt tính dược lý nào của các hợp chất mô tả trong các tài liệu này.

Tetrahedron Letters, 50 (47) p6476-6479, (2009) bộc lộ 1,1-diallyl-3-oxo-2,4-

dihydroisoquinolin-4-carboxylat, nhưng không bộc lộ bất kỳ hoạt tính dược lý nào của các hợp chất mô tả trong tài liệu này.

Do đó, có nhu cầu phát triển các hợp chất mới mà điều biến độ co của cơ xương. Vẫn có nhu cầu về các tác nhân mà khai thác được các cơ chế tác động mới và có thể có hiệu quả tốt hơn đối với việc làm giảm triệu chứng, độ an toàn và tỷ lệ tử vong bệnh nhân, cả trong ngắn hạn và dài hạn và có chỉ số trị liệu được cải thiện.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề cập đến các hợp chất tetrahydroisoquinolin và muối của các hợp chất này hữu dụng làm thành phần hoạt tính trong dược phẩm, đặc biệt là, dược phẩm để điều trị bệnh hoặc tình trạng phản ứng lại sự điều biến về độ co của đơn vị cơ xương.

Mục đích khác của sáng chế là đề cập đến các dược phẩm chứa hợp chất này.

Mục đích khác của sáng chế là đề cập đến các phương pháp để điều chế hợp chất này.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ các phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng phản ứng lại sự điều biến về độ co của đơn vị cơ xương.

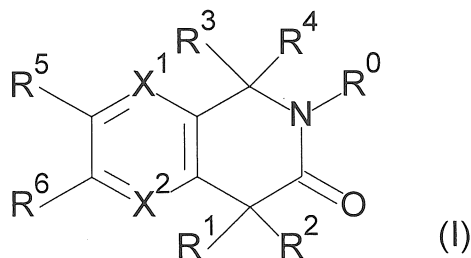
Các mục đích này và các mục đích khác mà sẽ trở nên rõ ràng trong phần mô tả chi tiết sau đây, đã đạt được nhờ bởi sự khám phá của tác giả sáng chế về các hợp chất có công thức (I) và (I') mô tả dưới đây.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mà được kỳ vọng được sử dụng làm thành phần hoạt tính trong dược phẩm, và đặc biệt là, trong dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng phản ứng lại sự điều biến về độ co của đơn vị cơ xương. Sự điều biến của đơn vị cơ xương có thể là sự điều biến, ví dụ, bằng sự điều biến của phức troponin của đơn vị cơ xương nhanh thông qua một hoặc nhiều trong số các myosin, actin, tropomyosin, troponin C, troponin I, và troponin T cơ xương nhanh, và các đoạn và chất đồng dạng của chúng.

Các hợp chất có công thức (I), (I'), và các phương án của các hợp chất này được đề cập ở đây, cũng như dược phẩm chứa các hợp chất này, phương pháp điều chế các hợp chất này, và phương pháp sử dụng các hợp chất này trong liệu pháp điều trị. Dự

định rằng, đối tượng bất kỳ trong số được phẩm, phương pháp điều chế, và phương pháp sử dụng đề cập ở đây bao hàm hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức (I), (I') và phương án bất kỳ của chúng được đề cập ở đây, bao gồm, nhưng không giới hạn, ở các phương án từ 1-1 đến 8-4 và các phương án từ (1) đến (57).

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, và được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó và tá dược.



trong đó:

X^1 là $C-R^{11}$ hoặc N;

X^2 là $C-R^{12}$ hoặc N;

R^{11} là i) H, ii) halogen, iii) $-CN$, hoặc iv) $-O-C_{1-6}$ alkyl;

R^{12} là H hoặc halogen;

R^1 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) halogen, và (các) pyrazolyl, iii) C_{2-6} alkenyl, hoặc iv) $-OR^0$;

R^2 là i) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) $-OR^0$, (các) halogen, (các) $-COOR^0$, (các) $-CONR^{21}R^{22}$, (các) phenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm G^1 , và (các) heteroaryl mà được lựa chọn từ nhóm gồm pyridyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, và triazolyl, trong đó heteroaryl có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm G^2 , ii) C_{2-6} alkenyl, iii) C_{2-6} alkynyl, iv) $-OR^0$, v) $-NR^{23}R^{24}$, vi) $-COOR^0$, hoặc vii) phenyl;

R^{21} là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^{22} là i) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phenyl, hoặc ii) phenyl;

R^{23} là i) H, hoặc ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm –OH;

R^{24} là i) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen, ii) C_{3-8} xycloalkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl, iii) phenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen, hoặc iv) tetrahydropyranyl; hoặc

R^1 , R^2 , và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^1 và R^2 có thể tương tác để tạo ra vòng 4-piperidin hoặc vòng 4-tetrahydropyran, và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^1 và R^2 là nguyên tử xoắn và vòng 4-piperidin có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm $-SO_2-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ và $-COOR^0$;

R^3 , R^4 là giống nhau hoặc khác nhau và là i) C_{1-3} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) halogen và (các) -OH hoặc ii) C_{2-6} alkenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) -OH và (các) heteroaryl mà được lựa chọn từ nhóm gồm pyrazolyl và thienyl, trong đó heteroaryl có thể được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl, hoặc

R^3 , R^4 , và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^3 và R^4 có thể tương tác để tạo ra vòng 3-oxetan và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^3 và R^4 là nguyên tử xoắn;

R^5 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$, iii) $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$, iv) halogen, v) $-COO-(C_{1-6} \text{ alkyl})$, hoặc vi) C_{3-8} xycloalkyl;

R^6 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen) và (các) halogen, iii) -OH, iv) $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen), v) halogen, vi) -CN, vii) $-S-(C_{1-6} \text{ alkyl})$, viii) C_{3-8} xycloalkyl, ix) $-NR^0R^0$, hoặc x) C_{2-6} alkenyl;

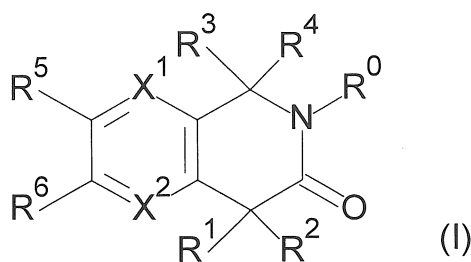
Nhóm G^1 là i) halogen, ii) $-COOR^0$, iii) $-CONR^0R^0$, iv) -OH, v) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) -OH và halogen, hoặc vi) $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế

được lựa chọn từ nhóm gồm (các) -OH và (các) halogen);

Nhóm G^2 là i) halogen, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) -OH và (các) halogen hoặc iii) $-CONR^0R^0$;

R^0 là giống nhau hoặc khác nhau và là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, và được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó và tá dược.



trong đó:

X^1 là $C-R^{11}$ hoặc N;

X^2 là $C-R^{12}$ hoặc N;

R^{11} là i) H, ii) halogen, iii) $-CN$, hoặc iv) $-O-C_{1-6}$ alkyl;

R^{12} là H hoặc halogen;

R^1 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) halogen, và (các) pyrazolyl, iii) C_{2-6} alkenyl, hoặc iv) $-OR^0$;

R^2 là i) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) $-OR^0$, (các) halogen, (các) $-COOR^0$, (các) $-CONR^{21}R^{22}$, (các) phenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm G^1 , và (các) heteroaryl mà được lựa chọn từ nhóm gồm pyridyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, và triazolyl, trong đó heteroaryl có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm G^2 , ii) C_{2-6} alkenyl, iii) C_{2-6} alkynyl, iv) $-OR^0$, v) $-NR^{23}R^{24}$, vi) $-COOR^0$, hoặc vii) phenyl;

R^{21} là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^{22} là i) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phenyl, hoặc ii) phenyl;

R^{23} là i) H, hoặc ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm –OH;

R^{24} là i) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen, ii) C_{3-8} xycloalkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl, iii) phenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen, hoặc iv) tetrahydropyranyl; hoặc

R^1 , R^2 , và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^1 và R^2 có thể tương tác để tạo ra vòng 4-piperidin hoặc vòng 4-tetrahydropyran, và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^1 và R^2 là nguyên tử xoắn và vòng 4-piperidin có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm $-SO_2-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ và $-COOR^0$;

R^3 , R^4 là giống nhau hoặc khác nhau và là i) C_{1-3} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) halogen và (các) -OH hoặc ii) C_{2-6} alkenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) -OH và (các) heteroaryl mà được lựa chọn từ nhóm gồm pyrazolyl và thienyl, trong đó heteroaryl có thể được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl, hoặc

R^3 , R^4 , và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^3 và R^4 có thể tương tác để tạo ra vòng 3-oxetan và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^3 và R^4 là nguyên tử xoắn;

R^5 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$, iii) $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$, iv) halogen, v) $-COO-(C_{1-6} \text{ alkyl})$, hoặc vi) C_{3-8} xycloalkyl;

R^6 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen) và (các) halogen, iii) -OH, iv) $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen), v) halogen, vi) -CN, vii) $-S-(C_{1-6} \text{ alkyl})$, viii) C_{3-8} xycloalkyl, ix) $-NR^0R^0$, hoặc x) C_{2-6} alkenyl;

Nhóm G^1 là i) halogen, ii) $-COOR^0$, iii) $-CONR^0R^0$, iv) -OH, v) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) -OH và halogen, hoặc vi) $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế

được lựa chọn từ nhóm gồm (các) -OH và (các) halogen);

Nhóm G^2 là i) halogen, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) -OH và (các) halogen hoặc iii) $-CONR^0R^0$;

R^0 là giống nhau hoặc khác nhau và là H hoặc C_{1-6} alkyl,

với điều kiện hợp chất nêu trên không phải là metyl 1,1-diallyl-3-oxo-2,4-dihydroisoquinolin-4-carboxylat hoặc muối của nó.

Trừ khi được mô tả cụ thể theo cách khác, khi các ký hiệu trong một công thức trong bản mô tả cũng được sử dụng trong các công thức khác, các ký hiệu giống nhau biểu thị các ý nghĩa giống nhau. Khi cùng ký hiệu được sử dụng nhiều hơn một lần trong một công thức xác định, có thể hiểu rằng, mỗi một tình huống của ký hiệu đó trong công thức biểu thị một gốc hóa học được lựa chọn độc lập và tất cả các tình huống của ký hiệu trong công thức không nhất thiết phải biểu thị các gốc hóa học giống nhau.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, và tá dược được dụng. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng phản ứng lại sự điều biến về độ co của đơn vị tơ cơ xương, ví dụ, sự điều biến phức troponin của đơn vị tơ cơ xương nhanh thông qua một hoặc nhiều trong số các myosin, actin, tropomyosin, troponin C, troponin I, và troponin T cơ xương nhanh, và các đoạn và chất đồng dạng của chúng, chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến tác nhân để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng phản ứng lại sự điều biến về độ co của đơn vị tơ cơ xương, ví dụ, sự điều biến phức troponin của đơn vị tơ cơ xương nhanh thông qua một hoặc nhiều trong số các myosin, actin, tropomyosin, troponin C, troponin I, và troponin T cơ xương nhanh, và các đoạn và chất đồng dạng của chúng, chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó.

Ngoài ra, phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó trong sản xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng phản ứng lại sự điều biến về độ co của đơn vị tơ cơ xương, ví dụ, sự điều biến phức troponin của đơn vị tơ cơ xương nhanh thông qua một hoặc nhiều trong số các myosin, actin, tropomyosin, troponin C, troponin I, và troponin T cơ xương nhanh, và

các đoạn và chất đồng dạng của chúng; sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng phản ứng lại sự điều biến về độ co của đơn vị tơ cơ xương, ví dụ, sự điều biến phức troponin của đơn vị tơ cơ xương nhanh thông qua một hoặc nhiều trong số các myosin, actin, tropomyosin, troponin C, troponin I, và troponin T cơ xương nhanh, và các đoạn và chất đồng dạng của chúng; hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng phản ứng lại sự điều biến về độ co của đơn vị tơ cơ xương, ví dụ, sự điều biến phức troponin của đơn vị tơ cơ xương nhanh thông qua một hoặc nhiều trong số các myosin, actin, tropomyosin, troponin C, troponin I, và troponin T cơ xương nhanh, và các đoạn và chất đồng dạng của chúng; và phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng phản ứng lại sự điều biến về độ co của đơn vị tơ cơ xương, ví dụ, sự điều biến phức troponin của đơn vị tơ cơ xương nhanh thông qua một hoặc nhiều trong số các myosin, actin, tropomyosin, troponin C, troponin I, và troponin T cơ xương nhanh, và các đoạn và chất đồng dạng của chúng, bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó. Ngoài ra, “đối tượng” là người hoặc động vật không phải người cần được phòng ngừa hoặc điều trị, và theo một phương án, người cần được phòng ngừa hoặc điều trị.

Theo một khía cạnh, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó điều biến độ co của đơn vị tơ cơ xương. Cụ thể, các hợp chất điều biến phức troponin của đơn vị tơ cơ xương nhanh thông qua một hoặc nhiều trong số các myosin, actin, tropomyosin, troponin C, troponin I, và troponin T cơ xương nhanh, và các đoạn và chất đồng dạng của chúng. Như được sử dụng trong ngữ cảnh này, “điều biến” nghĩa là làm tăng hoặc giảm hoạt tính. Trong một số tình huống, các hợp chất được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây tạo tiềm năng (tức là, gia tăng hoạt tính) của một hoặc nhiều trong số các myosin, actin, tropomyosin, troponin C, troponin I, và troponin T cơ xương nhanh, và các đoạn và chất đồng dạng của chúng. Trong các tình huống khác, các hợp chất được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây ức chế (tức là, làm giảm hoạt tính) của một hoặc nhiều trong số các myosin, actin, tropomyosin, troponin C, troponin I, và troponin T cơ xương nhanh, và các đoạn và chất đồng dạng của chúng. Như được sử dụng trong ngữ cảnh này, “sự kích hoạt các sợi cơ xương nhanh như myofibril” nghĩa là khuếch đại phản ứng của các sợi cơ xương nhanh (như myofibril) với sự kích thích/ Ca^{2+} .

Theo khía cạnh khác, các hợp chất và dược phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây có khả năng điều biến độ co của đơn vị cơ xương nhanh in vivo, và có thể được áp dụng trong bệnh lý ở cả người và động vật. Sự điều biến mong muốn tốt hơn ở nhiều tình trạng hoặc bệnh, bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, 1) các rối loạn thần kinh cơ, như xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tủy sống (SMA), bệnh thần kinh ngoại biên, và bệnh nhược cơ; 2) các rối loạn của cơ chủ động, bao gồm loạn dưỡng cơ, bệnh về cơ và các tình trạng hao mòn cơ, như chứng thiếu cơ và các hội chứng suy mòn (ví dụ, các hội chứng suy mòn gây ra bởi các bệnh như ung thư, suy tim, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), và bệnh thận mãn tính/thảm tách), những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, như các thiếu hụt kết hợp với phục hồi sau phẫu thuật (ví dụ, yếu cơ sau phẫu thuật), thời gian nằm giường kéo dài hoặc phục hồi đột quy, và yếu cơ do máy thở; 3) các rối loạn hệ thần kinh trung ương (CNS) trong đó sự yếu cơ, chứng teo, và chứng mỗi một là các triệu chứng nổi trội, như đa xơ cứng, bệnh Parkinson, đột quy, và tổn thương tủy sống; 4) các triệu chứng ở cơ xuất phát từ các rối loạn hệ thống, bao gồm bệnh mạch máu ngoại vi (PVD) hoặc bệnh động mạch ngoại vi (PAD) (ví dụ, đi cách hời), hội chứng chuyển hóa, hội chứng mệt mỏi mãn tính, bệnh béo phì, và sự nhược cơ do già hóa; và 5) các rối loạn chức năng của các cơ vùng sàn chậu và cơ thắt vòng niệu đạo/hậu môn như tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực, tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp và chứng són phân.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI) và chứng són phân, chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm suy nhược và chứng thiếu cơ chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD) chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thảm tách chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được

lựa chọn từ nhóm gồm xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tủy sống (SMA), bệnh nhược cơ và bệnh thuộc về cơ chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (SCI) và rối loạn chức năng cơ sau đột quỵ chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh động mạch ngoại vi, những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, yếu cơ do máy thở và hội chứng mệt mỏi mãn tính chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó trong sản xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI) và chứng són phân. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó trong sản xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm suy nhược và chứng thiếu cơ. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó trong sản xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD). Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó trong sản xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thâm tách. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó trong sản xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tủy sống (SMA) và bệnh nhược cơ, bệnh thuộc về cơ. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó trong sản xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (SCI) và rối loạn chức năng cơ sau đột quỵ. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó trong sản xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh động mạch ngoại vi, những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, hội chứng

chuyển hóa, bệnh béo phì, yếu cơ do máy thở và hội chứng mệt mỏi mãn tính.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI) và chứng són phân. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm suy nhược và chứng thiếu cơ. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD). Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó để phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thâm tách. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tủy sống (SMA), bệnh nhược cơ và bệnh thuộc về cơ. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (SCI) và rối loạn chức năng cơ sau đột quỵ. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh động mạch ngoại vi, những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, yếu cơ do máy thở và hội chứng mệt mỏi mãn tính.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI) và chứng són phân, bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó. Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm suy nhược và chứng thiếu cơ, bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó. Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó. Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp

để phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thâm tách, bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó. Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tủy sống (SMA), bệnh nhược cơ và bệnh thuộc về cơ, bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó. Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (SCI) và rối loạn chức năng cơ sau đột quỵ, bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó. Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh động mạch ngoại vi, những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, yếu cơ do máy thở và hội chứng mệt mỏi mãn tính, bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó. Theo phương án bất kỳ mô tả ở đây, đối tượng là người hoặc động vật không phải người cần được phòng ngừa hoặc điều trị, và theo một phương án, người cần được phòng ngừa hoặc điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI) và chứng són phân. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm suy nhược và chứng thiếu cơ. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD). Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thâm tách. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tủy sống (SMA), bệnh nhược cơ và bệnh thuộc về cơ. Theo khía cạnh khác, sáng

chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (SCI) và rối loạn chức năng cơ sau đột quỵ. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh động mạch ngoại vi, những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, yếu cơ do máy thở và hội chứng mệt mỏi mãn tính.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Việc đánh giá đầy đủ hơn nữa về sáng chế và nhiều lợi thế kèm theo của sáng chế sẽ đạt được một cách dễ dàng khi sáng chế được hiểu rõ hơn bằng cách tham khảo phần mô tả chi tiết sau đây khi xem xét kết hợp với các hình vẽ đi kèm, trong đó:

FIG.1 là biểu đồ thể hiện kết quả thu được bằng thử nghiệm về tính năng chạy kiểu cối xay guồng của chuột. Ý nghĩa được xác định là $*p < 0,05$ so với điều trị bằng thể mang. Trong FIG.1, ví dụ 20 nghĩa là hợp chất của ví dụ 20, và ví dụ 22b nghĩa là hợp chất của ví dụ 22b.

FIG.2 là biểu đồ thể hiện kết quả thu được bằng thử nghiệm về độ tập trung cảm ứng bởi kích thích điện trường (EFS) của cơ thắt vòng hậu môn ngoài (EAS) được phân lập. Trong FIG.2, ví dụ 20 nghĩa là hợp chất của ví dụ 20.

FIG.3 là biểu đồ thể hiện kết quả thu được bằng thử nghiệm về độ tập trung cảm ứng bởi EFS của EAS được phân lập. Trong FIG.3, ví dụ 22b nghĩa là hợp chất của ví dụ 22b.

FIG.4 là biểu đồ thể hiện kết quả thu được bằng thử nghiệm về áp lực hậu môn cảm ứng bằng kích thích điện dây thần kinh thẹn. Trong FIG.4, ví dụ 20 nghĩa là hợp chất của ví dụ 20, và ví dụ 22b nghĩa là hợp chất của ví dụ 22b.

FIG.5 là biểu đồ thể hiện kết quả thu được bằng thử nghiệm về áp lực lúc són tiểu (LPP) dưới áp lực ổ bụng. Trong FIG.5, ví dụ 20 nghĩa là hợp chất của ví dụ 20.

FIG.6 là biểu đồ thể hiện kết quả thu được bằng thử nghiệm về áp lực lúc són tiểu dưới áp lực ổ bụng. Trong FIG.6, ví dụ 22b nghĩa là hợp chất của ví dụ 22b.

FIG.7 là sơ đồ thể hiện dòng thời gian nghiên cứu của thử nghiệm về thang điểm

ghi Basso, Beattie, và Bresnahan (BBB) trong sau tổn thương tủy sống (SCI). Trong FIG. 7, ví dụ 52 nghĩa là hợp chất của ví dụ 52.

FIG.8 là biểu đồ thể hiện kết quả thu được bằng thử nghiệm về thang điểm ghi BBB trong sau tổn thương tủy sống. Trong FIG.8, ví dụ 52 nghĩa là hợp chất của ví dụ 52.

FIG.9 là biểu đồ thể hiện kết quả thu được bằng thử nghiệm về mối quan hệ lực-canxi khi sinh thiết cơ hoành ở bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD). Trong FIG.9, ví dụ 20 nghĩa là hợp chất của ví dụ 20.

FIG.10 là biểu đồ thể hiện kết quả thu được bằng thử nghiệm về mối quan hệ lực-canxi khi sinh thiết cơ lưng to trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD). Trong FIG.10, ví dụ 20 nghĩa là hợp chất của ví dụ 20.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết.

Thuật ngữ “alkyl” để chỉ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Do đó, “C₁₋₆ alkyl” là alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và các ví dụ cụ thể về nhóm này bao gồm methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, hoặc n-hexyl; theo một phương án, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, hoặc tert-butyl; theo một phương án, nhóm được lựa chọn từ nhóm gồm methyl, ethyl, và isopropyl; và theo một phương án, nhóm được lựa chọn từ nhóm gồm methyl và ethyl. Cần hiểu rằng, alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh để chỉ hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Thuật ngữ “alkenyl” để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh không no có số lượng nguyên tử cacbon xác định (ví dụ, 2 đến 8, hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon) và ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon thu được bằng cách loại bỏ một phân tử của hydro ra khỏi nguyên tử cacbon liền kề của alkyl tương ứng. Nhóm có thể có cấu hình cis hoặc trans (cấu hình Z hoặc E) về (các) liên kết đôi. Các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi etenyl, propenyl (ví dụ, prop-1-en-1-yl, prop-1-en-2-yl, prop-2-en-1-yl (allyl)), và butenyl (ví dụ, but-1-en-1-yl, but-1-en-2-yl, 2-methyl-prop-1-en-1-yl, but-2-en-1-yl, but-2-en-2-yl, buta-1,3-dien-1-yl, buta-1,3-dien-2-yl). Các nhóm

alkenyl có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực.

Thuật ngữ "alkynyl" để chỉ nhóm alkyl không no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số lượng nguyên tử cacbon xác định (ví dụ, 2 đến 8 hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon) và ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon thu được bằng cách loại bỏ hai phân tử hydro từ nguyên tử cacbon liền kề của alkyl tương ứng. Các nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, etynyl, propynyl (ví dụ, prop-1-yn-1-yl hoặc prop-2-yn-1-yl) và butynyl (ví dụ, but-1-yn-1-yl, but-1-yn-3-yl hoặc but-3-yn-1-yl). Các nhóm alkynyl có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực.

Thuật ngữ "xycloalkyl" để chỉ nhân vòng cacbon không thơm, no hoàn toàn có số lượng nguyên tử cacbon xác định, ví dụ, 3 đến 10, hoặc 3 đến 8, hoặc 3 đến 6 nguyên tử cacbon vòng. Các nhóm xycloalkyl có thể là một vòng hoặc đa vòng (ví dụ, hai vòng hoặc ba vòng). Ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl, cũng như các nhóm vòng có cầu và dạng lồng (ví dụ, norbornan hoặc bixyclo[2.2.2]octan).

Thuật ngữ "heteroaryl" để chỉ vòng dị vòng thơm một vòng hoặc vòng dị vòng thơm hai vòng. "Vòng dị vòng thơm một vòng" bao gồm nhóm dị vòng thơm một vòng có 5 đến 7 cạnh vòng, nhóm này có 1 đến 4 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh làm nguyên tử cấu thành vòng, và các ví dụ cụ thể về nhóm này bao gồm pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, furyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl; theo một phương án, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl hoặc pyridyl.

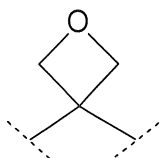
Thuật ngữ "dị vòng thơm hai vòng" để chỉ nhóm dị vòng thơm hai vòng trong đó, dị vòng thơm một vòng được ngưng tụ với vòng benzen hoặc dị vòng thơm một vòng và bao gồm nhóm vòng được hydro hóa một phần của nó, và các ví dụ cụ thể về nhóm này bao gồm indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzotriazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzooxazolyl, benzothiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, xinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, propyridyl, thienopyridyl, indolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothienyl, dihydroquinolyl, tetrahydroquinolyl, dihydroisoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, dihydropyridyl hoặc

dihydrothienopyridyl; và theo một phương án, benzothienyl.

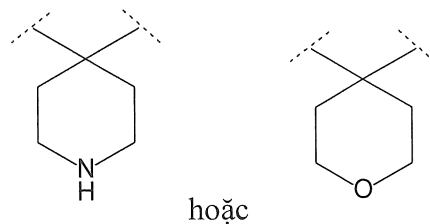
Thuật ngữ “dị vòng no” bao gồm nhóm vòng no 3 đến 8 cạnh, nhóm này có 1 đến 4 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh làm nguyên tử cấu thành vòng, và có thể được tạo cầu với C₁₋₆ alkylen, trong đó, nguyên tử lưu huỳnh là nguyên tử cấu thành vòng có thể được oxy hóa. Ví dụ cụ thể nhóm này bao gồm azepanyl, diazepanyl, oxazepanyl, thiazepanyl, aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, pyrazolidinyl, piperazinyl, azocanyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, oxazolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, tetrahydrothiopyranyl, oxathioranyl, oxiranyl, oxetanyl, dioxiranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl hoặc 1,4-dioxanyl.

Thuật ngữ “halogen” nghĩa là flo, clo, brom hoặc iot; theo một phương án cụ thể, flo, clo hoặc brom; theo phương án cụ thể khác, flo; theo phương án cụ thể khác, clo, và theo phương án cụ thể khác, brom.

Thuật ngữ “R³, R⁴, và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R³ và R⁴ tương tác để tạo ra vòng 3-oxetan và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R³ và R⁴ là nguyên tử xoắn” nghĩa là, rõ ràng từ phần mô tả, R³ và R⁴, cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 3-oxetan như được mô tả dưới đây;



Thuật ngữ “R¹, R², và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R¹ và R² tương tác để tạo ra vòng 4-piperidin hoặc vòng 4-tetrahydropyran, và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R¹ và R² là nguyên tử xoắn” nghĩa là, rõ ràng từ phần mô tả, R¹ và R², cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 4-piperidin hoặc vòng 4-tetrahydropyran như được mô tả dưới đây;



Trong bản mô tả, thuật ngữ diễn tả "mà có thể được thể" nghĩa là "mà không được thể" hoặc "mà được thể bằng khoảng từ 1 đến khoảng 5 phần tử thể." Ngoài ra, nếu có nhiều phần tử thể, thì các phần tử thể có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Trong mẫu nhiễu xạ bột tia X được mô tả trong bản mô tả này, khoảng cách của mạng tinh thể và mô hình tổng thể là quan trọng trong việc nhận dạng tinh thể về mặt bản chất của dữ liệu nhiễu xạ bột tia X, và góc nhiễu xạ và cường độ nhiễu xạ không cần phải giải thích một cách chặt chẽ, vì chúng có thể bao gồm một số sai số theo hướng phát triển tinh thể, cỡ hạt và các điều kiện đo. Các góc nhiễu xạ ($2\theta(^{\circ})$) của mẫu nhiễu xạ bột tia X trong bản mô tả này có thể bao gồm cả sai số đo $\pm 0,2^{\circ}$ như một phương án khi xem xét giới hạn sai số thông thường được chấp nhận trong phương pháp đo. Ngoài ra, ví dụ, đỉnh mà gần đó là đỉnh xuất phát từ các tá được và trên đường cơ sở nghiêng của đỉnh có thể thay đổi nhìn thấy được tới $\pm 0,3^{\circ}$ trong trường hợp mà phép đo bột tia X được thực hiện ở trạng thái hỗn hợp cùng với các tá được.

Trong cả hai cơ sở tiền lâm sàng và lâm sàng, các chất hoạt hóa phức troponin xương nhanh đã được chứng minh khuếch đại phản ứng của cơ xương nhanh để truyền kích thích, dẫn đến sự gia tăng phát triển lực cơ tại điểm hoạt hóa cơ dưới mức tối đa (ví dụ, xem trong Russell et al., "The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Increases Skeletal Muscle Force in vitro and in situ", 2009 Experimental Biology Conference, New Orleans, LA, April 2009). Các chất hoạt hóa phức troponin xương nhanh đã được chứng minh làm tăng độ nhạy của các sợi cơ xương với canxi, và trong cơ sống với tần xuất kích thích, mỗi một trong số đó dẫn đến sự gia phát triển lực cơ tại điểm hoạt hóa cơ dưới mức tối đa. Các chất hoạt hóa này cũng đã được chứng minh là làm giảm chứng mỏi cơ và/hoặc gia tăng tổng thời gian mỏi một trong điều kiện bão hòa oxy bình thường và bão hòa oxy thấp (ví dụ, xem trong Russell et al., "The Fast Skeletal

Troponin Activator, CK-2017357, Increases Skeletal Muscle Force and Reduces Muscle Fatigue in vitro and in situ”, 5th Cachexia Conference, Barcelona, Spain, December 2009; Hinken et al., “The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Reduces Muscle Fatigue in an in situ Model of Vascular Insufficiency”, Society for Vascular Medicine’s 2010 Annual Meeting: 21st Annual Scientific Sessions, Cleveland, OH, April 2010). Sự gia tăng về lực cơ đáp ứng lại đầu vào dẫn truyền cũng đã được chứng minh ở người tự nguyện khỏe mạnh (ví dụ, xem trong Hansen et al., “CK-2017357, a Novel Activator of Fast Skeletal Muscle, Increases Lực đẳng cự Evoked by Electrical Stimulation of the Anterior Tibialis Muscle in Healthy Male Subjects”, Society for Neuroscience 40th Annual Meeting: Neuroscience 2010, November 2010). Tiến hành ở các mẫu tiền lâm sàng bổ sung về chức năng cơ cho thấy rằng, các chất hoạt hóa phức troponin xương nhanh cũng dẫn đến sự gia tăng về sức mạnh và/hoặc độ bền mỏi của cơ. Các đặc tính dược lý này cho thấy, cơ chế hoạt động này có thể có ứng dụng trong các tình trạng, ví dụ, ở nơi mà chức năng thần kinh cơ bị suy giảm.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ các phương pháp tăng cường hiệu lực cơ xương nhanh ở bệnh nhân cần thiết, bao gồm bước dùng cho bệnh nhân này một lượng hiệu quả của hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây mà liên kết theo cách lựa chọn với phức troponin của các sợi cơ xương nhanh hoặc đơn vị tơ cơ. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ và/hoặc mô tả ở đây kích hoạt các sợi cơ xương nhanh hoặc đơn vị tơ cơ. Theo một số phương án, việc dùng hợp chất được bộc lộ và/hoặc mô tả ở đây dẫn đến sự gia tăng hiệu suất đầu ra của cơ xương nhanh. Theo một số phương án, việc dùng hợp chất được bộc lộ và/hoặc mô tả ở đây dẫn đến tăng độ nhạy của các sợi cơ xương nhanh hoặc đơn vị tơ cơ với ion canxi, khi so sánh với các sợi cơ xương nhanh hoặc đơn vị tơ cơ không được xử lý bằng hợp chất. Theo một số phương án, việc dùng hợp chất được bộc lộ và/hoặc mô tả ở đây dẫn đến giảm thấp nồng độ của các ion canxi khiến cho myosin cơ xương nhanh liên kết với actin. Theo một số phương án, việc dùng hợp chất được bộc lộ và/hoặc mô tả ở đây dẫn đến các sợi cơ xương nhanh phát sinh lực kích hoạt cơ lớn hơn ở mức dưới cực đại.

Phần mô tả sáng chế cũng bộc lộ phương pháp làm nhạy các sợi cơ xương nhanh để phát sinh ra lực đáp ứng lại nồng độ ion canxi thấp hơn, bao gồm bước cho các sợi cơ xương nhanh tiếp xúc với hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây

mà chúng liên kết theo cách chọn lọc với các phức troponin trong đơn vị tơ cơ xương nhanh. Theo một số phương án, việc các sợi cơ xương nhanh tiếp xúc với hợp chất dẫn đến sự kích hoạt các sợi cơ xương nhanh ở nồng độ ion canxi thấp hơn trong các sợi cơ xương nhanh không được xử lý. Theo một số phương án, việc các sợi cơ xương nhanh tiếp xúc với hợp chất dẫn đến sự tạo ra lực lớn hơn ở nồng độ ion canxi thấp hơn khi so sánh với các sợi cơ xương nhanh không được xử lý.

Phần mô tả sáng chế cũng bộc lộ phương pháp gia tăng thời gian với sự mỏi cơ xương nhanh ở bệnh nhân cần thiết, bao gồm bước cho các sợi cơ xương nhanh tiếp xúc với hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây mà chúng liên kết theo cách chọn lọc với phức troponin của các sợi cơ xương nhanh. Theo một số phương án, hợp chất liên kết để tạo ra các phức phối tử - troponin - ion canxi mà các phức này kích hoạt các sợi cơ xương nhanh. Theo một số phương án, sự hình thành các phức và/hoặc sự kích hoạt các sợi cơ xương nhanh dẫn đến tăng cường lực và/hoặc gia tăng thời gian với sự mỏi cơ khi so sánh với các sợi cơ xương nhanh không được xử lý tiếp xúc với nồng độ ion canxi tương tự.

Một số phương án theo sáng chế được mô tả dưới đây.

Phương án 1-1

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của hợp chất này, trong đó

X^1 là $C-R^{11}$ hoặc N;

X^2 là $C-R^{12}$ hoặc N;

R^{11} là i) H, ii) halogen, iii) -CN, hoặc iv) -O-C₁₋₆ alkyl; và

R^{12} là H hoặc halogen.

Phương án 1-2

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của hợp chất này, trong đó

X^1 là $C-R^{11}$ hoặc N;

X^2 là $C-R^{12}$ hoặc N;

R^{11} là i) H, ii) halogen, iii) -CN, hoặc iv) -O-C₁₋₆ alkyl; và

R^{12} là H.

Phương án 1-3

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của hợp chất này, trong đó

X^1 là $C-R^{11}$;

X^2 là $C-R^{12}$;

R^{11} là i) H, ii) halogen, iii) -CN, hoặc iv) -O- C_{1-6} alkyl; và

R^{12} là H.

Phương án 1-4

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của hợp chất này, trong đó

X^1 là $C-R^{11}$;

X^2 là N; và

R^{11} là i) H, ii) halogen, iii) -CN, hoặc iv) -O- C_{1-6} alkyl.

Phương án 1-5

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của hợp chất này, trong đó

X^1 là N; và

X^2 là N.

Phương án 2-1

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của hợp chất này, trong đó

R^1 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) halogen và (các) pyrazolyl, iii) C_{2-6} alkenyl, hoặc iv) -OR⁰;

R^2 là i) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm -OR⁰, halogen, -COOR⁰, -CONR²¹R²², phenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm G¹ và heteroaryl được lựa chọn từ nhóm gồm pyridyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, và triazolyl, trong đó heteroaryl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều

phần tử thế được lựa chọn từ nhóm G^2 , ii) C_{2-6} alkenyl, iii) C_{2-6} alkynyl, iv) $-OR^0$, v) $-NR^{23}R^{24}$, vi) $-COOR^0$, hoặc vii) phenyl;

R^{21} là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^{22} là i) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phenyl, hoặc ii) phenyl;

R^{23} là i) H, hoặc ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều $-OH$; và

R^{24} là i) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen, ii) C_{3-8} xycloalkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl, iii) phenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen, hoặc iv) tetrahydropyranyl; hoặc

R^1 , R^2 , và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^1 và R^2 có thể tương tác để tạo ra vòng 4- piperidin hoặc vòng 4- tetrahydropyran, và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^1 và R^2 là nguyên tử xoắn và vòng 4-piperidin có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm $-SO_2-C_{1-6}$ alkyl và $-COOR^0$;

Nhóm G^1 được lựa chọn từ nhóm gồm i) halogen, ii) $-COOR^0$, iii) $-CONR^0R^0$, iv) $-OH$, v) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) $-OH$ và (các) halogen, và vi) $-O-C_{1-6}$ alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) $-OH$ và (các) halogen;

Nhóm G^2 được lựa chọn từ nhóm gồm i) halogen, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) $-OH$ và (các) halogen và iii) $-CONR^0R^0$; và

R^0 giống nhau hoặc khác nhau là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án 2-2

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của hợp chất này, trong đó

R^1 là i) H, hoặc ii) C_{1-6} alkyl;

R^2 là i) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) $-OR^0$, (các) halogen, (các) $-CONR^{21}R^{22}$, (các) phenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) halogen

và (các) $-\text{COOR}^0$, và (các) heteroaryl mà được lựa chọn từ nhóm gồm pyrazolyl, và triazolyl, ii) C_{2-6} alkenyl, iii) C_{2-6} alkynyl, iv) $-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, hoặc v) $-\text{COOR}^0$;

R^{21} là C_{1-6} alkyl;

R^{22} là C_{1-6} alkyl;

R^{23} là C_{1-6} alkyl; và

R^{24} là i) C_{3-8} xycloalkyl, hoặc ii) phenyl; hoặc

R^1 , R^2 , và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^1 và R^2 có thể tương tác để tạo ra vòng 4- tetrahydropyran, và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^1 và R^2 là nguyên tử xoắn; và

R^0 giống nhau hoặc khác nhau là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án 2-3

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của hợp chất này, trong đó

R^1 là C_{1-6} alkyl;

R^2 là C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng $-\text{OR}^0$; và

R^0 giống nhau hoặc khác nhau là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án 2-4

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của hợp chất này, trong đó

R^1 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm halogen và pyrazolyl, iii) C_{2-6} alkenyl, hoặc iv) $-\text{OR}^0$;

R^2 là i) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm $-\text{OR}^0$, halogen, $-\text{COOR}^0$, $-\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$, phenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm G^1 , và heteroaryl mà được lựa chọn từ nhóm gồm pyridyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, và triazolyl, trong đó heteroaryl có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm G^2 , ii) C_{2-6} alkenyl, iii) C_{2-6} alkynyl, iv) $-\text{OR}^0$, v) $-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, hoặc vi) phenyl;

R^{21} là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^{22} là i) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế phenyl, hoặc ii) phenyl;

R^{23} là i) H hoặc ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế $-OH$;

R^{24} là i) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế phenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen, ii) C_{3-8} xycloalkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế C_{1-6} alkyl, iii) phenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen, hoặc iv) tetrahydropyranyl;

Nhóm G^1 là i) halogen, ii) $-COOR^0$, iii) $-CONR^0R^0$, iv) $-OH$, v) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm $-OH$ và halogen, hoặc vi) $-O-(C_{1-6}$ alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm $-OH$ và halogen);

Nhóm G^2 là i) halogen, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm $-OH$ và halogen hoặc iii) $-CONR^0R^0$; và

mỗi một R^0 độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án 3-1

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của hợp chất này, trong đó

R^3 và R^4 giống nhau hoặc khác nhau là i) C_{1-3} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) halogen và (các) $-OH$ hoặc ii) C_{2-6} alkenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) $-OH$ và (các) heteroaryl mà được lựa chọn từ nhóm gồm pyrazolyl và thienyl, trong đó (các) heteroaryl có thể được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl, hoặc,

R^3 , R^4 , và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^3 và R^4 có thể tương tác để tạo ra vòng 3-oxetan và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^3 và R^4 là nguyên tử xoắn.

Phương án 3-2

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của hợp chất này, trong đó

R^3 và R^4 giống nhau hoặc khác nhau là i) C_{1-3} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) halogen và (các) $-OH$ hoặc ii)

C₂₋₆ alkenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) -OH và (các) pyrazolyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều C₁₋₆ alkyl, hoặc,

R³, R⁴, và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R³ và R⁴ có thể tương tác để tạo ra vòng 3-oxetan và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R³ và R⁴ là nguyên tử xoắn.

Phương án 3-3

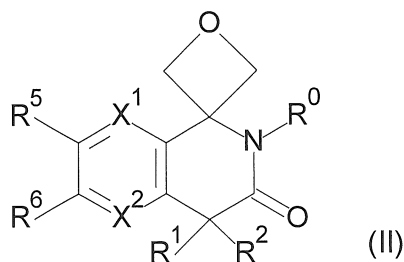
Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của hợp chất này, trong đó

R³ và R⁴ giống nhau hoặc khác nhau là C₁₋₃alkyl.

Phương án 3-4

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của hợp chất này, trong đó

R³, R⁴, và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R³ và R⁴ có thể tương tác để tạo ra vòng 3-oxetan và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R³ và R⁴ là nguyên tử xoắn như được biểu thị bằng công thức (II) dưới đây;



Phương án 3-5

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của hợp chất này, trong đó

R³ và R⁴ độc lập là i) C₁₋₃ alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm halogen và -OH, hoặc

R³ và R⁴, cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 3-oxetan.

Phương án 4-1

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của hợp chất này, trong đó

R^5 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều $-O-C_{1-6}$ alkyl, iii) $-O-C_{1-6}$ alkyl, iv) halogen, v) $-COO-C_{1-6}$ alkyl, hoặc vi) C_{3-8} xycloalkyl;

R^6 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) $-O-(C_{1-6}$ alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen) và (các) halogen, iii) $-OH$, iv) $-O-(C_{1-6}$ alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen), v) halogen, vi) $-CN$, vii) $-S-C_{1-6}$ alkyl, viii) C_{3-8} xycloalkyl, ix) $-NR^0R^0$, hoặc x) C_{2-6} alkenyl; và

R^0 giống nhau hoặc khác nhau là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án 4-2

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của hợp chất này, trong đó

R^5 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl, iii) $-O-C_{1-6}$ alkyl, iv) halogen, hoặc v) C_{3-8} xycloalkyl;

R^6 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) $-O-(C_{1-6}$ alkyl) và (các) halogen, iii) $-OH$, iv) $-O-(C_{1-6}$ alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen), v) halogen, vi) $-CN$, vii) $-S-C_{1-6}$ alkyl, viii) $-NR^0R^0$, hoặc ix) C_{2-6} alkenyl; và

R^0 giống nhau hoặc khác nhau là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án 4-3

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của hợp chất này, trong đó

R^5 là H; và

R^6 là i) C_{1-6} alkyl, ii) $-O-(C_{1-6}$ alkyl mà được thế bằng một đến ba halogen), iii) halogen, hoặc iv) $-CN$.

Sáng chế bao gồm các hợp chất mà là tổ hợp của hai hoặc nhiều trong số các phương án mô tả trong các mục từ 1-1 đến 4-3 ở trên, các phương án này không mâu thuẫn nhau. Các ví dụ cụ thể bao gồm các phương án sau.

Phương án 5-1

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của hợp chất này, trong đó

X^1 là $C-R^{11}$ hoặc N;

X^2 là C-R¹² hoặc N;

R¹¹ là i) H, ii) halogen, iii) -CN, hoặc iv) -O-C₁₋₆ alkyl;

R¹² là H;

R¹ là i) H, hoặc ii) C₁₋₆ alkyl;

R² là i) C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) -OR⁰, (các) halogen, (các) -CONR²¹R²², (các) phenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) halogen và (các) -COOR⁰, và (các) heteroaryl mà được lựa chọn từ nhóm gồm pyrazolyl, và triazolyl, ii) C₂₋₆ alkenyl, iii) C₂₋₆ alkynyl, iv) -NR²³R²⁴, hoặc v) -COOR⁰;

R²¹ là C₁₋₆ alkyl;

R²² là C₁₋₆ alkyl;

R²³ là C₁₋₆ alkyl;

R²⁴ là i) C₃₋₈ xycloalkyl, hoặc ii) phenyl; hoặc

R¹, R², và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R¹ và R² có thể tương tác để tạo ra vòng 4- tetrahydropyran, và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R¹ và R² là nguyên tử xoắn;

R³ và R⁴ giống nhau hoặc khác nhau là i) C₁₋₃ alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) halogen và (các) -OH hoặc ii) C₂₋₆ alkenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) -OH và (các) pyrazolyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều C₁₋₆ alkyl, hoặc,

R³, R⁴, và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R³ và R⁴ có thể tương tác để tạo ra vòng 3-oxetan và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R³ và R⁴ là nguyên tử xoắn;

R⁵ là i) H, ii) C₁₋₆ alkyl, iii) -O- C₁₋₆ alkyl, iv) halogen, hoặc v) C₃₋₈ xycloalkyl;

R⁶ là i) H, ii) C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm -O-C₁₋₆ alkyl và halogen, iii) -OH, iv) -O-C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen, v) halogen, vi) -CN, vii) -S-C₁₋₆ alkyl, viii) -NR⁰R⁰, hoặc ix) C₂₋₆ alkenyl;

R^0 giống nhau hoặc khác nhau là H hoặc C_{1-6} alkyl.

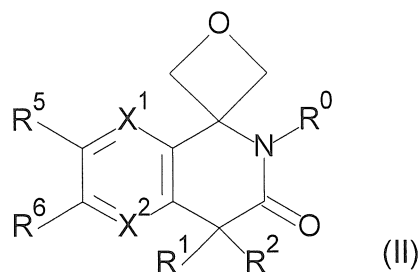
Phương án 5-2

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này như được mô tả trong phương án 5-1 ở trên, trong đó

R^1 là C_{1-6} alkyl;

R^2 là C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng $-OR^0$;

R^3 , R^4 , và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^3 và R^4 tương tác để tạo ra vòng 3-oxetan và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^3 và R^4 là nguyên tử xoắn như được biểu thị bằng công thức (II) dưới đây;



R^5 là H; và

R^6 là i) C_{1-6} alkyl, ii) $-O-C_{1-6}$ alkyl mà được thế bằng một đến ba halogen, iii) halogen, hoặc iv) $-CN$.

Phương án 5-3

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này như được mô tả trong phương án 5-2 ở trên, trong đó, X^1 và X^2 như được mô tả trong phương án 1-3.

Phương án 6-1

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó, R^1 và R^2 như được mô tả trong phương án 2-1, và

X^1 : $C-R^{11}$ hoặc N;

X^2 : $C-R^{12}$ hoặc N;

R^{11} : i) H, ii) halogen, iii) $-\text{CN}$, hoặc iv) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alkyl;

R^{12} : H hoặc halogen;

R^3, R^4 : giống nhau hoặc khác nhau là i) C_{1-3} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) halogen và (các) $-\text{OH}$ hoặc ii) C_{2-6} alkenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) $-\text{OH}$ và (các) heteroaryl mà được lựa chọn từ nhóm gồm pyrazolyl, và thienyl trong đó heteroaryl có thể được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl, hoặc,

R^3, R^4 , và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^3 và R^4 có thể tương tác để tạo ra vòng 3-oxetan và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^3 và R^4 là nguyên tử xoắn;

R^5 : i) H, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều $-\text{O}-(\text{C}_{1-6}$ alkyl), iii) $-\text{O}-(\text{C}_{1-6}$ alkyl), iv) halogen, v) $-\text{COO}-(\text{C}_{1-6}$ alkyl), hoặc vi) C_{3-8} xycloalkyl;

R^6 : i) H, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) $-\text{O}-(\text{C}_{1-6}$ alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen) và (các) halogen, iii) $-\text{OH}$, iv) $-\text{O}-(\text{C}_{1-6}$ alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen), v) halogen, vi) $-\text{CN}$, vii) $-\text{S}-(\text{C}_{1-6}$ alkyl), viii) C_{3-8} xycloalkyl, ix) $-\text{NR}^0\text{R}^0$, hoặc x) C_{2-6} alkenyl;

Nhóm G^1 : i) halogen, ii) $-\text{COOR}^0$, iii) $-\text{CONR}^0\text{R}^0$, iv) $-\text{OH}$, v) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) $-\text{OH}$ và halogen, hoặc vi) $-\text{O}-(\text{C}_{1-6}$ alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) $-\text{OH}$ và (các) halogen);

Nhóm G^2 : i) halogen, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) $-\text{OH}$ và (các) halogen hoặc iii) $-\text{CONR}^0\text{R}^0$.

Phương án 6-2

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này như được mô tả trong phương án 6-1 ở trên, trong đó, R^3 và R^4 như được mô tả trong phương án 3-1.

Phương án 6-3

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này như được mô tả trong phương án 6-2 ở

trên, trong đó, R³ và R⁴ như được mô tả trong phương án 4-1.

Phương án 7-1

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này, được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

(-)-2-(diflometyl)-8-etyl-8-(2-hydroxyetyl)-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on,

4,4-dietyl-1,1-dimetyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carbonitril,

8,8-dietyl-5,5-dimetyl-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2- carbonitril,

(-)-6-brom-4-etyl-4-(2-hydroxyetyl)-1,1-dimetyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-on,

(+)-6-brom-4-etyl-4-(2-hydroxyetyl)-1,1-dimetyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-on,

8,8-dietyl-7-oxo-7,8-dihydro-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-2-carbonitril,

8',8'-dietyl-7'-oxo-7',8'-dihydro-6'H-spiro[oxetan-3,5'-pyrido[3,4-b]pyrazin]-2'-carbonitril,

4,4-dietyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbonitril,

6-clo-4,4-dimetyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on,

4,4-dimetyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbonitril,

2-(diflometoxy)-8,8-dimetyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on,

(+)-6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on,

(-)-6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on, và

(-)-2-(diflometoxy)-8-etyl-8-(2-hydroxyetyl)-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on.

Phương án 7-2

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này, được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

(-)-2-(diflometyl)-8-etyl-8-(2-hydroxyetyl)-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on,
 4,4-dietyl-1,1-dimetyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carbonitril,
 8,8-dietyl-5,5-dimetyl-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2- carbonitril,
 (-)-6-brom-4-etyl-4-(2-hydroxyetyl)-1,1-dimetyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-on,

(+)-6-brom-4-etyl-4-(2-hydroxyetyl)-1,1-dimetyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-on,

8,8-dietyl-7-oxo-7,8-dihydro-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-2-carbonitril,

8',8'-dietyl-7'-oxo-7',8'-dihydro-6'H-spiro[oxetan-3,5'-pyrido[3,4-b]pyrazin]-2'-carbonitril,

4,4-dietyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbonitril,
 6-clo-4,4-dimetyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on,

4,4-dimetyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbonitril,

2-(diflometoxy)-8,8-dimetyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on,

(-)-6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on, và

(-)-2-(diflometoxy)-8-etyl-8-(2-hydroxyetyl)-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on.

Phương án 7-3

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này, được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

4,4-dietyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbonitril,
 6-clo-4,4-dimetyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on,
 4,4-dimetyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-

carbonitril,

(+)-6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-

on, và

(-)-6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-

on.

Phương án 7-4

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này, là hợp chất

4,4-dietyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbonitril.

Phương án 7-5

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này, là hợp chất

6-clo-4,4-dimetyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on.

Phương án 7-6

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này, là hợp chất

4,4-dimetyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-

carbonitril.

Phương án 7-7

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này, là hợp chất

(+)-6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-

on.

Phương án 7-8

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này, là hợp chất

(-)-6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-

on.

Một phương án theo sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, các phương án từ 8-1 đến 8-4 sau:

Phương án 8-1

Dạng tinh thể của 4,4-dimetyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbonitril, có phổ nhiễu xạ bột tia X, bao gồm các góc $2\theta(^{\circ})$ sau: 12,1, 15,6, 16,6, 21,4 và 23,4, được đo bằng chiếu xạ Cu-K α (1,54184 Å).

Phương án 8-2

Dạng tinh thể của 4,4-dimetyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbonitril, có phổ nhiễu xạ bột tia X, bao gồm các góc $2\theta(^{\circ})$ sau: 8,3, 12,1, 15,6, 16,6, 17,3, 20,5, 21,4, 23,4, 24,0 và 25,7, được đo bằng chiếu xạ Cu-K α (1,54184 Å).

Phương án 8-3

Dạng tinh thể của (-)-6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on, có phổ nhiễu xạ bột tia X, bao gồm các góc $2\theta(^{\circ})$ sau: 12,2, 15,5, 18,3, 21,7 và 22,7, được đo bằng chiếu xạ Cu-K α (1,54184 Å).

Phương án 8-4

Dạng tinh thể của (-)-6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on, có phổ nhiễu xạ bột tia X, bao gồm các góc $2\theta(^{\circ})$ sau: 6,7, 11,1, 12,2, 13,7, 15,5, 16,2, 17,0, 18,3, 21,7 và 22,7, được đo bằng chiếu xạ Cu-K α (1,54184 Å).

Một phương án khác theo sáng chế bao gồm dược phẩm chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó và tá dược được dụng. Một phương án khác theo sáng chế bao gồm dược phẩm chứa dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên, và tá dược được dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI) và chứng són phân, chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm suy nhược và chứng thiếu cơ, chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), chứa hợp chất theo

phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thảm tách, chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tủy sống (SMA), bệnh nhược cơ và bệnh thuộc về cơ, chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (SCI) và rối loạn chức năng cơ sau đột quỵ, chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh động mạch ngoại vi, những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, yếu cơ do máy thở và hội chứng mệt mỏi mãn tính, chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI) và chứng són phân, chứa dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm suy nhược và chứng thiếu cơ, chứa dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), chứa dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thảm tách, chứa dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên. Theo

khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tùy sống (SMA), bệnh nhược cơ và bệnh thuộc về cơ, chứa dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tùy sống (SCI) và rối loạn chức năng cơ sau đột quỵ, chứa dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh động mạch ngoại vi, những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, yếu cơ do máy thở và hội chứng mệt mỏi mãn tính, chứa dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó trong sản xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI) và chứng són phân. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó trong sản xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm suy nhược và chứng thiếu cơ. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó trong sản xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD). Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó trong sản xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thâm tách. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó trong sản xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tùy sống (SMA) và bệnh nhược cơ, bệnh thuộc

về cơ. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó trong sản xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (SCI) và rối loạn chức năng cơ sau đột quỵ. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó trong sản xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh động mạch ngoại vi, những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, yếu cơ do máy thở và hội chứng mệt mỏi mãn tính.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên trong sản xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI) và chứng són phân. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên trong sản xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm suy nhược và chứng thiếu cơ. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên trong sản xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD). Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên trong sản xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thâm tách. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên trong sản xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tủy sống (SMA) và bệnh nhược cơ, bệnh thuộc về cơ. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên trong sản xuất được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (SCI) và rối loạn chức năng cơ sau đột quỵ.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên trong sản xuất dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh động mạch ngoại vi, những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, yếu cơ do máy thở và hội chứng mệt mỏi mãn tính.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI) và chứng són phân. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm suy nhược và chứng thiếu cơ. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó để phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thảm tách. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tủy sống (SMA), bệnh nhược cơ và bệnh thuộc về cơ. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (SCI) và rối loạn chức năng cơ sau đột quỵ. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh động mạch ngoại vi, những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, yếu cơ do máy thở và hội chứng mệt mỏi mãn tính.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng dạng tinh thể theo phương án bất kỳ

trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI) và chứng són phân. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm suy nhược và chứng thiếu cơ. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD). Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên để phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thảm tách. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tủy sống (SMA), bệnh nhược cơ và bệnh thuộc về cơ. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (SCI) và rối loạn chức năng cơ sau đột quỵ. Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh động mạch ngoại vi, những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, yếu cơ do máy thở và hội chứng mệt mỏi mãn tính.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI) và chứng són phân, bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó. Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm suy nhược và chứng thiếu cơ, bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án

7-8 ở trên, hoặc muối của nó. Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó. Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thảm tách, bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó. Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tủy sống (SMA), bệnh nhược cơ và bệnh thuộc về cơ, bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó. Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (SCI) và rối loạn chức năng cơ sau đột quỵ, bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó. Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh động mạch ngoại vi, những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, yếu cơ do máy thở và hội chứng mệt mỏi mãn tính, bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI) và chứng són phân, bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên. Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm suy nhược và chứng thiếu cơ, bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên. Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh phổi tắc nghẽn

mãn tính (COPD), bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên. Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thảm tách, bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên. Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tủy sống (SMA), bệnh nhược cơ và bệnh thuộc về cơ, bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên. Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (SCI) và rối loạn chức năng cơ sau đột quỵ, bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên. Phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh động mạch ngoại vi, những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, yếu cơ do máy thở và hội chứng mệt mỏi mãn tính, bao gồm bước dùng cho đối tượng một lượng hiệu quả của dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI) và chứng són phân. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm suy nhược và chứng thiếu cơ. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD). Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ

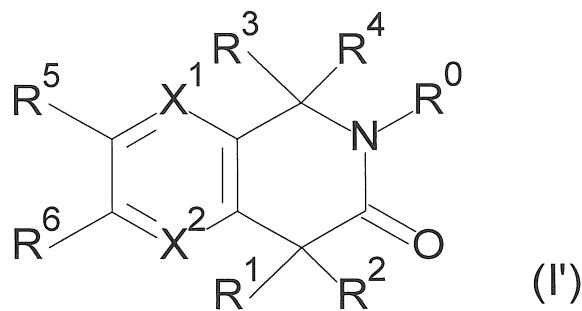
trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thâm tách. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tủy sống (SMA), bệnh nhược cơ và bệnh thuộc về cơ. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (SCI) và rối loạn chức năng cơ sau đột quỵ. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến phương án 7-8 ở trên, hoặc muối của nó, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh động mạch ngoại vi, những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, yếu cơ do máy thở và hội chứng mệt mỏi mãn tính.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI) và chứng són phân. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm suy nhược và chứng thiếu cơ. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD). Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thâm tách. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng

được lựa chọn từ nhóm gồm xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tủy sống (SMA), bệnh nhược cơ và bệnh thuộc về cơ. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (SCI) và rối loạn chức năng cơ sau đột quy. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8-1 đến phương án 8-4 ở trên, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh động mạch ngoại vi, những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, yếu cơ do máy thở và hội chứng mệt mỏi mãn tính.

Ngoài ra, một phương án theo sáng chế được mô tả dưới đây.

Phương án (1): Hợp chất có công thức (I') hoặc muối của nó



trong đó,

X¹ là C-R¹¹ hoặc N;

X² là C-R¹² hoặc N;

R¹¹ là i) H, ii) halogen, iii) -CN, hoặc iv) -O-C₁₋₆ alkyl;

R¹² là H hoặc halogen;

R¹ là i) H, ii) C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm halogen và pyrazolyl, iii) C₂₋₆ alkenyl, hoặc iv) -OR⁰;

R² là i) C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm -OR⁰, halogen, -COOR⁰, -CONR²¹R²², phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ G¹, và heteroaryl, trong đó mỗi

một heteroaryl được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm pyridyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, và triazolyl, và trong đó mỗi một heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ G^2 , ii) C_{2-6} alkenyl, iii) C_{2-6} alkynyl, iv) $-OR^0$, v) $-NR^{23}R^{24}$, vi) $-COOR^0$, hoặc vii) phenyl;

mỗi một R^{21} độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl;

mỗi một R^{22} độc lập là i) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế phenyl, hoặc ii) phenyl;

R^{23} là i) H hoặc ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế –OH;

R^{24} là i) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế phenyl, trong đó phần tử thế phenyl tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen, ii) C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế C_{1-6} alkyl, iii) phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen, hoặc iv) tetrahydropyranyl; hoặc

R^1 và R^2 , cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 4-piperidin hoặc vòng 4-tetrahydropyran, trong đó vòng 4-piperidin tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm $-SO_2-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ và $-COOR^0$;

R^3 và R^4 độc lập là i) C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm halogen và $-OH$, hoặc ii) C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm $-OH$ và heteroaryl, trong đó mỗi một heteroaryl được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm pyrazolyl và thienyl, và trong đó mỗi một heteroaryl tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế C_{1-6} alkyl; hoặc

R^3 và R^4 , cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 3-oxetan;

R^5 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ phần tử thế, iii) $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$, iv) halogen, v) $-COO-(C_{1-6} \text{ alkyl})$, hoặc vi) C_{3-8} xycloalkyl;

R^6 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen) và halogen, iii) $-OH$, iv) $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ tùy ý được thế bằng một hoặc

nhiều phần tử thế halogen), v) halogen, vi) -CN, vii) -S-(C₁₋₆ alkyl), viii) C₃₋₈ xycloalkyl, ix) -NR⁰R⁰, hoặc x) C₂₋₆ alkenyl;

mỗi một G¹ độc lập là i) halogen, ii) -COOR⁰, iii) -CONR⁰R⁰, iv) -OH, v) C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm -OH và halogen, hoặc vi) -O-(C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm -OH và halogen);

mỗi một G² độc lập là i) halogen, ii) C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm -OH và halogen hoặc iii) -CONR⁰R⁰; và

mỗi một R⁰ độc lập là H hoặc C₁₋₆ alkyl,

với điều kiện hợp chất nêu trên không phải là metyl 1,1-dialyl-3-oxo-2,4-dihydroisoquinolin-4-carboxylat hoặc muối của nó.

Phương án (2): Hợp chất theo phương án (1), hoặc muối của nó, trong đó X¹ là C-R¹¹.

Phương án (3): Hợp chất theo phương án (1) hoặc (2), hoặc muối của nó, trong đó R¹¹ là H.

Phương án (4): Hợp chất theo phương án (1), hoặc muối của nó, trong đó X¹ là N.

Phương án (5): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (4), hoặc muối của nó, trong đó X² là C-R¹².

Phương án (6): Hợp chất theo phương án (5), hoặc muối của nó, trong đó R¹² là H.

Phương án (7): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (4), hoặc muối của nó, trong đó X² là N.

Phương án (8): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (7), hoặc muối của nó, trong đó R¹ là i) H hoặc ii) C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen.

Phương án (9): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (7), hoặc muối của nó, trong đó R¹ là C₁₋₆ alkyl.

Phương án (10): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (9), hoặc muối của nó, trong đó R^2 là i) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^0$, halogen, $-COOR^0$, $-CONR^{21}R^{22}$, phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ G^1 , và heteroaryl, trong đó mỗi một heteroaryl được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm pyridyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, và triazolyl, và trong đó mỗi một heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ G^2 , ii) C_{2-6} alkenyl, iii) C_{2-6} alkynyl, iv) $-OR^0$, v) $-NR^{23}R^{24}$, hoặc vi) phenyl;

mỗi một R^{21} độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl;

mỗi một R^{22} độc lập là i) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế phenyl, hoặc ii) phenyl;

R^{23} là i) H hoặc ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế – OH;

R^{24} là i) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế phenyl, trong đó phần tử thế phenyl tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen, ii) C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế C_{1-6} alkyl, iii) phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen, hoặc iv) tetrahydropyranyl;

mỗi một G^1 độc lập là i) halogen, ii) $-COOR^0$, iii) $-CONR^0R^0$, iv) $-OH$, v) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm $-OH$ và halogen, hoặc vi) $-O-(C_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm $-OH$ và halogen);

mỗi một G^2 độc lập là i) halogen, ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm $-OH$ và halogen hoặc iii) $-CONR^0R^0$; và

mỗi một R^0 độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án (11): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (9), hoặc muối của nó, trong đó R^2 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^0$, halogen, $-COOR^0$, $-CONR^{21}R^{22}$, phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ G^1 , và

heteroaryl, trong đó mỗi một heteroaryl được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm pyridyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, và triazolyl, và trong đó mỗi một heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được lựa chọn độc lập từ G^2 ;

mỗi một R^{21} độc lập là C_{1-6} alkyl;

mỗi một R^{22} độc lập là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế phenyl;

mỗi một G^1 độc lập là i) halogen hoặc ii) $-COOR^0$;

mỗi một G^2 độc lập là C_{1-6} alkyl; và

mỗi một R^0 độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án (12): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (9), hoặc muối của nó, trong đó R^2 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^0$, halogen, và heteroaryl, trong đó mỗi một heteroaryl được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm pyridyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, và triazolyl, và trong đó mỗi một heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được lựa chọn độc lập từ G^2 ;

mỗi một G^2 độc lập là C_{1-6} alkyl; và

mỗi một R^0 độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án (13): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (10) đến (12), hoặc muối của nó, trong đó mỗi một heteroaryl được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm pyrazolyl và triazolyl.

Phương án (14): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (9), hoặc muối của nó, trong đó R^2 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-OR^0$ phân tử thế; và mỗi một R^0 độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án (15): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (9), hoặc muối của nó, trong đó R^2 là C_{1-6} alkyl.

Phương án (16): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (9), hoặc muối của nó, trong đó R^2 là i) C_{2-6} alkenyl, ii) C_{2-6} alkynyl, iii) $-NR^{23}R^{24}$,

iv) $-\text{COOR}^0$, hoặc v) phenyl;

R^{23} là C_{1-6} alkyl;

R^{24} là C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, hoặc phenyl; và

mỗi một R^0 độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án (17): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (7), hoặc muối của nó, trong đó mỗi một R^1 và R^2 là metyl.

Phương án (18): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (7), hoặc muối của nó, trong đó R^1 là metyl, R^2 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-\text{OR}^0$ phần tử thế, và mỗi một R^0 độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án (19): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (7), hoặc muối của nó, trong đó R^1 và R^2 , cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 4-piperidin hoặc vòng 4-tetrahydropyran, trong đó vòng 4-piperidin tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm $-\text{SO}_2-(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$ và $-\text{COOR}^0$.

Phương án (20): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (19), hoặc muối của nó, trong đó R^3 và R^4 độc lập là i) C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm halogen và $-\text{OH}$; hoặc

R^3 và R^4 , cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 3-oxetan.

Phương án (21): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (19), hoặc muối của nó, trong đó R^3 và R^4 độc lập là i) C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm halogen và $-\text{OH}$, hoặc ii) C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều heteroaryl phần tử thế, trong đó mỗi một heteroaryl được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm pyrazolyl và thienyl, và trong đó mỗi một heteroaryl tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế C_{1-6} alkyl.

Phương án (22): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (19), hoặc muối của nó, trong đó R^3 và R^4 độc lập là C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng

một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm halogen và -OH.

Phương án (23): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (19), hoặc muối của nó, trong đó R^3 và R^4 , cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 3-oxetan.

Phương án (24): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (23), hoặc muối của nó, trong đó R^5 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl, iii) -O-(C_{1-6} alkyl), iv) halogen, hoặc v) C_{3-8} xycloalkyl.

Phương án (25): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (23), hoặc muối của nó, trong đó R^5 là H.

Phương án (26): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (25), hoặc muối của nó, trong đó R^6 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm -O-(C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen) và halogen, iii) -O-(C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen), iv) halogen, v) -CN, vi) -S-(C_{1-6} alkyl), hoặc vii) C_{3-8} xycloalkyl.

Phương án (27): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (25), hoặc muối của nó, trong đó R^6 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen, iii) -OH, iv) -O-(C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen), v) halogen, vi) -CN, hoặc vii) C_{2-6} alkenyl.

Phương án (28): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (25), hoặc muối của nó, trong đó R^6 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl, iii) -O-(C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen), iv) halogen, v) -CN, vi) -NR⁰R⁰, hoặc vii) C_{2-6} alkenyl.

Phương án (29): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (25), hoặc muối của nó, trong đó R^6 là i) halogen hoặc ii) -CN.

Phương án (30): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (29), hoặc muối của nó, trong đó mỗi một R^0 là H.

Phương án (31): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (29), hoặc muối của nó, trong đó mỗi một R^0 độc lập là C_{1-6} alkyl.

Phương án (32): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (7), hoặc muối của nó, trong đó

R^1 là i) H hoặc ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen;

R^2 là i) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^0$, halogen, $-COOR^0$, $-CONR^{21}R^{22}$, phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ G^1 , và heteroaryl, trong đó mỗi một heteroaryl được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm pyridyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, và triazolyl, và trong đó mỗi một heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ G^2 , ii) C_{2-6} alkenyl, iii) C_{2-6} alkynyl, iv) $-NR^{23}R^{24}$, v) $-COOR^0$, hoặc vi) phenyl;

mỗi một R^{21} , R^{22} , và R^{23} độc lập là C_{1-6} alkyl;

R^{24} là i) C_{1-6} alkyl, ii) C_{3-8} xycloalkyl, hoặc iii) phenyl; hoặc

R^1 và R^2 , cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 4-piperidin hoặc vòng 4-tetrahydropyran, trong đó vòng 4-piperidin tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm $-SO_2-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ và $-COOR^0$;

R^3 , R^4 độc lập là i) C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm halogen và $-OH$, hoặc ii) C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều heteroaryl phần tử thế, trong đó mỗi một heteroaryl được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm pyrazolyl và thienyl, và trong đó mỗi một heteroaryl tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế C_{1-6} alkyl, hoặc

R^3 và R^4 , cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 3-oxetan

R^5 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl, iii) $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$, iv) halogen, hoặc v) C_{3-8} xycloalkyl;

R^6 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen) và halogen, iii) $-OH$, iv) $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen), v) halogen, vi) $-CN$, vii) $-S-(C_{1-6} \text{ alkyl})$, viii) C_{3-8} xycloalkyl, ix) $-NR^0R^0$, hoặc x) C_{2-6} alkenyl;

mỗi một G^1 độc lập là i) halogen hoặc ii) $-COOR^0$;

mỗi một G^2 độc lập là ii) C_{1-6} alkyl; và

mỗi một R^0 độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án (33): Hợp chất theo phương án (1), hoặc muối của nó, trong đó

X^1 là $C-R^{11}$;

X^2 là $C-R^{12}$;

R^{11} là i) H, ii) halogen, iii) $-CN$, hoặc iv) $-O-C_{1-6}$ alkyl;

R^{12} là H hoặc halogen;

R^1 là i) H hoặc ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen;

R^2 là i) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^0$, halogen, $-COOR^0$, $-CONR^{21}R^{22}$, phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ G^1 , và heteroaryl, trong đó mỗi một heteroaryl được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm pyridyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, và triazolyl, ii) $-NR^{23}R^{24}$, hoặc iii) phenyl;

mỗi một R^{21} độc lập là C_{1-6} alkyl;

mỗi một R^{22} độc lập là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế phenyl;

R^{23} là C_{1-6} alkyl;

R^{24} là i) C_{1-6} alkyl, ii) C_{3-8} xycloalkyl, hoặc iii) phenyl; hoặc

R^1 và R^2 , cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 4-piperidin hoặc vòng 4-tetrahydropyran, trong đó vòng 4-piperidin tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm $-SO_2-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ và $-COOR^0$;

R^3 và R^4 độc lập là C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen, hoặc

R^3 và R^4 , cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 3-oxetan;

R^5 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl, iii) $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$, iv) halogen, hoặc v) C_{3-8} xycloalkyl;

R^6 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen, iii) $-OH$, iv) $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen, iv) halogen, v) $-CN$, hoặc v) C_{2-6} alkenyl;

mỗi một G^1 độc lập là i) halogen hoặc ii) $-COOR^0$; và

mỗi một R^0 độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án (34): Hợp chất theo phương án (1), hoặc muối của nó, trong đó

X^1 là $C-R^{11}$ hoặc N;

X^2 là $C-R^{12}$ hoặc N;

R^{11} là i) H, ii) halogen, iii) $-CN$, hoặc iv) $-O-C_{1-6} \text{ alkyl}$;

R^{12} là H;

R^1 là i) H, hoặc ii) $C_{1-6} \text{ alkyl}$;

R^2 là i) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^0$, halogen, $-CONR^{21}R^{22}$, phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều substituent được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm halogen và $-COOR^0$, và heteroaryl, trong đó mỗi một heteroaryl được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm pyrazolyl và triazolyl, ii) C_{2-6} alkenyl, iii) C_{2-6} alkynyl, iv) $-NR^{23}R^{24}$, hoặc v) $-COOR^0$;

R^{21} là $C_{1-6} \text{ alkyl}$;

R^{22} là $C_{1-6} \text{ alkyl}$;

R^{23} là $C_{1-6} \text{ alkyl}$;

R^{24} là i) C_{3-8} xycloalkyl, hoặc ii) phenyl; hoặc

R^1 , R^2 , cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 4-tetrahydropyran;

R^3 và R^4 độc lập là i) C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm halogen và $-OH$, hoặc ii) C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm $-OH$ và pyrazolyl, trong đó mỗi một pyrazolyl tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều phần

từ thể C₁₋₆ alkyl; hoặc

R³ và R⁴, cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 3-oxetan;

R⁵ là i) H, ii) C₁₋₆ alkyl, iii) -O-(C₁₋₆ alkyl), iv) halogen, hoặc v) C₃₋₈ xycloalkyl;

R⁶ là i) H, ii) C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm -O-(C₁₋₆ alkyl) và halogen, iii) -OH, iv) -O-(C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen), v) halogen, vi) -CN, vii) -S-(C₁₋₆ alkyl), viii) -NR⁰R⁰, hoặc ix) C₂₋₆ alkenyl; và

mỗi một R⁰ độc lập là H hoặc C₁₋₆ alkyl.

Phương án (35): Hợp chất theo phương án (34), hoặc muối của nó, trong đó

R¹ là C₁₋₆ alkyl;

R² là C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng -OR⁰;

R³ và R⁴, cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 3-oxetan;

R⁵ là H; và

R⁶ là i) C₁₋₆ alkyl, ii) -O-(C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế halogen), iii) halogen, hoặc iv) -CN.

Phương án (36): Hợp chất theo phương án (34) hoặc (35), hoặc muối của nó, trong đó

X¹ là C-R¹¹;

X² là C-R¹²;

R¹¹ là i) H, ii) halogen, iii) -CN, hoặc iv) -O-C₁₋₆ alkyl; và

R¹² là H.

Phương án (37): Hợp chất theo phương án (1), hoặc muối của nó, trong đó

X¹ là C-R¹¹;

X² là C-R¹²;

R¹¹ là i) H, ii) halogen, iii) -CN, hoặc iv) -O-C₁₋₆ alkyl;

R¹² là H hoặc halogen;

R^1 là i) H hoặc ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen;

R^2 là i) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^0$, halogen, $-COOR^0$, $-CONR^{21}R^{22}$, phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ G^1 , và heteroaryl, trong đó mỗi một heteroaryl được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm pyridyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, và triazolyl, ii) $-NR^{23}R^{24}$, hoặc iii) phenyl;

mỗi một R^{21} độc lập là C_{1-6} alkyl;

mỗi một R^{22} độc lập là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế phenyl;

R^{23} là C_{1-6} alkyl;

R^{24} là i) C_{1-6} alkyl, ii) C_{3-8} xycloalkyl, hoặc iii) phenyl; hoặc

R^1 và R^2 , cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 4-piperidin hoặc vòng 4-tetrahydropyran, trong đó vòng 4-piperidin tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm $-SO_2-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ và $-COOR^0$;

R^3 và R^4 độc lập là C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen, hoặc

R^3 và R^4 , cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 3-oxetan;

R^5 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl, iii) $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$, iv) halogen, hoặc v) C_{3-8} xycloalkyl;

R^6 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen, iii) $-OH$, iv) $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen, iv) halogen, v) $-CN$, hoặc v) C_{2-6} alkenyl;

mỗi một G^1 độc lập là i) halogen hoặc ii) $-COOR^0$; và

mỗi một R^0 độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án (38): Hợp chất theo phương án (1), hoặc muối của nó, trong đó

X^1 là $C-R^{11}$;

X^2 là N;

R^{11} là H;

R^1 là i) H hoặc ii) C_{1-6} alkyl;

R^2 là i) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^0$, halogen và heteroaryl, trong đó mỗi một heteroaryl được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm pyridyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, và triazolyl, và trong đó mỗi một heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ G^2 , ii) C_{2-6} alkenyl, iii) C_{2-6} alkynyl, hoặc vi) $-COOR^0$;

R^3 và R^4 độc lập là i) C_{1-3} alkyl hoặc ii) C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều heteroaryl phần tử thế, trong đó mỗi một heteroaryl được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm pyrazolyl và thienyl, và trong đó mỗi một heteroaryl tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế C_{1-6} alkyl, hoặc

R^3 và R^4 , cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 3-oxetan;

R^5 là H;

R^6 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm $-O-(C_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen) và halogen, iii) $-O-(C_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen), iv) halogen, v) $-CN$, hoặc vi) $-S-(C_{1-6}$ alkyl);

mỗi một G^2 độc lập là C_{1-6} alkyl; và

mỗi một R^0 độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án (39): Hợp chất theo phương án (1), hoặc muối của nó, trong đó

X^1 là $C-R^{11}$;

X^2 là N;

R^{11} là H;

R^1 là i) H hoặc ii) C_{1-6} alkyl;

R^2 là i) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn

độc lập từ nhóm gồm $-OR^0$, halogen và heteroaryl, trong đó mỗi một heteroaryl được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm pyridyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, và triazolyl, và trong đó mỗi một heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ G^2 , ii) C_{2-6} alkenyl, iii) C_{2-6} alkynyl, hoặc vi) $-COOR^0$;

R^3 và R^4 độc lập là i) C_{1-3} alkyl hoặc ii) C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều heteroaryl phần tử thế, trong đó mỗi một heteroaryl được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm pyrazolyl và thienyl, và trong đó mỗi một heteroaryl tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế C_{1-6} alkyl, hoặc

R^3 và R^4 , cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 3-oxetan;

R^5 là H;

R^6 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm $-O-(C_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen) và halogen, iii) $-O-(C_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen), iv) halogen, v) $-CN$, hoặc vi) $-S-(C_{1-6}$ alkyl);

mỗi một G^2 độc lập là C_{1-6} alkyl; và

mỗi một R^0 độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án (40): Hợp chất theo phương án (1), hoặc muối của nó, trong đó

X^1 là N;

X^2 là $C-R^{12}$;

R^{12} là H;

R^1 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl;

R^2 là i) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế $-OR^0$ hoặc ii) $-COOR^0$;

R^3 và R^4 độc lập là C_{1-3} alkyl, hoặc

R^3 và R^4 , cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 3-oxetan;

R^5 là H;

R^6 là i) halogen hoặc ii) $-\text{CN}$; và

mỗi một R^0 độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án (41): Hợp chất theo phương án (1), hoặc muối của nó, trong đó

mỗi một X^1 và X^2 là N;

R^1 là i) H hoặc ii) C_{1-6} alkyl;

R^2 là i) C_{1-6} alkyl hoặc ii) $-\text{COOR}^0$;

R^3 và R^4 độc lập là C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-\text{OH}$, hoặc

R^3 và R^4 , cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 3-oxetan;

R^5 là H;

R^6 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl, iii) $-\text{O}-(\text{C}_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen), iv) halogen, v) $-\text{CN}$, iv) $-\text{NR}^0\text{R}^0$, hoặc vii) C_{2-6} alkenyl; và

mỗi một R^0 độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án (42): Hợp chất theo phương án (1), hoặc muối của nó, trong đó

X^1 là CH;

X^2 là CH hoặc N;

R^1 là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm $-\text{OR}^0$ và halogen;

R^3 và R^4 độc lập là C_{1-3} alkyl, hoặc

R^3 và R^4 , cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 3-oxetan;

R^5 là H;

R^6 là H, C_{1-6} alkyl, halogen, hoặc $-\text{CN}$; và

mỗi một R^0 độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án (43): Hợp chất theo phương án (1), hoặc muối của nó, trong đó

mỗi một X^1 và X^2 là CH;

R^1 là H, metyl, hoặc etyl;

R^2 là metyl hoặc etyl, mỗi một trong số này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm -OH và halogen;

R^3 và R^4 , cùng với cacbon mà các gốc này được gắn với nó, tạo ra vòng 3-oxetan;

R^5 là H; và

R^6 là H, metyl, halogen, hoặc -CN.

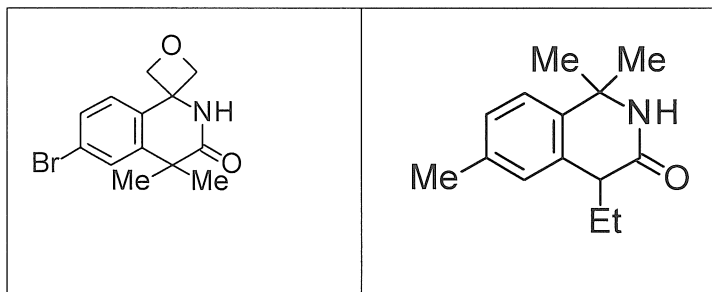
Phương án (44): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (16), và từ (18) đến (43), hoặc muối của nó, trong đó gốc R^1 và R^2 mang cacbon là trong cấu hình S trong trường hợp mà R^1 không giống như R^2 .

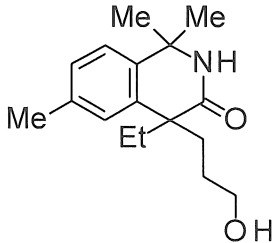
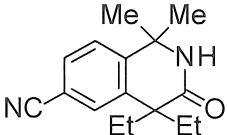
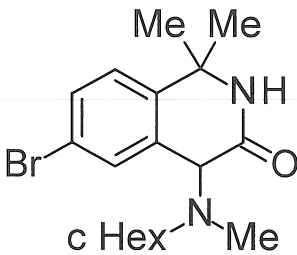
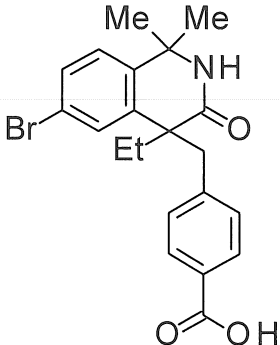
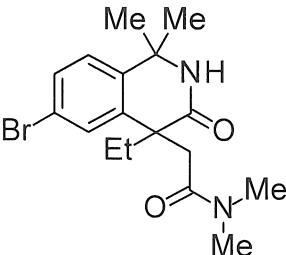
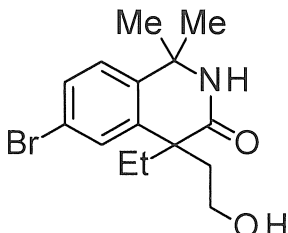
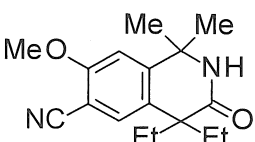
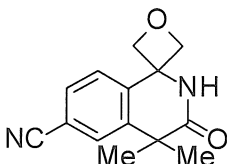
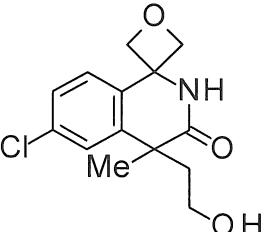
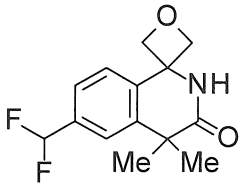
Phương án (45): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (16), và từ (18) đến (43), hoặc muối của nó, trong đó gốc R^1 và R^2 mang cacbon là trong cấu hình R trong trường hợp mà R^1 không giống như R^2 .

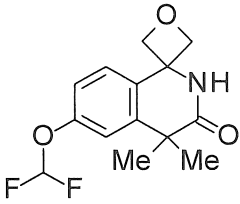
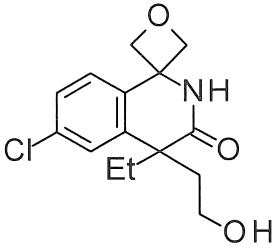
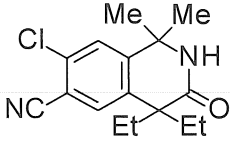
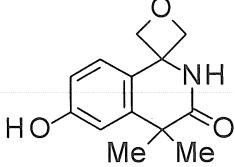
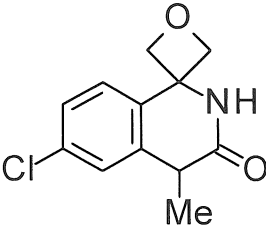
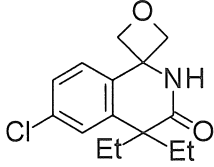
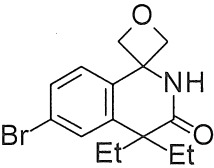
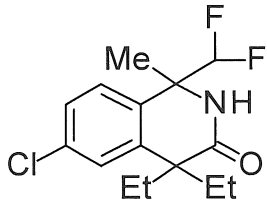
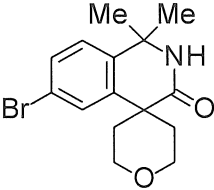
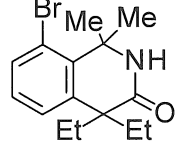
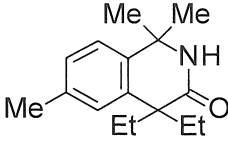
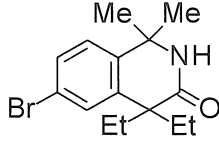
Phương án (46): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (22) và từ (24) đến (45), hoặc muối của nó, trong đó gốc R^3 và R^4 mang cacbon là trong cấu hình S trong trường hợp mà R^3 không giống như R^4 .

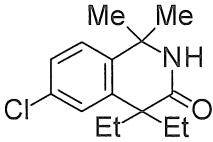
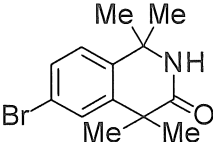
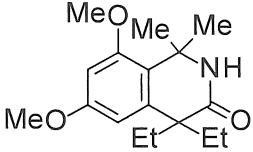
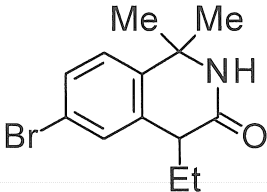
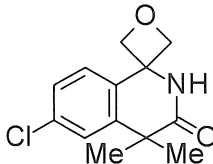
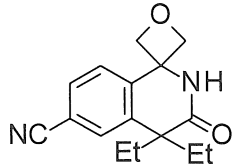
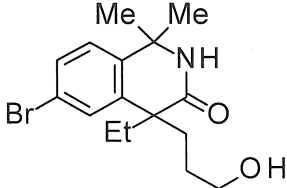
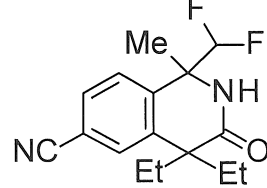
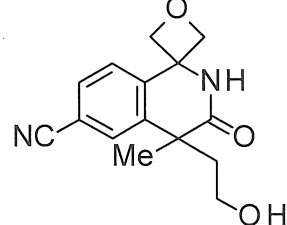
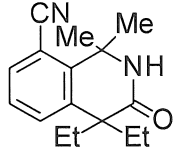
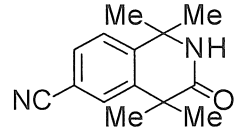
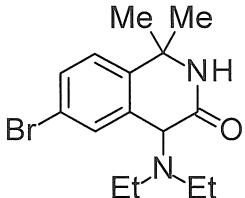
Phương án (47): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (22) và từ (24) đến (45), hoặc muối của nó, trong đó R^3 và R^4 mang cacbon là trong cấu hình R trong trường hợp mà R^3 không giống như R^4 .

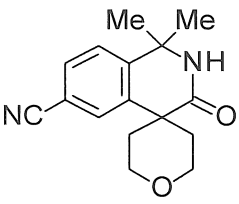
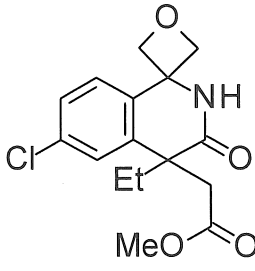
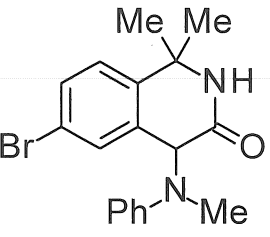
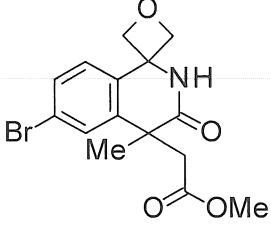
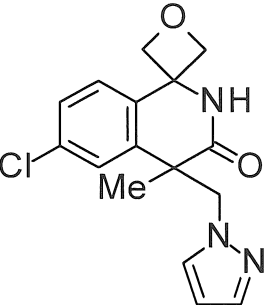
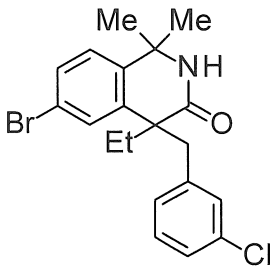
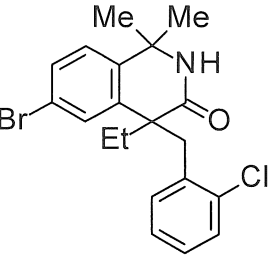
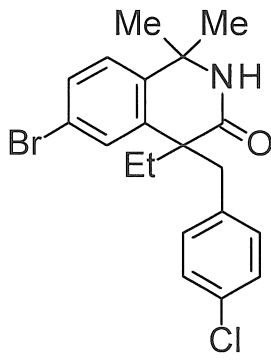
Phương án (48): Hợp chất theo phương án (1), hoặc muối của nó, trong đó X^1 là C- R^{11} và X^2 là C- R^{12} , và trong đó hợp chất được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

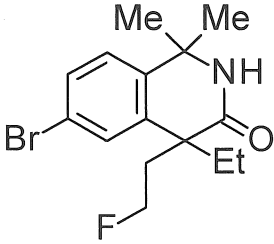
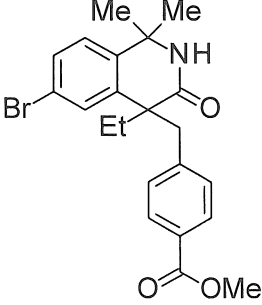
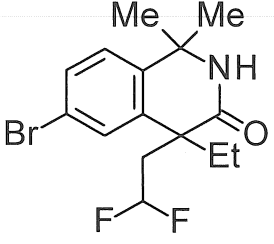
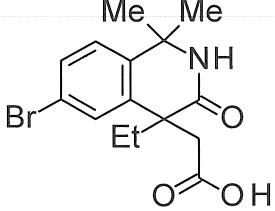
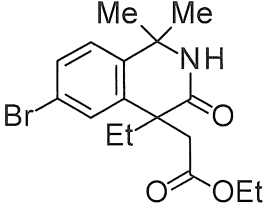
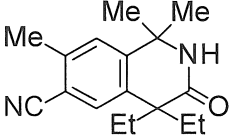
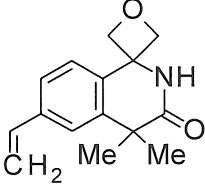
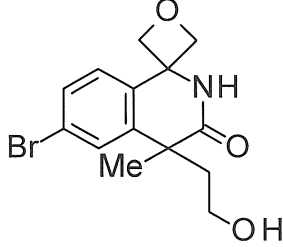
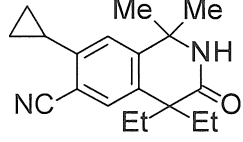
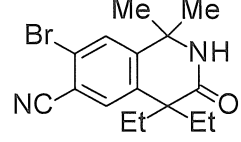


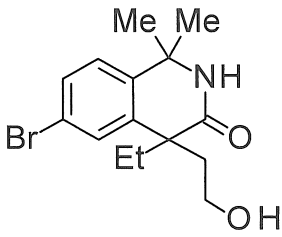
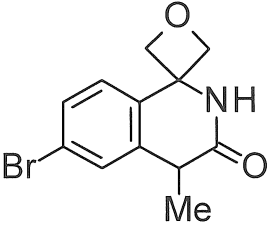
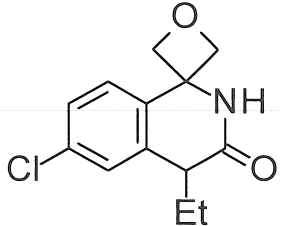
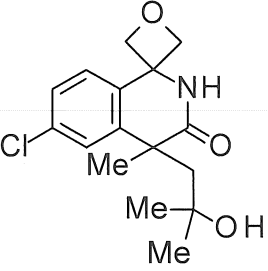
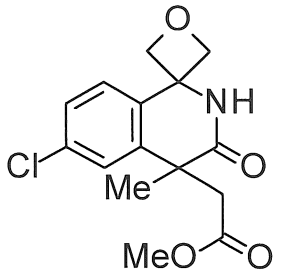
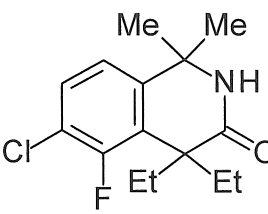
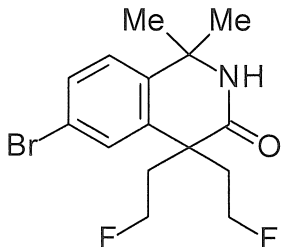
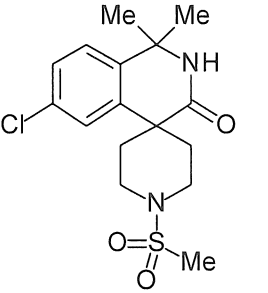
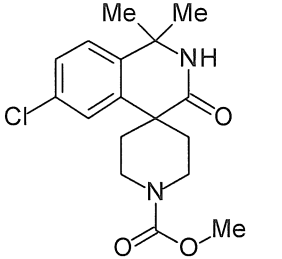
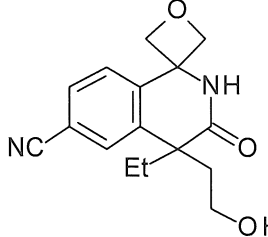
	
	
	
	
	

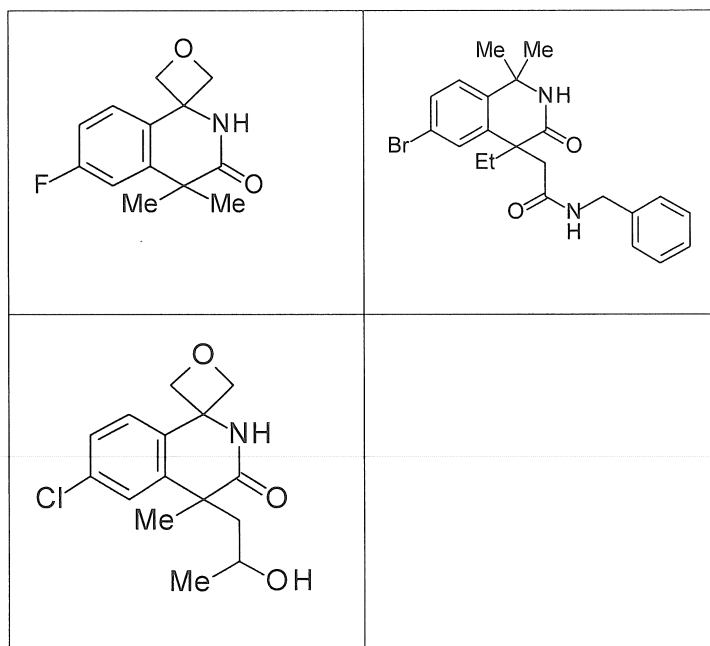
	
	
	
	
	
	

 <chem>CC1(C)C(=O)NC2=CC=C(Cl)C=C2C1</chem>	 <chem>CC1(C)C(=O)NC2=CC=C(Br)C=C2C1</chem>
 <chem>CC1(C)C(=O)NC2=CC(OC)=C(OC)C=C2C1</chem>	 <chem>CC1(C)C(=O)NC2=CC=C(Br)C=C2C1C</chem>
 <chem>CC1(C)C(=O)NC2=CC=C(Cl)C=C2C1C3OCCO3</chem>	 <chem>CC1(C)C(=O)NC2=CC=C(C#N)C=C2C1C3OCCO3</chem>
 <chem>CC1(C)C(=O)NC2=CC=C(Br)C=C2C1C3OCCO3</chem>	 <chem>CC1(C)C(=O)NC2=CC=C(C#N)C=C2C1C(F)(F)F</chem>
 <chem>CC1(C)C(=O)NC2=CC=C(C#N)C=C2C1C3OCCO3C4OCCO4</chem>	 <chem>CC1(C)C(=O)NC2=CC=C(C#N)C=C2C1C3OCCO3</chem>
 <chem>CC1(C)C(=O)NC2=CC=C(C#N)C=C2C1</chem>	 <chem>CC1(C)C(=O)NC2=CC=C(Br)C=C2C1CN(CC)CC</chem>

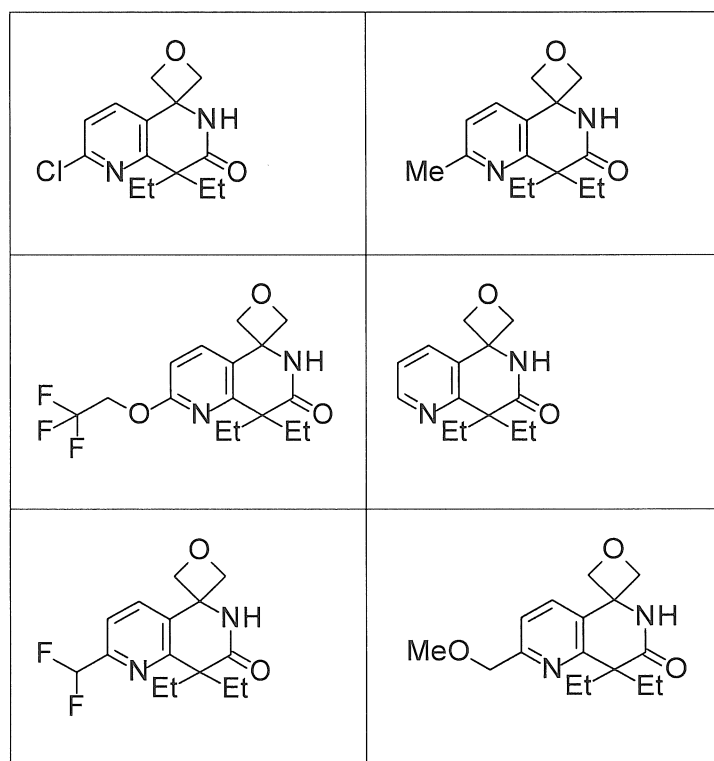
	
	
	
	

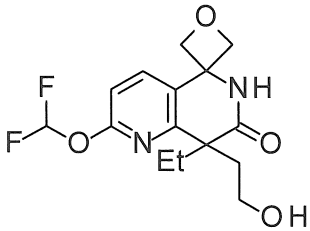
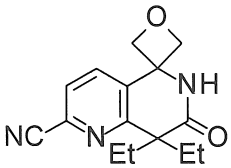
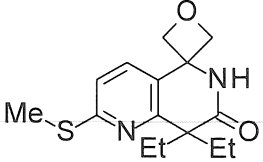
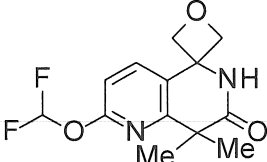
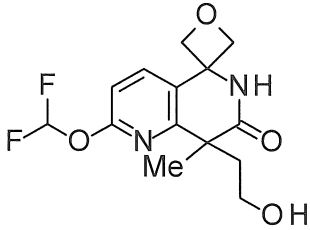
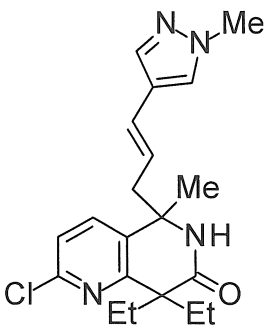
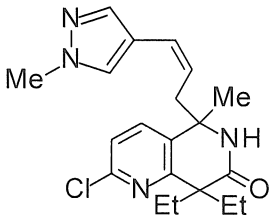
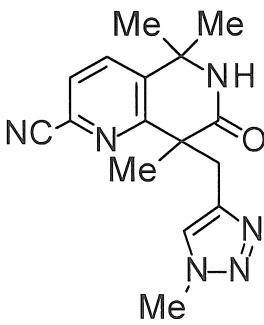
 <chem>CC(C)NC(=O)C(CC(F)C)C1=CC=C(Br)C=C1</chem>	 <chem>CC(C)NC(=O)C(CC)Cc1ccc(C(=O)OC)cc1</chem>
 <chem>CC(C)NC(=O)C(CC(F)F)C1=CC=C(Br)C=C1</chem>	 <chem>CC(C)NC(=O)C(CC)CC(=O)O</chem>
 <chem>CC(C)NC(=O)C(CC)CC(=O)OCC</chem>	 <chem>CC(C)NC(=O)C(CC)C1=CC=C(C)C(C#N)=C1</chem>
 <chem>CC(C)NC(=O)C1(C)C2=CC=C(C=C2)C=C1C3OC3</chem>	 <chem>CC(C)NC(=O)C(C)CCO</chem>
 <chem>CC(C)NC(=O)C(CC)C1=CC=C(C#N)C(C1)C2CC2</chem>	 <chem>CC(C)NC(=O)C(CC)C1=CC=C(Br)C(C#N)=C1</chem>

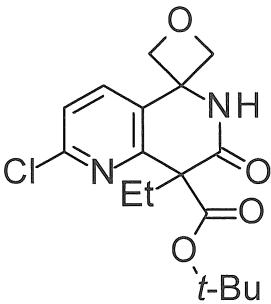
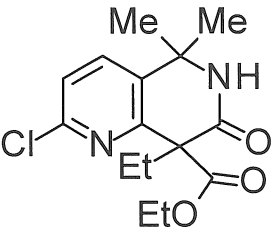
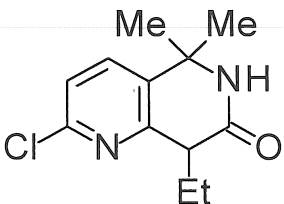
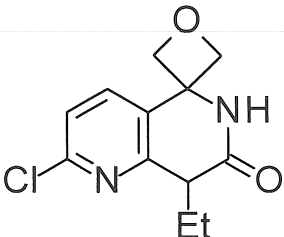
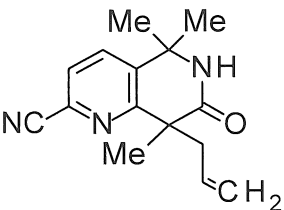
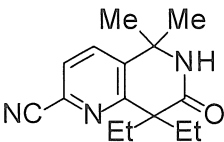
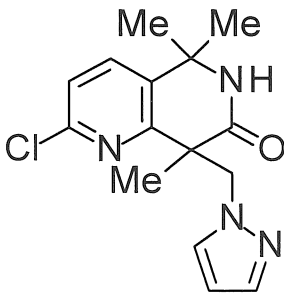
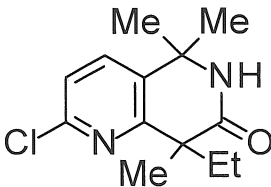
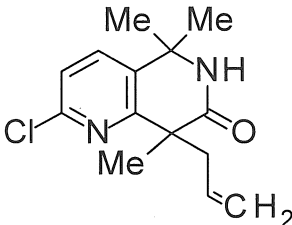
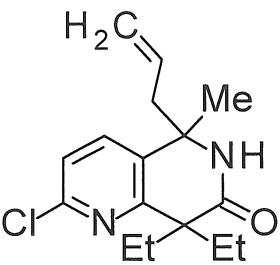
 <chem>CC(C)(NC(=O)CCO)c1ccc(Br)cc1</chem>	 <chem>CC1(C(=O)NC2OC2)c3ccc(Br)cc31</chem>
 <chem>CC1(C(=O)NC2OC2)c3ccc(Cl)cc31</chem>	 <chem>CC(C)(O)CC1(C(=O)NC2OC2)c3ccc(Cl)cc31</chem>
 <chem>CCOC(=O)CC1(C(=O)NC2OC2)c3ccc(Cl)cc31</chem>	 <chem>CC(C)(C(=O)Nc1cc(Cl)c(F)cc1)CC</chem>
 <chem>CC(C)(C(=O)Nc1ccc(Br)cc1)CCF</chem>	 <chem>CC(C)(C(=O)Nc1ccc(Cl)cc1)C1CCN(C1)S(=O)(=O)C</chem>
 <chem>CC(C)(C(=O)Nc1ccc(Cl)cc1)C1CCN(C1)C(=O)OC</chem>	 <chem>CCOC1(C(=O)NC2OC2)c3ccc(C#N)cc31</chem>

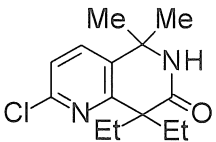
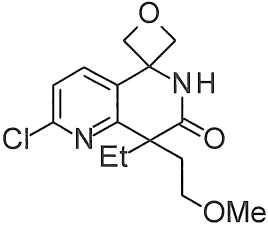
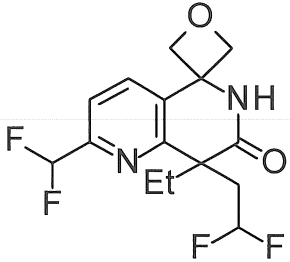
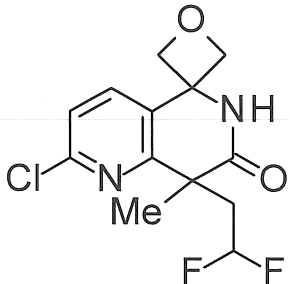
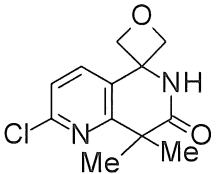
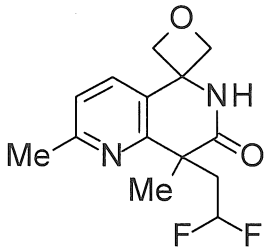
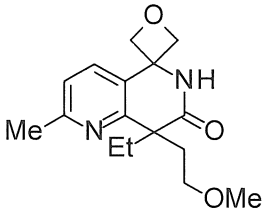
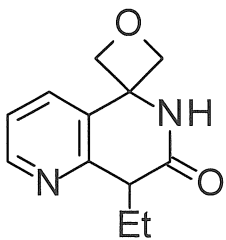
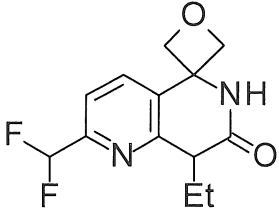
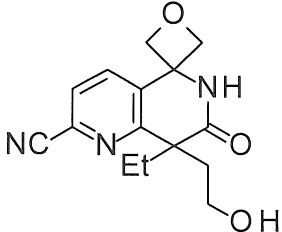


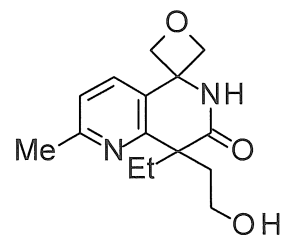
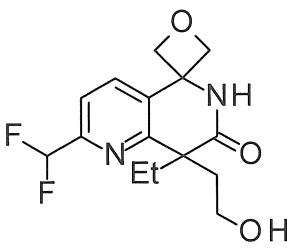
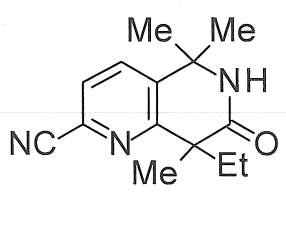
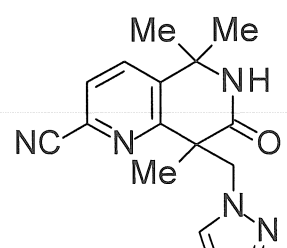
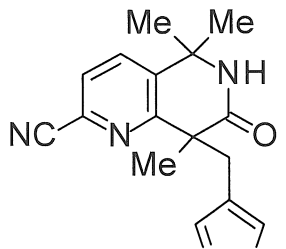
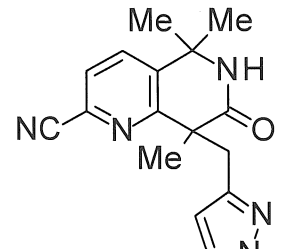
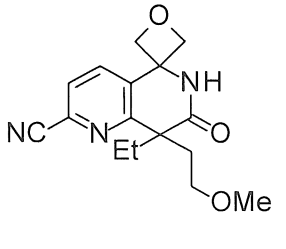
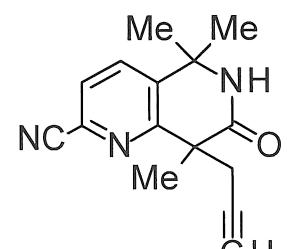
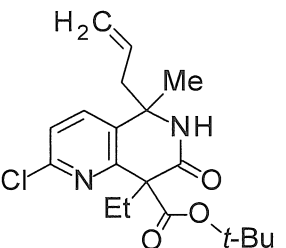
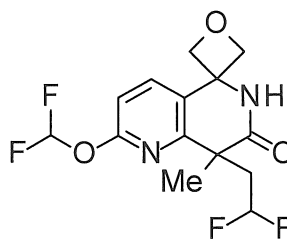
Phương án (49): Hợp chất theo phương án (1), hoặc muối của nó, trong đó X^1 là C-R¹¹ và X^2 là N, và trong đó hợp chất được lựa chọn từ nhóm gồm:

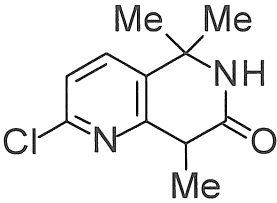
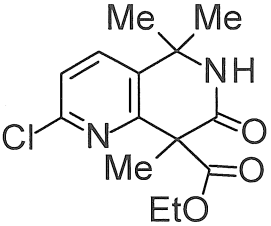
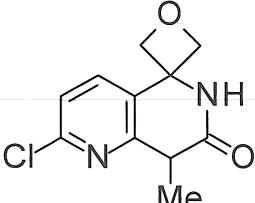
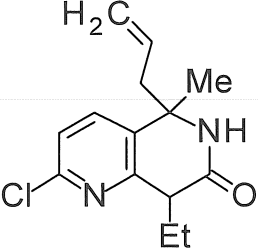
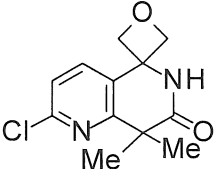
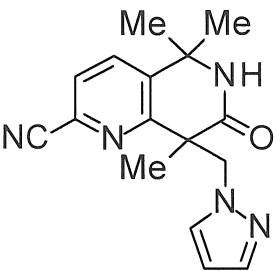
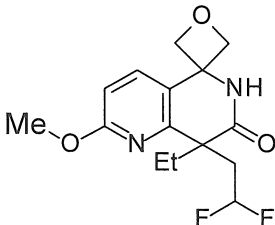
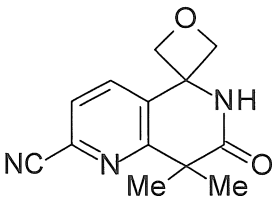
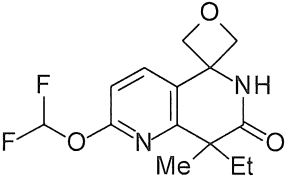
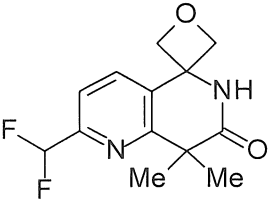


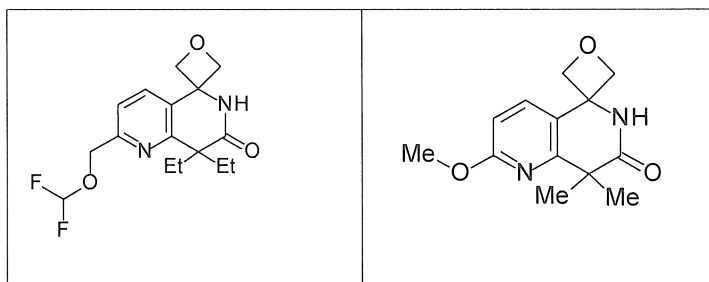
	
	
	
	

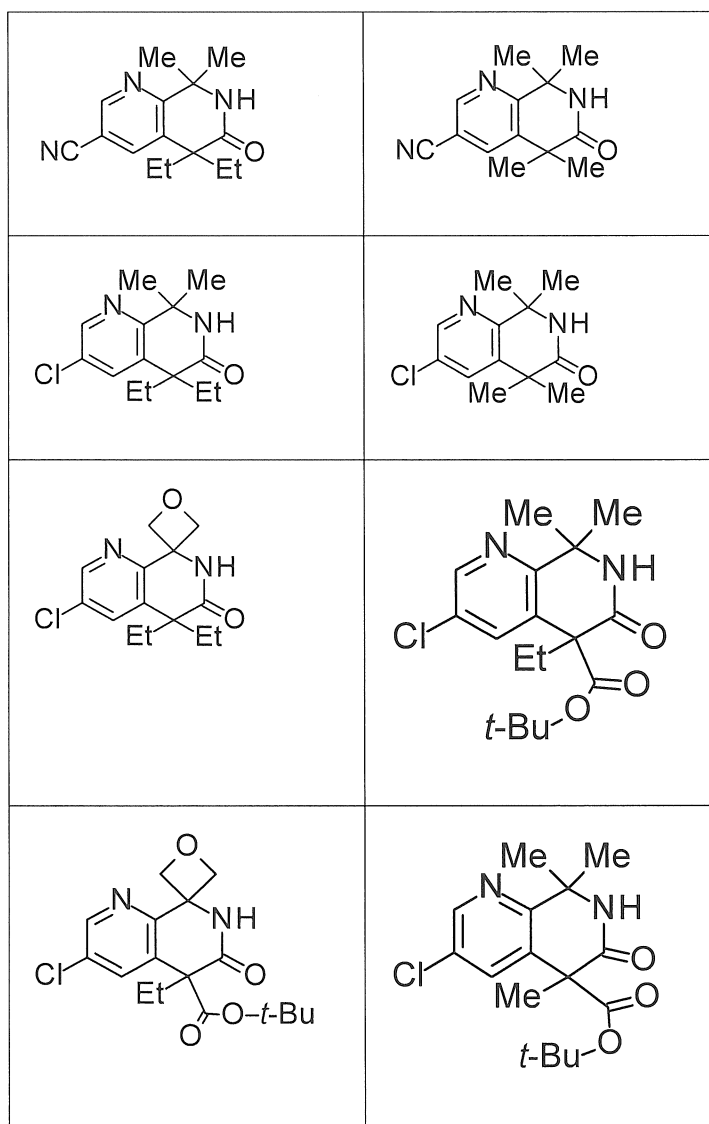
	
	
	
	
	

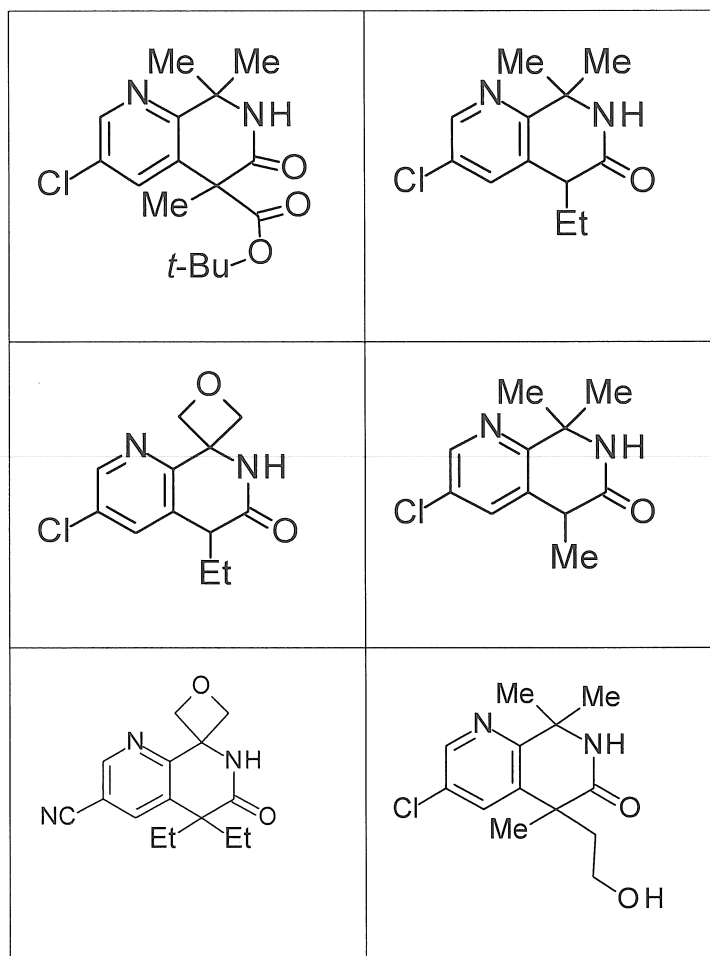
 <chem>CCOC(=O)C1(C)C(=O)N1C2=CC=CC=C2N(C)C2</chem>	 <chem>CCOC(=O)C1(C)C(=O)N1C2=CC=CC=C2N(C)C2C(F)F</chem>
 <chem>CCOC(=O)C1(C)C(=O)N1C2=CC=CC=C2N(C)C2C#N</chem>	 <chem>CCOC(=O)C1(C)C(=O)N1C2=CC=CC=C2N(C)C2CN3C=CC=N3</chem>
 <chem>CCOC(=O)C1(C)C(=O)N1C2=CC=CC=C2N(C)C2C#N</chem>	 <chem>CCOC(=O)C1(C)C(=O)N1C2=CC=CC=C2N(C)C2C#N</chem>
 <chem>CCOC(=O)C1(C)C(=O)N1C2=CC=CC=C2N(C)C2C#N</chem>	 <chem>CCOC(=O)C1(C)C(=O)N1C2=CC=CC=C2N(C)C2C#N</chem>
 <chem>CCOC(=O)C1(C)C(=O)N1C2=CC=CC=C2N(C)C2C#N</chem>	 <chem>CCOC(=O)C1(C)C(=O)N1C2=CC=CC=C2N(C)C2C#N</chem>

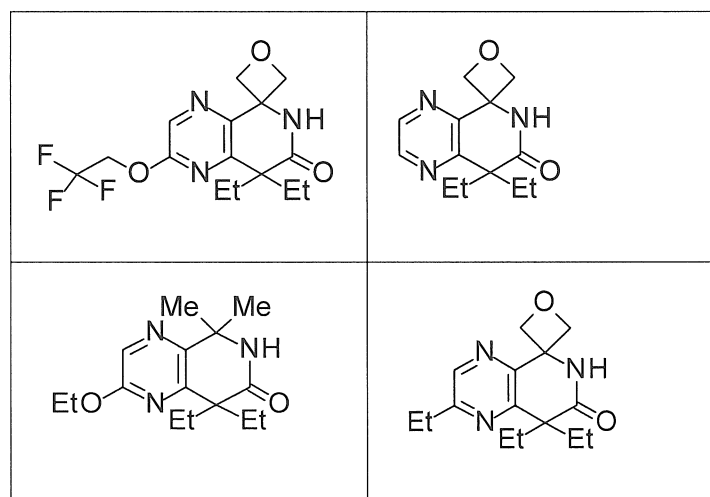


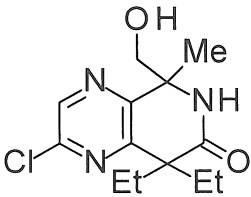
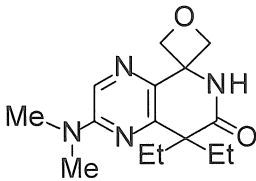
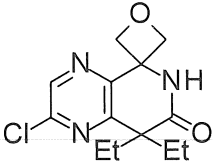
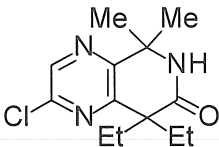
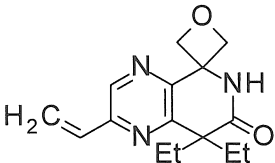
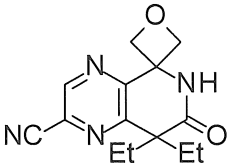
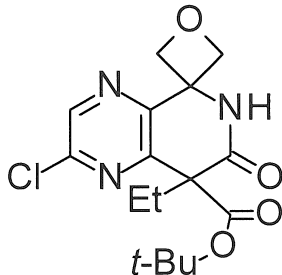
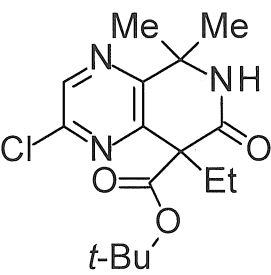
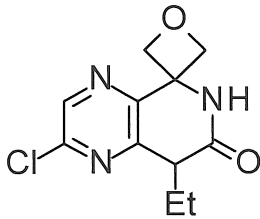
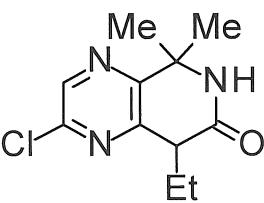
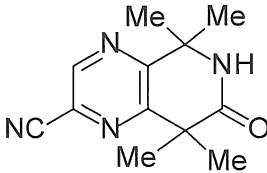
Phương án (50): Hợp chất theo phương án (1), hoặc muối của nó, trong đó X^1 là N và X^2 là C-R¹², và trong đó hợp chất được lựa chọn từ nhóm bao gồm:





Phương án (51): Hợp chất theo phương án (1), hoặc muối của nó, trong đó X^1 là N và X^2 là N, và trong đó hợp chất được lựa chọn từ nhóm bao gồm:



Phương án (52): Hợp chất hoặc muối của hợp chất này, được lựa chọn từ nhóm bao gồm

4,4-diethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbonitril,

6-clo-4,4-dimetyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on,

4,4-dimetyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbonitril,

(+)-6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on, và

(-)-6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on.

Phương án (53): Hợp chất theo phương án (52), hoặc muối của nó, hợp chất này là 4,4-diethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbonitril.

Phương án (54): Hợp chất theo phương án (52), hoặc muối của nó, hợp chất này là 6-clo-4,4-dimetyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on.

Phương án (55): Hợp chất theo phương án (52), hoặc muối của nó, hợp chất này là 4,4-dimetyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbonitril.

Phương án (56): Hợp chất theo phương án (52), hoặc muối của nó, hợp chất này là (+)-6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on.

Phương án (57): Hợp chất theo phương án (52), hoặc muối của nó, hợp chất này là (-)-6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on.

Phương án (58): Dược phẩm chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (57), hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược dược dụng.

Phương án (59): Dược phẩm để điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI), chứng són phân, yếu cơ, chứng nhược cơ, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thâm tách, xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tủy sống (SMA), bệnh nhược cơ, bệnh lý về cơ, rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống

(SCI), rối loạn chức năng cơ sau đột quy, bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh động mạch ngoại vi, những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, yếu cơ do máy thở, và hội chứng mệt mỏi mãn tính, chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (57), hoặc muối được dụng của nó.

Phương án (60): Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (57), hoặc muối được dụng của nó, trong sản xuất được phẩm để điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI), chứng són phân, yếu cơ, chứng nhược cơ, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thảm tách, xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tủy sống (SMA), bệnh nhược cơ, bệnh lý về cơ, rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (SCI), rối loạn chức năng cơ sau đột quy, bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh động mạch ngoại vi, những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, yếu cơ do máy thở, và hội chứng mệt mỏi mãn tính.

Phương án (61): Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (57), hoặc muối được dụng của nó, để điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI), chứng són phân, yếu cơ, chứng nhược cơ, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thảm tách, xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tủy sống (SMA), bệnh nhược cơ, bệnh lý về cơ, rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (SCI), rối loạn chức năng cơ sau đột quy, bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh động mạch ngoại vi, những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, yếu cơ do máy thở, và hội chứng mệt mỏi mãn tính.

Phương án (62): Phương pháp để điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI), chứng són phân, yếu cơ, chứng nhược cơ, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thảm tách, xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tủy sống

(SMA), bệnh nhược cơ, bệnh lý về cơ, rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (SCI), rối loạn chức năng cơ sau đột quy, bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh động mạch ngoại vi, những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, yếu cơ do máy thở, và hội chứng mệt mỏi mãn tính, bao gồm bước dừng cho đối tượng một lượng hiệu quả của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (57), hoặc muối được dụng của nó.

Phương án (63): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (57), hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI), chứng són phân, yếu cơ, chứng nhược cơ, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thâm tách, xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tủy sống (SMA), bệnh nhược cơ, bệnh lý về cơ, rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (SCI), rối loạn chức năng cơ sau đột quy, bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh động mạch ngoại vi, những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, yếu cơ do máy thở, và hội chứng mệt mỏi mãn tính.

Phương án (64): Bộ kit bao gồm hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (57), hoặc muối được dụng của nó, và thông tin hướng dẫn để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI), chứng són phân, yếu cơ, chứng nhược cơ, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thâm tách, xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh teo cơ tủy sống (SMA), bệnh nhược cơ, bệnh lý về cơ, rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (SCI), rối loạn chức năng cơ sau đột quy, bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh động mạch ngoại vi, những thiếu hụt liên quan đến phục hồi, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, yếu cơ do máy thở, và hội chứng mệt mỏi mãn tính.

Phương án (65): Vật phẩm sản xuất bao gồm hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (57), hoặc muối được dụng của nó.

Phương án bất kỳ mô tả ở đây tham chiếu đến công thức (I) cũng có thể được

áp dụng với công thức (I') như thể mỗi một và mọi phương án như vậy đã được mô tả một cách cụ thể đối với công thức (I'). Tương tự, phương án bất kỳ mô tả ở đây tham chiếu đến công thức (I') cũng có thể được áp dụng với công thức (I) như thể mỗi một và mọi phương án như vậy đã được mô tả một cách cụ thể đối với công thức (I). Ngoài ra, mỗi một phương án về X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , và R^0 mô tả ở đây có thể được kết hợp với nhau như thể mỗi một tổ hợp đã được mô tả một cách cụ thể và riêng biệt.

Đối với hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I'), các chất hỗ biến hoặc chất đồng phân hình học của nó có thể tồn tại, tùy thuộc vào các loại phân tử thế. Trong bản mô tả, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') có thể được mô tả ở duy nhất một dạng chất đồng phân trong một số trường hợp, nhưng sáng chế bao gồm cả các chất đồng phân khác, các dạng tách của chất đồng phân hoặc hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, một số hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') có thể có các nguyên tử cacbon không đối xứng hoặc các tâm không đối xứng trong một số trường hợp, và do đó, các chất đồng phân quang học của chúng có thể tồn tại. Sáng chế bao gồm cả dạng tách của chất đồng phân quang học của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I'), hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân quang học theo tỷ lệ bất kỳ.

Ngoài ra, tiền chất được dụng của hợp chất biểu thị bằng công thức (I) hoặc công thức (I') cũng được bao gồm trong sáng chế. Tiền chất được dụng đề cập đến hợp chất có nhóm mà nhóm này có thể được chuyển đổi thành nhóm amino, nhóm hydroxyl, nhóm carboxyl hoặc nhóm tương tự, bằng quá trình dung môi phân hoặc trong điều kiện sinh lý. Ví dụ về các nhóm tạo thành tiền dược chất bao gồm các nhóm như được mô tả trong tài liệu Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) hoặc "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), vol. 7, Drug Design, 163-198.

Ngoài ra, muối của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là muối được dụng của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I'), và các hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') có thể tạo ra một muối cộng axit hoặc muối với bazơ, tùy thuộc vào các loại phân tử thế trong một số trường hợp. Cụ thể, ví dụ về muối này bao gồm các muối cộng axit với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit sulfuric, axit nitric, và axit phosphoric, và với các axit hữu cơ như axit formic, axit axetic, axit propanoic, axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit maleic,

axit lactic, axit malic, axit mandelic, axit tartaric, axit dibenzoyl tartaric, axit ditolyl tartaric, axit xitric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit aspartic và axit glutamic, và các muối với các anion kim loại như natri, kali, magie, canxi, và nhôm, và với các bazơ hữu cơ như metylamin, etylamin, và etanolamin, các muối với các axit amin khác nhau như axetyl leuxin, lysin, và ornithin, hoặc các dẫn xuất của các axit amin, các muối amoni và các muối khác.

Ngoài ra, sáng chế cũng bao gồm các hydrat hoặc solvat khác nhau, và các chất tinh thể đa hình của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') và muối của nó. Ngoài ra, sáng chế cũng bao gồm các hợp chất đánh dấu bằng các chất đồng vị phóng xạ hoặc không phóng xạ khác nhau.

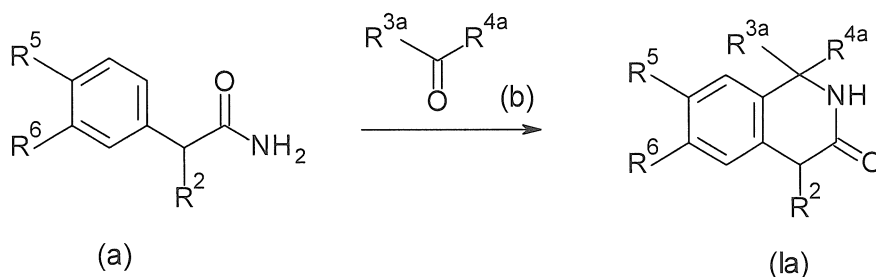
Hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I'), hoặc muối của nó có thể được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tổng hợp đã biết khác nhau, sử dụng các đặc tính dựa vào các cấu trúc cơ bản của chúng hoặc các loại phần tử thế. Tùy thuộc vào kiểu các nhóm chức, trong một số trường hợp, tốt hơn là bảo vệ nhóm chức bằng nhóm bảo vệ thích hợp (nhóm mà có khả năng được chuyển đổi một cách dễ dàng thành nhóm chức), trong các bước từ nguyên liệu khởi đầu tới các hợp chất trung gian. Các ví dụ về nhóm bảo vệ bao gồm các nhóm bảo vệ như được mô tả trong tài liệu "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (5th edition, John Wiley & Sons, Inc., 2014)", biên tập bởi tác giả P. G. M. Wuts, và tài liệu tương tự, các nhóm bảo vệ này có thể được lựa chọn một cách thích hợp và được sử dụng tùy thuộc vào các điều kiện phản ứng. Trong các phương pháp này, hợp chất mong muốn có thể thu được bằng cách đưa vào nhóm bảo vệ để thực hiện phản ứng và sau đó, nếu muốn, loại bỏ nhóm bảo vệ.

Ngoài ra, tiền dược chất của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') có thể được điều chế bằng cách đưa vào một nhóm đặc trưng trong các bước từ nguyên liệu khởi đầu tới các hợp chất trung gian, theo cách tương tự như đối với các nhóm bảo vệ ở trên, hoặc bằng cách thực hiện thêm phản ứng sử dụng hợp chất thu được có công thức (I) hoặc công thức (I'). Phản ứng có thể được thực hiện bằng cách áp dụng phương pháp đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực, như phương pháp este hóa, amit hóa, và phương pháp loại nước thông thường.

Sau đây, các phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc công thức

(I') và hợp chất có công thức (a) điển hình mà là hợp chất khởi đầu sẽ được mô tả. Mỗi một trong số các quy trình sản xuất cũng có thể được thực hiện với việc tham khảo các tài liệu kèm theo bản mô tả ở đây. Ngoài ra, các phương pháp điều chế theo sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ như được thể hiện dưới đây.

Quy trình sản xuất 1

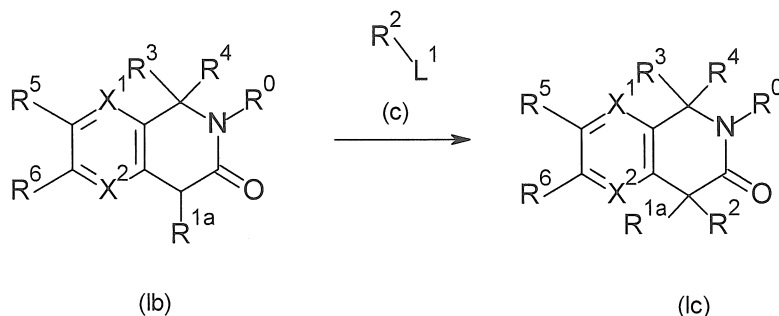


(trong đó, R^{3a}, R^{4a} giống nhau hoặc khác nhau là C₁₋₃ alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) halogen và (các) -OH hoặc C₂₋₆ alkenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) -OH và (các) heteroaryl mà được lựa chọn từ nhóm gồm pyrazolyl và thienyl, trong đó (các) heteroaryl có thể được thế bằng một hoặc nhiều C₁₋₆ alkyl, các nhóm này sẽ áp dụng dưới đây).

Phản ứng này là phương pháp tạo ra hợp chất có công thức (1a) mà hợp chất này là hợp chất theo sáng chế, bằng phản ứng khép vòng được biết là phản ứng Pictet-Spengler.

Phản ứng này được thực hiện sử dụng hợp chất có công thức (a) và (b) với lượng tương đương, hoặc với lượng dư, bằng cách khuấy hỗn hợp trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ làm lạnh đến gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong điều kiện axit, thông thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày, trong dung môi mà dung môi này trợ với phản ứng hoặc không cần dung môi. Các ví dụ về axit được sử dụng ở đây không bị giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, axit polyphosphoric, axit metansulfonic, và chất phản ứng Eaton. Tương tự, ví dụ xem trong tài liệu Synthetic Communications, 32(12), 1787–1790 (2002).

Quy trình sản xuất 2

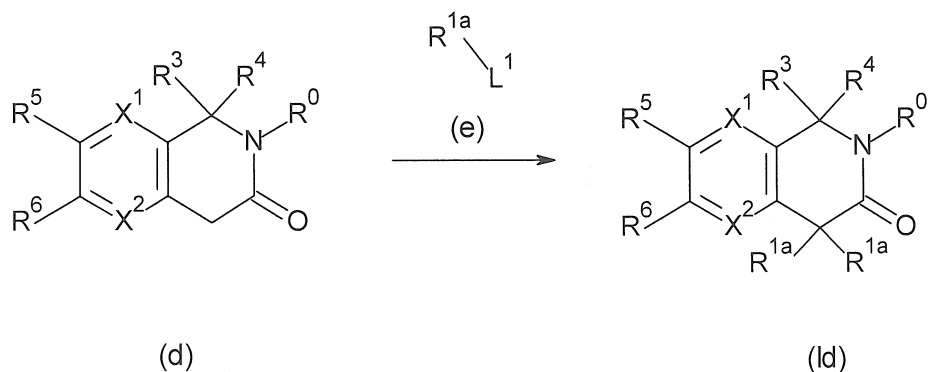


(trong đó, R^{1a} là C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) halogen, và (các) pyrazolyl, ii) C_{2-6} alkenyl, hoặc iii) $-OR^0$, các nhóm này sẽ áp dụng sau đây).

Quy trình sản xuất này là phương pháp tạo ra hợp chất có công thức (Ic), mà hợp chất này được bao gồm trong hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I'), từ hợp chất có công thức (Ib) mà cũng được bao gồm trong công thức (I) hoặc công thức (I') và hợp chất có công thức (c). Các ví dụ về L^1 có thể bao gồm clo và tương tự.

Phản ứng được thực hiện sử dụng hợp chất có công thức (Ib) và hợp chất có công thức (c) với lượng tương đương, hoặc với lượng dư, bằng cách khuấy hỗn hợp trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ trong điều kiện làm lạnh đến trong điều kiện gia nhiệt, tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 60°C , thông thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày, trong dung môi mà dung môi này trợ với phản ứng, với sự có mặt của bazơ. Các ví dụ về bazơ sử dụng ở đây không bị giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm natri hydrua, kali tert-butoxit, kali cacbonat, và xesi cacbonat. Các ví dụ về dung môi sử dụng ở đây không bị giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen và tương tự, các hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, cloroform và tương tự, các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentylmetyl ete và tương tự, N,N-dimetylformamit, 1,3-dimetylimidazolidin-2-on, 1-metylpyrrolidin-2-on, dimetylsulfoxit, etyl axetat, axetonitril, nước, và hỗn hợp của chúng. Tương tự, ví dụ xem trong tài liệu WO2011/159760 A1 và WO2005/26120.

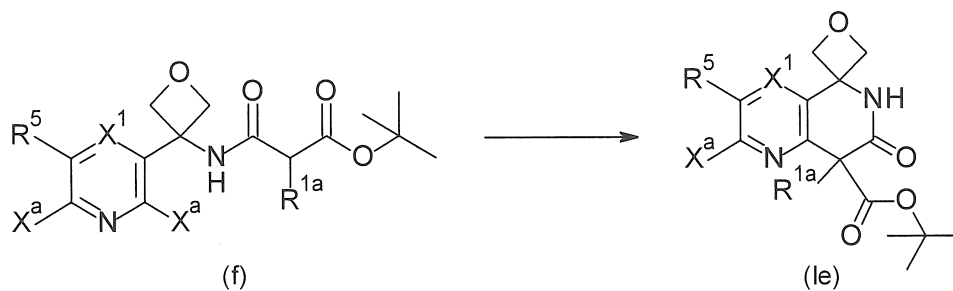
Quy trình sản xuất 3



Quy trình sản xuất này là phương pháp tạo ra hợp chất có công thức (Id) từ hợp chất có công thức (d) và hợp chất (e).

Phản ứng được thực hiện sử dụng hợp chất có công thức (d) và hợp chất có công thức (e) với lượng hợp chất có công thức (e) tương đương 2 mol hoặc nhiều hơn, bằng cách khuấy hỗn hợp trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ trong điều kiện làm lạnh đến trong điều kiện gia nhiệt, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến 60°C , tốt hơn nữa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 60°C , thông thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày, trong dung môi mà dung môi này trợ với phản ứng, với sự có mặt của 2 mol đương lượng hoặc cao hơn của bazơ. Các ví dụ về bazơ sử dụng ở đây không bị giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm natri hydrua, kali tert-butoxit, kali cacbonat, và xesi cacbonat. Các ví dụ về dung môi sử dụng ở đây không bị giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen và tương tự, các hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, cloroform và tương tự, các ete như diethyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentylmetyl ete và tương tự, N,N-dimetylformamit, 1,3-dimetylimidazolidin-2-on, 1-metylpyrolidin-2-on, dimetylsulfoxit, etyl axetat, axetonitril, nước, và hỗn hợp của chúng. Tương tự, ví dụ xem trong tài liệu WO2011/159760.

Quy trình sản xuất 4

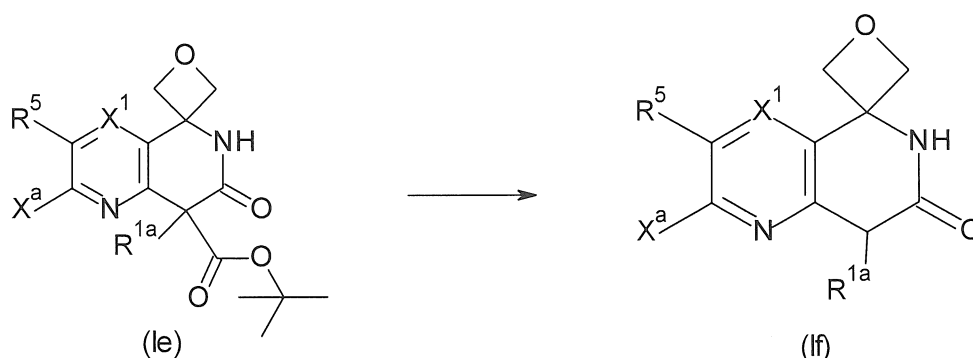


(trong đó, X^a là halogen).

Phản ứng này là phương pháp tạo ra hợp chất có công thức (Ie) mà hợp chất này là hợp chất theo sáng chế, bằng phản ứng khép vòng.

Phản ứng này được thực hiện sử dụng hợp chất có công thức (f), với sự có mặt của lượng bazơ tương đương hoặc nhiều hơn, bằng cách khuấy hỗn hợp trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, thông thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày, trong dung môi mà dung môi này trợ với phản ứng hoặc không cần dung môi. Các ví dụ về bazơ sử dụng ở đây không bị giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm natri bis(trimetylsilyl)amit, natri hydrua, và kali tert-butoxit. Các ví dụ về dung môi sử dụng ở đây không bị giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm các ete như diethyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentylmetyl ete và tương tự, N,N-dimetylformamit, 1,3-dimetylimidazolidin-2-on, 1-metylpyrrolidin-2-on, và tương tự. Ngoài ra, có một số trường hợp, trong đó dung môi hỗn hợp của dung môi và nước thích hợp hơn đối với phản ứng. Tương tự, ví dụ xem trong tài liệu WO2008/82009.

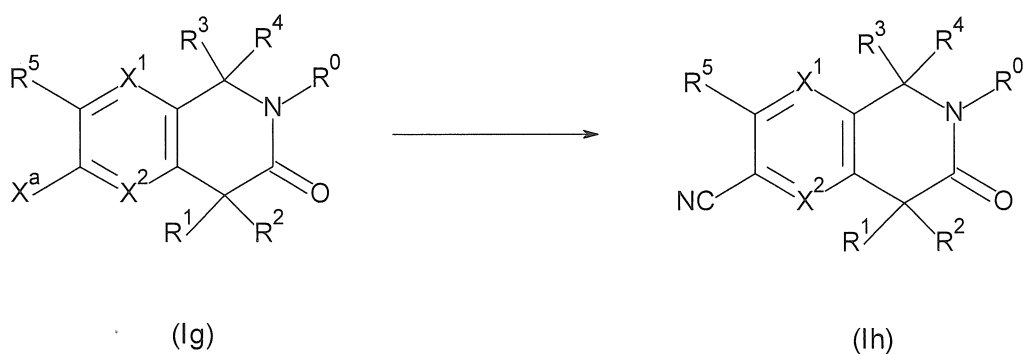
Quy trình sản xuất 5



Phản ứng này là phương pháp tạo ra hợp chất có công thức (If) mà hợp chất này là hợp chất theo sáng chế, bằng phản ứng khử carboxyl.

Phản ứng này được thực hiện sử dụng hợp chất có công thức (Ie), với sự có mặt của lượng axit tương đương hoặc nhiều hơn, bằng cách khuấy hỗn hợp trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ làm lạnh đến gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong điều kiện axit, thông thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày, trong dung môi mà dung môi này trợ với phản ứng hoặc không cần dung môi. Các ví dụ về axit được sử dụng ở đây không bị giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, và axit sulfuric. Các ví dụ về dung môi sử dụng ở đây không bị giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm các hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, cloroform và tương tự, N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, và tương tự. Ngoài ra, có một số trường hợp, trong đó dung môi hỗn hợp của dung môi và nước thích hợp hơn đối với phản ứng. Tương tự, ví dụ xem trong tài liệu J. Org. Chem., 1983, 48 (6), pp 791–796, Org. Lett., 2011, Vol. 13, p 5560-5563.

Quy trình sản xuất 6



Phản ứng này là phương pháp tạo ra hợp chất có công thức (Ih) mà hợp chất này là hợp chất theo sáng chế, bằng phản ứng xyanat hóa sử dụng chất xúc tác Pd từ hợp chất có công thức (Ig).

Phản ứng này được thực hiện sử dụng hợp chất có công thức (Ig) và chất phản ứng xyanat hóa bằng cách khuấy hỗn hợp trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ làm lạnh đến gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu hoặc sử dụng chiếu xạ vi sóng, thông

thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày, trong dung môi mà dung môi này trợ với phản ứng hoặc không cần dung môi. Các ví dụ về chất phản ứng xyanat hóa sử dụng ở đây không bị giới hạn cụ thể, nhưng có thể bao gồm CuCN, Zn(CN)₂, KCN. Ngoài ra, có một số trường hợp trong đó tồn tại chất xúc tác paladi như paladi(II) diacetat, Pd₂(dba)₃, Pd(TFA)₂ hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) thích hợp hơn đối với phản ứng. Ngoài ra, có một số trường hợp, trong đó sự tồn tại của di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (tBuXphos), 2',4',6'-diisopropyl-1,1'-biphenyl-2-yl-dixyclohexylphosphin (Xphos), hoặc 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (dppf) là thích hợp đối với phản ứng. Ngoài ra, có một số trường hợp, trong đó sự tồn tại của Zn là thích hợp đối với phản ứng. Các ví dụ về dung môi sử dụng ở đây không bị giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm các hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, cloroform và tương tự, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, tetrahydrofuran, và tương tự. Ngoài ra, có một số trường hợp, trong đó dung môi hỗn hợp của dung môi và nước thích hợp hơn đối với phản ứng. Ví dụ, xem trong tài liệu Org. Lett., 2007, 9 (9), pp. 1711–1714, Med. Chem. Lett., 2013, 4 (2), pp. 211–215, Journal of Medicinal Chemistry, 2005, vol. 48, p. 3953 – 3979.

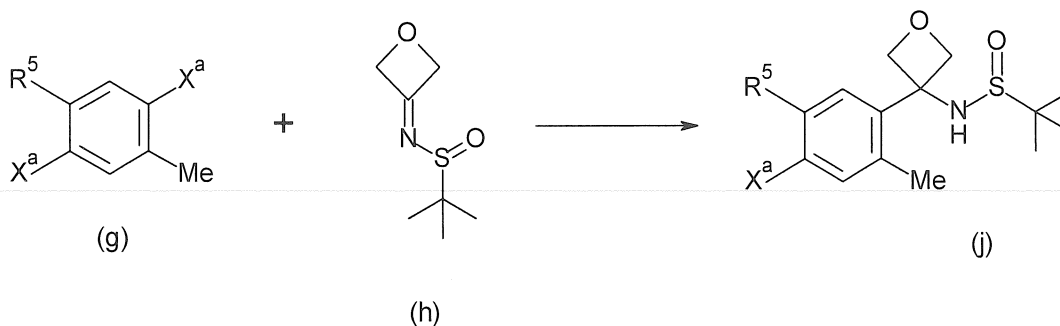
Một số hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') có thể được điều chế bằng phản ứng đã biết như phản ứng ghép Suzuki, phản ứng thế ipso, v.v., từ hợp chất (If). Tương tự, ví dụ xem trong tài liệu WO2010/131145; WO2008/147547; và US6809097.

Một số hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') có thể được điều chế bằng phản ứng đã biết như phản ứng halogen hóa, phản ứng khử, hydroxyl hóa, ngưng tụ-amit v.v., từ các hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I'). Tương tự, ví dụ xem trong tài liệu Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2011, vol. 19, p. 1666 – 1673; Journal of Organic Chemistry, 1980, vol. 45, p. 4391 – 4398; và WO2010/51373.

Hợp chất có công thức (d) có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự của quy trình sản xuất 1. Một số hợp chất trung gian tổng hợp để điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') có thể được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp đã biết hoặc các phương pháp tổng hợp được mô tả trong bản mô tả này từ các hợp chất đã biết. Tương tự, ví dụ xem trong tài liệu WO2008/3690; Org. Lett., 2007, 9 (9), pp. 1711–

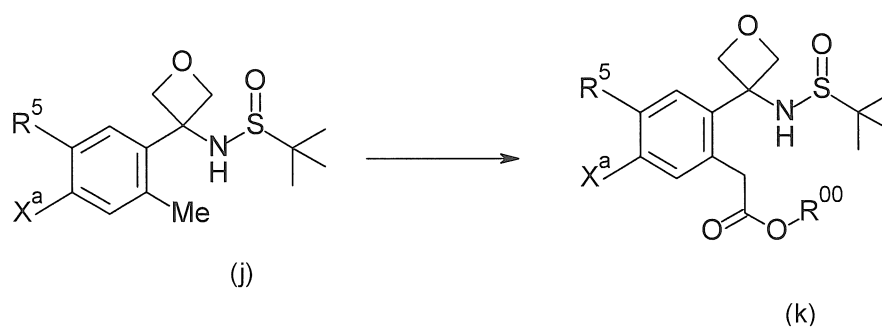
1714; Med. Chem. Lett., 2013, 4 (2), pp. 211–215; J. Org. Chem. 2013, 78, 2661-2669; Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2010, vol. 20, p. 1890 – 1894; và J. Org. Chem. 2013, 78, 2786–2791.

Quy trình sản xuất các hợp chất trung gian tổng hợp 1



Phản ứng này được thực hiện sử dụng hợp chất có công thức (g) và hợp chất có công thức (h) trong điều kiện bazơ bằng cách khuấy hỗn hợp trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, thông thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày, trong dung môi mà dung môi này trợ với phản ứng hoặc không cần dung môi. Các ví dụ về chất phản ứng bazơ sử dụng ở đây không bị giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm *n*-butyllithi, *sec*-butyllithi, *tert*-butyllithi. Các ví dụ về dung môi sử dụng ở đây không bị giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentylmetyl ete và tương tự, các hydrocacbon như *n*-hexan, *n*-pentan, và tương tự, các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen và tương tự.

Quy trình sản xuất các hợp chất trung gian tổng hợp 2

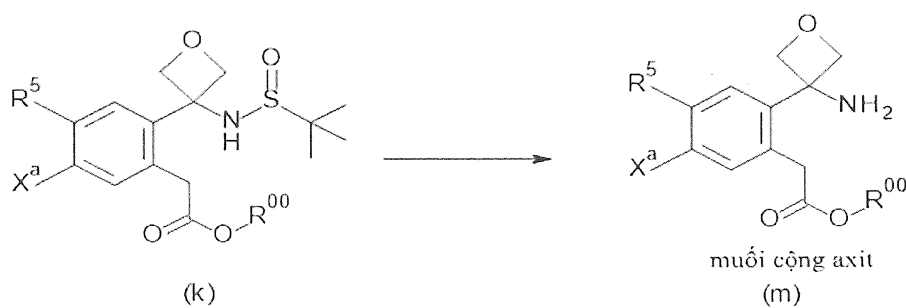


(trong đó R^{00} là C_{1-6} alkyl, nhóm này sẽ áp dụng sau đây).

Phản ứng này được thực hiện sử dụng hợp chất có công thức (j) và R^{00} -OCO-

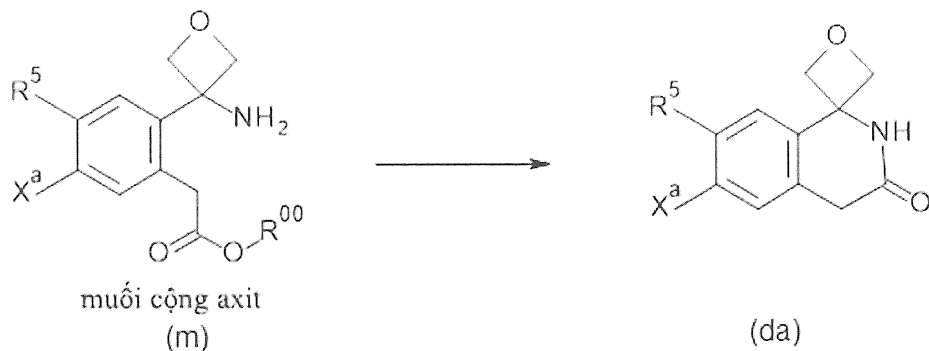
Lv (Lv là O-(C₁₋₆ alkyl) hoặc halogen) bằng cách khuấy hỗn hợp trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, thông thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày, trong dung môi mà dung môi này trợ với phản ứng hoặc không cần dung môi trong điều kiện bazơ. Các ví dụ về chất phản ứng bazơ sử dụng ở đây không bị giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm n-butyllithi, sec-butyllithi, tert-butyllithi, lithi diisopropylamit, và lithi 2,2,6,6-tetrametylpiperidit. Các ví dụ về dung môi sử dụng ở đây không bị giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentylmetyl ete và tương tự, các hydrocacbon như n-hexan, n-pentan, và tương tự.

Quy trình sản xuất các hợp chất trung gian tổng hợp 3



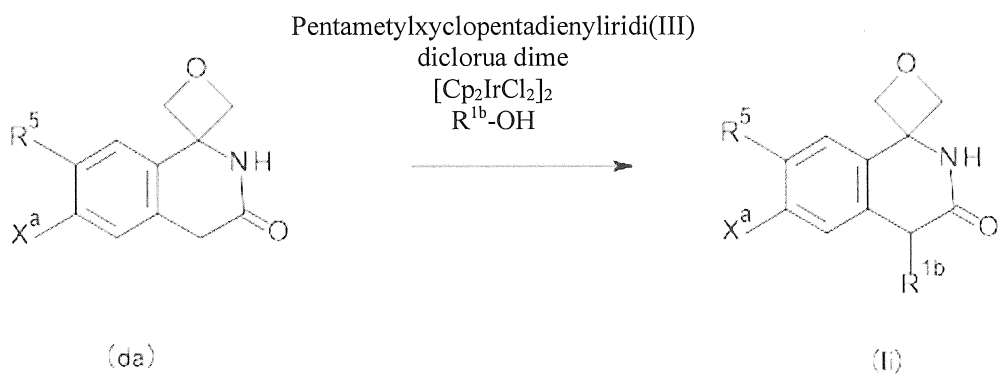
Phản ứng này được thực hiện sử dụng hợp chất có công thức (k) trong điều kiện axit trong dung môi mà dung môi này trợ với phản ứng hoặc không cần dung môi bằng cách khuấy hỗn hợp trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, thông thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày. Các ví dụ về axit được sử dụng ở đây không bị giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit sulfuric, axit nitric, và thionyl clorua. Các ví dụ về dung môi sử dụng ở đây không bị giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm etyl axetat, axetonitril, các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentylmetyl ete và tương tự, các hydrocacbon như n-hexan, n-pentan, và tương tự, các rượu như metanol, etanol, và tương tự.

Quy trình sản xuất các hợp chất trung gian tổng hợp 4



Phản ứng này được thực hiện sử dụng hợp chất có công thức (m) trong dung môi mà dung môi này trợ với phản ứng hoặc không cần dung môi trong điều kiện bazơ bằng cách khuấy hỗn hợp trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, thông thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày. Các ví dụ về chất phản ứng bazơ sử dụng ở đây không bị giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm natri hydro cacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, kali cacbonat, natri cacbonat, kali hydro cacbonat, triethylamin, và N,N-diisopropyletylamin. Các ví dụ về dung môi sử dụng ở đây không bị giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm nước, các rượu như metanol, etanol, và tương tự, các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentylmetyl ete và tương tự.

Quy trình sản xuất các hợp chất trung gian tổng hợp 5



(trong đó, R^{1b} là C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) halogen).

Phản ứng này được thực hiện sử dụng hợp chất có công thức (da), pentamethylxyclopentadienyliridi(III) diclorua dime, và R^{1b} -OH bằng cách khuấy hỗn hợp trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu hoặc sử dụng chiếu xạ vi sóng, thông thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày, trong dung môi mà dung môi này trợ với phản ứng hoặc không cần dung môi trong điều kiện bazơ. Các ví dụ về bazơ sử dụng ở đây không bị giới hạn cụ thể, nhưng có thể bao gồm kali hydroxit, natri hydroxit, kali tert-butoxit, kali cacbonat, và xesi cacbonat. Các ví dụ về dung môi sử dụng ở đây không bị giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm rượu như R^{1b} -OH, các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen và tương tự. Trong trường hợp rượu được sử dụng làm dung môi, rượu cần phải tương tự như R^{1b} -OH. Tương tự, ví dụ xem trong tài liệu Tetrahedron, 65 (2009), 4375-4383.

Hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') được tách và tinh chế ở dạng hợp chất tự do của nó, hoặc muối, hydrat, solvat, hoặc chất dạng tinh thể đa hình của nó. Muối của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') cũng có thể được điều chế bằng phương pháp thông thường.

Bước tách và tinh chế được thực hiện bằng cách ứng dụng các thao tác xử lý hóa học chung như chiết, kết tinh phân đoạn, và các kiểu sắc ký phân đoạn khác nhau.

Các chất đồng phân khác nhau có thể được điều chế bằng cách lựa chọn hợp chất khởi đầu thích hợp hoặc được tách bằng phương pháp tách sử dụng sự khác nhau về các đặc tính hóa lý trong số các chất đồng phân. Ví dụ, các chất đồng phân quang học có thể thu được nhờ bởi các phương pháp phân giải quang học chung đối với các hợp chất triệt quang (ví dụ, phương pháp kết tinh phân đoạn đưa hợp chất vào trong muối đồng phân không đối quang cùng với bazơ hoặc axit hoạt quang; phương pháp sắc ký sử dụng cột không đối xứng hoặc tương tự; và các phương pháp khác), hoặc cũng có thể được điều chế từ hợp chất khởi đầu hoạt quang thích hợp.

Hoạt tính dược lý của các hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') xác định được khẳng định bằng thử nghiệm sau.

Ví dụ thử nghiệm 1: Điều chế và thử nghiệm về các myofibril cơ xương nhanh

Điều chế myofibril cơ xương nhanh: Myofibril cơ xương nhanh của thỏ được

điều chế dựa trên phương pháp của Herrmann et al. (Biochem. 32(28):7255-7263(1993). Myofibril được điều chế từ cơ thất lưng của thỏ mua từ Pel-Freez Biologicals (Arkansas) trong vòng 2 ngày đặt hàng, được bảo quản trên nước đá. Cơ thái nhỏ được đồng nhất hóa trong 10 thể tích dung dịch đệm “chuẩn” làm lạnh bằng nước đá (50 mM Tris, pH 7,4, 0,1 M KOAc, 5 mM KCl, 2 mM dithiothreitol (DTT), 0,2 mM phenylmethylsulfonyl florua (PMSF), 10 μ M leupeptin, 5 μ M pepstatin, và 0,5 mM natri azit) chứa 5 mM axit etylendiaminetetraaxetic (EDTA) và 0,5% Triton X-100 sử dụng thiết bị đồng nhất hóa Omni-Macro. Myofibril được thu hồi bằng phương pháp ly tâm tốc độ thấp (3000 vòng/phút trong thời gian 10 phút) và được rửa 2 lần trong dung dịch đệm chứa Triton X-100 để bảo đảm loại bỏ màng tế bào. Sau khi rửa bằng Triton, myofibril được rửa 3 lần trong dung dịch đệm “chuẩn” chứa 2 mM magie axetat. Dịch rửa cuối cùng trong dung dịch đệm thử nghiệm (12 mM axit piperazin-1,4-bis(2-etansulfonic) (PIPES), pH 6,8, 60 mM KCl, 1 mM DTT) được tiến hành và được đưa vào trong sucroza 10% để làm lạnh nhanh trong nitơ lỏng và được bảo quản ở nhiệt độ -80°C.

Kích hoạt myofibril cơ xương nhanh: Các chất hoạt hóa sợi nhanh được nhận dạng bằng cách đo hoạt tính enzym của các chế phẩm myofibril của cơ sử dụng hệ thử nghiệm PUMA thích hợp (nhãn hiệu) (ví dụ, xem trong tài liệu patent Mỹ số 6,410,254, 6,743,599, 7,202,051, và 7,378,254). Các chế phẩm myofibril gồm có cơ xương của thỏ (xấp xỉ 90% sợi nhanh) mà đã được đồng nhất hóa theo cách cơ học và được rửa bằng chất tẩy (Triton X-100) để loại bỏ màng tế bào. Chế phẩm này giữ được tất cả các thành phần cơ ở hình thể nguyên thủy và hoạt tính enzym được điều chỉnh bằng canxi. Các hợp chất được thử nghiệm sử dụng huyền phù myofibril và mức canxi đủ để gia tăng hoạt tính enzym của myofibril tới 25% tốc độ cực đại của chúng (được gọi là pCa25). Hoạt tính enzym được theo dấu thông qua hệ enzym ghép cặp pyruvat kinaza và lactat dehydroaza. Thử nghiệm này tái tạo ADP sản xuất ra từ myosin thành ATP bằng cách oxy hóa NADH, tạo ra sự thay đổi hệ số hấp thụ tại 340 nm. Hệ đệm là 12 mM PIPES, 2 mM MgCl₂, 1 mM DTT tại pH 6,8 (đệm PM12). Dữ liệu được thông báo ở dạng AC1,4, đây là nồng độ mà tại đó, hợp chất làm tăng hoạt tính enzym tới 40%. Kết quả được tổng hợp trong bảng 2 sau đây. Trong bảng 2, “Hợp chất trong ví dụ” để chỉ hợp chất của ví dụ với việc tham khảo các cấu trúc được cung cấp trong bảng 4 dưới đây.

Bảng 2

Hợp chất trong ví dụ	AC1,4 (μM)
2	1,569
3	1,778
4	0,159
5	1,400
6	0,255
7	0,694
8	>39,200
9a	0,626
9b	0,349
10	0,829
11	0,616
12	12,602
13	0,277
14	11,985
15	1,064
16	0,168
17	1,708
18	0,536
19	3,144
20	1,109
21	1,132
22a	2,317
22b	0,473
23	1,717
24	1,664
25	8,216
26	34,268

27	1,581
28	8,625
29	15,846
30	12,465
31a	3,073
31b	>39,200
32	0,384
33	12,478
34	0,229
35	0,565
43	0,051
44	5,982
46	0,106
48	<0,077
49	<0,077
50	0,763
51	0,093
52	0,326
53	0,711
54	0,596
55	0,141
56	2,067
57	0,976
58	5,040
59	0,381
60	0,252
61	0,537
62	>39,200
63	3,707
64	0,390

65	1,052
66	2,502
68	0,830
69	0,485
70	0,522
71	0,367
72	0,420
73	1,571
74	0,902
75	1,174
76	0,223
77	7,898
79	<0,077
80	0,112
81	0,098
82	0,084
83	<0,077
84	0,401
88	0,203
90	2,555
91	20,240
92a	1,318
92b	0,400
94	8,994
95	0,720
96	5,393
97	0,332
98	2,085
101	2,228
102	8,474

103	1,247
104	5,017
105	4,313
106	0,494
107	1,080
108	0,450
109	1,919
110	3,478
111	0,321
112	1,437
113	0,271
115	0,474
116	0,274
134a	0,626
134b	4,986
137	2,365
138	7,955
139	30,805
140	0,199
141	<0,077
142	2,377
143	2,830
145	0,581
146	0,283
147	2,346
153	1,590
155	8,340
156	5,881
157	2,566
159	11,374

161	1,987
165	1,202
167a	3,293
167b	0,869
169	1,730

Ví dụ thử nghiệm 2: Điều chế và thử nghiệm về lực cơ gấp lòng bàn chân đẳng trường ở chuột

Chuột cái Sprague Dawley được đặt trên mặt phẳng gây mê ổn định bằng isofluran xông hít (1-5%). Tiến hành cắt rạch ở vùng giữa đùi chân phải để bộc lộ dây thần kinh hông to. Để ngăn chặn sự co đồng thời của các cơ gấp mu bàn chân, một vết rạch bổ sung được tiến hành ở bên cạnh xương bánh chè để phân lập và cắt dây thần kinh mào. Sau đó, chuột được đặt lên dụng cụ phân tích cơ tại chỗ được duy trì nhiệt độ (Aurora Scientific, Model 806C). Đầu gối được cố định trong kẹp giữa hai vít sắc nhọn và bàn chân được buộc vào giá đỡ được gắn với bộ cảm biến lực (Aurora Scientific, Ontario, Canada). Các điện cực dạng kim bằng thép không gỉ (0,10 mm) được móc xung quanh dây thần kinh hông to đã bộc lộ. Lực cơ cơ gấp lòng bàn chân đẳng trường được đánh giá với khớp cổ chân ở độ gấp 90°. Một kích thích điện 30 Hz (trong điều kiện điện thế trên tối đa) được áp lên dây thần kinh và lực cơ sinh ra được ghi lại thông qua động cơ trợ động. Đáp ứng lực 30Hz trước phân liều được thiết lập làm lực tại mốc cơ sở. Đáp ứng lực 150 Hz trước khi phân liều được thiết lập làm lực đẳng cự cực đại. Các hợp chất được phối chế trong 50% polyetylen glycol (PEG): 16% Cavitron: 10% dimethylacetamid (DMA) và được dùng theo đường truyền tĩnh mạch liên tục trong thời gian 60 phút. Đáp ứng lực cơ với hợp chất được đo cứ mỗi 2 phút trong giai đoạn phân liều. Dữ liệu được thông báo ở dạng trị số ước lượng EC₅₀, trị số này là nồng độ mà tại đó, lực cơ đạt 50% lực kéo tối đa trước khi định liều. Kết quả EC₅₀ được tóm lược trong bảng 3 dưới đây. Trong bảng 3, “hợp chất của ví dụ” chỉ hợp chất của ví dụ có tham chiếu các cấu trúc được cung cấp trong bảng 4 dưới đây.

Bảng 3

Hợp chất của ví dụ	GẬP LÒNG BÀN CHÂN EC ₅₀ (μM)
11	17
12	34
13	19,5
15	16,4
16	13
18	16
19	35
20	30
35	23
49	8,2
52	25,6
55	7,6
56	30
57	28
61	10,3
64	10
72	15,4
73	50
74	15,4
101	24
103	23
104	30
106	15
108	23
109	39,7
113	8
22b	9,99

Ví dụ thử nghiệm 3: Điều chế và thử nghiệm về tính năng chạy trên máy của chuột

Chuột cái Sprague Dawley được làm cho thích nghi với máy chạy (Columbus Instruments). Chuột được huấn luyện để chạy trên máy chạy trong 5 ngày với tốc độ 25 mét/phút (m/phút) trong 10 phút ở mặt nghiêng 5°. Một nghiên cứu trên máy chạy, hoán đổi, mù với người thực nghiệm được tiến hành để đánh giá tác dụng của các hợp chất lên tính năng chạy trên máy. Chuột được dùng liều bằng chất mang (0,5% hydroxypropyl metylxenuloza (HPMC)/0,2% Tween-80) hoặc hợp chất tại thời điểm trước khi điều trị dựa vào các đặc tính dược động học của mỗi một hợp chất riêng biệt trước khi thử nghiệm máy chạy. Sau đó, chuột chạy cho tới khi chúng mệt lử đạt tốc độ không đổi 35 m/phút hoặc tốc độ nằm trong khoảng từ 25 đến 45 m/phút trong thời gian tới 150 phút. Thời gian chạy trên máy chạy được ghi lại. Hai ngày sau thử nghiệm trên máy chạy lần đầu, điều trị đối ngược được dùng cho chuột và phương thức thử nghiệm trên máy chạy được lặp lại. Máu thời điểm cuối cùng được tập hợp để phân tích hợp chất trong huyết tương. Dữ liệu về khoảng cách chạy trên máy chạy được tóm lược ở hình vẽ trên FIG.1.

Sự gia tăng về khoảng cách chạy trên máy chạy: Như được thể hiện ở hình vẽ trên FIG.1, hợp chất của ví dụ 20 và hợp chất của ví dụ 22b làm tăng khoảng cách chạy trên máy chạy.

Ví dụ thử nghiệm 4: Điều chế và thử nghiệm về sự co cơ thắt vòng hậu môn ngoài đã phân lập (EAS) cảm ứng bởi kích thích điện trường (EFS)

Chuẩn bị về sự co cơ thắt vòng hậu môn ngoài đã phân lập cảm ứng bởi EFS từ chuột. EAS được phân lập từ chuột cái SD (10-11 tuần tuổi) được gây chết êm ái sử dụng phương pháp hút hết máu trong điều kiện gây mê. EAS hình tròn phân lập được cắt ra và được chia thành hai dải. Một đầu của mỗi một dải được treo trên bộ cảm biến sức căng (TB-611T; Nihon Kohden) được gắn với bộ khuếch đại (AP-621G; Nihon Kohden) và giao diện (Power Lab; Ad Instrument), và dải treo được đặt vào trong bình chứa mô được nạp bằng dung dịch đệm Krebs. Dung dịch đệm Krebs được tạo thông khí bằng 95% O₂ và 5% CO₂, và được duy trì ấm ở nhiệt độ 37°C. Đầu kia của dải được treo trên điện cực của hệ EFS (SEN-7203 và SEN-8203; Nihon Kohden) được gắn vào bộ khuếch đại dẫn động (SEG-3104; Nihon Kohden). Dải treo được rửa bằng dung dịch đệm Krebs và được để nghỉ với sức căng 0,5 g trong thời gian 30 phút để ổn định lực

căng nghỉ. Bước này (rửa và 30 phút nghỉ của dải) được lặp lại ba lần để làm ổn định hoàn toàn lực căng nghỉ. Dải ổn định được kích thích bằng xung đơn (20 V và độ rộng xung là 30 μ giây) và dải mà thể hiện độ co trên 60 mg được lựa chọn và sử dụng để co EFS tiếp. Sau khi dải lựa chọn được rửa bằng dung dịch đệm Krebs, dải được trải qua EFS mà các điều kiện của nó là điện thế kích thích 20 V, độ rộng xung 30 μ giây, tần số 20 Hz, và thời gian kéo dài 1 giây. EFS được lặp lại ba lần với khoảng giãn cách 30 giây. Cường độ co được xác định là sự chênh lệch về lực căng dải giữa trước và sau khi co EFS. Cường độ trước khi co được xác định là cường độ co trung bình của ba lần EFS không có bất kỳ hợp chất nào. Sau khi đo cường độ trước khi co, hợp chất của ví dụ 20, hợp chất của ví dụ 22b, hoặc DMSO được bổ sung vào dung dịch đệm Krebs cùng với dải. 15 phút sau khi bổ sung, dải trải qua EFS ba lần với khoảng giãn cách 30 giây. Cường độ sau khi co được xác định là cường độ co trung bình của ba lần EFS với mỗi một hợp chất và được tính toán là cường độ trước khi co. Tác dụng của hợp chất của ví dụ 20 hoặc hợp chất của ví dụ 22b được phân tích sử dụng kiểm định đa so sánh Dunnett (trị số xác suất nhỏ hơn 0,05 được xem là sự khác nhau có ý nghĩa). Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng trung bình $\pm$ sai số chuẩn của giá trị trung bình (SEM).

Sự gia tăng về sự co EAS đã phân lập được cảm ứng bằng EFS: Như được thể hiện ở hình vẽ trên FIG.2 và FIG. 3, hợp chất của ví dụ 20 và hợp chất của ví dụ 22b làm tăng sự co của EAS đã phân lập được cảm ứng bằng EFS từ chuột.

Ví dụ thử nghiệm 5: Điều chế và thử nghiệm về áp lực hậu môn cảm ứng bằng kích thích điện của dây thần kinh thẹn.

Chuẩn bị áp lực hậu môn ở chuột được cảm ứng bằng kích thích điện của dây thần kinh thẹn. Chuột cái SD (11-12 tuần tuổi) được cho nhịn ăn trong thời gian 12-16 giờ và được gây mê bằng uretan (1,2 g/kg, dưới da). Một ống thông (PE 50) để dùng chất thử nghiệm được luồn vào trong tĩnh mạch cảnh. Tiến hành vết rạch ở vùng lưng dưới và các điện cực để kích thích điện được đặt ở dưới các dây thần kinh thẹn một bên. Ống thăm dò UniTip (Unisensor AG) để đo áp lực hậu môn gắn với bộ khuếch đại (AP-621G, Nihon Kohden) và giao diện (Power Lab, ADInstrument) được luồn vào trong hậu môn qua lỗ hậu môn. Kích thích dây thần kinh thẹn (PudNS, tần số: 10 Hz, độ rộng xung: 50 μ giây, thời gian xung: 400 mili giây, điện thế: 1 V) được áp dụng bằng bộ kích

thích điện (SEN-3401, Nihon Kohden) và vị trí của ống thông được cố định tại điểm mà ở đó, sự tăng áp lực hậu môn cảm ứng bằng PudNS có thể được gây ra một cách ổn định. Điện thế được điều chỉnh để gây ra sự gia tăng khoảng 30–90% của áp lực hậu môn cực đại gây ra tại 1-10 V. Để đánh giá chất thử nghiệm, PudNS (tần số: 10 Hz, độ rộng xung: 50 μ giây, thời gian xung: 400 mili giây, điện thế: được điều chỉnh như ở trên) được lặp lại với các khoảng giãn cách 1 phút. Trước khi dùng chất thử nghiệm, ít nhất 3 lần gia tăng áp lực hậu môn được gây ra và được khẳng định xấp xỉ tương đương. Chất mang, hợp chất của ví dụ 20 (3 mg/mL/kg) hoặc hợp chất của ví dụ 22b (3 mg/mL/kg) được dùng theo đường tĩnh mạch. Áp lực trung bình tính toán từ ba lần gia tăng áp lực hậu môn cuối cùng trước khi dùng và áp lực trung bình tính toán từ ba lần gia tăng áp lực hậu môn nằm trong khoảng từ 1 đến 4 phút sau khi dùng được xác định lần lượt là tiền áp lực và hậu áp lực. Dữ liệu được biểu diễn ở dạng tỷ lệ % của tiền áp lực và tác dụng của chất mang, hợp chất của ví dụ 20 hoặc hợp chất của ví dụ 22b được phân tích sử dụng kiểm định đa so sánh Dunnett (trị số xác suất nhỏ hơn 0,05 được xem là sự khác nhau có ý nghĩa). Dữ liệu được biểu diễn ở dạng trung bình $\pm$ SEM của 4 con vật.

Sự gia tăng áp lực hậu môn cảm ứng bằng PudNS. Như được thể hiện trên FIG. 4, hợp chất của ví dụ 20 và hợp chất của ví dụ 22b rất có tiềm năng làm gia tăng áp lực hậu môn cảm ứng bằng PudNS.

Ví dụ thử nghiệm 6: Điều chế và thử nghiệm về áp lực lúc són tiểu (LPP) dưới áp lực ổ bụng

Chuẩn bị mẫu chuột bị dò tiểu dưới áp lực ổ bụng. Mẫu chuột được chuẩn bị dựa vào phương pháp của tác giả Conway et. al. (Int Urogynecol J 16:359-363, 2005). Chuột cái SD (10-14 tuần tuổi) được gây mê bằng pentobarbital. Sau khi mở bụng, tiến hành một đường rạch tới vòm bàng quang, và ống thông (PE 100; Becton, Dickinson và Company) được luồn vào trong bàng quang và khâu lại bằng chỉ. Ngoài ra, ống thông khác (PE 100; Becton, Dickinson và Company) được luồn vào trong tá tràng và khâu lại bằng chỉ. Sau khi đóng ổ bụng, nước tiểu trong bàng quang được dẫn lưu và nước muối sinh lý được bơm qua ống thông bàng quang. Thể tích của nước muối sinh lý trong bàng quang được duy trì ở mức 75% dung lượng bàng quang tối đa (dung lượng tối đa được thiết đặt là thể tích mà khi bắt đầu rò rỉ nước muối sinh lý từ lỗ niệu đạo). Sau đó, nước

muối sinh lý được truyền với tốc độ 0,6 mL/giờ qua ống thông bàng quang bằng bơm truyền (TE-331S và STC-525; Terumo), và áp lực bàng quang được ghi sử dụng các dụng cụ sau: bộ cảm biến áp lực (DX-100; Nihon Kohden), bộ khuếch đại áp lực (AP-601G, AP-621G, và AP630G; Nihon Kohden), và giao diện (Power Lab; ADInstruments). Song song với truyền nước muối sinh lý, ổ bụng của chuột được ép bằng tay nhờ một cạnh nắp ống ly tâm bằng nhựa dung tích 50mL, và áp lực bàng quang tại thời điểm khi rò rỉ từ lỗ niệu đạo bắt đầu được xác định là LPP. Việc ép ổ bụng được lặp lại nhiều hơn 5 lần với khoảng giãn cách 1 phút. Tiền LPP được thiết đặt là giá trị trung bình của ba điểm ghi LPP ngay trước khi dùng liều hợp chất. Lượng 5 mL/kg của hợp chất của ví dụ 20, hợp chất của ví dụ 22b, hoặc chất mang (13,3% DMSO, 13,3% PEG400, 13,3% Tween20, và 60% nước cất) được định liều thông qua ống thông tá tràng, và LPP được đo ba lần tại mỗi một thời điểm sau: 5, 15, 30, 45, và 60 phút sau khi dùng liều. Trị số delta LPP được tính toán dựa vào sự khác nhau so với tiền LPP.

Sự gia tăng về LPP. Như được thể hiện ở hình vẽ trên FIG. 5 và FIG. 6, hợp chất của ví dụ 20 và hợp chất của ví dụ 22b làm gia tăng LPP ở mẫu chuột bị dò tiểu dưới áp lực ổ bụng.

Ví dụ thử nghiệm 7: Chuẩn bị và thử nghiệm về điểm ghi Basso, Beattie, và Bresnahan (BBB) sau tổn thương tủy sống (SCI)

Chuẩn bị mẫu chuột sau tổn thương tủy sống: Mẫu chuột được chuẩn bị dựa vào phương pháp của tác giả Scheff et. al. (J Neurotrauma. 2003 Feb;20(2):179-93.) phương pháp này sử dụng thiết bị va đập Infinite Horizon (IH-0400; Precision Systems and Instrumentation). Chuột cái SD (10 tuần tuổi) được gây mê bằng hỗn hợp của 0,3 mg/kg medetomidine, 4 mg/kg midazolam, và 5 mg/kg butorphanol (dưới da). Vùng lưng của chuột được phẫu tích và các đốt sống ngực từ T8 đến T12 được bộc lộ. Sau đó, phẫu thuật mở đốt sống được tiến hành trên T9 và T10. Ở giai đoạn IH-0400, cột sống bộc lộ của chuột được làm ổn định bằng cách kẹp bằng hai kẹp được gắn với các khớp nối của IH-0400. Mỗi một khớp nối và kẹp được khóa chặt. Sự tổn thương của T9 và T10 được gây ra bằng cần va đập 210 kdyn. Sau khi đóng đốt sống, chuột được nhốt mỗi lồng một con trong điều kiện chăm sóc hậu phẫu bao gồm dung dịch tiêm 5 mL nước muối dưới da và 50 mg/kg Cefamezin dưới da hai lần mỗi ngày trong một tuần sau khi gây tổn

thương tủy sống, và bao gồm ép bàng quang chuột bằng tay hai lần một ngày sử dụng thao tác Crede cho tới khi chức năng của bàng quang phục hồi. Tại ba mốc thời gian (ngày 6-7, ngày 13-14, và ngày 20-21 sau khi làm tổn thương cột sống), việc dùng liều chất thử nghiệm (hợp chất của ví dụ 52 hoặc chất mang) và ghi điểm BBB được tiến hành như được thể hiện ở hình vẽ trên FIG.7. Tác dụng của hợp chất của ví dụ 52 hoặc chất mang được phân tích sử dụng kiểm định t không ghép cặp (trị số xác suất nhỏ hơn 0,05 được xem là sự khác nhau có ý nghĩa). Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng trung bình $\pm$ SEM.

Sự gia tăng điểm ghi BBB. Như được thể hiện ở hình vẽ trên FIG.8, hợp chất của ví dụ 52 làm gia tăng điểm ghi BBB ở mẫu chuột sau tổn thương tủy sống.

Ví dụ thử nghiệm 8: Điều chế và thử nghiệm về mối quan hệ lực-canxi trong sinh thiết cơ ở bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD).

Các mẫu sinh thiết cơ hoành và cơ lưng to thu được từ các đối chứng và bệnh nhân COPD là người đã trải qua phẫu thuật mở lồng ngực để loại bỏ khối u phổi tiên phát. Tất cả các bệnh nhân COPD được phân loại là có bệnh vừa phải hoặc nặng theo hệ phân loại GOLD. Một phần sinh thiết tươi được để trong 24 giờ ở nhiệt độ -20°C trong 4 mL dung dịch glyxerol phục hồi (5,89 mM Na_2ATP , 6,48 mM MgCl_2 , 40,76 mM Kprop, 100 mM BES, 6,97 mM EGTA, 14,50 mM CrP) chứa nồng độ các chất ức chế proteaza cao (1,0 mM DTT, 0,24 mM PMSF, 0,4 mM leupeptin, 0,1 mM E64). Sau đó, các đoạn sợi đơn xấp xỉ 1-1,5 mm được phân lập trong dung dịch làm chùng ở nhiệt độ 5°C . Ở cả hai đầu, hai ghim bằng nhôm được gắn vào. Các sợi cơ được ủ trong 10 phút trong dung dịch dung dịch phủ lạnh (5°C) (các dung dịch làm chùng với 1% Triton X-100, 1,0 mM DTT, 0,24 mM PMSF, 0,04 mM leupeptin, 0,01 mM E64) để thấm qua màng màng huyết tương cho phép kích hoạt các siêu sợi cơ bằng canxi ngoại sinh. Sau đó, các sợi cơ được lắp nằm ngang lên hai móc thép không gỉ trong ngăn được nạp đầy dung dịch làm chùng (200 μL) với lá kính đáy thủy tinh lót đáy ở bàn soi kính hiển vi đảo ngược (Zeiss, The Netherlands). Một móc được gắn với bộ cảm biến lực (model 403A Aurora Scientific Inc, Ontario, Canada) với tần số cộng hưởng 10 kHz, trong khi đầu còn lại được gắn với mô tơ trợ lực (model 315C, Aurora Scientific Inc.; Aurora, Ontario, Canada) với thời gian bước là 250 μ giây. Kích thước sợi được đo bằng thiết bị

ca-mê-ra ghép với ống kính. Độ dài sợi được xác định với độ phóng đại 100x, độ sâu và độ rộng được xác định ở phần rộng nhất của ô với độ phóng đại 400x (phần tiết diện hình elip của sợi cơ được giả định). Các sợi được kéo căng tới độ dài tối ưu bằng cách thiết đặt độ dài đơn vị tơ cơ tại 2,5 μm bằng phần mềm chuyên dụng Aurora. Để bảo đảm sự gắn ổn định của sợi trong các ghim bằng phương thức cơ học, sợi cơ được kích hoạt tối đa ngắn trước khi thử nghiệm, và khi cần thiết, được kéo căng lại tới độ dài đơn vị tơ cơ là 2,5 μm . Các sợi cơ đơn được chuyển từ dung dịch kích hoạt làm chùng sang dung dịch tiền kích hoạt, kích hoạt cận tối đa và tối đa (5,97 mM Na₂ATP, 7,0 mM CaEGTA, 6,28 mM MgCl, 40,64 mM Kprop, 100 mM BES và 14,50 mM CrP với pCa nằm trong khoảng từ 4,5 đến 9) bằng thiết bị kiểm soát bề tự động. Trong thử nghiệm, dữ liệu được tập hợp tự động bằng bảng thu dữ liệu (tốc độ lấy mẫu 10000 Hz). Tất cả các phép đo được tiến hành ở nhiệt độ 20°C. Các sợi được kích hoạt bằng các dung dịch chứa các nồng độ canxi gia tăng dần cùng với chất mang (1% DMSO) hoặc 5 μM hợp chất của ví dụ 20 và lực sinh ra được ghi lại. Ít nhất 5 sợi co rút nhanh trên mỗi đối tượng được phân tích. Dữ liệu về lực-pCa thu được được khớp vào phương trình Hill, tạo ra pCa₅₀. 5 μM hợp chất của ví dụ 20 làm gia tăng độ nhạy của lực đối với canxi trong cả hai nhóm cơ hoành đối chứng và cơ hoành ở bệnh nhân COPD (đối chứng: $5,74 \pm 0,02$ so với $6,11 \pm 0,03$; COPD: $5,76 \pm 0,02$ so với $6,11 \pm 0,02$, trung bình $\pm$ SEM, n=6/ nhóm, p < 0,0001). 5 μM hợp chất của ví dụ 20 làm gia tăng độ nhạy của lực đối với canxi trong cả hai nhóm đối chứng và cơ lưng to ở bệnh nhân COPD (đối chứng: $5,76 \pm 0,02$ so với $6,11 \pm 0,03$; COPD: $5,78 \pm 0,02$ so với $6,13 \pm 0,02$, trung bình $\pm$ SEM, n=6/ nhóm, p < 0,0001). Dữ liệu về lực-pCa được tóm tắt trên FIG.9 và FIG.10. Mức ý nghĩa được xác định là *p < 0,05 so với điều trị bằng thể mang.

Các hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I'), hoặc muối của nó điều biến độ co của đơn vị tơ cơ xương, và do đó, được kỳ vọng để sử dụng làm tác nhân để phòng ngừa hoặc điều trị 1) các rối loạn thần kinh cơ, 2) các rối loạn của cơ chủ động, 3) các rối loạn CNS trong đó, sự yếu cơ, chứng teo, và chứng mỏi mệt là các triệu chứng nổi trội, 4) các triệu chứng ở cơ xuất phát từ các rối loạn hệ thống, và 5) các rối loạn chức năng của cơ sàn chậu và cơ thắt vòng niệu đạo/hậu môn.

Trong một phương án của sáng chế, hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây kỳ vọng được sử dụng để điều trị các bệnh thần kinh cơ, tức là, các bệnh

mà ảnh hưởng đến phần bất kỳ của đơn vị thần kinh-cơ. Các bệnh thần kinh cơ bao gồm, ví dụ: 1) các bệnh của đơn vị vận động, bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi xơ cứng cột bên teo cơ (ALS) bao gồm các biến thể xơ cứng cột bên hành não và nguyên phát (PLS); bệnh teo cơ tủy sống (SMA) các typ 1-4; hội chứng Kennedy; hội chứng sau bại liệt; các bệnh lý thần kinh vận động bao gồm, ví dụ, bệnh đa dây thần kinh do mắc bệnh trầm trọng; bệnh dây thần kinh vận động đa ổ với sự chẹn dẫn truyền; bệnh Charcot-Marie-Tooth và các bệnh thần kinh vận động và cảm giác di truyền khác; và hội chứng Guillain-Barre, 2) các rối loạn của điểm nối thần kinh cơ, bao gồm bệnh nhược cơ, hội chứng nhược cơ Lambert-Eaton, và chẹn thần kinh cơ kéo dài do thuốc hoặc độc tính; và 3) bệnh thần kinh ngoại biên, như bệnh viêm đa rễ dây thần kinh mất myelin cấp tính, bệnh thần kinh tiểu đường, bệnh viêm đa rễ dây thần kinh mất myelin mãn tính, tổn thương thần kinh ngoại biên do chấn thương, bệnh lý thần kinh trong bệnh phong, bệnh lý thần kinh do viêm mạch, viêm da cơ/viêm đa cơ, và bệnh lý thần kinh trong chứng mất điều hòa Friedreich.

Trong phương án khác của sáng chế, hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây kỳ vọng được sử dụng để điều trị các rối loạn của cơ chủ động. Các rối loạn của cơ chủ động bao gồm 1) loạn dưỡng cơ (bao gồm, ví dụ, Duchenne, Becker, Limb-Girdle, teo mặt - vai - cánh tay, Emery-Dreyfus, loạn dưỡng cơ mắt - hầu, và loạn dưỡng cơ bẩm sinh); và 2) bệnh về cơ, như bệnh về sợi cơ, bệnh ở lõi trung tâm, bệnh cơ bẩm sinh, bệnh cơ ti lập thể, bệnh cơ cấp tính; bệnh cơ viêm (như viêm da cơ/viêm đa cơ và viêm cơ thể vùi), bệnh cơ nội tiết (như các bệnh kết hợp với cường năng hoặc giảm năng tuyến giáp), hội chứng Cushing hoặc Addison hoặc bệnh và các rối loạn tuyến yên, bệnh cơ do chuyển hóa (như bệnh dự trữ glycogen, ví dụ, bệnh McArdle, bệnh Pompe, v.v.), bệnh cơ do thuốc (bệnh cơ do các thuốc statin, thuốc kháng virus và steroid), bệnh phổi hạn chế, bệnh sarcoit, hội chứng Schwartz-Jampel, chứng teo cơ khu trú và bệnh cơ đoạn xa.

Trong một phương án cụ thể, hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây kỳ vọng được sử dụng để điều trị xơ cứng cột bên teo cơ (ALS). ALS là bệnh mà thường xuất hiện muộn trong cuộc đời (tuổi 50+) và có quá trình tiến triển nhanh chóng từ yếu chi lúc khởi đầu đến liệt và tử vong. Tuổi thọ trung bình phổ biến sau khi chẩn đoán là 3 đến 5 năm. Nguyên nhân tử vong của hầu hết bệnh nhân ALS còn chưa biết

(được gọi là dạng tự phát) trong khi tỉ lệ nhỏ bệnh nhân có dạng di truyền (gia đình). Tình trạng gây ra sự chết dần tế bào thần kinh vận động thông qua các nguyên nhân còn chưa rõ ràng. Các đơn vị vận động sống sót cố gắng bù cho các đơn vị đã chết bằng việc phân bố nhiều thần kinh tới nhiều sợi hơn (gọi là nảy chồi) nhưng quá trình này có thể chỉ sửa chữa một phần chức năng cơ, vì các cơ sau đó dễ gặp phải vấn đề về điều phối và mỏi cơ hơn. Sau cùng, các tế bào thần kinh vận động sẽ chết, dẫn đến liệt hoàn toàn cơ bị bệnh. Bệnh thông thường dẫn đến tử vong thông qua sự mất phân bố thần kinh sau cùng tới cơ hoành, dẫn đến suy hô hấp. Các lựa chọn điều trị hiện nay đối với ALS còn hạn chế.

Trong phương án cụ thể khác, hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây kỳ vọng được sử dụng để điều trị bệnh teo cơ tủy sống (SMA). SMA là rối loạn gen xuất hiện thông qua sự đột biến của protein, tế bào thần kinh vận động sống sót 1 (SMN1) mà thể hiện là cần thiết cho sự sống còn và sự khỏe mạnh của các tế bào thần kinh vận động. Bệnh thường gặp nhất ở trẻ em vì phần lớn bệnh nhân chỉ sống sót tới 11 đến 12 tuổi. Hiện tại không có điều trị hiệu quả đối với SMA.

Trong phương án cụ thể khác, hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây kỳ vọng được sử dụng để điều trị bệnh nhược cơ. Bệnh nhược cơ là một bệnh lý thần kinh cơ tự miễn mãn tính, trong đó cơ thể sản xuất ra các kháng thể mà chúng phong tỏa, làm thay đổi hoặc phá hủy các protein liên quan đến quá trình truyền tín hiệu tại điểm nối thần kinh cơ, do đó khiến cho sự co cơ không xuất hiện. Các protein này bao gồm thụ thể axetylcholin nicotinic (AChR) hoặc ít gặp hơn, tyrosine kinaza đặc hiệu cơ (MuSK) liên quan đến sự tạo cụm AChR (ví dụ, xem trong Drachman, N. Eng. J. of Med., 330:1797-1810, 1994). Bệnh được đặc trưng bởi các mức độ yếu cơ xương khác nhau (chủ động) của cơ thể. Tiêu chuẩn xác nhận bệnh nhược cơ đó là sự yếu cơ gia tăng trong các thời gian hoạt động và cải thiện sau các thời gian nghỉ ngơi. Mặc dù bệnh nhược cơ có thể tác động bất kỳ cơ chủ động nào, nhưng một số cơ nhất định, như các cơ điều khiển sự vận động mắt và mí mắt, sự biểu hiện nét mặt, nhai, nói và nuốt thường gặp trong rối loạn, nhưng không phải là luôn luôn. Các cơ điều khiển các động tác hô hấp và cổ và chi cũng có thể bị ảnh hưởng. Trong hầu hết mọi trường hợp, triệu chứng có thể nhận thấy đầu tiên đó là yếu cơ mắt. Trong những trường hợp khác, khó nuốt và nói lắp có thể là những dấu hiệu đầu tiên. Mức độ yếu cơ liên quan trong bệnh nhược

cơ khác nhau nhiều giữa các bệnh nhân, nằm trong khoảng từ dạng khu trú, chỉ giới hạn ở các cơ mắt (nhược cơ ổ mắt), cho tới dạng nặng hoặc toàn thân trong đó, nhiều cơ - đôi khi bao gồm cả cơ điều khiển hô hấp - đều bị ảnh hưởng. Các triệu chứng, khác nhau về kiểu và mức độ nặng, có thể bao gồm sụp một hoặc cả hai mi mắt (sa mi mắt), nhìn mờ hoặc nhìn đôi (chứng song thị) do yếu các cơ điều khiển về sự vận động mắt, dáng đi không thẳng bằng hoặc dáng đi lạch bạch, yếu cánh tay, bàn tay, ngón tay, cẳng chân và cổ, sự thay đổi về biểu hiện nét mặt, khó nuốt và thở ngắn, và diễn đạt khó khăn (loạn cận ngôn). Yếu toàn thân phát triển ở xấp xỉ 85% số bệnh nhân.

Theo các phương án khác, hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây kỳ vọng được sử dụng để điều trị chứng thiếu cơ, ví dụ, chứng thiếu cơ kết hợp với già hóa hoặc bệnh (ví dụ, nhiễm trùng HIV). Chứng thiếu cơ được đặc trưng bởi sự mất khối lượng, chất lượng và cường độ của cơ xương. Trên lâm sàng, sự suy giảm về khối lượng mô cơ xương (chứng teo cơ) tham gia vào chứng suy nhược ở người già. Ở nam giới, khối cơ giảm tới 1/3 trong khoảng tuổi từ 50 đến 80. Ở người già, thời gian nằm viện kéo dài có thể dẫn đến chứng teo do không sử dụng dẫn đến mất khả năng tiềm tàng khả năng sống độc lập và dẫn đến dòng thác suy giảm thể chất. Ngoài ra, quá trình già hóa về cơ thể ảnh hưởng sâu sắc đến các thành phần trong cơ thể, bao gồm cả sự suy giảm nhiều về khối nạc trong cơ thể và gia tăng chứng béo phì trung tâm. Những sự thay đổi về chứng béo phì toàn thân và sự phân bố mỡ là các yếu tố quan trọng trong nhiều bệnh liên quan đến tuổi tác phổ biến như cao huyết áp, không dung nạp glucoza và bệnh đái đường, rối loạn lipid huyết, và bệnh tim mạch xơ vữa. Ngoài ra, có thể sự suy giảm khối cơ do tuổi tác, và sau đó, suy giảm về cường độ và độ bền của khối cơ, có thể là yếu tố quyết định then chốt đối với sự mất chức năng, sự phụ thuộc và sự tàn tật. Sự yếu cơ cũng là yếu tố chính dẫn đến sự già hóa ập đến và cuối cùng là bệnh tật và tử vong.

Hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây kỳ vọng được sử dụng để điều trị chứng suy mòn. Suy mòn là tình trạng thường kết hợp với ung thư hoặc các bệnh hoặc tình trạng trầm trọng khác, (ví dụ, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), suy tim, bệnh thận mãn tính, và thâm tách thận), được đặc trưng bằng sự mất trọng lượng dần dần, chứng teo cơ và mỏi cơ, do mất mô mỡ và cơ xương.

Hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây kỳ vọng được sử dụng

để điều trị loạn dưỡng cơ. Loạn dưỡng cơ có thể được đặc trưng bởi sự yếu cơ, phá hủy cơ tiến triển dần dần và sự tái tạo các sợi cơ và sau cùng là sự thay thế các sợi cơ bằng mô liên kết xơ và mô liên kết béo.

Hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây kỳ vọng được sử dụng để điều trị yếu cơ sau phẫu thuật, đó là sự suy giảm về sức mạnh của một hoặc nhiều cơ sau phẫu thuật. Sự yếu cơ có thể là toàn thân (tức là, yếu toàn bộ cơ thể) hoặc khu trú ở một vùng riêng biệt, một phía của cơ thể, một bên chi hoặc cơ.

Hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây kỳ vọng được sử dụng để điều trị sự yếu cơ sau chấn thương, đó là sự suy giảm về sức mạnh của một hoặc nhiều cơ sau giai đoạn chấn thương (ví dụ, chấn thương cơ thể). Sự yếu cơ có thể là toàn thân (tức là, yếu cơ toàn bộ cơ thể) hoặc khu trú ở một vùng riêng biệt, một phía của cơ thể, một bên chi hoặc cơ.

Hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây kỳ vọng được sử dụng để điều trị sự yếu cơ và chứng mỗi một gây ra bởi bệnh mạch máu ngoại vi (PVD) hoặc bệnh động mạch ngoại vi (PAD). Bệnh mạch máu ngoại vi là bệnh hoặc rối loạn về hệ thống tuần hoàn bên ngoài não và tim. Bệnh động mạch ngoại vi (PAD), còn được gọi là bệnh lý tắc nghẽn động mạch ngoại vi (PAOD), là một dạng của PVD trong đó, có sự tắc nghẽn một phần hoặc toàn bộ động mạch, thường là động mạch dẫn tới cẳng chân hoặc cánh tay. PVD và/hoặc PAD có thể xuất phát từ, ví dụ, vữa xơ động mạch, các quá trình viêm dẫn tới sự hình thành hẹp, nghẽn mạch/ huyết khối, hoặc sự tổn thương mạch máu do bệnh (ví dụ, bệnh đái đường), nhiễm trùng hoặc tổn thương. PVD và/hoặc PAD có thể gây ra thiếu máu cục bộ cấp hoặc mãn tính, điển hình là ở cẳng chân. Các triệu chứng của PVD và/hoặc PAD bao gồm đau, yếu cơ, tê bì hoặc chuột rút ở các cơ do lưu lượng dòng máu giảm (đi cách hồi), đau cơ, đau âm ỉ, chuột rút, tê bì hoặc chứng mỗi một xuất hiện trong khi luyện tập và giảm khi nghỉ ngơi ngắn (đi cách hồi ngắn quãng), đau khi nghỉ (đau lúc nghỉ) và sự mất mô sinh học (hoại thư). Các triệu chứng của PVD và/hoặc PAD thường xuất hiện ở các cơ bắp chân, nhưng các triệu chứng có thể cũng được quan sát thấy ở các cơ khác như cơ đùi hoặc háng. Các yếu tố nguy cơ về PVD và/hoặc PAD bao gồm tuổi tác, bệnh béo phì, lối sống tĩnh tại, hút thuốc, bệnh đái đường, huyết áp cao, và cholesterol cao (tức là, LDL cao, và/hoặc triglycerit cao và/hoặc HDL

thấp). Người có bệnh tim mạch vành hoặc tiền sử cơn đau tim hoặc đột quỵ thường có tần suất cao bị PVD và/hoặc PAD. Các chất hoạt hóa phức troponin xương nhanh đã được chứng minh làm giảm chứng mỏi cơ và/hoặc gia tăng tổng thời gian tới mỏi mệt trong các mẫu đối tượng bị suy mạch máu in vitro và tại chỗ (ví dụ, xem trong tài liệu của tác giả Russell et al., “The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Increases Skeletal Muscle Force and Reduces Muscle Fatigue in vitro and in situ”, 5th Cachexia Conference, Barcelona, Spain, December 2009; Hinken et al., “The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Reduces Muscle Fatigue in an in situ Model of Vascular Insufficiency”, Society for Vascular Medicine’s 2010 Annual Meeting: 21st Annual Scientific Sessions, Cleveland, OH, April 2010).

Hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây kỳ vọng được sử dụng để điều trị các triệu chứng của suy nhược, ví dụ, suy nhược kết hợp với lão hóa mà đã được chứng minh tác động đến sự hao tổn đơn vị vận động và sức mạnh của cơ (McComas, Journal of Electromyography and Kinesiology Vol. 8, 391-402, 1998). Suy nhược được đặc trưng bởi một hoặc nhiều triệu chứng trong số mất trọng lượng không chủ ý, sự yếu cơ, tốc độ đi chậm, kiệt sức và hoạt động thể chất giảm.

Hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây kỳ vọng được sử dụng để điều trị sự yếu cơ và/hoặc chứng mỏi mệt do hội chứng gày còm, đây là một tình trạng được đặc trưng bởi sự mất trọng lượng không chủ ý kết hợp với sốt và tiêu chảy mãn tính. Trong một số tình huống, bệnh nhân bị hội chứng gày còm mất 10% trọng lượng cơ thể cơ bản trong vòng một tháng.

Hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây kỳ vọng được sử dụng để điều trị các bệnh và tình trạng về cơ gây ra bởi những sự bất thường về cấu trúc và/hoặc chức năng của mô cơ xương, bao gồm loạn dưỡng cơ, loạn dưỡng cơ bẩm sinh, bệnh cơ bẩm sinh, bệnh cơ ở vùng xa, các bệnh cơ khác (ví dụ, sợi tơ cơ, thể vùi), các hội chứng trương lực cơ, bệnh về kênh ion trong cơ, tăng thân nhiệt ác tính, bệnh cơ do chuyển hóa, hội chứng nhược cơ bẩm sinh, chứng thiếu cơ, chứng teo cơ và suy mòn.

Hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây cũng kỳ vọng được sử dụng để điều trị các bệnh và tình trạng gây ra bởi rối loạn chức năng cơ xuất phát từ rối loạn hoặc dẫn truyền ở tế bào thần kinh, bao gồm xơ cứng cột bên teo cơ, teo cơ tủy

sống, mất điều hòa di truyền, các bệnh thần kinh vận động và cảm giác di truyền, liệt hai chi dưới di truyền, đột quy, đa xơ cứng, tổn thương não thiếu đáp ứng vận động, tổn thương tủy sống, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson thiếu đáp ứng vận động, bệnh nhược cơ, và hội chứng Lambert-Eaton.

Hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây cũng kỳ vọng được sử dụng để điều trị các bệnh và tình trạng gây ra bởi CNS, tủy sống hoặc rối loạn chức năng cơ xuất phát từ rối loạn điều hòa nội tiết và/hoặc chuyển hóa, bao gồm đi cách hồi thứ phát sau bệnh động mạch ngoại vi, giảm năng tuyến giáp, tăng năng hoặc giảm năng tuyến cận giáp trạng, bệnh đái đường, rối loạn chức năng thượng thận, rối loạn chức năng tuyến yên, và mất cân bằng axit/bazơ.

Hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây cũng kỳ vọng được sử dụng để điều trị các bệnh và tình trạng gây ra bởi các rối loạn chức năng của các cơ vùng sàn chậu và cơ thắt vòng niệu đạo/hậu môn bao gồm tiểu tiện không kiểm soát như tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (SUI) và tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (MUI), và chứng són phân (Bharucha et. al., Am. J. Gastroenterol., Vol,110, 127-36 (2015)).

Hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây cũng kỳ vọng được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thiết bị kích thích cơ bằng điện (EMS) để điều trị tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực, tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp, và chứng són phân. Các ví dụ về thiết bị EMS bao gồm InterStim II® (thiết bị kích thích dây thần kinh cùng; Medtronic; dây thần kinh cùng kiểm soát cơ thắt vòng niệu đạo, cơ thắt vòng hậu môn, và cơ vùng sàn chậu) và Uromaster® (kích thích giao thoa tần số thấp đối với cơ thắt vòng niệu đạo, cơ thắt vòng hậu môn, và cơ sàn chậu; Nihon Medix Co.). Tác dụng kết hợp của các hợp chất theo sáng chế và EMS lên cơ thắt vòng niệu đạo, cơ thắt vòng hậu môn, và cơ sàn chậu giảm theo các kết quả của ví dụ 2 trong tài liệu WO2016/039367 hoặc ví dụ thử nghiệm 5 trong bản mô tả này (chuẩn bị và thử nghiệm về áp lực hậu môn gây ra bởi kích thích điện dây thần kinh thẹn).

Hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây cũng kỳ vọng được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thiết bị kích thích cơ bằng điện (EMS) để điều trị rối loạn chức năng cơ sau đột quy, rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (SCI), và

những thiếu hụt liên quan đến phục hồi. Các ví dụ về thiết bị EMS bao gồm NESS L300[®] (thiết bị kích thích cơ ở chi; Bioness Inc.), NESS L300[®]Plus (thiết bị kích thích cơ ở chi; Bioness Inc.), NESS H200[®] (thiết bị kích thích cơ ở chi; Bioness Inc.), IVES[®] (thiết bị kích thích cơ ở chi; OG Wellness Technologies Co., Ltd), WalkAide[®] (thiết bị kích thích cơ ở chi; Innovative Neurotronics, Inc.), và NM-F1, (thiết bị kích thích cơ ở chi; ITO PHYSIOTHERAPY&REHABILITATION). Tác dụng kết hợp của các hợp chất theo sáng chế và EMS lên cơ ở chi giảm theo kết quả của ví dụ thử nghiệm 2 trong bản mô tả này (chuẩn bị và thử nghiệm về cơ gập lòng bàn chân đẳng trường lực cơ của chuột) hoặc từ các phát hiện của nghiên cứu được mô tả trong tài liệu Muscle Nerve. 2014 Dec;50(6):925-31.

Hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây cũng kỳ vọng được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thiết bị kích thích cơ bằng điện (EMS) để điều trị các rối loạn chức năng cơ hoành trong xơ cứng cột bên teo cơ (ALS) và sau tổn thương tủy sống (SCI). Các ví dụ về thiết bị EMS bao gồm hệ tạo nhịp cơ hoành NeuRx (DPS)[®] (thiết bị kích thích cơ hoành; SYNAPSE Biomedical Inc.). Tác dụng kết hợp của các hợp chất theo sáng chế và EMS lên cơ hoành giảm theo các phát hiện của nghiên cứu được mô tả trong PLoS One. 2014; 9(5): e96921.

Hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây có thể được dùng riêng biệt hoặc kết hợp với các liệu pháp điều trị khác và/hoặc các tác nhân trị liệu khác hữu dụng trong điều trị các rối loạn nêu trên.

Dược phẩm chứa một hoặc hai hoặc nhiều loại hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') làm thành phần hoạt tính có thể được điều chế sử dụng tá dược mà thường được sử dụng trong lĩnh vực, tức là, tá dược dùng cho dược phẩm, chất mang dùng cho dược phẩm, và tương tự, theo phương pháp được sử dụng thông thường.

Dược phẩm được nêu ở đây có thể chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') hoặc theo phương án bất kỳ, bao gồm, không giới hạn, phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-1 đến 8-4 và phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (57). Dược phẩm có thể chứa chất đồng phân đối ảnh đơn của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') được chứa trong đó, hoặc đồng phân không đối quang đơn của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức

(I) hoặc công thức (I') được chứa trong đó, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') được chứa trong đó theo tỷ lệ bất kỳ.

Việc dùng có thể được hoàn tất theo đường dùng uống thông qua viên nén, viên tròn, viên nang, hạt, bột, dung dịch, và tương tự, hoặc đường dùng ngoài tiêu hóa thông qua dung dịch tiêm, như dung dịch tiêm trong khớp, trong tĩnh mạch và trong cơ, dạng thuốc đặt, chế phẩm lỏng thấm qua da, mỡ bôi, tấm dán thấm qua da, chế phẩm lỏng thấm qua niêm mạc, tấm dán thấm qua niêm mạc, dạng xông hít, và tương tự.

Đối với chế phẩm rắn để dùng theo đường uống, viên nén, bột, hạt, và tương tự được sử dụng. Trong chế phẩm rắn như vậy, một loại hoặc hai hoặc nhiều loại thành phần hoạt tính được kết hợp với ít nhất một tá dược không hoạt tính. Theo phương pháp thông thường, chế phẩm có thể chứa các chất phụ gia không hoạt tính như chất bôi trơn, chất phân hủy, chất ổn định, hoặc chất trợ giúp hòa tan. Nếu cần thiết, viên nén hoặc viên tròn có thể được bọc bằng đường hoặc bằng màng từ chất bao dạ dày hoặc bao ruột.

Chế phẩm lỏng để dùng theo đường uống bao gồm nhũ tương, dung dịch, huyền phù, xi-rô, cồn ngọt được dùng hoặc tương tự, và cũng bao gồm các chất pha loãng trợ được sử dụng thông thường, ví dụ, nước tinh khiết hoặc etanol. Chế phẩm lỏng cũng có thể bao gồm các chất phụ gia như chất trợ giúp hòa tan, chất tạo ẩm, và chất tạo huyền phù, chất tạo ngọt, chất tạo hương, chất thơm, và chất khử trùng, ngoài chất pha loãng trợ.

Dung dịch tiêm để dùng theo đường ngoài tiêu hóa bao gồm các chế phẩm dung dịch vô khuẩn dạng nước hoặc không ở dạng nước, huyền phù, hoặc nhũ tương. Dung môi nước bao gồm, ví dụ, nước cất tiêm và nước muối. Ví dụ về dung môi không ở dạng nước bao gồm các rượu như etanol. Chế phẩm như vậy có thể bao gồm thêm chất tạo độ trương, chất khử trùng, chất tạo ẩm, chất nhũ tương hóa, chất phân tán, chất ổn định hoặc chất trợ giúp hòa tan. Các chế phẩm này được vô trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua bộ lọc giữ vi khuẩn, kết hợp chất diệt khuẩn hoặc chiếu xạ. Ngoài ra, các chế phẩm này cũng có thể được sử dụng bằng cách điều chế chế phẩm rắn vô trùng và hòa tan hoặc tạo huyền phù chế phẩm trong nước cất tiêm vô trùng hoặc dung môi tiêm vô trùng trước khi sử dụng.

Ví dụ về chất để sử dụng bên ngoài bao gồm mỡ bôi, cao dán cứng, kem bôi, keo đông, dạng đắp, phun, và thuốc xức. Tác nhân còn chứa thêm các nền mỡ, thuốc xức được sử dụng thông thường, chế phẩm lỏng dạng nước hoặc không ở dạng nước, huyền phù, nhũ tương, hoặc tương tự.

Đối với các tác nhân thẩm qua niêm mạc như tác nhân xông hít và tác nhân dùng qua đường mũi, các tác nhân ở dạng trạng thái rắn, lỏng hoặc bán rắn được sử dụng, và có thể được điều chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực liên quan. Ví dụ, tá dược đã biết, và cả chất điều chỉnh độ pH, chất khử trùng, chất hoạt diện, chất bôi trơn, chất ổn định, chất làm đặc hoặc tương tự có thể được bổ sung vào đó một cách thích hợp. Để dùng, thiết bị xông ít hoặc phun thổi thích hợp có thể được sử dụng. Ví dụ, hợp chất có thể được dùng riêng biệt hoặc ở dạng bột của hỗn hợp phối chế hoặc ở dạng dung dịch hoặc huyền phù kết hợp với chất mang được dùng, sử dụng thiết bị hoặc thiết bị phun đã biết như thiết bị xông định lượng. Thiết bị xông bột khô hoặc tương tự có thể sử dụng một lần hoặc nhiều lần và viên nang chứa bột khô hoặc bột có thể được sử dụng. Theo cách khác, thiết bị này có thể ở dạng phun sol khí tạo áp mà sử dụng chất đẩy thích hợp, ví dụ, các khí thích hợp như clofloalkan, và cacbon dioxit, hoặc các dạng khác.

Thông thường, trong trường hợp dùng theo đường uống, liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến 100 mg/kg, tốt hơn từ 0,1 mg/kg đến 30 mg/kg, và tốt hơn nữa từ 0,1 mg/kg đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể, được dùng theo một phần hoặc chia thành từ 2 đến 4 phần. Trong trường hợp dùng theo đường tĩnh mạch, liều lượng hàng ngày được dùng thích hợp nằm trong khoảng từ 0,0001 mg/kg đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể, một lần một ngày hoặc hai hoặc nhiều lần một ngày. Ngoài ra, tác nhân thẩm qua niêm mạc được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể, một lần hoặc nhiều lần một ngày. Liều lượng được quyết định một cách thích hợp đáp ứng theo từng cá thể bằng cách xem xét các triệu chứng, tuổi và giới tính, và yêu tố tương tự.

Mặc dù có những sự khác nhau tùy thuộc vào đường dùng, dạng liều bào chế, vị trí dùng, và kiểu tá dược hoặc chất phụ gia, dược phẩm theo sáng chế chứa từ 0,01% theo trọng lượng đến 100% theo trọng lượng, làm một phương án, từ 0,01% theo trọng lượng đến 50% theo trọng lượng, của một hoặc nhiều trong số các hợp chất có công thức

(I) hoặc công thức (I'), hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

Hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') có thể được sử dụng kết hợp với các tác nhân khác để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh mà hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') được xem là thể hiện tác dụng trên đối với các bệnh này. Các chế phẩm kết hợp như vậy có thể được dùng đồng thời hoặc riêng biệt và liên tục hoặc theo khoảng giãn cách thời gian mong muốn. Các chế phẩm để dùng đồng thời có thể là hỗn hợp hoặc có thể được điều chế riêng biệt.

Các dấu hiệu khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng trong tiến trình mô tả các phương án ví dụ sau, các phương án này được đưa ra để minh họa cho sáng chế và không nhằm để giới hạn sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, quy trình sản xuất đối với hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') sẽ được mô tả chi tiết hơn với việc tham khảo phần ví dụ. Ngoài ra, sáng chế không bị hạn chế bởi các hợp chất mô tả trong các ví dụ dưới đây. Ngoài ra, quy trình sản xuất đối với các hợp chất khởi đầu sẽ được mô tả trong các ví dụ điều chế. Ngoài ra, quy trình sản xuất đối với hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') không chỉ giới hạn ở các quy trình sản xuất trong các ví dụ cụ thể được đưa ra dưới đây, mà hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') có thể được điều chế bằng tổ hợp các quy trình sản xuất này hoặc phương pháp mà rõ ràng đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực.

Ngoài ra, trong bản mô tả, phần mềm danh pháp như ACD/Name (nhãn hiệu đã đăng ký, Advanced Chemistry Development, Inc.) có thể được sử dụng để gọi tên các hợp chất trong một số trường hợp.

Ngoài ra, những chữ viết tắt sau đây có thể được sử dụng trong các ví dụ, ví dụ điều chế, và các bảng dưới đây trong một số trường hợp. Ví dụ, "Str" nghĩa là công thức cấu trúc hóa học ("Me" là methyl, "Et" là ethyl, "Ac" là acetyl, "n-Bu" là n-butyl, "tBu" hoặc "t-Bu" là tert-butyl, "cHex" là cyclohexyl, "Ph" là phenyl, "Bz" là benzyl, "SEM" là [2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl, "TBDMS" là tert-butyldimethylsilyl, "TMS" là trimethylsilyl, "Boc" là tert-butoxy carbonyl, "EtOAc" là ethyl axetat, "DMAc" là N,N-dimethylacetamid, "tBuOH" là tert-butyl rượu, "IPE" là diisopropyl ete, "DMI" là 1,3-

dimethylimidazolidin-2-on, “DMF” là N,N-dimetylformamit, “THF” là tetrahydrofuran, “MeCN” là axetonitril, “NMP” là 1-metylpyrrolidin-2-on, “DCE” là 1,2-dicloetan, “TFA” là axit trifloaxetic, “WSC/HCl” là N-[3-(dimetylamino)propyl]-N'-etylcarbodiimit hydroclorua, “HOBT” là 1H-benzotriazol-1-ol, “TBAF” là tetrabutylamoni florua, “Pd₂(dba)₃” là tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi, “NaHMDS” là natri bis(trimetylsilyl)amit, “n-BuLi” là n-butyllithi, “KOtBu” là kali tert-butoxit, “EtOH” là etanol, “Et₂O” là dietyl ete, “DMSO” là dimetyl sulfoxit, “KOAc” là kali axetat, “MeI” là metyl iodua và “DIPEA” là N,N-diisopropyletylamin, “min” là phút, “sat.” là bão hòa, “aq.” là dạng nước, “Ar” là Argon, “HPLC” nghĩa là phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao, “DAT” nghĩa là dữ liệu sinh hóa, “NMR” nghĩa là cộng hưởng từ hạt nhân, “ESI+” nghĩa là các trị số m/z trong phương pháp phổ khối (phương pháp ion hóa phun điện ESI, biểu thị [M+H]⁺ trừ khi được xác định theo cách khác), “APCI/ESI+” nghĩa là APCI/ESI-MS (phương pháp ion hóa hóa học tại áp suất khí quyển APCI, biểu thị [M+H]⁺ trừ khi được xác định theo cách khác; trong đó, APCI/ESI nghĩa là phép đo đồng thời APCI và ESI), “APCI” nghĩa là các trị số m/z trong phương pháp phổ khối (phương pháp ion hóa hóa học tại áp suất khí quyển APCI, biểu thị [M+H]⁺ trừ khi được xác định theo cách khác), ¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) của các đỉnh trong ¹H-NMR trong CDCl₃, ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) của các đỉnh trong ¹H-NMR trong DMSO-d₆, ¹H NMR (CD₃OD) : δ (ppm) của các đỉnh trong ¹H-NMR trong CD₃OD, s: vạch đơn (phổ), d: vạch đôi (phổ), t: vạch ba (phổ), q: vạch bốn (phổ), br: đường rộng (phổ) (ví dụ: brs), m: đa vạch (phổ). SFC là phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn. Amino-silic oxit là silicagel được chức năng hóa amino, như Chromatorex NH(nhãn hiệu) và Hi-flash amino(nhãn hiệu).

Ký hiệu "*" trong công thức cấu trúc hóa học chỉ ra rằng, hợp chất tương ứng là chất đồng phân quang học đơn. Ký hiệu "#" chỉ ra rằng, hợp chất tương ứng là hỗn hợp của các chất đồng phân mà lần lượt có cấu hình (R) và (S), ở nguyên tử không đối xứng với cấu hình lập thể không được chỉ ra (chất triệt quang). Ký hiệu "\$" chỉ ra rằng, hợp chất tương ứng là hỗn hợp của 4 chất đồng phân lập thể. Ngoài ra, HCl trong công thức cấu trúc chỉ ra rằng, hợp chất là monohydroclorua; 2HCl chỉ ra rằng, hợp chất là dihydroclorua.

Ngoài ra, để thuận tiện, nồng độ mol/L được biểu thị là M. Ví dụ, dung dịch nước natri hydroxit 1 M nghĩa là dung dịch nước natri hydroxit 1 mol/L.

Theo điều kiện của phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng (SFC) trong các ví dụ 92a và 92b, CHIRALCEL® OZ-H là cột, CO₂:MeOH = tỷ lệ 80:20 làm pha động, được sử dụng. Theo điều kiện của phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng (SFC) trong các ví dụ 134a và 134b, ChromegaChiral CC4 là cột, CO₂:EtOH với 0,5% isopropylamin = tỷ lệ 85:15 làm pha động, được sử dụng.

Kết quả của nhiễu xạ bột tia X theo sáng chế được xác định bằng cách sử dụng RINT-TTRII trong điều kiện ống: Cu, dòng qua ống: 300 mA, điện thế qua ống: 50 kV, độ rộng lấy mẫu: 0,020°, tốc độ quét: 4°/phút, bước sóng: 1,54184 Å, và khoảng đo góc nhiễu xạ (2θ): 2,5° đến 40°.

Ví dụ điều chế 1 (1a và 1b)

Bổ sung H₃PO₄ (50,6g) vào chất rắn của P₂O₅ (50,0g) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung 2-(3-bromphenyl)axetamit (5,00g) và axeton (3,5mL) vào hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C, và sau đó khuấy ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung axeton (2,0mL) vào hỗn hợp ở nhiệt độ 140°C, và khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Và sau đó, hỗn hợp lại được bổ sung axeton (2,0mL) ở nhiệt độ 140°C, và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp được rót vào nước đá, và pha loãng bằng EtOAc, và các pha được tách riêng. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước muối, và làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (CHCl₃/MeOH). Rửa phần chất rắn thu được bằng 50% EtOAc/hexan để tạo ra 6-brom-1,1-dimetyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-on (2,01g) ở dạng rắn. Nước cái được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của 6-brom-1,1-dimetyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-on và 8-brom-1,1-dimetyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-on (996mg) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 2

Hỗn hợp của 6-brom-1,1-dimetyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-on (100mg), N-bromsuxinimit (72mg), axit 3-cloperbenzoic (7mg), và CCl₄ (3mL) được hồi lưu

trong 3 giờ. Và sau đó, làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan) để tạo ra 4,6-dibrom-1,1-dimetyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-on (75mg) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 3

Bổ sung WSC/HCl (551mg) và HOBt (389mg) trong môi trường Ar vào hỗn hợp của axit 2-(3-bromphenyl)butanoic (582mg) và MeCN (10mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung từng giọt dung dịch nước amoniac 28% (0,8mL) vào hỗn hợp trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 5 phút. Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 13 giờ. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm, pha loãng bằng H₂O và khuấy trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong thời gian 1 giờ. Phần kết tủa được tập hợp để tạo ra sản phẩm thô ở dạng rắn. Tinh chế chất rắn thu được bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/CHCl₃) để tạo ra 2-(3-bromphenyl)butanamit (427mg) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 4

Hỗn hợp của 1-(2,6-diclopyridin-3-yl)ethan-1-on (78,8g), CH₂Cl₂ (300mL), 2-metylpropan-2-sulfinamit (60,6g), và titan tetraetoxit (284,4g) được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Titan tetraetoxit (50,0g) được bổ sung thêm và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 50°C trong 4 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó, dung dịch nước NaHCO₃ được bổ sung từ từ. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua đệm Celite, và đệm Celite được rửa bằng CH₂Cl₂. Dịch lọc được cô, tạo huyền phù trong EtOAc, và sau đó, rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄, cô đặc, và sau đó, tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan) để tạo ra N-[1-(2,6-diclopyridin-3-yl)etyliden]-2-metylpropan-2-sulfinamit (63,9g) ở dạng dầu.

Ví dụ điều chế 5

Bổ sung từ từ alyl magie bromua (1 M trong Et₂O, 447mL) ở nhiệt độ -78°C vào hỗn hợp của N-[1-(2,6-diclopyridin-3-yl)etyliden]-2-metylpropan-2-sulfinamit (130,5g) và THF (300mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 2 giờ, tiếp theo bằng cách bổ sung từ từ dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (600mL). Làm ấm hỗn

hợp tới nhiệt độ trong phòng và lọc qua đệm Celite. Celite được rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (100mL) ba lần. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và sau đó, cô đặc để tạo ra N-[2-(2,6-diclopyridin-3-yl)pent-4-en-2-yl]-2-methylpropan-2-sulfinamit (134,8g) ở dạng dầu.

Ví dụ điều chế 6

Bổ sung NaHMDS (2 M trong THF, 30,6mL) ở nhiệt độ -78°C vào hỗn hợp của 5-clo-2,3-diflopyridin (9,0g), isobutyronitril (4,2g), và toluen (120mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng NH_4Cl (50mL) và làm ấm tới nhiệt độ trong phòng. Sau đó, pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc (300mL), rửa bằng nước (100mL), nước muối (100mL), làm khô trên Na_2SO_4 , cô đặc, và sau đó, tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan) để tạo ra 2-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-methylpropannitril (10,6g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 7

Hỗn hợp của 2-(2,6-diclopyridin-3-yl)-2-methylpropannitril (10,00g) và axit sulfuric (100mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước đá và hỗn hợp được bazơ hóa bằng dung dịch nước amoniac 28%. EtOAc và H_2O được bổ sung vào hỗn hợp, và các pha được tách riêng. Chiết lớp nước bằng EtOAc, và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 2-(2,6-diclopyridin-3-yl)-2-methylpropanamit (10,76g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 8

Bổ sung [bis(trifloaxetoxyl)iodo]benzen (22,00g) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của 2-(2,6-diclopyridin-3-yl)-2-methylpropanamit (10,76g), MeCN (220mL), và H_2O (110mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng NaHCO_3 bão hòa. EtOAc và H_2O được bổ sung vào hỗn hợp, và các pha được tách riêng. Chiết lớp nước bằng EtOAc, và các lớp hữu cơ kết hợp được chiết bằng dung dịch nước HCl 1M. Lớp nước được bazơ hóa bằng dung dịch nước NaHCO_3 , và chiết bằng EtOAc, và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 2-(2,6-diclopyridin-3-

yl)propan-2-amin (9,40g) ở dạng dầu.

Ví dụ điều chế 9

Bổ sung natri triaxetoxymethydrat (6,80g) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của 2-(2,6-diclopyridin-3-yl)propan-2-amin (4,40g) và 2,4-dimethoxybenzaldehyt (3,92g) và CH_2Cl_2 (100mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. CHCl_3 và dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp, và các pha được tách riêng. Chiết lớp nước bằng CHCl_3 , và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột amino-silicagel (EtOAc/hexan) để tạo ra 2-(2,6-diclopyridin-3-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)propan-2-amin (7,62g) ở dạng dầu.

Ví dụ điều chế 10

Bổ sung hỗn hợp của ethyl 2-(chlorocarbonyl)butanoat (5,55g) và toluen (20mL) với việc làm lạnh bằng chậu nước đá trong môi trường Ar vào hỗn hợp của 2-(2,6-diclopyridin-3-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)propan-2-amin (7,62g), 2,6-dimethylpyridin (7,5mL), và toluen (100mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. EtOAc và dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp, và các pha được tách riêng. Lớp nước chiết bằng EtOAc, và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột amino-silicagel (EtOAc/hexan) để tạo ra ethyl 2-{[2-(2,6-diclopyridin-3-yl)propan-2-yl](2,4-dimethoxybenzyl)carbamoyl}butanoat (9,65g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 11

Bổ sung NaHMDS (1 M in toluen, 6,95mL) từng giọt trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào hỗn hợp của tert-butyl 2-{[1-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(3,5-diclopiazin-2-yl)propan-2-yl]carbamoyl}butanoat (1,17g, hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của tất cả các chất đồng phân lập thể) và toluen khan (10mL). Khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng NH_4Cl (30mL), và chiết bằng EtOAc (2 x 75mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký silicagel (EtOAc/hexan) để tạo ra tert-butyl 5-

({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-clo-8-etyl-5-metyl-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-8-carboxylat (457mg, hỗn hợp tỷ lệ 3:2 của tất cả các chất đồng phân lập thể) ở dạng dầu.

Ví dụ điều chế 12

Bổ sung trimethylsilylmethylazit (100mg), đồng (I) sulfat (1mg), và natri ascorbat (3mg) vào hỗn hợp của 5,5,8-trimetyl-7-oxo-8-(prop-2-yn-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2-carbonitril (40mg) và hỗn hợp DMSO/H₂O (5:1, 1mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo bằng cách lọc qua đầu lọc. Sau đó, tinh chế dịch lọc bằng phương pháp HPLC (1 đến 50% MeCN, 0,1% axit formic) để tạo ra 5,5,8-trimetyl-7-oxo-8-({1-[(trimethylsilyl)methyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2-carbonitril (29mg) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 13

Hỗn hợp của axit 2-(tert-butoxycarbonyl)butanoic (14,8g), thionyl clorua (11,5mL), CH₂Cl₂ (80mL), và DMF (4 giọt) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó, cô đặc để tạo ra tert-butyl 2-(clocarbonyl)butanoat (16,1g) ở dạng dầu.

Ví dụ điều chế 14

Bổ sung từ từ H₂O₂ (dung dịch nước 30%, 44mL) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào hỗn hợp của 2-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-metylpropanitril (7,5g), DMSO (75mL), và K₂CO₃ (7,85 g). Phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, pha loãng phản ứng bằng EtOAc (300mL), rửa bằng H₂O (100mL), nước muối (100mL), làm khô trên Na₂SO₄, và cô đặc để tạo ra 2-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-metylpropanamit (8,2g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 15

Bổ sung n-BuLi (1,55 M trong hexan, 155mL) cùng với làm lạnh bằng chậu nước đá khô-axeton trong môi trường Ar vào hỗn hợp của 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (45mL) và THF (350mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 10 phút. Bổ sung hỗn hợp của 2,6-diclopyridin (36,96g) và THF (100mL) trong điều kiện làm lạnh bằng chậu nước đá khô-axeton trong 20 phút vào hỗn hợp. Sau đó,

khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Bổ sung hỗn hợp của 2-metyl-N-(oxetan-3-ylidene)propan-2-sulfinamit (35,00g) và THF (50mL) ở cùng nhiệt độ trong 30 phút vào hỗn hợp này. Sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng NH₄Cl (200mL) ở cùng nhiệt độ. Bổ sung EtOAc (200mL) vào hỗn hợp và sau đó, tách riêng lớp hữu cơ. Chiết lớp nước bằng EtOAc (200mL), và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (200mL), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel hai lần (CHCl₃/EtOAc và EtOAc/hexan) để tạo ra N-[3-(2,6-diclopyridin-3-yl)oxetan-3-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (31,58g) ở dạng bột.

Ví dụ điều chế 16

Bổ sung HCl (4 M trong EtOAc, 184mL) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của N-[3-(2,6-diclopyridin-3-yl)oxetan-3-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (79,29g) và EtOAc (1,2 L). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Phần kết tủa được tập hợp, và rửa bằng EtOAc để tạo ra 3-(2,6-diclopyridin-3-yl)oxetan-3-amin monohydroclorua (59,61g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 17

Hỗn hợp của N-[3-(3,5-diclopyrazin-2-yl)oxetan-3-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,21g), axit 2-(tert-butoxycarbonyl)butanoic (847mg), 2-clo-1-metylpyridinium iodua (1,44g), triethylamin (758mg), và MeCN (20mL) được hồi lưu trong 4 giờ và được cô đặc một phần (khoảng 5mL). Hòa tan phần còn lại trong EtOAc (30 mL), rửa bằng H₂O, nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký silicagel(EtOAc/hexan) để tạo ra tert-butyl 2-{[3-(3,5-diclopyrazin-2-yl)oxetan-3-yl]carbamoyl}butanoat (951mg) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 18

Bổ sung NaH (55% thể phân tán trong dầu khoáng, 363mg) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào hỗn hợp của 2-clo-8,8-dietyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (1,70g) và DMF (45mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Bổ sung [2-(clometoxy)etyl](trimetyl)silan (1,20mL) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào hỗn hợp. Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ.

Lượng NaH thêm (55% thể phân tán trong dầu khoáng, 368mg) và [2-(clometoxy)etyl](trimetyl)silan (1,20mL) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng NH₄Cl bão hòa. H₂O và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp, và các pha được tách riêng. Chiết lớp nước bằng EtOAc, và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan) để tạo ra 2-clo-8,8-dietyl-6-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (1,73g) ở dạng dầu.

Ví dụ điều chế 19

Bổ sung phức 2,4,6-trivinylxyclotriboroxan pyridin (2,08g), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (330mg), và K₂CO₃ (1,76g) vào hỗn hợp của 2-clo-8,8-dietyl-6-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (1,73g), 1,4-dioxan (35mL), và H₂O (3,5mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 110°C trong 4 giờ. Lọc hỗn hợp qua đệm Celite. Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan) để tạo ra 8,8-dietyl-6-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2-vinyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (1,37g) ở dạng gồm.

Ví dụ điều chế 20

Bổ sung OsO₄ (2,5% trọng lượng trong tBuOH, 3,50mL) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của 8,8-dietyl-6-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2-vinyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (1,37g), THF (72mL), và H₂O (18mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Bổ sung hỗn hợp của natri periodat (2,31g) và H₂O (54mL) vào hỗn hợp. Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng Na₂S₂O₃ (100mL), và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp, và các pha được tách riêng. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan) để tạo ra 8,8-dietyl-7-oxo-6-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7,8-dihydro-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-2-

carbaldehyt (524mg) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 21

Bổ sung NaBH_4 (66mg) với việc làm lạnh bằng chậu nước đá trong môi trường Ar vào hỗn hợp của 8,8-dietyl-7-oxo-6-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7,8-dihydro-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-2-carbaldehyt (524mg) và THF (15mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng NH_4Cl bão hòa. EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp, và các pha được tách riêng. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan) để tạo ra 8,8-dietyl-2-(hydroxymetyl)-6-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (567mg) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 22

Bổ sung NaH (55% thể phân tán trong dầu khoáng, 45mg) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào hỗn hợp của 8,8-dietyl-2-(hydroxymetyl)-6-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (283mg) và DMF (6mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp trong 10 phút. Hỗn hợp được bổ sung MeI (65 μL). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng NH_4Cl bão hòa. EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp, và các pha được tách riêng. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan) để tạo ra 8,8-dietyl-2-(metoxymetyl)-6-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (299mg) ở dạng dầu.

Ví dụ điều chế 23

Hỗn hợp của 8-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}etyl)-2-clo-8-etyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (456mg), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (398mg), Zn (38mg), paladi(II) bis(trifloaxetat) (41mg), di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (tBuXphos, 106mg) và DMAc (10mL) (hỗn hợp này được thổi vào bằng khí Ar trong 15 phút trước khi sử dụng) được gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và H_2O , và lọc

qua đệm Celite. Dịch lọc được chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký silicagel(EtOAc/hexan) để tạo ra 8-(2-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl)-8-ethyl-7-oxo-7,8-dihydro-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-2-carbonitril (342mg) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 24

Bổ sung NaH (55% thể phân tán trong dầu khoáng, 5,78g) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào hỗn hợp của 6-clo-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (30,00g) và DMI (150mL). Sau khi loại bỏ chậu nước đá, khuấy hỗn hợp trong 20 phút. Bổ sung hỗn hợp của tert-butyl(2-iodoetoxy)dimethylsilan (39,74g) và DMI (30mL) từng giọt trong 5 phút trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào hỗn hợp này. Sau khi loại bỏ chậu nước đá, khuấy hỗn hợp trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước đá (500mL), và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phần kết tủa được tập hợp để tạo ra 4-(2-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl)-6-clo-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (49,98g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 25

Bổ sung TFA (3mL) vào hỗn hợp của tert-butyl 5-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)metyl)-2-clo-8-etyl-5-metyl-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-8-carboxylat (457mg, hỗn hợp tỷ lệ 3:2 của tất cả các chất đồng phân lập thể) và CH_2Cl_2 (3mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Làm bay hơi các dung môi trong điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được phân thành EtOAc (50mL) và dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (20mL). Các lớp được tách riêng, và pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký silicagel(EtOAc/hexan) để tạo ra 5-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)metyl)-2-clo-8-etyl-5-metyl-5,8-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-7(6H)-on (140mg, hỗn hợp tỷ lệ 3:2 của tất cả các chất đồng phân lập thể) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 26

Bổ sung 1,4-dioxan (15mL) vào hỗn hợp của 6-brom-4,4-dimetyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (1,00g), KOAc (497mg),

bis(pinacolato)diboron (1,03g), và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (247mg), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 85°C trong 18 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc (100mL) và H₂O (100mL). Hỗn hợp hai pha được lọc qua đệm Celite, và các lớp được tách riêng. Pha nước được chiết bằng EtOAc (100mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, và cô đặc thành chất rắn thô. Chất rắn được tạo huyền phù trong CH₂Cl₂ (5mL), nghiền và làm già hóa ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Phần kết tủa được tập hợp để tạo ra 4,4-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (721mg) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 27

Bổ sung axit 2-(tert-butoxycarbonyl)butanoic (27,4g), WSC/HCl (34,9g), HOBt (24,6g), và triethylamin (42mL) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của 3-(2,6-diclopyridin-3-yl)oxetan-3-amin monohydroclorua (31,0g) và DMF (300mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Hỗn hợp được bổ sung H₂O, và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan) để tạo ra tert-butyl 2-[[3-(2,6-diclopyridin-3-yl)oxetan-3-yl]carbamoyle]butanoat (42,9g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 28

Bổ sung 2-ethylhexyl 3-sulfanylpropanoat (1,35mL) và DIPEA (2,20mL) vào hỗn hợp của 2-clo-8,8-dietyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (1,18g), Pd₂(dba)₃ (200mg), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (XantPhos, 245mg), và 1,4-dioxan (24mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 90°C trong 15 giờ trong môi trường Ar. Sau khi làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký silicagel(EtOAc/hexan) để tạo ra 2-ethylhexyl 3-[(8,8-dietyl-7-oxo-7,8-dihydro-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-2-yl)sulfanyl]propanoat (1,78g) ở dạng dầu.

Ví dụ điều chế 29

Bổ sung Cs_2CO_3 (33,2g), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen (XantPhos, 1,18g), paladi(II) diacetat (230mg), rượu benzyl (10,55mL) theo thứ tự này vào hỗn hợp của 8-(2-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl)-2-clo-8-etyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (20,94g) và toluen (200mL), và sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 110°C trong 30 phút trong môi trường Ar. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp qua đệm Celite, và rửa bánh lọc bằng EtOAc. Dịch lọc được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan) để tạo ra 2-(benzyloxy)-8-(2-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl)-8-etyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (23,89g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 30

Hỗn hợp của 2-(benzyloxy)-8-(2-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl)-8-etyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (23,87g), 10% paladi trên cacbon (50% hơi ẩm, 2g), và EtOH (240mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ trong điều kiện môi trường hydro (1 atm). Sau khi lọc hỗn hợp qua đệm Celite, rửa bánh lọc bằng CHCl_3 . Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại trong 50% IPE/hexan (200mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu, và sau đó, làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Phần kết tủa được tập hợp để tạo ra 8-(2-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl)-8-etyl-2-hydroxy-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (14,15g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 31

Bổ sung Cs_2CO_3 (2,59g) và natri clo(diflo)axetat (1,52g) trong môi trường Ar vào hỗn hợp của 2-hydroxy-8,8-dimetyl-6-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]metyl}-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (1,44g), NMP (15mL), và H_2O (1,5mL), sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, và Cs_2CO_3 (2,59g) và natri clo(diflo)axetat (1,52g) được bổ sung vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 1,5 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, và Cs_2CO_3 (2,59g) và natri clo(diflo)axetat (1,52g) được bổ sung vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó, pha loãng bằng H_2O và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu

cơ bằng H₂O và nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký silicagel(EtOAc/hexan) để tạo ra 2-(diflometoxy)-8,8-dimetyl-6-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (1,48g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 32

Hỗn hợp của 2-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-metylpropanamit (2,16g), [bis(trifloaxetoxy)iodo]benzen (5,16g), MeCN (48mL), và H₂O (24mL) được khuấy qua đêm. Sau đó, pha loãng phản ứng bằng EtOAc (200mL), rửa bằng H₂O (100mL), nước muối (100mL), làm khô trên Na₂SO₄, và cô đặc để tạo ra 5-clo-3-flo-2-(2-isoxyanatopropan-2-yl)pyridin (1,9g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 33

Bổ sung hỗn hợp của KOH (21,0g) và H₂O (75mL) vào hỗn hợp của 8-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}etyl)-8-etyl-2-hydroxy-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (14,69g) và MeCN (75mL). Hỗn hợp được bổ sung dietyl [brom(diflo)metyl]phosphonat (13,0g) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc ba lần, và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước muối, và làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại trong EtOAc (30mL) và hexan (100mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu, và sau đó, làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Phần kết tủa được tập hợp để tạo ra 8-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}etyl)-2-(diflometoxy)-8-etyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (11,46g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 34

Bổ sung TBAF (1,0 M trong THF, 3,5mL) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào hỗn hợp của 8-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}etyl)-2-(diflometoxy)-8-metyl-6-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (1,80g) và THF (36mL), và sau đó, khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ ở cùng nhiệt độ, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được rót vào dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô

trên MgSO_4 , và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký silicagel(EtOAc /hexan) để tạo ra 2-(diflometoxy)-8-(2-hydroxyetyl)-8-metyl-6-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]metyl}-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (1,43g) ở dạng dầu.

Ví dụ điều chế 35

Hỗn hợp của 5-clo-3-flo-2-(2-isoxyanatopropan-2-yl)pyridin (1,7g), MeOH (8mL), và trimethylamin (2mL) được khuấy trong thời gian 1 giờ và sau đó, được cô đặc một phần. Lọc chất rắn thu được, và dịch lọc được cô để tạo ra metyl [2-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)propan-2-yl]carbamate mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Ví dụ điều chế 36

Bổ sung từng giọt $n\text{-BuLi}$ (1,55 M trong hexan, 200mL) trong 50 phút cùng với làm lạnh bằng chậu nước đá khô-axeton trong môi trường Ar vào hỗn hợp của 4-brom-1-iodo-2-metylbenzen (87,5g) và THF (400mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Bổ sung hỗn hợp của 2-metyl-N-(oxetan-3-ylidene)propan-2-sulfinamit (56,8g) và THF (40mL) từng giọt trong 30 phút ở cùng nhiệt độ vào hỗn hợp này. Sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng NH_4Cl (200mL) ở cùng nhiệt độ, và nước muối (100mL) được bổ sung vào đó, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, tách riêng lớp hữu cơ, cô đặc, và pha loãng bằng EtOAc (300mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (300mL), và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối hai lần, và làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung IPE (150mL) vào phần còn lại và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 30 phút. Phần kết tủa được tập hợp, và rửa bằng IPE để tạo ra N-[3-(4-brom-2-metylphenyl)oxetan-3-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (48,07g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 37

Bổ sung $n\text{-BuLi}$ (1,55 M trong hexan, 300mL) từng giọt trong 8 phút cùng với làm lạnh bằng chậu nước đá khô-axeton trong môi trường Ar vào hỗn hợp của 2,2,6,6-tetrametylpiiperidin (81mL) và THF (95mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 30 phút. Bổ sung hỗn hợp của N-[3-(4-brom-2-

methylphenyl)oxetan-3-yl]-2-methylpropan-2-sulfinamit (48,06g), dietyl cacbonat (33,7mL), và THF (220mL) từng giọt trong 30 phút trong điều kiện làm lạnh bằng chậu nước đá khô-axeton vào hỗn hợp này. Sau đó, làm ấm hỗn hợp tới nhiệt độ -40°C trong 30 phút, và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (700mL) ở cùng nhiệt độ, và nước muối (100mL) được bổ sung vào đó. Sau đó, tách riêng lớp hữu cơ, cô đặc, và pha loãng bằng EtOAc (500mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (500mL), và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, và làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra etyl (5-brom-2-{3-[(tert-butylsulfinyl)amino]oxetan-3-yl}phenyl)axetat (63,78g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 38

Bổ sung hỗn hợp của etyl (5-brom-2-{3-[(tert-butylsulfinyl)amino]oxetan-3-yl}phenyl)axetat (63,77g) và EtOAc (250mL) từng giọt ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút vào hỗn hợp của HCl (4 M trong EtOAc, 115mL), EtOAc (250mL) và một miếng hạt rắn của hợp chất mong muốn (etyl [2-(3-aminooxetan-3-yl)-5-bromphenyl]axetat monohydroclorua). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Phần kết tủa được tập hợp và rửa bằng EtOAc (100mL) và 50% EtOAc/hexan (200mL) để tạo ra etyl [2-(3-aminooxetan-3-yl)-5-bromphenyl]axetat monohydroclorua (48,68g) ở dạng rắn.

Hạt rắn mô tả ở trên được điều chế theo phương thức tương tự không cần hạt rắn trong thực nghiệm trên phạm vi nhỏ.

Ví dụ điều chế 39

Bổ sung etyl [2-(3-aminooxetan-3-yl)-5-bromphenyl]axetat monohydroclorua (48,67g) theo từng phần ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của NaHCO₃ (15,2g) và H₂O (700mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong 40 phút. Phần kết tủa được tập hợp và rửa bằng H₂O (100mL) hai lần và MeOH (100mL) hai lần để tạo ra 6-brom-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (32,35g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 40

Bổ sung NaH (55% thể phân tán trong dầu khoáng, 2,00g) với việc làm lạnh bằng chậu nước đá trong môi trường Ar vào hỗn hợp của (2,6-diclopyridin-3-yl)axetonitril (3,86g) và THF (120mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong 10

phút. Hỗn hợp được bổ sung MeI (3,25mL) với việc làm lạnh bằng chậu nước đá trong môi trường Ar. Sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng NH₄Cl ở cùng nhiệt độ. H₂O và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp, và các pha được tách riêng. Chiết lớp nước bằng EtOAc, và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, và làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan) để tạo ra 2-(2,6-diclopyridin-3-yl)-2-metylpropanitril (4,39g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 41

Hỗn hợp của metyl (2-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)propan-2-yl)carbamát (900mg), EtOH (12mL), và NaOH (3 M trong H₂O, 4mL) được gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 30 phút. Sau đó, cô đặc phản ứng và chiết bằng EtOAc (100mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, và cô đặc để tạo ra 2-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)propan-2-amin (520mg).

Ví dụ điều chế 42 (42a và 42b)

8-(2-([tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy)etyl)-2-(diflometoxy)-8-etyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (14,42g) được tách bằng phương pháp sắc ký cột không đối xứng (CHIRALFLASH (nhãn hiệu) IA, dung môi rửa giải; Hexan/EtOAc 80/20 – 0/100, tốc độ dòng; 12 – 20 mL/phút) để tạo ra 8-(2-([tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy)etyl)-2-(diflometoxy)-8-etyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (6,93g, một chất đồng phân đối ảnh với thời gian lưu ngắn hơn) ở dạng rắn, và 8-(2-([tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy)etyl)-2-(diflometoxy)-8-etyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (6,78g; một chất đồng phân đối ảnh với thời gian lưu dài hơn) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 83

Bổ sung từng giọt n-BuLi (1,55 M trong hexan, 220mL) trong 90 phút cùng với làm lạnh bằng chậu nước đá khô-axeton trong điều kiện môi trường N₂ vào hỗn hợp của 1-brom-4-clo-2-metylbenzen (73,28g) và THF (250mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Hỗn hợp được bổ sung hỗn hợp của 2-metyl-N-(oxetan-3-ylidene)propan-2-sulfinamit (50,00g) và THF (100mL) từng giọt trong 60 phút ở cùng

nhệt độ. Sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa ở cùng nhiệt độ và làm ấm lên tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô đặc một phần trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó, pha loãng hỗn hợp bằng H_2O , và chiết bằng EtOAc hai lần. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, và làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Các lớp nước kết hợp được lọc qua đệm Celite và bánh lọc được rửa bằng EtOAc ba lần. Dịch lọc được chiết bằng EtOAc , và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại kết hợp được pha loãng bằng IPE và sau đó, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung IPE vào phần còn lại và bảo quản ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn được tập hợp, và rửa bằng 50% IPE/hexan để tạo ra N-[3-(4-clo-2-metylphenyl)oxetan-3-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (57,00g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 84

Bổ sung n-BuLi (1,55 M trong hexan, 400mL) từng giọt trong 40 phút với việc làm lạnh bằng chậu nước đá khô-MeCN trong điều kiện môi trường N_2 vào hỗn hợp của 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (109mL) và THF (114mL). Hỗn hợp được bổ sung hỗn hợp của N-[3-(4-clo-2-metylphenyl)oxetan-3-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (57,0g), diethyl cacbonat (45,0mL), và THF (256mL) từng giọt trong 90 phút trong điều kiện làm lạnh bằng chậu nước đá khô-MeCN. Sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp được cô đặc một phần trong điều kiện áp suất giảm, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc hai lần. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng 50% nước muối/ H_2O hai lần, và làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra etyl (2-{3-[(tert-butylsulfinyl)amino]oxetan-3-yl}-5-clophenyl)axetat (70,6g) ở dạng dầu.

Ví dụ điều chế 85

Bổ sung hỗn hợp của etyl (2-{3-[(tert-butylsulfinyl)amino]oxetan-3-yl}-5-clophenyl)axetat (142,46g) và EtOAc (800mL) từng giọt ở nhiệt độ trong phòng trong 25 phút vào hỗn hợp của HCl (4M trong EtOAc , 285mL) và EtOAc (850mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong 25 phút. Phần kết tủa được tập hợp và rửa bằng 50% EtOAc /hexan ba lần để tạo ra etyl [2-(3-aminooxetan-3-yl)-5-clophenyl]axetat

monohydroclorua (116,70g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 86

Bổ sung ethyl [2-(3-aminooxetan-3-yl)-5-clophenyl]axetat monohydroclorua (116,7g) theo từng phần ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của NaHCO_3 (42,0g) và H_2O (1170mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Phần kết tủa được tập hợp và rửa bằng H_2O hai lần và EtOAc hai lần để tạo ra 6-clo-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (62,9g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 95

Bổ sung natri nitrit (3,7g) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào hỗn hợp của 2-(3,5-diclopyrazin-2-yl)-2-metylpropanamit (2,5g), H_2O (11mL), MeCN (11mL), và axit sulfuric (11mL). Khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong 5 phút và sau đó, làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ. Chất rắn tạo ra được tập hợp và rửa bằng H_2O để tạo ra 2-(3,5-diclopyrazin-2-yl)-2-metylaxit propanoic (2,5g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 96

Hỗn hợp của 2-(3,5-diclopyrazin-2-yl)-2-metylaxit propanoic (2,2g), toluen (45mL), trietylamin (1,7mL) và diphenylphosphorylazit (3,1g) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 2,5 giờ. Sau đó, làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, và rượu 4-metoxibenzyl (5,2g) và trietylamin (7,8mL) được bổ sung vào đó. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó, cô đặc. Sản phẩm thô được hòa tan trong CH_2Cl_2 (10mL), tiếp theo bằng cách bổ sung TFA (10mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và sau đó, cô đặc. Bổ sung HCl (4M trong 1,4-dioxan, 10mL) ở nhiệt độ trong phòng vào phần chất rắn thô và sau đó, cô đặc để tạo ra 2-(3,5-diclopyrazin-2-yl)propan-2-amin monohydroclorua (1,4g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 100

Bổ sung n-BuLi (1,6M trong hexan, 6,5mL) từng giọt ở nhiệt độ -100°C trong điều kiện môi trường nitơ vào hỗn hợp của 2-brom-4-fluor-1-iodobenzen (3,12g) và THF (25mL). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, và sau đó, 2-metyl-N-(oxetan-3-ylidene)propan-2-sulfinamit (2,0g) trong THF (5mL) được bổ sung từ từ

từng giọt trong khi duy trì nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng giữa -90 và -100°C. Dung dịch tạo ra được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (50mL) và H₂O (50mL), và chiết bằng EtOAc (2 x 100mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, cô đặc, và sau đó, tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan) để tạo ra N-[3-(2-brom-4-flophenyl)oxetan-3-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,29g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 101

Nạp vào bình thót cổ đáy tròn thể tích 200mL bằng N-[3-(2-brom-4-flophenyl)oxetan-3-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,05g), Pd₂(dba)₃ (137mg), và 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (Xphos, 143mg). Bình thót cổ được tạo chân không và được nạp đầy lại bằng nitơ 3 lần, và THF khan đã khử khí (15mL) được bổ sung thông qua bơm tiêm, tiếp theo bằng tert-butoxy-2-oxoethyl-kẽm clorua (0,5M trong Et₂O, 15mL). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 55°C trong thời gian 1 giờ và sau đó, làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc (100mL) và H₂O (50mL). Lọc hỗn hợp qua đệm Celite. Các pha được tách riêng, và pha nước được chiết bằng EtOAc (50mL). rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, và cô đặc để tạo ra chất rắn màu nâu. Bổ sung TFA (10mL) vào hỗn hợp của chất rắn thô và CH₂Cl₂ (50mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Làm bay hơi các dung môi, và phần cặn còn lại được phân thành dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (50mL) và EtOAc (50mL). Các lớp được tách riêng và pha nước được rửa bằng EtOAc (50mL). Sau đó, axit hóa pha nước tới độ pH 5 bằng axit formic và chiết bằng EtOAc (2 x 50mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, và cô đặc để tạo ra axit (2-{3-[(tert-butylsulfinyl)amino]oxetan-3-yl}-5-flophenyl)axetic (0,52g) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 102

Bổ sung HCl (4 M trong 1,4-dioxan, 0,45mL) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào hỗn hợp của axit (2-{3-[(tert-butylsulfinyl)amino]oxetan-3-yl}-5-flophenyl)axetic (491mg) và 1,4-dioxan (4mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Phần kết tủa được lọc để tạo ra chất rắn thô (150mg), và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. Hỗn hợp của chất rắn

thô (150mg), DMF (2mL), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphat (HBTU, 326mg), HOBt (116mg), và trimethylamin (0,24mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, rót phản ứng vào trong H₂O (25mL) và EtOAc (25mL). Tách riêng lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc. Chất rắn tạo ra được rửa bằng 25% CH₂Cl₂/hexan để tạo ra 6-flo-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (85mg) ở dạng rắn.

Ví dụ điều chế 104

Bổ sung thionyl clorua (2,1mL) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào hỗn hợp của axit (2-{3-[(tert-butylsulfinyl)amino]oxetan-3-yl}-5-clopyridin-3-yl)axetic (4,84g) và MeCN (112mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 90 phút. Hỗn hợp được bổ sung dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (40mL), và sau đó, hỗn hợp được cô tới thể tích khoảng 80mL, và chất rắn tạo ra được lọc và rửa bằng H₂O (15mL), Et₂O (30mL), và EtOAc (10mL). Sau đó, chất rắn tạo ra được nghiền với 10% MeOH/hexan để tạo ra 3-clo-5H-spiro[1,7-naphtyridin-8,3'-oxetan]-6(7H)-on (1,12g) ở dạng rắn.

Ví dụ 1

Bình thót cổ 3 cổ thể tích 1000mL được nạp bằng 6-brom-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (17,35g) và DMF (160mL). Bình thót cổ được tạo chân không và được nạp đầy lại bằng Ar hai lần, và NaH (55% thể phân tán trong dầu khoáng, 6,50g) được bổ sung theo từng phần trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào đó, và sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được bổ sung hỗn hợp của MeI (8,1mL) và DMF (35mL) từng giọt trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 1 giờ. Lượng MeI bổ sung thêm (0,5mL) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Pha loãng hỗn hợp bằng H₂O (250mL) và dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (150mL), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Phần kết tủa được tập hợp, và hỗn hợp của chất rắn và 40% toluen/hexan (200mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ, và sau đó, làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và phần kết tủa được tập hợp để tạo ra 6-brom-4,4-dimetyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (14,47g) ở dạng rắn.

Ví dụ 2

Bổ sung H_3PO_4 (12mL) vào chất rắn của P_2O_5 (20,00g) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung 2-(3-methylphenyl)butanamit (3,00g) và axeton (2,70mL) vào hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C , và khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 2 giờ. Bổ sung axeton (2,70mL) ở nhiệt độ 120°C vào hỗn hợp, và khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước đá, và pha loãng bằng EtOAc, và tách riêng. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Rửa phần còn lại bằng EtOAc/hexan để tạo ra 4-etyl-1,1,6-trimetyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-on (2,83g) ở dạng rắn.

Ví dụ 3

Hỗn hợp của 4-etyl-1,1,6-trimetyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-on (600mg), NaH (60% thể phân tán trong dầu khoáng, 167mg) và DMF (6,0mL) được khuấy trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 30 phút. Bổ sung 2-(3-brompropoxy)tetrahydro-2H-pyran (924mg) vào hỗn hợp ở cùng nhiệt độ và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung EtOAc và nước muối vào hỗn hợp và các pha được tách riêng. Rửa lớp hữu cơ bằng H_2O , và nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4 , và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan). Bổ sung HCl (1M dung dịch nước, 5,0mL) và THF (5,0mL) vào phần còn lại, và khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung EtOAc và nước muối vào hỗn hợp và các pha được tách riêng. Rửa lớp hữu cơ bằng H_2O , và nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4 , và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan sang $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$). Rửa phần còn lại bằng hexan để tạo ra 4-etyl-4-(3-hydroxypropyl)-1,1,6-trimetyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-on (84mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 4

Bình thót cổ thể tích 500mL được nạp bằng 6-brom-4,4-dietyl-1,1-dimetyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-on (15,0g), paladi(II) bis(trifloaxetat) (1,62g), Zn (1,27g), di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (tBuXPhos, 4,11g), và DMAc đã khử khí (điều chế bằng cách thổi Ar trong 5 phút, 150mL). Bình thót cổ được tạo chân không và được nạp đầy lại bằng Ar ba lần, và $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (7,39g) được bổ sung ở nhiệt độ

trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 6 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung EtOAc (300mL) vào hỗn hợp. Sau đó, chất không hòa tan được lọc qua đệm Celite, và rửa bằng EtOAc (300mL). Dịch lọc được rửa bằng H₂O (150mL) hai lần và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung 50% hexan/EtOAc (240mL) vào phần còn lại, và khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 30 phút và nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phần kết tủa được tập hợp, và rửa bằng 50% hexan/EtOAc (80mL) để tạo ra 4,4-diethyl-1,1-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carbonitril (6,18g) ở dạng rắn.

Ví dụ 5

Bổ sung N-methylxyclohexylamin (153mg) vào hỗn hợp của 4,6-dibrom-1,1-dimethyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-on (150mg) và THF (3,0mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp được rót vào dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan) để tạo ra 6-brom-4-[xyclohexyl(metyl)amino]-1,1-dimethyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-on (118mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 6

Bổ sung NaH (55% thể phân tán trong dầu khoáng, 1,13g) với việc làm lạnh bằng chậu nước đá trong môi trường Ar vào hỗn hợp của 2-clo-8-etyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (6,0g) và DMF (150mL). Sau 10 phút, EtI (2,0mL) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung dịch nước NH₄Cl bão hòa và EtOAc được bổ sung vào đó và tách riêng lớp hữu cơ, rửa bằng H₂O hai lần và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan) để tạo ra 2-clo-8,8-diethyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (6,19g) ở dạng rắn.

Ví dụ 7

Bổ sung NaOH (1M dung dịch nước, 1,4mL) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của methyl 4-[(6-brom-4-etyl-1,1-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-

yl)methyl]benzoat (300mg), THF (6,0mL), và MeOH (6,0mL), và khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 72 giờ. Hỗn hợp được trung hòa tới độ pH7-8 bằng 1M dung dịch nước HCl và H₂O trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá. Bổ sung EtOAc vào hỗn hợp, và các pha được tách riêng. Chiết lớp nước bằng EtOAc, và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (CHCl₃/MeOH) để tạo ra chất rắn. Rửa phần chất rắn thu được bằng EtOAc để tạo ra axit 4-[(6-brom-4-etyl-1,1-dimetyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)methyl]benzoic (212mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 8

Bổ sung HOBt (101mg), WSC/HCl (144mg), dimethylamin monohydroclorua (122mg), và DIPEA (260μL) vào hỗn hợp của axit (6-brom-4-etyl-1,1-dimetyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)axetic (170mg) và DMF (2mL), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng H₂O và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng H₂O và nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 2-(6-brom-4-etyl-1,1-dimetyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)-N,N-dimetylxetamit (128mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 9

6-brom-4-etyl-4-(2-hydroxyetyl)-1,1-dimetyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-on (210mg) được tách bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng (SFC) (CHIRALPAK[®] IC, rửa giải CO₂:MeOH = 65:35, tốc độ dòng; 15 mL/phút, áp suất ngược; 100 bar, nhiệt độ cột; 40°C). Một chất đồng phân đối ảnh với thời gian lưu ngắn hơn được rửa bằng hexan để tạo ra (+)-6-brom-4-etyl-4-(2-hydroxyetyl)-1,1-dimetyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-on (82mg) ở dạng rắn. Chất đồng phân đối ảnh còn lại với thời gian lưu dài hơn được rửa bằng hexan để tạo ra (-)-6-brom-4-etyl-4-(2-hydroxyetyl)-1,1-dimetyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-on (82mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 10

Bổ sung trimetylboroxin (1,64mL), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II) (430mg), và K₂CO₃ (3,0g) vào hỗn hợp của 2-clo-8,8-dietyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (1,65g), 1,4-dioxan (40mL), và H₂O (4mL)

(được thổi vào bằng khí Ar trước khi sử dụng). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 110°C trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và H₂O, và lọc qua đệm Celite. Tách riêng lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại lần lượt bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan), bằng phương pháp sắc ký cột amino-silicagel (EtOAc/hexan), và sau đó, bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (CHCl₃/MeOH). Phần còn lại được rắn hóa bằng 9% IPE/hexan (10mL) để tạo ra 8,8-diethyl-2-metyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (1,3g) ở dạng rắn.

Ví dụ 11

Hỗn hợp của 2-clo-8,8-diethyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (0,75g), 2,2,2-trifloetanol (1,90mL), Cs₂CO₃ (1,75g), paladi(II) diacetat (60mg), di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (tBuXphos, 225mg), và toluen khử khí (15mL) được gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 90 phút. Mẻ bổ sung (tổng cộng hai mẻ) được tiến hành với phương thức tương tự như ở trên. Hỗn hợp trong 2 lọ được pha loãng bằng H₂O và EtOAc, và lọc qua đệm Celite. Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan). Phần còn lại được rắn hóa bằng 6% IPE/hexan (10mL), và được tập hợp để tạo ra 8,8-diethyl-2-(2,2,2-trifloetoxy)-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (1,56g) ở dạng rắn.

Ví dụ 12

Bổ sung triethylamin (500μL) và 10% paladi trên cacbon (50% hơi ẩm, 100mg) trong điều kiện dòng Ar dương vào hỗn hợp của 2-clo-8,8-diethyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (500mg) và EtOH (17mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện môi trường hydro qua đêm. Hỗn hợp được lọc, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung H₂O vào phần còn lại và hỗn hợp được chiết bằng CHCl₃. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 8,8-diethyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (385mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 13

Bổ sung t-butyl hydroperoxit (70% dung dịch nước, 177 μ L) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào hỗn hợp của 8,8-dietyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (100mg), kẽm bis(di-fluorometansulfinat) (253mg), TFA (31 μ L), CH_2Cl_2 (2,1mL), và H_2O (0,6mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng 50% dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ nước bão hòa/ dung dịch NaHCO_3 nước bão hòa. Hỗn hợp được chiết bằng CHCl_3 . Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc /hexan) để tạo ra 2-(di-fluorometyl)-8,8-dietyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (62mg).

Ví dụ 14

Bổ sung TBAF (550mg) vào hỗn hợp của 8,8-dietyl-2-(metoxymetyl)-6-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]metyl}-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (299mg) và DMF (9mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong 8 giờ. H_2O và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp, và các pha được tách riêng. Rửa lớp hữu cơ bằng H_2O hai lần và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc /hexan). Rửa phần còn lại bằng 5% IPE/hexan (2mL) để tạo ra 8,8-dietyl-2-(metoxymetyl)-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (100mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 15

Bổ sung HCl (1M dung dịch nước, 25mL) dưới bề nước vào hỗn hợp của 8-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}etyl)-2-(di-fluorometoxy)-8-etyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (8260mg, một chất đồng phân đối ảnh với thời gian lưu ngắn hơn) và THF (80mL), và sau đó, khuấy hỗn hợp trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp bằng NaHCO_3 , và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và hỗn hợp được chiết bằng CHCl_3 ba lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$). Phần còn lại trong IPE (20mL) được gia nhiệt. Sau khi làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, phần kết tủa được tập hợp để tạo ra (-)-2-(di-fluorometoxy)-8-etyl-8-(2-hydroxyetyl)-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (5,73g) ở dạng rắn.

Ví dụ 16

Hỗn hợp của 2-clo-8,8-dietyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (118mg), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (150mg), Zn (12mg), paladi(II) bis(trifloaxetat) (15mg), di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (tBuXphos, 38mg), và DMAc (4mL) được gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm mát, pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và H_2O , và sau đó, lọc qua đệm Celite. Tách riêng lớp hữu cơ, rửa bằng H_2O và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan) để tạo ra 8,8-dietyl-7-oxo-7,8-dihydro-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-2-carbonitril (78mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 17

Bổ sung KOtBu (168mg) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào hỗn hợp của 2-ethylhexyl 3-[(8,8-dietyl-7-oxo-7,8-dihydro-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-2-yl)sulfanyl]propanoat (625mg), THF (6,3mL), và MeOH (6,3mL), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và ở nhiệt độ 60°C trong 20 giờ trong môi trường Ar. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung MeI (110 μL) vào hỗn hợp và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Các dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký silicagel(EtOAc/hexan) và phương pháp sắc ký amino-silicagel (EtOAc/hexan). Bổ sung IPE (2mL) vào phần còn lại, và hỗn hợp được nghiền bằng sóng âm. Sau khi bổ sung hexan (10mL), khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Phần kết tủa được tập hợp để tạo ra 8,8-dietyl-2-(metylsulfanyl)-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (225mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 18

Bổ sung TBAF hydrat (2,90g) vào hỗn hợp của 2-(diflometoxy)-8,8-dimetyl-6-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (1,40g) và NMP (25mL), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó pha loãng bằng H_2O và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan) để

tạo ra chất rắn. Chất rắn thu được được pha loãng bằng IPE (3mL) và hexan (15mL), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Chất rắn được tập hợp để tạo ra chất rắn thô. Chất rắn thu được ở trên (thô, 483mg) được hòa tan bằng MeCN (6mL) và MeOH (4mL). Sau đó, dung dịch được tinh chế bằng phương pháp HPLC [cột: YMC-Pack ODS-A, S-15 μ m, 12nm, 250 x 50, tốc độ dòng: 80mL/phút, phát hiện: ELSD (bộ dò tán xạ ánh sáng bay hơi) (và UV = 210 nm), dung môi rửa giải: MeCN/0,1% HCO₂H nước] để tạo ra 2-(diflometoxy)-8,8-dimetyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (406mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 19

Bổ sung TFA (0,3mL) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào hỗn hợp của 2-(diflometoxy)-8-(2-hydroxyetyl)-8-metyl-6-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (343mg) và CH₂Cl₂ (7mL), và sau đó, khuấy hỗn hợp trong 3 giờ ở cùng nhiệt độ. Bổ sung TFA (0,3mL) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào hỗn hợp và sau đó, khuấy hỗn hợp trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp được cô, và phần còn lại được pha loãng bằng CHCl₃ (4mL) và MeCN (4mL). Bổ sung etylendiamin (1mL) vào hỗn hợp, và sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô, và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký silicagel(CHCl₃/MeOH) để tạo ra chất rắn (132mg). Phần còn lại được rắn hóa bằng MeOH và IPE để tạo ra 2-(diflometoxy)-8-(2-hydroxyetyl)-8-metyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (93mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 20

Bổ sung Zn(CN)₂ (9,9g), Zn (2,75g), Pd₂(dba)₃ (770mg), và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (932mg) vào hỗn hợp của 6-brom-4,4-dimetyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (24,9g) và DMF khử khí (điều chế bằng cách thổi Ar trong 10 phút). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong 14 giờ. Bổ sung EtOAc (500mL) vào hỗn hợp và khuấy trong 10 phút. Sau đó, chất không hòa tan được lọc qua đệm Celite, và rửa bằng EtOAc (500mL). Dịch lọc được rửa bằng H₂O (50mL), nước amoniac 28% (100mL), và nước muối (50mL) hai lần, và các lớp nước kết hợp được chiết bằng EtOAc (250mL) hai lần. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại trong

THF (750mL) trong điều kiện gia nhiệt, và sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, amoni pyrolidin-1-carbodithioat (1,22g) được bổ sung. Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Lọc hỗn hợp qua đệm Celite, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được rắn hóa bằng EtOAc (200mL), và được tập hợp. Chất rắn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột amino-silicagel (CHCl_3 /hexan) để tạo ra 4,4-dimetyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbonitril (18,87g) ở dạng rắn.

Ví dụ 21

Bổ sung MeOH (56 μ L) và KOtBu (38mg) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của 7-clo-4,4-dietyl-1,1-dimetyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carbonitril (80mg) và 1,4-dioxan (800 μ L). Hỗn hợp được gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút. Bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa vào hỗn hợp, và chiết bằng CHCl_3 . Lớp hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột amino-silicagel (EtOAc/hexan). Bổ sung 50% hexan/EtOAc (2mL) vào chất rắn thu được, và sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Phần kết tủa được tập hợp, rửa bằng 50% hexan/EtOAc (1mL) để tạo ra 4,4-dietyl-7-metoxi-1,1-dimetyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carbonitril (14mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 22

6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (130,00g) được tách bằng phương pháp sắc ký cột không đối xứng (CHIRALPAK (nhãn hiệu) IC, dung môi rửa giải; 100% MeOH) để tạo ra (+)-6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (58,4g: >99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, thời gian lưu ngắn hơn) ở dạng rắn, và (-)-6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (58,3g: 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, thời gian lưu dài hơn) ở dạng rắn.

Ví dụ 23

Bổ sung bis(2-metoxietyl)aminosulfur triflorua (2,70g) vào hỗn hợp của 4,4-dimetyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbaldehyt (150mg)

và CH_2Cl_2 (4mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Bổ sung CH_2Cl_2 (25mL) và dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (25mL) vào hỗn hợp. Các lớp được tách riêng, và pha nước được chiết bằng lượng CH_2Cl_2 bổ sung (20mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp HPLC pha đảo với gradien từ 10% đến 100% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ với 0,1% axit formic trong 40 phút (Phenomenex Gemini, 5 micron C18) để tạo ra 6-(diflometyl)-4,4-dimetyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (38mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 24

Bổ sung Cs_2CO_3 (1,20g) và natri clodifloaxetat (700mg) vào hỗn hợp của 6-hydroxy-4,4-dimetyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (475mg) và DMF (4mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 90°C trong 18 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, và EtOAc (100mL) và H_2O (100mL) được bổ sung. Các lớp được tách riêng và pha nước được chiết bằng EtOAc (50mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp HPLC pha đảo với gradien từ 10% đến 100% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ với 0,1% axit formic trong 40 phút (Phenomenex Gemini, 5 micron C18) để tạo ra 6-(diflometoxy)-4,4-dimetyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (107mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 25

Bổ sung 2'-clo-8',8'-dietyl-6'H-spiro[oxetan-3,5'-pyrido[3,4-b]pyrazin]-7'(8'H)-on (20mg) vào hỗn hợp của DMF (0,5mL), 2,2,2-trifloetanol (0,5mL), và NaH (60% thể phân tán trong dầu khoáng, 28mg). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (10mL). Sau đó, bổ sung EtOAc (30mL) và H_2O (20mL) vào đó, và tách riêng lớp hữu cơ thu được, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (20-100% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, dung dịch đệm 0,1% axit formic) trong 40 phút để tạo ra 8',8'-dietyl-2'-(2,2,2-trifloetoxi)-6'H-spiro[oxetan-3,5'-pyrido[3,4-b]pyrazin]-7'(8'H)-on (15mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 26

Hỗn hợp của bis(xyclopentadienyl)ziricon(IV) diclorua (20mg) và natri bis(2-

metoxyetoxynhôm hydrua (Red-Al, 3,4M trong toluen, 1,8g) được khuấy trong 10 phút và sau đó, làm lạnh bằng chậu nước đá. Sau đó, bổ sung 2'-clo-8',8'-diethyl-6'H-spiro[oxetan-3,5'-pyrido[3,4-b]pyrazin]-7'(8'H)-on (200mg) vào hỗn hợp, và khuấy hỗn hợp trong 30 phút. Làm ấm hỗn hợp tới nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (10mL). Sau đó, bổ sung EtOAc (30mL) và H₂O (20mL) vào đó, và tách riêng lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (20-100% MeCN/H₂O, dung dịch đậm 0,1% axit formic) trong 40 phút để tạo ra 8',8'-diethyl-6'H-spiro[oxetan-3,5'-pyrido[3,4-b]pyrazin]-7'(8'H)-on (150mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 27

Hỗn hợp của 2'-clo-8,8'-diethyl-5,5-dimethyl-5,8-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-7(6H)-on (100mg) và natri etoxit (dung dịch 25% trong EtOH, 5mL) được gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 190°C trong 30 phút. EtOAc (100mL) và H₂O (50mL) được bổ sung vào hỗn hợp, và sau đó, tách riêng lớp hữu cơ. Sau đó, rửa lớp hữu cơ bằng H₂O (50mL), làm khô trên Na₂SO₄, cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan) để tạo ra 2'-etoxi-8,8'-diethyl-5,5-dimethyl-5,8-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-7(6H)-on (45mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 28

Hỗn hợp của 8',8'-diethyl-2'-vinyl-6'H-spiro[oxetan-3,5'-pyrido[3,4-b]pyrazin]-7'(8'H)-on (6mg), 10% paladi trên cacbon (12mg), và MeOH (2mL) được khuấy trong điều kiện môi trường hydro (20 psi) trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua đệm Celite, và dịch lọc được cô. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp HPLC pha đảo (20-100% MeCN/H₂O, dung dịch đậm 0,1% axit formic) trong 40 phút để tạo ra 2',8',8'-triethyl-6'H-spiro[oxetan-3,5'-pyrido[3,4-b]pyrazin]-7'(8'H)-on (4mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 29

Bổ sung TBAF (1M trong THF, 0,070mL) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào hỗn hợp của 5-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl-2'-clo-8,8'-diethyl-5-methyl-5,8-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-7(6H)-on (20mg) và THF khan (1mL), và khuấy hỗn hợp trong 5 phút trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, tiếp theo được khuấy 15 phút

ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp bằng NaHCO_3 (5mL), và chiết bằng EtOAc (2 x 20mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký silicagel(EtOAc/hexan) để tạo ra 2-clo-8,8-diethyl-5-(hydroxymetyl)-5-metyl-5,8-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-7(6H)-on (11mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 30

Hỗn hợp của 2'-clo-8',8'-diethyl-6'H-spiro[oxetan-3,5'-pyrido[3,4-b]pyrazin]-7'(8'H)-on (28mg) và Me_2NH (2M trong THF, 1mL) được gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 1 giờ. Làm mát phản ứng và tinh chế trực tiếp bằng phương pháp HPLC pha đảo (20-100% MeCN/ H_2O , dung dịch đệm 0,1% axit formic) trong 40 phút để tạo ra 2'-(dimethylamino)-8',8'-diethyl-6'H-spiro[oxetan-3,5'-pyrido[3,4-b]pyrazin]-7'(8'H)-on (10mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 31 (31a và 31b)

Hỗn hợp của 5-allyl-2-clo-8,8-diethyl-5-metyl-5,8-dihydro-1,6-naphthyridin-7(6H)-on (100mg), 1-metyl-4-vinyl-1H-pyrazol (74mg), chất xúc tác phát sinh thứ phát Grubbs (6mg), và CH_2Cl_2 (1mL) được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 4 ngày, và chất xúc tác bổ sung thêm (6mg) được bổ sung khi bắt đầu ngày 2 và 3. Phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp HPLC pha đảo (20-100% MeCN/ H_2O , dung dịch đệm 0,1% axit formic) trong 40 phút để tạo ra các chất đồng phân cis và trans của 2-clo-8,8-diethyl-5-metyl-5-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-en-1-yl]-5,8-dihydro-1,6-naphthyridin-7(6H)-on ở dạng rắn (chất đồng phân với thời gian lưu ngắn hơn, 2mg; chất đồng phân với thời gian lưu thời gian lưu dài hơn, 7mg).

Ví dụ 32

Bổ sung lithi nhôm hydrua (1,0M trong THF, 1,32mL) từng giọt trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào hỗn hợp của metyl (6-clo-4-etyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-4-yl)axetat (389mg) và THF khan (5mL). Khuấy hỗn hợp trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 20 phút và sau đó, H_2O (0,050mL), NaOH (3M dung dịch nước, 0,050mL), và H_2O (0,150mL) được bổ sung. Lọc hỗn hợp qua đệm Celite, và chất rắn đã lọc được rửa bằng lượng dư THF (200mL). Dịch lọc được

làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký silicagel(EtOAc /hexan) để tạo ra bột. Bột được nghiền và nghiền bằng sóng âm trong Et_2O và lọc để tạo ra 6-clo-4-etyl-4-(2-hydroxyetyl)-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (235mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 33

Bổ sung H_2O (20 μL) và TBAF (1M trong THF, 100 μL) vào hỗn hợp của 5,5,8-trimetyl-7-oxo-8-({1-[(trimetylsilyl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}metyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2-carbonitril (27mg) và THF (2mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp được cô và phân thành EtOAc (10mL) và H_2O . Tách riêng lớp hữu cơ, và pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp HPLC pha đảo (5 đến 100% MeCN, 0,1% axit formic) để tạo ra 5,5,8-trimetyl-8-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2-carbonitril (11mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 34

Bổ sung N-closuxinimit (690mg), paladi(II) diacetat (45mg), và axit p-toluensulfonic monohydrat (378mg) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của 4,4-dietyl-1,1-dimetyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carbonitril (1,00g) và DCE (15mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 70°C trong 16 giờ. Bổ sung N-closuxinimit (676mg) vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 70°C trong 7 giờ. Bổ sung N-closuxinimit (676mg), paladi(II) diacetat (47mg), và axit p-toluensulfonic monohydrat (375mg) vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 70°C trong 1 ngày. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc /hexan). Bổ sung 50% hexan/ EtOAc vào phần cặn còn lại thu được, và sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong 10 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Phần kết tủa được tập hợp để tạo ra 7-clo-4,4-dietyl-1,1-dimetyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carbonitril (140mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 35

Bổ sung HCl (dung dịch nước 1M, 164mL) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào hỗn hợp của 4-(2-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)-6-clo-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (49,98g) và THF (350mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp của NaHCO₃ (16,0g) và H₂O (200mL) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và sau đó, THF được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung EtOAc (200mL) vào hỗn hợp, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau đó, hexan (400mL) được bổ sung và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Phần kết tủa được tập hợp, rửa bằng H₂O (100mL), 33% EtOAc/hexan (50mL) để tạo ra 6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (31,56g) ở dạng rắn.

Ví dụ 36

Bổ sung NaHMDS (1,1M trong THF, 250mL) từng giọt với việc làm lạnh bằng chậu nước đá trong môi trường Ar vào hỗn hợp của tert-butyl 2-{{[3-(2,6-diclopyridin-3-yl)oxetan-3-yl]carbamoyl}butanoat (42,9g) và THF (500mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 2 giờ. Bổ sung H₂O vào hỗn hợp và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng H₂O và nước muối, và làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (CHCl₃/MeOH). Rửa phần còn lại bằng hexan để tạo ra tert-butyl 2-clo-8-etyl-7-oxo-7,8-dihydro-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-8-carboxylat (27,7g) ở dạng rắn.

Ví dụ 37

Hỗn hợp của etyl 2-clo-6-(2,4-dimetoxybenzyl)-8-etyl-5,5-dimetyl-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-8-carboxylat (8,36g), anisol (6mL), và TFA (25mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Sau khi làm mát, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được bazơ hóa tới độ pH 7-8 bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan) để tạo ra etyl 2-clo-8-etyl-5,5-dimetyl-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-8-carboxylat (5,56g) ở dạng rắn.

Ví dụ 38

Hỗn hợp của ethyl 2-clo-8-ethyl-5,5-dimethyl-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-8-carboxylat (5,60g) và H₂SO₄ (dung dịch nước 12M, 60mL) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 8 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp được rót vào nước đá, và bazơ hóa bằng dung dịch nước amoniac 28%. EtOAc và H₂O được bổ sung vào hỗn hợp, và các pha được tách riêng. Chiết lớp nước bằng EtOAc, và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, và làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 2-clo-8-ethyl-5,5-dimethyl-5,8-dihydro-1,6-naphtyridin-7(6H)-on (4,25g) ở dạng rắn.

Ví dụ 39

Bổ sung TFA (30mL) vào hỗn hợp của tert-butyl 2-clo-8-ethyl-7-oxo-7,8-dihydro-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-8-carboxylat (27,7g) và DCE (300mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 50°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được cô. Bổ sung H₂O và dung dịch nước NaOH 1M vào phần cặn còn lại trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và chiết bằng hỗn hợp của EtOAc và THF. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung IPE vào phần cặn còn lại và nghiền bằng sóng âm. Phần kết tủa được tập hợp để tạo ra 2-clo-8-ethyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (17,1g) ở dạng rắn.

Ví dụ 40

Hỗn hợp của 6-clo-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (4,0g), pentametylxyclopentadienylyliridi(III) diclorua dime (73mg), KOH (123mg), và MeOH (16mL) được nghiền bằng sóng âm để khử khí trong môi trường Ar. Hỗn hợp được gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 130°C trong 90 phút. Sau đó, khuấy hỗn hợp trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 15 phút. Chín (9) mẽ bổ sung (tổng cộng 10 mẽ) được tiến hành với phương thức tương tự như ở trên. Phần kết tủa trong tất cả các lọ được tập hợp trên cùng phễu, rửa bằng EtOH để tạo ra 6-clo-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (34,31g) ở dạng rắn.

Ví dụ 41

Bổ sung KOH (dung dịch nước 1M, 6,12mL) và H₂O₂ (dung dịch nước 35%, 0,56mL) vào hỗn hợp của 4,4-dimethyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (700mg) và THF (20mL). Khuấy hỗn hợp

ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp được trung hòa tới độ pH 7 sử dụng 1M dung dịch nước HCl. EtOAc (100mL) được bổ sung, và các lớp được tách riêng. Pha nước được chiết bằng EtOAc (75mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được kết hợp, rửa bằng nước muối, và làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 6-hydroxy-4,4-dimethyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (475mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 42

Bổ sung NaH (60% thể phân tán trong dầu khoáng, 895mg) vào hỗn hợp của 6-brom-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (3,00g) và DMF (75mL, khử khí bằng nitơ). Bình phản ứng được tạo chân không và được nạp đầy lại bằng nitơ ba lần, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 30 phút. Bổ sung hỗn hợp của EtI (3,49g) và DMF (2mL) từng giọt vào hỗn hợp trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được bổ sung H₂O một cách từ từ trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc, và các pha được tách riêng. Pha nước được chiết bằng EtOAc, và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/hexan) để tạo ra 6-brom-4,4-diethyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (2,59g) ở dạng rắn.

Ví dụ 52

Bình thót cổ 3 cổ thể tích 1000mL được nạp bằng 6-clo-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (30,00g), NMP (75mL) và DMI (75mL). Bình thót cổ được tạo chân không và được nạp đầy lại bằng Ar hai lần, và NaH (55% thể phân tán trong dầu khoáng, 13,48g) được bổ sung theo từng phần trong 10 phút trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Bổ sung hỗn hợp của MeI (17,5mL) và NMP (30mL) từng giọt vào hỗn hợp trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 100 phút. Khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Lượng MeI khác (0,25mL) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng H₂O trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Phần kết tủa được tập

hợp, và rửa bằng H₂O và EtOAc/hexan (1/3) để tạo ra chất rắn thô. Bổ sung EtOAc vào phần chất rắn, và làm ấm hỗn hợp tới nhiệt độ 90°C, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phần kết tủa được tập hợp để tạo ra chất rắn thô. Chất rắn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel(EtOAc/hexan) để tạo ra 6-clo-4,4-dimetyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (10,88g) ở dạng rắn.

Ví dụ 55

Bình thót cổ đáy tròn thể tích 250mL được nạp bằng 6-brom-4,4-dietyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (2,70g), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (462mg), Pd₂(dba)₃ (381mg), Zn(CN)₂ (1,27g), Zn (218mg). Bổ sung DMAc (30mL, khử khí bằng nitơ trong 45 phút trước khi sử dụng) vào phần chất rắn. Bình thót cổ được tạo chân không và được nạp lại bằng nitơ ba lần và sau đó khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 18 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng H₂O và EtOAc. Hỗn hợp hai pha được lọc qua đệm Celite và các lớp được tách riêng. Pha nước được chiết bằng EtOAc bổ sung ba lần, và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký silicagel(MeOH/CH₂Cl₂) để tạo ra chất rắn. Chất rắn được rửa bằng EtOH để tạo ra 4,4-dietyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbonitril (1,55g) ở dạng rắn.

Ví dụ 137

Bổ sung metylmagie bromua (3M trong Et₂O, 0,323mL) vào hỗn hợp của metyl (6-clo-4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-4-yl)axetat (60mg) và THF khan (2mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (1mL) và H₂O (5mL). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 x 35mL), và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp HPLC pha đảo sử dụng gradien từ 10 đến 100% MeCN/H₂O trong 50 phút với 0,1% axit formic (Phenomenex Gemini, 5 micron C18). Phần còn lại được rắn hóa bằng Et₂O để tạo ra 6-clo-4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (38mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 143

Bổ sung axit diflo(flosulfonyl)axetic (0,14mL) ở nhiệt độ 80°C vào hỗn hợp của 8,8-diethyl-2-(hydroxymetyl)-6-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]metyl}-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (283mg), CuI (47mg), và MeCN (12mL). Sau 1 giờ, bổ sung axit diflo(flosulfonyl)axetic (0,14mL) vào hỗn hợp ở cùng nhiệt độ. Sau 2 giờ, bổ sung CuI (106mg) và axit diflo(flosulfonyl)axetic (0,14mL) vào hỗn hợp ở cùng nhiệt độ. Sau đó, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa được bổ sung, và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký silicagel(EtOAc/hexan) hai lần để tạo ra 2-[(diflometoxy)metyl]-8,8-diethyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on (14mg) ở dạng rắn.

Ví dụ 148

Bổ sung H₂O (540mL) vào hỗn hợp của 4,4-dimetyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbonitril (59,22g) và EtOH (1260mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 75°C trong 20 phút và ở nhiệt độ 78°C trong 15 phút. Bổ sung H₂O (1,8L) vào hỗn hợp, và khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 80 phút, và làm mát xuống nhiệt độ 20°C trong 1 giờ, và sau đó, khuấy ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 2 giờ. Phần kết tủa được tập hợp, rửa bằng dung dịch nước EtOH 35% để tạo ra 4,4-dimetyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbonitril (54,43g) ở dạng tinh thể.

Kết quả thu được bằng cách đo nhiễu xạ bột tia X đối với các tinh thể sử dụng Cu làm ống, là thu được biểu đồ bao gồm các đỉnh tại góc 2 θ (°) = 8,3, 12,1, 15,6, 16,6, 17,3, 20,5, 21,4, 23,4, 24,0 và 25,7.

Ví dụ 149

6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (21,59g) được tách bằng phương pháp sắc ký cột không đối xứng (CHIRALFLASH(nhãn hiệu) IC, dung môi rửa giải; 40-100% EtOH/hexan, sau đó 100% MeOH) để tạo ra (-)-6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (thời gian lưu/thời gian lưu dài hơn). Sau đó, hợp chất được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (CHCl₃/MeOH). Phần cặn còn lại được cho tiến hành đồng bay hơi với EtOAc, sau đó, EtOAc (30mL) được bổ sung, và nghiền bằng

sóng âm. Bổ sung EtOAc (10mL) và hexan (80mL) vào hỗn hợp, và sau đó, lại được nghiền bằng sóng âm. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Phần kết tủa được tập hợp và làm khô ở nhiệt độ 50°C trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (-)-6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (8,99g) ở dạng tinh thể.

Kết quả thu được bằng cách đo nhiễu xạ bột tia X đối với các tinh thể sử dụng Cu làm ống, là thu được biểu đồ bao gồm các đỉnh tại góc 2θ ($^{\circ}$) = 6,7, 11,1, 12,2, 13,7, 15,5, 16,2, 17,0, 18,3, 21,7 và 22,7.

Ví dụ 154

Bổ sung tert-butyl 4-(3-clophenyl)-4-xyanopiperidin-1-carboxylat (4,5g) ở nhiệt độ 140°C vào dung dịch của axit polyphosphoric (20g), và khuấy trong 5 phút. Bổ sung axeton (2,3g) từng giọt vào hỗn hợp trong 2 giờ. Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và rót từ từ vào hỗn hợp của nước đá (khoảng 100g) và EtOAc (300mL). Tách riêng lớp hữu cơ. Lớp nước được xử lý bằng K_2CO_3 cho tới khi độ pH của hỗn hợp bằng 10, tiếp theo bằng cách chiết hai lần bằng EtOAc (400mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch nước $NaHCO_3$, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra 6-clo-1,1-dimetyl-1,2-dihydro-3H-spiro[isoquinolin-4,4'-piperidin]-3-on (1,5g) ở dạng rắn.

Ví dụ 155

Hỗn hợp của 6-clo-1,1-dimetyl-1,2-dihydro-3H-spiro[isoquinolin-4,4'-piperidin]-3-on (56mg), CH_2Cl_2 (2mL), DIPEA (0,070mL), và metansulfonyl clorua (0,017mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó, tinh chế trực tiếp sử dụng phương pháp HPLC pha đảo (20-100% MeCN/ H_2O , dung dịch đệm 0,1% axit formic) trong 40 phút để tạo ra 6-clo-1,1-dimetyl-1'-(metylsulfonyl)-1,2-dihydro-3H-spiro[isoquinolin-4,4'-piperidin]-3-on (34mg) ở dạng rắn.

Ví dụ tham khảo 166

Bổ sung 1,1,1-triaxetoxi-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (Dess-Martin periodinan) (585mg) vào hỗn hợp của 6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (259mg) và CH_2Cl_2 (7mL), và khuấy hỗn hợp

ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung CH_2Cl_2 vào hỗn hợp, và rửa hai lần bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô để tạo ra (6-clo-4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-4-yl)axetaldehyt (514mg) ở dạng rắn.

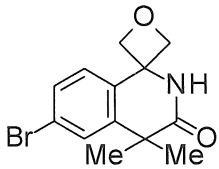
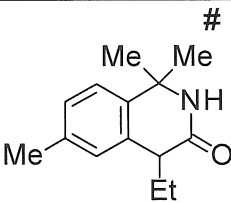
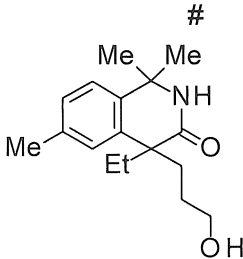
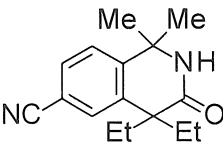
Ví dụ 167 (167a và 167b)

Bổ sung metylmagie bromua (3M trong Et_2O , 0,9mL) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào hỗn hợp của (6-clo-4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-4-yl)axetaldehyt (514mg, dạng thô từ phản ứng trước đó) và THF (8mL), và hỗn hợp tạo ra được khuấy trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (5mL) và H_2O (30mL), tiếp theo bằng cách chiết hai lần bằng EtOAc (75mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, và cô đặc thành chất rắn thô. Chất rắn thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (Phenomenex Gemini, 5 micron C18, 10-100% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ với 0,1 % axit formic trong 50 phút) để tạo ra cả hai chất đồng phân không đối quang ở dạng rắn. Đối với kết quả phép đo trong phân tích cấu trúc tia X tinh thể đơn, chất đồng phân không đối quang thứ nhất rửa giải từ cột là *rac*-(4R)-6-clo-4-[(2R)-2-hydroxypropyl]-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (65mg) và chất đồng phân không đối quang thứ hai rửa giải từ cột là *rac*-(4R)-6-clo-4-[(2S)-2-hydroxypropyl]-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on (69mg).

Hợp chất trong các ví dụ điều chế, ví dụ tham khảo và ví dụ thể hiện trong các bảng dưới đây được tạo ra theo cách tương tự hoặc giống như các phương pháp trong các ví dụ điều chế, ví dụ tham khảo hoặc ví dụ như được mô tả ở trên. Trong bảng 4, “hợp chất ví dụ” để chỉ hợp chất của ví dụ. Trong bảng 4, “hợp chất ví dụ tham khảo 166” để chỉ hợp chất của ví dụ tham khảo 166. Trong bảng 5, “hợp chất ví dụ” để chỉ hợp chất của ví dụ có tham chiếu các công thức cấu trúc được cung cấp trong bảng 4. Trong bảng 5, “hợp chất ví dụ tham khảo 166” để chỉ hợp chất tham khảo của ví dụ 166 có tham chiếu công thức cấu trúc của hợp chất tham khảo của ví dụ 166 được cung cấp trong bảng 4. Ngoài ra, mỗi một hợp chất ví dụ và hợp chất ví dụ tham khảo liệt kê trong bảng 5 được điều chế bằng phương thức được mô tả trong hoặc tương tự như phương thức được mô tả trong phần ví dụ hoặc ví dụ tham khảo tương ứng, được chỉ rõ bằng ký

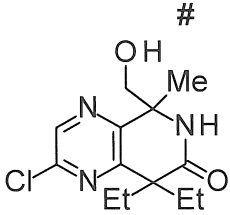
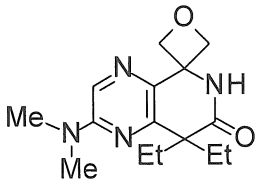
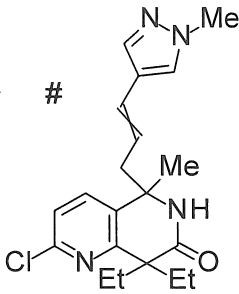
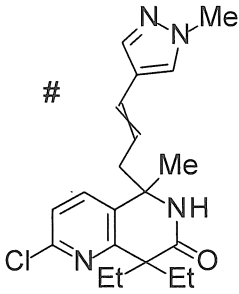
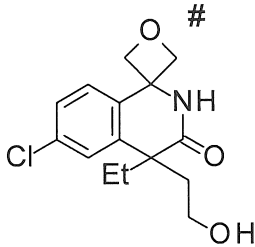
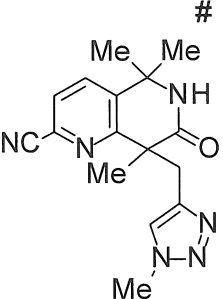
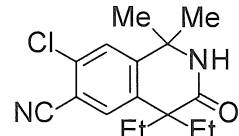
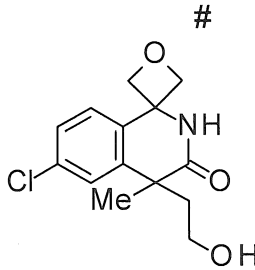
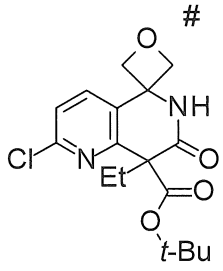
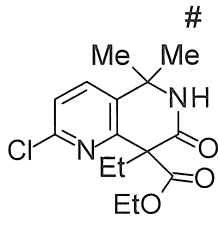
hiệu “Syn”. Ví dụ, mục nhập thứ nhất của bảng 5 thuộc về hợp chất ví dụ 1, có cấu trúc được thể hiện ở mục nhập thứ nhất của bảng 4. Hợp chất ví dụ này được điều chế theo phương thức mô tả trong ví dụ 1 ở đây, và dữ liệu của hợp chất ví dụ này là được cung cấp ở mục nhập thứ nhất của bảng 5. Trong bảng 6, “hợp chất ví dụ điều chế” để chỉ hợp chất của ví dụ điều chế. Trong bảng 7, “hợp chất ví dụ điều chế” để chỉ hợp chất của ví dụ điều chế có tham chiếu các công thức cấu trúc được cung cấp trong bảng 6. Ngoài ra, mỗi một hợp chất ví dụ điều chế liệt kê trong bảng 7 được điều chế theo phương thức được mô tả trong hoặc tương tự như phương thức được mô tả trong ví dụ điều chế tương ứng, được chỉ rõ bằng ký hiệu “PSyn”. Ví dụ, mục nhập thứ nhất của bảng 7 thuộc về hợp chất ví dụ điều chế 1a, có công thức cấu trúc được thể hiện ở mục nhập thứ nhất của bảng 6. Hợp chất ví dụ điều chế này được điều chế theo phương thức được mô tả trong ví dụ điều chế 1 ở đây, và dữ liệu của hợp chất ví dụ điều chế này được cung cấp trong mục nhập thứ nhất của bảng 7.

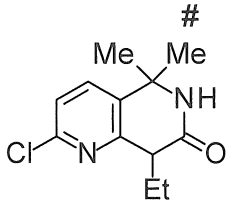
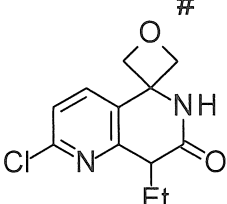
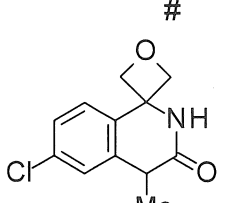
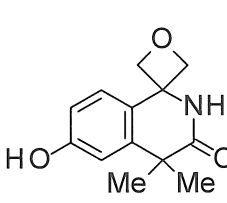
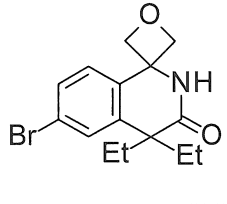
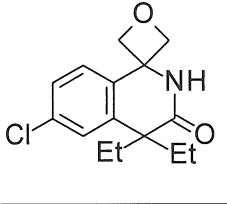
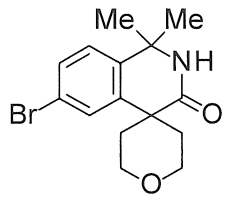
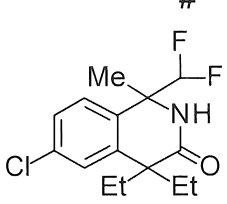
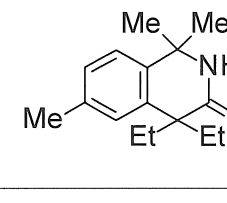
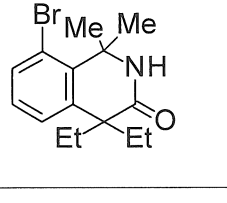
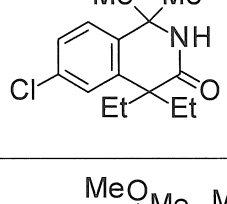
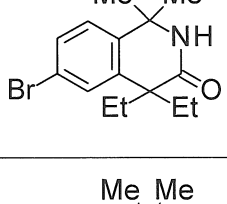
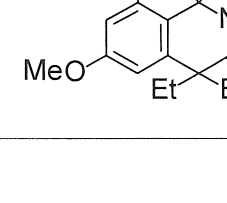
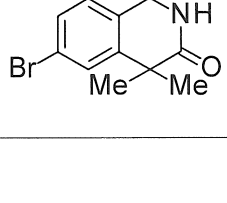
Bảng 4

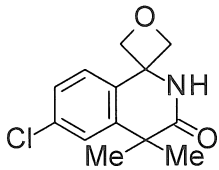
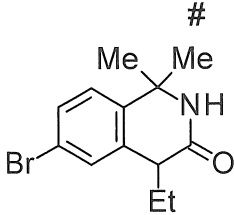
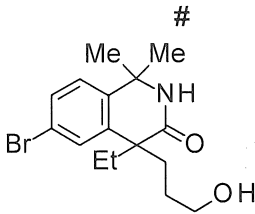
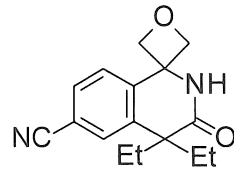
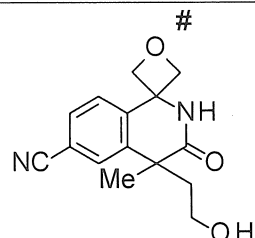
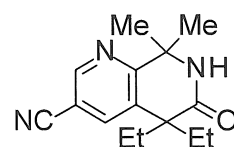
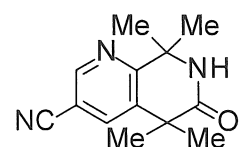
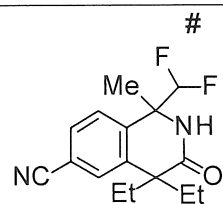
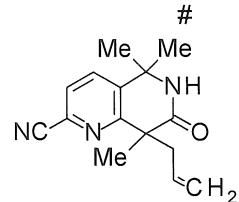
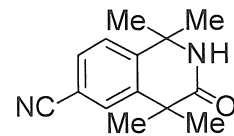
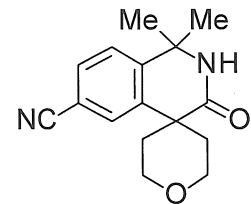
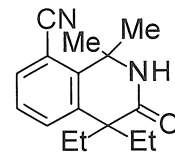
Hợp chất của ví dụ	Công thức	Hợp chất của ví dụ	Công thức
1		2	
3		4	

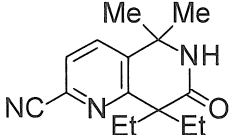
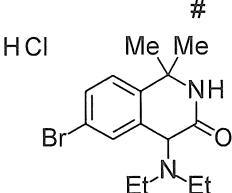
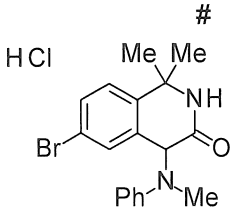
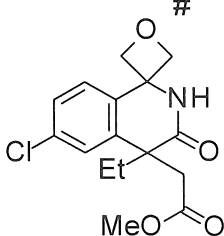
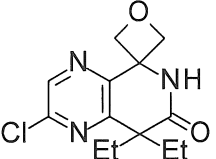
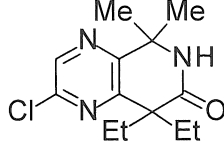
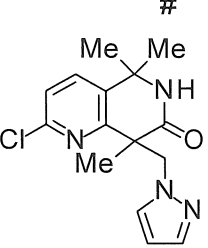
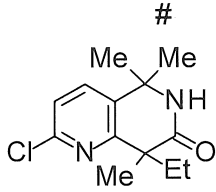
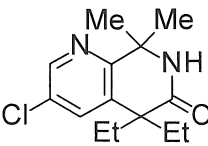
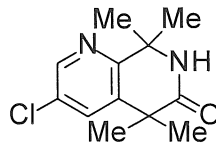
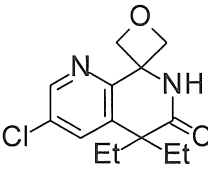
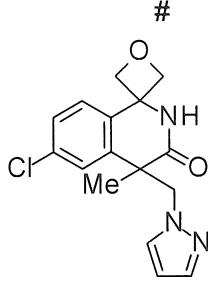
5		6	
7		8	
9a		9b	
10		11	
12		13	
14		15	

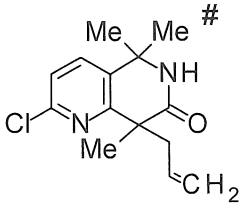
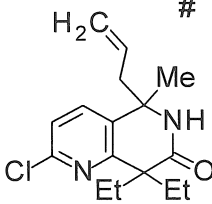
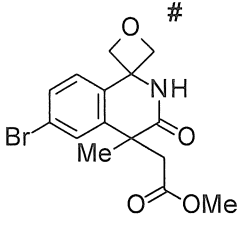
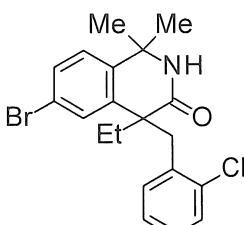
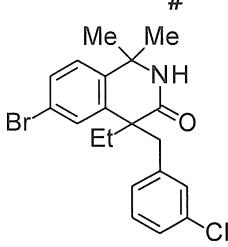
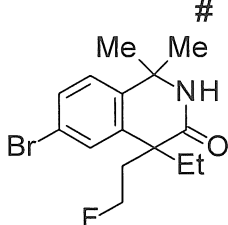
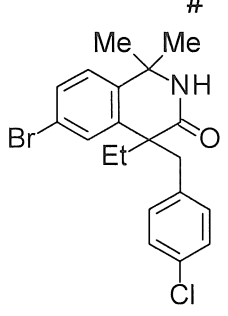
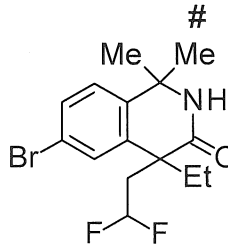
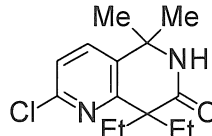
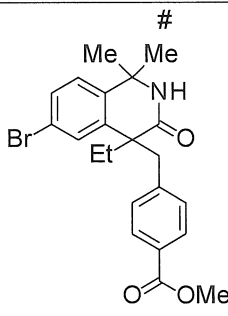
16		17	
18		19	
20		21	
22a		22b	
23		24	
25		26	
27		28	

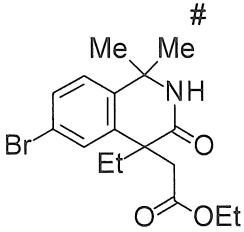
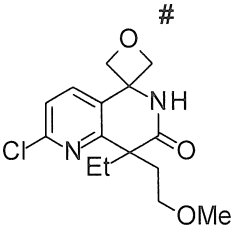
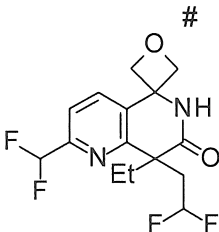
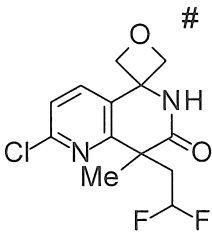
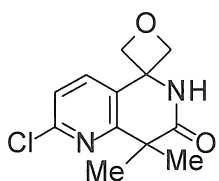
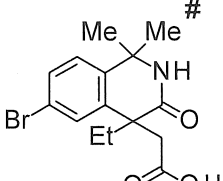
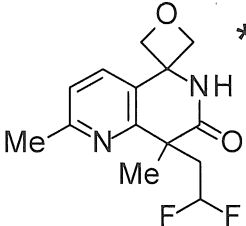
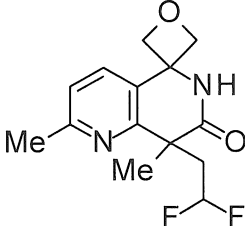
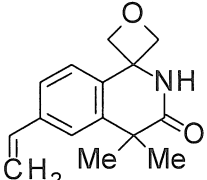
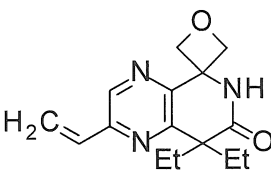
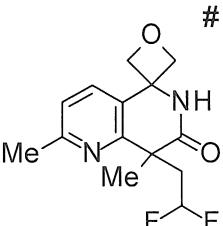
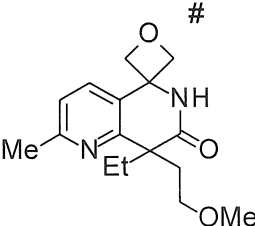
29		30	
31a		31b	
32		33	
34		35	
36		37	

38		39	
40		41	
42		43	
44		45	
46		47	
48		49	
50		51	

52		53	
54		55	
56		57	
58		59	
60		61	
62		63	

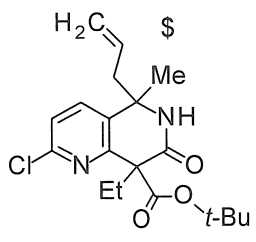
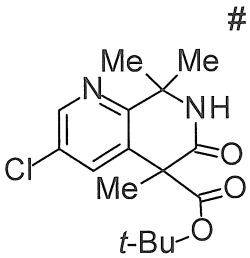
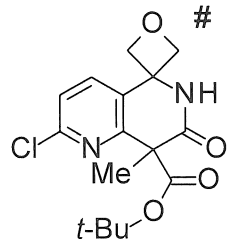
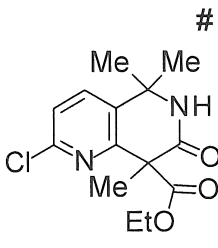
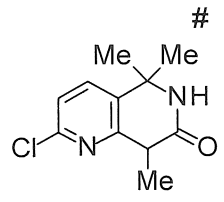
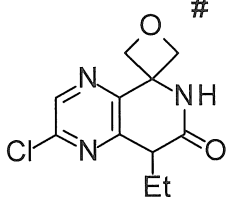
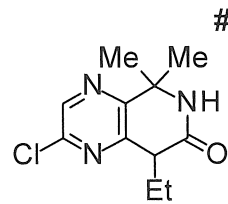
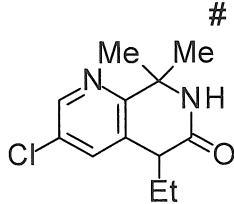
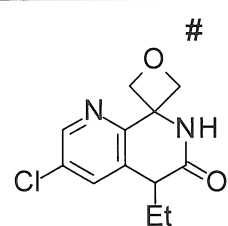
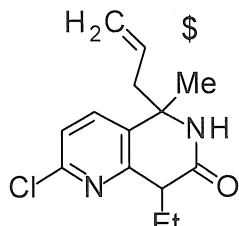
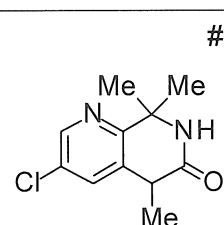
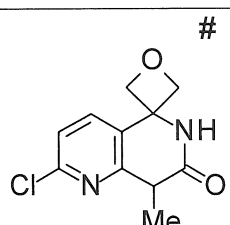
64		65	
66		67	
68		69	
70		71	
72		73	
74		75	

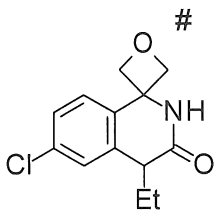
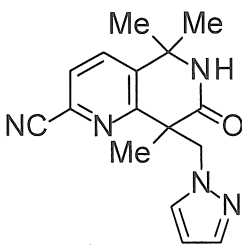
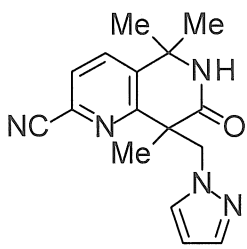
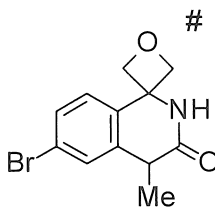
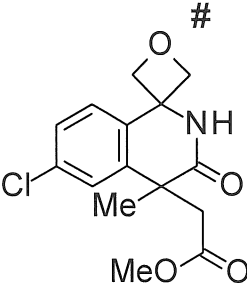
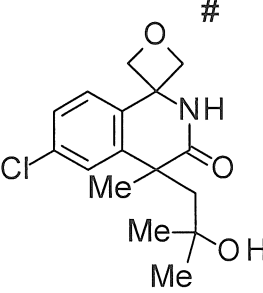
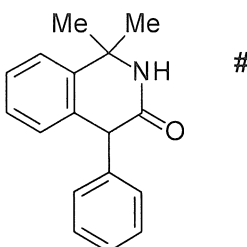
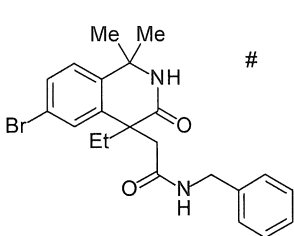
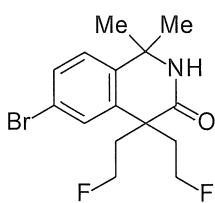
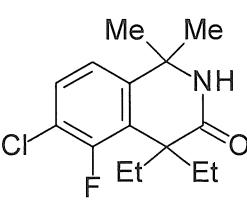
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	
84		85	

86		87	
88		89	
90		91	
92a		92b	
93		94	
95		96	

97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

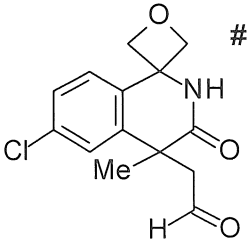
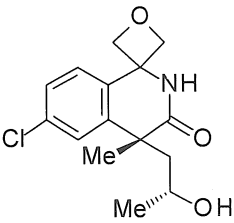
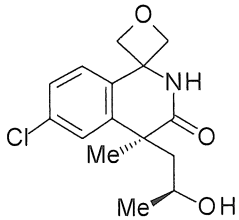
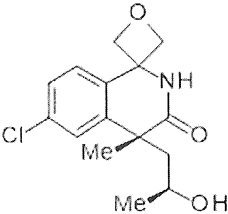
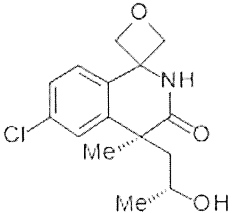
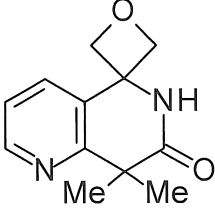
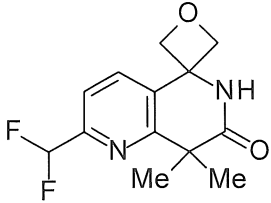
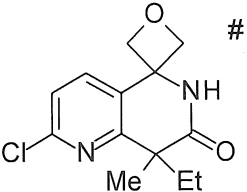
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	

121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	

133		134a	
134b		135	
136		137	
138		139	
140		141	

142		143	
144		145	
146		147	
148		149	
150		151	
152		153	

154		155	
156		157	
158		159	
160		161	
162		163	
164		165	

Hợp chất tham khảo của ví dụ 166		167a	Mixture of  and 
167b	Hỗn hợp của  và 	168	
169		170	

Bảng 5

Hợp chất của ví	Tổng hợp	DAT
-----------------	----------	-----

dự		
1	1	ESI+ ; 298;
2	2	ESI+ ; 218
3	3	ESI+ ; 276
4	4	ESI+ ; 257 ¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 8,29 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, 8,3 Hz, 1H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,50 (s, 6H), 0,45 (t, J = 7,4 Hz, 6H)
5	5	ESI+ ; 365, 367
6	6	ESI+ ; 281
7	7	ESI+ ; 416, 418
8	8	ESI+ ; 367, 369
9a	9	ESI+ ; 326, 328 ¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 8,15(s, 1H), 7,54(d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,27-2,19 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 0,45 (t, J = 7,3 Hz, 3H) độ quay quang (EtOH): (+)
9b	9	ESI+ ; 326, 328 ¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 8,15(s, 1H), 7,54(d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,27-2,19 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,87-1,67 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 0,45 (t, J = 7,3 Hz, 3H) độ quay quang (EtOH): (-)
10	10	ESI+ ; 261
11	11	ESI+ ; 345
12	12	ESI+ ; 247

13	13	ESI+ ; 297 ¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ: 9,26 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 54,9 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,98-1,87 (m, 4H), 0,38 (t, J = 7,4 Hz, 6H)
14	14	ESI+ ; 291
15	15	ESI+ ; 329 ¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 9,07 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 72,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 2,98-2,87 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 2H), 0,37 (t, J = 7,3 Hz, 3H), độ quay quang (EtOH): (-)
16	16	ESI+ ; 272 ¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 9,32 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,99-1,83 (m, 4H), 0,39 (t, J = 7,3 Hz, 6H)
17	17	ESI+ ; 293
18	18	ESI+ ; 285 ¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 8,97 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 72,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H)
19	19	ESI+ ; 315
20	20	ESI+ ; 243 ¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 8,99 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,69 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,37 (s, 6H)
21	21	ESI+ ; 287
22a	22	ESI+ ; 282, 284

		¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 8,91 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 4,94 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,39 (s, 3H) độ quay quang (EtOH): (+)
22b	22	ESI+ ; 282, 284 ¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 8,91 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 4,94 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,39 (s, 3H) độ quay quang (EtOH): (-)
23	23	APCI ; 268 ¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ: 8,96 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,07 (t, J = 56 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,70 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,37 (s, 6H)
24	24	APCI ; 284 ¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ: 8,92 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 74 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 4,95 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,67 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H)
25	25	APCI ; 346 ¹ H NMR (CDCl ₃)δ: 8,45 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,19 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,88-4,79 (m, 4H), 2,14 (dq, J = 13,3, 7,4 Hz, 2H), 1,99 (dq, J = 13,3, 7,4 Hz, 2H), 0,55 (t, J = 7,4 Hz, 6H)
26	26	APCI; 248 ¹ H NMR (CDCl ₃)δ: 8,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,21 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,85 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,23-2,01 (m, 4H), 0,54 (t, J = 7,4 Hz, 6H)
27	27	APCI ; 278 ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 8,38 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 4,36 (q, J

		= 7,0 Hz, 2H), 1,91 (qd, J = 7,4, 4,7 Hz, 4H), 1,48 (s, 6H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,49 (t, J = 7,4 Hz, 6H)
28	28	APCI ; 276 ¹ H NMR (CDCl ₃)δ: 8,44 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,11 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,73 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,84 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,02 (q, J = 7,4 Hz, 4H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,43 (t, J = 7,4 Hz, 6H)
29	29	APCI ; 284 ¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ: 8,73 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 4,87 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 2,03-1,87 (m, 3H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 0,58 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,49 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
30	30	APCI ; 291 ¹ H NMR (CDCl ₃)δ: 8,09 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,15 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,78 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,18 (s, 6H), 2,04 (q, J = 7,4 Hz, 4H), 0,54 (t, J = 7,4 Hz, 6H).
31a	31	APCI ; 373 thời gian lưu thời gian lưu ngắn hơn trong phương pháp HPLC pha đảo (20-100% MeCN/H ₂ O, dung dịch đệm 0,1% axit formic)
31b	31	APCI ; 373 thời gian lưu thời gian lưu dài hơn trong phương pháp HPLC pha đảo (20-100% MeCN/H ₂ O, dung dịch đệm 0,1% axit formic)
32	32	APCI ; 296 ¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ: 9,02 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,53-7,42 (m, 2H), 4,90 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,61 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 1H), 0,38 (t, J = 7,3 Hz, 3H)
33	33	APCI ; 311

		^1H NMR (CD_3OD) δ : 7,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,56 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 3,46 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,13 (s, 3H)
34	34	ESI+ ; 291
35	35	ESI+ ; 282
36	36	ESI+ ; 253, 255 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ ^1H -NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,49 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,95 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,28-2,07 (m, 2H), 1,20 (s, 9H), 0,41 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)
37	37	ESI+ ; 311, 313
38	38	ESI+ ; 239, 241
39	39	ESI+ ; 253
40	40	ESI+ ; 238
41	41	APCI ; 234
42	1 hoặc 42	APCI ; 324
43	1	APCI ; 280 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,15 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,93 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,66-4,57 (m, 2H), 1,98 (dq, $J = 13,4, 7,3$ Hz, 2H), 1,71 (dq, $J = 14,5, 7,4$ Hz, 2H), 0,40 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H)
44	1	APCI ; 324
45	1	APCI ; 302
46	1	ESI+ ; 246
47	1	ESI+ ; 310, 312
48	1	ESI+ ; 288, 290 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

49	1	ESI+ ; 310, 312
50	1	ESI+ ; 292
51	1	ESI+ ; 282
52	1 hoặc 52	ESI+ ; 252, 254 ¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 8,92 (s, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 4,94 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H)
53	2	ESI+ ; 282, 284
54	3	ESI+ ; 340, 342
55	20 hoặc 55	APCI ; 271 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)δ: 8,28 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,85 (dt, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,10-5,02 (m, 2H), 4,83-4,77 (m, 2H), 2,16 (dt, J = 13,7, 7,4 Hz, 2H), 1,90-1,76 (m, 2H), 0,52 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 6H)
56	20	APCI ; 273 ¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ: 8,97 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 2,97-2,86 (m, 2H), 2,22-2,11 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,42 (s, 3H)
57	16	ESI+ ; 258 ¹ H NMR (CDCl ₃)δ: 8,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,26 (dq, J = 13,7, 7,4 Hz, 2H), 1,60 (dq, J = 13,7, 7,4 Hz, 2H), 1,58 (s, 6H), 0,56 (t, J = 7,4 Hz, 6H)
58	16	APCI ; 230 ¹ H NMR (CD ₃ OD)δ: 8,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 1,64 (s, 6H), 1,57 (s, 6H)
59	16	APCI ; 293
60	16	APCI ; 256

61	16	APCI ; 229
62	16	APCI ; 271
63	4	ESI+ ; 257
64	4	ESI+ ; 258 ¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 8,42 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,01-1,86 (m, 4H), 1,52 (s, 6H), 0,45 (t, J = 7,4 Hz, 6H)
65	5	ESI+ ; 325, 327
66	5	ESI+ ; 359, 361
67	6	APCI ; 324
68	6	APCI ; 282
69	6	APCI ; 268
70	6	APCI ; 305
71	6	APCI ; 253 ¹ H NMR (CD ₃ OD)δ: 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,20-1,98 (m, 2H), 1,59 (s, H), 1,56 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 0,56 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
72	6	APCI ; 267 ¹ H NMR (CDCl ₃)δ: 8,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,31 (dq, J = 13,7, 7,4 Hz, 2H), 1,60 (dq, J = 13,7, 7,4 Hz, 2H), 1,58 (s, 6H), 0,66 (t, J = 7,4 Hz, 6H)
73	6	APCI ; 239
74	6	ESI+; 281 ¹ H NMR (CDCl ₃)δ: 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,85 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,27 (dt, J = 14,8, 7,4 Hz, 2H), 1,67 (dq, J = 14,6, 7,4 Hz, 2H), 0,58 (t, J = 7,4 Hz, 6H)
75	6	APCI ; 318
76	6	APCI ; 265
77	6	APCI ; 293

78	6	APCI ; 354
79	6	ESI+ : 406, 408
80	6	ESI+ ; 406, 408
81	6	ESI+ ; 350, 352 [M+Na] ⁺
82	6	ESI+ ; 428, 430 [M+Na] ⁺
83	6	ESI+ ; 368, 370 [M+Na] ⁺
84	6	ESI+ ; 267, 269
85	6	ESI+ ; 430, 432
86	6	ESI+ ; 368, 370
87	6	ESI+ ; 333, 335 [M+Na] ⁺
88	6	ESI+ ; 333
89	6	ESI+ ; 325, 327 [M+Na] ⁺
90	6	ESI+ ; 253
91	7	ESI+ ; 340, 342
92a	9	ESI+ ; 283 thời gian lưuthời gian lưu ngắn hơn trong phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng (SFC) sử dụng CHIRALCEL® OZ-H (rửa giải CO ₂ :MeOH = 80:20) độ quay quang (EtOH): (-)
92b	9	ESI+ ; 283 thời gian lưuthời gian lưu dài hơn trong phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng (SFC) sử dụng CHIRALCEL® OZ-H (rửa giải CO ₂ :MeOH = 80:20) độ quay quang (EtOH): (+)
93	10	APCI ; 244
94	10	APCI ; 274
95	10	ESI+ ; 283
96	10	ESI+ ; 291
97	10	ESI+ ; 271
98	10	ESI+ ; 297

99	12	ESI+ ; 219
100	13	ESI+ ; 269
101	15	ESI+ ; 288
102	15	ESI+ ; 277
103	15	ESI+ ; 313 ¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ: 9,12 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,97(t, J = 54,9 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,18-2,03 (m, 2H), 2,01-1,90 (m, 2H), 0,36 (t, J = 7,4 Hz, 3H) độ quay quang (EtOH): (-)
104	15	ESI+ ; 313 độ quay quang (EtOH): (+)
105	15	ESI+ ; 329 độ quay quang (EtOH): (+)
106	16	APCI ; 273 ¹ H NMR (CDCl ₃)δ: 9,00 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,19 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,87 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,27-2,13 (m, 2H), 2,08 (dq, J = 14,6, 7,4 Hz, 2H), 0,55 (t, J = 7,4 Hz, 6H)
107	16	APCI ; 296 ¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ: 8,34 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,08 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,09 (s, 3H)
108	16	APCI ; 244 ¹ H NMR (CD ₃ OD)δ: 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,28-2,03 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), , 0,56 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

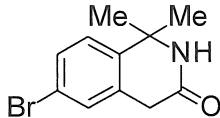
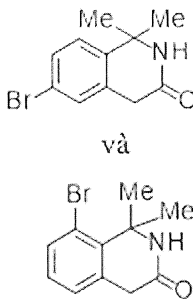
109	16	APCI ; 296
110	16	APCI ; 296 ¹ H NMR (CD ₃ OD)δ: 7,91 (dd, J = 8,2, 0,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,1, 0,5 Hz, 1H), 6,86 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 0,97 (s, 3H)
111	16	APCI ; 254
112	16	ESI+ ; 302
113	19	ESI+ ; 335
114	32	APCI ; 326
115	32	ESI+ ; 326, 328
116	34	ESI+ ; 335
117	36	ESI+ ; 377 [M+Na] ⁺
118	36	APCI ; 240 [M+H-Boc] ⁺
119	36	APCI ; 239 [M+H-Boc] ⁺
120	36	APCI ; 253 [M+H-Boc] ⁺
121	36	APCI ; 265 [M+H-Boc] ⁺
122	36	APCI ; 269 [M+H-C ₄ H ₉] ⁺
123	36	ESI+ ; 361, 363 [M+Na] ⁺
124	37	APCI ; 297
125	38	APCI ; 225
126	39	APCI ; 254
127	39	APCI ; 240
128	39	ESI+ ; 239
129	39	ESI+ ; 253
130	39	APCI ; 265
131	39	APCI ; 225
132	39	ESI+ ; 239
133	40	APCI ; 252
134a	9	APCI ; 296 thời gian lữuthời gian lưu dài hơn trong phương pháp sắc ký

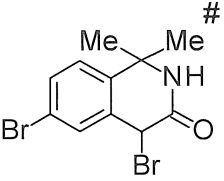
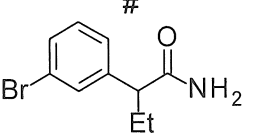
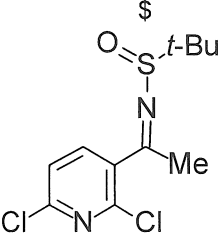
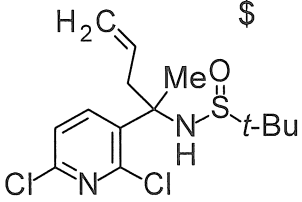
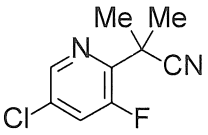
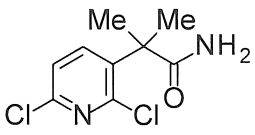
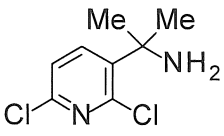
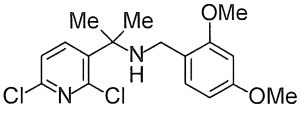
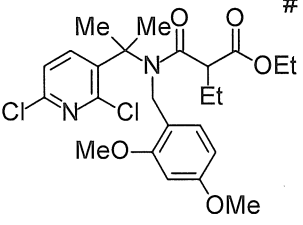
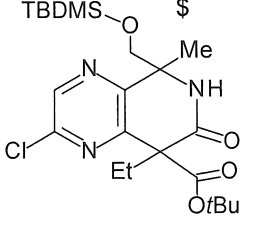
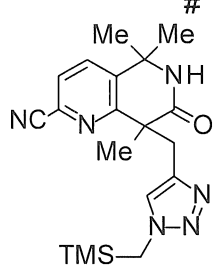
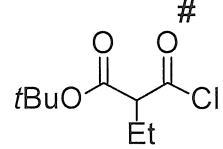
		lỏng siêu tới hạn không đối xứng (SFC) sử dụng ChromegaChiral CC4 (rửa giải CO ₂ :EtOH với 0,5% isopropylamin = 85:15), độ quay quang (CHCl ₃): (+)
134b	9	APCI ; 296 thời gian lưu thời gian lưu ngắn hơn trong phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng (SFC) sử dụng ChromegaChiral CC4 (rửa giải CO ₂ :EtOH với 0,5% isopropylamin = 85:15), độ quay quang (CHCl ₃): (-)
135	40	APCI ; 282
136	6	APCI ; 310
137	137	APCI; 310 ¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ: 8,69 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54-7,35 (m, 2H), 4,96 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 2,33 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 1,36 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,51 (s, 3H).
138	2	ESI+ ; 252
139	8	ESI+ ; 451, 453 [M+Na] ⁺
140	1	ESI+ ; 368, 370 [M+Na] ⁺
141	1	ESI+ ; 306, 308 [M+Na] ⁺
142	16	ESI+ ; 244
143	143	ESI+ ; 327
144	6	ESI+ ; 339, 341 [M+Na] ⁺
145	11	ESI+ ; 313
146	18	ESI+ ; 299
147	11	ESI+ ; 249
148	148	ESI+ ; 243
149	149	ESI+ ; 282

150	37	APCI ; 298
151	38	APCI ; 226
152	6	APCI ; 240
153	16	APCI ; 231
154	154	APCI ; 279
155	155	APCI ; 357 ¹ H-NMR (CD ₃ OD)δ: 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,73-3,60 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,24-2,12 (m, 2H), 2,09-1,93 (m, 2H), 1,58 (s, 6H)
156	155	APCI ; 337
157	1	APCI ; 236
158	6	APCI ; 297
159	32	ESI+ ; 269
160	1	APCI ; 281
161	16	ESI+ ; 272
162	40	APCI ; 296
163	6	APCI ; 368
164	32	APCI ; 340
165	20	APCI ; 287
Hợp chất tham khảo của ví dụ 166	Ví dụ tham khảo 166	APCI ; 280
167a	167	APCI ; 296 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,99 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 4,95 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,29-3,19 (m, 1H), 1,94 (dd, J = 13,8, 5,5

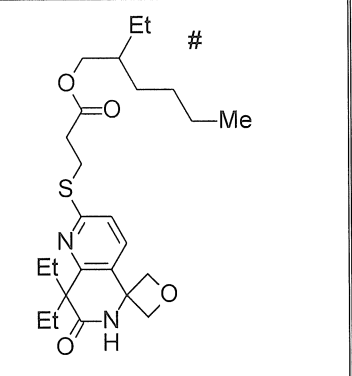
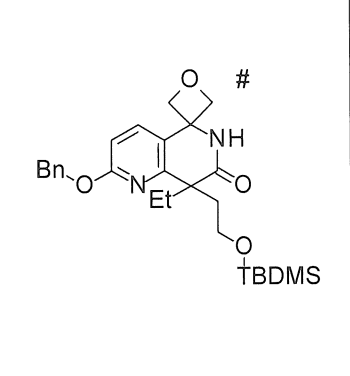
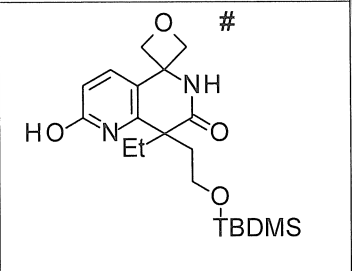
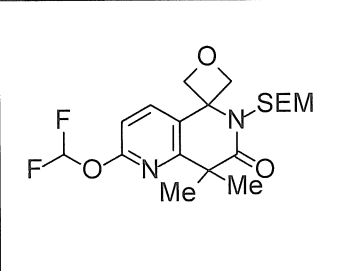
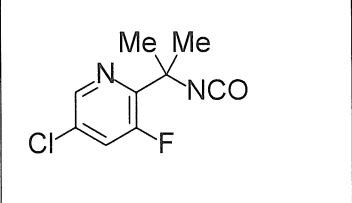
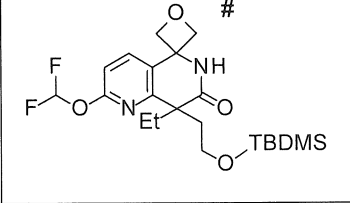
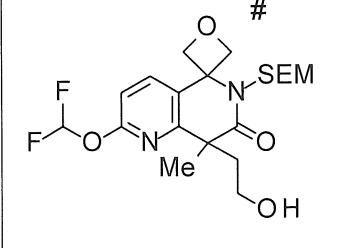
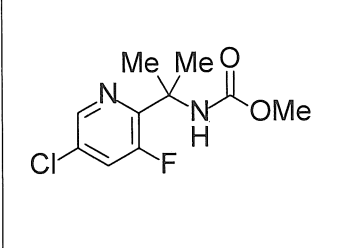
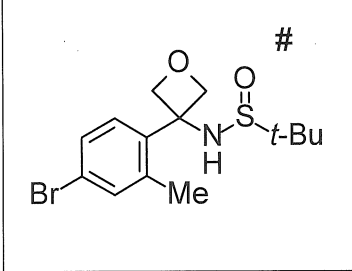
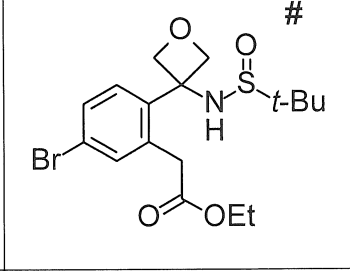
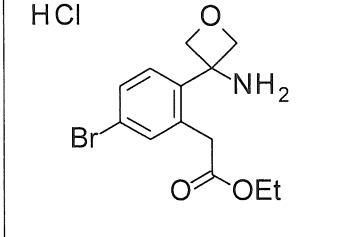
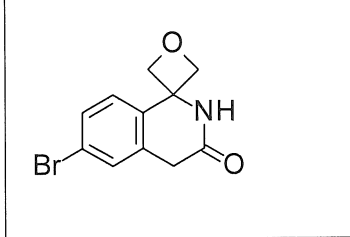
		Hz, 1H), 1,86 (dd, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 1,38 (s, 3H), 0,83 (d, J = 6,1 Hz, 3H)
167b	167	APCI ; 296 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,59 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53-7,35 (m, 2H), 4,95 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,13 (dd, J = 13,8, 10,3 Hz, 1H), 1,71 (dd, J = 13,8, 3,2 Hz, 1H), 1,38 (s, 3H), 0,84 (d, J = 6,1 Hz, 3H)
168	12	ESI+ ; 219
169	13	ESI+ ; 269
170	6	ESI+ ; 289, 291 [M+Na] ⁺

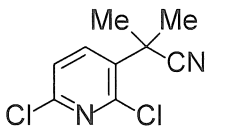
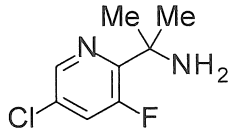
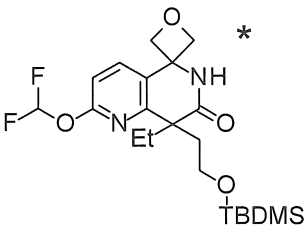
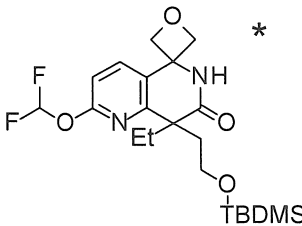
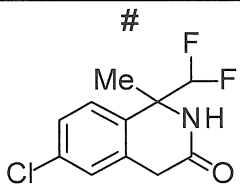
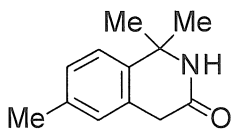
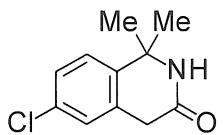
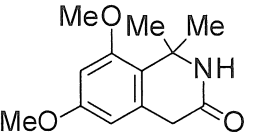
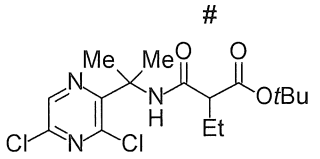
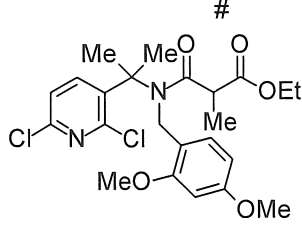
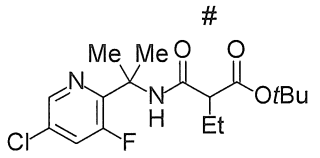
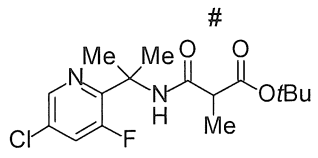
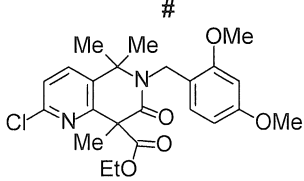
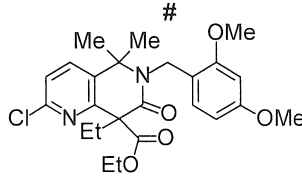
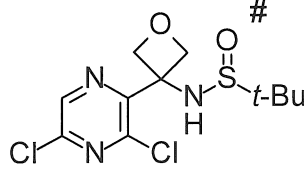
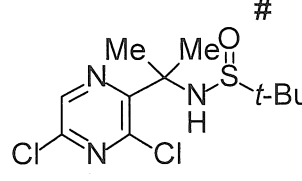
Bảng 6

Hợp chất ví dụ điều chế	Công thức	Hợp chất ví dụ điều chế	Công thức
1a		1b	Hỗn hợp của 

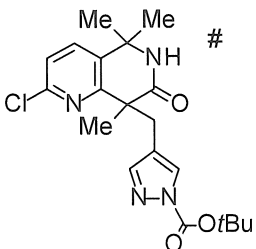
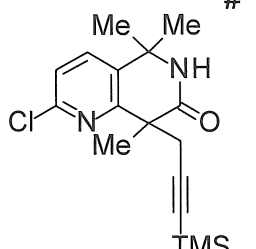
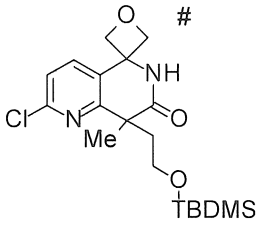
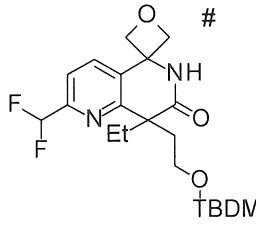
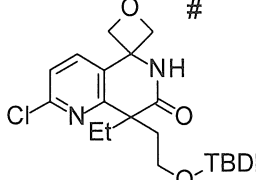
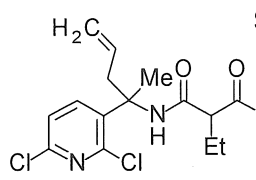
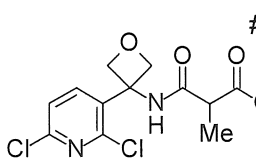
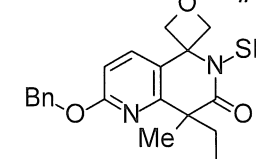
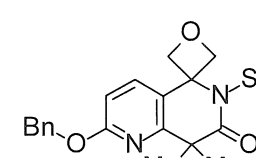
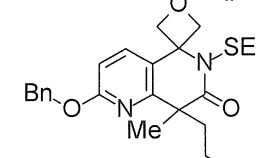
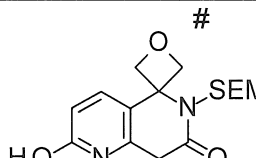
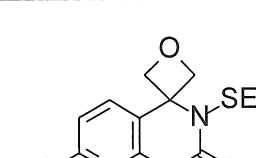
2		3	
4		5	
6		7	
8		9	
10		11	
12		13	

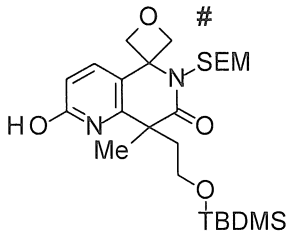
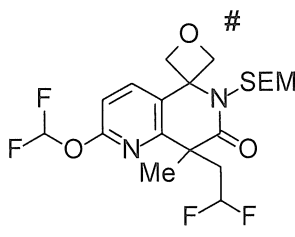
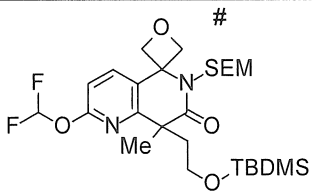
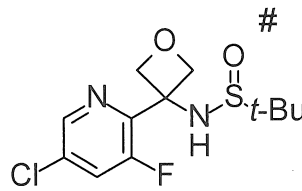
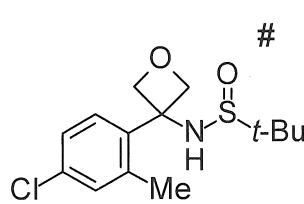
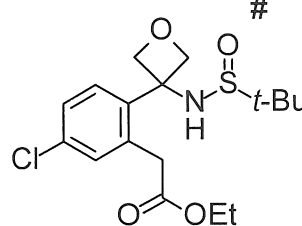
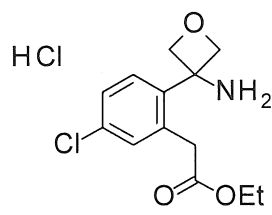
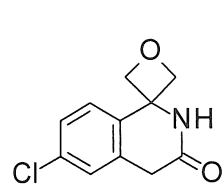
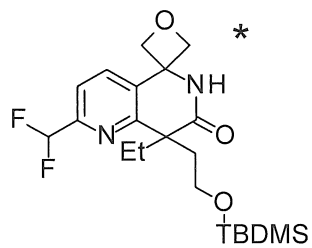
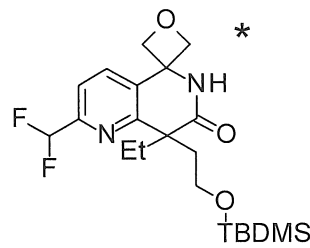
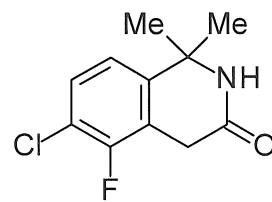
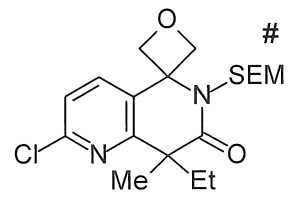
14		15	
16	HCl 	17	
18		19	
20		21	
22		23	
24		25	
26		27	

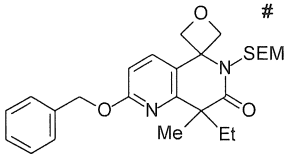
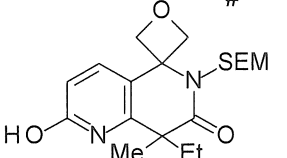
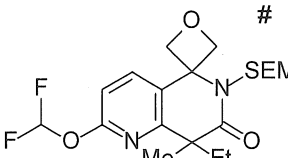
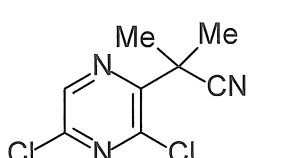
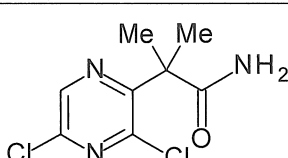
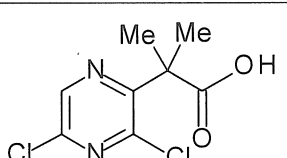
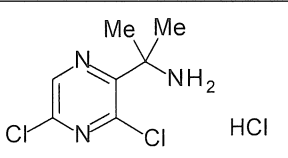
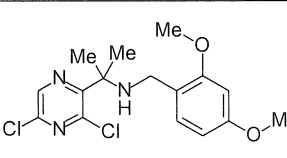
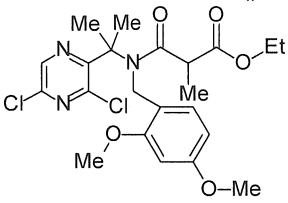
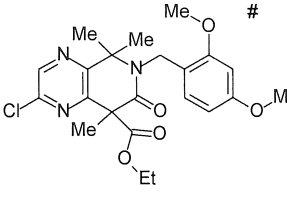
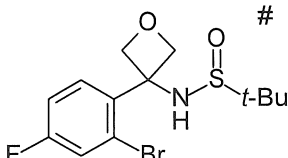
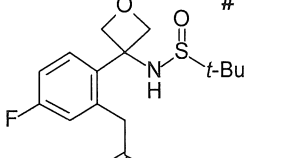
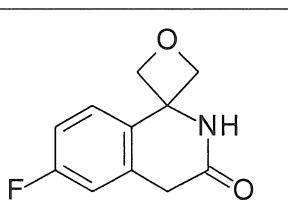
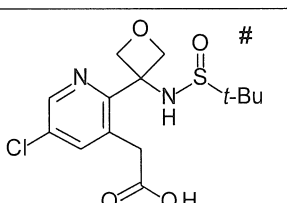
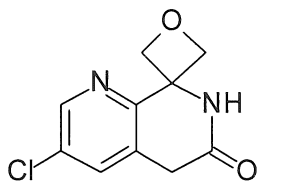
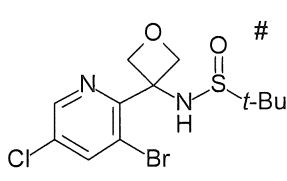
28		29	
30		31	
32		33	
34		35	
36		37	
38		39	

40		41	
42a		42b	
43		44	
45		46	
47		48	
49		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	
87a		87b	
88		89	

90		91	
92		93	
94		95	
96		97	
98		99	
100		101	
102		103	
104		105	

Bảng 7

Hợp chất ví dụ điều chế	PSyn	DAT
1a	1	ESI+ ; 254, 256
1b	1	6-brom-1,1-dimetyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-on: ¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 8,03(s, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 1,46 (s, 6H) 8-brom-1,1-dimetyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-on: ¹ H-NMR (DMSO-d ₆)δ: 8,03(s, 1H), 7,55 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 1,73 (s, 6H)
2	2	¹ H-NMR (CDCl ₃)δ: 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,66 (s, 3H)
3	3	ESI+ ; 242, 244
4	4	APCI ; 293
5	5	APCI ; 336
6	6	APCI ; 199
7	7	ESI+ ; 233, 235, 237
8	8	ESI+ ; 205, 207
9	9	ESI+ ; 355, 357
10	10	ESI+ ; 497, 499, 501
11	11	APCI ; 370 [M+H-C ₄ H ₉] ⁺
12	12	APCI ; 383
13	13	¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ: 3,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 1,75-1,67(m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
14	14	APCI ; 217
15	15	ESI+ ; 323, 325

16	16	ESI+ ; 219, 221
17	17	APCI ; 390
18	18	ESI+ ; 411
19	19	ESI+ ; 403
20	20	ESI+ ; 405
21	21	ESI+ ; 407
22	22	ESI+ ; 421
23	23	ESI+ ; 402
24	24	ESI+ ; 418, 420 [M+Na] ⁺
25	25	APCI ; 370
26	26	APCI ; 344
27	27	ESI+ ; 389
28	28	ESI+ ; 463
29	29	ESI+ ; 483
30	30	ESI+ ; 393
31	31	ESI+ ; 437 [M+Na] ⁺
32	32	APCI ; 215
33	33	ESI+ ; 443
34	34	ESI+ ; 445
35	35	APCI ; 247
36	36	ESI+ ; 346
37	37	ESI+ ; 418
38	38	ESI+ ; 314
39	39	ESI+ ; 270
40	40	ESI+ ; 215, 217
41	41	APCI ; 189
42a	42	ESI+ ; 443 thời gian lưu ngắn hơn trong phương pháp sắc ký cột không đối xứng sử dụng CHIRALFLASH(nhãn hiệu) IA (rửa giải Hexan/EtOAc 80/20 – 0/100)

42b	42	ESI+ ; 443 thời gian lưu dài hơn trong phương pháp sắc ký cột không đối xứng sử dụng CHIRALFLASH(nhãn hiệu) IA (rửa giải Hexan/EtOAc 80/20 – 0/100)
43	1	APCI ; 246
44	1	ESI+ ; 190
45	1	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 7,25-7,22 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 1,57 (s, 6H)
46	1	ESI+ ; 236
47	10	APCI ; 320 [M+H-C ₄ H ₉] ⁺
48	10	APCI ; 483
49	10	APCI ; 259 [M+H-Boc] ⁺
50	10	APCI ; 289 [M+H-C ₄ H ₉] ⁺
51	11	APCI ; 447
52	11	ESI+ ; 461
53	15	APCI ; 324
54	15	APCI ; 310
55	15	APCI ; 440
56	16	APCI ; 206
57	16	APCI ; 231
58	17	APCI ; 506
59	17	APCI ; 373
60	18	ESI+ ; 455, 457 [M+Na] ⁺
61	18	ESI+ ; 405, 407 [M+Na] ⁺
62	18	ESI+ ; 549, 551 [M+Na] ⁺
63	19	ESI+ ; 391
64	20	APCI ; 276
65	24	APCI ; 398
66	24	APCI ; 405
67	24	APCI ; 305 [M+H-Boc] ⁺

68	24	APCI ; 335
69	24	ESI+ ; 419, 421 [M+Na] ⁺
70	24	ESI+ ; 427
71	24	ESI+ ; 433, 435 [M+Na] ⁺
72	27	APCI ; 399 [M-H] ⁻
73	27	ESI+ ; 397, 399 [M+Na] ⁺
74	29	ESI+ ; 505
75	29	ESI+ ; 455
76	29	ESI+ ; 599
77	30	APCI/ESI+ ; 415
78	30	ESI+ ; 365
79	30	ESI+ ; 509
80	31	ESI+ ; 487 [M+Na] ⁺
81	33	ESI+ ; 559
82	36	APCI ; 307
83	36 or 83	ESI+ ; 302
84	37 or 84	ESI+ ; 374
85	38 or 85	ESI+ ; 270, 272
86	39 or 86	ESI+ ; 224
87a	42	ESI+ ; 427 thời gian lưu ngắn hơn trong phương pháp sắc ký không đối xứng sử dụng CHIRALFLASH(nhãn hiệu) IA, (dung môi rửa giải; Hexan/EtOAc 100/0-40/60)
87b	42	ESI+ ; 427 thời gian lưu dài hơn trong phương pháp sắc ký không đối xứng sử dụng CHIRALFLASH(nhãn hiệu) IA, (dung môi rửa giải;

		Hexan/EtOAc 100/0-40/60)
88	1	ESI+ ; 250, 252 [M+Na] ⁺
89	18	ESI+ ; 419, 421 [M+Na] ⁺
90	29	ESI+ ; 469
91	30	ESI+ ; 379
92	31	ESI+ ; 451 [M+Na] ⁺
93	40	APCI ; 216
94	7	APCI ; 234
95	95	APCI ; 235
96	96	APCI ; 206
97	9	APCI ; 351
98	10	APCI ; 484
99	11	APCI ; 448
100	100	APCI ; 350
101	101	APCI ; 330
102	102	APCI ; 208
103	101	APCI ; 347
104	104	APCI ; 225
105	36	APCI ; 367

Trong khi các phương pháp và chế phẩm đã được mô tả chi tiết với việc tham khảo một số phương án minh họa nhất định của chúng, có thể hiểu rằng, các cải biến và thay đổi nằm trong phạm vi được mô tả và được yêu cầu bảo hộ.

Khả năng ứng dụng công nghiệp

Các hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I'), hoặc muối của nó làm điều biến độ co của đơn vị tơ cơ xương, và do đó, kỳ vọng được sử dụng làm tác nhân để phòng ngừa hoặc điều trị 1) các rối loạn thần kinh cơ, 2) các rối loạn của cơ chủ động, 3) các rối loạn CNS trong đó, sự yếu cơ, chứng teo, và chứng mỗi một là các triệu chứng nổi trội, 4) các triệu chứng ở cơ xuất phát từ các rối loạn hệ thống, và 5) các rối loạn chức năng của cơ sàn chậu và cơ thắt vòng niệu đạo/hậu môn.

Khi giới hạn hoặc khoảng số học được nêu ở đây thì các điểm đầu mút được gồm cả trong giới hạn hoặc khoảng này. Tương tự, tất cả các giá trị và khoảng phụ bên trong giới hạn hoặc khoảng số học được bao gồm một cách cụ thể như thể được viết ra một cách rõ ràng.

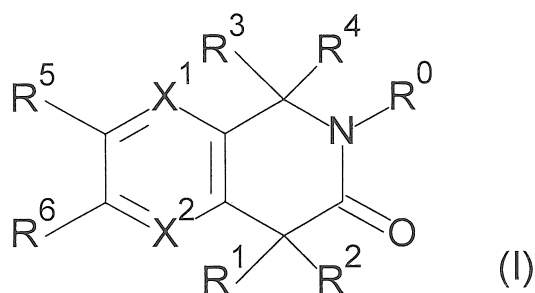
Như sử dụng ở đây, các từ chỉ số ít và tương tự mang ý nghĩa của “một hoặc nhiều”.

Rõ ràng là, nhiều cải biến và thay đổi của sáng chế này là có thể xuất hiện theo phân hướng dẫn ở trên. Do đó, có thể hiểu rằng, trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo, sáng chế có thể thực hành khác với các phương án như được mô tả cụ thể ở đây.

Tất cả các tài liệu sáng chế và tài liệu tham khảo khác nêu trên được kết hợp đầy đủ ở đây theo cách tham khảo, giống như thể được nêu trong tài liệu này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó:



trong đó:

X^1 là C- R^{11} hoặc N;

X^2 là C- R^{12} hoặc N;

R^{11} là i) H, ii) halogen, iii) $-CN$, hoặc iv) $-O-C_{1-6}$ alkyl;

R^{12} là H hoặc halogen;

R^1 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) halogen, và (các) pyrazolyl, iii) C_{2-6} alkenyl, hoặc iv) $-OR^0$;

R^2 là i) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) $-OR^0$, (các) halogen, (các) $-COOR^0$, (các) $-CONR^{21}R^{22}$, (các) phenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm G^1 , và (các) heteroaryl mà được lựa chọn từ nhóm gồm pyridyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, và triazolyl, trong đó, heteroaryl có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm G^2 , ii) C_{2-6} alkenyl, iii) C_{2-6} alkynyl, iv) $-OR^0$, v) $-NR^{23}R^{24}$, vi) $-COOR^0$, hoặc vii) phenyl;

R^{21} là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^{22} là i) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phenyl, hoặc ii) phenyl;

R^{23} là i) H, hoặc ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm –

OH;

R^{24} là i) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen, ii) C_{3-8} xycloalkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl, iii) phenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen, hoặc iv) tetrahydropyranyl; hoặc

R^1 , R^2 , và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^1 và R^2 có thể tương tác để tạo ra vòng 4-tetrahydropyran, và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^1 và R^2 là nguyên tử xoắn;

R^3 và R^4 là giống nhau hoặc khác nhau và là i) C_{1-3} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) halogen và (các) -OH hoặc ii) C_{2-6} alkenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) -OH và (các) heteroaryl mà được lựa chọn từ nhóm gồm pyrazolyl và thienyl, trong đó heteroaryl có thể được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl, hoặc

R^3 , R^4 , và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^3 và R^4 có thể tương tác để tạo ra vòng 3-oxetan và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^3 và R^4 là nguyên tử xoắn;

R^5 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều -O-(C_{1-6} alkyl), iii) -O- C_{1-6} alkyl, iv) halogen, v) -COO-(C_{1-6} alkyl), hoặc vi) C_{3-8} xycloalkyl;

R^6 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) -O-(C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen) và (các) halogen, iii) -OH, iv) -O-(C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen), v) halogen, vi) -CN, vii) -S-(C_{1-6} alkyl), viii) C_{3-8} xycloalkyl, ix) -NR⁰R⁰, hoặc x) C_{2-6} alkenyl;

nhóm G^1 là i) halogen, ii) -COOR⁰, iii) -CONR⁰R⁰, iv) -OH, v) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) -OH và halogen, hoặc vi) -O-(C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) -OH và (các) halogen);

nhóm G^2 là i) halogen, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) -OH và (các) halogen hoặc iii) -CONR⁰R⁰;

mỗi R^0 độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl,

với điều kiện hợp chất nêu trên không phải là metyl 1,1-dialyl-3-oxo-2,4-dihydroisoquinolin-4-carboxylat hoặc muối của nó.

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

R^1 là i) H, hoặc ii) C_{1-6} alkyl;

R^2 là i) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) $-OR^0$, (các) halogen, (các) $-CONR^{21}R^{22}$, (các) phenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) halogen và (các) $-COOR^0$, và (các) heteroaryl mà được lựa chọn từ nhóm gồm pyrazolyl, và triazolyl, ii) C_{2-6} alkenyl, iii) C_{2-6} alkynyl, iv) $-NR^{23}R^{24}$, hoặc v) $-COOR^0$;

R^{21} là C_{1-6} alkyl;

R^{22} là C_{1-6} alkyl;

R^{23} là C_{1-6} alkyl; và

R^{24} là i) C_{3-8} xycloalkyl, hoặc ii) phenyl; hoặc

R^1 , R^2 , và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^1 và R^2 có thể tương tác để tạo ra vòng 4- tetrahydropyran, và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^1 và R^2 là nguyên tử xoắn.

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

R^3 và R^4 là giống nhau hoặc khác nhau và là i) C_{1-3} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) halogen và (các) $-OH$ hoặc ii) C_{2-6} alkenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) $-OH$ và (các) pyrazolyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl, hoặc,

R^3 , R^4 , và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^3 và R^4 có thể tương tác để tạo ra vòng 3-oxetan và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^3 và R^4 là nguyên tử xoắn.

4. Hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó

R^5 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl, iii) $-O-C_{1-6}$ alkyl, iv) halogen, hoặc v) C_{3-8} xycloalkyl;

và

R^6 là i) H, ii) C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm (các) $-O-(C_{1-6}$ alkyl) và (các) halogen, iii) $-OH$, iv) $-O-(C_{1-6}$ alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen), v) halogen, vi) $-CN$, vii) $-S-C_{1-6}$ alkyl, viii) $-NR^0R^0$, hoặc ix) C_{2-6} alkenyl.

5. Hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó:

X^1 là $C-R^{11}$ hoặc N;

X^2 là $C-R^{12}$ hoặc N;

R^{11} là i) H, ii) halogen, iii) $-CN$, hoặc iv) $-O-C_{1-6}$ alkyl; và

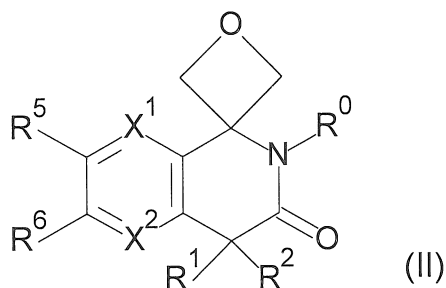
R^{12} là H.

6. Hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó:

R^1 là C_{1-6} alkyl;

R^2 là C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng $-OR^0$;

R^3 , R^4 , và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^3 và R^4 tương tác để tạo ra vòng 3-oxetan và nguyên tử cacbon được liên kết bởi R^3 và R^4 là nguyên tử xoắn như được biểu thị bằng công thức (II) dưới đây:



R^5 là H; và

R^6 là i) C_{1-6} alkyl, ii) $-O-C_{1-6}$ alkyl mà được thế bằng một đến ba halogen, iii) halogen, hoặc iv) $-CN$.

7. Hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó

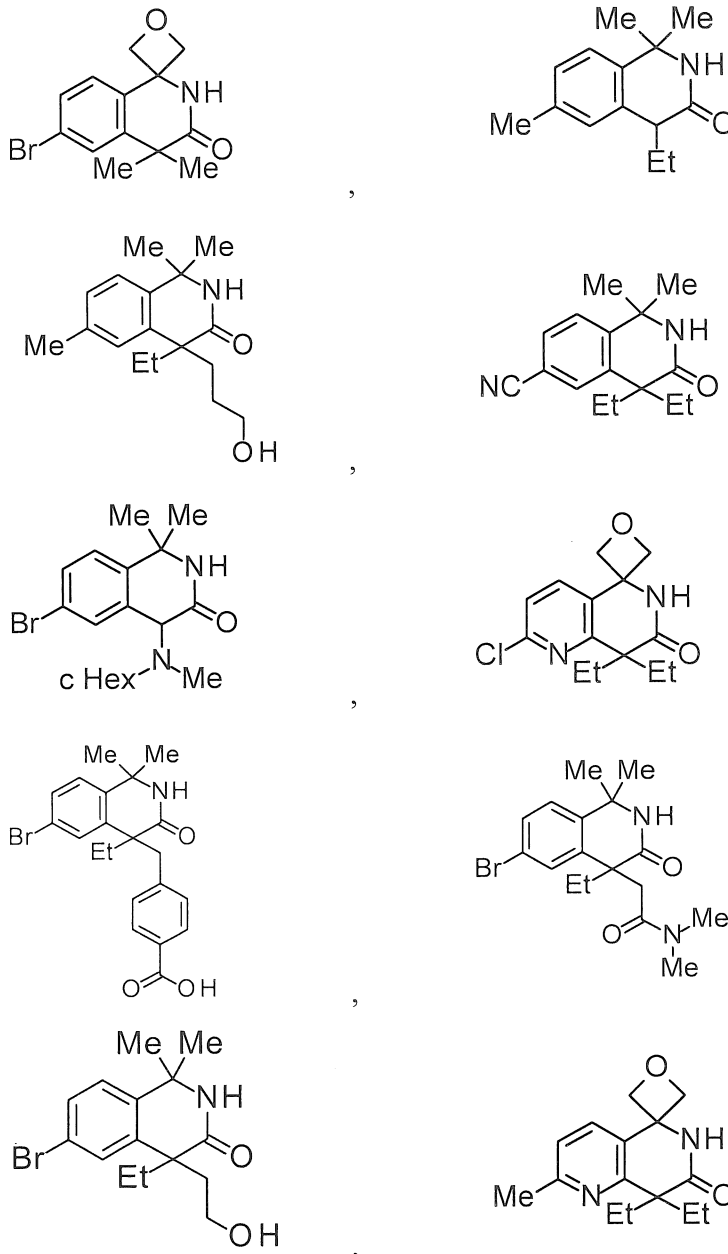
X^1 là $C-R^{11}$;

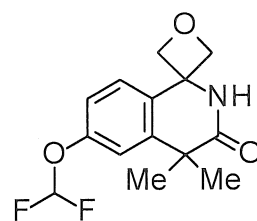
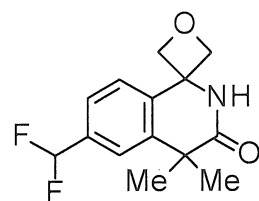
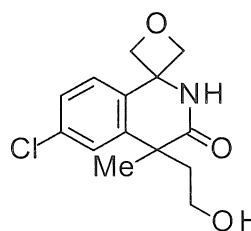
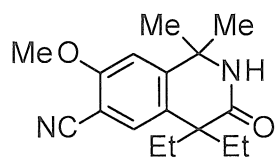
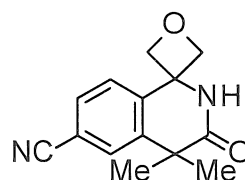
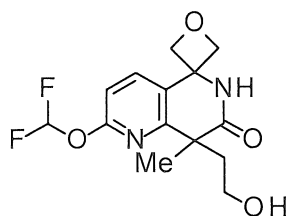
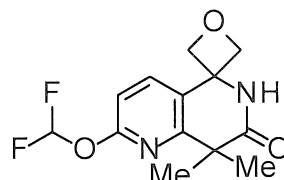
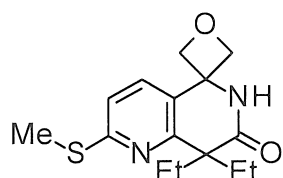
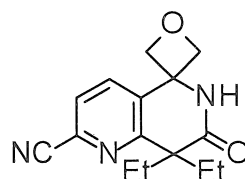
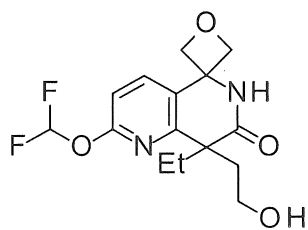
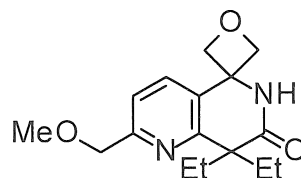
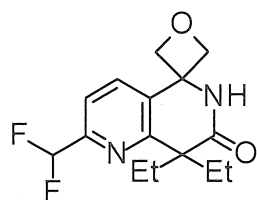
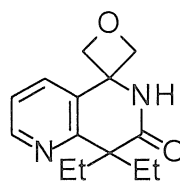
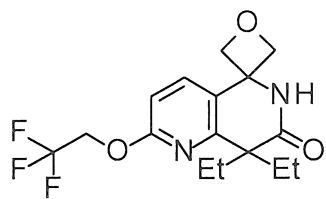
X^2 là C- R^{12} ;

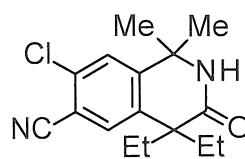
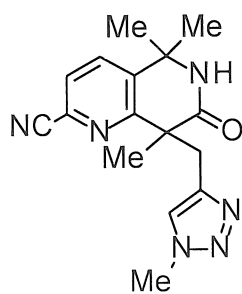
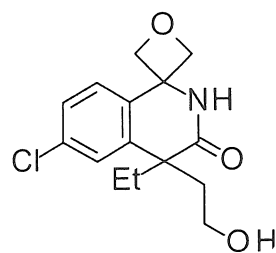
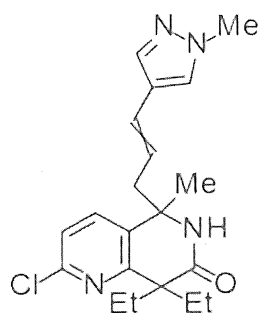
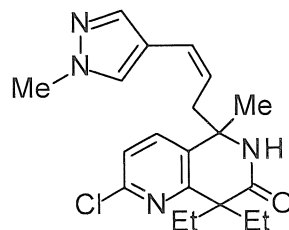
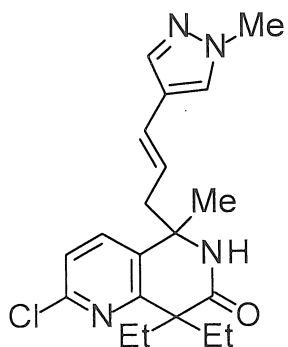
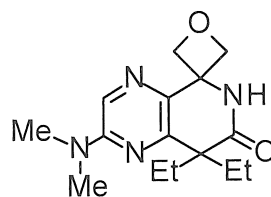
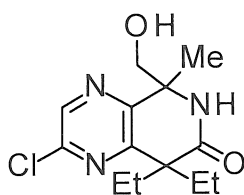
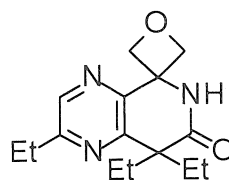
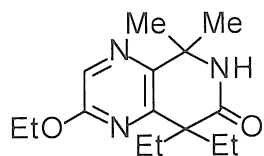
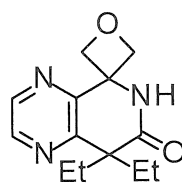
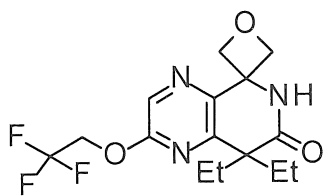
R^{11} là i) H, ii) halogen, iii) -CN, hoặc iv) -O- C_{1-6} alkyl; và

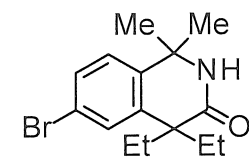
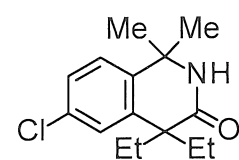
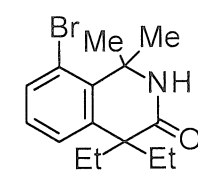
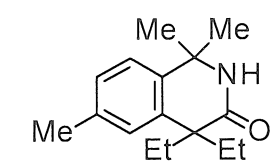
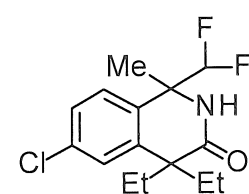
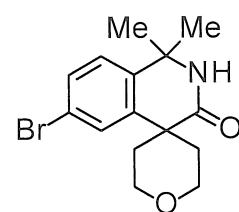
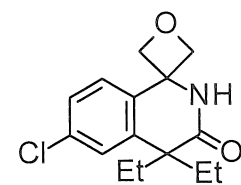
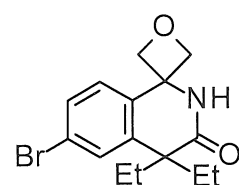
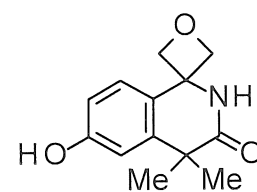
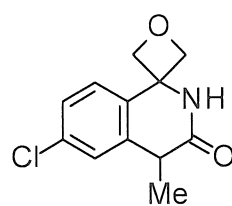
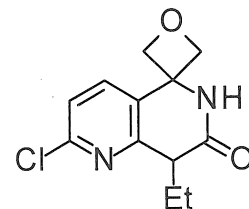
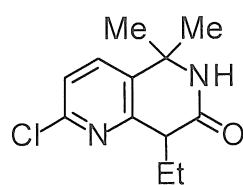
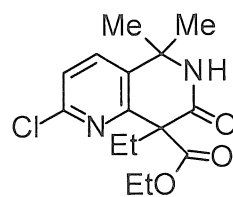
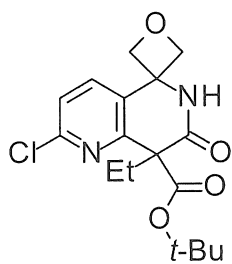
R^{12} là H.

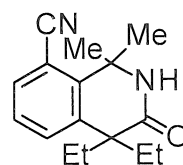
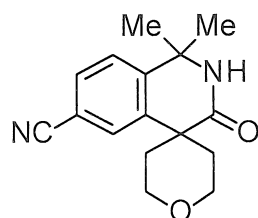
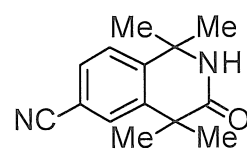
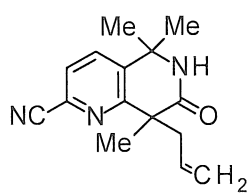
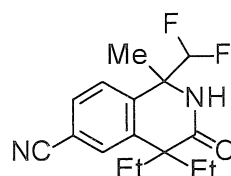
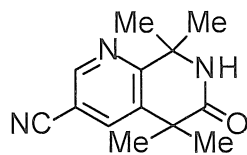
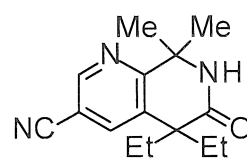
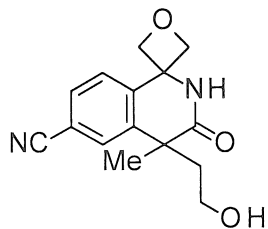
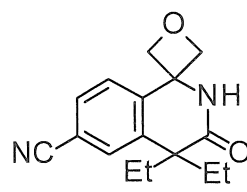
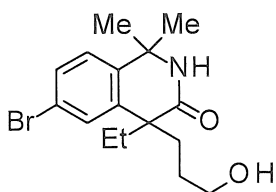
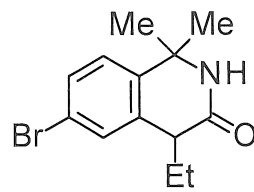
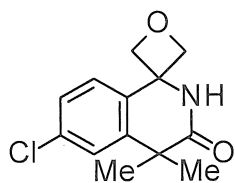
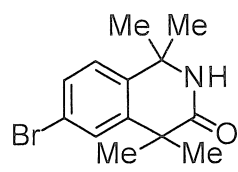
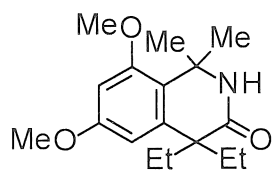
8. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, mà là hợp chất hoặc muối được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

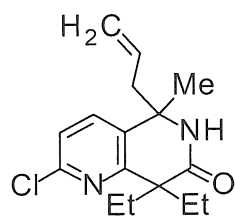
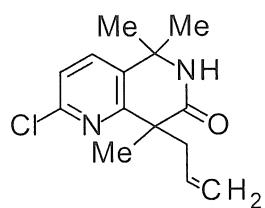
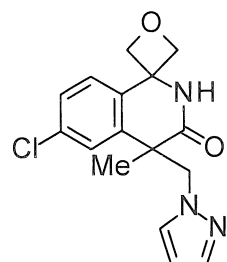
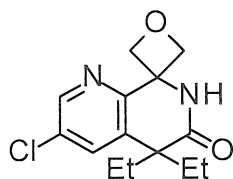
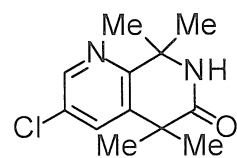
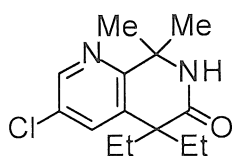
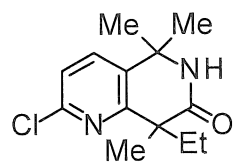
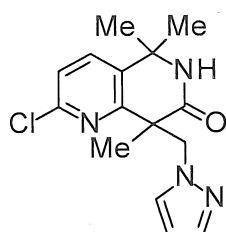
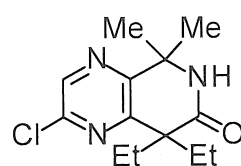
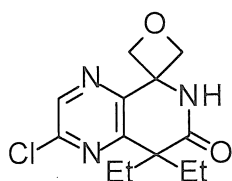
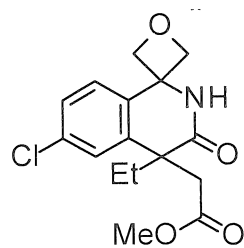
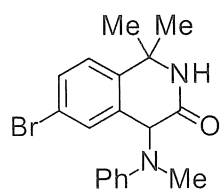
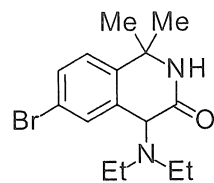
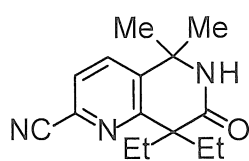


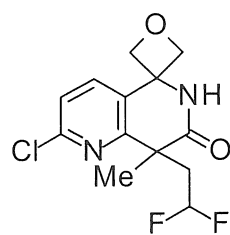
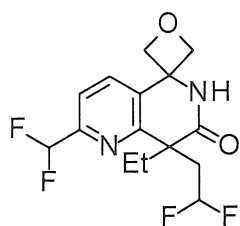
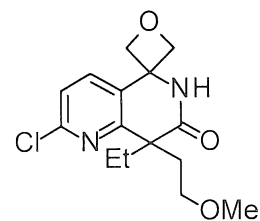
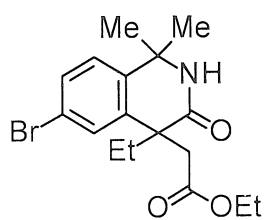
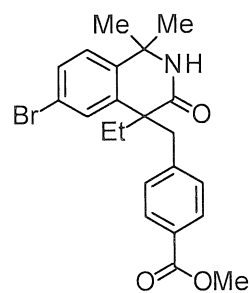
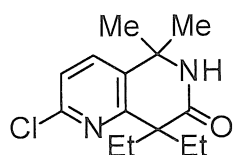
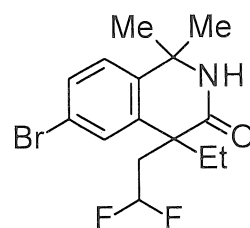
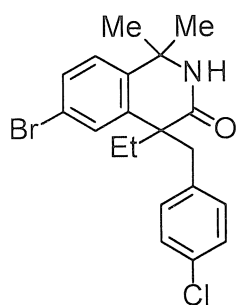
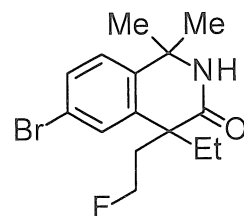
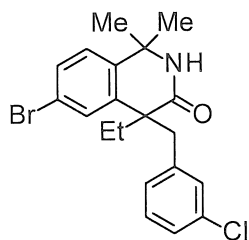
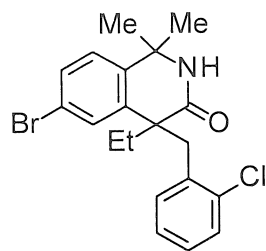
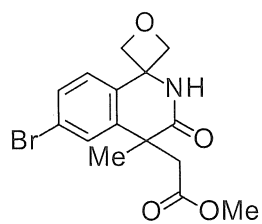


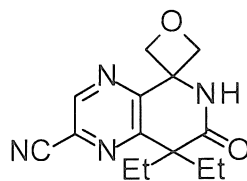
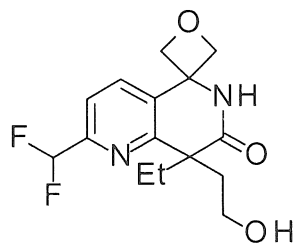
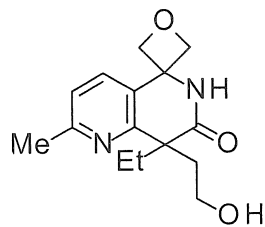
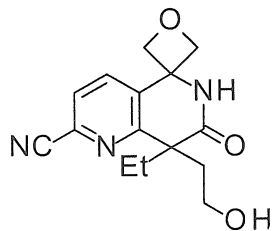
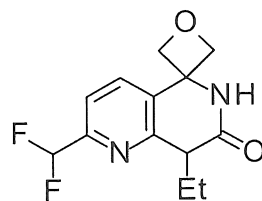
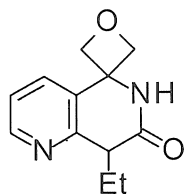
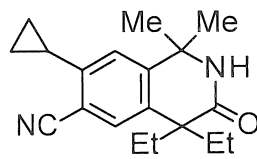
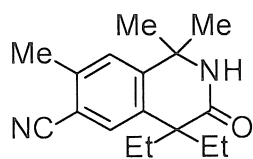
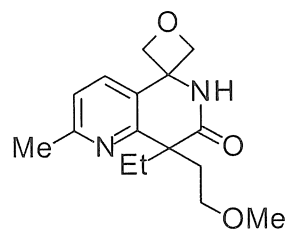
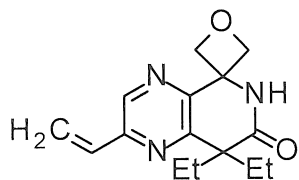
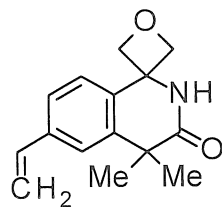
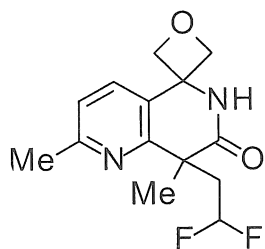
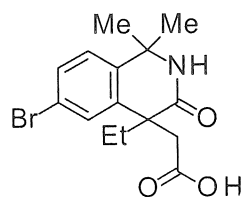
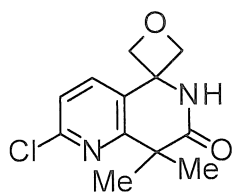


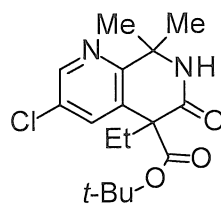
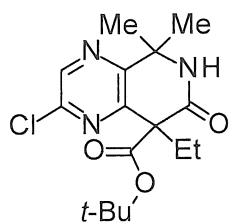
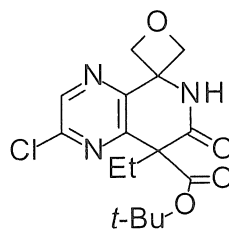
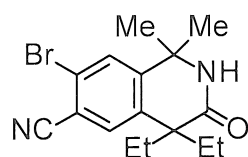
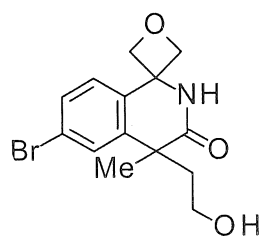
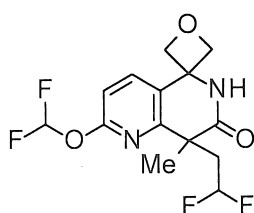
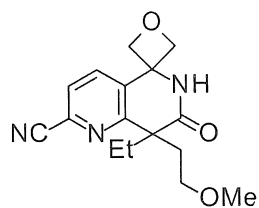
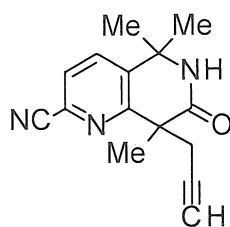
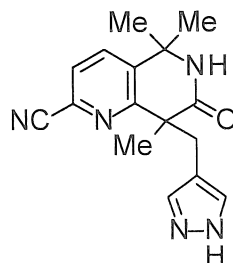
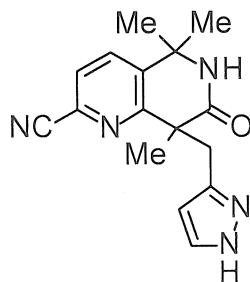
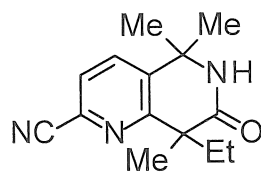
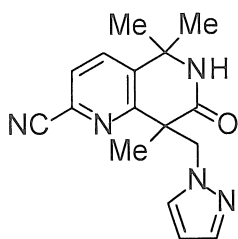


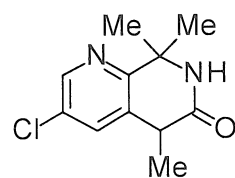
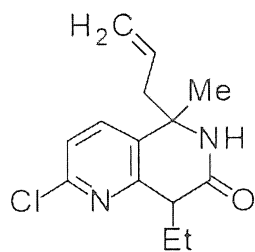
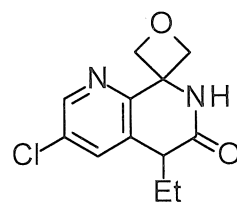
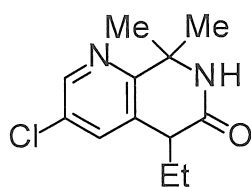
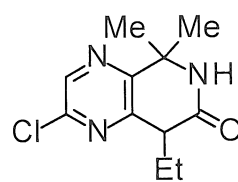
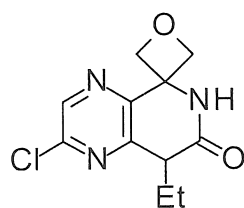
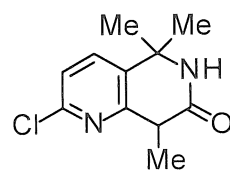
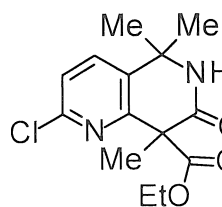
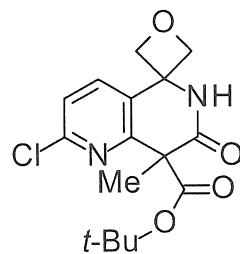
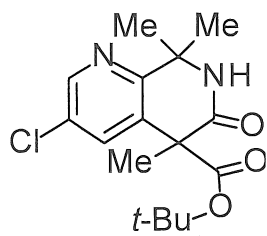
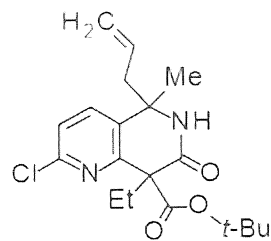
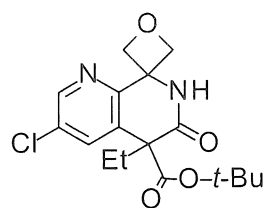


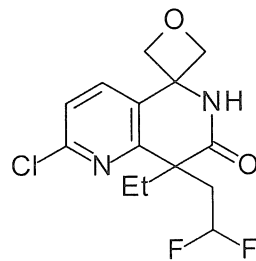
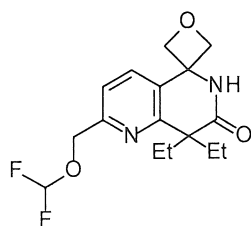
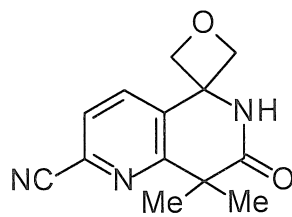
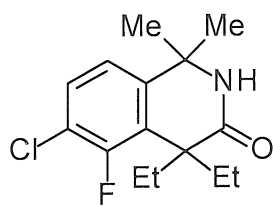
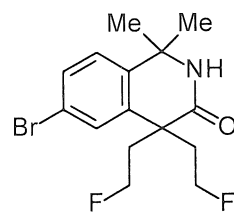
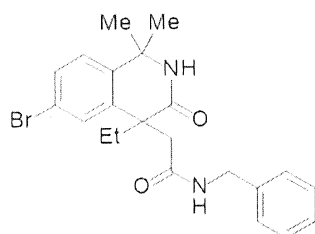
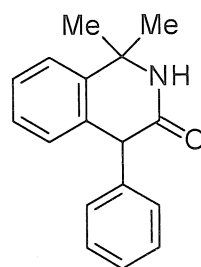
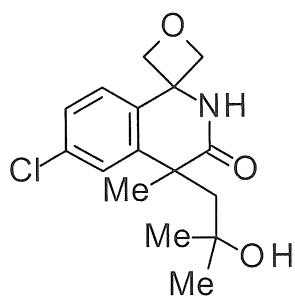
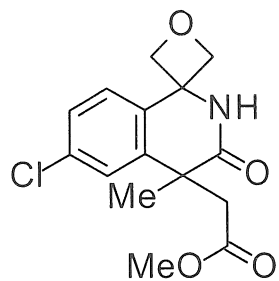
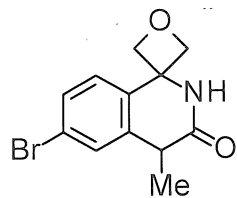
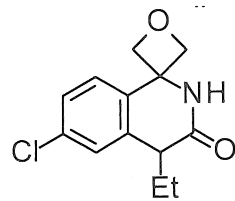
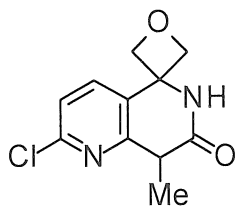




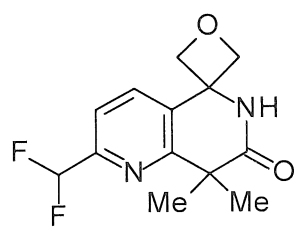
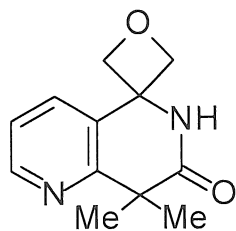
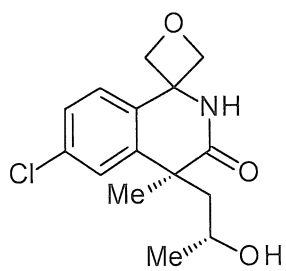
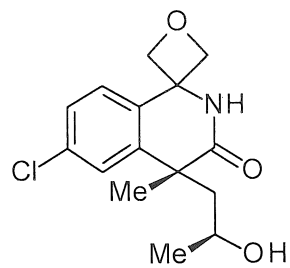
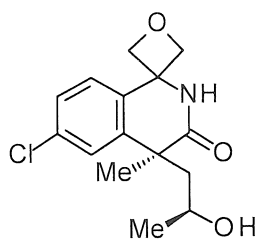
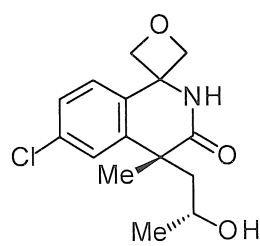
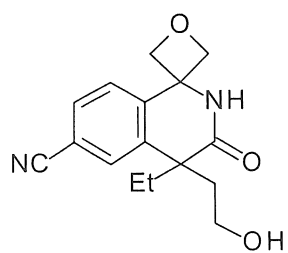
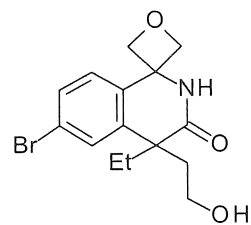
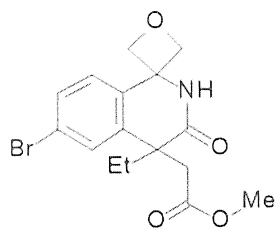
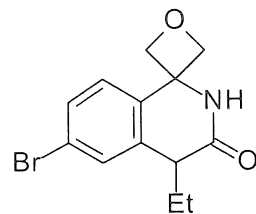
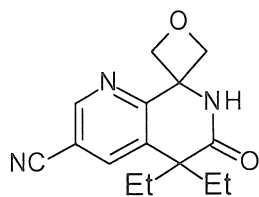


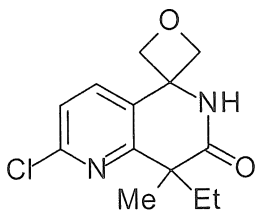












hoặc muối của chúng.

9. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

(-)-2-(diflometyl)-8-etyl-8-(2-hydroxyetyl)-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on,

4,4-dietyl-1,1-dimetyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carbonitril,

8,8-dietyl-5,5-dimetyl-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2- carbonitril,

(-)-6-bromo-4-etyl-4-(2-hydroxyetyl)-1,1-dimetyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-on,

(+)-6-bromo-4-etyl-4-(2-hydroxyetyl)-1,1-dimetyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-one,

8,8-dietyl-7-oxo-7,8-dihydro-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetane]-2-carbonitril,

8',8'-dietyl-7'-oxo-7',8'-dihydro-6'H-spiro[oxetan-3,5'-pyrido[3,4-b]pyrazin]-2'-carbonitril,

4,4-dietyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbonitril,

6-clo-4,4-dimetyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on,

4,4-dimetyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6- carbonitril,

2-(diflometoxy)-8,8-dimetyl-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on,

(+)-6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on,

(-)-6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on, và

(-)-2-(diflometoxy)-8-ethyl-8-(2-hydroxyethyl)-6H-spiro[1,6-naphtyridin-5,3'-oxetan]-7(8H)-on,

hoặc muối của hợp chất này.

10. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối của nó, trong đó hợp chất này là 4,4-diethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbonitril,

hoặc muối của hợp chất này.

11. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối của nó, trong đó hợp chất này là 6-clo-4,4-dimethyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on,

hoặc muối của hợp chất này.

12. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối của nó, trong đó hợp chất này là 4,4-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbonitril,

hoặc muối của hợp chất này.

13. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối của nó, trong đó hợp chất này là (+)-6-clo-4-(2-hydroxyethyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on,

hoặc muối của hợp chất này.

14. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối của nó, trong đó hợp chất này là (-)-6-clo-4-(2-hydroxyethyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on,

hoặc muối của hợp chất này.

15. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14 và tá dược được dụng.

16. Dược phẩm để điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm tiểu tiện không kiểm soát do tăng áp lực (stress urinary incontinence: SUI), tiểu tiện không kiểm soát dạng hỗn hợp (mixed urinary incontinence: MUI) và chứng són phân, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối của hợp chất này.

17. Dược phẩm để điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm suy nhược và chứng thiếu cơ, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối của hợp chất này.

18. Dược phẩm để điều trị chứng yếu cơ do suy mòn kết hợp với bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối của hợp chất này.

19. Dược phẩm để điều trị hội chứng suy mòn và/hoặc hao mòn cơ gây ra bởi suy tim, ung thư, hoặc bệnh thận mãn tính/thẩm tách, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối của hợp chất này.

20. Dược phẩm để điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm xơ cứng cột bên teo cơ (amyotrophic lateral sclerosis: ALS), bệnh teo cơ tủy sống (spinal muscular atrophy: SMA), bệnh nhược cơ và bệnh về cơ, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối của hợp chất này.

21. Dược phẩm để điều trị bệnh hoặc tình trạng được lựa chọn từ nhóm gồm rối loạn chức năng cơ sau tổn thương tủy sống (spinal cord injury: SCI) và rối loạn chức năng cơ sau đột quỵ, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối của hợp chất này.

22. Dược phẩm để điều trị chứng yếu cơ kết hợp với bệnh mạch máu ngoại vi hoặc bệnh động mạch ngoại vi, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối của hợp chất này.

23. Dược phẩm để điều trị chứng yếu cơ sau phẫu thuật chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối của hợp chất này.

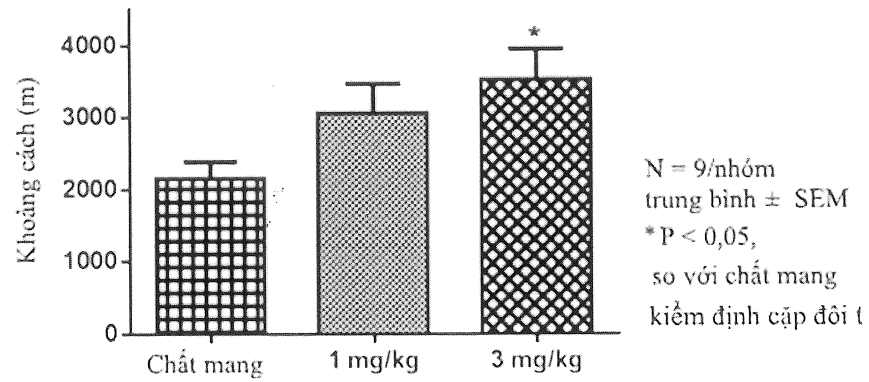
24. Dược phẩm để điều trị chứng yếu cơ kết hợp với hội chứng chuyển hóa hoặc bệnh béo phì chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối của hợp chất này.

25. Dược phẩm để điều trị chứng yếu cơ do máy thở và hội chứng mệt mỏi mãn tính chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối của hợp chất này.

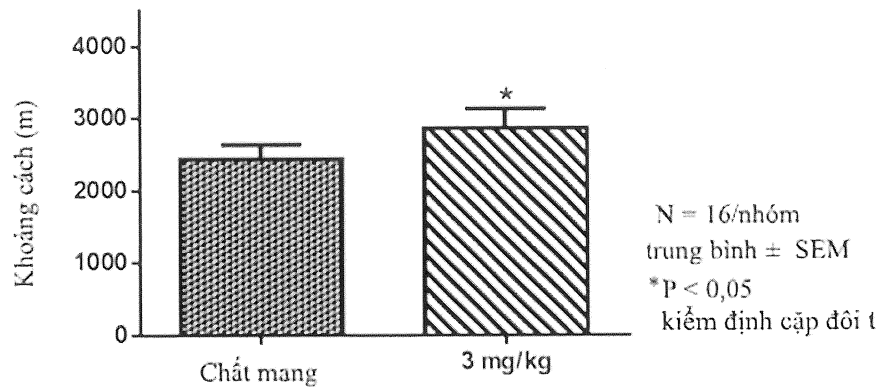
26. Dạng tinh thể của hợp chất (-)-6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on, có phổ nhiễu xạ bột tia X gồm các đỉnh ở các góc $2\theta(^{\circ}) \pm 0.2^{\circ}$ như sau: 12,2, 15,5, 18,3, 21,7 và 22,7, được đo bằng chiếu xạ Cu-K α (1,54184 Å).

27. Dạng tinh thể của hợp chất (-)-6-clo-4-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-3(4H)-on theo điểm 26, có phổ nhiễu xạ bột tia X gồm các đỉnh ở các góc $2\theta(^{\circ}) \pm 0,2^{\circ}$ như sau: 6,7, 11,1, 12,2, 13,7, 15,5, 16,2, 17,0, 18,3, 21,7 và 22,7, được đo bằng chiếu xạ Cu-K α (1,54184 Å).
28. Dạng tinh thể của hợp chất 4,4-dimetyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbonitril, có phổ nhiễu xạ bột tia X gồm các đỉnh ở các góc $2\theta(^{\circ}) \pm 0,2^{\circ}$ như sau: 12,1, 15,6, 16,6, 21,4 và 23,4, được đo bằng chiếu xạ Cu-K α (1,54184 Å).
29. Dạng tinh thể của hợp chất 4,4-dimetyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinolin-1,3'-oxetan]-6-carbonitril theo điểm 28, có phổ nhiễu xạ bột tia X gồm các đỉnh ở các góc $2\theta(^{\circ}) \pm 0,2^{\circ}$ như sau: 8,3, 12,1, 15,6, 16,6, 17,3, 20,5, 21,4, 23,4, 24,0 và 25,7, được đo bằng chiếu xạ Cu-K α (1,54184 Å).
30. Dược phẩm chứa dạng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 26 đến 29 và tá dược được dùng.

FIG. 1



Ví dụ 20



Ví dụ 22b

FIG. 2

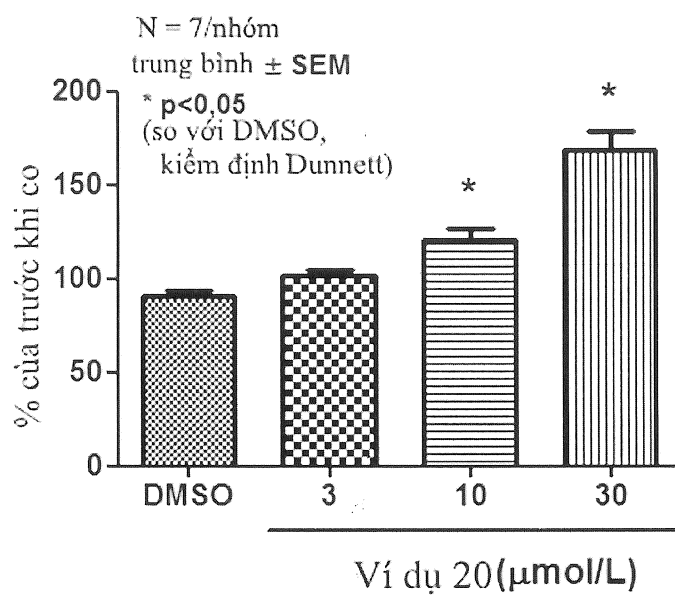


FIG. 3

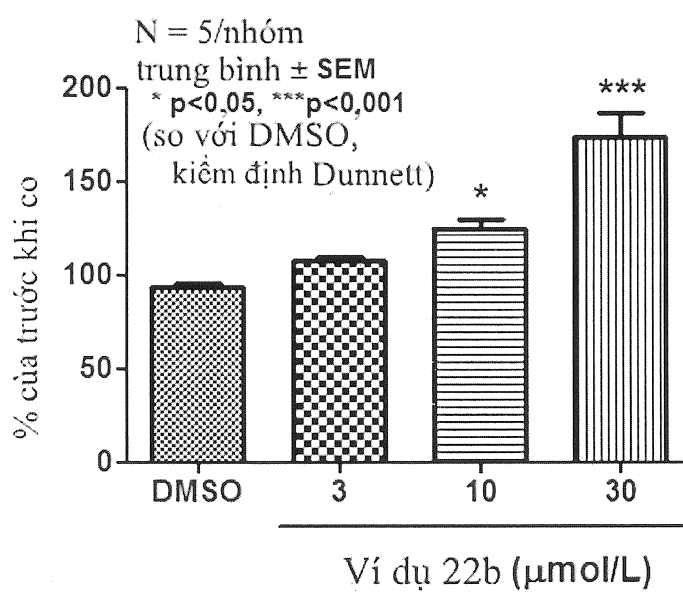


FIG. 4

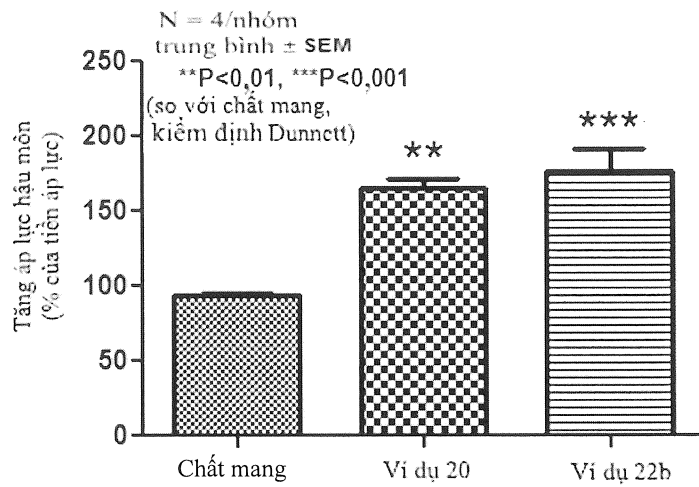


FIG. 5

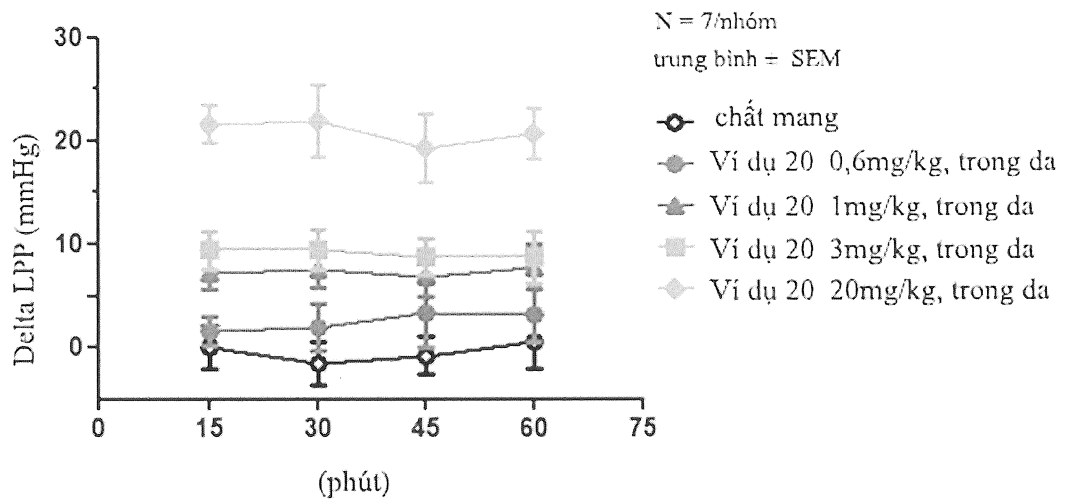


FIG. 6

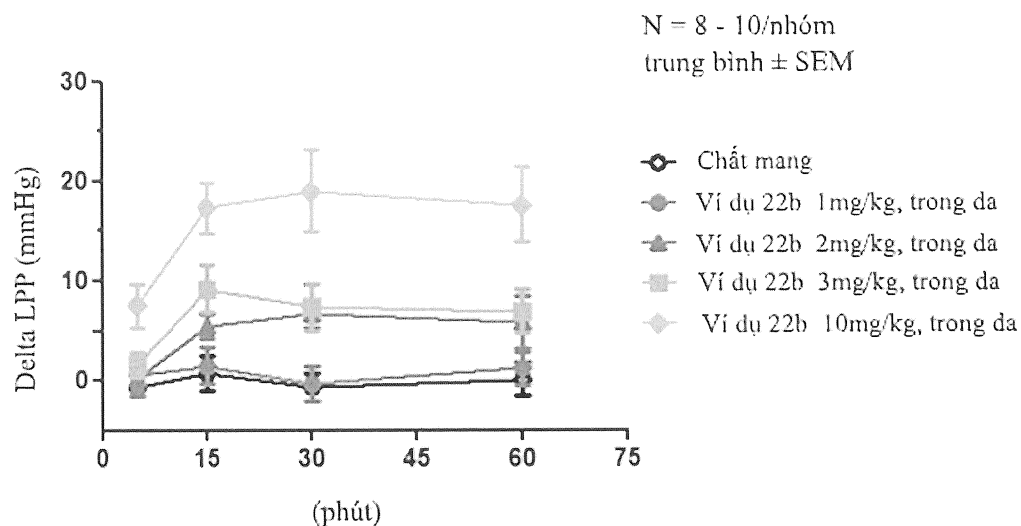


FIG. 7

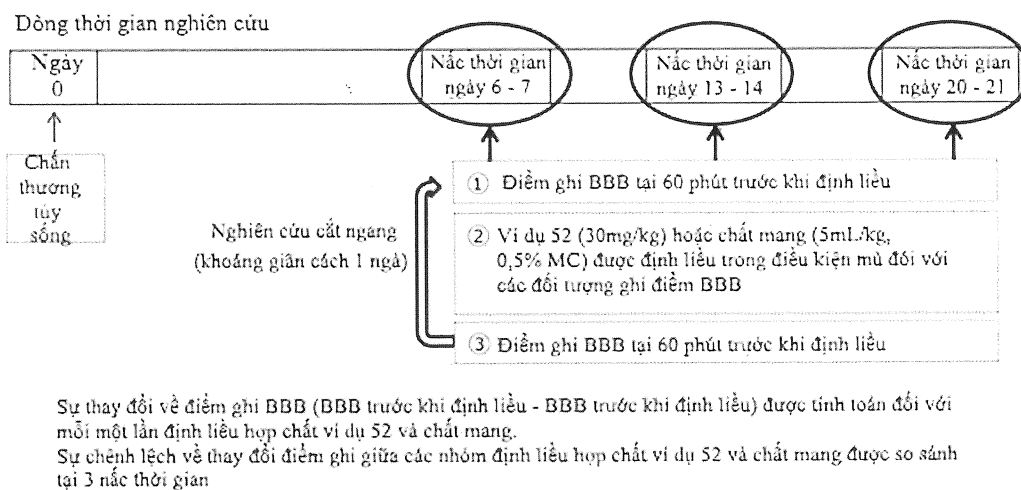


FIG. 8

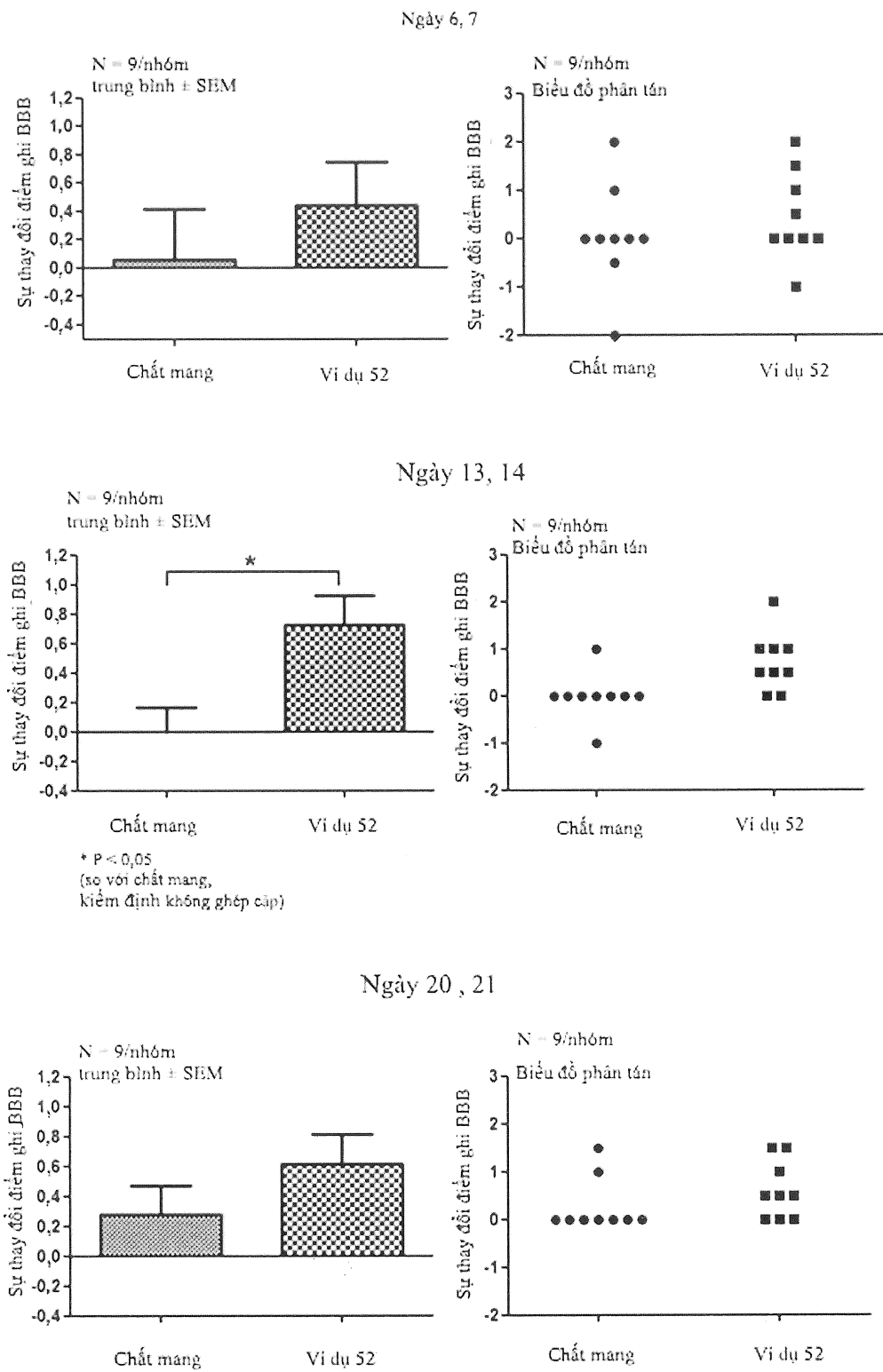


FIG. 9

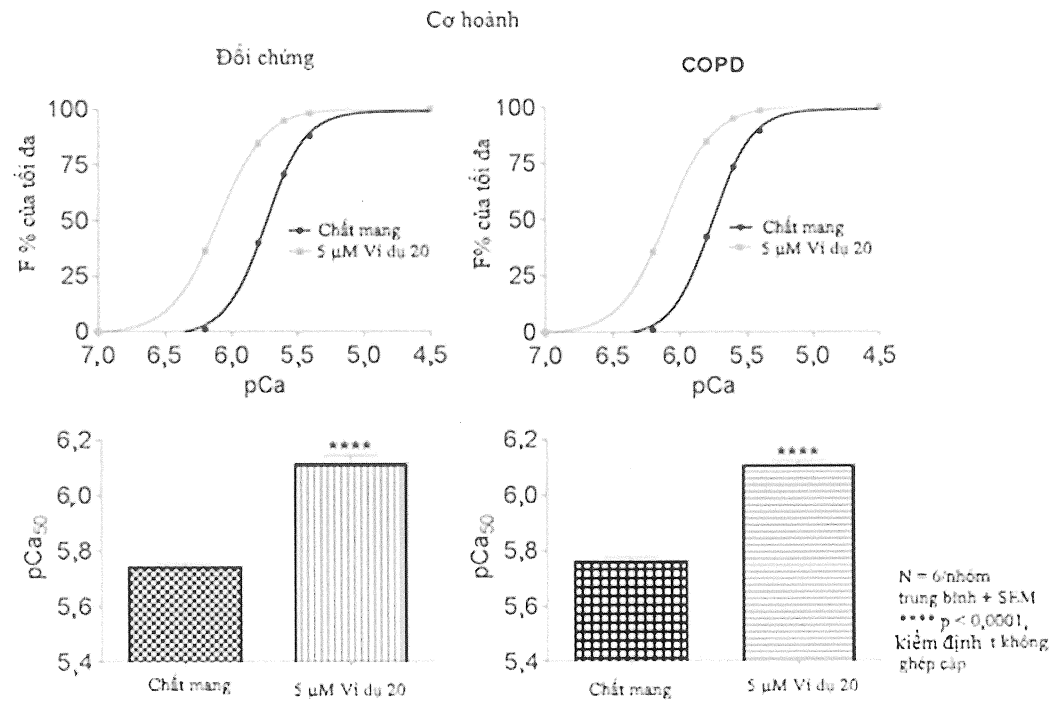


FIG. 10

