(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) **1-0033437**

(51)[7] **C07D 487/04**; A61K 31/407; A61P 25/00

(13) **B**

(21) 1-2012-01157
(22) 21/10/2010
(86) PCT/US2010/053606 21/10/2010
(87) WO/2011/050198 28/04/2011
(30) 61/254,509 23/10/2009 US
(45) 26/09/2022 414
(43) 25/09/2012 294A
(73) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
(72) CHAI, Wenying (US); SOYODE-JOHNSON, Akinola (NG); LY, Kiev, S. (US); LETAVIC, Michael, A. (US); SAVALL, Brad, M. (US); SHIREMAN, Brock, T. (US); PIPPEL, Daniel, J. (US); SHAH, Chandravadan, R. (US); STOCKING, Emily, M. (US); RUDOLPH, Dale, A. (US); SWANSON, Devin, M. (US); SAPPEY, Kathleen, C. (US).
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) HỢP CHẤT OCTAHYDROPYROLO[3,4-C]PYROL ĐƯỢC THẾ HAI LẦN LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ OREXIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất octahydropyrolo[3,4-c]pyrol được thế hai lần, hợp chất này hữu dụng để làm chất điều biến thụ thể orexin. Hợp chất này có thể hữu dụng để làm dược phẩm và để dùng trong phương pháp điều trị các tình trạng bệnh, các rối loạn, và các tình trạng bệnh lý gây ra bởi hoạt tính của orexin, như chứng mất ngủ.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất octahydropyrolo[3,4-c]pyrol được thế hai lần, dược phẩm chứa chúng để dùng trong việc điều biến thụ thể orexin và trong việc điều trị các tình trạng bệnh, các rối loạn, và các tình trạng bệnh lý gây ra bởi hoạt tính của thụ thể orexin, và phương pháp tạo ra chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tín hiệu orexin (hoặc hypocretin) gây ra bởi hai thụ thể và hai chất chủ vận peptit. Hai peptit orexin (orexin A và orexin B) sau đây được đề cập đến là các orexin, liên kết với hai thụ thể có ái lực cao, được gọi là thụ thể orexin-1 và thụ thể orexin-2. Thụ thể orexin-1 chọn lọc có lợi cho orexin A, còn thụ thể orexin-2 liên kết cả hai orexin với ái lực tương tự. Các orexin, là các sản phẩm phân tách của cùng một gen, prepro orexin. Trong hệ thần kinh trung ương, tế bào thần kinh biểu hiện prepro-orexin, tiền chất tạo ra orexin, được tìm thấy trong nhân bao vòm, vùng dưới đồi phía lưng và vùng dưới đồi phía bên (C. Peyron và đồng tác giả, J. Neurosci., 1998, 18(23), 9996-10015). Tế bào tiết orexin trong các nhân này phóng đến nhiều vùng của não, mở rộng phần đầu đến hành khứu giác và phần cuối đến tủy sống (van den Pol, A.N. và đồng tác giả, J. Neuroscience., 1999, 19(8), 3171-3182).

Sự phân bố của hệ thần kinh trung ương CNS (central nervous system: CNS) rộng của các orexin phóng ra và tế bào thần kinh biểu hiện thụ thể orexin cho thấy sự tham gia của orexin trong nhiều chức năng sinh lý học bao gồm; ăn, uống, thức, căng thẳng, tuần hoàn, chuyển hóa và sinh sản (T. Sakurai, Nature Reviews Neuroscience, 2007, 8(3), 171-181).

Hoại tử tế bào đích biểu hiện prepro-orexin cho thấy vai trò quan trọng nhất về mặt sinh lý học của các orexin có thể có tác động lên chức năng thức, ăn và chuyển hóa (J. Hara và đồng tác giả, Neuron, 2001, 30, 345-354). Sự phóng tế bào thần kinh orexin mạnh qua dây thần kinh phế vị có thể gây ra các tác động của orexin trung tâm lên các thông số thuộc về tim (W.K. Samson và đồng tác giả, Brain Res., 1999, 831, 248-253; T. Shirasaka và đồng tác giả, Am. J. Physiol., 1999, 277, R1780-R1785; C.-

T. Chen và đồng tác giả, Am. J. Physiol., 2000, 278, R692-R697), sự tiết dịch dạ dày và sự cử động của dạ dày (A.L. Kirchgessner và M.-T. Liu, Tế bào thần kinh, 1999, 24, 941-951; N. Takahashi và đồng tác giả, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1999, 254, 623-627).

Nhiều bằng chứng chỉ ra rằng hệ orexin là chất điều biến chức năng thức quan trọng. Động vật gặm nhấm được cho dùng orexin trong não thất thức trong thời gian lâu hơn (Piper và đồng tác giả, J. Neurosci. 2000, 12, 726-730). Tác động do orexin lên chức năng thức kết hợp với sự phóng tế bào thần kinh orexin đến tế bào thần kinh tiết histamin trong nhân tuberomammillary (TMN) (Yamanaka và đồng tác giả, Biochem. Biophys. Res. Comm. 2002, 290, 1237-1245). Tế bào thần kinh TMN biểu hiện thụ thể orexin-2 nguyên gốc, và thụ thể orexin-1 với mức độ ít hơn. Động vật gặm nhấm mà gen prepro orexin của loài này được biến đổi, hoặc các tế bào thần kinh tiết orexin bị thương tổn, bộc lộ chu kỳ thức/ngủ thay đổi tương tự như chứng ngủ rũ (Chemelli và đồng tác giả, Cell 1999, 98, 437-451; Hara và đồng tác giả, 2001, supra). Mẫu chó mắc chứng ngủ rũ được chỉ ra là có thụ thể orexin-2 đột biến hoặc phi chức năng (Lin và đồng tác giả, Cell 1999, 98, 365-376). Chứng ngủ rũ ở người dường như được kết hợp với tín hiệu orexin yếu, có thể liên quan đến sự cắt bỏ miễn dịch của các tế bào thần kinh tiết orexin trong vùng dưới đồi phía bên (Mignot và đồng tác giả, Am. J. Hum. Genet. 2001, 68: 686-699; Minot & Thorsby, New England J. Med. 2001, 344, 692), hoặc, trong một số trường hợp hiếm gặp, liên quan đến các đột biến trong gen orexin-2 (Peyron và đồng tác giả, Nature Med. 2000, 6, 991-997). Các tài liệu bộc lộ rằng chuột, chó và người được điều trị bằng chất đối kháng thụ thể orexin-1/2 kép, ACT-078573 (Brisbare-Roch và đồng tác giả, Nature Medicine, 2007, 13, 150-155) bộc lộ sự tỉnh táo giảm cùng với dấu hiệu ngủ lâm sàng đặc trưng và điện não đồ (electroencephalographic: EEG) đưa ra bằng chứng chứng minh vai trò đối với hệ orexin trong việc điều hòa chức năng thức, trạng thái thức và ngủ. Dữ liệu EEG chỉ ra rằng orexin-2 có thể quan trọng hơn orexin-1 trong việc điều biến chức năng thức/ngủ (P. Malherbe và đồng tác giả, Molecular Pharmacology (2009) 76(3):618-31; C. Dugovic và đồng tác giả, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2009, 330(1), 142-151). Do đó, rối loạn chu kỳ thức-ngủ có thể là mục tiêu cho liệu pháp sử dụng chất đối kháng thụ thể orexin-2. Ví dụ về các rối loạn này bao gồm rối loạn chuyển tiếp thức-ngủ, chứng mất ngủ, hội chứng chân không nghỉ, sự mệt mỏi sau chuyến bay dài, giấc ngủ bị nhiễu

loạn, và rối loạn giấc ngủ thứ cấp do rối loạn thần kinh (ví dụ, chứng hưng cảm, chứng trầm cảm, chứng hưng trầm cảm, tâm thần phân liệt, và hội chứng đau (ví dụ, hội chứng đau cơ xơ hóa, đau do thần kinh).

Hệ orexin cũng tương tác với hệ dopamin ở não. Tiêm orexin trong não thất ở chuột làm tăng hoạt tính vận động, sự chuẩn bị và sự lặp lại; các tác động hành vi này được đảo chiều bằng cách sử dụng chất đối kháng thụ thể dopamin D_2 (Nakamura và đồng tác giả, Brain Research, 873(1), 181-7). Do đó, chất điều biến orexin-2 có thể hữu dụng để điều trị nhiều rối loạn thần kinh; ví dụ, chất chủ vận hoặc chất điều hòa tăng để điều trị sự rối loạn tâm lý, chất đối kháng hoặc chất điều hòa giảm để điều trị bệnh Parkinson, triệu chứng Tourette, rối loạn lo âu, chứng mê sảng và chứng mất trí.

Bằng chứng gần đây chỉ ra vai trò đối với orexin trong sinh bệnh học của bệnh Alzheimer (Kang et al, Science Express, 2009, 1-10). Mức amyloid-beta trong dịch mô kẽ ở não được chứng minh là dao động vào ban ngày ở cả người và động vật gặm nhấm bị thiếu ngủ làm mức amyloid-beta trong dịc mô kẽ ở não tăng đáng kể. Tiêm chất đối kháng orexin kép vào động vật gặm nhấm sẽ ngăn mức amyloid-beta ở mô kẽ và loại bỏ sự thay đổi amyloid-beta tự nhiên vào ban ngày. Mức amyloid-beta trong dịch mô kẽ giảm kéo theo sự giảm trong việc hình thành màng amyloid, dấu hiệu nhận biết bệnh Alzheimer, và do đó sự điều hòa thời gian ngủ có thể bộc lộ quá trình kết tụ amyloid-beta một cách tiềm tàng và làm chậm sự tiến triển của bệnh Alzheimer.

Tế bào thần kinh orexin phóng đến nhiều vùng não kết hợp với chức năng tuần hoàn (T. Sakurai, supra) và nghiên cứu, tập trung vào các mẫu động vật được cho sử dụng thuốc, tuần hoàn, và phục hồi, mở rộng mối liên kết giữa hệ orexin và thói nghiện. Bộ dữ liệu tổng hợp cho thấy rằng sự lạm dụng thuốc sẽ hoạt hóa hệ orexin, lần lượt tăng cường sự tuần hoàn thuốc hoặc tìm kiếm thuốc(G. Aston-Jones và đồng tác giả, Neuropharmacology, 2009, 56 (Suppl 1) 112-121. Do đó, sự tương tác giữa nicotin (J. K. Kane và đồng tác giả, Endocrinology, 2000, 141(10), 3623-3629; J. K. Kane và đồng tác giả, Neurosci. Lett., 2001, 298(1), 1-4), morphin (D. Georgescu, và đồng tác giả, J.Neurosci., 2003, 23(8), 3106-3111) và amphetamin (C. J. Winrow và đồng tác giả, Neuropharmacology, 2010, 58(1),185-94) và hệ orexin được minh họa/thể hiện. Các nghiên cứu khác từ nhiều phòng thí nghiệm đã thể hiện mối quan hệ quan trọng giữa hệ orexin và sự tiêu thụ etanol. Ví dụ, sự tiêu thụ etanol trong giống chuột ưa rượu được cho là làm điều hòa tăng Orexin mRNA trong vùng dưới đồi phía

bên và chất đối kháng thụ thể orexin-1 làm giảm đáp ứng thu được đối với etanol (Lawrence, et. al., Br. J. Pharmacol., 2006, 148, 752-759). Điều trị bằng chất đối kháng orexin-1 cũng được cho là làm giảm đáp ứng thu được đối với etanol (Richards, et. al., Psychopharmacology, 2008, 199 (1), 109-117). Các nghiên cứu khác minh họa sự hoạt hóa Fos tăng của tế bào thần kinh tạo ra orexin sau khi phục hồi theo hoàn cảnh để tìm kiếm etanol (Dayas, et. al., Biol. Psychiatry, 2008, 63 (2), 152-157 và Hamlin, et. al., Neuroscience, 2007, 146, 525-536). Nghiên cứu cũng chỉ ra sự tiêu thụ etanol tăng sau khi tiêm Orexin vào trong nhân cạnh não thất của vùng dưới đồi hoặc trong vùng dưới đồi phía bên (Schneider, et. al., Alcohol. Clin. Exp. Res., 2007, 31(11), 1858-1865). Các nghiên cứu này đưa ra bằng chứng cho thấy sự điều biến của hệ orexin tác động lên chất cồn và do đó chất đối kháng thụ thể orexin có thể hữu dụng để điều trị chứng nghiện rượu.

Orexin và thụ thể của nó được tìm thấy trong đám rối thần kinh cơ ruột và dưới niêm mạc ruột của hệ thần kinh ruột, trong đó orexin được cho là làm tăng sự di động in vitro (Kirchgessner & Liu, Neuron 1999, 24, 941-951) và kích thích sự tiết dịch dạ dày in vitro (Takahashi và đồng tác giả, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1999, 254, 623-627). Tác động gây ra bởi orexin trên ruột có thể thu được bằng cách phóng qua dây thần kinh phế vị (van den Pol, 1999, supra), như thủ thuật cắt thần kinh phế vị hoặc atropin để ngăn ngừa tác động khi tiêm orexin trong não thất lên sự tiết dịch dạ dày (Takahashi và đồng tác giả, 1999, supra). Do đó, chất đối kháng thụ thể orexin hoặc chất điều biến giảm khác của hệ do thụ thể orexin là các chất điều trị khả dụng đối với bệnh loét, hội chứng ruột kích thích, tiêu chảy và bệnh trào ngược dạ dày-thực quản.

Thể trọng cũng có thể bị ảnh hưởng bởi sự điều hòa sự thèm ăn và chuyển hóa do orexin (T. Sakurai và đồng tác giả, Cell, 1998, 92(4), 573-585; T. Sakurai, Reg. Pept., 1999, 85(1), 25-30). Một số tác động của orexin lên sự chuyển hóa và sự thèm ăn có thể được tạo ra trong ruột, trong đó, như đã nêu, orexin làm thay đổi sự cử động của dạ dày và sự tiết dịch dạ dày. Do đó, chất đối kháng thụ thể orexin có thể hữu dụng trong điều trị sự thừa cân hoặc sự béo phì và tình trạng bệnh lý liên quan đến sự thừa cân hoặc béo phì, như kháng insulin, tiểu đường loại II, hiện tượng tăng lipit máu, sỏi mật, đau thắt ngực, cao huyết áp, khó thở, tim đập nhanh, vô sinh, ngưng thở khi ngủ, đau khớp và lưng, giãn tĩnh mạch và viêm khớp xương mãn tính. Ngược lại, chất

chủ vận thụ thể orexin có thể hữu dụng trong điều trị thiếu cân và tình trạng bệnh lý liên quan như huyết áp thấp, nhịp tim chậm, chứng mất kinh và vô sinh có liên quan, và rối loạn ăn uống như chứng chán ăn và chứng ăn vô độ.

Orexin được dùng trong não thất được cho là làm tăng huyết áp động mạch trung bình và nhịp tim ở động vật đang di chuyển tự do (ở trạng thái thức) (Samson và đồng tác giả, Brain Res. 1999, 831, 248-253; Shirasaka và đồng tác giả, Am. J. Physiol. 1999, 277, R1780-R1785) và ở động vật được gây mê uretan (Chen và đồng tác giả, Am. J. Physiol. 2000, 278, R692-R697), với các kết quả tương tự. Do đó, chất chủ vận thụ thể orexin có thể là các chất thử nghiệm để điều trị huyết áp thấp, nhịp tim chậm và suy tim có liên quan đến các triệu chứng trên, còn chất đối kháng thụ thể orexin có thể hữu dụng để điều trị cao huyết áp, tim đập nhanh và chứng loạn nhịp tim khác, cơn đau thắt ngực và suy tim cấp tính.

Từ bàn luận trên dây, có thể thấy rằng sự nhận biết chất điều biến thụ thể orexin, chất điều biến thụ thể orexin-2 theo một phương án, sẽ rất có lợi trong sự phát triển các chất trị liệu để điều trị nhiều rối loạn gây ra qua các hệ thụ thể này.

Việc đề cập đến các tài liệu tham khảo ở bản mô tả này không được hiểu là tình trạng kỹ thuật của sáng chế. Tất cả các công bố được đề cập đến trong bản mô tả này hoàn toàn nhằm mục đích tham khảo.

Nhiều chất điều biến thụ thể orexin phân tử nhỏ đã được bộc lộ, ví dụ, dẫn xuất của amin vòng N-aroyl (Công bố đơn quốc tế số WO2003002561, 09/01/3003), dẫn xuất etylen diamin (Công bố đơn quốc tế số WO2003051872, 26/06/2003), dẫn xuất của axit sulfonylamino-axetic (Công bố đơn quốc tế số WO2004033418, 22/04/2004), dẫn xuất của amin vòng N-aryl axetyl (Công bố đơn quốc tế số WO2004041791, 21/05/2004), dẫn xuất diazepan (Công bố đơn quốc tế số WO2007126935, 08/11/2007), dẫn xuất amidoetylthioete (Công bố đơn quốc tế số WO2007126934, 08/11/2007), dẫn xuất prolin bis-amit được thế hai lần (Công bố đơn quốc tế số WO2008008551, 17/01/2008), dẫn xuất diazepan được nối (Công bố đơn quốc tế số WO2008008517, 17/01/2008), dẫn xuất diazepan được thế (Công bố đơn quốc tế số WO2008008518, 17/01/2008; US20080132490, WO2009058238), dẫn xuất diazepan được nối oxo (Công bố đơn quốc tế số WO2008143856, 27/11/2008), dẫn xuất 1,2-diamido etylen (Công bố đơn quốc tế số WO2009022311, 19/01/2009), dẫn xuất heteroaryl (Công bố đơn quốc tế số WO20090163485, 25/06/2009), dẫn xuất

piperidinyl được thế metyl (Công bố đơn quốc tế số WO2009124956, 15/10/2009), dẫn xuất N,N-được thế hai lần-1,4-diazepan (Cox et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19(11), 2997-3001), phối tử của thụ thể Orexin /Hypocretin (Boss, và đồng tác giả, Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 52(4), 891-903) 3,9-diazabixyclo[4,2,1]nonan (Coleman et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20(14), 4201-4205), chất đối kháng hai thụ thể orexin, [(7R)-4-(5-Clo-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-metyl-1,4-diazepan-1-yl][5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]metanon, (Cox, et. al., Journal of Medicinal Chemistry, 2010 53(14) 5320-5332), dẫn xuất pyridazin carboxamit (Công bố đơn quốc tế số WO2010051238), dẫn xuất 2,5-diđược thế benzamit (Công bố đơn quốc tế số WO2010051237, 06/05/2010), isonicotinamit (Công bố đơn quốc tế số WO2010051236), dẫn xuất heterocyclylbenzoylpiperazin (Công bố đơn quốc tế số WO201048012), dẫn xuất diazepan được thế (Công bố đơn quốc tế số WO2010048017), dẫn xuất pyrolidin được thế (Công bố đơn quốc tế số WO2010048014), dẫn xuất triazolylbenzoylpiperidin (Công bố đơn quốc tế số WO2010048010), dẫn xuất triazolylbenzoylmorpholin (WO2010048013), dẫn xuất N,N 1,4-diazapan được thế hai lần bị hạn chế về mặt cấu tạo (Coleman và đồng tác giả, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20(7), 2311-2315), dẫn xuất tripyridyl carboxamit (Công bố đơn quốc tế số WO2010017260), dẫn xuất piperidin được thế imidazopyridylmetyl (Công bố đơn quốc tế số WO2010072722), dẫn xuất piperidin được thế imidazopyrazin (US2010160344, 24/06/2010; US20100160345, 24/06/2010; Công bố đơn quốc tế số WO2010060472, 03/06/2010), dẫn xuất N-{[(1R,4S,6R)-3-(2-pyridinylcarbonyl)-3-azabixyclo[4,1,0]hept-4-yl]metyl}-2-heteroarylamin (Công bố đơn quốc tế số WO2010063663), dẫn xuất N-{[(1S,4S,6S)-3-(2-pyridinylcarbonyl)-3-azabixyclo[4,1,0]hept-4-yl]metyl}-2-heteroarylamin (Công bố đơn quốc tế số WO2010063662), dẫn xuất imidazopyrimidin (Công bố đơn quốc tế số WO2010060471), và dẫn xuất imidazopyrazin (Công bố đơn quốc tế số WO2010060470). Tuy nhiên, vẫn có nhu cầu về chất điều biến thụ thể orexin khả dụng có các đặc tính dược lý mong muốn.

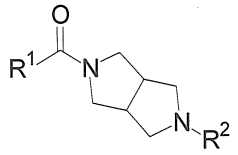
Hợp chất diaza-hai vòng được thế đã được bộc lộ dưới dạng chất của hệ thần kinh trung ương hoạt tính (Công bố đơn quốc tế số WO2001081347, 01/11, 2001; US2002/0019388, 14/01/2002), chất điều biến thụ thể α7 acxtylcolin

(US2005/101602, 12/05/2005; US2005/0065178, 24/03/2005 và Frost và đồng tác giả, Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49(26), 7843-7853), chất ức chế vận chuyển prolin để điều trị tình trạng suy giảm nhận thức (WO2008067121, 05/06/2008) và để cải thiện nhận thức (WO 2006 124897, 23/11/2006 và US20060258672, 16/11/2006), dưới dạng phối tử của thụ thể hoóc môn nam để điều trị thụ thể hoóc môn nam kết hợp với các tình trạng bệnh lý bao gồm ung thư (WO2009081197, 02/07/2009), và dưới dạng chất ức chế histon deaxetylaza để điều trị ung thư, bệnh thoái hóa thần kinh và bệnh tự miễn (WO20060123121, 23/11/2006) dưới dạng các chất ức chế sự phosphoryl hóa casein để điều trị các chứng rối loạn giấc ngủ, chứng phụ thuộc và các bệnh liên quan đến sự tăng sinh tế bào (WO2009037394, 26/03/2009), dưới dạng chất đối kháng thụ thể orexin để điều trị các chứng rối loạn liên quan đến vai trò của orexin (WO2004004733, 15/01/2004), dưới dạng chất ức chế sự tăng sinh tế bào khối u để điều trị các bệnh liên quan đến tim, chất, rối loạn do lạm dụng, ung thư (WO2009016286, 05/02/2009).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế được tạo ra để giải quyết các vấn đề nêu trên, và mục đích của sáng chế là đề xuất các dẫn xuất octahydropyrolo[3,4-c]pyrol được thế hai lần có hoạt tính điều biến orexin.

Theo một khía cạnh chung, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



Công thức (I)

trong đó:

R^1 là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm:

A) phenyl được thế hoặc không được thế bằng một hoặc hai thành phần R^a, và được thế ở vị trí *ortho* bằng R^b;

R^a độc lập được chọn từ nhóm chỉ gồm: -H, halo, -C_{1-4}alkyl, -C_{1-4}alkoxy, và -NO_2, trong đó hai thành phần R^a liền kề có thể cùng nhau để tạo thành vòng thơm có sáu cạnh;

R^b là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm:

a) halo, -C_{1-4}alkoxy, -C_{1-4}alkyl, -CF3, -OCF_3, hoặc -CN;

b) vòng heteroaryl có 5 cạnh chứa một thành phần oxy hoặc một thành phần lưu huỳnh;

c) vòng heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa một, hai hoặc ba thành phần nitơ, tùy ý chứa một thành phần oxy, được thế hoặc không được thế bằng halo hoặc -C_{1-4}alkyl; và

d) phenyl được thế hoặc không được thế bằng halo, -CH_3, hoặc -CF_3;

B) pyridin được thế hoặc không được thế bằng một hoặc hai thành phần R^c và được thế bằng R^d, trong đó R^d được đặt ở vị trí liền kề với điểm gắn kết bởi R^1;

R^c là C_{1-4}alkyl;

R^d là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm:

a) vòng heteroaryl có 5 đến 6 cạnh được chọn từ nhóm chỉ gồm: 1H-1,2,3-triazol-1-yl, 2H-1,2,3-triazol-2-yl, 1H-pyrazol-5-yl, 3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, pyridinyl, 3-metyl-pyridin-2-yl; 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl), phenyl, và pyrimidin-2-yl; và

b) -CF_3, -Br, và -C_{1-4}alkoxy;

C) vòng heteroaryl có 5 cạnh được chọn từ nhóm chỉ gồm: 2-metyl-1,3-thiazol-yl, 1H-pyrazol-5-yl, oxazol, isoxazolyl, thiophen-2-yl, và furan-2-yl, mỗi cạnh được thế bằng phenyl, được thế hoặc không được thế bằng -F; và

D) vòng heteroaryl hoặc aryl có 5 đến 13 cạnh được chọn từ nhóm chỉ gồm: 3-metylfuran-2-yl, 9H-floren, quinolin, xinolin; 3-(1H-pyrol-1-yl)thiophen-2-yl, 8-[1,2,3]-triazol-2-yl-naphtalen-1-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl, 1H-indol-7-yl, 4-flonaphtalen-1-yl, và naphtalen-1-yl;

R^2 là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm:

A) vòng heteroaryl có 6 cạnh chứa hai thành phần nitơ được thế bằng một hoặc nhiều thành phần độc lập được chọn từ nhóm chỉ gồm: halo, -C_{1-4}alkyl, -CD_3, -D, -C_{1-4}alkoxy, xyclopropyl, morpholin-2-yl, -CO_2C_{1-4}alkyl, -CO_2H, -CH_2OH, -$C(O)N(C_{1-4}alkyl)_2$, -CF_3, -CN, -OH, -NO_2, -$N(C_{1-4}alkyl)_2$, phenyl, furan-2-yl, thiophen-2-yl, 1H-pyrazol-4-yl, và pyrolidin-1-yl;

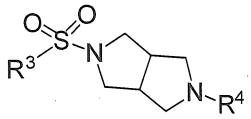
B) pyridin được thế bằng một hoặc hai thành phần độc lập được chọn từ nhóm chỉ gồm: halo, -C_{1-4}alkyl, -C_{1-4}alkoxy, và -CF_3;

C) vòng heteroaryl có 9 cạnh được chọn từ nhóm chỉ gồm: benzooxazol-2-yl, 6-flo-1,3-benzothiazol, 1,3-benzothiazol, 6-metoxy-1,3-benzothiazol, 6-metyl-1,3-benzothiazol, 6-clo-benzothiazol-2-yl, và 4-metyl-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[d]pyrimidin;

D) vòng heteroaryl có 10 cạnh được chọn từ nhóm chỉ gồm: quinoxalin-2-yl, 3-metylquinoxalin-2-yl, 6,7-difloquinoxalin-2-yl, 3-(triflometyl)quinoxalin, quinolin, 4-metylquinolin, và 6-floquinazolin-2-yl; và

E) 4-metyl-1,3,5-triazin-2-yl hoặc 2-metylpyrimidin-4(3H)-on.

Theo một khía cạnh chung khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó

R^3 là phenyl được thế hoặc không được thế bằng thành phần độc lập được chọn từ nhóm chỉ gồm: -C_{1-4}alkoxy, và phenyl; và

R^4 là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm: (5-triflometyl)-pyridin-2-yl, (5-triflometyl)-pyrimidin-2-yl, 4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, và quinoxalin-2-yl.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến muối dược dụng của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), tiền thuốc dược dụng của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), và chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II).

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) là hợp chất được chọn từ các loại nêu trên hoặc được lấy làm ví dụ ở phần mô tả chi tiết sáng chế dưới đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm để điều trị bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý gây ra bởi hoạt tính của thụ thể orexin, bao gồm lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), muối dược dụng của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), tiền thuốc dược dụng của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), và chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý có công thức (I) hoặc công thức (II).

Dược phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Theo một khía cạnh khác, phương án hóa học theo sáng chế là hữu dụng để làm chất điều biến thụ thể orexin. Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), muối dược dụng của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), tiền thuốc dược dụng của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), và chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) để dùng trong việc điều biến hoạt tính của thụ thể orexin.

Theo một khía cạnh khác, phương pháp nghiên cứu các hợp chất được dán nhãn theo đồng vị trong các nghiên cứu chuyển hóa (tốt hơn là với ^{14}C), các nghiên cứu động học phản ứng (ví dụ, với ^{2}H hoặc ^{3}H), các kỹ thuật dò tìm hoặc chụp ảnh [như kỹ thuật chụp cắt lớp bằng bức xạ positron (positron emission tomography: PET) hoặc kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính bằng bức xạ đơn photon (single-photon emission computed tomography: SPECT)] bao gồm các thử nghiệm phân phối mô nền hoặc thuốc, hoặc trong việc điều trị phóng xạ cho bệnh nhân. Ví dụ, hợp chất được dán nhãn ^{18}F hoặc ^{11}C có thể được ưu tiên cho nghiên cứu sử dụng kỹ thuật PET hoặc hợp chất I^{123} cho nghiên cứu sử dụng kỹ thuật SPECT.

Mục đích của sáng chế là khắc phục hoặc cải thiện ít nhất một điểm bất lợi của phương pháp luận thông thường và/hoặc tình trạng kỹ thuật, hoặc đề xuất các thay thế hữu dụng. Các phương án bổ sung, các đặc tính, và các ưu điểm theo sáng chế sẽ được hiểu rõ ràng từ phần mô tả chi tiết sau đây và qua phần áp dụng sáng chế.

Mô tả vắt tắt hình vẽ

Fig.1 là ảnh nhiễu xạ bột tia X đối với hợp chất X làm ví dụ

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được hiểu đầy đủ hơn bằng cách viện dẫn đến phần mô tả sau đây, bao gồm bảng chú giải thuật ngữ và các ví dụ kết luận. Để mô tả ngắn gọn, các công bố được bộc lộ, bao gồm các sáng chế, được trích dẫn trong phần mô tả này được kết hợp để tham khảo.

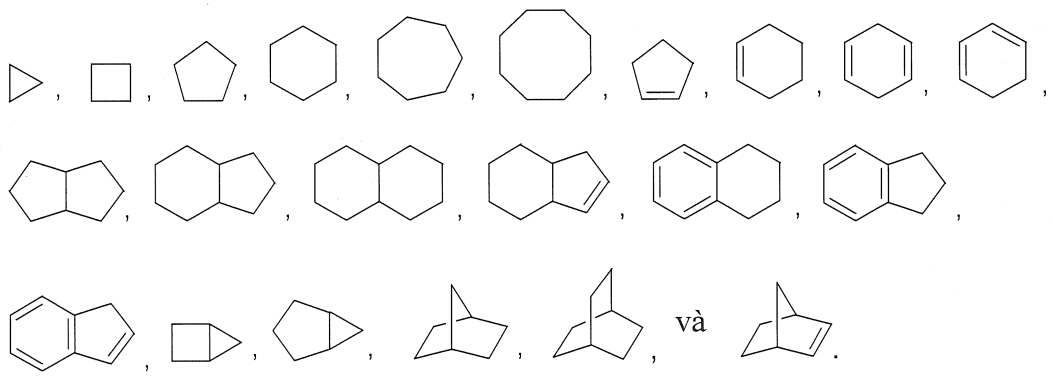
Như được sử dụng ở bản mô tả này, các thuật ngữ "bao gồm", "chứa" và "gồm có" được sử dụng theo nghĩa mở và không giới hạn.

Thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon trong mạch. Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm metyl (Me, về mặt cấu trúc, cũng có thể được mô tả bằng biểu tượng, "/"), etyl (Et), n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl (tBu), pentyl, isopentyl, tert-pentyl, hexyl, isohexyl, và các nhóm được hiểu là tương đương với một nhóm bất kỳ của các ví dụ đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng.

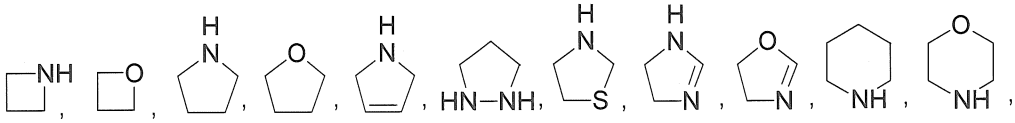
Thuật ngữ "alkoxy" bao gồm nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh với terminal oxy liên kết nhóm alkyl với phần còn lại của phân tử. Alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, t-butoxy, pentoxy và vân vân. "Aminoalkyl", "thioalkyl", và "sulfonylalkyl" tương tự như alkoxy, thế nguyen tử oxy cuối của alkoxy, tương ứng, bằng NH (or NR), S, và SO_2.

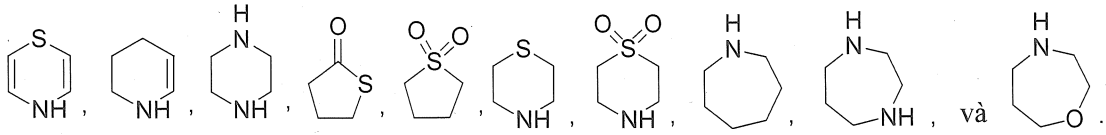
Thuật ngữ "xyano" dùng để chỉ nhóm -CN.

Thuật ngữ "xycloalkyl" dùng để chỉ vòng carbon đơn vòng, đa vòng ngưng tự hoặc đa vòng spiro, bão hòa hoặc bão hòa một phần có từ 3 đến 12 nguyên tử vòng/vòng carbon. Các ví dụ minh họa của nhóm xycloalkyl bao gồm các hợp chất sau đây, dưới dạng các gốc được liên kết thích hợp:

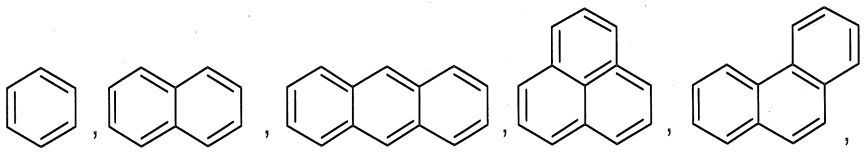


Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" dùng để chỉ cấu trúc vòng đơn vòng bão hào hoặc bão hòa một phần và có từ 4 đến 7 nguyên tử vòng/cấu trúc vòng được chọn từ nguyên tử cacbon và có đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Cấu trúc vòng này có thể tùy ý chứa đến 2 nhóm oxo trên các nguyên tử vòng lưu huỳnh. Các hợp chất minh họa, dưới dạng các gốc được liên kết thích hợp, bao gồm:



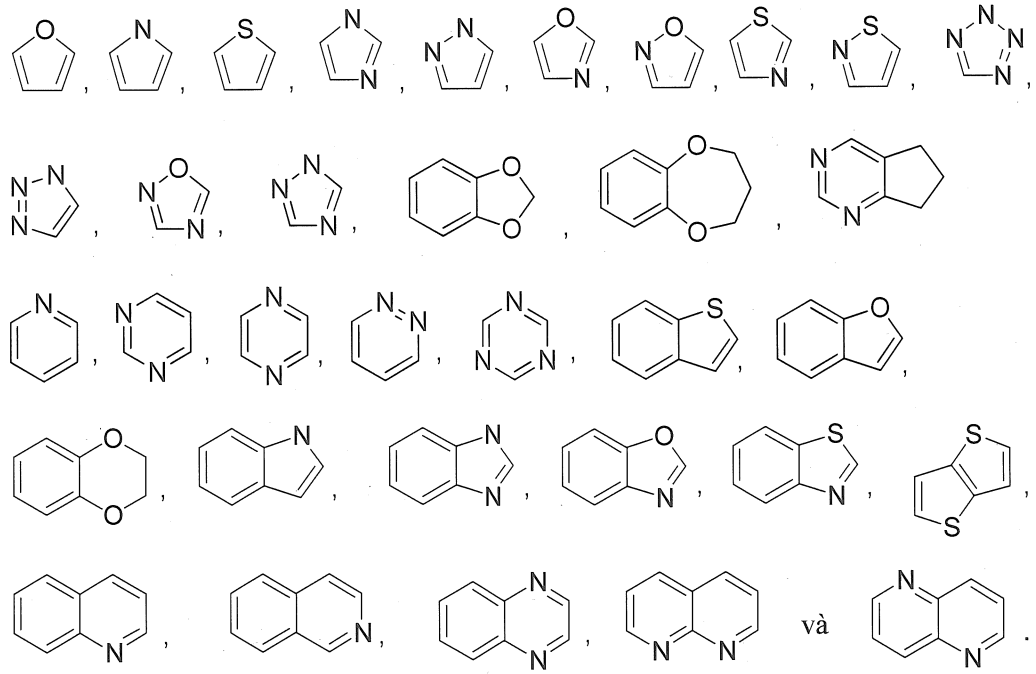


Thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ vòng carbon thơm, đơn vòng, hoặc đa vòng spiro hoặc ngưng tụ (cấu trúc vòng có các nguyên tử vòng đều là carbon) có từ 3 đến 12 nguyên tử vòng/vòng. (Nguyên tử cacbon trong nhóm aryl là sp^2 được lai tạo.) Các ví dụ minh họa về nhóm aryl bao gồm các gốc sau đây:



và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "heteroaryl" dùng để chỉ dị vòng thơm đơn vòng, hai vòng ngưng tụ, hoặc đa vòng ngưng tụ (cấu trúc vòng có nguyên tử vòng được chọn từ nguyên tử cacbon và có đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh) có từ 3 đến 12 nguyên tử vòng với mỗi dị vòng. Các ví dụ minh họa về nhóm heteroaryl bao gồm các hợp chất sau đây, dưới dạng các gốc được liên kết thích hợp:

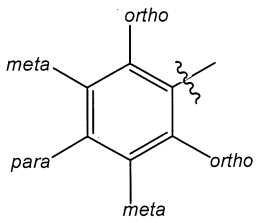


Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng sẽ nhận thấy rằng các loại nhóm heteroaryl, xycloalkyl, aryl và heteroxycloalkyl được nêu hoặc minh họa ở trên là không tuyệt đối, và cũng có thể chọn các nhóm bổ sung nằm trong phạm vi bảo hộ của các thuật ngữ đã xác định.

Thuật ngữ "halogen" dùng để chỉ clo, flo, brom hoặc iot. Thuật ngữ "halo" dùng để chỉ clo, flo, bromo hoặc iot.

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là nhóm hoặc gốc xác định sinh ra một hoặc nhiều phần tử thế. Thuật ngữ "không được thế" có nghĩa là nhóm xác định không sinh ra phần tử thế. Thuật ngữ "tùy ý được thế" có nghĩa là nhóm xác định không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế. Trong đó thuật ngữ "được thế" được sử dụng để mô tả hệ cấu trúc, phép thế xảy ra ở vị trí cho phép hóa trị bất kỳ trên hệ cấu trúc. Trường hợp trong đó, gốc hoặc nhóm xác định không được nêu một cách rõ ràng dưới dạng tùy ý được thế hoặc được thế bằng phần tử thế xác định bất kỳ, thì cần hiểu rằng gốc hoặc nhóm này sẽ không được thế.

Các thuật ngữ "para", "meta", và "ortho" có nghĩa như được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng. Do đó, ví dụ, nhóm phenyl hoàn toàn được thế có phần tử thế ở hai vị trí "ortho"(*o*) liền kề với điểm gắn kết của vòng phenyl, hai vị trí "meta" (*m*), và một vị trí "para" (*p*) bắt chéo từ điểm gắn kết như được minh họa dưới dây.



Để mô tả ngắn gọn hơn, một số thuật ngữ định lượng được nêu ở bản mô tả này không bị hạn chế bởi thuật ngữ "khoảng". Có thể hiểu rằng, dù thuật ngữ "khoảng" được sử dụng rõ ràng hay không, thì mọi con số được nêu ở bản mô tả này được dùng để chỉ trị số xác định thực tế, và nó cũng có thể được dùng để chỉ giá trị gần đúng với trị số xác định này sao cho có thể suy ra một cách hợp lý dựa trên lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, bao gồm các trị số tương đương và gần đúng do các điều kiện đo và/hoặc thử nghiệm đối với trị số xác định này. Khi hiệu suất được xác định dưới dạng tỷ lệ phần trăm, thì hiệu suất này đề cập đến khối lượng của hợp chất mà hiệu suất được xác định theo lượng tối đa của hợp chất tương tự có thể thu được theo các điều kiện hóa học lượng pháp cụ thể. Nồng độ được xác định dưới dạng tỷ lệ phần trăm, dùng để chỉ tỷ lệ khối lượng, trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ dung dịch "làm chất đệm" hoặc dung dịch "đệm" được sử dụng ở bản mô tả này có thể thay thế nhau theo nghĩa tiêu chuẩn của chúng. Dung dịch làm

chất đệm được sử dụng để điều chỉnh độ pH của môi trường, và việc chọn, sử dụng, và chức năng của chúng là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng. Xem, ví dụ, G.D. Considine, ed., *Van Nostrand's Enxyclopedia of Chemistry*, p. 261, 5th ed. (2005), mô tả, ngoài những cái khác, dung dịch đệm và nồng độ của phần tử đệm liên quan đến độ pH của chất đệm như thế nào. Xem ấn phẩm *Handbook of Chemistry và Physics*, 84th ed., các trang 8-37 đến 8-44. Ví dụ, dung dịch làm chát đệm thu được bằng cách bổ sung $MgSO_4$ và $NaHCO_3$ vào dung dich theo tỷ lệ 10:1 w/w để duy trì độ pH của dung dịch khoảng 7,5.

Công thức bất kỳ được nêu ở bản mô tả này dùng để chỉ hợp chất có cấu trúc được mô tả bằng công thức cấu trúc cũng như các cải biến hoặc các dạng nhất định. Cụ thể, hợp chất có công thức bất kỳ được nêu ở bản mô tả này có các tâm không đối xứng và do đó tồn tại dưới các dạng đối hình khác nhau. Tất cả các chất đồng phân và chất đồng phân lập thể quang học của hợp chất có công thức chung, và hỗn hợp của chúng, được xem là nằm trong phạm vi bảo hộ của công thức. Do đó, công thức bất kỳ được nêu ở bản mô tả này dùng để chỉ raxemat, một hoặc nhiều dạng đối hình, một hoặc nhiều dạng đồng phân không đối quang, một hoặc nhiều dạng đồng phân atropin, và hỗn hợp của chúng. Hơn nữa, các cấu trúc nhất định có thể tồn tại dưới dạng đồng phân hình học (đó là, chất đồng phân *cis* và *trans*), dưới dạng hỗn biến, hoặc dưới dạng đồng phân atropin.

Các biểu tượng và được sử dụng để chỉ sự bố trí không gian tương tự trong cấu trúc hóa hoặc được thể hiện ở bản mô tả này. Tương tự, các biểu tượng và được sử dụng để chỉ sự bố trí không gian tương tự trong cấu trúc hóa học được thể hiện ở bản mô tả này.

Do đó, công thức bất kỳ được nêu ở bản mô tả này cũng dùng để chỉ các hydrat, solvat, và các dạng đa hình của hợp chất, và hỗn hợp của chúng, ngay cả nếu các dạng này không được liệt kê rõ ràng. Hợp chất nhất định có công thức (I) hoặc công thức (II) hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) có thể thu được dưới dạng solvat. Các solvat bao gồm các chất tạo thành từ sự tương tác hoặc phức hợp của hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều dung môi, dưới dạng dung dịch hoặc dạng tinh thể hoặc dạng rắn. Theo một số phương án, dung môi là nước và sau đó solvat là hydrat. Ngoài ra, các dạng tinh thể nhất định của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức (I) hoặc

công thức (II) có thể thu được dưới dạng đồng tinh thể. Theo các phương án nhất định của sáng chế, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) thu được dưới dạng tinh thể. Theo các phương án khác, dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), về cơ bản, có hình khối. Theo các phương án khác, muối dược dụng của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) thu được dưới dạng tinh thể. Theo các phương án khác nữa, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) thu được dưới một dạng chất đa hình, dưới dạng hỗn hợp của các dạng tinh thể, dưới dạng chất đa hình, hoặc dưới dạng vô định hình. Theo các phương án khác, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) biến đổi trong dung dịch giữa một hoặc nhiều dạng tinh thể và/hoặc dạng đa hình.

Đề cập đến hợp chất ở bản mô tả này có nghĩa là đề cập đến một dạng bất kỳ trong số: (a) dạng được nêu trên thực tế của hợp chất, và (b) dạng hợp chất bất kỳ trong môi trường trong đó hợp chất được xem xét khi được đặt tên. Ví dụ, ở bản mô tả này, đề cập đến hợp chất như R-COOH, bao gồm việc đề cập đến hợp chất bất kỳ trong số, ví dụ, R-$COOH_{(s)}$, R-$COOH_{(dung\ môi)}$, và R-$COO^{-}{}_{(dung\ môi)}$. Trong ví dụ này, R-$COOH_{(s)}$ đề cập đến hợp chất đặc, ví dụ như nó có thể dưới dạng thuốc viên hoặc dược phẩm hoặc chế phẩm dạng đặc khác; R-$COOH_{(dung\ môi)}$ đề cập đến dạng không phân ly của hợp chất trong dung môi; và R-$COO^{-}{}_{(dung\ môi)}$ đề cập đến dạng phân ly của hợp chất trong dung môi, như dạng phân ly của hợp chất trong môi trường nước, dù dạng phân ly này bắt nguồn từ R-COOH, từ muối của nó, hoặc từ hợp chất khác bất kỳ tạo ra R-COO^{-} do sự phân ly trong môi trường đã được xem xét. Theo ví dụ khác, sự biểu hiện như "cho hợp chất tiếp xúc với hợp chất có công thức R-COOH" nghĩa là việc cho hợp chất này tiếp xúc với dạng, hoặc các dạng, của hợp chất R-COOH tồn tại, trong môi trường trong đó có diễn ra sự tiếp xúc này. Theo một ví dụ khác nữa, sự biểu hiện như "cho hợp chất phản ứng với hợp chất có công thức R-COOH" nghĩa là phản ứng của (a) hợp chất dưới dạng, các dạng hóa học liên quan, của hợp chất tồn tại, trong môi trường diễn ra phản ứng này, với (b) dạng, các dạng hóa học liên quan, của hợp chất R-COOH tồn tại, trong môi trường diễn ra phản ứng này. Về điểm này, nếu thụ thể này, ví dụ, ở môi trường nước, thì có thể hiểu rằng hợp chất R-COOH ở môi trường tương tự, và do đó thụ thể tiếp xúc với các loại như R-$COOH_{(chứa\ nước)}$ và/hoặc R-$COO^{-}{}_{(chứa\ nước)}$, trong đó ký tự dưới dòng "(aq)" biểu thị "nước" theo nghia thông thường của nó về mặt hóa học và hóa sinh. Nhóm chức axit carboxylic được chọn ở các ví dụ danh

pháp này; tuy nhiên, sự lựa chọn này không làm giới hạn phạm vi của sáng chế mà nó chỉ là sự minh họa. Cần hiểu rằng các ví dụ tương tự có thể được nêu dưới dạng các nhóm chức khác, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở hydroxyl, bazơ nitơ, như các ví dụ dưới dạng các amin, và nhóm khác bất kỳ tác động hoặc chuyển hóa theo cách đã biết trong môi trường chứa hợp chất này. Sự tác động và chuyển hóa này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự phân ly, sự liên kết, sự hỗn biến, sự phân ly trong dung môi, bao gồm sự thủy phân, sự solvat hóa, bao gồm sự hydrat hóa, proton hóa, và khử proton hóa. Không có ví dụ khác nào về mặt này được đề xuất ở bản mô tả do các tác động và chuyển hóa trong môi trường xác định là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng.

Theo ví dụ khác, hợp chất zwitterion được bao gồm trong bản mô tả này bằng cách đề cập đến hợp chất đã biết để tạo thành các ion lưỡng tính, ngay cả nếu nó không được đặt tên rõ ràng dưới dạng ion lưỡng tính. Các thuật ngữ như ion lưỡng tính, các ion lưỡng tính, và thuật ngữ đồng nghĩa của chúng, (các) hợp chất ion lưỡng tính là các tên đã được chấp nhận theo tiêu chuẩn IUPAC đã biết và một phần của bộ tiêu chuẩn tên khoa học đã xác định. Về mặt này, thuật ngữ ion lưỡng tính được sử dụng để nhận biết tên CHEBI:27369 bằng từ điển Chemical Entities of Biological Inerest (ChEBI) về các hợp chất phân tử. Như đã biết rõ, ion lưỡng tính hoặc hợp chất ion lưỡng tính là hợp chất trung tính có các đơn vị điện tích trái dấu. Đôi khi các hợp chất được đề cập đến bởi thuật ngữ "muối nội". Các nguồn tài liệu khác đề cập đến các hợp chất này dưới dạng "các ion lưỡng cực", mặc dù thuật ngữ này, theo các nguồn khác, được cho là sự dùng sai thuật ngữ. Để làm ví dụ cụ thể, axit aminoetanoic (glyxin của axit amino) có công thức H_2NCH_2COOH, và nó tồn tại trong môi trường (trong trường hợp này, nó tồn tại trong môi trường trung tính) dưới dạng ion lưỡng tính $^+H_3NCH_2COO^-$. Ion lưỡng tính, hợp chất ion lưỡng tính, muối nội và ion lưỡng cực theo nghĩa đã biết và đã xác định nằm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế, trong trường hợp bất kỳ, được hiểu bởi các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Bởi vì không cần phải đặt tên cho mỗi và mọi phương án được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, không có cấu trúc nào của zwitterionic hợp chấts kết hợp với các hợp chất theo sáng chế được xác định rõ ràng ở bản mô tả này. Tuy nhiên, chúng là một phần của các phương án theo sáng chế. Không có ví dụ thêm nào về vấn đề này được nêu ở bản mô tả này bởi vì sự tác động và

chuyển hóa trong môi trường xác định dẫn đến nhiều dạng hợp chất xác định đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Công thức bất kỳ được nêu ở bản mô tả này cũng dùng để chỉ các dạng hợp chất không được dán nhãn cũng như các dạng hợp chất được dán nhãn theo đồng vị. Các hợp chất được dán nhãn theo đồng vị có cấu trúc được mô tả bằng các công thức đã nêu ngoại trừ một hoặc nhiều thành phần được thế bằng thành phần có khối lượng thành phần đã chọn hoặc số khối. Ví dụ về các chất đồng vị có thể được kết hợp trong hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, và clo, như ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{125}I, tương ứng. Các hợp chất theo đồng vị được dán nhãn này hữu dụng trong các nghiên cứu chuyển hóa (tốt hơn là với ^{14}C), nghiên cứu động học phản ứng (ví dụ, với ^{2}H hoặc ^{3}H), kỹ thuật dò tìm hoặc chụp ảnh [như kỹ thuật chụp cắt lớp bằng bức xạ positron (PET) hoặc kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính bằng bức xạ đơn photon (SPECT)] bao gồm thử nghiệm phân phối mô nền hoặc thuốc, hoặc trong điều trị phóng xa cho bệnh nhân. Cụ thể, hợp chất được dán nhãn ^{18}F hoặc ^{11}C có thể được ưu tiên cụ thể cho PET hoặc hợp chất I^{123} cho nghiên cứu SPECT. Hơn nữa, phép thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như deuteri (đó là, ^{2}H) có thể tạo ra các hiệu quả trị liệu nhất định từ tính ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ yêu cầu liều lượng giảm hoặc nửa thời gian *in vivo* tăng. Nói chung, các hợp chất được dán nhãn theo đồng vị theo sáng chế và các tiền chất của chúng có thể được điều chế bằng cách tiến hành các quy trình được mô tả trong các sơ đồ hoặc trong các ví dụ và các cách điều chế được mô tả dưới đây bằng cách thế chất phản ứng không được dán nhãn theo đồng vị bằng chất phản ứng được dán nhãn theo đồng vị có bán trên thị trường.

Khi đề cập đến công thức bất kỳ được nêu ở bản mô tả này, sự lựa chọn một gốc xác định từ danh sách các gốc để thay đổi cụ thể không là sự lựa chọn tương tự để thay đổi ở vị trí khác. Nói cách khác, nếu xuất hiện nhiều hơn một sự thay đổi, thì việc chọn các gốc từ danh sách cụ thể không phụ thuộc vào việc chọn các gốc để tạo ra sự thay đổi tương tự ở vị trí khác trong công thức, trừ khi có quy định khác.

Để làm ví dụ thứ nhất về thuật ngữ phần tử thế, nếu phần tử thế $S^{1}_{\text{ví dụ}}$ là S_1 hoặc S_2, và phần tử thế $S^{2}_{\text{ví dụ}}$ là S_3 hoặc S_4, thì khi đó các lựa chọn này đề cập đến các phương án theo sáng chế được xác định theo sự lựa chọn sao cho $S^{1}_{\text{ví dụ}}$ là S_1 và $S^{2}_{\text{ví dụ}}$ là S_3; $S^{1}_{\text{ví dụ}}$ là S_1 và $S^{2}_{\text{ví dụ}}$ là S_4; $S^{1}_{\text{ví dụ}}$ là S_2 và $S^{2}_{\text{ví dụ}}$ là S_3; $S^{1}_{\text{ví dụ}}$ là S_2 và $S^{2}_{\text{ví dụ}}$ là S_4; và

các tương đương của mỗi sự lựa chọn. Do đó, thuật ngữ ngắn gọn hơn "$S^1_{\text{ví dụ}}$ là S_1 hoặc S_2, và $S^2_{\text{ví dụ}}$ là S_3 hoặc S_4" được sử dụng để mô tả ngắn gọn, mà không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Ví dụ thứ nhất nêu trên về thuật ngữ phần tử thế, được nêu dưới dạng thuật ngữ chung, dùng để minh họa nhiều sự lựa chọn phần tử thế được nêu ở bản mô tả này. Quy ước nêu trên được xác định cho các phần tử thế, khi được sử dụng, mở rộng đến các thành phần như R^1, R^2, R^3, R^4, A, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, và R^k, và kỳ hiệu phần tử thế chung khác bất kỳ được sử dụng ở bản mô tả này.

Hơn nữa, khi thành phần hoặc phần tử thế bất kỳ được chọn hơn một lần, thì phương án theo sáng chế bao gồm nhiều nhóm có thể được tạo ra từ các lựa chọn đã liệt kê, được sử dụng độc lập, và các tương đương của chúng. Để làm ví dụ thứ hai cho thuật ngữ phần tử thế, nếu thuật ngữ này được mô tả sao cho phần tử thế $S_{\text{ví dụ}}$ là một trong số S_1, S_2, và S_3, thì sự liệt kê này đề cập đến phương án theo sáng chế trong đó $S_{\text{ví dụ}}$ là S_1; $S_{\text{ví dụ}}$ là S_2; $S_{\text{ví dụ}}$ là S_3; $S_{\text{ví dụ}}$ là S_1 hoặc S_2; $S_{\text{ví dụ}}$ là S_1 hoặc S_3; $S_{\text{ví dụ}}$ là S_2 hoặc S_3; $S_{\text{ví dụ}}$ là một trong số S_1, S_2 và S_3; và $S_{\text{ví dụ}}$ là tương đương bất kỳ của mỗi một lựa chọn. Do đó, thuật ngữ ngắn gọn hơn "$S_{\text{ví dụ}}$ là một tổng số S_1, S_2, và S_3" được sử dụng để mô tả ngắn gọn, mà không giới hạn phạm vi bảo hộ sáng chế. Ví dụ thứ hai về thuật ngữ phần tử thế, được nêu dưới dạng thuật ngữ chung, dùng để minh họa nhiều sự lựa chọn phần tử thế được mô tả ở bản mô tả này. Quy ước nêu trên được xác định cho các phần tử thế, khi được sử dụng, mở rộng đến các thành phần như R^1, R^2, R^3, R^4, A, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, và R^k, và ký hiệu phần tử thế chung khác bất kỳ được sử dụng ở bản mô tả này.

Danh pháp "C_{i-j}" trong đó j > i, khi được sử dụng ở bản mô tả này cho nhóm phần tử thế, tức là dùng để chỉ phương án theo sáng chế trong đó mỗi và một trong số các nguyên tử cacbon, từ i đến j bao gồm i và j, độc lập thu được. Để làm ví dụ, thuật ngữ C_{1-3} độc lập dùng để chỉ phương án mà có một nguyên tử cacbon (C_1), phương án mà có hai nguyên tử cacbon (C_2), và phương án mà có ba nguyên tử cacbon (C_3).

Thuật ngữ C_{n-m}alkyl đề cập đến mạch béo, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, với tổng số N của nguyên tử cacbon trong mạch này thỏa mãn $n \leq N \leq m$, trong đó $m > n$. Phần tử thế hai lần bất kỳ được đề cập đến ở bản mô tả này nghĩa là bao gồm nhiều khả năng gắn kết khi hơn một khả năng được cho phép. Ví dụ, đề cập đến phần tử thế hai lần –A-B-, trong đó $A \neq B$, dùng để chỉ phần tử thế hai lần với A được gắn kết với thành phần được thế đầu tiên và B được gắn kết với thành phần được thế thứ hai, và nó

cũng đề cập đến phần tử thế hai lần với A được gắn kết với thành phần được thế thứ hai và B được gắn kết với thành phần được thế thứ nhất.

Khi xem xét về sự lựa chọn và các tên danh pháp, được hiểu rằng ở bản mô tả này, sự viện dẫn rõ ràng dùng để chỉ, nếu xét về mặt ý nghĩa hóa học và trừ khi có quy định khác, sự viện dẫn độc lập theo các phương án đã đưa ra, và sự viện dẫn đến mỗi và một trong số những phương án có thể được đề cập đến một cách rõ ràng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là phenyl được thế bằng R^a, trong đó R^a là -F, -I, -Cl, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$ hoặc $-NO_2$.

Theo một số phương án này, R^1 là phenyl được thế trong đó R^b là -Br, -F, -I, $-C_{1-4}$alkyl, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, -CN, $-CF_3$, hoặc $-OCF_3$.

Theo một số phương án này, R^1 là phenyl được thế bằng R^a, trong đó R^a là -H, -F, -Cl, $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$, hoặc $-OCH_2CH_3$, và R^b là -Br, -F, -I, $-C_{1-4}$alkyl, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, -CN, $-CF_3$, hoặc $-OCF_3$.

Theo một số phương án này, R^1 là phenyl được thế trong đó R^b là 2-thiophen-2-yl hoặc 2-furan-2-yl.

Theo một số phương án này, R^1 là phenyl được thế, trong đó R^b là phenyl, 3-clophenyl, 4-flophenyl, 3-flophenyl, 4-metylphenyl, hoặc 4-triflometylphenyl.

Theo một số phương án này, R^1 là phenyl được thế, trong đó R^b là 1H-pyrol-1-yl, 1H-pyrazol-1-yl, 1H-pyrazol-5-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1-metyl-1H-imidazol-2-yl, 1H-1,2,3-triazol-1-yl, 2H-1,2,3-triazol-2-yl, 2H-1,2,3-triazol-1-yl, 1H-1,2,4-triazol-5-yl, 2H-1,2,4-triazol-1-yl, 2H-1,2,4-triazol-3-yl, 4H-1,2,4-triazol-3-yl, 4H-1,2,4-triazol-4-yl, 1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl, 1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl hoặc 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl.

Theo một số phương án này, R^1 là phenyl được thế, trong đó R^b là pyridin-2-yl, 3-clopyridin-2-yl, 3-flopyridin-2-yl, 3-metylpyridin-2-yl, 4-metylpyridin-2-yl, 5-metylpyridin-2-yl, 6-metylpyridin-2-yl, 2-pyridin-3-yl, hoặc 2-pyrimidin-2-yl.

Theo một số phương án này, R^1 là phenyl được thế, trong đó R^b là 3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl hoặc oxazol-2-yl.

Theo một số phương án này, R^1 là phenyl được thế bằng R^a, trong đó R^a là halo, -C_{1-4}alkyl, hoặc -C_{1-4}alkoxy, và R^b là triazol hoặc pyrimidin được thế hoặc không được thế bằng halo hoặc -C_{1-4}alkyl.

Theo một số phương án này, R^1 là (1-metyletyl)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl, 2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 3-flo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl, 3-metoxy-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl, 3-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 3-metyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl, 4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 4-metoxy-2-(1H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 4,5-dimetoxy-2-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl, 4,5-dimetoxy-2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl, 5-[1,2,3]triazol-2-yl-benzo[1,3]dioxol-4-yl, 5-clo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 5-iot-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 5-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 1-[1,2,3]triazol-2-yl-naphtalen-2-yl, 2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl, 2-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl, 2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl, 2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl, 2-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl, 2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl, 2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl, 3-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl, 2-flo-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl, 4,5-diflo-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl), 2-flo-6-pyrimidin-2-ylphenyl, 2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl, 3-flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl, 4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl, 4-metoxy-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl, 5-flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl, hoặc 5-metyl-2-pyrimidin-2-ylphenyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là pyridin được thế, trong đó R^d là -CF_3, -Br, hoặc -$OCH_2CH_2CH_3$.

Theo một số phương án này, trong đó R^1 là pyridin được thế, R^d là 1H-pyrazol-5-yl, 2H-1,2,3-triazol-1-yl, 2H-1,2,3-triazol-2-yl, 4H-1,2,3-triazol-1-yl, 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl, 3-metylpyridin-2-yl, hoặc 3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl.

Theo một số phương án này, trong đó R^1 là pyridin được thế, R^d là 1H-pyrazol-5-yl, 2H-1,2,3-triazol-1-yl, hoặc 2H-1,2,3-triazol-2-yl.

Theo một số phương án này, trong đó R^1 là 1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl, 3-phenylthiophen-2-yl, 3-phenylfuran-2-yl, 5-phenyl-1,3-oxazol-4-yl, 5-phenylisoxazol-4-yl, 5-(2-flophenyl)-2-metyl-1,3-thiazol-4-yl, 2-metyl-5-phenyl-thiazol-4-yl, hoặc 5-(4-flophenyl)-2-metyl-1,3-thiazol-4-yl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là 3-metylfuran-2-yl, 9H-floren, quinolin, xinolin; 3-(1H-pyrol-1-yl)thiophen-2-yl, 8-[1,2,3]-triazol-2-yl-naphtalen-1-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl, 1H-indol-7-yl, 4-flonaphtalen-1-yl, và naphtalen-1-yl và R^2 được chọn từ nhóm chỉ gồm 4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 4-phenyl-pyrimidin-2-yl, quinoxalin, hoặc 4-metoxypyrimidin-2-yl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là pyrimidin được thế bằng -F, -Cl, -D, $-CD_3$, $-CH_3$, etyl, isopropyl, propyl, tert-butyl, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-N(CH_3)_2$, -CN, -OH, $-CH_2OH$, $-NO_2$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2H$, $-C(O)N(CH_3)_2$, phenyl, furan-2-yl, thiophen-2-yl, 1H-pyrazol-4-yl, xyclopropyl, pyrolidin-1-yl, hoặc morpholin-4-yl.

Theo một số phương án này, R^2 là 4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 4,5-dimetylpyrimidin-2-yl,4,6-dimetoxypyrimidin-2-yl,4-phenyl-pyrimidin-2-yl, 4-furan-2-ylpyrimidin-2-yl, 4-metylpyrimidin-2-yl, 4-metoxypyrimidin-2-yl, 4-thiophen-2-ylpyrimidin-2-yl, N,N,6-trimetyl-pyrimidin-4-amin, 4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl, 4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl, 4-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat, axit 4-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylic, 5-nitro-pyrimidin-2-yl, axit 6-metylpyrimidin-4-carboxylic, N,N-dimetyl-4-(triflouorometyl)pyrimidin-5-carboxamit, N,N,6-trimetylpyrimidin-carboxamit, 6-metylpyrimidin-4-carbonitril, 4,6-bis(triflometyl)pyrimidin-2-yl, 6-metyl-pyrimidin-4-ol, 4-(furan-2-yl)-6-metylpyrimidin-2-yl, 5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl, 5-flopyrimidin-2-yl, 4-metoxy-6-metylpyrimidin-2-yl, 4-etyl-6-metylpyrimidin-2-yl, 4-isopropyl-6-metylpyrimidin-2-yl, 4-tertbutyl-6-metylpyrimidin-2-yl, 4-xyclopropyl-6-metylpyrimidin-2-yl, 4-metyl-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl, 5-clo-4-metylpyrimidin-2-yl, 5-clo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 5-flo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 5-triflometylpyrimidin-2-yl, 4,6-bis[(^{2}H3)metyl](^{2}H)pyrimidin-2-yl, hoặc 5-etyl-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl.

Theo một số phương án này, R^2 là pyrimidin được thế bằng một hoặc nhiều -Cl, -F, $-CH_3$, $-CF_3$, $-N(CH_3)_2$, -D, hoặc $-CD_3$.

Theo một số phương án này, R^2 là 4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 4,5-dimetylpyrimidin-2-yl,4,6-dimetoxypyrimidin-2-yl, 4-metylpyrimidin-2-yl, 4-metoxypyrimidin-2-yl, N,N,6-trimetyl-pyrimidin-4-amin, 4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl, 4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl, 4,6-bis(triflometyl)pyrimidin-2-yl, 6-metyl-pyrimidin-4-ol, 5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl, 5-flopyrimidin-2-yl, 4-metoxy-6-metylpyrimidin-2-yl, 5-clo-4-metylpyrimidin-2-yl, 5-clo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 5-flo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 5-triflometylpyrimidin-2-yl, hoặc 4,6-bis[(^{2}H3)metyl](^{2}H)pyrimidin-2-yl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là pyrazin hoặc triazin được thế bằng một hoặc nhiều -CH_3.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là pyridin được thế bằng một hoặc nhiều -F, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -CH_3, hoặc -CF_3.

Theo một số phương án này, R^2 là benzooxazol-2-yl, 2-metylpyrimidin-4(3H)-on và 4-metyl-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[d]pyrimidin và R^1 là phenyl, được thế ở vị trí *ortho* bằng R^b, trong đó R^b là 2H-1,2,3-triazol-2-yl, 2H-1,2,3-triazol-1-yl, 3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl hoặc 2-pyrimidin-2-yl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là quinoxalin-2-yl, 3-metylquinoxalin-2-yl, 6,7-difloquinoxalin-2-yl, 3-(triflometyl)quinoxalin, 4-metylquinolin, hoặc 6-floquinazolin-2-yl và R^1 là phenyl được thế ở vị trí *ortho* bằng R^b, trong đó R^b là 2H-1,2,3-triazol-2-yl, 2H-1,2,3-triazol-1-yl, 3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl hoặc 2-pyrimidin-2-yl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) trong đó R^3 là biphenyl hoặc 2-metoxyphenyl và R^4 là (5-triflometyl)-pyridin-2-yl, (5-triflometyl)-pyrimidin-2-yl, 4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, hoặc quinoxalin-2-yl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là 2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl, 2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 3-flo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl, 3-metoxy-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl, 3-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 3-metyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl, 4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 4-metoxy-2-(1H-1,2,3-triazol-

2-yl)phenyl, 4,5-dimetoxy-2-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl, 4,5-dimetoxy-2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl, 5-clo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 5-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl, 2-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl, 2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl, 2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl, 2-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl, 2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl, 2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl, 3-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl, 2-flo-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl, 4,5-diflo-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl), 2-flo-6-pyrimidin-2-ylphenyl, 2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl, 3-flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl, 4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl, 4-metoxy-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl, 5-flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl, hoặc 5-metyl-2-pyrimidin-2-ylphenyl và

R^2 là 4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 4,5-dimetylpyrimidin-2-yl,4,6-dimetoxypyrimidin-2-yl, 4-metylpyrimidin-2-yl, 4-metoxypyrimidin-2-yl, N,N,6-trimetyl-pyrimidin-4-amin, 4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl, 4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl, 4,6-bis(triflometyl)pyrimidin-2-yl, 6-metyl-pyrimidin-4-ol, 5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl, 5-flopyrimidin-2-yl, 4-metoxy-6-metylpyrimidin-2-yl, 5-clo-4-metylpyrimidin-2-yl, 5-clo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 5-flo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 5-triflometylpyrimidin-2-yl, hoặc 4,6-bis[(^{2}H3)metyl](^{2}H)pyrimidin-2-yl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là 3-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl, 6-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, hoặc 3-[1,2,3]triazol-2-yl-pyridin-2-yl và R^2 là 4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 5-flo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, hoặc 5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl.

Hợp chất có công thức (I) và công thức (II) và muối dược dụng của nó được sử dụng riêng lẻ hoặc dưới dạng kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính bổ sung, để điều chế dược phẩm. Do đó, dược phẩm gồm bao gồm lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất có công thức (I) và công thức (II) hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế cũng bao gồm muối dược dụng của hợp chất có công thức (I) và công thức (II), tốt hơn là hợp chất nêu trên và các hợp chất cụ thể được lấy làm ví dụ ở bản mô tả này, để dùng trong điều trị.

"Muối dược dụng" là muối của axit tự do hoặc bazơ của hợp chất theo công thức (I) và công thức (II), không độc, có khả năng chịu được về mặt sinh học, hoặc theo cách khác, thích hợp về mặt sinh học để dùng cho đối tượng cần điều trị bệnh. Nói chung, xem ấn phẩm của G.S. Paulekuhn, và đồng tác giả, "Trends trong Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", *J. Med. Chem.*, 2007, 50:6665–72, S.M. Berge, và đồng tác giả, "Pharmaceutical Salts", *J Pharm Sci.*, 1977, 66:1-19, và *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, và Use,* Stahl và Wermuth, Eds., Wiley-VCH và VHCA, Zurich, 2002. Các ví dụ về muối dược dụng là các muối hữu dụng về mặt dược lý và thích hợp để tiếp xúc với các mô của bệnh nhân mà không gây độc hại quá mức, gây rát, hoặc đáp ứng dị ứng. Hợp chất có công thức (I) và công thức (II) có thể bao gồm nhóm có tính axit đầy đủ, nhóm có tính bazơ đầy đủ, hoặc cả hai nhóm chức này, và do đó phản ứng với nhiều bazơ hữu cơ hoặc vô cơ, và axit hữu cơ và vô cơ, để tạo thành muối dược dụng.

Các ví dụ về muối dược dụng bao gồm các sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, phosphat, monohydro-phosphat, dihydrophosphat, metaphosphat, pyrophosphat, clorua, bromua, iodua, axetat, propionat, decanoat, caprylat, acrylat, format, isobutyrat, caproat, heptanoat, propiolat, oxalat, malonat, suxinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyn-1,4-dioat, hexyn-1,6-dioat, benzoat, clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, metoxybenzoat, phtalat, sulfonat, xylensulfonat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutyrat, xitrat, lactat, γ-hydroxybutyrat, glycolat, tartrat, metan-sulfonat, propansulfonat, naphtalen-1-sulfonat, naphtalen-2-sulfonat, và mandelat.

Nếu hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) chứa bazơ nitơ, thì muối dược dụng mong muốn có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, ví dụ, xử lý bazơ tự do bằng axit vô cơ, như axit clohydric, axit bromhydric, axit lưu huỳnhic, axit sulfamic, axit nitric, axit boric, axit phosphoric, và axit tương tự, hoặc bằng axit hữu cơ, như axit axetic, axit phenylaxetic, axit propionic, axit stearic, axit lactic, axit ascorbic, axit maleic, axit hydroxymaleic, axit isethionic, axit suxinic, axit fumaric, axit malonic, axit pyruvic, axit oxalic, axit glycolic, axit salixylic, axit oleic, axit palmitic, axit pyranosidyl, như axit glucuronic hoặc axit galacturonic, axit alpha-hydroxy, như axit mandelic, axit

xitric, hoặc axit tartric, axit amino, như axit aspartic, axit glutaric hoặc axit glutamic, axit thơm, như axit benzoic, axit 2-axetoxybenzoic, axit naphthoic, hoặc axit xinamic, axit sulfonic, như axit laurylsulfonic, axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, hỗn hợp các axit bất kỳ như các axit được nêu trong các ví dụ ở bản mô tả này, và axit khác bất kỳ và hỗn hợp của nó được xem là các phép thế tương đương hoặc các phép thế thích hợp đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Nếu hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) là axit, như axit carboxylic hoặc axit sulfonic, thì muối dược dụng mong muốn có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, ví dụ, xử lý axit tự do bằng bazơ hữu cơ hoặc vô cơ, như amin (bậc một, bậc hai hoặc bậc ba), hydroxyt kim loại kiềm, hydroxyt kim loại kiềm thổ, hỗn hợp bazơ thích hợp bất kỳ như các bazơ được xác định làm ví dụ ở bản mô tả này, và bazơ khác bất kỳ và hỗn hợp của chúng được xem là các tương đương hoặc phép thế thích hợp đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ minh họa về muối thích hợp bao gồm các muối hữu cơ bắt nguồn từ axit amino, như N-metyl-D-gluxamin, lysin, colin, glyxin và acginin, amoniac, carbonat, bicarbonat, amin bậc một, amin bậc hai và amin bậc ba, và amin vòng, như trometamin, benzylamin, pyrolidin, piperidin, morpholin, và piperazin, và các muối vô cơ bắt nguồn từ natri, canxi, kali, magie, mangan, sắt, đồng, kẽm, nhôm, và lithi.

Sáng chế cũng đề cập đến tiền thuốc dược dụng của hợp chất có công thức (I) và công thức (II), để dùng trong điều trị bệnh. Thuật ngữ "tiền thuốc" nghĩa là tiền chất của hợp chất xác định sao cho, sau khi cho đối tượng sử dụng, thu được hợp chất *in vivo* qua quy trình hóa học hoặc sinh lý học như sự phân ly trong dung môi hoặc sự phân tách enzym, hoặc trong điều kiện sinh lý học (ví dụ, tiền thuốc có độ pH sinh lý được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II)). "Tiền thuốc dược dụng" là tiền thuốc không độc, có khả năng chịu được về mặt sinh học, và mặt khác, thích hợp về mặt sinh học để dùng cho đối tượng cần điều trị bệnh. Các quy trình minh họa để chọn và điều chế các dẫn xuất của tiền thuốc thích hợp được mô tả, ví dụ, trong ấn phẩm "*Design of Prodrugs*", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Các tiền thuốc làm ví dụ bao gồm các hợp chất có gốc axit amino, hoặc mạch polypeptit chứa hai hoặc nhiều (ví dụ, hai, ba hoặc bốn) gốc axit amino, được liên kết đồng hóa trị qua liên kết amit hoặc liên kết este với nhóm axit amino, axit hydroxy,

hoặc axit carboxylic tự do của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II). Ví dụ về các gốc axit amino bao gồm 20 axit amino có trong tự nhiên, thường được xác định bởi ba ký tự chữ cái, cũng như 4-hydroxyprolin, hydroxylysin, demosin, isodemosin, 3-metylhistidin, norvalin, beta-alanin, axit gamma-aminobutyric, xitrulin homocystein, homoserin, ornithin và methionin sulfon.

Các loại tiền thuốc bổ sung có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách tạo dẫn xuất nhóm carboxyl tự do của cấu trúc có công thức (I) hoặc công thức (II) dưới dạng amit hoặc este alkyl. Ví dụ về amit bao gồm các amit bắt nguồn từ amoniac, C_{1-6}alkyl amin bậc một và di(C_{1-6}alkyl) amin bậc hai. Các amin bậc hai bao gồm các gốc của vòng heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh. Ví dụ về các amit bao gồm các amit bắt nguồn từ amoniac, C_{1-3}alkyl amin bậc một, và di(C_{1-2}alkyl)amin. Ví dụ về các este theo sáng chế bao gồm este C_{1-7}alkyl, C_{5-7}xycloalkyl, phenyl, và phenyl(C_{1-6}alkyl). Các este được ưu tiên bao gồm metyl este. Tiền thuốc cũng có thể được điều chế bằng cách tạo dẫn xuất nhóm hydroxy tự do có sử dụng các nhóm chỉ gồm hemisuxinat, phosphat este, dimetylaminoaxetat, và phosphoryloxymetyloxycarbonyl, theo các quy trình như được nêu trong ấn phẩm của Fleisher và đồng tác giả, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, *19*, 115-130. Các dẫn xuất cacbamat của nhóm hydroxy và amino cũng có thể tạo ra tiền thuốc. Các đẫn xuất carbonat, sulfonat este, và sulfat este của nhóm hydroxy cũng có thể tạo ra tiền thuốc. Sự tạo dẫn xuất của nhóm hydroxy như (acyloxy)metyl và (acyloxy)etyl ete, trong đó nhóm axyl có thể là alkyl este, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm chức ete, amin, hoặc axit carboxylic, hoặc trong đó nhóm acyl là este của axit amino như nêu trên, cũng hữu dụng để tạo ra tiền thuốc. Tiền thuốc này có thể được điều chế như được mô tả trong ấn phẩm của Robinson và đồng tác giả, *J Med Chem.* 1996, *39*(I),10-18. Các amin tự do cũng có thể được tạo dẫn xuất dưới dạng amit, sulfonamit hoặc phosphonamit. Tất cả các gốc tiền thuốc có thể kết hợp thành nhóm chỉ gồm các nhóm chức ete, amin, và axit carboxylic.

Sáng chế cũng đề cập đến chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), mà chất này cũng có thể được sử dụng theo các phương pháp của sáng chế. Thuật ngữ "chất chuyển hóa dược dụng" nghĩa là sản phẩm dược dụng của sự chuyển hóa trong cơ thể của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) hoặc muối của nó. Tiền thuốc và chất chuyển hóa của hợp chất có thể được xác định bằng cách sử dụng kỹ thuật thông thường đã biết hoặc kỹ thuật đã biết trong

lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, xem ấn phẩm của Bertolini, và đồng tác giả, *J Med Chem*. 1997, *40*, 2011-2016; Shan, và đồng tác giả, *J Pharm Sci*. 1997, *86 (7)*, 765-767; Bagshawe, *Drug Dev Res*. 1995, *34*, 220-230; Bodor, *Adv Drug Res*. 1984, *13*, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); và Larsen, *Design và Application of Prodrugs, Drug Design và Development* (Krogsgaard-Larsen, và đồng tác giả, eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) và muối dược dụng của chúng, tiền thuốc dược dụng, và chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý theo sáng chế là hữu dụng để làm chất điều biến thụ thể orexin theo các phương pháp của sáng chế. Để làm chất điều biến, các hợp chất có thể được sử dụng làm chất đối kháng, chất chủ vận, hoặc chất chủ vận ngược. Thuật ngữ "chất điều biến" bao gồm chất ức chế và chất hoạt hóa, trong đó "chất ức chế" là hợp chất làm giảm, ngăn ngừa, khử hoạt tính, khử nhạy hoặc điều hòa giảm biểu hiện hoặc hoạt tính của thụ thể orexin, và "chất hoạt hóa" là hợp chất làm giảm, hoạt hóa, làm cho dễ dàng, nhạy, hoặc điều hòa tăng biểu hiện hoặc hoạt tính của thụ thể orexin.

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" như được sử dụng ở bản mô tả này dùng để chỉ việc sử dụng chất hoạt tính hoặc hợp chất theo sáng chế cho đối tượng cần điều trị bệnh để thu được hiệu quả trị liệu hoặc phòng bệnh qua việc điều biến hoạt tính của thụ thể orexin. Việc điều trị bao gồm sự đảo chiều, cải thiện, làm thuyên giảm, ức chế sự tiến triển, làm giảm mức độ nghiêm trọng của, hoặc ngăn ngừa bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý gây ra qua việc điều biến hoạt tính của thụ thể orexin. Thuật ngữ "đối tượng" đề cập đến bệnh nhân thuộc loài động vật có vú cần điều trị bệnh, như người.

Do đó, sáng chế đề cập đến hợp chất đã nêu ở bản mô tả này được sử dụng để điều trị các đối tượng có triệu chứng hoặc mắc bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý gây ra bởi hoạt tính của thụ thể orexin, như: rối loạn chu kỳ thức-ngủ, rối loạn chuyển hóa, rối loạn thần kinh và các rối loạn khác (ví dụ, rối loạn ăn, rối loạn uống, rối loạn do thức, rối loạn do căng thẳng, rối loạn do thói nghiện, rối loạn chuyển hóa và rối loạn sinh sản). Các triệu chứng hoặc tình trạng bệnh nằm trong phạm vi thuật ngữ "tình trạng bệnh lý, rối loạn, hoặc bệnh."

Rối loạn giấc ngủ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rối loạn chuyển tiếp thức-ngủ, chứng mất ngủ, hội chứng chân không nghỉ, sự mệt mỏi sau chuyến bay dài, giấc ngủ bị nhiễu loạn, và rối loạn giấc ngủ secondary to/theo sau rối loạn thần kinh (ví dụ, chứng hưng cảm, chứng trầm cảm, chứng hưng trầm cảm, bệnh tâm thần phân liệt, và hội chứng đau (ví dụ, hội chứng đau cơ xơ hóa, hội chứng thần kinh).

Rối loạn chuyển hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự thừa cân hoặc sự béo phì và tình trạng bệnh lý liên quan đến sự thừa cân hoặc béo phì, như kháng insulin, tiểu đường loại II, hiện tượng tăng lipit máu, sỏi mật, đau thắt ngực, cao huyết áp, khó thở, tim đập nhanh, vô sinh, ngưng thở khi ngủ, đau khớp và lưng, giãn tĩnh mạch và viêm khớp xương mãn tính.

Rối loạn thần kinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, hội chúng Tourette, sự rối loạn tâm lý, rối loạn lo âu, tình trạng mê sảng và chứng mất trí.

Các rối loạn khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, loét, hội chứng ruột kích thích, tiêu chảy và bệnh trào ngược dạ dày-thực quản.

Ngoài ra, các chất hoạt tính theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng kết hợp với các thành phần hoạt tính bổ sung trong điều trị các tình trạng bệnh lý nêu trên. Các thành phần hoạt tính bổ sung có thể cùng được sử dụng tách rời chất hoạt tính của hợp chất ở bảng 1 hoặc được sử dụng cùng với chất có trong dược phẩm theo sáng chế. Theo một phương án làm ví dụ, các thành phần hoạt tính bổ sung là các thành phần đã biết hoặc được phát hiện là hữu hiệu trong việc điều trị các tình trạng bệnh lý, rối loạn, hoặc bệnh gây ra bởi hoạt tính của orexin, như chất điều biến orexin khác hoặc hợp chất hoạt tính chống lại chất dích khác có liên quan đến tình trạng bệnh lý, rối loạn, hoặc bệnh cụ thể. Sự kết hợp này có thể làm tăng hiệu quả (ví dụ, bằng cách sử dụng trong hỗn hợp hợp chất có khả năng làm tăng hiệu quả hoặc tác động của chất hoạt tính theo sáng chế), làm giảm một hoặc nhiều tác động phụ, hoặc làm giảm liều lượng chất hoạt tính đã quy định theo sáng chế.

Chất hoạt tính theo sáng chế được sử dụng, riêng lẻ hoặc dưới dạng kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính bổ sung, để điều chế dược phẩm theo sáng chế. Dược phẩm theo sáng chế bao gồm: (a) lượng hữu hiệu của ít nhất một chất hoạt tính theo sáng chế; và (b) tá dược dược dụng.

Thuật ngữ "tá dược dược dụng" đề cập đến chất không độc, có khả năng chịu được về mặt sinh học, và mặt khác, thích hợp về mặt sinh học để dùng cho đối tượng cần điều trị bệnh, như chất trơ, được bổ sung vào dược phẩm hoặc, theo cách khác, được sử dụng làm tá dược lỏng, chất mang, hoặc chất pha loãng để dễ dàng sử dụng chất nêu trên và có khả năng tương thích với thuốc. Ví dụ về tá dược bao gồm canxi carbonat, canxi phosphat, đường các loại và các loại tinh bột, dẫn xuất của xenluloza, gelatin, dầu thực vật, và polyetylen glycol.

Các dạng sử dụng dược phẩm chứa một hoặc nhiều đơn vị liều lượng của chất hoạt tính có thể được điều chế bằng cách sử dụng tá dược dược dụng thích hợp và kỹ thuật tổng hợp đã biết hoặc các dạng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các chế phẩm có thể được sử dụng theo các phương pháp của sáng chế bằng đường dùng thích hợp, ví dụ, đường miệng, đường ngoài ruột, đường trực tràng, dùng khu trú, hoặc đường mắt, hoặc bằng cách hít vào.

Chế phẩm có thể dưới dạng viên nén, viên nang, túi, viên bao đường, bột, hạt, viên thuốc hình thoi, bột hoàn nguyên, chế phẩm lỏng, hoặc thuốc hình viên đạn. Tốt hơn là, chế phẩm được điều chế để tiêm trong tĩnh mạch, sử dụng khu trú, hoặc sử dụng qua đường miệng.

Để dùng qua đường miệng, hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra dưới dạng viên nén hoặc viên nang, hoặc dưới dạng dung dịch, nhũ tương, hoặc huyền phù. Để điều chế chế phẩm dùng qua đường miệng, các hợp chất có thể được điều chế để tạo ra liều lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,05 đến 100 mg/kg hằng ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 0,05 đến 35 mg/kg hằng ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 mg/kg hằng ngày. Ví dụ, tổng liều lượng hằng ngày nằm trong khoảng từ 5 mg đến 5g hằng ngày có thể thu được bằng cách sử dụng một lần, hai lần, ba lần, hoặc bốn lần/ngày.

Viên nén dùng qua đường miệng có thể bao gồm hợp chất theo sáng chế được trộn với tá dược dược dụng như chất pha loãng trơ, chất phân hủy, chất kết dính, chất bôi trơn, chất tạo ngọt, chất tạo hương, chất tạo màu và chất bảo quản. Chất độn trơ thích hợp bao gồm natri và canxi carbonat, natri và canxi phosphat, lactoza, tinh bột, đường, glucoza, metyl xenluloza, magie stearat, manitol, sorbitol, và chất tương tự. Tá dược lỏng dùng qua đường miệng bao gồm etanol, glyxerol, nước, và tá dược tương tự. Bột mì, polyvinyl-pyrolidon (PVP), tinh bột natri glycolat, xenluloza vi tinh thể, và axit alginic là các chất phân hủy thích hợp. Chất kết dính có thể bao gồm bột mì và

gelatin. Chất bôi trơn, nếu có, có thể là magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Nếu muốn, viên nén có thể được bao bằng vật liệu như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat để làm chậm quá trình hấp thụ trong đường dạ dày-ruột, hoặc có thể được bao bằng vỏ tan trong ruột.

Viên nang dùng theo đường miệng bao gồm viên nang gelatin cứng và mềm. Để điều chế các viên nang gelatin cứng, các hợp chất theo sáng chế có thể được trộn với chất pha loãng đặc, nửa đặc, hoặc lỏng. Các viên nang mềm có thể được điều chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế với nước, dầu như dầu lạc hoặc dầu oliu, paraffin lỏng, hỗn hợp chứa mono-glyxerit và di-glyerit của axit béo mạch ngắn, polyetylen glycol 400, hoặc propylen glycol.

Chất lỏng dùng qua đường miệng có thể dưới dạng huyền phù, dung dịch, nhũ tương hoặc siro hoặc có thể được làm khô lạnh hoặc có mặt dưới dạng sản phẩm khô để hoàn nguyên nước hoặc tá dược thích hợp khác trước khi sử dụng. Các hợp chất lỏng này có thể tùy ý bao gồm: tá dược dược dụng như chất tạo huyền phù (ví dụ, sorbitol, metyl xenluloza, natri alginat, gelatin, hydroxyetylxenluloza, carboxymetylxenluloza, gel nhôm stearat và chất tương tự); tá dược không chứa nước, ví dụ, dầu (ví dụ, dầu hạnh nhân hoặc dầu dừa), propylen glycol, rượu etyl, hoặc nước; chất bảo quản (ví dụ, metyl hoặc propyl p-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic); chất làm ẩm như lexithin; và, nếu muốn, chất tạo hương hoặc chất tạo màu.

Các chất hoạt tính theo sáng chế cũng có thể được sử dụng bằng đường không qua đường miệng. Ví dụ, các chế phẩm có thể được điều chế để dùng qua đường trực tràng dưới dạng thuốc đạn. Để dùng ngoài ruột, bao gồm sử dụng trong tĩnh mạch, trong cơ, trong bụng, hoặc dưới da, các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra trong dung dịch chứa nước vô trùng hoặc huyền phù, được làm đệm để thu được độ pH và tính đẳng trương thích hợp hoặc trong dầu thích hợp được sử dụng ngoài ruột. Các tá dược chứa nước thích hợp bao gồm dung dịch Ringer và natri clorit đẳng trương. Các dạng này có mặt dưới dạng liều đơn vị như ống tiêm hoặc dụng cụ tiêm dùng một lần, dưới dạng đa liều như lọ nhỏ sao cho có thể rút ra liều lượng thích hợp từ đó, hoặc dưới dạng chất rắn hoặc dạng trước khi cô đặc để có thể sử dụng để điều chế chế phẩm tiêm. Ví dụ, liều lượng tiêm hợp chất có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 1000µg/kg/phút, được trộn với chất mang dược dụng trong khoảng thời gian từ vài phút đến vài ngày.

Để dùng khu trú, các hợp chất có thể được trộn với chất mang dược dụng với nồng độ thuốc hoặc tá dược nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10%. Một cách dùng khác của hợp chất theo sáng chế là có thể sử dụng miếng dán để tác động qua da.

Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng bằng cách hít vào, qua đường mũi hoặc đường miệng, ví dụ, dưới dạng chế phẩm phun chứa chất mang thích hợp.

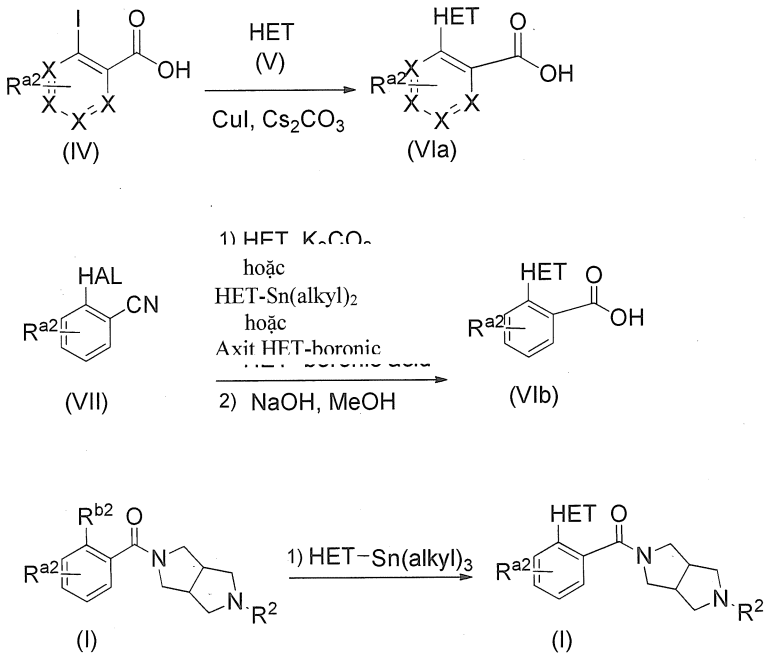
Hợp chất theo sáng chế làm ví dụ sẽ được mô tả sau đây bằng cách viện dẫn đến các sơ đồ tổng hợp để điều chế chung các hợp chất này và các ví dụ cụ thể. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng, để thu được nhiều hợp chất theo sáng chế, thì các vật liệu bắt đầu có thể được chọn một cách thích hợp sao cho các phần tử thế mong muốn cuối cùng được tiến hành qua sơ đồ phản ứng có hoặc không có sự bảo vệ thích hợp để thu được sản phẩm mong muốn. Theo cách khác, it có thể cần thiết hoặc mong muốn sử dụng, thay cho phần tử thế mong muốn cuối cùng, nhóm thích hợp có thể được tiến hành qua sơ đồ phản ứng và được thế thích hợp bằng phần tử thế mong muốn. Trừ khi có quy định khác, các thay đổi là như nêu trên có viện dẫn đến công thức (I). Các phản ứng có thể được thực hiện giữa điểm nóng chảy và nhiệt độ hồi lưu của dung môi, và tốt hơn là giữa khoảng 0°C và nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Các phản ứng có thể được gia nhiệt bằng cách gia nhiệt thông thường hoặc gia nhiệt bằng vi sóng. Các phản ứng cũng có thể được thực hiện trong bình áp suất kín ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ hồi lưu thông thường của dung môi.

Các chữ viết tắt và các từ viết tắt bằng chữ cái đầu được sử dụng ở bản mô tả này bao gồm sau đây:

Thuật ngữ	Từ viết tắt
Sắc ký lỏng hiệu năng cao	HPLC
Sắc ký lớp mỏng	TLC
Diisopropyletylamin	DIPEA
Tetrahydrofuran	THF
tert-Butylcarbamoyl	BOC
Carboxybenzyl	CBz
Diclometan	DCM

Axit trifloaxetic	TFA
Axit axetic	HOAc
N,N-Dimetylformamit	DMF
Metanol	MeOH
Isopropanol	IPA
Etanol	EtOH
Axetonitril	ACN
Etyl axetat	EtOAc, hoặc EA
Trietylamin	TEA
2-(1H-9-Azobenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylaminium hexaflophosphat	HATU
1-Hydroxy-7-azabenzotriazol	HOAT
Ete metyl butyl bậc ba	MTBE
N-(3-Dimetylaminopropyl)-*N*-etylcarbodimit	EDCI
Phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) Diclorua Diclometan	Phức $PdCl_2$(dppf)-dcm

Sơ đồ A



Điều chế hợp chất trung gian có công thức (VIa) và (VIb) dễ dàng như trong sơ đồ A từ hợp chất có thể sử dụng để điều chế hoặc có bán trên thị trường có công thức (IV). Hợp chất có công thức (VIa) thu được bằng phản ứng hợp chất có công thức (IV), trong đó R^{a2} là -H, halo, -C_{1-4}alkyl, -C_{1-4}alkoxy, -NO_2, -$NHCOCH_3$, hoặc hai thành phần R^{a2} có thể cùng nhau để tạo thành vòng aryl có 6 cạnh, trong đó X là C hoặc N (với điều kiện là chỉ một thành phần X có thể là N), với hợp chất HET có bán trên thị trường có công thức (V), trong đó

HET là vòng heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa một đến ba thành phần nitơ, với sự có mặt của đồng (I) iodua, Cs_2CO_3 và N,N'-dimetylxyclohexan-1,2-diamin; trong dung môi như DMF hoặc dioxan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 100°C (sử dụng kỹ thuật gia nhiệt thông thường hoặc gia nhiệt bằng vi sóng). Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng 1,2,3-triazol có thể tồn tại dưới hai dạng hỗn biến xác định như 2H-[1,2,3]triazol và 1H-[1,2,3]triazol, do đó điều này lý giải cho sự tạo thành hai đồng phân vị trí.

Theo cách khác, điều chế hợp chất có công thức (VIb) bằng phản ứng của hợp chất halobenzonitril có công thức (VII) với HET, trong đó HET là vòng heteroaryl có 5 cạnh được chọn từ nhóm chỉ gồm triazol hoặc pyrazol, trong dung môi như DMF và chất tương tự, với sự có mặt của bazơ vô cơ như K_2CO_3 và bazơ tương tự, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 130°C. Sau đó, thủy phân nitril bằng cách sử dụng bazơ như dung dịch NaOH chứa nước và dung dịch tương tự, trong dung môi như metanol thu được hợp chất có công thức (VIb).

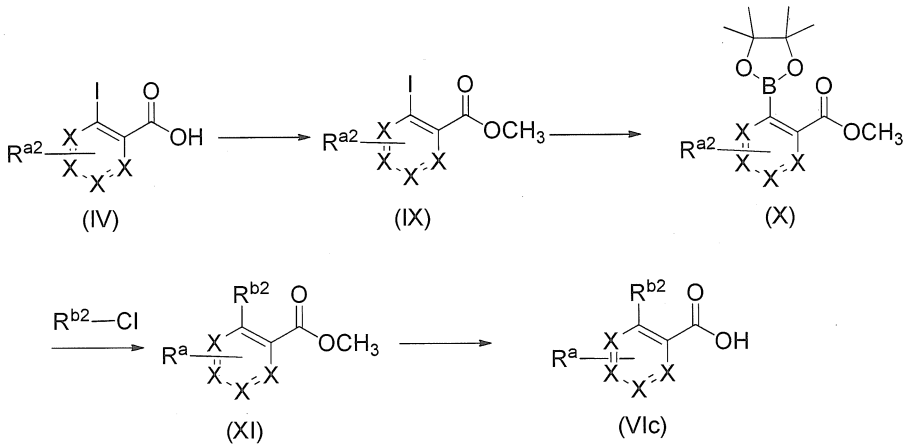
Hợp chất có công thức (VIb) cũng được điều chế bằng phản ứng của hợp chất halobenzonitril có công thức (VII) với HET-Sn(alkyl)$_3$, trong đó HET-Sn(alkyl)$_3$ là hợp chất trialkyltinheteroaryl có thể sử dụng để điều chế hoặc có bán trên thị trường, trong dung môi như DME, với sự có mặt của chất xúc tác paladi như $Pd(PPh_3)_4$, với sự có mặt hoặc vắng mặt lượng đồng iodua xúc tác, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 160°C, sử dụng kỹ thuật gia nhiệt thông thường hoặc gia nhiệt bằng vi sóng. Sau đó, thủy phân nitril bằng cách sử dụng bazơ như dung dịch NaOH chứa nước và dung dịch tương tự, trong dung môi như metanol thu được hợp chất có công thức (VIb).

Tương tự, điều chế hợp chất có công thức (VIb) bằng phản ứng của hợp chất halobenzonitril có công thức (VII) với axit HET-boronic, trong đó axit HET-boronic là

axit heteroarylboronic có thể sử dụng để điều chế hoặc có bán trên thị trường, trong dung môi như DME, với sự có mặt của bazơ như $NaHCO_3$, chất xúc tác paladi như $Pd(PPh_3)_4$, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Sau đó, thủy phân bằng cách sử dụng bazơ như NaOH chứa nước và dung dịch tương tự, trong dung môi như metanol thu được hợp chất có công thức (VIb).

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^{b2} là -I, được điều chế thêm đối với hợp chất có công thức (I), trong đó R^{b2} là HET, trong đó HET là vòng heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa một đến ba thành phần nitơ tùy ý chứa một thành phần oxy. Phản ứng của hợp chất có công thức (I), trong đó R^{b2} là -I, với HET-$Sn(alkyl)_3$, trong đó HET-$Sn(alkyl)_3$ là hợp chất trialkyltinheteroaryl có thể sử dụng để điều chế hoặc có bán trên thị trường, trong dung môi như DME, với sự có mặt của chất xúc tác paladi như $Pd(PPh_3)_4$, với sự có mặt hoặc vắng mặt của lượng đồng iodua xúc tác, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 160°C, sử dụng kỹ thuật gia nhiệt thông thường hoặc gia nhiệt bằng vi sóng, thu được hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ B

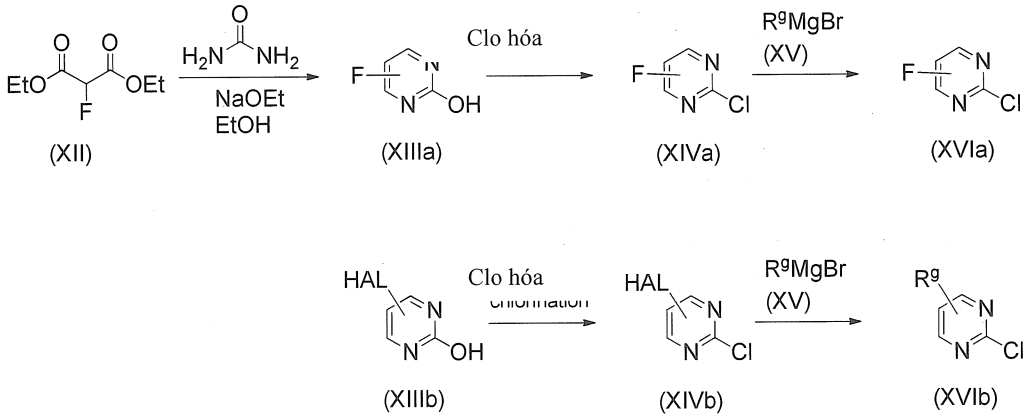


Theo Sơ đồ B, hợp chất có công thức (VIc) thu được từ hợp chất có công thức (IV), bằng cách, trước tiên chuyển hóa hợp chất có thể sử dụng để điều chế hoặc có bán trên thị trường có công thức (IV), trong đó R^{a2} là -H, halo, -C_{1-4}alkyl, -C_{1-4}alkoxy, -CF_3, hoặc -NO_2, và trong đó X là C hoặc N (với điều kiện là chỉ một X có thể là N) thành hợp chất có công thức (IX) trong điều kiện este hóa, ví dụ bằng cách xử lý dung dịch rượu của hợp chất có công thức (IV) với axit. Theo phương pháp ưu tiên, hợp chất có công thức (IV) được hòa tan trong dung môi như MeOH và được xử lý bằng H_2SO_4 để thu được hợp chất có công thức (IX). Hợp chất có công thức (X) thu được bằng phản ứng của hợp chất thích hợp có công thức (IX) với pinaxol boran với sự có

mặt của phosphin và chất xúc tác paladi, với sự có mặt của bazơ amin, trong dung môi như THF, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 70°C. Theo phương pháp ưu tiên, phosphin là tri(o-tolyl)phosphin, chất xúc tác paladi là $Pd(OAc)_2$ và bazơ amin là trietylamin.

Hợp chất có công thức (VIc) thu được bằng phản ứng của hợp chất có công thức (X) với hợp chất R^{b2}-Cl, trong đó R^{b2}-Cl là hợp chất heteroaryl được thế clo có 6 cạnh có thể sử dụng để điều chế hoặc có bán trên thị trường, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, bazơ như Na_2CO_3, và bazơ tương tự, trong dung môi như 2-metyl-tetrahydrofuran (2-metyl-THF), và dung môi tương tự, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 80°C. Theo phương án ưu tiên, chất xúc tác paladi là phức $PdCl_2$(dppf)-dcm, bazơ là Na_2CO_3 và dung môi là 2-metyl-THF. Hợp chất có công thức (VIc) thu được từ hợp chất có công thức (XI) qua sự thủy phân este. Thủy phân theo phương án ưu tiên, hợp chất có công thức (XI) trong metyl-THF được xử lý bằng NaOH chứa nước để thu được hợp chất có công thức (VIc).

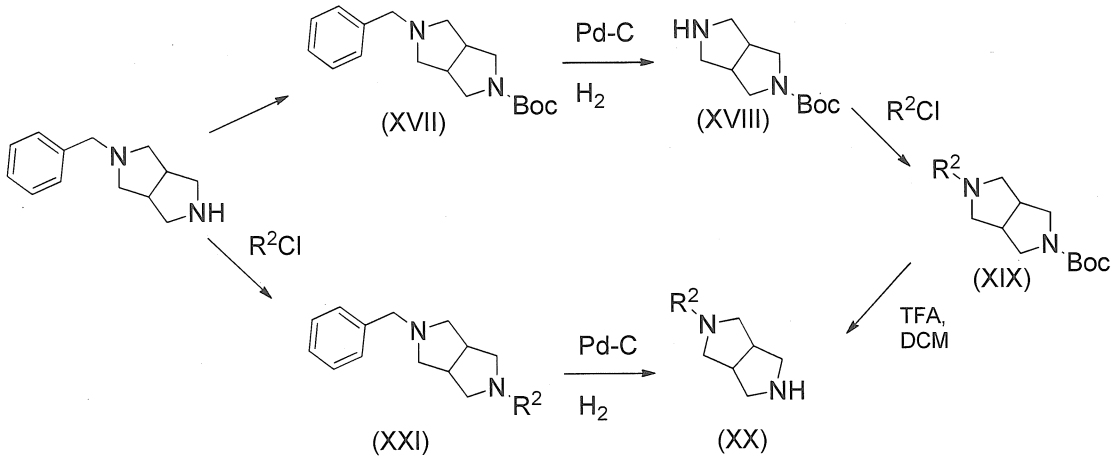
Sơ đồ C



Theo Sơ đồ C, điều chế hợp chất heteroaryl được thế R^2Cl có công thức (XIVa) và (XVIb) từ hợp chất có thể sử dụng để điều chế hoặc có bán trên thị trường có công thức (XIIIa) hoặc (XIIIb). Pyrimidol có công thức (XIIIa) hoặc công thức (XIIIb) có bán trên thị trường hoặc được điều chế bằng phản ứng alkyl malonat được thế có công thức (XII), trong đó R^e là halo, với ure với sự có mặt của bazơ như natri etoxit và bazơ tương tự; trong dung môi thích hợp như etanol, ở nhiệt độ giữa nhiệt độ trong phòng và nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Tiến hành clo hóa pyrimidinol có bán trên thị trường có công thức (XIIIb) hoặc hợp chất có thể sử dụng để điều chế có công thức (XIIIa) bằng cách sử dụng chất clo hóa như oxalyl clorua và chất tương tự; trong dung môi

như CH_2Cl_2, với sự có mặt của bazơ như N,N-dimetylanilin và bazơ tương tự; ở nhiệt độ nằm trong khoảng giữa nhiệt độ trong phòng và nhiệt độ hồi lưu của dung môi để thu được clopyrimidin có công thức (XIVa) hoặc (XIVb). Hơn nữa, clopyrimidin có công thức (XIVa) hoặc (XIVb) tiếp tục được điều chế thêm. Cho clopyrimidin có công thức (XIVa) hoặc (XIVb) phản ứng với chất phản ứng Grignard (R^gMgBr) có công thức (XV); với sự có mặt của lượng $Fe(acac)_3$ xúc tác, trong dung môi như Et_2O ở 0°C, thu được alkyl clopyrimidin có công thức (XVIa) hoặc (XVIb).

Sơ đồ D

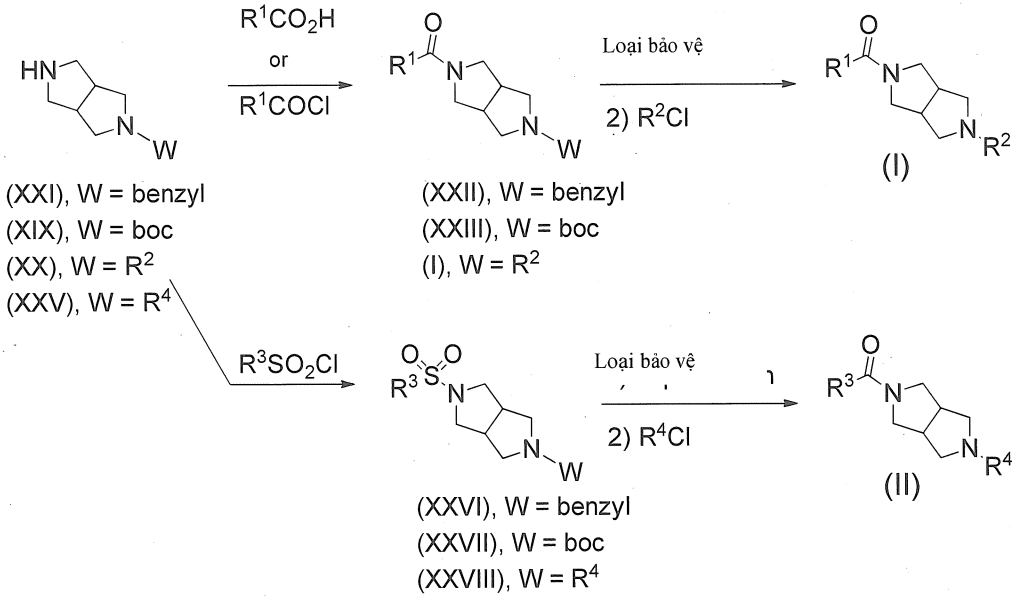


Theo sơ đồ D, hợp chất có công thức (XX) thu được từ 2-benzyl-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol có thể sử dụng để điều chế hoặc có bán trên thị trường bằng cách, trước tiên, bảo vệ nitơ bậc hai của 2-benzyl-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol như cacbamat. Theo phương án ưu tiên, cacbamat là *tert*-butylcacbamat (boc) được tạo ra bằng cách cho 2-benzyl-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol phản ứng với di-*tert*-butyl-dicarbonat, trong dung môi như DCM, thu được hợp chất (XVII). Hợp chất (XVIII) thu được từ phản ứng của hợp chất (XVII) với khí hydro, với sự có mặt của chất xúc tác. Theo phương án ưu tiên, chất xúc tác là Pd trên cacbon, trong dung môi như MeOH với sự có mặt của AcOH. Hợp chất có công thức (XIX) thu được bằng cách cho hợp chất (XVIII) phản ứng với hợp chất có công thức R^2Cl, trong đó R^2 là như được nêu trong công thức (I). Cho hợp chất heteroaryl có thể sử dụng để điều chế hoặc có bán trên thị trường có công thức R^2Cl phản ứng với hợp chất (XVIII) với sự có mặt của bazơ hữu cơ hoặc bazơ vô cơ bậc ba được chọn thích hợp như Cs_2CO_3, Na_2CO_3, TEA, và bazơ tương tự; trong dung môi như DMF, diclometan, THF, n-butanol, và dung môi tương tự; ở nhiệt độ giữa nhiệt độ trong phòng và nhiệt độ hồi lưu của dung môi, sử dụng kỹ thuật gia nhiệt thông thường hoặc gia nhiệt bằng vi

sóng, để thu được hợp chất có công thức (XIX). Theo phương án ưu tiên, bazơ là Cs_2CO_3 và dung môi là DMF. Tiến hành loại bỏ *tert*-butylcacbamat (boc) trong hợp chất có công thức (XIX) bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, như, HCl, TFA, hoặc axit *p*-toluensulfonic, trong dung môi như CH_3OH, dioxan, hoặc CH_2Cl_2. Theo phương án ưu tiên, cho hợp chất có công thức (XIX) phản ứng với TFA trong DCM hoặc HCl để thu được hợp chất có công thức (XX).

Hợp chất có công thức (XX) cũng thu được từ 2-benzyl-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol. Theo sơ đồ D, xử lý 2-benzyl-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol bằng R^2Cl, trong đó R^2 là như được nêu trong hợp chất có công thức (I). Cho hợp chất heteroaryl được thế thích hợp có thể sử dụng để điều chế hoặc có bán trên thị trường có công thức R^2Cl phản ứng với hợp chất 2-benzyl-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol với sự có mặt của bazơ hữu cơ hoặc bazơ vô cơ bậc ba như Cs_2CO_3, Na_2CO_3, TEA, và bazơ tương tự; trong dung môi như DMF, diclometan, THF, và dung môi tương tự; ở nhiệt độ giữa nhiệt độ trong phòng và nhiệt độ hồi lưu của dung môi để thu được hợp chất có công thức (XXI). Theo phương án ưu tiên, bazơ là Cs_2CO_3 và dung môi là DMF. Hợp chất có công thức (XX) thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (XXI) phản ứng với khí hydro, với sự có mặt của chất xúc tác, trong dung môi như AcOH. Theo phương án ưu tiên, chất xúc tác là Pd trên cacbon.

Sơ đồ E



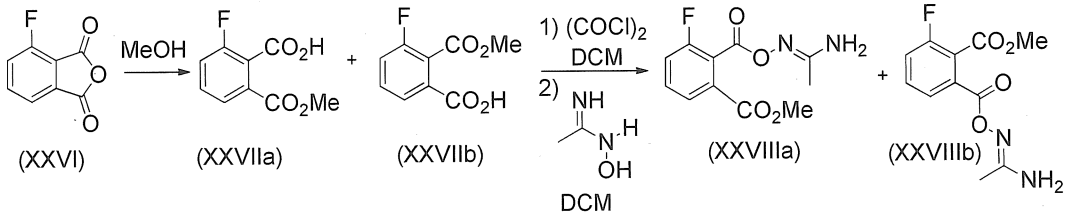
Theo Sơ đồ E, hợp chất có công thức (I) thu được từ hợp chất có công thức (XIX), (XX), hoặc (XXI) bằng cách cho hợp chất có công thức (XIX), (XX), hoặc (XXI) phản ứng với hợp chất có công thức R^1CO_2H trong điều kiện tạo thành amit. Hợp chất có công thức R^1CO_2H, trong đó R^1 là như được nêu trong công thức (I), axit heteroaryl carboxylic hoặc aryl được thế có bán trên thị trường, như đã nêu, hoặc có thể sử dụng để điều chế một cách thích hợp. Theo phương án ưu tiên, cho hợp chất có công thức (XIX), (XX), hoặc (XXI), dưới dạng bazơ tự do hoặc muối axit, phản ứng với hợp chất có công thức R^1CO_2H, với sự có mặt của chất khử hydrat như HOBt/EDAC, CDI, HATU, HOAT; bazơ được chọn thích hợp như DIPEA, TEA, và bazơ tương tự; trong dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp của chúng, như toluen, axetonitril, etyl axetat, DMF, THF, metylen clorua, và dung môi tương tự; để thu được hợp chất có công thức (XXII), (XXIII) hoặc (I). Theo phương án ưu tiên, chất khử hydrat là HATU, và bazơ là DIPEA.

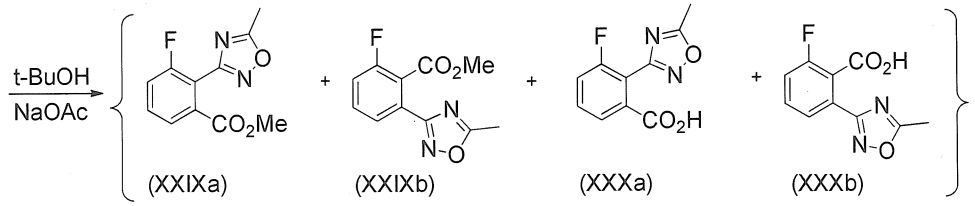
Theo phương án thay thế, hợp chất có công thức R^1CO_2H (như nêu trên) có thể, trước tiên, được chuyển hóa thành hợp chất có công thức R^1COCl, hoặc hợp chất có công thức R^1COCl là aryl sulfonyl clorua được thế có bán trên thị trường. Theo phương án ưu tiên, cho hợp chất có công thức R^1CO_2H phản ứng với thionyl clorua trong dung môi như toluen để thu được hợp chất có công thức R^1COCl. Hợp chất có công thức (I) thu được bằng cách cho hợp chất có công thức R^1COCl phản ứng với hợp chất có công thức (XIX), (XX), hoặc (XXI), bazơ hữu cơ bậc ba được chọn thích hợp như TEA, và bazơ tương tự, trong dung môi như diclometan, THF, và dung môi tương tự, ở nhiệt độ giữa khoảng nhiệt độ trong phòng và nhiệt độ hồi lưu của dung

môi. Hợp chất có công thức (II) thu được bằng cách cho hợp chất có công thức R^1SO_2Cl phản ứng với hợp chất có công thức (XIX), (XXI), hoặc (XXV), trong đó R^4 là (5-triflometyl)-pyridin-2-yl, (5-triflometyl)-pyrimidin-2-yl, 4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, hoặc quinoxalin-2-yl; bazơ vô cơ bậc ba được chọn thích hợp như TEA, và bazơ tương tự, trong dung môi như diclometan, THF, và dung môi tương tự, ở nhiệt độ giữa khoảng nhiệt độ trong phòng và nhiệt độ hồi lưu của dung môi.

Theo Sơ đồ E, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng trình tự chuyển hóa được thể hiện trong sơ đồ D và sơ đồ E có thể được sắp xếp lại sao cho sự tạo thành liên kết amit có thể là phản ứng đầu tiên để thu được hợp chất có công thức (XXII) và (XXIII). Tiến hành loại bỏ nhóm N-benzyl khỏi hợp chất có công thức (XXII) hoặc loại bỏ cacbamat khỏi hợp chất có công thức (XXIII), tiếp theo, tiến hành phản ứng với hợp chất R^2Cl, trong đó R^2Cl là như nêu trên để thu được hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ F



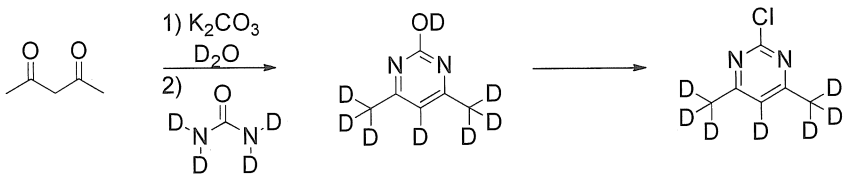


Điều chế axit 3-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoic và axit 2-flo-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoic theo sơ đồ H. Hòa tan 3-flophtalic anhydrit trong dung môi như MeOH, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi, để thu được axit-este có công thức (XXVIIa) và (XXIIb). Tiến hành chuyển hóa axit thành clorua axit trong điều kiện clo hóa tiêu chuẩn. Theo phương án ưu tiên, axit được gia nhiệt bằng oxalyl clorua trong dung môi như DCM. Sau đó, phản ứng của clorua axit với N-hydroxyaxetamit trong dung môi như CH_2Cl_2 thu được hỗn hợp chứa este có công thức (XXVIIIa) và (XXVIIIb). Cuối cùng, este có công thức (XXVIIIa) và (XXVIIIb) được chuyển hóa thành hỗn hợp este có công thức

(XXIXa) và (XXIXb) và axit có công thức (XXXa) và (XXXb) bằng phản ứng với bazơ, tốt hơn là natri axetat, với sự có mặt của dung môi, tốt hơn là t-BuOH.

Theo cách khác, điều chế axit có công thức (XXXa) bằng cách, trước tiên, chuyển hóa axit 2-flo-6-iotbenzoic thành clorua axit bằng phản ứng với chất clo hóa như oxalyl clorua, trong dung môi như DCM, với lượng xúc tác DMF, ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, phản ứng của clorua axit với N-hydroxyaxetamit trong dung môi như CH_2Cl_2 thu được (Z)-N'-((2-flo-6-iotbenzoyl)oxy)axetimidamit. Điều chế 5-(2-flo-6-iotphenyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol bằng cách cho (Z)-N'-((2-flo-6-iotbenzoyl)oxy)axetimidamit phản ứng với natri axetat, trong dung môi như tert-butanol, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 110°C. Điều chế axit 3-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoic có công thức (XXXa) bằng cách cho 5-(2-flo-6-iotphenyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol phản ứng với chất phản ứng grignard như i-PrMgCl, trong dung môi thích hợp như THF và dung môi tương tự, ở nhiệt độ -78°C. Sau đó, bổ sung khí CO_2, ở nhiệt độ -78°C để thu được axit 3-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoic (XXXa).

Sơ đồ H



Điều chế hợp chất pyrimidin được deuterat hóa có công thức (XXXII) theo sơ đồ H. Cho axetylaxeton phản ứng với bazơ vô cơ như K_2CO_3 trong nước được deuterat hóa, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 120°C để thu được 1,1,1,3,3,3,5,5-octadeuteriopentan-2,4-dion. Sau đó, cho 1,1,1,3,3,3,5,5-octadeuteriopentan-2,4-dion phản ứng với ure được deuterat hóa, trong dung môi như etanol được deuterat hóa, DCl 35% wt. trong D_2O, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90°C đến 100°C để thu được pyrimidinol được deuterat hóa có công thức (XXXI). Tiến hành clo hóa theo điều kiện clo hóa tiêu chuẩn để thu được hợp chất pyrimidin được clodetuterat hóa có công thức (XXXII).

Hợp chất có công thức (I) có thể được chuyển hóa muối muối tương ứng của nó bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong

lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, có thể cho amin có công thức (I) phản ứng với axit trifloaxetic (TFA), HCl, axit maleic, hoặc axit xitric trong dung môi như dietyl ete (Et_2O), CH_2Cl_2, tetrahydrofuran (THF), hoặc metanol (MeOH) để thu được muối tương ứng. Theo phương án ưu tiên, axit là HCl và dung môi là isopropanol.

Hợp chất điều chế theo các sơ đồ nêu trên có thể thu được dưới dạng chất đồng phân đối quang riêng lẻ, chất đồng phân không đối quang, hoặc chất đồng phân vị trí, bằng quy trình tổng hợp đặc thù đối quang, đặc thù không đối quang, hoặc đặc thù vùng, hoặc bằng quá trình phân giải. Theo cách khác, hợp chất điều chế theo các sơ đồ nêu trên có thể thu được dưới dạng hỗn hợp triệt quang (1:1) hoặc hỗn hợp không triệt quang (không có tỷ lệ 1:1) hoặc dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang hoặc đồng phân vị trí. Nếu thu được hỗn hợp triệt quang và không triệt quang của đồng phân đối quang, thì đồng phân đối quang riêng lẻ có thể được tách bằng cách sử dụng phương pháp tách thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, như sắc ký không đối xứng, quá trình tái kết tinh, sự tạo thành muối đồng phân không đối quang, quá trình dẫn xuất hóa thành phức chất đồng phân không đối quang, quá trình chuyển hóa sinh học, chuyển hóa bằng enzym. Nếu thu được hỗn hợp đồng phân vị trí hoặc hỗn hợp đồng phân không đối quang, thì chất đồng phân riêng lẻ có thể được tách bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường như sắc ký hoặc kết tinh.

Sáng chế đề cập đến các ví dụ sau đây để minh họa cụ thể sáng chế và các phương án ưu tiên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ hóa học:

Thực hiện các quy trình phân tích và thử nghiệm sau đây để thu được hợp chất được mô tả ở các ví dụ dưới đây và dữ liệu phân tích tương ứng, trừ khi có quy định khác.

Trừ khi có quy định khác, hỗn hợp phản ứng được khuấy từ ở nhiệt độ trong phòng (rt) dưới khí nitơ. Trong đó các dung dịch "được làm khô," nói chung, chúng được làm khô qua các chất làm khô như Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$. Trong đó hỗn hợp, dung dịch, và phần chiết "được cô đặc", cụ thể, chúng được cô đặc trên máy cô quay

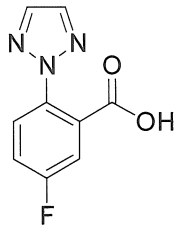
chân không trong điều kiện áp suất giảm. Phản ứng trong các điều kiện chiếu xạ vi sóng được tiến hành trong thiết bị Biotage Initiator hoặc CEM Discover.

Tiến hành sắc ký cột nhanh pha thường (Normal-phase flash column sắc ký: FCC) trên silica gel (SiO_2) bằng cách sử dụng viên đạn đã bao gói trước, tách rửa bằng dung môi xác định. Sắc ký lỏng hiệu năng cao pha ngược (reverse-phase high performance liquid chromatography: HPLC) được thực hiện trên Gilson HPLC với Xterra Prep RP_{18} hoặc cột XBridge C18 OBD (5 µm, 30 x 100 mm, hoặc 50 X 150 mm), và gradien nằm trong khoảng từ 10 đến 99% axetonitril/nước(NH_4OH 20 mM) trong khoảng từ 12 đến 18 phút, và tỷ lệ dòng là 30 mL/phút. Phổ khối (Mass spectra: MS) thu được trên Agilent chuỗi 1100 MSD có sử dụng ion hóa tia điện (electrospray ionization: ESI) theo cực dương trừ khi có quy định khác. Khối lượng tính được (Calcd.) tương ứng với khối lượng chính xác.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (Nuclear magnetic resonance:: NMR) thu được trên quang phổ kế Bruker kiểu DRX. Định dạng của dữ liệu ^1H NMR dưới đây là: độ chuyển dich hóa học theo dải nồng độ ppm của chất đối chứng tetrametylsilan (bội số, hằng số phản ứng J trong Hz, tích phân).

Tên hóa học được tạo ra bằng cách sử dụng ChemDraw Ultra 6,0,2 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) hoặc ACD/Name Version 9 (Advanced Chemistry Development, Toronto, Ontario, Canada).

Hợp chất trung gian số 1: Axit 5-flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic.



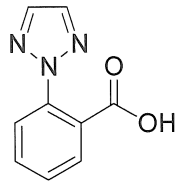
Axit 5-flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic.

Bổ sung dung dịch chứa axit 5-flo-2-iot-benzoic (3,86g, 14,65 mmol), 2H-[1,2,3]triazol (2,5 g, 36,2 mmol), Cs_2CO_3 (8,62 g, 24,5 mmol), *trans*-N,N'-dimetyl-xyclohexan-1,2-diamin (0,4 mL), CuI (244 mg) và DMF (13 mL) vào bình vi sóng và được gia nhiệt đến 100°C trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp được làm mát, pha loãng bằng nước, và chiết bằng EtOAc. Lớp nước được axit hóa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc. Tiến hành sắc ký (DCM đến MeOH

10%/HOAc 1%/DCM) thu được sản phẩm dưới dạng bột màu trắng (2,14 g, 71%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,91 (s, 2H), 7,76 (dd, J = 8,9, 4,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 1H).

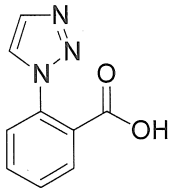
Các hợp chất trung gian 2 đến 12 được điều chế theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 1.

Hợp chất trung gian 2: Axit 2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic.



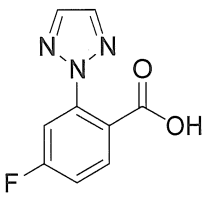
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 1, bằng cách thế axit 2-iotbenzoic cho axit 5-flo-2-iot-benzoic. Hai sản phẩm được tạo ra trong phản ứng này, đó là, axit 2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic và axit 2-[1,2,3]triazol-1-yl-benzoic, thu được dạng hỗn biến của 1,2,3-triazol. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,91 (s, 2H), 7,85 – 7,82 (m, 1H), 7,75 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,69 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 3: Axit 2-[1,2,3]triazol-1-yl-benzoic.



Hợp chất nêu trên được tách khỏi quy trình tổng hợp hợp chất trung gian 2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 6,70 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,24,6,18 (m, 1H), 6,17 -6,11(m, 1H), 6,01 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H).

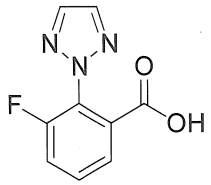
Hợp chất trung gian 4: Axit 4-flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 1, bằng cách thế axit 4-flo-2-iot-benzoic cho axit 5-flo-2-iot-benzoic ở bước A. ^{1}H

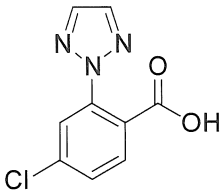
NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,93 (s, 2H), 7,88 (dd, J = 8,7, 5,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 5: Axit 3-flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic.



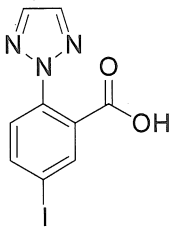
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 1, bằng cách thế axit 3-flo-2-iot-benzoic cho axit 5-flo-2-iot-benzoic ở bước A. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,93 (s, 2H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,29 (td, J = 8,9, 0,9 Hz, 1H),

Hợp chất trung gian 6: Axit 4-clo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic.



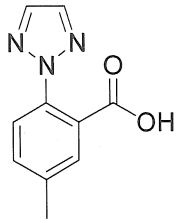
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 1, bằng cách thế axit 4-clo-2-iot-benzoic cho axit 5-flo-2-iot-benzoic ở bước A. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,93 (s, 2H), 7,84 – 7,78 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H).

Hợp chất trung gian 7: Axit 5-iot-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic.



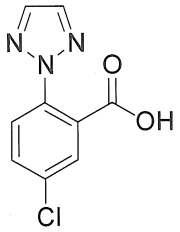
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 1, bằng cách thế axit 2-bromo-5-iotbenzoic cho axit 5-flo-2-iot-benzoic ở bước A. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,09 (d, J = 2,0, 1H), 8,03 – 7,97 (m, 1H), 7,95 – 7,86 (m, 3H), 7,53 (d, J =8,4, 1H),

Hợp chất trung gian 8: Axit 5-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic.



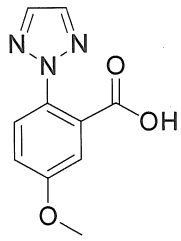
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 1, bằng cách thế axit 2-iot-5-metyl benzoic cho axit 5-flo-2-iot-benzoic ở bước A. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,87 (s 2H), 7,66 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 2,45 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 9: Axit 5-clo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic.



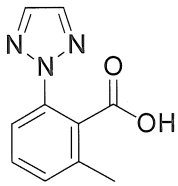
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 1, bằng cách thế axit 5-clo-2-iot-benzoic cho axit 5-flo-2-iot-benzoic ở bước A. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,91 (s, 2H), 7,82 – 7,74 (m, 2H), 7,71 – 7,66 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 10: Axit 5-metoxy-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic.



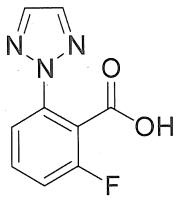
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 1, bằng cách thế axit 2-iot-5-metoxy benzoic cho axit 5-flo-2-iot-benzoic ở bước A. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,81 (s, J = 6,4, 2H), 7,55 (d, J = 8,8, 1H), 7,33 (d, J = 2,9, 1H), 7,18 (dd, J = 8,8, 2,9, 1H), 3,85 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 11: Axit 2-metyl-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 1, bằng cách thế axit 2-iot-6-metyl benzoic cho axit 5-flo-2-iot-benzoic ở bước A. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,89 (s, 2H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H).

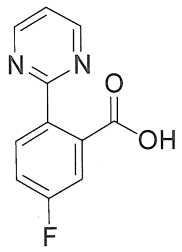
Hợp chất trung gian 12: Axit 2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic.



Phương pháp A: Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 1, bằng cách thế axit 2-flo-6-iot-benzoic cho axit 5-flo-2-iot-benzoic. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,96 (s, 2H), 7,87 – 7,82 (m, 1H), 7,70 (td, J = 8,1, 5,1 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 9,7, 8,4, 1,4 Hz, 1H).

Phương pháp B: Axit 2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic. Bổ sung axit 2-flo-6-iotbenzoic (127,6 g, 480 mmol), đồng iodua (4,57 g, 24 mmol), và Cs_2CO_3 (312,6 g, 959 mmol) vào bình cầu đáy tròn, 3 cổ, 2l được lắp máy khuấy cơ học, đầu đo nhiệt độ, vỏ gia nhiệt, thiết bị làm ngưng tụ, và đầu vào nitơ. Bổ sung dioxan (640 mL), sau đó bổ sung nước (2,6 mL, 144 mmol), tiếp theo 1H-1,2,3-triazol (55,6 mL, 959 mmol), và cuối cùng *trans*-1,2-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (15,1 mL, 96 mmol) vào các dung dịch đặc này. Sau đó hỗn hợp được làm ấm đến 60°C trong thời gian 30 phút, sau đó làm ấm đến 83°C trong thời gian 30 phút, và sau đó đến 100°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm ấm trong thời gian 3 giờ ở 100°C, hỗn hợp được làm mát và sau đó bổ sung MTBE 1L và nước 1L. Sau khi trộn mạnh, các lớp được tách và lớp nước ở đáy được axit hóa đến độ pH 1,72 bằng ~148mL axit clorhydric cô đặc. Sau đó lớp nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc để thu được dầu màu đen. Dầu này được khuấy qua đêm trong EtOAc (450 mL) và chất kết tủa thu được được loại bỏ bằng cách lọc. Dịch cái được cô đặc thành dịch đặc màu nâu (106,21 g, 75wt% bằng HPLC định lượng, 79,7 g, 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,22 – 8,13 (bs, 2H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 13: Axit 5-flo-2-pyrimidin-2-yl-benzoic.



Bước A: Metyl este của axit 5-flo-2-iot-benzoic. Bổ sung axit 5-flo-2-iot-benzoic (23 g, 86,5 mmol) trong metanol (230 mL) vào bình cầu đáy tròn 500 mL. Bổ sung axit lưu huỳnhic vào dung dịch thu được (2,3 mL, 43,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 65°C và được khuấy trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, sau đó sản phẩm thô này được ngăn cách giữa EtOAc (250 mL) và dung dịch $Na_2CO_{3(chứa\ nước)}$ nửa bão hòa (250 mL). Các lớp được trộn kỹ và sau đó được tách. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu màu vàng (23 g, hiệu suất 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,94 (dd, J = 8,7, 5,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 9,0, 3,1Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 3,94 (s, 3H).

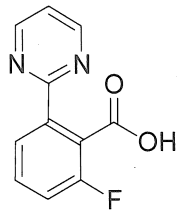
Bước B: Metyl este của axit 5-flo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoic. Bổ sung metyl este của axit 5-flo-2-iot-benzoic (23 g, 82 mmol) trong THF khan (250 mL) vào bình cầu đáy tròn 1L được lắp thiết bị làm ngưng tụ, đầu dò nhiệt độ, và dòng khí nitơ. Bổ sung trietylamin khan (34 mL, 246,4 mmol) và hỗn hợp thu được được loại khí bằng cách phun nitơ trong thời gian 5 phút. Bổ sung pinacol boran (17,9 mL, 123,2 mmol) và hỗn hợp phản ứng được loại khí một lần nữa trong thời gian 5 phút. Cuối cùng, bổ sung tri(*o*-tolyl)phosphin (1,25 g, 4,1 mmol) và paladi axetat (461mg, 2,053 mmol). Tương tự, hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng cách phun nitơ. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 65°C và được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội lạnh bằng dung dịch amoni clorua nửa bão hòa (250 mL), và các lớp thu được được tách. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat bổ sung (250 mL) và lớp hữu cơ thu được được làm khô trên magie sulfat. Sau khi lọc và cô đặc, thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng (23 g). Sau đó, sản phẩm thô này được tạo huyền phù trong EtOAc/hexan 25% (250 mL). Chất rắn thu được không phải là sản phẩm mong muốn và được loại bỏ bằng cách lọc. Sau đó, dung dịch thu được được cô đặc để thu được dầu màu vàng (21 g, 75 wt% sản phẩm mong muốn, 16,1g sản phẩm thực tế, hiệu suất 70%), đầu màu

vàng này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. Sử dụng ^{1}H-NMR, nhận thấy sản phẩm thô chứa 14 wt% pinacol, 6,5 wt% phối tử, và 4 wt% vật liệu bắt đầu des-iot. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,61 (dd, J = 9,5, 2,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,21 (td, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,41 (s, 12H).

Bước C: Metyl este của axit 5-flo-2-pyrimidin-2-yl-benzoic. Bổ sung metyl este của axit 5-flo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoic (5,9 g, 21,06 mmol) trong 2-metyl-THF (50 mL) vào bình cầu đáy tròn 250 mL. Bổ sung 2-clopyrimidin (2,9 g, 25,28 mmol), natri carbonat (6,7 g, 63,19 mmol), và nước (17 mL) vào dung dịch thu được. Hỗn hợp được loại khí trong thời gian 30 phút. Bổ sung phức $PdCl_2$(dppf)-dcm (CAS#72287-26-4) (0,688 g, 0,843 mmol) và hỗn hợp phản ứng được loại khí một lần nữa trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 74°C và được khuấy qua đêm. Bổ sung dietyl ete (100 mL) và nước (100 mL) vào dung dịch thu được. Các lớp được trộn kỹ, sau đó được tách. Lớp nước được chiết bằng dietyl ete bổ sung (100 mL). Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được vật liệu thô màu nâu (5,85 g, 49% sản phẩm mong muốn, 2,87 sản phẩm thực tế). Sản phẩm thô tiếp tục được tinh chế qua quá trình kết tinh trong EtOAc/hexan 10%. Hỗn hợp được làm ấm đến 70°C và được làm mát từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi lọc, thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (1,72g sản phẩm thực tế, tổng hiệu suất 35% sau quá trình kết tinh.) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,78 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,09 (dd, J = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 3,77 (s, 3H).

Bước D: Axit 5-flo-2-pyrimidin-2-yl-benzoic. Bổ sung natri hydroxit (0,74 g, 18,517 mmol) và nước (20 mL) vào dung dịch chứa metyl este của axit 5-flo-2-pyrimidin-2-ylbenzoic (1,72 g, 7,407 mmol) trong 2-metyl-THF (20 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 72°C và được khuấy trong thời gian 2 giờ. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng MTBE bổ sung. Sau đó, nhỏ từng giọt dung dịch $HCl_{(chứa\ nước)}$ 50% vào lớp nước cho đến khi đạt đến độ pH=1. Dịch đặc thu được được lọc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu tráng nhạt (1,34 g, hiệu suất 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,82 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,89 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 14: Axit 2-flo-6-pyrimidin-2-yl-benzoic.



Bước A: Metyl este của axit 2-flo-6-iot-benzoic. Bổ sung axit 2-flo-6-iot-benzoic (7,5 g, 28,2 mmol), $LiOH•H_2O$ (1,42 g, 33,8 mmol), và THF (100 mL) vào bình cầu đáy tròn 200 mL. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến 50°C và được khuấy trong thời gian 2 giờ. Sau đó, bổ sung dimetyl sulfat (4,03 mL, 42,3 mmol) và hỗn hợp được làm ấm đến 65°C. Sau 2 giờ, hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và bổ sung $NH_4Cl_{(chứa\ nước)}$ (dung dịch 50 mL, 13 wt%). Hai lớp thu được được trộn kỹ và sau đó được tách. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu màu nâu nhạt (7,79 g, hiệu suất 99%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,68 – 7,60 (m, 1H), 7,15 – 7,06 (m, 2H), 3,98 (s, 3H).

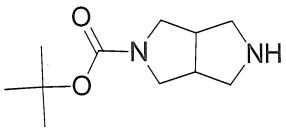
Bước B: Metyl este của axit 2-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoic. Bổ sung metyl este của axit 2-flo-6-iot-benzoic (7,29, 26,0 mmol) và THF khan (150 mL) vào bình cầu đáy tròn 500 mL. Hỗn hợp này được làm mát đến 0°C và bổ sung từng giọt *i*-PrMgCl (13,7 mL, 2 M trong THF, 27,3 mmol). Sau 10 phút, bổ sung 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (5,58 mL, 27,3 mmol). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và sau 30 phút bổ sung $NH_4Cl_{(chứa\ nước)}$ (150 mL, dung dịch 13 wt%). Các lớp được trộn và sau đó được tách, và lớp nước được chiết bằng 100mL MTBE. Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc để thu được khối lượng cuối cùng là 6,07g (90% wt%, hiệu suất 75%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

Bước C: Metyl estecủa axit 2-flo-6-pyrimidin-2-yl-benzoic. Bổ sung metyl este của axit 2-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoic (5,46 g, 19,5 mmol) trong 2-metyl-THF (50 mL), 2-clopyrimidin (2,68 g, 23,4 mmol), và natri carbonat (6,2 g, 58,5 mmol) trong nước (17 mL) vào bình cầu đáy tròn 250mL trong điều kiện khí nitơ. Sau đó, bổ sung phức $PdCl_2$(dppf)-dcm (CAS#72287-26-4) (1,27 g, 1,56 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 74°C và được khuấy trong thời gian 2,5 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp được pha loãng bằng MTBE (50 mL) và nước (80 mL). Các lớp được trộn kỹ sau đó được tách. Lớp nước được chiết bằng MTBE

(100 mL) bổ sung. Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên magie sulfat, được lọc, được cô đặc và sau đó được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-25% EA/hexan) để thu được hợp chất nêu trên (1,72 g, 72 wt%, hiệu suất 30%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,79 (d, J = 4,9 *Hz*, 2H), 8,15 (d, J = 7,9 *Hz*, 1H), 7,51 (td, J = 8,1, 5,6 *Hz*, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

Bước D: Axit 2-flo-6-pyrimidin-2-yl-benzoic. Bổ sung natri hydroxit (2 M trong nước, 9,3 mL, 18,6 mmol) vào dung dịch chứa metyl este của axit 2-flo-6-pyrimidin-2-yl-benzoic (1,36 g, 5,85 mmol) trong 2-metyl-THF (20 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 72°C và được khuấy trong thời gian 9 giờ. Các lớp được tách và lớp nước được axit hóa đến độ pH=2 bằng cách bổ sung từng giọt $HCl_{(aq)}$ 50% (3,1 mL). Chất rắn thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ, được lọc, được rửa bằng nước, MTBE, và heptan, và sau đó được làm khô để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (1,12 g, hiệu suất 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,83 (d, J = 4,9 *Hz*, 2H), 8,03 (dd, J = 7,9, 0,8 *Hz*, 1H), 7,59 (td, J = 8,1, 5,6 *Hz*, 1H), 7,40 (t, J = 4,9 *Hz*, 1H), 7,34 (ddd, J = 9,4, 8,4, 1,0 *Hz*, 1H).

Hợp chất trung gian 15: Tert-butyl este của axit hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic.

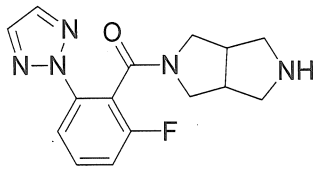


Bước A. Tert-butyl este của axit 5-benzyl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic. Bổ sung $(Boc)_2O$ (6,16 g, 28,2 mmol) vào dung dịch chứa 2-benzyl-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol (5,62 g, 27,8 mmol) trong DCM (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 24 giờ ở 23°C. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thu được được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{26}N_2O_2$, 302,41; m/z tìm thấy, 303,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,36 – 7,20 (m, 5H), 3,61 – 3,46 (m, 4H), 3,24 (br s, 2H), 2,85 – 2,72 (m, 2H), 2,70-2,63 (m, 2H), 2,43 – 2,30 (m, 2H), 1,50 – 1,42 (s, 9H).

Bước B: Tert-butyl este của axit hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic. tert-butyl este của axit 5-benzyl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic (19,85 g, 65,6 mmol), MeOH (200 mL), HOAc (3 mL) và 10% Pd/C loại Degussa (400 mg)

được nạp vào máy lắc Parr và được lắc trong thời gian 3 ngày với 70 psi khí hydro. Vật liệu thu được được lọc qua Celite® và được cô đặc. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (FCC), DCM đến MeOH/DCM 10% chứa NH_4OH 1%, để thu được sản phẩm. Khối lượng MS (ESI) tính cho $C_{11}H_{20}N_2O_2$, 212,29; m/z tìm thấy, 213,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 3,60-3,55 (m, 2H), 3,38-3,25 (m, 4H), 2,95-2,86 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 16: (2-Flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-(hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-metanon.



Phương pháp A:

Bước A: Tert-butyl este của axit 5-(2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic. Bổ sung toluen (8,5 mL), natri carbonat chứa nước (1,42g trong 10,7mL nước), và hợp chất trung gian 15 (0,905mg, 4,26 mmol) vào trong bình cầu đáy tròn 3 cổ 100 mL. Hỗn hợp hai pha này được làm mát đến 0°C. Sau khi làm mát đến 0°C, rót 2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoyl clorua lên hỗn hợp khuấy hai pha bao gồm amin và natri carbonat chứa nước. Quan sát quá trình tỏa nhiệt. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, mẫu lớp hữu cơ được làm nguội lạnh trong metanol và lượng nhỏ axit clorua được xác định để giữ lại (quan sát dưới dạng metyl este của nó). Bổ sung thêm amin (~50 mg) và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Ở cuối thời kỳ này, các lớp được tách và bổ sung 100mL metanol vào lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ này được cô đặc và được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột nhanh (FCC), gradien 5-50% của dung dịch chứa MeOH 10%, NH_4OH 0,1% trong DCM/DCM. Các phần mong muốn được thu gom và được cô đặc để thu được chất rắn dạng bọt màu trắng (1,327 g, 76,8%). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{24}FN_5O_3$, 401,44, m/z tìm thấy 346,2 $[M+H-56]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,91 – 7,73 (m, 3H), 7,53 – 7,39 (m, 1H), 7,18 – 7,06 (m, 1H), 4,00 – 2,76 (m, 10H), 1,52 – 1,33 (m, 9H).

Bước B: (2-Flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-(hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-metanon. Đưa tert-butyl este của axit 5-(2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoyl)-

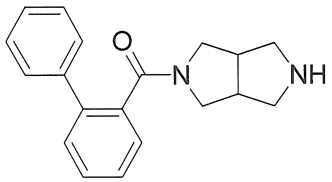
hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic (1,3 g, 3,21 mmol) vào trong DCM (6,0 mL) và bổ sung TFA (3,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ và sau đó được đưa vào trong DCM và được bazơ hóa bằng dung dịch nước NaOH 1N. Các lớp được tách. Lớp nước được chiết thêm 2 lần bằng DCM (và lượng nhỏ MeOH). Các lớp hữu cơ được thu gom, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô đặc để thu được sản phẩm bazơ tự do mong muốn, (2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-(hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-metanon, dưới dạng cặn dạng bọt/nhớt được tìm thấy có tính hút ẩm cao (950,6mg, 93,3%). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{16}FN_5O$, 301,32, m/z tìm thấy 302,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,90 – 7,73 (m, 3H), 7,54 – 7,42 (m, 1H), 7,19 – 7,10 (m, 1H), 3,85 – 2,65 (m, 10H).

Phương pháp B:

Bước A: Axit 2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic (0,97 g, 4,71 mmol), tert-butyl este của axit hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 15, 1,0 g, 4,71 mmol), HATU (2,68 g, 7,06 mmol), trong DMF (18,8 mL) được bổ sung DIEA (2,43 mL, 14,13 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc để thu được sản phẩm thô. Tinh chế (FCC) (5-50% dung dịch MeOH 10%, NH_4OH 0,1% trong DCM/EtOAc trong thời gian hơn 25 phút, và 50-100% từ 25 đến 35 phút) thu được tert-butyl este của axit 5-(2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic (0,376 g, 19,5%).

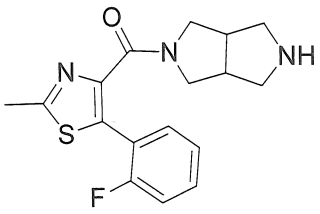
Bước B: (2-Flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-(hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-metanon. Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 16, phương pháp A, bước B.

Hợp chất trung gian 17: Biphenyl-2-yl-(hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-metanon.



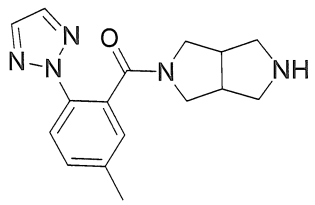
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 16, phương pháp B, bằng cách thế axit biphenyl-2-carboxylic cho axit 2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic ở bước A.

Hợp chất trung gian 18: [5-(2-Flo-phenyl)-2-metyl-thiazol-4-yl]-(hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-metanon.



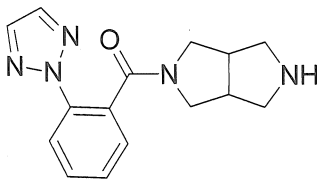
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 16, phương pháp B, bằng cách thế axit 5-(2-flo-phenyl)-2-metyl-thiazol-4-carboxylic cho axit 2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic ở bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{18}FN_3OS$, 331,41, m/z tìm thấy 332,1 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,54 – 7,45 (m, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,21 – 7,10 (m, 2H), 3,79 – 3,70 (m, 1H), 3,61 – 3,50 (m, 2H), 3,22 – 3,13 (m, 1H), 3,12 – 3,05 (m, 1H), 3,03 – 2,94 (m, 1H), 2,85 – 2,45 (m, 8H)

Hợp chất trung gian 19: (Hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-(5-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon.



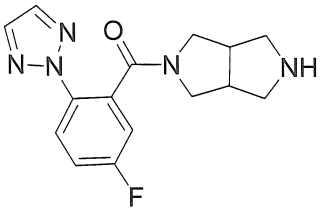
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 16, phương pháp B, bằng cách thế axit 5-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic cho axit 2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic ở bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{19}N_5O$, 297,36, m/z tìm thấy 298,2 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,88 – 7,76 (m, 3H), 7,36 – 7,29 (m, 1H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 3,81 – 2,59 (m, 10H), 2,42 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 20: 2(Hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-(2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon.



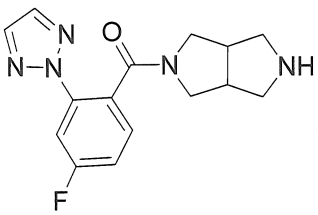
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 16, phương pháp B, bằng cách thế axit 2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic cho axit 2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic ở bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{17}N_5O$, 283,33, m/z tìm thấy 284,1 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,99 (d, J = 8,2, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 2H), 3,99 – 2,42 (m, 11H).

Hợp chất trung gian 21: (5-Flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-(hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 16, phương pháp B, bằng cách thế axit 5-flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic (Hợp chất trung gian 97) cho 2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic ở bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{16}FN_5O$, 301,32, m/z tìm thấy 302,0 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,96 (dd, J = 9,0, 4,8, 1H), 7,85 – 7,74 (m, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 3,78 – 2,48 (m, 10H).

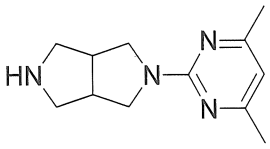
Hợp chất trung gian 22: (4-Flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-(hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 16, phương pháp B, bằng cách thế axit 2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic ở bước A bằng axit 4-flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{15}H_{16}FN_5O$, 301,32, m/z tìm thấy 302,0 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,90 – 7,72 (m, 3H), 7,43 – 7,35 (m, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 1H), 3,81 – 3,62 (m, 2H), 3,39 –

2,56 (m, 8H).

Hợp chất trung gian 23: 2-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



Phương pháp A:

Bước A: tert-butyl este của axit 5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic. Thu gom tert-butyl este của axit hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic (1,20 g, 5,6 mmol), 2-clo-4,6-dimetyl-pyrimidin (1,03 g, 7,2 mmol), Cs_2CO_3 (2,12 g, 6,5 mmol) và DMF (15 mL) và gia nhiệt đến 100°C trong thời gian 24 giờ. Sau đó, phản ứng được làm mát và bổ sung nước và EtOAc. Sản phẩm được chiết bằng EtOAc, được làm khô trên Na_2SO_4, và được cô đặc. Hỗn hợp thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EA/hex) để thu được hợp chất nêu trên (1,27 g, 71%). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{26}N_4O_2$, 318,42; m/z tìm thấy, 319,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6,25 (s, 1H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,69 – 3,46 (m, 4H), 3,38-3,20 (m, 2H), 2,94 (br s, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,44 (s, 9H).

Bước B: 2-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol. Tert-butyl este của axit 5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic (0,92 g, 2,9 mmol), DCM (10 mL) và TFA (5 mL) được khuấy ở 23°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc để loại bỏ các chất dễ bay hơi, được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch nước NaOH 1N, và được chiết bằng EtOAc (3X). Các thành phần hữu cơ được làm khô và được cô đặc để thu được hợp chất nêu trên (0,61 g, 96%) mà hợp chất này chứa lượng nhỏ DCM và được sử dụng như trong bước này. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{12}H_{18}N_4$, 218,30; m/z tìm thấy, 219,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6,27 (s, 1H), 3,81 – 3,70 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,16 – 3,07 (m, 2H), 2,94 – 2,78 (m, 4H), 2,29 (s, 6H).

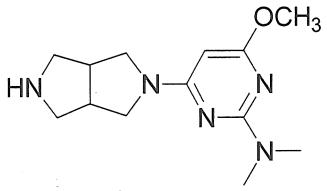
Phương pháp B:

Bước A: 2-Benzyl-5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol. Bổ sung 2-benzyl-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol (109 g, 538,8 mmol) trong DMF (1,6 L) vào bình cầu đáy tròn, 3 cổ, 3 L, được lắp máy khuấy cơ học, thiết bị làm

ngưng tụ, đầu dò nhiệt độ, và đầu vào nitơ. Bổ sung 2-clo-4,6-metylpyrimidin (76,8 g, 538,8 mmol) và Cs_2CO_3 (351,1 g, 1,08 mol) vào dung dịch thu được. Hỗn hợp không đồng nhất được gia nhiệt đến 100°C và được khuấy trong thời gian 15 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (1,5 L) và nước (1,5 L). Các lớp được trộn kỹ và được tách. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat bổ sung (1,5 L). Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn màu nâu (160 g, hiệu suất 96%). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{24}N_4$, 308,20; m/z tìm thấy 309 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,32 – 7,26 (m, 4H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,81 – 3,73 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,54 (dd, J = 11,4, 3,5 Hz, 2H), 2,95 – 2,86 (m, 2H), 2,80 – 2,68 (m, 2H), 2,47 – 2,40 (m, 2H), 2,35 – 2,24 (s, 6H).

Bước B: 2-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol•HOAc. Bổ sung 5% Pd/C (66,9 g, Johnson Matthey 5R338, 56,8% H_2O, 3,45 mol%) và dung dịch chứa 2-benzyl-5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol (160 g, 519 mmol) và axit axetic (30 mL, 519 mmol) trong etanol (3,2 L) vào nồi hơi áp suất cao 4 L được lắp máy khuấy cơ học, đầu dò nhiệt độ, vỏ gia nhiệt, và đường dẫn khí. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong điều kiện 50 psi $H_{2(g)}$ trong thời gian 4 giờ. Chất xúc tác được loại bỏ và sau đó dung dịch thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (144 g, hiệu suất định lượng) như muối HOAc. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{18}N_4$, 218,15; m/z tìm thấy 219 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 6,30 (s, 1H), 3,79 – 3,59 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,09 – 2,88 (m, 4H), 2,29 (s, 6H), 1,93 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 24: [4-(Hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-6-metoxy-pyrimidin-2-yl]-dimetyl-amin.

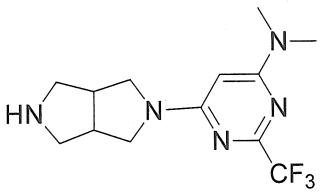


Bước A: Hợp chất trung gian 24 được điều chế theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23, phương pháp A, bằng cách thế (4-clo-6-metoxy-pyrimidin-2-yl)-dimetyl-amin cho 2-clo-4,6-dimetyl-pyrimidin ở bước A để thu được tert-butyl este

của axit 5-(2-dimetylamino-6-metoxy-pyrimidin-4-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic.

Bước B: [4-(Hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-6-metoxy-pyrimidin-2-yl]-dimetyl-amin. Hỗn hợp chứa tert-butyl este của axit 5-(2-dimetylamino-6-metoxy-pyrimidin-4-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic (700 mg) và TFA (10 mL) được khuấy trong dioxan (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. sau đó axit và dung môi được loại bỏ để thu được muối của axit triflo axetic thô của hợp chất nêu trên (1,3 g). Muối thô này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (FCC) bằng cách sử dụng MeOH 0-10 % (NH_3 2M) và DCM (gradien) để thu được hợp chất tinh khiết nêu trên (155mg, 30,4 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{13}H_{21}N_5O$, 263,34; m/z tìm thấy 264,1 $[M+H]^+$. Hợp chất trung gian nàu được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 25: [6-(Hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-2-triflometyl-pyrimidin-4-yl]-dimetyl-amin.

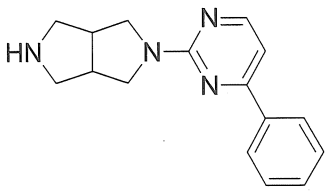


Bước A: Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23, phương pháp A, bằng cách thế (6-clo-2-triflometyl-pyrimidin-4-yl)-dimetyl-amin cho 2-clo-4,6-dimetyl-pyrimidin ở bước A để thu được tert-butyl este của axit 5-(6-dimetylamino-2-triflometyl-pyrimidin-4-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic.

Bước B: [6-(Hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-2-triflometyl-pyrimidin-4-yl]-dimetyl-amin. Hỗn hợp chứa tert-butyl este của axit 5-(6-dimetylamino-2-triflometyl-pyrimidin-4-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic (600 mg) và TFA (10,0 mL) được khuấy trong dioxan (30,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Sau đó axit và dung môi được loại bỏ để thu được muối của axit triflo axetic thô của hợp chất nêu trên (800mg, 165 %). Muối thô này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (FCC) bằng cách sử dụng MeOH 0-10 % (NH_3 2M) và DCM (gradien) để thu được hợp chất tinh khiết nêu trên (260mg, 53,5 %). Khối lượng MS (ESI) được tính

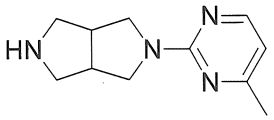
cho $C_{13}H_{18}F_3N_5$, 301,32; m/z tìm thấy 302,2 $[M+H]^+$. Hợp chất trung gian được sử dụng trong các phản ứng tiếp theo.

Hợp chất trung gian 26: 2-(4-Phenyl-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol



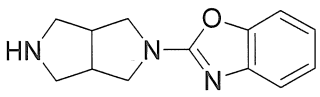
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23, phương pháp A, bằng cách thế 2-clo-4-phenyl-pyrimidin cho 2-clo-4,6-dimetyl-pyrimidin ở bước A. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{29}H_{26}N_4O$, 266,35; m/z tìm thấy, 267,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 6,78 – 6,70 (m, 1H), 6,55-6,49 (m, 2H), 5,97 – 5,82 (m, 3H), 5,60 – 5,47 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,02 (dd, J = 11,6, 2,6 Hz, 2H), 1,58 (br s, 2H), 1,42 (br s, 2H), 1,23 (br s, 2H).

Hợp chất trung gian 27: 2-(4-Metyl-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23, phương pháp A, bằng cách thế 2-clo-4-metyl-pyrimidin cho 2-clo-4,6-dimetyl-pyrimidin ở bước A. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{11}H_{16}N_4$, 204,28; m/z tìm thấy, 205,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,20 – 8,12 (m, 1H), 8,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,43 – 6,33 (m, 1H), 6,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,81 – 3,69 (m, 2H), 3,52 (dd, J = 11,6, 3,2 Hz, 2H), 3,16 (dd, J = 11,1, 6,5 Hz, 2H), 2,97 – 2,77 (m, 5H), 2,33 (s, 3H).

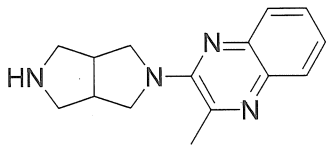
Hợp chất trung gian 28: 2-(Hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-benzooxazol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23, phương pháp A, bằng cách thế 2-clo-benzooxazol cho 2-clo-4,6-dimetyl-pyrimidin ở bước A. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{11}H_{16}N_4$, 229,28; m/z tìm thấy, 230,15

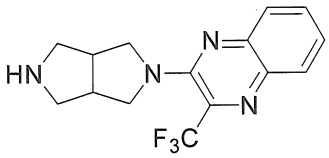
$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,43 – 7,33 (m, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,120-7,13(m, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 3,89 – 3,77 (m, 2H), 3,55 (dd, *J* = 10,9, 3,2 Hz, 2H), 3,25-3,15(m, 2H), 3,02 – 2,90 (m, 2H), 2,88 – 2,79 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 29: 2-(Hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-3-metyl-quinoxalin.



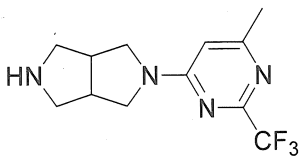
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23 bằng cách thế 2-clo-3-metyl-quinoxalin cho 2-clo-4,6-dimetyl-pyrimidin ở bước A. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{15}H_{18}N_4$, 254,34; m/z tìm thấy, 255,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,78 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,58 (dd, *J* = 11,0, 3,1 Hz, 2H), 3,18-3,12 (m, 2H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,81 (dd, *J* = 11,6, 4,0 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 30: 2-(Hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-3-triflometyl-quinoxalin.



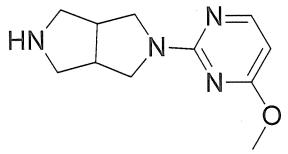
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23 bằng cách thế 2-clo-3-triflometyl-quinoxalin cho 2-clo-4,6-dimetyl-pyrimidin ở bước A. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{15}H_{15}F_3N_4$, 308,31; m/z tìm thấy, 309,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,00 – 7,89 (m, 1H), 7,83 – 7,70 (m, 2H), 7,60-7,52(m, 1H), 3,81-3,73(m, 2H), 3,61 (dd, *J* = 11,3, 3,0 Hz, 2H), 3,18-3,13 (m, 2H), 2,99 – 2,92 (m, 2H), 2,78 (dd, *J* = 11,6, 4,1 Hz, 2H).

Hợp chất trung gian 31: 2-(6-Metyl-2-triflometyl-pyrimidin-4-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol



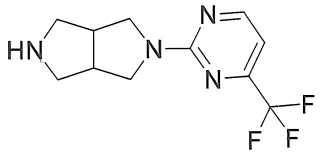
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23 bằng cách thế 4-clo-6-metyl-2-triflometyl-pyrimidin cho 2-clo-4,6-dimetyl-pyrimidin ở bước A. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{12}H_{15}F_3N_4$, 272,27; m/z tìm thấy, 273,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 6,48 (s, 1H), 3,90 – 3,24 (m, 4H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,00 (br s, 2H), 2,82-2,75 (m, 2H), 2,39 (s, 3 H).

Hợp chất trung gian 32: 2-(4-Metoxy-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



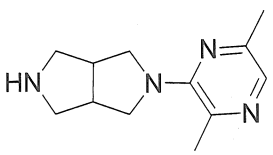
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23 bằng cách thế 2-clo-4-metoxy-pyrimidin cho 2-clo-4,6-dimetyl-pyrimidin ở bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{16}N_4O$, 220,27, m/z tìm thấy 221,2 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,00 (d, J = 6,0, 1H), 6,12 (d, J = 6,0, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,84 – 3,75 (m, 2H), 3,70 – 3,59 (m, 4H), 3,28 – 3,15 (m, 4H).

Hợp chất trung gian 33: 2-(4-Triflometyl-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol



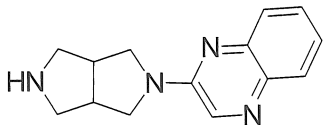
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 24, bằng cách thế 2-clo-4-triflometyl-pyrimidin cho 2-clo-4,6-dimetyl-pyrimidin ở bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{13}F_3N_4$, 258,25, m/z tìm thấy 259,1 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,52 (d, J = 4,9, 1H), 6,88 – 6,83 (m, 1H), 3,94 – 3,54 (m, 6H), 3,29 – 3,11 (m, 4H).

Hợp chất trung gian 34: 2-(3,6-Dimetyl-pyrazin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol



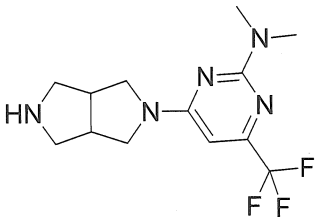
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23 bằng cách thế 3-clo-2,5-dimetyl-pyrazin cho 2-clo-4,6-dimetyl-pyrimidin ở bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{18}N_4$, 218,30, m/z tìm thấy 219,2 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 10,13 – 9,85 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 3,71 – 3,40 (m, 6H), 3,17 (s, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 35: 2-(Hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-quinoxalin



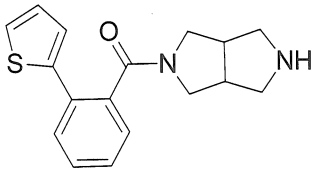
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23 bằng cách thế 2-clo-quinoxalin cho 2-clo-4,6-dimetyl-pyrimidin ở bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{14}H_{16}N_4$, 240,31, m/z tìm thấy 241,2 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,39 – 8,34 (m, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 3,95 – 3,80 (m, 2H), 3,65 – 3,52 (m, 2H), 3,27 – 3,11 (m, 2H), 3,08 – 2,94 (m, 2H), 2,92 – 2,82 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 36: [4-(Hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-6-triflometyl-pyrimidin-2-yl]-dimetyl-amin



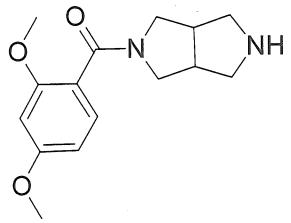
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23 bằng cách thế (4-clo-6-triflometyl-pyrimidin-2-yl)-dimetyl-amin cho 2-clo-4,6-dimetyl-pyrimidin ở bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{34}H_{18}F_3N_5$, 301,32, m/z tìm thấy 302,1 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 5,92 (s, 1H), 3,91 – 3,54 (m, 2H), 3,50 – 3,24 (m, 2H), 3,21 – 3,05 (m, 9H), 2,99 – 2,75 (m, 4H).

Hợp chất trung gian 37: (Hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-(2-thiophen-2-yl-phenyl)-metanon.



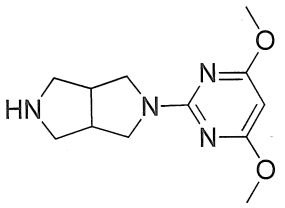
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 16, phương pháp B, bằng cách thế axit 2-thiophen-2-yl-benzoic cho axit 2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic ở bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{18}N_2OS$, 298,41, m/z tìm thấy 299,1 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,48 – 7,31 (m, 4H), 7,22 – 7,11 (m, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 1H), 4,06 – 1,63 (m, 10H).

Hợp chất trung gian 38: (2,4-Dimetoxy-phenyl)-(hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-metanon.



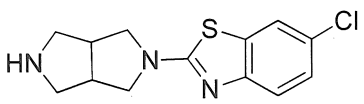
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 16, phương pháp B, bằng cách thế axit 2,4-dimetoxybenzoic cho axit 2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic và thế EDCI cho HATU ở bước A.

Hợp chất trung gian 39: 2-(4,6-Dimetoxy-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



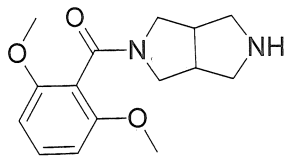
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23 bằng cách sử dụng 2-clo-4,6-dimetoxypyrimidin và tert-butyl este của axit hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic làm vật liệu bắt đầu.

Hợp chất trung gian 40: 6-Clo-2-(hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-benzothiazol.



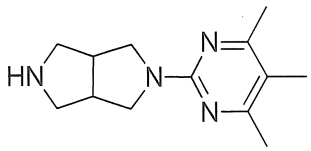
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23 bằng cách sử dụng 2,6-diclo-benzothiazol và tert-butyl este của axit hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic làm vật liệu bắt đầu.

Hợp chất trung gian 41: (2,6-Dimetoxy-phenyl)-(hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-metanon.



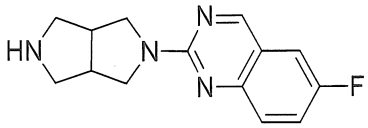
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 16, phương pháp B, bằng cách thế axit 2,6-dimetoxybenzoic cho axit 2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic ở bước A.

Hợp chất trung gian 42: 2-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



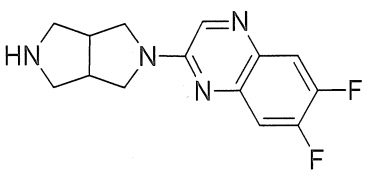
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23 bằng cách thế 2-clo-4,5,6-trimetylpyrimidin cho 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin ở bước A (Hợp chất trung gian 56). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{25}FN_6O$, 232,17; m/z tìm thấy 233,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 43: 6-Flo-2-(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)quinazolin.



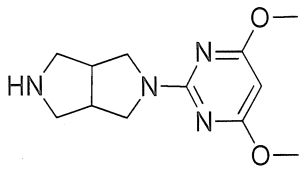
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23 bằng cách thế 2-clo-6-floquinazolin cho 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin ở bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{25}FN_6O$, 258,13; m/z tìm thấy 259,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 44: 6,7-Diflo-2-(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)quinoxalin.



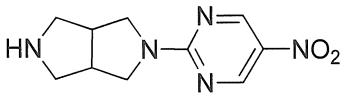
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23 bằng cách thế 2-clo-6,7-difloquinoxalin cho 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin ở bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{25}FN_6O$, 276,12; m/z tìm thấy 277,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 45: 2-(4,6-Dimetoxypyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



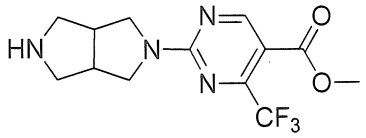
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23 bằng cách thế 2-clo-4,6-dimetoxypyrimidin cho 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin ở bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{18}N_4O_2$, 250,14; m/z tìm thấy 251,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 46: 2-(5-Nitropyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol



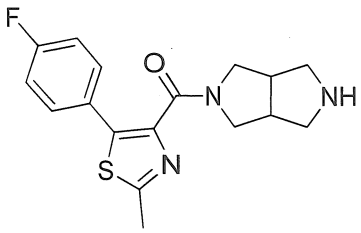
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23 bằng cách thế 2-clo-5-nitropyrimidin cho 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin ở bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_{13}N_5O_2$, 235,11; m/z tìm thấy 236,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 47: Metyl 2-(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-4-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat.



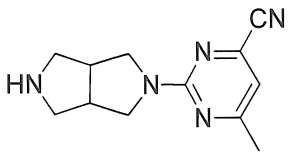
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23 bằng cách thế metyl 2-clo-4-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat cho 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin ở bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_{15}F_3N_4O_2$, 316,11; m/z tìm thấy 317,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 48: (5-(4-Flophenyl)-2-metylthiazol-4-yl)(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



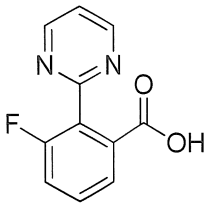
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 16, phương pháp B, bằng cách thế axit 5-(4-flophenyl)-2-metylthiazol-4-carboxylic cho axit 3-flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic ở bước cuối cùng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{18}N_4$, 218,30, m/z tìm thấy 219,2 $[M+1]^+$

Hợp chất trung gian 49: 2-(Hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-6-metylpyrimidin-4-carbonitril.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23 bằng cách thế metyl 2-clo-6-metylpyrimidin-4-carbonitril cho 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin ở bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{15}N_5$, 229,3; m/z tìm thấy 230,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 50: Axit 3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzoic.

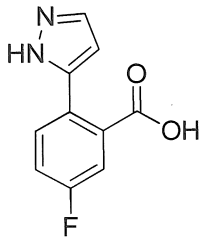


Bước A: 3-Flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzonitril. Thu gom 2-iot-3-flobenzonitril (2,5 g, 10,3 mmol) và 2-tributylstannan pyrimidin (3,7g, 10,0 mmol) và hòa tan chúng trong DME đã loại khí (18 ml) sau đó được thanh lọc bằng cách sục khí N_2 trong thời gian 5 phút. Phản ứng được xử lý bằng $Pd(PPh_3)_4$ (577mg, 0,5 mmol) và sau đó được thanh lọc bằng cách sục trong thời gian 5 phút trong bình kín và sau đó được gia nhiệt bằng vi sóng ở 160°C trong thời gian 90 phút. Phản ứng được làm mát và được lọc qua celite và được cô đặc đến thể tích nhỏ nhất và ppt thu được được pha loãng bằng hexan (40 ml) và được làm mát đến 0°C sau đó được lọc. Chất rắn được tinh chế (FCC) (20-100% EA/hex) để thu được 3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzonitril. ^1H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$): 8,93 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,14 (dd, J = 9,6, 2,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 1H).

Bước B: Axit 3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzoic. 3-Flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzonitril (98mg, 0,5 mmol) được hòa tan trong MeOH (3 mL) và NaOH 2M (dung dich nước, 1 mL). Phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 15 giờ, sau đó được làm mát đến 23°C, được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 1N đến độ pH=1 và được chiết bằng EtOAc (2 X). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối và được làm khô trên natri sulfat để thu được hợp chất có tên nêu trên. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,63 (td, J = 8,0, 5,5 Hz, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 1H), 7,52 (t, J = 4,9 Hz, 1H).

Hợp chất trung gian 51: Axit 5-flo-2-(1H-pyrazol-5-yl)benzoic.

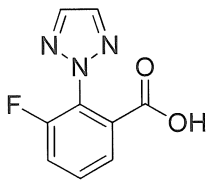


Bước A: Thu gom metyl 2-bromo-5-flobenzoat (1,0 g, 4,2 mmol) và axit (1H-pyrazol-5-yl)boronic (485mg, 4,6 mmol) và hòa tan chúng trong DME đã loại khí (15 ml) sau đó được xử lý bằng $NaHCO_3$ (706mg, 8,4 mmol) trong nước và phản ứng được thanh lọc bằng cách sục khí N_2 trong thời gian 5 phút. Phản ứng được xử lý bằng $Pd(PPh_3)_4$ (243 mg (0,2 mmol) và sau đó được thanh lọc bằng cách sục trong thời gian 5 phút trong bình kín và sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 23°C, được lọc, và chất rắn được rửa bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được tách, được làm khô và được cô đặc. Tinh chế qua FCC (etyl axatat/hexan, 0-30%) thu được metyl 5-flo-2-(1H-pyrazol-5-yl)benzoat (415mg, 44%).

Bước B: Dung dịch chứa metyl 5-flo-2-(1H-pyrazol-5-yl)benzoat (415mg, 1,9 mmol) trong EtOH (10 ml) được xử lý bằng 4,0 eq LiOH và được khuấy và theo dõi trong thời gian hai giờ cho đến khi phản ứng hoàn thành. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ pH = 5, và sau đó dung dịch được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, trong suốt thời gian này, thu được ppt. Dung dịch được cô đặc đến thể tích nhỏ nhất và được làm mát trong nước đá, được lọc và được rửa bằng nước đá để thu

được axit 5-flo-2-(1H-pyrazol-5-yl)benzoic (172mg, 44%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,03 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,3, 5,6 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 8,6, 2,9 Hz, 2H), 6,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

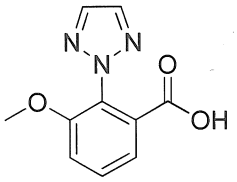
Hợp chất trung gian 52: Axit 3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic.



Bước A: 3-Flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitril và 3-flo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitril. Hỗn hợp chứa 2,3-diflobenzonitril (4,0 g, 28,8 mmol), 2H-1,2,3-triazol (1,9 g, 28,8 mmol) trong DMF (85,0 mL) và K_2CO_3 (7,9 g, 57,5 mmol) được gia nhiệt đến 125°C trong thời gian 1,5 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 X). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối và được làm khô (Na_2SO_4). Tinh chế qua FCC (10-100% EtOAc trong hexan) thu được hai sản phẩm. 3-Flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitril (1,6 g, 29%), ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 7,99 (s, J = 6,6 Hz, 2H), 7,67 – 7,63 (m, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,26 (s, 6 H) và 3-flo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitril (2,0 g, 38%) ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 7,97 (dd, J = 4,4, 2,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,70 (tt, J = 5,7, 2,8 Hz, 1H), 7,65 (td, J = 8,1, 4,9 Hz, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 1H).

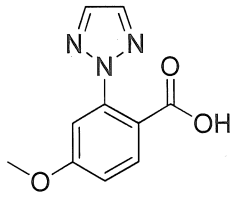
Bước B: Axit 3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic. Bổ sung dung dịch nước NaOH 2M (10 mL) vào 3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitril (1,5 g, 8,0 mmol) trong MeOH (30 mL). Phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 15 giờ, sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 1N đến độ pH=1 và được chiết bằng DCM (2X). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối và được làm khô (Na_2SO_4). Tinh chế qua Agilent (HPLC pha ngược, điều kiện bazơ) thu được hợp chất nêu trên (290mg, 18%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 7,90 (s, 2H), 7,89 – 7,85 (m, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 1H) và axit 3-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic (Hợp chất trung gian 53, 140mg, 8%).

Hợp chất trung gian 53: Axit 3-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic.



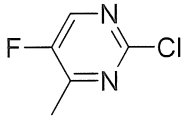
Hợp chất nêu trên thu được trong quá trình tổng hợp hợp chất trung gian 52, bước B. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 7,92 – 7,83 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 54: Axit 4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic.



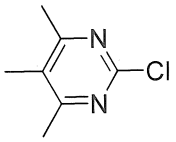
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 12, bằng cách thế axit 5-flo-2-iot-benzoic ở bước A bằng axit 2-bromo-4-metoxybenzoic. Sau khi tinh chế, thu được hai thành phần, một thành phần chứa axit 4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic tinh khiết (^{1}H NMR ($CDCl_3$): 7,99 – 7,90 (m, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 3,89 (s, J = 17,6 Hz, 3H), và thành phần còn lại chứa hỗn hợp của axit 4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic và axit 4-metoxy-2-(1H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic.

Hợp chất trung gian 55: 2-Clo-5-flo-4-metylpyrimidin.



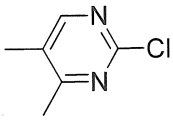
Bổ sung $Fe(acac)_3$ (215mg, 0,61 mmol) vào dung dịch chứa 2,4-diclo-5-flopyrimidin (1,02 g, 6,08 mmol) trong THF/NMP (38 mL/3 mL) và hỗn hợp được làm mát đến 0°C. Bổ sung từng giọt 3,0 M metylmagie bromua trong Et_2O (3,04 mL, 9,12 mmol). Sau 30 phút ở 0°C, phản ứng hoàn thành và được làm nguội lạnh bằng dung dịch chứa nước NH_4Cl bão hòa. Bổ sung Et_2O và các lớp được tách và lớp nước tiếp tục được chiết bằng một số thành phần/từng phần của Et_2O. Các thành phần hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong chân không. Tiến hành sắc ký (từ Hexan đến10% EtOAc/Hexan) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng giống sáp (430mg, 48%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,35 (s, 1H), 2,55 (d, J = 2,5 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 56: 2-Clo-4,5,6-trimetylpyrimidin.



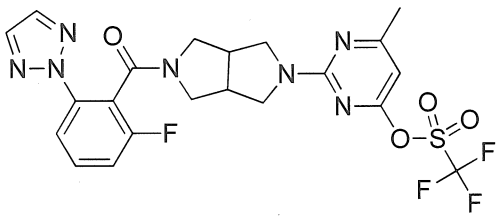
Bổ sung từng giọt $POCl_3$ (21,7 mL, 26,7 mmol), tiếp theo Et_2NPh (2,17 mL, 13,6 mmol) vào 4,5,6-trimetylpyrimidin-2-ol (3,69 g, 26,7 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 48 giờ và sau đó được bổ sung từng giọt vào nước đá. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x). Sự chiết khó thực hiện do có nhiều chất kết tủa. Độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến độ pH 4-5 bằng NH_4OH 28% và được lọc qua Celite®. Sau đó, lớp nước được chiết bằng DCM và phần chiết hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu vàng. Tiến hành sắc ký (FCC) (EtOAc/Hex 0 đến 30%) để thu được 2-clo-4,5,6-trimetylpyrimidin (4,26 g, 100%).

Hợp chất trung gian 57: 2-Clo-4,5-dimetylpyrimidin.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 55, bằng cách thế 2,4-diclo-5-metylpyrimidin cho 2,4-diclo-5-flopyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_6H_7ClN_2$, 142,03, m/z tìm thấy 143,1 $[M+1]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,32 – 8,25 (m, 1H), 2,52 – 2,46 (m, 3H), 2,28 – 2,22 (m, 3H).

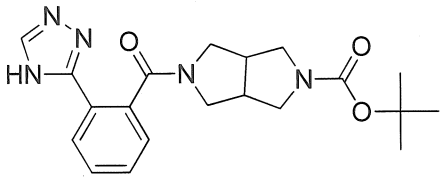
Hợp chất trung gian 58: 2-(5-(2-Flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl triflometansulfonat.



Bổ sung KOtBu 1,0 M trong THF (5 mL, 5 mmol) tiếp theo là N-phenylbis(triflometansulfonimide) (0,893 g, 2,5 mmol) vào dung dịch chứa 2-[5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-6-metylpyrimidin-4-ol (1,02 g, 2,5 mmol) trong THF (12 mL). Hỗn hợp được khuấy ở

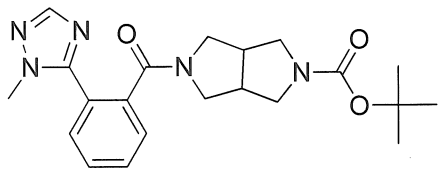
nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được pha loãng bằng dung dịch nước K_2CO_3 2M và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng DCM và lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành sắc ký (FCC, Hexan đến 100% EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (1,07 g, 79%) và lượng nhỏ 2-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4-metoxy-6-metylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol (55mg, 5%) do MeOH còn dư trong vật liệu ban đầu pyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}F_4N_7O_4S$, 541,12, m/z tìm thấy 542,1 $[M+1]^+$.

Hợp chất trung gian 59: tert-butyl 5-{[2-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat.



Bổ sung axit 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoic (895mg, 4,73 mmol) tiếp theo là EDCI (1,36 g, 7,09 mmol), HOBt (959mg, 7,09 mmol) và TEA (1,97 mL, 14,19 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 15 (1,0 g, 4,73 mmol) trong DCM (24 mL). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được rửa hai lần bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong chân không. Tiến hành sắc ký (DCM đến NH_3 2M 8% trong MeOH/DCM) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng bọt màu vàng nhạt (1,36 g, 75%). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{25}N_5O_3$, 383,45, m/z tìm thấy 384,1 $[M+1]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 12,62 (s, 1H), 8,19 – 8,03 (m, 2H), 7,56 – 7,44 (m, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 1H), 3,96 – 2,72 (m, 10H), 1,53 – 1,35 (m, 9H).

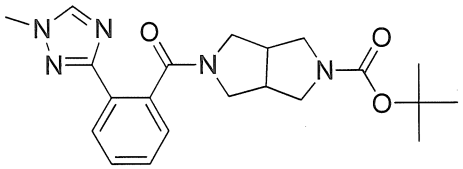
Hợp chất trung gian 60: tert-butyl 5-{[2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat.



Bổ sung hợp chất trung gian 59 (641mg, 1,67 mmol) trong DMF (4 mL) vào hỗn hợp không đồng nhất chứa NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 80mg, 2 mmol)

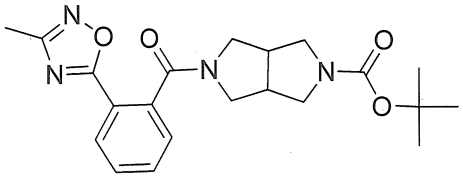
trong DMF (4 mL). Bổ sung từng giọt metyliodyt (0,115 mL, 1,84 mmol) 30 phút sau khi ngừng thoát khí. Hỗn hợp được pha loãng bằng H_2O và được chiết bằng EtOAc. Phần chiết hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong chân không. Tiến hành sắc ký (DCM đến NH_3 2M 8% trong MeOH/DCM) để thu được hai sản phẩm, tert-butyl 5-{[2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (120mg, 18%) và tert-butyl 5-{[2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (454mg, 68%) do đặc tính hỗn biếncủa gốc 1,2,4-triazol. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{27}N_5O_3$, 397,21, m/z tìm thấy 398,2 $[M+1]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,90 (s, 1H), 7,61 – 7,41 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,74 – 3,36 (m, 5H), 3,29 – 3,12 (m, 3H), 2,88 – 2,75 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 61: tert-Butyl 5-{[2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat.



Hợp chất nêu trên được tách khỏi quy trình tổng hợp hợp chất trung gian 60. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{27}N_5O_3$, 397,21, m/z tìm thấy 398,2 $[M+1]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,15 – 8,07 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 3H), 3,86 – 3,27 (m, 6H), 3,18 – 2,73 (m, 4H), 1,54 – 1,36 (m, 9H).

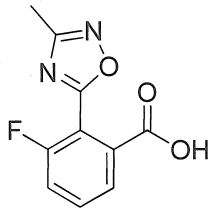
Hợp chất trung gian 62: tert-Butyl 5-{[2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 59 bằng cách thế axit 2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoic cho axit 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{26}N_4O_4$, 398,20; m/z tìm thấy, 399,2, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (td, J

= 7,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,55 (td, *J* = 7,7 Hz, 1,3 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 1H), 3,76 – 3,61 (m, 2H), 3,56 – 3,33 (m, 3H), 3,29 – 3,15 (m, 1H), 3,08 – 2,93 (m, 2H), 2,90 – 2,82 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,51 – 1,41 (m, 9H).

Hợp chất trung gian 63: Axit 3-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoic.



Phương pháp A:

Bước A: Axit 2-flo-6-(metoxycarbonyl)benzoic. Hòa tan 3-flophtalic anhydrit (377mg, 2,27 mmol) trong MeOH (6 mL) và gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và hai sản phẩm (400mg, 89%), axit 2-flo-6-(metoxycarbonyl)benzoic và axit 3-flo-2-(metoxycarbonyl)benzoic được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước B: (Z)-Metyl 2-((((1-aminoetyliden)amino)oxy)carbonyl)-3-flobenzoat. Bổ sung oxalyl clorua (0,244 mL, 2,32 mmol) tiếp theo là DMF (0,05 mL) vào hỗn hợp không đồng nhất chứa hai axit từ bước (400mg, 2 mmol) ở 0°C trong DCM (5 mL). Sự thoát khí bắt đầu ngay lập tức và sau 5 phút bể nước đá được loại bỏ. Khi sự thoát khí ngừng và hỗn hợp đồng nhất thì vật liệu lỏng được loại bỏ và được làm nguội lạnh bằng MeOH. Sự tạo thành metyl este được xác định bằng HPLC và hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Chất lỏng nhớt được hòa tan trong DCM sạch (5 mL) và được xử lý bằng N-hydroxyaxetamidin đặc (165mg, 2,22 mmol) trong một số phần tiếp theo là TEA (0,351 mL, 2,52 mmol). Sau khi khuấy trong thời gian 14 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Tiến hành sắc ký (Hex đến EtOAc/Hex 100%) để thu được hai sản phẩm (477mg, 94%), (Z)-metyl 2-((((1-aminoetyliden)amino)oxy)carbonyl)-3-flobenzoat và (Z)-metyl 2-((((1-aminoetyliden)amino)oxy)carbonyl)-6-flobenzoat, mà hai sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo dưới dạng hỗn hợp. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{11}H_{11}FN_2O_4$, 254,07; m/z tìm thấy, 255,0.

Bước C: Axit 3-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoic. Bổ sung NaOAc (156mg, 1,88 mmol) vào hỗn hợp chứa sản phẩm từ bước B (477mg, 1,88 mmol) trong

t-BuOH (9 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C trong thời gian 50 giờ và sau đó được cô đặc trong chân không. Thu được bốn sản phẩm. Phần cặn được hòa tan trong dung dịch nước K_2CO_3 1M và được chiết bằng DCM để tách metyl 2-flo-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoat và metyl 3-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoat cùng với (Z)-metyl 2-((((1-aminoetyliden)amino)oxy)carbonyl)-3-flobenzoat không được phản ứng. Sau đó, lớp nước được axit hóa bằng HCl đã cô đặc và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ thu gom được từ sự chiết này được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong chân không. Chất đồng phân của axit được tinh chế trên hệ thống Prep Agilent XBridge C_{18} OBD 50x100 mm rửa giải bằng 5 đến 99% NH_4OH 0,05% trong H_2O/ACN trong thời gian hơn 17 phút để thu được sản phẩm mong muốn (63mg, 15%) dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi axit hóa bằng dung dịch nước HCl 1M trong Et_2O. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{10}H_7FN_2O_3$, 222,04; m/z tìm thấy, 223,0.

Phương pháp B:

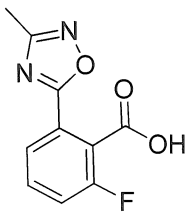
Bước A: (Z)-N'-((2-Flo-6-iotbenzoyl)oxy)axetimidamit. Bổ sung oxalyl clorua (0,635 mL, 7,36 mmol) tiếp theo là DMF (0,15 mL) vào hỗn hợp không đồng nhất chứa axit 2-flo-6-iotbenzoic (1,51 g, 5,66 mmol) ở 0°C trong DCM (28 mL). Sự thoát khí bắt đầu ngay lập tức và sau 5 phút bể nước đá được loại bỏ. Khi sự thoát khí ngừng và hỗn hợp đồng nhất thì vật liệu lỏng được loại bỏ và được làm nguội lạnh bằng MeOH. Sự tạo thành metyl este được xác định bằng HPLC và hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Chất lỏng nhớt được hòa tan trong DCM sạch (28 mL) và được xử lý từng phần bằng N-hydroxyaxetamidin đặc (503mg, 6,79 mmol) tiếp theo là TEA (1,2 mL, 8,49 mmol) ở 0°C. Sau khi khuấy trong thời gian 14 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Phần chiết hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong chân không. Tiến hành sắc ký (Hex đến 100% EtOAc/Hex) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu (1,57 g, 86%). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_9H_8FIN_2O_2$, 321,96; m/z tìm thấy, 323,0. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,70 – 7,65 (m, 1H), 7,15 – 7,11 (m, 2H), 4,87 (br s, 2H), 2,06 (s, 3H).

Bước B: 5-(2-Flo-6-iotphenyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol. Bổ sung NaOAc(603mg, 7,27 mmol) trong H_2O (0,9 mL) vào hỗn hợp không đồng nhất chứa sản phẩm của bước trong t-BuOH (24 mL). Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt đến 110°C

trong thời gian 12 ngày. Phản ứng được cô đặc trong chân không và sau đó được hòa tan trong toluen. Sau đó, toluen được lọc để loại bỏ NaOAc và sau đó được cô đặc trong chân không. Tiến hành sắc ký (Hex đến EtOAc/Hex 40%) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu (1,21 g, 82%). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_9H_6FIN_2O$, 303,95; m/z tìm thấy, 304,9. 1H NMR (500 MHz, CDCl3): 7,82 – 7,77 (m, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).

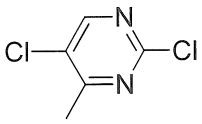
Bước C: Axit 3-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoic. Bổ sung i-PrMgCl 2M trong THF (2,2 mL, 4,47 mmol) vào THF (15 mL). Hỗn hợp này được làm mát đến -78°C và bổ sung từng giọt sản phẩm ở bước B (1,09 g, 3,58 mmol) trong THF (20 mL). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút ở -78°C và sau đó, sục khí CO_2 từ chai chứa khí trong dung dịch trong thời gian 3 giờ khi cho nhiệt độ tăng lên từ từ. Khi nhiệt độ đạt -20°C, bể nước đá khô được thay thế bằng bể nước đá, quá trình sục khí CO_2 ngừng và hỗn hợp được cho phép đạt đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội lạnh bằng cách bổ sung H_2O và lượng nhỏ Et_2O. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng NaOH 2N chứa nước và sau đó các lớp nước thu gom được được rửa ba lần bằng Et_2O. Sau đó, lớp nước được axit hóa bằng HCl đã cô đặc và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (661mg, 83%). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{10}H_7FN_2O_3$, 222,04; m/z tìm thấy, 223,0. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,96 (d, J = 7,8, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 2,56 – 2,48 (m, 3H).

Hợp chất trung gian 64: Axit 2-flo-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoic.



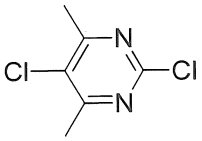
Hợp chất nêu trên được tách khỏi quy trình điều chế hợp chất trung gian 63, phương pháp A. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{10}H_7FN_2O_3$, 222,04; m/z tìm thấy, 223,0. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,89 (d, J = 7,7, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 2,50 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 65: 2,5-Diclo-4-metylpyrimidin.



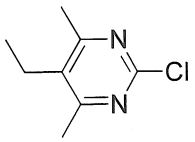
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 55, bằng cách thế 2,4,5-triclopyrimidin cho 2,4-diclo-5-flopyrimidin. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,47 (s, 1H), 2,61 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 66: 2,5-Diclo-4,6-dimetylpyrimidin.



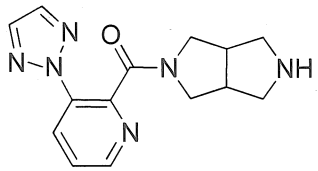
Bổ sung từng giọt $POCl_3$ (2,22 mL, 23,77 mmol) tiếp theo là Et_2NPh (0,75 mL, 4,69 mmol) vào 5-clo-4,6-dimetylpyrimidin-2-ol (992mg, 6,26 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 125°C trong thời gian 2 giờ. Gần 2 giờ sau, phản ứng đồng nhất và được kiểm tra bằng HPLC và kết quả kiểm tra cho thấy tất cả vật liệu ban đầu đã được tiêu thụ hết. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó bổ sung từng giọt hỗn hợp này vào nước đá. Sau khi đã tan chảy, thu được chất rắn màu trắng trong chất lỏng màu hồng. Lớp nước được chiết bằng DCM và lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong chân không. Tiến hành sắc ký (Hex đến EtOAc/Hex 10%) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (915mg, 83%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 2,57 (s, 6H).

Hợp chất trung gian 67: 2-Clo-5-etyl-4,6-dimetylpyrimidin.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 56, bằng cách thế 5-etyl-4,6-dimetylpyrimidin-2-ol cho 4,5,6-trimetylpyrimidin-2-ol. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_{11}ClN_2$, 170,06, m/z tìm thấy 171,1 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 2,65 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 6H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 68: (3-(2H-1,2,3-Triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.

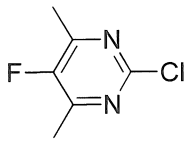


Bước A: tert-Butyl 5-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)picolinoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat.

Điều chế tert-butyl 5-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)picolinoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat được điều chế theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 59 bằng cách thế axit 3-[1,2,3]triazol-2-yl-pyridin-2-carboxylic cho axit 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoic (Hợp chất trung gian 72). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{24}N_6O_3$, 384,19; m/z tìm thấy, 385,1.

Bước B: (3-(2H-1,2,3-Triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon. Bổ sung TFA (3 mL) vào tert-butyl 5-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)picolinoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (491mg, 1,28 mmol) trong DCM (6 mL). Sau khi khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng hoàn thành và được cô đặc trong chân không. Muối TFA được tinh chế trên hệ thống Prep Agilent bằng cột XBridge C_{18} OBD 50X100 mm rửa giải bằng 5 đến 99% NH_4OH 0,05% trong H_2O/ACN trong thời gian hơn 17 phút để thu được (3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dưới dạng chất rắn màu trắng (306mg, 84%). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{14}H_{16}N_6O$, 284,14; m/z tìm thấy, 285,0.

Hợp chất trung gian 69: 2-Clo-5-flo-4,6-dimetylpyrimidin.



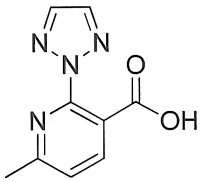
Bước A: 5-Flopyrimidin-2,4,6-triol. Bổ sung NaOEt 2,68M trong EtOH (7,96 mL, 21,34 mmol) vào hỗn hợp không đồng nhất chứa urea (641mg, 10,67 mmol) và dietylflomalonat (1,96 g, 10,67 mmol) trong EtOH (11 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 60 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được lọc và sau đó chất lắng được hòa tan trong nước ấm và dung dịch thu được được axit hóa bằng HCl đã cô đặc đến độ pH 2. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được làm mát trong bể nước đá trước khi lọc. Chất

lắng được rửa bằng nước và được làm khô để thu được 5-flopyrimidin-2,4,6-triol dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt nhẹ (1,45 g, 93%).

Bước B: 2,4,6-Triclo-5-flopyrimidin. Bổ sung từng phần 5-flopyrimidin-2,4,6-triol (1,41 g, 9,63 mmol) vào $POCl_3$ (4,49 mL, 48,15 mmol). Nhiệt độ tăng lên 2°C. Sau đó, bổ sung từng giọt N,N-dimetylanilin (1,23 mL, 9,73 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 110°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát nhanh chóng và sau đó được làm nguội lạnh bằng cách bổ sung từng giọt vào nước đá. Khi đá tan chảy, lớp nước được chiết nhiều lần bằng Et_2O. Phần chiết hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu vàng sau khi bảo quản trong tủ lạnh qua đêm. Vật liệu này không được tinh chế tiếp, nhưng được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước C: Điều chế 2-clo-5-flo-4,6-dimetylpyrimidin theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 55, bằng cách thế 2,4,6-triclo-5-flopyrimidin cho 2,4-diclo-5-flopyrimidin. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 2,50 (d, J = 2,7 Hz, 6H).

Hợp chất trung gian 70: Axit 6-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-nicotinic.

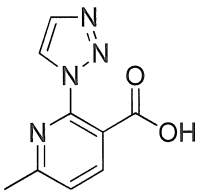


Axit 6-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-nicotinic.

Bổ sung hỗn hợp chứa dioxan (20 mL) và H_2O (0,1 ml, 5,25 mmol) vào bình cầu dáy tròn 100mL chứa axit 2-clo-6-metylnicotinic (3 g, 17,4 mmol), đồng iodua (0,16 g, 0,5 mol%), và xesi carbonat (11,4 g, 35 mmol). Tiếp theo, bổ sung triazol (2,03 mL, 35 mmol) và cuối cùng bổ sung phối tử (R,R)-(-)-N,N'-dimetyl-1,2-xyclohexandiamin (0,56 mL, 3,5 mmol). Huyền phù khối màu vàng thu được được khuấy cho đến khi phân tán đều. Do làm nóng đến 100°C, hỗn hợp phản ứng này chuyển từ huyền phù màu vàng thành màu xanh nhạt. Khi tiếp tục gia nhiệt, huyền phù trở nên ít dày hơn và được khuấy dễ dàng hơn. Huyền phù màu xanh nhạt được khuấy trong thời gian 4 giờ ở 100°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tại thời điểm này, hỗn hợp phản ứng thu được huyền phù màu xanh coban, sau đó huyền phù này được pha loãng bằng 20mL ete và 20mL H_2O. Dung dịch thu được được khuấy kỹ và được đưa vào phễu chiết, sau đó RBF được rửa lần lượt bằng 20mL ete và H_2O. Lớp

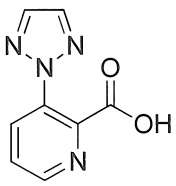
nước được tách khỏi lớp hữu cơ và được axit hóa đến độ pH 1 bằng 6mL HCl cô đặc. Lớp nước màu xanh vàng chanh/nâu được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ màu vàng tươi được thu gom và được làm khô bằng Na_2SO_4 và sau đó được cô đặc thành bột màu vàng trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung EtOAc vào bột màu vàng để tạo thành huyền phù màu vàng. Chất rắn được lọc và được rửa bằng EtOAc để thu được bột màu vàng nhạt, bột này được tìm thấy bằng ^{1}H NMR là hợp chất trung gian 71 (hiệu suất 25%). Phần lọc được cô đặc thành chất rắn màu vàng và được tinh chế (FCC, 0-5% MeOH trong DCM w/ 0,5% AcOH) để thu được sản phẩm nêu trên với hiệu suất 20%. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_8N_4O_2$, 204,18; m/z tìm thấy 205,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,21 – 8,18 (m, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 71: Axit 6-metyl-2-[1,2,3]triazol-1-yl-nicotinic.



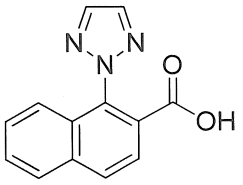
Tách hợp chất nêu trên từ quy trình điều chế hợp chất trung gian 70 để làm sản phẩm phụ với hiệu suất 25%. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_9H_8N_4O_2$, 204,18; m/z tìm thấy 205,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,48 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 7,9, 3,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 72: Axit 3-[1,2,3]triazol-2-yl-pyridin-2-carboxylic.



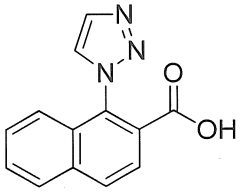
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 70 bằng cách thế axit 3-bromo-2-pyridincarboxylic cho axit 2-clo-6-metylnicotinic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_8H_6N_4O_2$, 190,10; m/z tìm thấy 191,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,77 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,26 (dt, J = 6,5, 3,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,65 (dd, J = 8,2, 4,7 Hz, 1H).

Hợp chất trung gian 73: Axit 1-[1,2,3]triazol-2-yl-naphtalen-2-carboxylic.



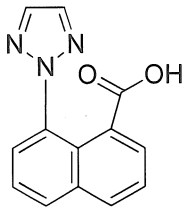
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 70 bằng cách thế axit 1-bromo-2-napthoic cho axit 2-clo-6-metylnicotinic. Thu được hợp chất nêu trên (484mg, 50%). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_9N_3O_2$, 239,23; m/z tìm thấy 240,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,09 – 8,03 (m, 4H), 7,70 – 7,66 (m, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,2, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

Hợp chất trung gian 74: Axit 1-[1,2,3]triazol-1-yl-naphtalen-2-carboxylic .



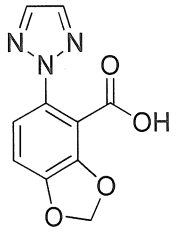
Tách hợp chất nêu trên từ quy trình điều chế hợp chất trung gian 73 để làm sản phẩm phụ (hiệu suất 25%). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{13}H_9N_3O_2$, 239,23; m/z tìm thấy 240,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,33 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,14 – 8,07 (m, 2H), 8,01 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

Hợp chất trung gian 75: Axit 8-[1,2,3]triazol-2-yl-naphtalen-1-carboxylic.



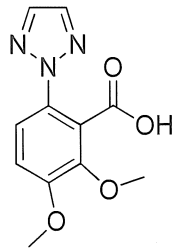
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 70 bằng cách thế axit 8-bromo-2-napthoic cho axit 2-clo-6-metylnicotinic. Thu được axit 8-[1,2,3]triazol-2-yl-naphtalen-1-carboxylic mong muốn (474mg, 16%). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_1H_9N_3O_2$, 239,20; m/z tìm thấy 240,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,13 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 7,95 – 7,91 (m, 3H), 7,82 (dd, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 9,8, 5,8 Hz, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 76: Axit 5-[1,2,3]triazol-2-yl-benzo[1,3]dioxole-4-carboxylic.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 70 bằng cách thế axit 5-bromobenzo[1,3]dioxole-4-carboxylic cho axit 2-clo-6-metylnicotinic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_7N_3O_4$, 233,18; m/z tìm thấy 234,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,85 (s, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 2H).

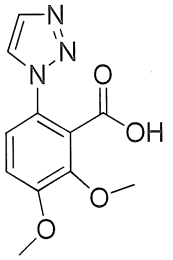
Hợp chất trung gian 77: Axit 2,3-dimetoxy-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic.



Bổ sung DMF (12 mL) vào lọ vi sóng 20ml chứa axit 2-bromo-4,5-dimetoxybenzoic (3 g, 11,5 mmol), đồng iodua (0,04 g, 0,5 mol%), xesi carbonat (7,5 g, 23 mmol), triazol (1,33 mL, 23 mmol) và cuối cùng là phối tử (R,R)-(-)-N,N'-dimetyl-1,2-xyclohexandiamin (0,36 mL, 2,3 mmol). Huyền phù khối màu vàng thu được được khuấy cho đến khi được phân tán đều, sau đó được gia nhiệt đến 120°C trong thời gian từ 10 đến 20 phút bằng cách sử dụng vi sóng. Tại thời điểm này, hỗn hợp phản ứng thu được dưới dạng huyền phù màu xanh, sau đó pha loãng huyền phù này bằng 20mL ete và 20mL H_2O. Dung dịch thu được được khuấy kỹ và được đưa vào phễu chiết sau đó RBF được rửa bằng lần lượt bằng 20mL ete và H_2O. Lớp nước được tách khỏi lớp hữu cơ và được axit hóa đến độ pH 1 bằng 6mL HCl cô đặc. Lớp nước màu xanh vàng chanh/nâu được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ màu vàng tươi được thu gom và được làm khô bằng Na_2SO_4 và sau đó được cô đặc thành bột màu vàng trong điều kiện áp suất giảm mà bột này được tinh chế bằng FCC (0-5% MeOH trong DCM w/ 0,5% AcOH) để thu được axit 2,3-dimetoxy-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic (60%) và axit 2,3-dimetoxy-6-[1,2,3]triazol-1-yl-benzoic (20%). Dữ liệu

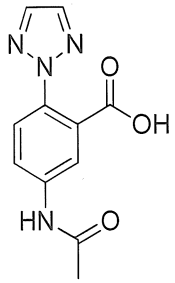
thu được đối với axit 2,3-dimetoxy-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic, MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{11}N_3O_4$, 249,23; m/z tìm thấy 250,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,87 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 78: Axit 2,3-dimetoxy-6-[1,2,3]triazol-1-yl-benzoic



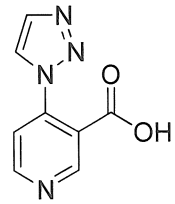
Hợp chất nêu trên được tách khỏi quy trình điều chế hợp chất trung gian 77 với hiệu suất 20%. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{11}N_3O_4$, 249,23; m/z tìm thấy 250,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,17 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H)

Hợp chất trung gian 79: Axit 5-axetylamino-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 70 bằng cách thế axit 5-axetamido-2-bromobenzoic cho axit 2-bromo-4,5-dimetoxybenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{11}H_{10}N_4O_3$, 246,22; m/z tìm thấy 247,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,09 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,92 – 7,86 (m, 3H), 7,66 (dd, J = 8,7, 3,3 Hz, 1H), 2,17 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 3H).

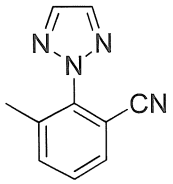
Hợp chất trung gian 80: Axit 4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)nicotinic.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 70 bằng cách thế axit 4-clonicotinic cho axit 2-clo-6-metylnicotinic. MS (ESI): khối

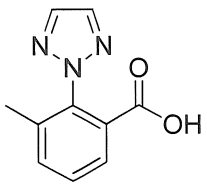
lượng được tính cho $C_{11}H_{10}N_4O_3$, 246,22; m/z tìm thấy 247,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,09 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,92 – 7,86 (m, 3H), 7,66 (dd, J = 8,7, 3,3 Hz, 1H), 2,17 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 3H)..

Hợp chất trung gian 81: 3-Metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitril.



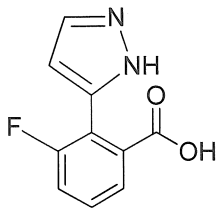
Bổ sung kali carbonat (8,26 g, 59,2 mmol) vào hỗn hợp chứa 2-flo-3-metylbenzonitril (4,0 g, 29,6 mmol) và 2*H*-1,2,3-triazol (2,04 g, 29,6 mmol) trong DMF (80 mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 120°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được làm mát, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (SiO_2, etyl axetat/hexan, gradien 0-50%) để thu được hợp chất nêu trên (1,5 g, 26%). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{10}H_8N_4$, 184,2; m/z tìm thấy, 185,1 [M+H]+. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,95 (s, 2H), 7,66 (d, J = 7,7, 0,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,8, 0,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,8, 5,7 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 82: Axit 3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic



vào dung dịch chứa 3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitril (1,4 g, 7,82 mmol) trong MeOH (15 mL) bổ sung dung dịch NaOH 4N chứa nước (10 mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 90°C. Sau 15 giờ,hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ môi trường, sau đó được pha loãng bằng nước (50 mL). Lớp nước được axit hóa đến độ pH 2 và được chiết ba lần bằng EtOAc (50 mL). Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (SiO_2, gradien DCM đến MeOH 10%/HOAc 1%/DCM) để thu được hợp chất nêu trên (1,3 g, 78%). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,90 (d, J = 7,7, Hz, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,57 – 7,53 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 9,7, 5,8 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 83: Axit 3-flo-2-(1H-pyrazol-5-yl)benzoic.



Phương pháp A:

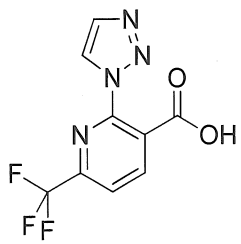
Bước A: Thu gom 2-bromo-3-flobenzonitril (1,0 g, 5,0 mmol) và axit (1H-pyrazol-5-yl)boronic (647mg, 4,6 mmol) và hòa tan chúng trong DME đã loại khí (15 mL) sau đó được xử lý bằng $NaHCO_3$ (1260mg, 8,4 mmol) trong nước và phản ứng được thanh lọc bằng cách sục khí N_2 trong thời gian 5 phút. Phản ứng được xử lý bằng $Pd(PPh_3)_4$ (288mg, 0,2 mmol) và sau đó được thanh lọc bằng cách sục trong thời gian 5 phút trong bình kín và sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Phản ứng sau đó được làm mát đến 23°C, được lọc và chất rắn được rửa bằng EtOAc và các lớp được tách. Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành sắc ký (0-30% etyl axatat/hexan) thu được 3-flo-2-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (178 mg,19%).

Bước B: vào 3-flo-2-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitril trong MeOH (3 mL) bổ sung NaOH 2M chứa nước (1 mL). Phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 15 giờ, sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được axit hóa bằng HCl 1N chứa nước đến độ pH=1 và được chiết bằng EtOAc để thu được (210mg, 99%) axit 3-flo-2-(1H-pyrazol-5-yl)benzoic được sử dụng dưới dạng thô.

Phương pháp B:

Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 51, bằng cách thế metyl 2-iot-3-flobenzoat cho metyl 2-bromo-5-flobenzoat ở bước A. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{10}H_7FN_2O_2$, 206,05; m/z tìm thấy 207,0 $[M+1]^+$.

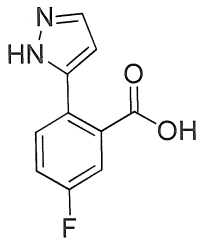
Hợp chất trung gian 84: Axit 2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinic.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 13, bằng cách thế axit 2-clo-6-(triflometyl)nicotinic cho axit 5-flo-2-iot-benzoic ở

bước A, và thế MeOH dưới dạng dung môi 1,4-dioxan, với 0,3 eq nước dưới dạng thành phần bổ sung. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,64 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H).

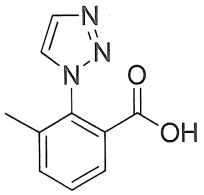
Hợp chất trung gian 85: Axit 5-flo-2-(1H-pyrazol-5-yl)benzoic.



Bước A: Axit metyl-2-flo-bromobenzoat (1,0 gram, 4,2 mmol) và (1H-pyrazol-5-yl)boronic (485mg, 4,6 mmol) được thu gom và được hòa tan trong DME đã loại khí (15 mL) sau đó được xử lý bằng $NaHCO_3$ (706mg, 8,4 mmol) trong nước và phản ứng được thanh lọc bằng cách sục khí N_2 trong thời gian 5 phút. Phản ứng được xử lý bằng $Pd(PPh_3)_4$ (243 mg (0,2 mmol) và sau đó được thanh lọc bằng cách sục trong thời gian 5 phút trong bình kín và sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 23°C, được lọc, và chất rắn được rửa bằng EtOAc và các lớp được tách. Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô và được cô đặc. Tiến hành sắc ký (etyl axatat/hexan, 0-30%) thu được metyl 5-flo-2-(1H-pyrazol-5-yl)benzoat (415mg, 44%).

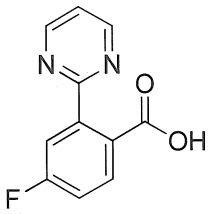
Bước B: Dung dịch chứa metyl 5-flo-2-(1H-pyrazol-5-yl)benzoat (415mg, 1,9 mmol) trong EtOH (10 mL) được xử lý bằng 4,0 eq LiOH và được khuấy và theo dõi trong thời gian hai giờ thì phản ứng hoàn thành. Tiến hành phản ứng đến độ pH = 5, và sau đó dung dịch được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, trong suốt thời gian này thu được ppt. Sau đó, phản ứng được cô đặc đến thể tích nhỏ nhất và được làm mát trong nước đá, sau đó được lọc và được rửa bằng nước đá để thu được axit 5-flo-2-(1H-pyrazol-5-yl)benzoic (172mg, hiệu suất 44%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,03 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,3, 5,6 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 8,6, 2,9 Hz, 2H), 6,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

Hợp chất trung gian 86: Axit 3-metyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoic.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 82, bằng cách thế 3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitril bằng 3-metyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitril. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,17 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 1H), 2,06 (s, 3H).

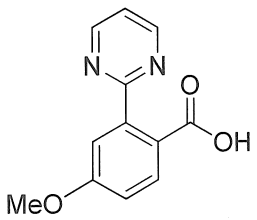
Hợp chất trung gian 87: Axit 4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzoic.



Bước A: 2-iot-4-flobenzonitril (2,54 g, 10,3 mmol) và 2-tributylstannan pyrimidin (3,69 g, 10,0 mmol) được hòa tan trong dometoxyetan (18 mL) và được xử lý bằng tetrakistriphenylphosphin paladi (0) (578mg, 0,5 mmol) và đồng (I) iodua (95mg, 0,5 mmol). Sau đó, phản ứng được gia nhiệt đến 160°C trong thời gian 90 phút trong lọ vi sóng. Phản ứng được làm mát, được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành sắc ký (20-100% EA trong hexan) thu được sản phẩm mong muốn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,93 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,14 (dd, J = 9,6, 2,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 1H).

Bước B: Thủy phân 4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzonitril (85mg, 0,4 mmol) bằng axit trong nước (1 mL) bằng cách bổ sung H_2SO_4 18M (1 mL). Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong thời gian 10 phút, sau đó được làm mát đến 23°C, và được chiết bằng EtOAc (3 x 5 mL). Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu này được sử dụng dưới dạng thô ở các phản ứng tiếp theo.

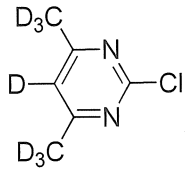
Hợp chất trung gian 88: Axit 4-metoxy-2-(pyrimidin-2-yl)benzoic.



Bước A: 4-Metoxy-2-(pyrimidin-2-yl)benzonitril được điều chế theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 87. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,93 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,14 (dd, J = 9,6, 2,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 1H)..

Bước B: 4-Metoxy -2-(pyrimidin-2-yl)benzonitril (85mg, 0,4 mmol) được hòa tan trong MeOH (20 mL) được xử lý bằng dung dịch nước NaOH 2M (15 mL). Phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm, phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc để loại bỏ chất rắn và được rửa bằng MeOH lạnh. Phần lọc được cô đặc đến thể tích nhỏ nhất và sau đó được axit hóa đến độ pH=3 bằng dung dịch nước HCl 6N và được làm mát đến 0°C sau đó được lọc và được rửa bằng nước lạnh. Vật liệu này được sử dụng dưới dạng thô ở các phản ứng tiếp theo.

Hợp chất trung gian 89: 2-Clo-4,4,4,5,6,6,6-septadeuteriopyrimidin.



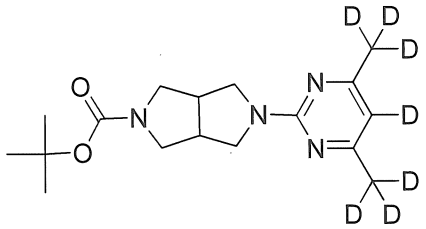
Bước A: 1,1,1,3,3,3,5,5-Octadeuteriopentan-2,4-dion. vào dung dịch chứa axetylaxeton (10 mL, 95,1 mmol) trong D_2O (90 mL) bổ sung K_2CO_3 (1,0 g, 7,29 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 120°C qua đêm. Lớp nước được chiết bằng DCM và lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong chân không để thu được chất lỏng màu cam (Frediani et. al., *Catalysis Comm. 2*, 2001, 125).

Bước B: 2-Deuteriohydroxy-4,4,4,5,6,6,6-septadeuteriopyrimidin. Bổ sung urea-d_4 (0,95 g, 14,82 mmol) tiếp theo là 35% wt. DCl trong D_2O (2 mL, 23,71 mmol) vào dung dịch chứa 1,1,1,3,3,3,5,5-octadeuteriopentan-2,4-dion (sản phẩm từ Bước A) (1,60 g, 14,82 mmol) trong EtOD (7 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C trong thời gian 36 giờ, được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được làm lạnh trong bể nước đá trước khi lọc và rửa chất rắn màu trắng bằng EtOD lạnh để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng muối DCl (1,53 g, 61%).

Bước C: 2-Clo-4,4,4,5,6,6,6-septadeuteriopyrimidin. Bổ sung $POCl_3$ (7,9 mL, 9,04 mmol) vào 2-deuteriohydroxy-4,4,4,5,6,6,6-septadeuteriopyrimidin (sản phẩm từ Bước B) (1,53 g, 9,04 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời

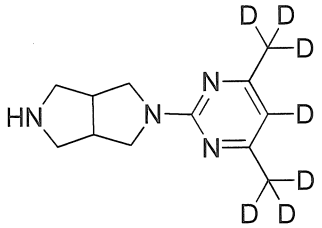
gian 16 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó bổ sung từng giọt vào nước đá. Hỗn hợp chứa nước được trung hòa đến độ pH 6 trong bể nước đá bằng NaOH 5N. Lớp nước được chiết bằng DCM và lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (1,3 g, 96%). (ESI): khối lượng được tính cho $C_6D_7ClN_2$, 149,07; m/z tìm thấy, 150,1.

Hợp chất trung gian 90: tert-Butyl 5-{4,6-bis[($^2H_3$)metyl](^2H)pyrimidin-2-yl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat.



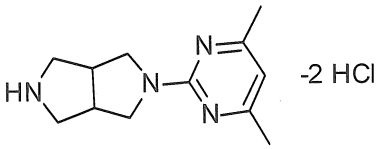
Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 15 (294mg, 1,38 mmol), Hợp chất trung gian 89 (207mg, 1,38 mmol) và DIPEA (0,48 mL, 2,77 mmol) trong ACN (3,5 mL) được gia nhiệt bằng vi sóng ở 150°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng FCC (Hex đến EtOAc/Hex 50%) để thu được hợp chất nêu trên (344mg, 76%). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{17}H_{19}D_7N_4O_2$, 325,25; m/z tìm thấy 326,2 $[M+1]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 3,86 - 3,76 (m, 2H), 3,67 - 3,50 (m, 4H), 3,37 - 3,24 (m, 2H), 2,98 - 2,90 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 91: 5-{4,6-Bis[($^2H_3$)metyl](^2H)pyrimidin-2-yl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



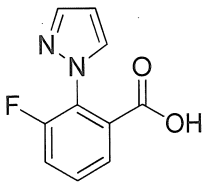
Hợp chất trung gian 90 (325mg, 1 mmol), DCM (5 mL) và TFA (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và được sử dụng như trong bước này. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{12}H_{11}D_7N_4$, 225,25; m/z tìm thấy 225,2 $[M+1]^+$.

Hợp chất trung gian 92: Muối 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol, bis-HCl.



Lò phản ứng EasyMax 150mL được lắp máy khuấy cơ học, thiết bị làm ngưng tụ và đầu dò nhiệt độ và bổ sung 2-clo-4,6-dimetyl pyrimidin (7,10 g, 49,8 mmol), kali carbonat (9,77 g, 70,7 mmol), N-boc-3,7diazabixylco[3,3,0]octan (10,03 g, 47,3 mmol) và 2-propanol (54,2 g). Phản ứng được tạo huyền phù ở 20°C trong thời gian 5 phút và sau đó tăng nhiệt độ đến 80°C trong thời gian hơn 30 phút. Sau đó, phản ứng được khuấy ở 80°C trong thời gian 8 giờ, được làm mát đến 20°C trong thời gian 30 phút và được để qua đêm. Bổ sung toluen (15,8 g) vào hỗn hợp thu được và hỗn hợp này được khuấy ở 30°C trong thời gian 30 phút trước khi loại bỏ tất cả muỗi bằng cách lọc hút. Sau đó, Lò phản ứng và chất lắng lọc được được rửa bằng toluen (20,2 g) và bổ sung phần lọc thu được (~115 mL) vào lò phản ứng EasyMax 150mL ở nhiệt độ 20°C. Sau đó, bổ sung từng giọt HCl 5-6N trong 2-propanol (25,90 g) trong thời gian hơn 30 phút. Sau đó, hỗn hợp được làm 60°C trong thơ ì gian hơn 20 phút và được khuấy trong thời gian 4 giờ. Sau gần 1,5 giờ sản phẩm bắt đầu kết tinh và huyền phù màu vàng sau đó được làm mát đến 0-5°C và sau đó được khuấy thêm 1,5 giờ. Sau đó, sản phẩm được tách bằng cách lọc hút và được rửa bằng hai phần 2-propanol (25,0 g). Chất lắng ướt thu được được làm khô trong chân không ở 50°C qua đêm sau đó làm khô ở 70°C trong thời gian 4 giờ để thu được hợp chất nêu trên (11,52 g, 77%) dưới dạng chất rắn tinh thể màu tráng nhạt. Đánh giá độ tinh khiết bằng HPLC (99,5%, 99,7%, và 99,5% diện tích (ở 254, 235, và 280 nm, tương ứng). Hàm lượng HCl được xác định là 25,26%.

Hợp chất trung gian 93: Axit 3-flo-2-(1H-pyrazol-1-yl)benzoic.

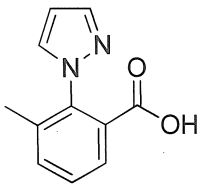


Axit 3-flo-2-(1H-pyrazol-1-yl)benzoic.

Bổ sung Cs_2CO_3 (3,43 g, 10,5 mmol) vào hỗn hợp chứa axit 3-flo-2-iotbenzoic (1,4 g, 5,26 mmol), 1*H*-pyrazol (0,72 g, 10,5 mmol), *trans*-N,N'-dimetyl-xyclohexan-1,2-diamin (0,17 mL, 1,05 mmol), CuI (50,1mg, 0,26 mmol), dioxan (50 mL) và nước

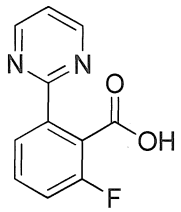
(0,028 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ môi trường sau đó được pha loãng bằng nước. Lớp nước được axit hóa đến độ pH2 và được chiết ba lần bằng EtOAc (30 mL). Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc. Tinh chế (FCC), (DCM đến MeOH 10%/HOAC 1%/DCM) thu được hợp chất nêu trên dưới dạng dầu không màu (790mg, 72%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,85 – 7,73 (m, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 1H), 6,55 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 94: Axit 3-metyl-2-(1H-pyrazol-1-yl)benzoic.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 93 bằng cách thế axit 3-metyl-2-iotbenzoic cho axit 3-flo-2-iotbenzoic. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,79 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 2,07 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 95: Axit 2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)benzoic.



Bước A: Metyl este của axit 2-flo-6-iot-benzoic. Bổ sung axit 2-flo-6-iot-benzoic (7,5 g, 28,2 mmol), $LiOH•H_2O$ (1,42 g, 33,8 mmol), và THF (100 mL) vào bình cầu đáy tròn 200 mL. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến 50°C và được khuấy trong thời gian 2 giờ. Sau đó, bổ sung dimetyl sulfat (4,03 mL, 42,3 mmol) và hỗn hợp được làm ấm đến 65°C. Sau 2 giờ, hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và bổ sung $NH_4Cl_{(aq)}$ (50 mL, 13 wt% dung dịch). Hai lớp thu được được trộn kỹ và sau đó được tách. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu màu nâu nhạt (7,79 g, 99% hiệu suất). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,68 – 7,60 (m, 1H), 7,15 – 7,06 (m, 2H), 3,98 (s, 3H)

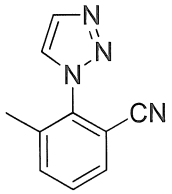
Bước B: Metyl este của axit 2-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoic. vào bình cầu đáy tròn 500mL bổ sung metyl este của axit 2-flo-6-iot-

benzoic (7,29, 26,0 mmol) và THF khan (150 mL). Hỗn hợp này được làm mát đến 0°C và bổ sung từng giọt *i*-PrMgCl (13,7 mL, 2M trong THF, 27,3 mmol). Sau 10 phút, bổ sung 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (5,58 mL, 27,3 mmol). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và sau 30 phút, bổ sung $NH_4Cl_{(aq)}$ (150 mL, 13 wt% dung dịch). Các lớp được trộn và sau đó được tách, và lớp nước được chiết bằng 100mL MTBE. Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc để thu được khối lượng cuối cùng là 6,07g (90% wt%, hiệu suất 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

Bước C: Metyl este của axit 2-flo-6-pyrimidin-2-yl-benzoic. vào bình cầu đáy tròn 250mL trong điều kiện khí nitơ bổ sung metyl este của axit 2-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoic (5,46 g, 19,5 mmol) trong 2-metyl-THF (50 mL), 2-clopyrimidin (2,68 g, 23,4 mmol), và natri carbonat (6,2 g, 58,5 mmol) trong nước (17 mL). Sau đó, bổ sung phức $PdCl_2$(dppf)-dcm (CAS#72287-26-4) (1,27 g, 1,56 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 74°C và được khuấy trong thời gian 2,5 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp được pha loãng bằng MTBE (50 mL) và nước (80 mL). Các lớp được trộn kỹ được tách. Lớp nước được chiết bằng MTBE bổ sung (100 mL). Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên magie sulfat, được lọc, được cô đặc và sau đó được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-25% EA/hexan) để thu được hợp chất nêu trên (1,72 g, 72 wt%, hiệu suất 30%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,79 (d, J = 4,9 *Hz*, 2H), 8,15 (d, J = 7,9 *Hz*, 1H), 7,51 (td, J = 8,1, 5,6 *Hz*, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

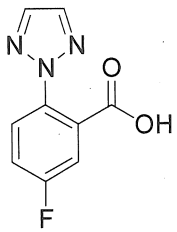
Bước D: Axit 2-flo-6-pyrimidin-2-yl-benzoic. Bổ sung natri hydroxit (2 M trong nước, 9,3 mL, 18,6 mmol) vào dung dịch chứa metyl este của axit 2-flo-6-pyrimidin-2-yl-benzoic (1,36 g, 5,85 mmol) trong 2-metyl-THF (20 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 72°C và được khuấy trong thời gian 9 giờ. Các lớp được tách và lớp nước được axit hóa đến độ pH 2 bằng cách bổ sung từng giọt $HCl_{(aq)}$ 50% (3,1 mL). Chất rắn thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ, được lọc, được rửa bằng nước, MTBE, và heptan, và sau đó được làm khô để thu được sản phẩm mong muốndưới dạng chất rắn màu trắng (1,12 g, hiệu suất 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,83 (d, J = 4,9 *Hz*, 2H), 8,03 (dd, J = 7,9, 0,8 *Hz*, 1H), 7,59 (td, J = 8,1, 5,6 *Hz*, 1H), 7,40 (t, J = 4,9 *Hz*, 1H), 7,34 (ddd, J = 9,4, 8,4, 1,0 *Hz*, 1H).

Hợp chất trung gian 96: 3-Metyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitril.



Hợp chất nêu trên là sản phẩm phụ của quá trình tổng hợp hợp chất trung gian 81 (3,1 g, 56%). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{10}H_8N_4$, 184,2; m/z tìm thấy, 185,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,71 – 7,67 (m, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 9,7, 5,8 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H).

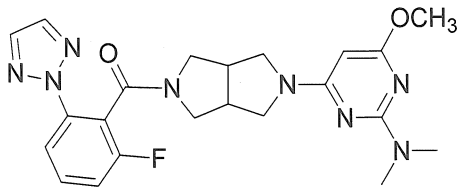
Hợp chất trung gian 97: Axit 5-flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic.



Axit 5-flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic.

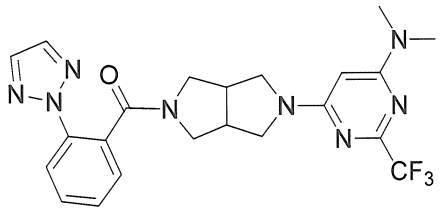
Bổ sung dung dịch chứa axit 5-flo-2-iot-benzoic (3,86 g, 14,65 mmol), 2H-[1,2,3]triazol (2,5 g, 36,2 mmol), Cs_2CO_3 (8,62 g, 24,5 mmol), *trans*-N,N'-dimetyl-xyclohexan-1,2-diamin (0,4 mL), CuI (244 mg) và DMF (13 mL) vào bình vi sóng và được gia nhiệt đến 100°C trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp được làm mát, được pha loãng bằng nước, và được chiết bằng EtOAc. Lớp nước được axit hóa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (SiO_2, gradien DCM đến MeOH 10%/HOAc 1%/DCM) thu được sản phẩm dưới dạng bột màu trắng (2,14 g, 71%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,91 (s, 2H), 7,76 (dd, J = 8,9, 4,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 1H).

Ví dụ 1: 4-[5-{[2-Flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-6-metoxy-N,N-dimetylpyrimidin-2-amin.



Hỗn hợp chứa [4-(Hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-6-metoxy-pyrimidin-2-yl]-dimetyl-amin (60,0mg, 0,23 mmol), axit 2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic (52,0mg, 0,25 mmol), HATU (130,0mg, 0,34 mmol) và DIPEA (0,12 mL, 0,68 mmol) được khuấy trong DMF (4,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (60,0 mL) và được rửa bằng nước (2 X 100 mL). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc đến khi khô để thu được hợp chất thô nêu trên (354,0mg, 343 %). Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sử dụng Agilent HPLC (Hệ cơ bản) để thu được hợp chất tinh khiết nêu trên (84,0mg, 81,5 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{25}FN_8O_2$, 452,49; m/z tìm thấy 453,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,88-7,79 (m, 2H), 7,72 (d, J = 6,7, 1H), 7,54-7,41 (m, 1H), 7,19-7,08 (m, 1H), 5,02-4,92 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,87-3,83 (m, 3H), 3,81-3,50 (m, 5H), 3,43-3,19 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 6H)), 3,09-2,91 (m, 2H).

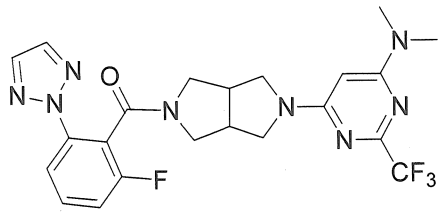
Ví dụ 2: N,N-Dimetyl-6-[5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-2-(triflometyl)pyrimidin-4-amin.



Hỗn hợp chứa [6-(hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-2-triflometyl-pyrimidin-4-yl]-dimetyl-amin (50mg, 0,17 mmol), axit 2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic (34,5mg, 0,18 mmol), HATU (94,6mg, 0,25 mmol) và DIPEA (0,09 mL, 0,50 mmol) trong DMF (4,0 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (60,0 mL) và được rửa bằng nước (2 X 100 mL). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc đến khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng Agilent HPLC (hệ cơ bản) để thu được hợp chất tinh khiết nêu trên (34,0mg, 43,4 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{23}F_3N_8O$, 472,47; m/z tìm thấy 473,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,98 (d, J = 8,1,

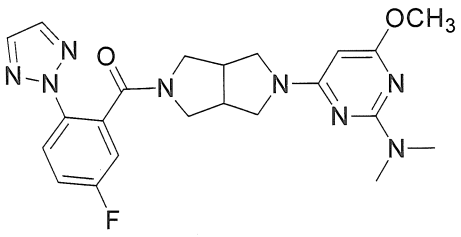
1H), 7,70-7,69 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 5,20-5,10 (m, 1H), 3,90-3,66 (m, 4H), 3,60-3,28 (m, 4H), 3,08 (s, 6H), 3,02-2,89 (m, 2H)..

Ví dụ 3: 6-[5-{[2-Flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-N,N-dimetyl-2-(triflometyl)pyrimidin-4-amin.



Hỗn hợp chứa [6-(hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-2-triflometyl-pyrimidin-4-yl]-dimetyl-amin (50mg, 0,17 mmol), axit 2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic (37,8mg, 0,18 mmol), HATU (94,6mg, 0,25 mmol) và DIPEA (0,09 mL, 0,50 mmol) trong DMF (4,0 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (60,0 mL) và được rửa bằng nước (2 X 100 mL). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc đến khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng Agilent HPLC (hệ cơ bản) để thu được hợp chất tinh khiết nêu trên (19,0mg, 23,4 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{22}F_4N_8O$, 490,46; m/z tìm thấy $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,89-7,79 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,55-7,37 (m, 1H), 7,21-7,05 (m, 1H), 5,25-5,09 (m, 1H), 4,25-3,51 (m, 6H), 3,50-2,95 (m, 10H)..

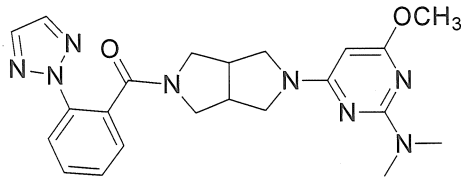
Ví dụ 4: 4-[5-{[5-Flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-6-metoxy-N,N-dimetylpyrimidin-2-amin.



Hỗn hợp chứa [4-(hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-6-metoxy-pyrimidin-2-yl]-dimetyl-amin (60,0mg, 0,23 mmol), axit 5-flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic (52,0mg, 0,25 mmol), HATU (130,0mg, 0,34 mmol) và DIPEA (0,12 mL, 0,68 mmol) được khuấy trong DMF (4,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn

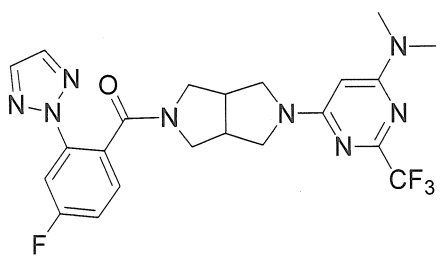
hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (60,0 mL) và được rửa bằng nước (2 X 100 mL). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc đến khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng Agilent HPLC (hệ cơ bản) để thu được hợp chất tinh khiết nêu trên (160,0mg, 54%). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{25}FN_8O_2$, 452,49; m/z tìm thấy 453,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,95 (dd, J = 9,0, 4,8, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 5,00-4,90 (m, 1H), 3,92-3,78 (m, 4H), 3,76-3,25 (m, 6H), 3,18-3,07 (m, 6H), 3,05-2,86 (m, 3H).

Ví dụ 5: 4-Metoxy-N,N-dimetyl-6-[5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo-[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]pyrimidin-2-amin.



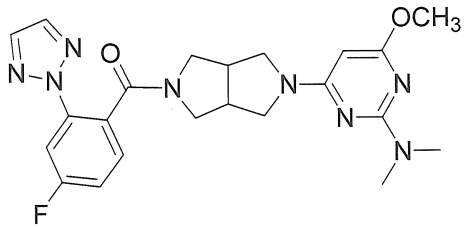
Hỗn hợp chứa [4-(hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-6-metoxy-pyrimidin-2-yl]-dimetyl-amin (60,0mg, 0,23 mmol), axit 2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic (47,4mg, 0,25 mmol), HATU (130,0mg, 0,34 mmol) và DIPEA (0,12 mL, 0,68 mmol) được khuấy trong DMF (4,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (60,0 mL) và được rửa bằng nước (2X 100 mL). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc đến khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng Agilent HPLC (hệ cơ bản) để thu được hợp chất tinh khiết nêu trên (47,0mg, 47,5 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{26}N_8O_2$, 434,5; m/z tìm thấy $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,98 (d, J = 8,1, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 5,00-4,90 (m, 1H), 3,91-3,80 (m, 5H), 3,70 (dd, J = 12,5, 3,9, 2H), 3,60-3,29 (m, 4H), 3,19-3,04 (m, 8H).

Ví dụ 6: 6-[5-{[4-Flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-N,N-dimetyl-2-(triflometyl)pyrimidin-4-amin.



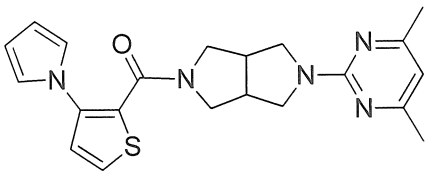
Hỗn hợp chứa [6-(hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-2-triflometyl-pyrimidin-4-yl]-dimetyl-amin (50mg, 0,17 mmol), axit 4-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic (37,8mg, 0,18 mmol), HATU (94,6mg, 0,25 mmol) và DIPEA (0,09 mL, 0,50 mmol) trong DMF (4,0 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (60,0 mL) và được rửa bằng nước (2X 100 mL). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc đến khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng Agilent HPLC (hệ cơ bản) để thu được hợp chất tinh khiết nêu trên (42,0mg, 51,6 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{22}F_4N_8O$, 490,46; m/z tìm thấy $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,90-7,65 (m, 3H), 7,57-7,35 (m, 1H), 7,18-7,02 (m, 1H), 5,23-5,05 (m, 1H), 4,02-3,20 (m, 7H), 3,16-2,84 (m, 9H)..

Ví dụ 7: 4-[5-{[4-Flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-6-metoxy-N,N-dimetylpyrimidin-2-amin.



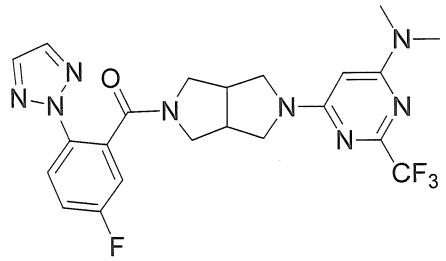
Hỗn hợp chứa [4-(hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-6-metoxy-pyrimidin-2-yl]-dimetyl-amin (60,0mg, 0,23 mmol), axit 4-flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic (52,0mg, 0,25 mmol), HATU (130,0mg, 0,34 mmol) và DIPEA (0,12 mL, 0,68 mmol) được khuấy trong DMF (4,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (60,0 mL) và được rửa bằng nước (2X 100 mL). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc đến khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng Agilent HPLC (hệ cơ bản) để thu được hợp chất tinh khiết nêu trên (52,0mg, 50,5 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{25}FN_8O_2$, 452,49; m/z tìm thấy $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,83-7,66 (m, 3H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 5,00-4,89 (m, 1H), 3,90-3,78 (m, 4H), 3,77-3,19 (m, 6H), 3,17-2,82 (m, 9H)..

Ví dụ 8: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-(1H-pyrol-1-yl)thiophen-2-yl]carbonyl}octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



Hỗn hợp chứa 2-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol (60,0mg, 0,28 mmol), axit 3-pyrol-1-yl-thiophen-2-carboxylic (58,4mg, 0,30 mmol), HATU (156,8mg, 0,41 mmol) và DIPEA (106,6mg, 0,83 mmol) được khuấy trong DMF (5,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (60,0 mL) và được rửa bằng nước (2X 100 mL). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc đến khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng Agilent HPLC (hệ cơ bản) để thu được hợp chất tinh khiết nêu trên (79,0mg, 73%). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{23}N_5OS$, 393,51; m/z tìm thấy $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,42-7,39 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,85 (t, J = 2,1, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,14 (t, J = 2,1, 2H), 3,88-3,73 (m, 2H), 3,66-3,52 (m, 2H), 3,50-3,41 (m, 1H), 3,32-3,20 (m, 1H), 3,00-2,86 (m, 2H), 2,80-2,66 (m, 1H), 2,60-2,47 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 6H).

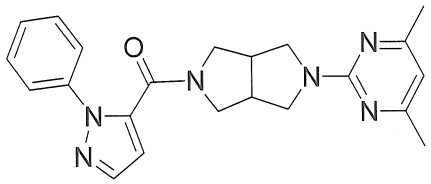
Ví dụ 9: 6-[5-{[5-Flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-N,N-dimetyl-2-(triflometyl)pyrimidin-4-amin.



Hỗn hợp chứa [6-(hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-2-triflometyl-pyrimidin-4-yl]-dimetyl-amin (50mg, 0,17 mmol), axit 5-flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic (37,8mg, 0,18 mmol), HATU (94,6mg, 0,25 mmol) và DIPEA (0,09 mL, 0,50 mmol) trong DMF (4,0 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (60,0 mL) và được rửa bằng nước (2X 100 mL). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc đến khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng Agilent HPLC (hệ cơ bản) để thu được hợp chất tinh khiết nêu trên (42,0mg, 51,6 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{22}F_4N_8O$, 490,46; m/z tìm thấy $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,96 (dd, J = 9,0, 4,8,

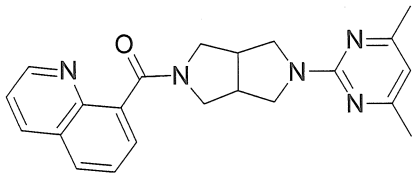
1H), 7,80-7,66 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 5,22-5,11 (m, 1H), 3,90-3,30 (m, 8H), 3,13-3,06 (m, 7H), 3,00 (s, 6H).

Ví dụ 10: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Hỗn hợp chứa 2-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol (60,0mg, 0,28 mmol), axit 2-phenyl-2H-pyrazol-3-carboxylic (56,9mg, 0,30 mmol), HATU (156,8mg, 0,41 mmol) và DIPEA (106,6mg, 0,83 mmol) được khuấy trong DMF (5,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (60,0 mL) và được rửa bằng nước (2X100 mL). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc đến khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng Agilent HPLC (hệ cơ bản) để thu được hợp chất tinh khiết nêu trên (79,0mg, 74 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{24}N_6O$, 388,47; m/z tìm thấy 389,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,67 (d, J = 1,7, 1H), 7,50 (d, J = 7,4, 2H), 7,37 (t, J = 7,8, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,56 (d, J = 1,7, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,86-3,71 (m, 2H), 3,70-3,51 (m, 2H), 3,43-3,22 (m, 3H), 3,05-2,77 (m, 3H), 2,29 (s, 6H).

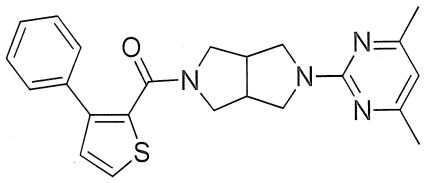
Ví dụ 11: 8-{[5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]carbonyl}-quinolin.



Hỗn hợp chứa 2-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol (60,0mg, 0,28 mmol), axit quinolin-8-carboxylic (52,4mg, 0,30 mmol), HATU (156,8mg, 0,41 mmol) và DIPEA (106,6mg, 0,83 mmol) được khuấy trong DMF (5,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (60,0 mL) và được rửa bằng nước (2X100 mL). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc đến khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng Agilent HPLC (hệ cơ bản) để thu được hợp chất tinh khiết nêu

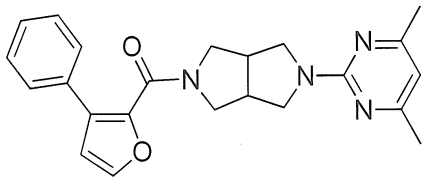
trên (68,0mg, 66,2 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{23}N_5O$, 373,46; m/z tìm thấy 374,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,95 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,9, 1H), 7,89-7,79 (m, 1H), 7,69 (d, J = 6,8, 1H), 7,61-7,49 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,26 (d, J = 19,1, 1H), 4,29-4,03 (m, 1H), 3,96-3,59 (m, 4H), 3,65-3,29 (m, 2H), 3,21-2,84 (m, 3H), 2,37-2,18 (m, 6H).

Ví dụ 12: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(3-phenylthiophen-2-yl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Hỗn hợp chứa 2-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol (60,0mg, 0,28 mmol), axit 3-phenyl-thiophen-2-carboxylic (61,8mg, 0,30 mmol), HATU (156,8mg, 0,41 mmol) và DIPEA (107,0mg, 0,83 mmol) được khuấy trong DMF (5,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (60,0 mL) và được rửa bằng nước (2X100 mL). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc đến khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng Agilent HPLC (hệ cơ bản) để thu được hợp chất tinh khiết nêu trên (30,0mg, 27,0 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{24}N_4OS$, 404,54; m/z tìm thấy 405,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,45-7,41 (m, 2H), 7,39-(d, J = 5,1, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,13 (d, J = 5,0, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,88-3,66 (m, 2H), 3,61-3,49 (m, 2H), 3,30 (dd, J = 11,5, 5,1, 1H), 3,19-3,04 (m, 2H), 2,92-2,78 (m, 1H), 2,75-2,61 (m, 2H), 2,37-2,22 (m, 6H).

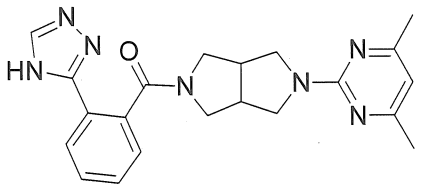
Ví dụ 13: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(3-phenylfuran-2-yl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Hỗn hợp chứa 2-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol (60,0mg, 0,28 mmol), axit 3-phenyl-furan-2-carboxylic (61,8mg, 0,30 mmol), HATU (156,8mg, 0,41 mmol) và DIPEA (107,0mg, 0,83 mmol) được khuấy trong DMF (5,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha

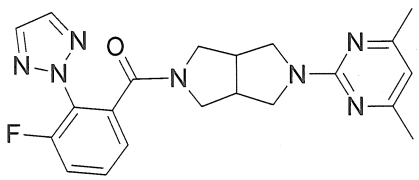
loãng bằng etyl axetat (60,0 mL) và được rửa bằng nước (2X100 mL). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc đến khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng Dionex HPLC để thu được hợp chất tinh khiết nêu trên (30,0mg, 28,0 %). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{24}N_4O_2$, 388,47; m/z tìm thấy 389,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,56-7,50 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 1,8, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,61 (d, J= 1,8, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,75-3,60 (m, 3H), 3,51 (dd, *J* = 11,6, 5,0 1H), 3,42 (dd, *J* = 11,6, 4,1, 1H), 3,33 (dd, *J* = 11,6, 5,4, 1H), 3,02-2,81 (m, 2H), 2,35-2,22 (m, 6H).

Ví dụ 14: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]carbonyl} octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



Hỗn hợp chứa 2-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol (60,0mg, 0,28 mmol), axit 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoic (57,2mg, 0,30 mmol), HATU (156,8mg, 0,41 mmol) và DIPEA (107,0mg, 0,83 mmol) được khuấy trong DMF (5,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (60,0 mL) và được rửa bằng nước (2X100 mL). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc đến khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng Agilent HPLC (hệ cơ bản) để thu được hợp chất tinh khiết nêu trên (60,0mg, 56%). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{23}N_7O$, 389,46; m/z tìm thấy 390,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,12 (d, *J* = 7,5, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,53-7,39 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,95-3,77 (m, 2H), 3,76-3,55 (m, 3H), 3,48-3,33 (m, 2H), 3,19-3,03 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,36-2,19 (m, 6H).

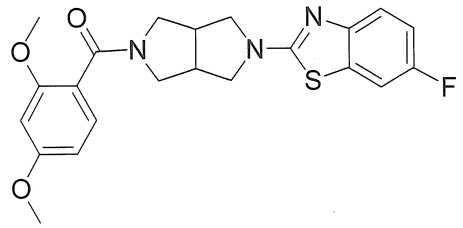
Ví dụ 15: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl} octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Hỗn hợp chứa 2-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol (437,3mg, 2,0 mmol), axit 3-flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic (415mg, 2,0 mmol), HATU (1,14 g, 3,0 mmol) và DIPEA (777mg, 6,0 mmol) được khuấy trong DMF (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (250 mL) và được rửa bằng nước (2 X 500 mL). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc đến khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng Agilent HPLC (hệ cơ bản) để thu được hợp chất tinh khiết nêu trên (458,0mg, 56%). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407,45; m/z tìm thấy 408,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,79 (s, 2H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,82 (dd, J = 11,6, 7,5, 1H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,58-3,41 (m, 4H), 3,13 (dd, J = 10,9, 5,2, 1H), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 6H).

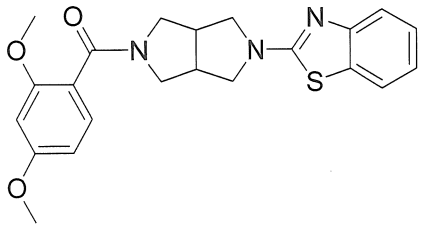
Các ví dụ từ 16-106, 108-214 được điều chế theo cách tương tự như ví dụ 15.

Ví dụ 16: 2-{5-[(2,4-Dimetoxyphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-6-flo-1,3-benzothiazol.



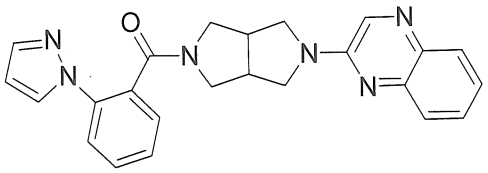
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 38 và 2-clo-6-flo-benzothiazol. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{22}FN_3O_3S$, 427,5; m/z tìm thấy, 428,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 17: 2-{5-[(2,4-Dimetoxyphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-1,3-benzothiazol.



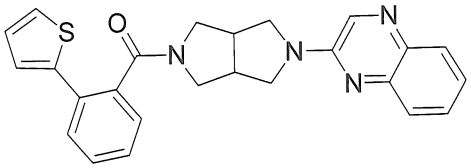
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 38 và 2-clo-benzothiazol. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{23}N_3O_3S$, 409,51; m/z tìm thấy, 410,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 18: 2-[5-{[2-(1H-Pyrazol-1-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]quinoxalin.



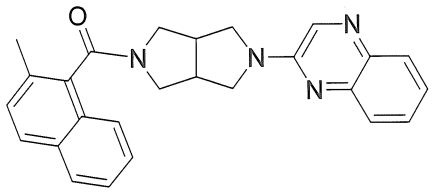
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và axit 2-pyrazol-1-yl-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{22}N_6O$, 410,48; m/z tìm thấy, 411,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 19: 2-{5-[(2-Thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin.



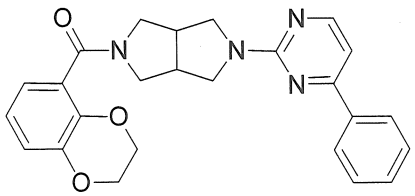
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và axit 2-thiophen-2-yl-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{22}N_4OS$, 426,54; m/z tìm thấy, 427,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 20: 2-{5-[(2-Metylnaphtalen-1-yl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin.



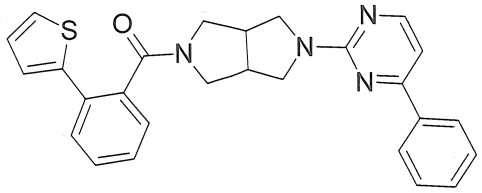
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và axit 2-metyl-naphtalen-1-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{22}N_4OS$, 426,54; m/z tìm thấy, 427,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 21: 2-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-ylcarbonyl)-5-(4-phenylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



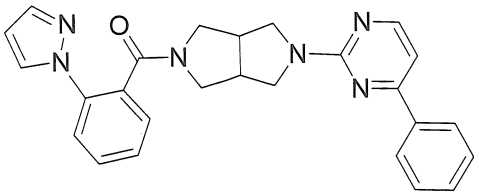
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 26 và axit 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{24}N_4O_3$, 428,50; m/z tìm thấy, 429,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 22: 2-(4-Phenylpyrimidin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



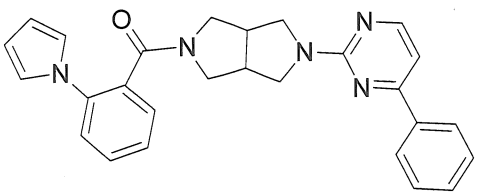
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 26 và axit 2-thiophen-2-yl-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{27}H_{24}N_4OS$, 452,58; m/z tìm thấy, 453,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 23: 2-(4-Phenylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]carbonyl}octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



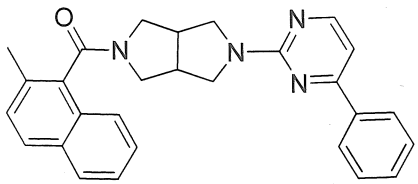
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 26 và axit 2-pyrazol-1-yl-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{26}H_{24}N_6$, 436,52; m/z tìm thấy, 437,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 24: 2-(4-Phenylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1H-pyrol-1-yl)phenyl]carbonyl}octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



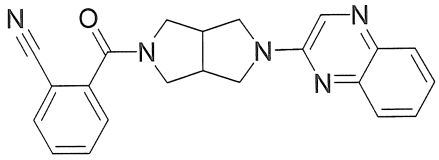
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 26 và axit 2-pyrol-1-yl-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{27}H_{25}N_5O$, 435,53; m/z tìm thấy, 436,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 25: 2-[(2-Metylnaphtalen-1-yl)carbonyl]-5-(4-phenylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



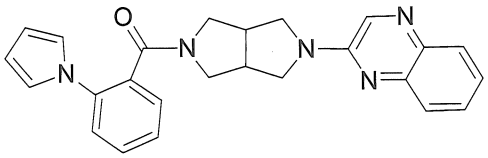
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 26 và axit 2-metyl-naphtalen-1-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{28}H_{26}N_4O$, 434,51; m/z tìm thấy, 435,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 26: 2-(5-Quinoxalin-2-yl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carbonyl)-benzonitril.



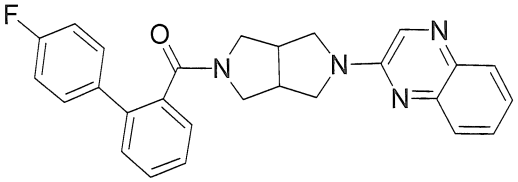
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và axit 2-xyano-benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}N_5O$, 369,43; m/z tìm thấy 370,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 27: 2-[5-{[2-(1H-Pyrol-1-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]quinoxalin.



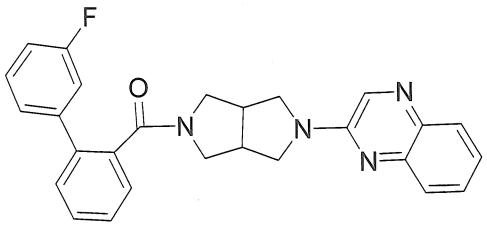
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và axit 2-pyrol-1-yl-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{23}N_5O$, 409,49; m/z tìm thấy, 410,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 28: 2-{5-[(4'-Flobiphenyl-2-yl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin.



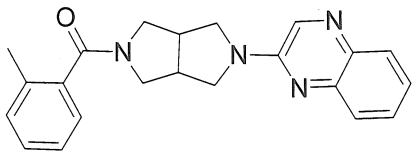
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và axit 4'-flo-biphenyl-2-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{27}H_{23}FN_4O$, 438,51; m/z tìm thấy, 439,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 29: 2-{5-[(3'-Flobiphenyl-2-yl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin.



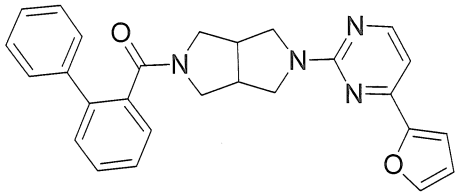
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và axit 3'-flo-biphenyl-2-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{27}H_{23}FN_4O$, 438,51; m/z tìm thấy, 439,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 30: 2-{5-[(2-Metylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin.



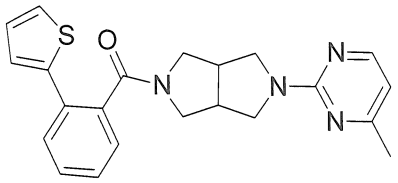
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và axit 2-metylbenzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{22}N_4O$, 358,45; m/z tìm thấy, 359,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 31: 2-(Biphenyl-2-ylcarbonyl)-5-(4-furan-2-ylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



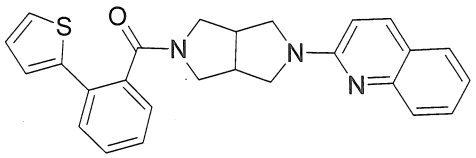
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17 và 2-clo-4-furan-2-yl-pyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{27}H_{24}N_4O_2$, 436,52; m/z tìm thấy, 437,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 32: 2-(4-Metylpyrimidin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



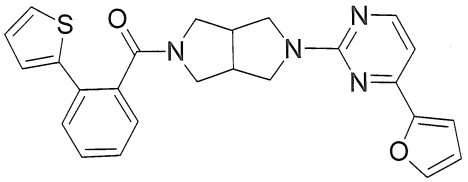
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 37 và 2-clo-4-metyl-pyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{22}N_4OS$, 390,51; m/z tìm thấy, 391,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 33: 2-{5-[(2-Thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinolin.



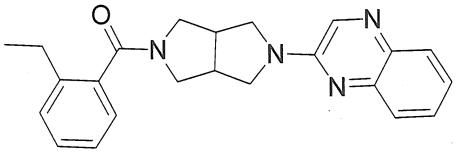
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 37 và 2-clo-quinolin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{26}H_{23}N_3OS$, 425,56; m/z tìm thấy, 426,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 34: 2-(4-Furan-2-ylpyrimidin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



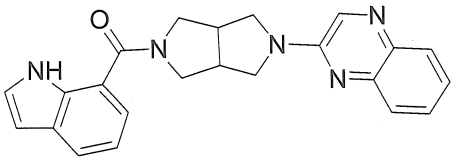
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 37 và 2-clo-4-furan-2-yl-pyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{22}N_4O_2S$, 442,50; m/z tìm thấy, 443,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 35: 2-{5-[(2-Etylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin.



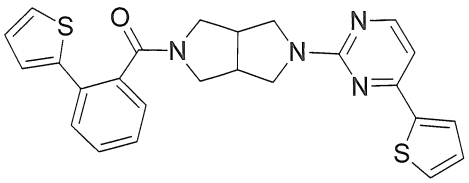
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và axit 2-etylbenzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{24}N_4O$, 372,46; m/z tìm thấy, 373,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 36: 2-[5-(1H-Indol-7-ylcarbonyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]quinoxalin.



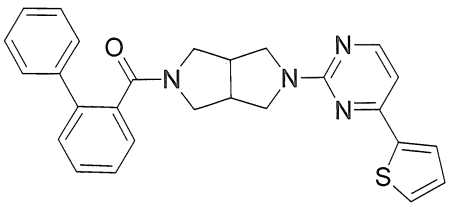
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và axit 1H-indol-7-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{21}N_5O$, 383,45; m/z tìm thấy, 384,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 37: 2-[(2-Thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]-5-(4-thiophen-2-ylpyrimidin-2-yl)octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



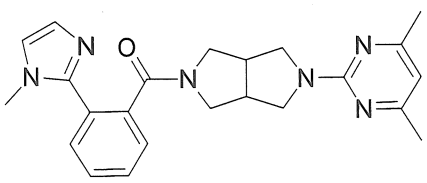
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 37 và 2-clo-4-thiophen-2-yl-pyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{22}N_4OS_2$, 458,60; m/z tìm thấy, 459,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 38: 2-(Biphenyl-2-ylcarbonyl)-5-(4-thiophen-2-ylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



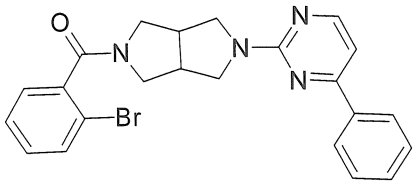
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17 và 2-clo-4-thiophen-2-yl-pyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{27}H_{24}N_4OS$, 452,57; m/z tìm thấy, 453,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 39: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-[2-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-phenyl]-metanon.



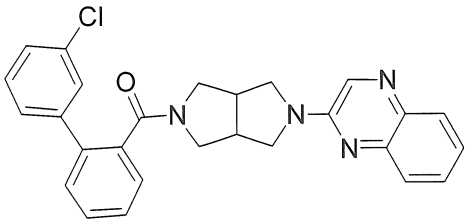
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{26}N_6O$, 402,50; m/z tìm thấy, 403,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 40: 2-[(2-Bromophenyl)carbonyl]-5-(4-phenylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



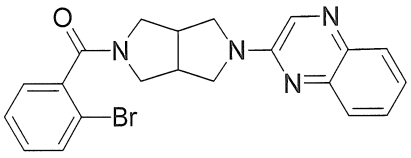
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 26 và axit 2-bromobenzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{21}BrN_4O$, 449,34; m/z tìm thấy, 449,1, 451,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 41: 2-{5-[(3'-Clobiphenyl-2-yl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin.



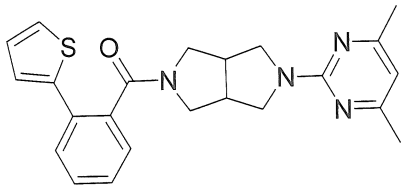
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và axit 3'-clo-biphenyl-2-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{27}H_{23}ClN_4O$, 454,95; m/z tìm thấy, 455,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 42: 2-{5-[(2-Bromophenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin.



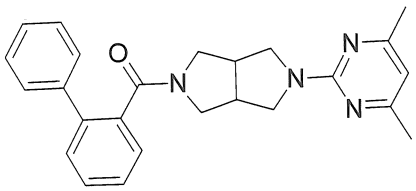
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và axit 2-bromobenzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{19}BrN_4O$, 423,31; m/z tìm thấy, 423,0, 425,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 43: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



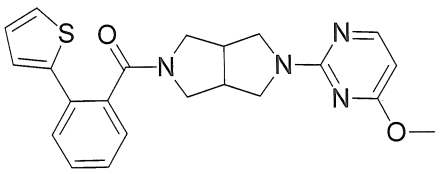
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 37 và 2-clo-4,6-dimetyl-pyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{24}N_4OS$, 404,53; m/z tìm thấy, 405,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 44: 2-(Biphenyl-2-ylcarbonyl)-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



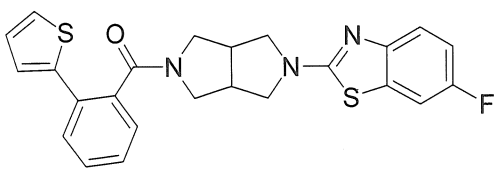
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17 và 2-clo-4,6-dimetyl-pyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{26}N_4O$, 398,5; m/z tìm thấy, 399,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 45: 2-(4-Metoxypyrimidin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



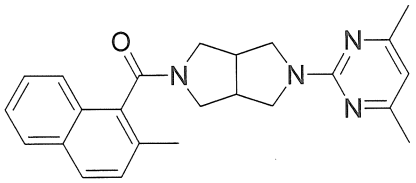
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 37 và 2-clo-4-metoxy-pyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{22}N_4O_2S$, 406,50; m/z tìm thấy, 407,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 46: 6-Flo-2-{5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-1,3-benzothiazol.



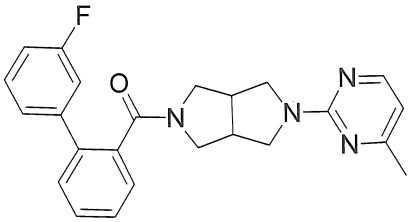
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 37 và 2-clo-6-flo-benzothiazol. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{20}FN_3OS_2$, 449,57; m/z tìm thấy, 450,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 47: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(2-metylnaphtalen-1-yl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



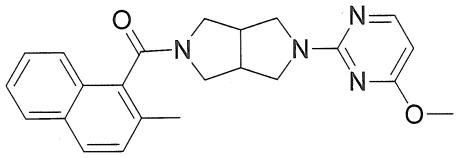
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-metyl-naphtalen-1-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{26}N_4O$, 386,5; m/z tìm thấy, 387,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 48: 2-[(3'-Flobiphenyl-2-yl)carbonyl]-5-(4-metylpyrimidin-2-yl)octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



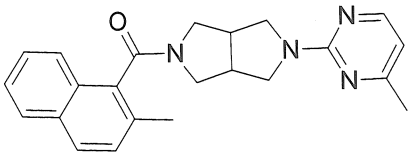
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 27 và axit 3'-flo-biphenyl-2-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{23}FN_4O$, 402,46; m/z tìm thấy, 403,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 49: 2-(4-Metoxypyrimidin-2-yl)-5-[(2-metylnaphtalen-1-yl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



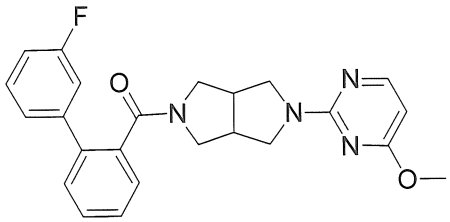
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 32 và axit 2-metyl-naphtalen-1-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{24}N_4O_2$, 388,46; m/z tìm thấy, 389,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 50: 2-[(2-Metylnaphtalen-1-yl)carbonyl]-5-(4-metylpyrimidin-2-yl)octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



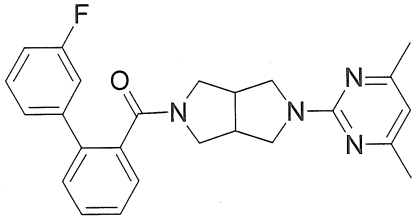
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng và axit 2-metyl-naphtalen-1-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{24}N_4O$, 372,46; m/z tìm thấy, 373,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 51: 2-[(3'-Flobiphenyl-2-yl)carbonyl]-5-(4-metoxypyrimidin-2-yl)octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



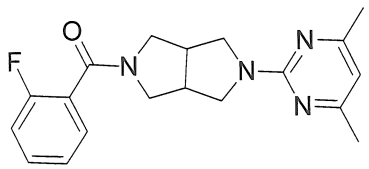
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 32 và axit 3'-flo-biphenyl-2-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{23}FN_4O_2$, 418,46; m/z tìm thấy, 419,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 52: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(3'-flobiphenyl-2-yl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



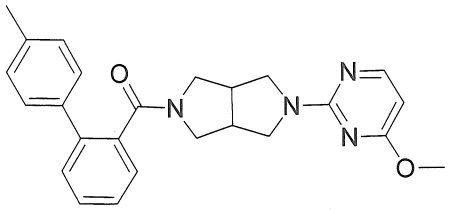
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 3'-flo-biphenyl-2-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{25}FN_4O$, 416,49; m/z tìm thấy, 417,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 53: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-flo-phenyl)-metanon.



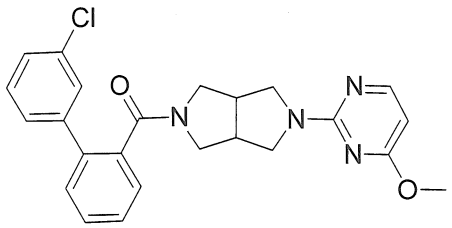
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-flobenzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{21}FN_4O$, 340,4; m/z tìm thấy, 341,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 54: 2-(4-Metoxypyrimidin-2-yl)-5-[(4'-metylbiphenyl-2-yl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



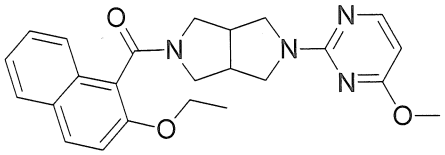
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 32 và axit 4'-metyl-biphenyl-2-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{26}N_4O_2$, 414,50; m/z tìm thấy, 415,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,06 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,34 (m, 6H), 7,17 (s, 2H), 6,01 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82-3,66 (m, 2H), 3,65-3,35 (m, 2H), 3,25-2,55 (m, 6H), 2,33 (s, 3H).

Ví dụ 55: 2-[(3'-Clobiphenyl-2-yl)carbonyl]-5-(4-metoxypyrimidin-2-yl)octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



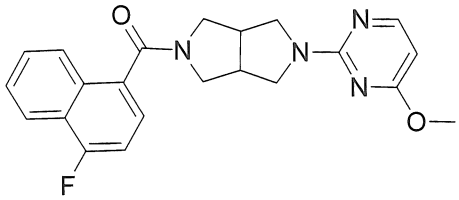
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 32 và axit 3'-clo-biphenyl-2-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{23}ClN_4O_2$, 434,92; m/z tìm thấy, 435,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 – 7,33 (m, 6H), 7,32 – 7,14 (m, 2H), 6,03 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,81 – 3,64 (m, 2H), 3,61-3,45 (m 2H), 3,14 (br s, 3H), 2,91-2,55 (m, 3H).

Ví dụ 56: 2-[(2-Etoxynaphtalen-1-yl)carbonyl]-5-(4-metoxypyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



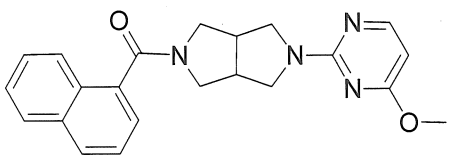
Điều chế hợp chất nêu trên theo quy trình như ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 32 và axit 2-etoxy-naphtalen-1-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{26}N_4O_3$, 418,49; m/z tìm thấy, 419,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): quan sát thấy rotame, 8,07 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,89 – 7,76 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 0,6H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 0,4H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 0,6H), 7,46 – 7,32 (m, 1,5H), 7,31 – 7,22 (m, 1H), 6,05-6,00 (m, 1H), 4,32 – 3,81 (m, 7,7H), 3,80-3,52 (m, 3,0H), 3,43 – 3,31 (m, 1H), 3,27 (dd, J = 11,1, 5,9 Hz, 0,6H), 3,19-3,07 (m, 1H), 3,05-2,92 (m 1,5H), 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 1,3H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 1,8H)..

Ví dụ 57: 2-[(4-Flonaphtalen-1-yl)carbonyl]-5-(4-metoxypyrimidin-2-yl)octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 32 và axit 4-flo-naphtalen-1-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{21}FN_4O_2$, 392,43; m/z tìm thấy, 393,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,22 – 8,13 (m, 1H), 8,08 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66 – 7,53 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 7,8, 5,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 10,1, 7,9 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 12,8, 7,8 Hz, 1H), 4,00 – 3,80 (m, 5H), 3,80-3,63 (m, 2H), 3,57-3,39 m, 2H), 3,22 – 3,08 (m, 2H), 3,04-2,92 (m, 1H).

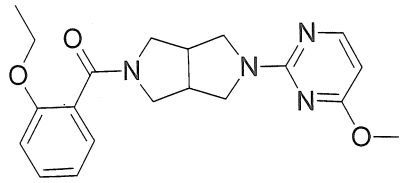
Ví dụ 58: 2-(4-Metoxypyrimidin-2-yl)-5-(naphtalen-1-ylcarbonyl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 32 và axit naphtalen-1-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{22}N_4O_2$, 374,44; m/z tìm thấy, 375,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$):

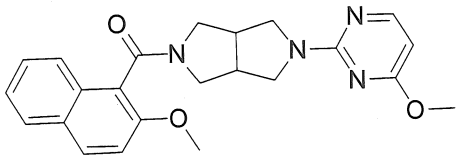
8,08 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,95 – 7,81 (m, 3H), 7,59-7,46 (m, 4H), 6,04 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 12,8, 7,9 Hz, 1H), 4,00 – 3,80 (m, 5H), 3,80-3,65 (m, 2H), 3,55-3,40 (m, 2H), 3,22 – 3,09 (m, 2H), 3,05-2,91 (m, 1H)..

Ví dụ 59: 2-[(2-Etoxyphenyl)carbonyl]-5-(4-metoxypyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



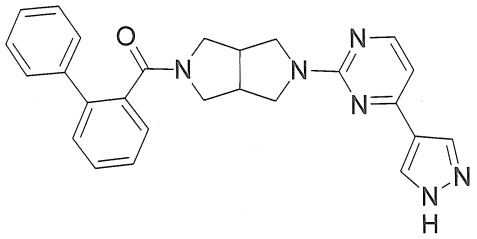
Điều chế hợp chất nêu trên theo quy trình như ở ví dụ 15 bằng cách sử dụng 2-(4-metoxy-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol và axit 2-etoxybenzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{24}N_4O_3$, 368,44; m/z tìm thấy, 369,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,07 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 6,99 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,07 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,01 – 3,85 (m, 5H), 3,84-3,70 (m, 2H), 3,65 – 3,45 (m, 3H), 3,34-3,22 (m, 1H), 3,16 – 2,92 (m, 2H), 1,35 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Ví dụ 60: 2-[(2-Metoxynaphtalen-1-yl)carbonyl]-5-(4-metoxypyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



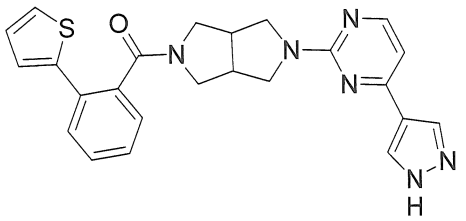
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 32 và axit 2-metoxy-naphtalen-1-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{24}N_4O_3$, 404,46; m/z tìm thấy, 405,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (quan sát thấy rotame) 8,12 – 8,00 (m, 1H), 7,88 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 0,6H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 0,4H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 0,6H), 7,45 – 7,23 (m, 3,4H), 6,06 – 5,97 (m, 1H), 4,16-4,02 (m, 1H), 3,99- 3,79 (m, 7H), 3,80-3,62 (m, 2H), 3,61 – 3,47 (m, 1H), 3,41 – 3,28 (m, 1H), 3,25 – 3,06 (m, 2H), 2,98 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

Ví dụ 61: 2-(Biphenyl-2-ylcarbonyl)-5-[4-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



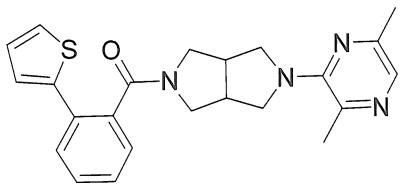
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17 và 2-clo-4-(1H-pyrazol-3-yl)-pyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{26}H_{24}N_6O$, 436,57; m/z tìm thấy, 437,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 62: 2-[4-(1H-Pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



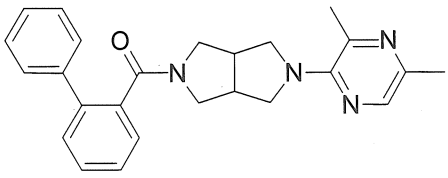
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 37 và 2-clo-4-(1H-pyrazol-3-yl)-pyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{22}N_6OS$, 442,54; m/z tìm thấy, 443,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 63: 2-(3,6-Dimetylpyrazin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



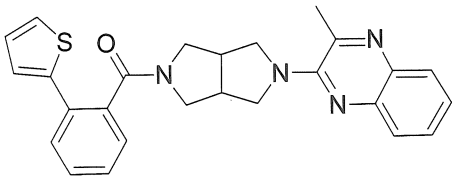
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 37 và 3-clo-2,5-dimetyl-pyrazin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{24}N_4OS$, 404,54; m/z tìm thấy, 405,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 64: 2-(Biphenyl-2-ylcarbonyl)-5-(3,5-dimetylpyrazin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



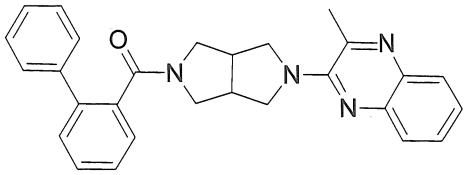
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17 và 2-clo-3,5-dimetyl-pyrazin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{26}N_4O$, 398,50; m/z tìm thấy, 399,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 65: 2-Metyl-3-{5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin.



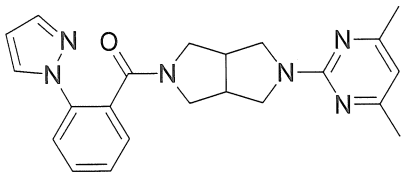
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 37 và 2-clo-3-metyl-quinoxalin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{26}H_{24}N_4OS$, 440,56; m/z tìm thấy, 441,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): quan sát thấy rotame 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,40 – 7,25 (m, 4H), 7,20 – 7,14 (m, 2H), 6,93 (br s, 1H), 3,86 – 3,74 (m, 2H), 3,70-3,60 (br m, 1,3H), 3,58 – 3,40 (br m, 1,6H), 3,26 – 3,10 (m, 1,7H), 2,95-2,82 (br m, 1,7H), 2,76 (br m, 1,5H), 2,62 (s, 3H).

Ví dụ 66: 2-[5-(Biphenyl-2-ylcarbonyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-3-metylquinoxalin.



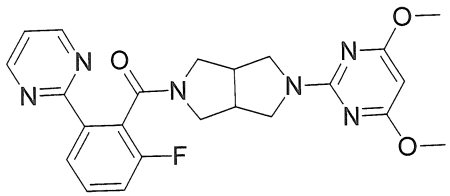
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17 và 2-clo-3-metyl-quinoxalin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{28}H_{26}N_4O$, 434,53; m/z tìm thấy, 435,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,85-7,72 (m, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,53 – 7,30 (m, 9H), 7,21 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 3,80-3,54 (br m, 3,5H), 3,44 – 3,28 (br m, 1,5H), 3,15-2,90 rộng (m, 2,5H), 2,85-2,70 (br m, 1,5H), 2,65-2,50(m, 4H).

Ví dụ 67: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]carbonyl}octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



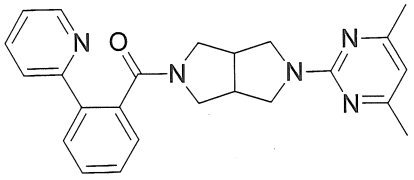
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-pyrazol-1-yl-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{24}N_6O$, 388,47; m/z tìm thấy, 389,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): quan sát thấy rotame, 7,73 (rộng d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,52 (rộng d, J = 7,9 Hz, 1,6H), 7,48 – 7,39 (m, 1,3H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 6,31 (br s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,75 – 3,64 (m, 2H), 3,46 (dd, J = 12,7, 4,4 Hz, 1,4H), 3,38 rộng (s, 7H), 3,27 (dd, J = 11,7, 4,2 Hz, 1,3H), 3,10 (br s, 1H), 2,90-2,65 (m, 3,3H), 2,23 (s, 6H).

Ví dụ 68: 2-(4,6-Dimetoxypyrimidin-2-yl)-5-[(2-flo-6-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl] octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



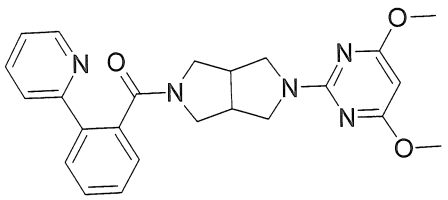
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 14 và hợp chất trung gian 39. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{23}FN_6O_3$, 450,47; m/z tìm thấy, 451,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): quan sát thấy rotame, 8,75-8,65 (m, 2H), 8,12-8,01 (m, 1H), 7,45-7,38(m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,05 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,96 – 3,41 (m, 12,4H), 3,32-2,27 (m, 0,7H), 3,22-3,15 (m, 0,5H), 3,06 – 2,86 (m, 2,4H).

Ví dụ 69: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(2-pyridin-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



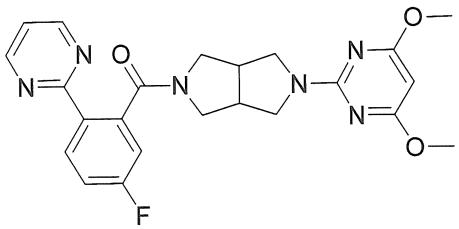
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-pyridin-2-yl-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{25}N_5O$, 399,49; m/z tìm thấy, 400,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 70: 2-(4,6-Dimetoxypyrimidin-2-yl)-5-[(2-pyridin-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



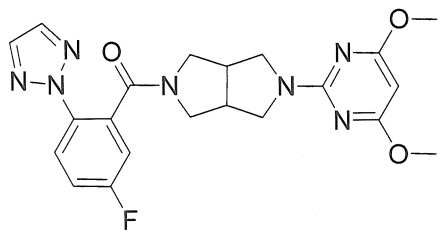
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 39 và axit 2-pyridin-2-yl-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{25}N_5O_3$, 431,49; m/z tìm thấy, 432,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,49 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,69 – 7,49 (m, 3H), 7,48 – 7,29 (m, 3H), 7,15-7,04 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,92 – 3,61 (m, 8H), 3,60 – 3,40 (m, 2H), 3,35-3,15 (m, 3H), 2,98 – 2,65 (m, 3H).

Ví dụ 71: 2-(4,6-Dimetoxypyrimidin-2-yl)-5-[(5-flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl] octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



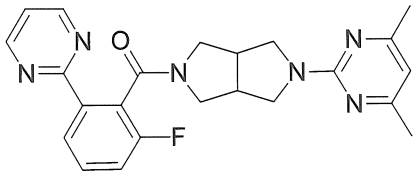
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 39 và hợp chất trung gian 13. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{23}FN_6O_3$, 450,18; m/z tìm thấy, 451,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,68 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,25 (dd, J = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,28-7,15 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,84 – 3,65 (m, 7H), 3,63 – 3,33 (m, 5H), 3,13 – 2,86 (m, 4H).

Ví dụ 72: 2-(4,6-Dimetoxypyrimidin-2-yl)-5-{[5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



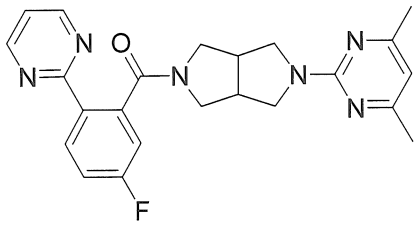
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 39 và hợp chất trung gian 1. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{22}FN_7O_3$, 439,18; m/z tìm thấy, 440,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,89 (dd, J = 8,9, 4,7 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,25 – 7,01 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 3,77 (m, 8H), 3,67 – 3,54 (m, 2H), 3,52 – 3,26 (m, 3H), 3,01 – 2,78 (m, 3H)..

Ví dụ 73: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(2-flo-6-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



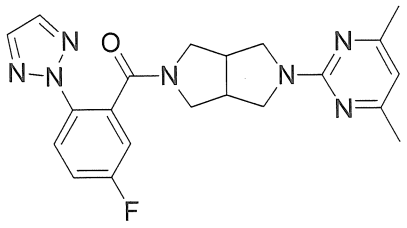
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và hợp chất trung gian 14. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{23}FN_6O$, 418,47; m/z tìm thấy, 419,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,75-8,65 (m, 2H), 8,10-7,96 (m, 1,2H), 7,40 (dd, J = 13,8, 8,0 Hz, 1,2H), 7,24 – 7,08 (m, 2,7H), 7,08-7,00 (m , 0,8H), 6,22 (s, 1H), 4,00 – 3,39 (m, 7H), 3,34 – 3,14 (m, 1H), 3,01 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,23 (s, 6H).

Ví dụ 74: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(5-flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



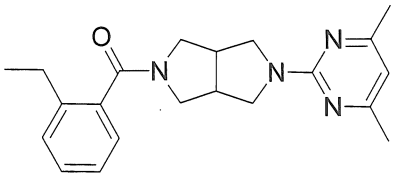
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và hợp chất trung gian 13. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{23}FN_6O$, 418,47; m/z tìm thấy, 419,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,36 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 7,44 – 7,14 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,98 – 3,75 (m, 2H), 3,76 – 3,48 (m, 5H), 3,24 – 2,97 (m, 3H), 2,32 (s, 6H).

Ví dụ 75: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



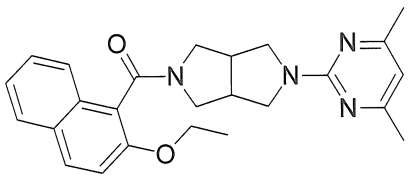
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và hợp chất trung gian 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407,45, m/z tìm thấy 408,2 $[M+1]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$) 7,97 – 7,92 (m, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,23 – 7,06 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,90 – 3,80 (m, Hz, 2H), 3,72 – 3,55 (m, 5,9 Hz, 4H), 3,53 – 3,46 (m, Hz, 1H), 3,39 (br s, 1H), 3,08 – 2,87 (m, 4H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 76: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(2-etylphenyl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



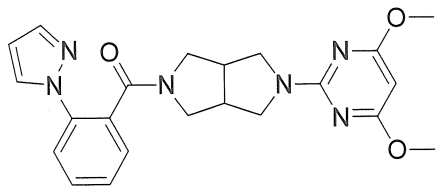
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-etylbenzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{26}N_4O$, 350,47; m/z tìm thấy, 351,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,34 – 7,14 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,77 (dd, J = 11,6, 7,3 Hz, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,51 – 3,41 (m, 2H), 3,16 – 3,02 (m, 2H), 3,01 – 2,90 (m, 1H), 2,69 – 2,57 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 77: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(2-etoxynaphtalen-1-yl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



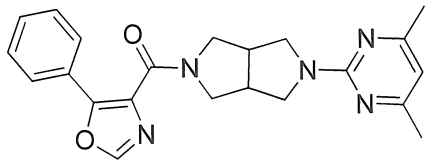
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-etoxy-naphtalen-1-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{28}N_4O_2$, 416,53; m/z tìm thấy, 417,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 78: 2-(4,6-Dimetoxypyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]carbonyl}octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



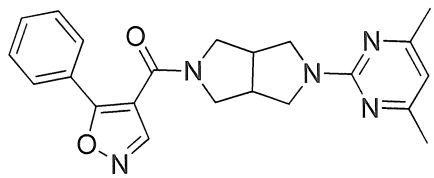
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 39 và axit 2-pyrazol-1-yl-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{24}N_6O_3$, 420,46; m/z tìm thấy, 421,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59 – 7,29 (m, 5H), 6,31 (br s, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,90 – 3,64 (m, 7,8H), 3,61 – 3,41 (m, 2,2H), 3,40-3,05 (m, 3H), 2,95-2,65 (m, 3H).

Ví dụ 79: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(5-phenyl-1,3-oxazol-4-yl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 5-phenyl-oxazol-4-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{23}N_5O_2$, 389,46; m/z tìm thấy, 390,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,91 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,46 – 7,33 (m, 3H), 6,28 (s, 1H), 4,03 – 3,83 (m, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,64 – 3,47 (m, 3H), 3,08 – 2,98 (m, 2H), 2,29 (m, 6H).

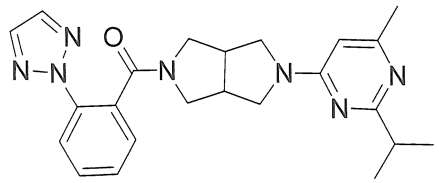
Ví dụ 80: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(5-phenylisoxazol-4-yl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 5-phenyl-isoxazol-4-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{23}N_5O_2$, 389,46; m/z tìm thấy, 390,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,37 (s, 1H), 7,84 – 7,75 (m, 2H), 7,49 – 7,36 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 4,00 –

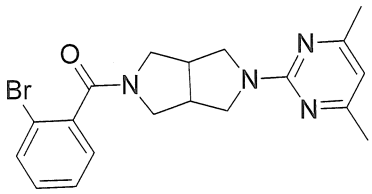
3,80 (m, 2H), 3,73 – 3,62 (m, 2H), 3,59-3,42 (m, 2H), 3,36 (dd, J = 11,7, 4,5 Hz, 1H), 3,16 – 2,85 (m, 3H), 2,37 – 2,22 (s, 6H).

Ví dụ 81: [5-(2-Isopropyl-6-metyl-pyrimidin-4-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon.



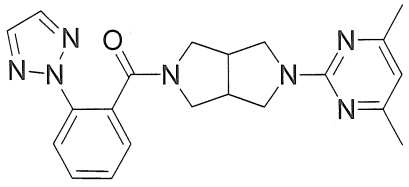
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và 4-clo-2-isopropyl-6-metyl-pyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{27}N_7O$, 417,51, m/z tìm thấy 418,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,59 – 7,38 (m, 3H), 5,92 (s, 1H), 3,97 – 2,85 (m, 10H), 2,35 (s, 3H), 1,33 – 1,21 (m, 6H).

Ví dụ 82: 2-[(2-Bromophenyl)carbonyl]-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-bromobenzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{21}BrN_4O$, 401,31; m/z tìm thấy, 401,1, 403,1 $[M+H]^+$.

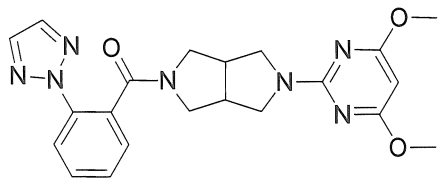
Ví dụ 83: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl} octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và hợp chất trung gian 2. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{23}N_7O$, 389,46; m/z tìm thấy, 374,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (br s, 2H), 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,42 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 6,29 (s,

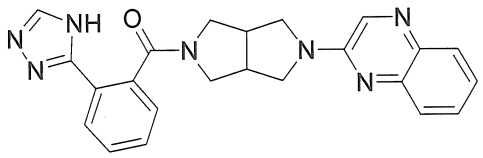
1H), 3,93 – 3,81 (m, 2H), 3,64 (m, 3H), 3,48 (dd, J = 11,6, 4,2 Hz, 1H), 3,36 (br s, 1H), 3,08 – 2,86 (m, 3H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 84: 2-(4,6-Dimetoxypyrimidin-2-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl} octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



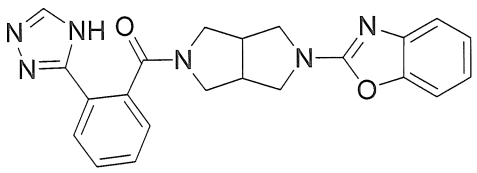
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và 2-clo-4,6-dimetoxypyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{23}N_7O_3$, 421,46; m/z tìm thấy, 422,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,05 – 7,95 (m, 2H), 7,75 (br s, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 3,93 – 3,79 (m, 5H), 3,76 – 3,62 (m, 2H), 3,56 (dd, J = 11,8, 5,4 Hz, 1H), 3,49 – 3,33 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,89 (s, 3H).

Ví dụ 85: 2-[5-{[2-(4H-1,2,4-Triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]quinoxalin.



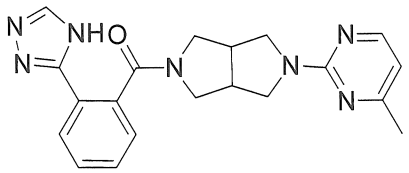
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và axit 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{21}N_7O$, 411,47; m/z tìm thấy, 412,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,28 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,89 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,55 – 7,43 (m, 2H), 7,42 – 7,33 (m, 2H), 3,89-4,00 (m, 2H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,55-3,42 (m, 2H), 3,20-2,98 (m, 3H).

Ví dụ 86: 2-[5-{[2-(4H-1,2,4-Triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-1,3-benzoxazol.



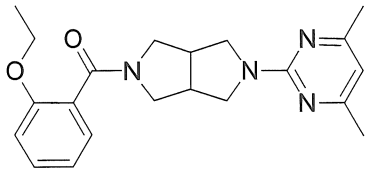
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 28 và axit 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{20}N_6O_2$, 400,43; m/z tìm thấy, 401,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,15-8,02 (m 2H), 7,56 – 7,40 (m, 2H), 7,347-7,30(m, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 7,17 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,05 – 6,98 (m, 1H), 3,98 – 3,42 (m, 7H), 3,26 – 2,93 (m, 3H).

Ví dụ 87: 2-(4-Metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



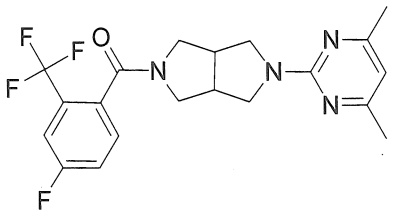
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 27 và axit 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{21}N_7O$, 375,55; m/z tìm thấy, 376,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,18 – 8,04 (m, 3H), 7,55,7,42 (m, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 1H), 6,39 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,96 – 3,79 (m, 2H), 3,77 – 3,63 (m, 2H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,46 – 3,37 (m, 2H), 3,15-3,06 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,33 (s, 3H).

Ví dụ 88: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(2-etoxyphenyl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



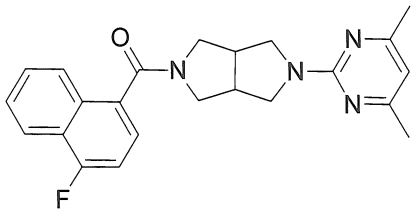
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-etoxybenzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{26}N_4O_2$, 366,46; m/z tìm thấy, 367,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,37 – 7,21 (m, 2H), 7,03 – 6,91 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 20,0 Hz, 1H), 4,04 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,76 (dd, J = 11,5, 7,3 Hz, 1H), 3,69-3,59 (m, 2H), 3,57 – 3,45 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,12 – 2,89 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 89: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]carbonyl} octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



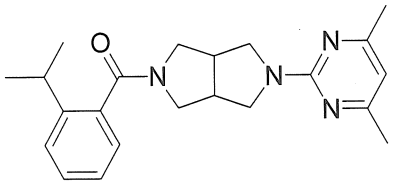
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-triflometyl-4-flobenzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{20}F_4N_4O$, 408,4; m/z tìm thấy, 409,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,46 – 7,27 (m, 3H), 6,37 – 6,25 (m, 1H), 4,01-3,87 (m, 2H), 3,82-3,76 (m 1H), 3,67-3,57 (m, 2H), 3,53 – 3,38 (m, 2H), 3,14 – 3,04 (m, 2H), 3,04-2,96 m, 1H), 2,31 (s 6H).

Ví dụ 90: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(4-flonaphtalen-1-yl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 4-flo-naphtalen-1-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{23}FN_4O$, 390,45; m/z tìm thấy, 391,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,16-8,10(m 1H), 7,92 – 7,82 (m, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,403-7,36(m, 1H), 7,14 (dd, J = 10,2, 7,8 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,14-4,06 (m, 1H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,84 – 3,63 (m, 3H), 3,50 – 3,37 (m, 2H), 3,17-3,08 (m, 2H), 2,98 – 2,90 (m, 1H), 2,30 (s, 6H).

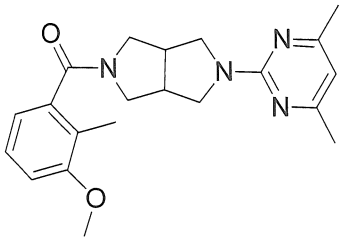
Ví dụ 91: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1-metyletyl)phenyl]carbonyl}octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-isopropyl-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{28}N_4O$, 364,48; m/z tìm thấy, 365,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR ($CDCl_3$):

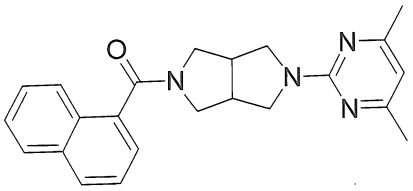
7,37 – 7,30 (m, 2H), 7,23 – 7,10 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,00-3,86 (m, 2H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,71-3,58 (m, 2H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,19 – 2,89 (m, 4H), 2,30 (s, 6H), 1,29 – 1,17 (m, 6H).

Ví dụ 92: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(3-metoxy-2-metylphenyl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol.



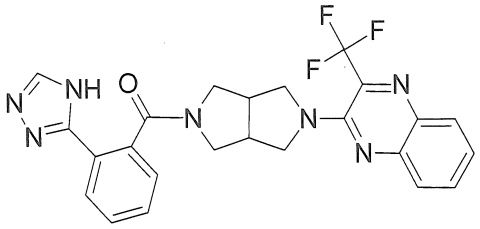
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 3-metoxy-2-metyl-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{26}N_4O_2$, 366,47; m/z tìm thấy, 367,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,19 (dd, J = 14,3, 6,5 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 14,3, 7,8 Hz, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,01 – 3,85 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (dd, J = 11,6, 7,3 Hz, 1H), 3,69-3,58 (m, 2H), 3,50 – 3,39 (m, 2H), 3,15 – 3,00 (m, 2H), 3,00 – 2,90 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,14 (s, 3H).

Ví dụ 93: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-(naphtalen-1-ylcarbonyl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



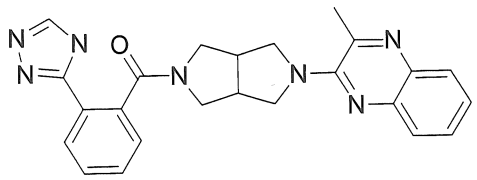
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit naphtalen-1-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{24}N_4O$, 372,46; m/z tìm thấy, 373,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,91 – 7,79 (m, 3H), 7,54 – 7,40 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 4,11 (dd, J = 12,8, 7,9 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 12,8, 4,9 Hz, 1H), 3,75 – 3,64 (m, 2H), 3,49 – 3,36 (m, 2H), 3,17 – 3,06 (m, 2H), 2,97 – 2,87 (m, 1H), 2,31 (s, 6H).

Ví dụ 94: 2-[5-{[2-(4H-1,2,4-Triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-3-(triflometyl)quinoxalin.



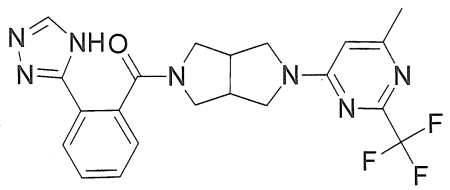
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 30 và axit 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{20}F_4N_7O$, 479,47; m/z tìm thấy, 480,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,12 – 7,93 (m, 3H), 7,77 (dd, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 3H), 7,38-7,34 (m, 1H), 4,01 – 3,79 (m, 3H), 3,78 – 3,66 (m, 2H), 3,49 (dd, J = 23,0, 15,0 Hz, 2H), 3,16 – 2,88 (m, 3H).

Ví dụ 95: 2-Metyl-3-[5-{[2-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]quinoxalin.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 29 và axit 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{23}N_7O$, 425,49; m/z tìm thấy, 426,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,13 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,59 – 7,35 (m, 5H), 4,00 – 3,65 (m, 5H), 3,47 (s, 2H), 3,22 – 2,89 (m, 3H), 2,70 (s, 3H).

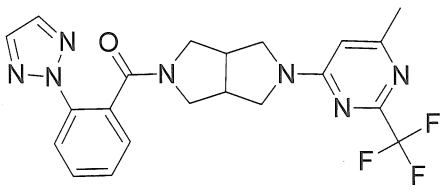
Ví dụ 96: 2-[6-Metyl-2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]-5-{[2-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 31 và axit 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{20}F_3N_7O$, 443,43; m/z tìm thấy, 444,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR

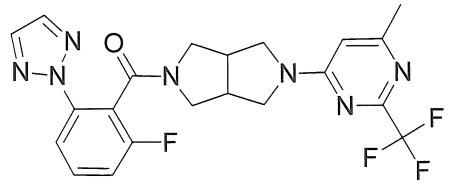
($CDCl_3$): 8,11 – 7,99 (m,2H), 7,55 – 7,42 (m, 2H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 6,17 (br s, 1H), 3,92-3,39 (m, 7H), 3,15-2,90 (m 3H), 2,42 (s, 3H).

Ví dụ 97: 2-[6-Metyl-2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



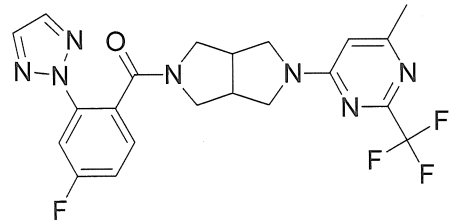
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 31 và hợp chất trung gian 2. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{20}F_3N_7O$, 443,43; m/z tìm thấy, 444,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,58 – 7,49 (m, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 6,22 (br s, 1H), 4,05 – 3,33 (m, 7H), 3,24 – 2,91 (m, 3H), 2,45 (s, 3H).

Ví dụ 98: 2-{[2-Flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-[6-metyl-2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 31 và hợp chất trung gian 12. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{19}F_4N_7O$, 461,42; m/z tìm thấy, 462,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,91 – 7,78 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,54 – 7,43 (m, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 1H), 6,30-6,20 (br m, 1H), 4,07 – 3,52 (m, 6H), 3,42 – 3,02 (m, 4H), 2,47 (d, J = 19,9 Hz, 3H).

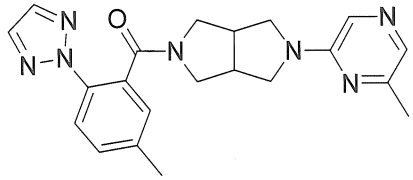
Ví dụ 99: 2-{[4-Flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-[6-metyl-2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 31 và hợp chất trung gian 4. Khối lượng MS (ESI) được

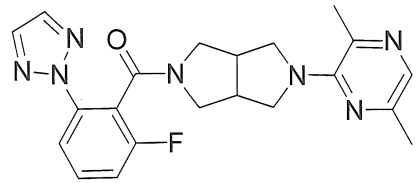
tính cho $C_{21}H_{19}F_4N_7O$, 461,42; m/z tìm thấy, 462,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,76 (br s, 3H), 7,47 – 7,36 (m, 1H), 7,19 – 7,09 (m, 1H), 6,22 (br s, 1H), 4,05 – 3,32 (m, 7H), 2,98 (dd, J = 40,7, 34,8 Hz,3H), 2,44 (s, 3H).

Ví dụ 100: 2-(6-Metylpyrazin-2-yl)-5-{[5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2 yl)phenyl]carbonyl} octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



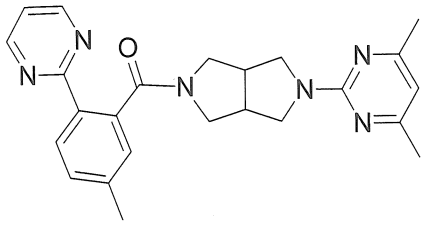
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 8 và 2-clo-6-metyl-pyrazin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{23}N_7O$, 389,46; m/z tìm thấy 390,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,87 – 7,81 (m, 1H), 7,75 – 7,53 (m, 4H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 3,94 – 3,83 (m, 1H), 3,80 – 3,66 (m, 2H), 3,64 – 3,54 (m, 1H), 3,50 – 3,30 (m, 3H), 3,12 – 2,90 (m, 3H), 2,41 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

Ví dụ 101: 2-(3,6-Dimetylpyrazin-2-yl)-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl} octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



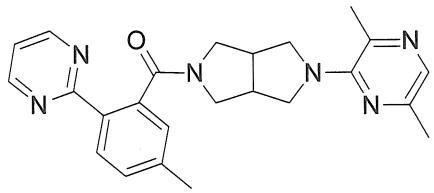
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 34 và hợp chất trung gian 12. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407,45; m/z tìm thấy 408,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,90 – 7,80 (m, 2H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,54 – 7,44 (m, 1H), 7,20 – 7,12 (m, 1H), 3,97 – 3,90 (m, 1H), 3,86 – 3,40 (m, 6H), 3,32 – 3,22 (m, 1H), 3,13 – 2,91 (m, 2H), 2,55 – 2,49 (m, 3H), 2,39 – 2,33 (m, 3H).

Ví dụ 102: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(5-metyl-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl] octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



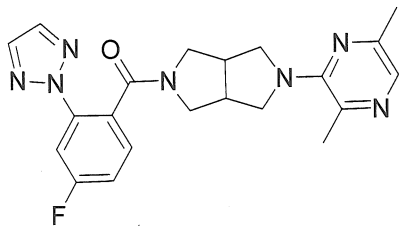
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 5-metyl-2-pyrimidin-2-yl-benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{26}N_6O$, 414,51; m/z tìm thấy 415,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,74 (d, J = 4,9, 2H), 8,20 (d, J = 8,1, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,17 – 7,15 (m, 1H), 7,10 – 7,03 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,95 – 3,79 (m, 2H), 3,76 – 3,61 (m, 3H), 3,59 – 3,40 (m, 2H), 3,18 – 3,10 (m, 1H), 3,09 – 2,87 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 103: 2-(3,6-Dimetylpyrazin-2-yl)-5-[(5-metyl-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl] octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



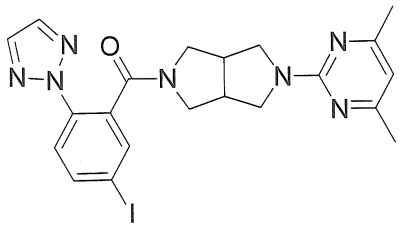
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 34 và axit 5-metyl-2-pyrimidin-2-yl-benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{26}N_6O$, 414,51; m/z tìm thấy 415,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,77 (d, J = 4,9, 2H), 8,22 (d, J = 8,1, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 7,21 – 7,16 (m, 1H), 7,11 (t, J = 4,8, 1H), 3,96 – 3,89 (m, 1H), 3,86 – 3,79 (m, 1H), 3,74 – 3,61 (m, 2H), 3,57 – 3,51 (m, 1H), 3,49 – 3,38 (m, 2H), 3,18 – 3,12 (m, 1H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,96 – 2,86 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Ví dụ 104: 2-(3,6-Dimetylpyrazin-2-yl)-5-{[4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl} octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



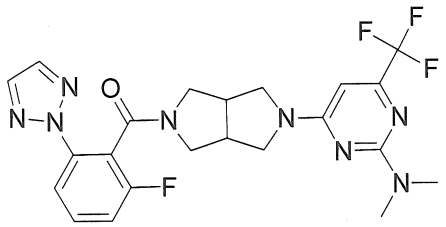
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 34 và hợp chất trung gian 4. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407,45; m/z tìm thấy 408,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,83 – 7,72 (m, 4H), 7,42 (dd, J = 8,5, 5,8, 1H), 7,14 (ddd, J = 8,5, 7,8, 2,5, 1H), 3,94 – 3,86 (m, 1H), 3,82 – 3,74 (m, 1H), 3,73 – 3,60 (m, 2H), 3,56 – 3,47 (m, 1H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 3,10 – 2,82 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Ví dụ 105: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[5-iot-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl] carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



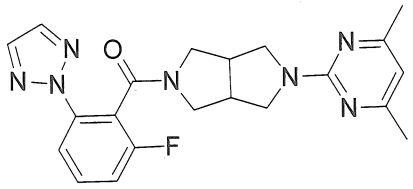
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và hợp chất trung gian 12. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}IN_7O$, 515,36; m/z tìm thấy 516,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,87 – 7,80 (m, 1H), 7,79 – 7,67 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 3,94 – 3,82 (m, 2H), 3,74 – 3,56 (m, 3H), 3,53 – 3,30 (m, 2H), 3,13 – 2,85 (m, 3H), 2,29 (s, 6H).

Ví dụ 106: 4-[5-{[2-Flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-N,N-dimetyl-6-(triflometyl)pyrimidin-2-amin.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 36 và hợp chất trung gian 12. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{22}F_4N8O$, 490,47; m/z tìm thấy 491,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,89 – 7,64 (m, 3H), 7,56 – 7,44 (m, 1H), 7,19 – 7,10 (m, 1H), 6,01 – 5,74 (m, 1H), 4,10 – 2,86 (m, 16H).

Ví dụ 107: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon.



Phương pháp A:

[5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon.

Bổ sung axit 2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic (Hợp chất trung gian 12, 120,98g, 75 wt%, 90,74g thực tế, 438 mmol) và toluen (1L) vào bình cầu đáy tròn 3 cổ 3l được lắp dòng khí nitơ, đầu dò nhiệt độ, vỏ gia nhiệt, thiết bị làm ngưng tụ, máy khuấy cơ học, và thiết bị rửa dung dịch nước NaOH 1N. Hỗn hợp được làm ấm đến 50°C trong 1 giờ bằng cách khuấy. Sau đó, hỗn hợp này được làm mát đến 25°C và bổ sung thionyl clorua (47,9 mL, 657 mmol). Hỗn hợp được làm ấm trở lại đến 50°C và duy trì trong thời gian 1 giờ. Trong suốt thời gian này, bổ sung toluen (600 mL), natri carbonat chứa nước (185,7 g, 1,75 mol trong 1,6 L nước), và 2-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol•HOAc (Hợp chất trung gian 23, 122 g, 438 mmol) vào lò phản ứng hai vỏ 5L riêng rẽ được lắp máy khuấy cơ học và đầu dò nhiệt độ. Hỗn hợp hai pha này được làm mát đến 0°C. Sau khi làm mát đến 0°C, rót huyền phù ban đầu qua dụng cụ lọc và lên trên hỗn hợp hai pha được khuấy của amin và natri carbonat chứa nước. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, bổ sung 2-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol•HOAc (4 g, 14 mmol) và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút nữa. Ở cuối giai đoạn này, các lớp được tách và bổ sung 100mL metanol vào lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ này được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn này được đưa vào trong etanol (1,4 L) và được làm ấm đến 77°C. Sau đó, hỗn hợp được làm mát đến 55°C và được gieo cấy với vật liệu kết tinh trước đó. (Lưu ý: Các mầm được tạo ra từ việc tạo huyền phù sản phẩm ban đầu trong 2-propanol ở nhiệt độ trong phòng [100 mg/mL]). Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng với tỷ lệ 5°C/giờ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ, hỗn hợp được lọc và được làm khô để thu được sản phẩm cuối cùng dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng (136,84 g, 74%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,88 – 7,78 (m, 1,78H), 7,75 – 7,69 (s, 1,22H), 7,51 – 7,43 (m, 1H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 6,30 – 6,28 (m, 1H), 4,03 –

3,48 (m, 7H), 3,29 – 3,21 (m, 1H), 3,15 – 2,92 (m, 2H), 2,30 (s, 6H). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407,19; m/z tìm thấy, 408 $[M+H]^+$. Anal. được tính cho $C_{21}H_{22}FN_7O$ C, 61,90, H, 5,44, N, 24,06; tìm thấy C, 61,83, H, 5,42, N, 24,08.

Phương pháp B:

Bước A: Lò phản ứng nguyên khối EasyMax được lắp máy khuấy cơ học, đầu dò nhiệt độ, thiết bị làm ngưng tụ và thiết bị rửa NaOH. Sau đó, bổ sung axit 2-flo-6-triazol-2-yl benzoic (15,01 g, 72,5 mmol) và toluen (150,0 g), N, N dimetylformamit (0,06 g, 0,26 mmol) vào vào lò phản ứng, phản ứng xảy ra ở 20°C trước khi bổ sung thionyl clorua (11,31 g, 94,1 mmol) qua bơm tiêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 50°C trong thời gian hơn 15 phút và sau đó được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được gia nhiệt đến 55°C và chưng cất 20,4g dung môi trong chân không để thu được 139,4g dung dịch clorua axit mà dung dịch này được sử dụng như ở bước C dưới dây.

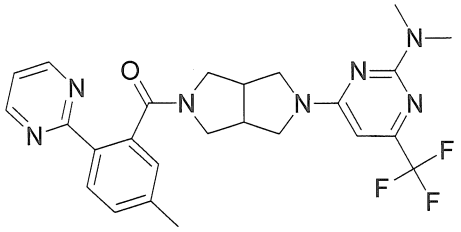
Bước B. Nạp 2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol, muối bis-HCl (21,01 g, 72,1 mmol) và toluen (60,1 g) vào lò phản ứng hai vỏ 500mL được lắp máy khuấy cơ học, nhiệt kế và thiết bị làm ngưng tụ và huyền phù được khuấy ở 0°C. Sau đó, hòa tan riêng rẽ natri carbonat (30,6 g, 288,7 mmol) trong nước (151,5 g) và sau đó bổ sung vào huyền phù này trong thời gian hơn 15 phút để thu được dung dịch amin thê, mà dung dịch này được sử dụng trực tiếp ở bước C.

Bước C. Bổ sung dung dịch clorua axit thô thu được từ bước 1 và phản ứng diễn ra ở 0°C trong thời gian 15 phút nữa vào dung dịch amin thô thu được từ bước B trong lò phản ứng 500mL ở 0°C, sau đó hỗn hợp được gia nhiệt đến 30°C trong thời gian hơn 30 phút. Trong suốt thời gian này, sản phẩm bắt đầu kết tủa và lớp nước tạo thành huyền phù. Sau đó, phản ứng được làm mát đến 20°C trong thời gian hơn 30 phút và được khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt đến 75°C trong thời gian hơn 40 phút và được khuấy trong thời gian 35 phút. Sau đó, ngừng khuấy và sau 30 phút, loại bỏ lớp nước. Sau đó, bổ sung nước (90,0 g) vào lớp hữu cơ và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 20 phút ở 75°C, sau đó ngừng khuấy lần nữa. Sau 10 phút, loại bỏ lớp nước. Bổ sung nước (90,0 g) vào lớp vô cơ còn lại và hỗn hợp được khuấy lần nữa ở 75°C trong thời gian 15 phút, trước khi ngừng khuấy, và sau 10 phút, loại bỏ lớp nước lần nữa. Sau đó thực hiện chưng cất dung dịch toluen còn lại (ở 75°C, 350 mbar) để loại bỏ 70mL dung môi. Sau đó, dung dịch còn lại được làm mát

đến 50°C, và được khuấy trong thời gian 20 phút trước khi bổ sung dung dịch của ví dụ 107 (0,04g, nhân kết tinh để bắt đầu quá trình kết tinh). Sau đó, phản ứng được khuấy at ở 50°C trong thời gian 1,5 giờ, sau đó lớp mỏng huyền phù được làm mát đến 30°C trong thời gian hơn 1 giờ, sau đó được làm mát đến 0°C trong thời gian hơn 1 giờ. Sau 90 phút, sản phẩm được tách bằng cách lọc hút, chất lắng lọc được được rửa bằng xyclohexan (75 g), sau đó được rửa bằng nước (85,0 g) và chất lắng ướt được làm khô trong chân không ở 55°C qua đêm để thu được hợp chất nêu trên (25,21 g, 83%), Đánh giá độ tinh khiết bằng HPLC (99,3%, 99,6%, và 99,3 % diện tích (ở 254, 235, và 280 nm, tương ứng).

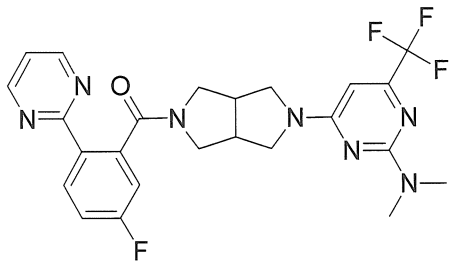
Bước D: Bổ sung sản phẩm ở bước C (20,0g, 48,9 mmol) vào lò phản ứng nguyên khối EasyMax và sau đó, bổ sung than hoạt tính (Norit CN1, 2,00 g), etanol (120,0 g) và 2-propanol (20,0 g). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 85°C trong thời gian hơn 30 phút, sau đó được khuấy trong thời gian 45 phút, sau đó được làm mát đến 75°C trong thời gian hơn 15 phút. Sau đó, hỗn hợp này được lọc qua thiết bị lọc sợi thủy tinh, thiết bị lọc này được rửa bằng 2-propanol (20,0 g) đã được gia nhiệt ở bước trước đến 70°C, Sau đó, đưa phần lọc vào lò phản ứng hai vỏ 500mL được lắp máy khuấy cơ học, thiết bị làm ngưng tụ và nhiệt kế và được gia nhiệt đến 85°C, được khuấy trong thời gian 5 phút, được làm mát đến 55°C trong thời gian hơn 20 phút và sau 10 phút ở 55°C, bổ sung huyền phù ở ví dụ 107 (0,02 g) trong 2-propanol (0,20 g). Lớp mỏng huyền phù thu được được khuấy ở 55°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được làm mát đến 45°C trong thời gian hơn 1 giờ và được khuấy trong thời gian 30 phút trước khi được làm mát đến 0°C trong thời gian hơn 3 giờ và được khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Sau 13 giờ, sản phẩm được tách bằng cách lọc hút, chất lắng lọc được được rửa qua lò phản ứng bằng 2-propanol (40,0 g, ở 10°C) để thu được sản phẩm chất được làm khô trong chân không ở 60°C qua đêm để thu được hợp chất nêu trên (18,18 g, 91,3%) dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng nhạt đến màu trắng. Đánh giá độ tinh khiết bằng HPLC (99,7%, 99,8%, và 99,6 % diện tích (ở 254, 235, và 280 nm, tương ứng). Thử nghiệm đối với các dung môi còn dư thu được như sau: etanol 1089 ppm, 2-propanol 348 ppm, toluen 202 ppm, xyclohexan <20 ppm.

Ví dụ 108: N,N-Dimetyl-4-{5-[(5-metyl-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo [3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-6-(triflometyl)pyrimidin-2-amin.



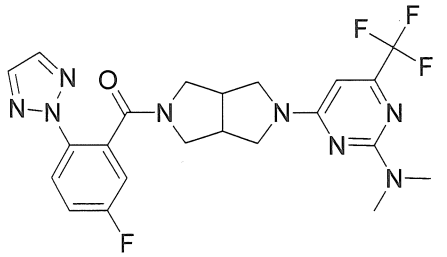
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 36 và axit 5-metyl-2-pyrimidin-2-yl-benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{26}F_3N_7O$, 497,53; m/z tìm thấy 498,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,67 (dd, J = 20,0, 4,9, 2H), 8,20 (d, J = 10,1, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 7,19 – 7,15 (m, 1H), 7,13 – 7,03 (m, 1H), 5,85 (br s, 1H), 3,98 – 2,83 (m, 16H), 2,42 (s, 3H).

Ví dụ 109: 4-{5-[(5-Flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-N,N-dimetyl-6-(triflometyl)pyrimidin-2-amin.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 36 và hợp chất trung gian 13. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{23}F_4N_7O$, 501,49; m/z tìm thấy 502,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,70 (d, J = 4,9, 2H), 8,38 – 8,31 (m, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 7,14 – 7,02 (m, 2H), 5,86 (br s, 1H), 4,06 – 2,78 (m, 16H).

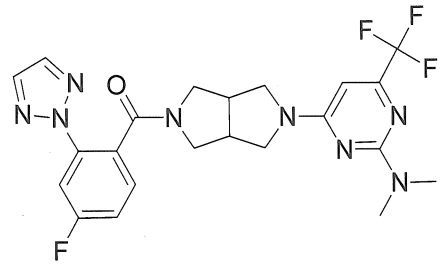
Ví dụ 110: 4-[5-{[5-Flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-N,N-dimetyl-6-(triflometyl)pyrimidin-2-amin.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách

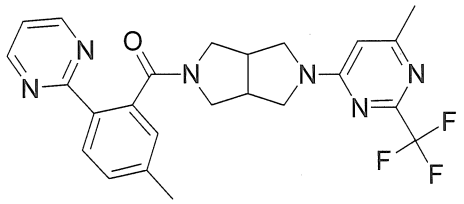
sử dụng hợp chất trung gian 36 và hợp chất trung gian 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{22}F_4N_8O$, 490,46; m/z tìm thấy 490,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,00 – 7,92 (m, 1H), 7,78 – 7,64 (m, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 5,87 (br s, 1H), 3,96 – 2,87 (m, 16H).

Ví dụ 111: [5-(2-Dimetylamino-6-triflometyl-pyrimidin-4-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(4-flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon.



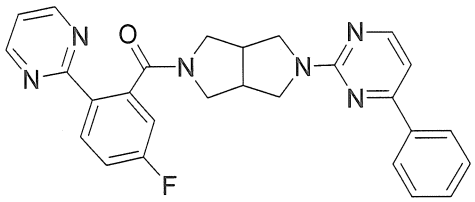
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 36 và hợp chất trung gian 4. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{22}F_4N_8O$, 490,46; m/z tìm thấy 490,9 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,84 – 7,64 (m, 3H), 7,45 – 7,36 (m, 1H), 7,20 – 7,07 (m, 1H), 5,87 (br s, 1H), 4,04 – 2,79 (m, 16H).

Ví dụ 112: 2-[(5-Metyl-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]-5-[6-metyl-2-(triflometyl) pyrimidin-4-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



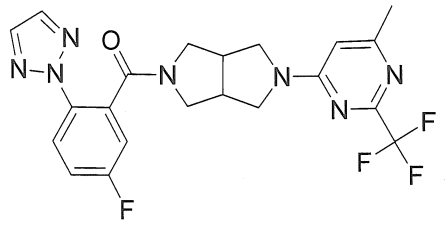
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 31 và axit 5-metyl-2-pyrimidin-2-yl-benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{23}F_3N_6O$, 468,48; m/z tìm thấy 469,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,80 – 8,68 (m, 2H), 8,27 – 8,13 (m, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 7,20 – 7,03 (m, 2H), 6,31 – 6,04 (m, 1H), 4,15 – 2,80 (m, 10H), 2,56 – 2,30 (m, 6H).

Ví dụ 113: 2-[(5-Flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]-5-(4-phenylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



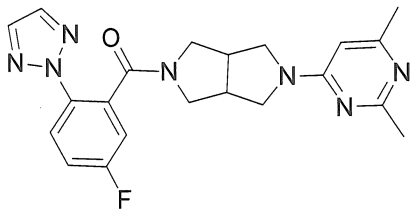
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 26 và hợp chất trung gian 13. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{23}FN_6O$, 466,52; m/z tìm thấy 467,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,72 – 8,66 (m, 2H), 8,44 – 8,29 (m, 2H), 8,16 – 8,02 (m, 2H), 7,53 – 7,45 (m, 3H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 1H), 7,01 – 6,98 (m, 1H), 6,87 (br s, 1H), 4,05 – 3,50 (m, 7H), 3,31 – 2,98 (m, 3H).

Ví dụ 114: 2-{[5-Flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-[6-metyl-2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 21 và 4-clo-6-metyl-2-triflometyl-pyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}F_4N_7O$, 461,42; m/z tìm thấy 462,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,04 – 7,87 (m, 1H), 7,81 – 7,63 (m, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 1H), 6,31 – 6,03 (m, 1H), 4,13 – 2,84 (m, 10H), 2,44 (s, 3H).

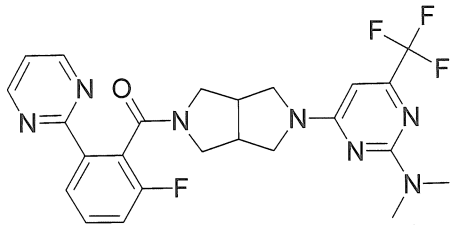
Ví dụ 115: [5-(2,6-Dimetyl-pyrimidin-4-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(5-flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 21 và 4-clo-2,6-dimetyl-pyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407,45, m/z tìm thấy 408,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$)

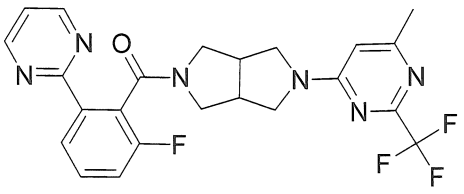
7,97 (dd, J = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,95 – 2,88 (m, 10H), 2,50 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Ví dụ 116: 4-{5-[(2-Flo-6-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-N,N-dimetyl-6-(triflometyl)pyrimidin-2-amin.



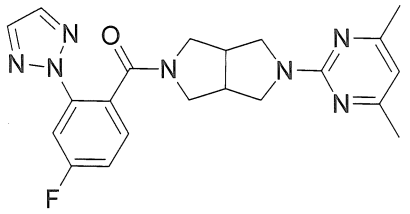
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 36 và hợp chất trung gian 14. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{23}F_4N_7O$, 501,49; m/z tìm thấy 502,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,86 – 8,63 (m, 2H), 8,22 – 8,05 (m, 1H), 7,56 – 7,40 (m, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 1H), 7,12 (br s, 1H), 6,03 – 5,73 (m, 1H), 4,19 – 2,90 (m, 16H).

Ví dụ 117: 2-[(2-Flo-6-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]-5-[6-metyl-2-(triflometyl) pyrimidin-4-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



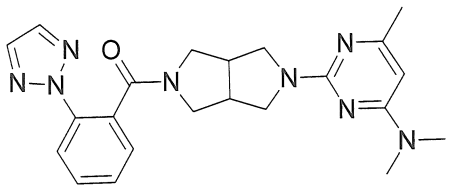
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 31 và hợp chất trung gian 14. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,45; m/z tìm thấy 473,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,81 – 8,72 (m, 2H), 8,21 – 8,01 (m, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 1H), 6,36 – 6,04 (m, 1H), 4,19 – 2,93 (m, 10H), 2,60 – 2,29 (m, 3H).

Ví dụ 118: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl] carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



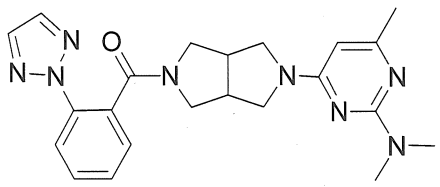
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và hợp chất trung gian 1. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}FN_7O$, 408,45; m/z tìm thấy 408,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,81 – 7,69 (m, 3H), 7,43 – 7,36 (m, 1H), 7,16 – 7,08 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,93 – 3,81 (m, 2H), 3,75 – 3,56 (m, 3H), 3,52 – 3,30 (m, 2H), 3,10 – 2,87 (m, 3H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 119: N,N,6-Trimetyl-2-[5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydro pyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]pyrimidin-4-amin.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và (2-clo-6-metyl-pyrimidin-4-yl)-dimetyl-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{26}N_8O$, 418,50; m/z tìm thấy 419,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,02 – 7,94 (m, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,56 – 7,46 (m, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 3,92 – 3,81 (m, 2H), 3,76 – 3,62 (m, 2H), 3,60 – 3,52 (m, 1H), 3,50 – 3,42 (m, 1H), 3,40 – 3,29 (m, 1H), 3,04 (s, 6H), 3,01 – 2,80 (m, 3H), 2,24 (s, 3H).

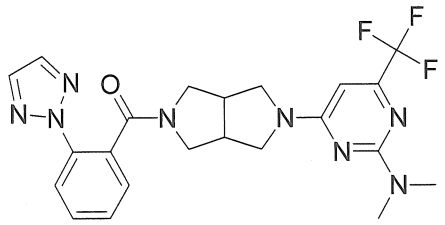
Ví dụ 120: N,N,4-Trimetyl-6-[5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydro pyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]pyrimidin-2-amin.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và (4-clo-6-metyl-pyrimidin-2-yl)-dimetyl-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{26}N_8O$, 418,50; m/z tìm thấy 419,2 $[M+H]^+$. ^1H

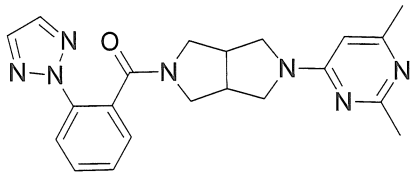
NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,01 – 7,95 (m, 1H), 7,80 – 7,65 (m, 2H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 2H), 5,51 – 5,39 (m, 1H), 3,91 – 2,85 (m, 19H).

Ví dụ 121: N,N-Dimetyl-4-[5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo [3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-6-(triflometyl)pyrimidin-2-amin.



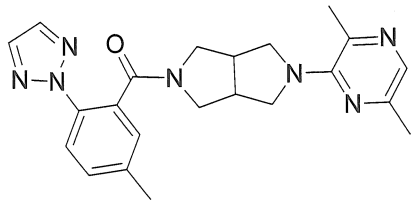
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và (4-clo-6-triflometyl-pyrimidin-2-yl)-dimetyl-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{23}F_3N_8O$, 472,47; m/z tìm thấy 473,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$: 8,02 – 7,95 (m, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 5,97 – 5,75 (m, 1H), 3,99 – 2,80 (m, 16H).

Ví dụ 122: 2-(2,6-Dimetylpyrimidin-4-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl} octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



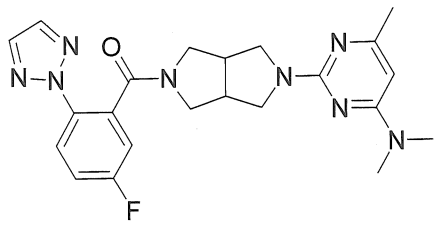
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và 4-clo-2,6-dimetyl-pyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{23}N_7O$, 408,45; m/z tìm thấy 389,46 $[M+H]^+$; m/z tìm thấy 390,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,01 – 7,95 (m, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,56 – 7,37 (m, 3H), 6,01 – 5,85 (m, 1H), 3,99 – 2,86 (m, 10H), 2,50 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Ví dụ 123: [5-(3,6-Dimetyl-pyrazin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(5-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon.



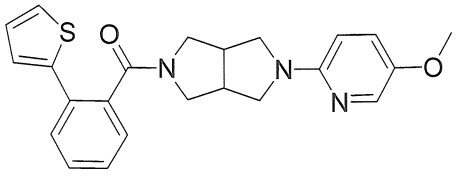
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 19 và 3-clo-2,5-dimetyl-pyrazin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{25}N_7O$, 413,49, m/z tìm thấy 404,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$) 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 3,92 – 3,85 (m, 1H), 3,80 – 3,72 (m, 1H), 3,70 – 3,59 (m, 2H), 3,53 – 3,47 (m, 1H), 3,45 – 3,23 (m, 1H), 3,04 – 2,78 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Ví dụ 124: 2-[5-{[5-Flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-N,N,6-trimetylpyrimidin-4-amin.



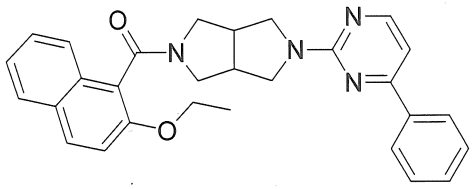
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 21 và (2-clo-6-metyl-pyrimidin-4-yl)-dimetyl-amin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{25}FN_8O$, 435,49; m/z tìm thấy 437,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,99 – 7,93 (m, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,23 – 7,18 (m, 1H), 7,15 – 7,12 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,88 – 3,80 (m, 2H), 3,71 – 3,62 (m, 2H), 3,59 – 3,52 (m, 1H), 3,49 – 3,32 (m, 2H), 3,15 – 2,83 (m, 9H), 2,24 (s, 3H).

Ví dụ 125: 2-(5-Metoxypyridin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydropyrolo [3,4-c]pyrol.



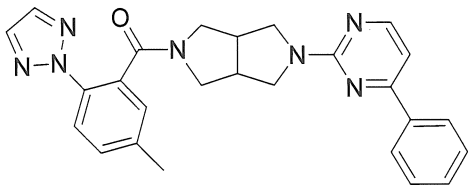
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 37 và 2-clo-5-metoxy-pyridin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{23}N_3O_2S$, 405,52; m/z tìm thấy 406,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,88 (d, J = 2,7, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 1H), 7,45 – 7,31 (m, 4H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 7,06 – 6,88 (m, 1H), 6,30 – 6,13 (m, 1H), 3,94 – 2,47 (m, 13H).

Ví dụ 126: 2-[(2-Etoxynaphtalen-1-yl)carbonyl]-5-(4-phenylpyrimidin-2-yl)octahydro pyrolo[3,4-c]pyrol.



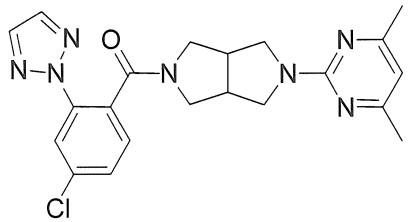
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 26 và axit 2-etoxy-naphtalen-1-carboxylic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{28}N_4O_2$, 464,57; m/z tìm thấy 465,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,42 – 8,33 (m, 1H), 8,14 – 7,98 (m, 2H), 7,89 – 7,61 (m, 3H), 7,53 – 7,43 (m, 3H), 7,41 – 7,18 (m, 3H), 7,01 – 6,95 (m, 1H), 4,31 – 2,91 (m, 12H), 1,49 – 1,23 (m, 3H).

Ví dụ 127: 2-{[5-Metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4-phenylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 19 và 2-clo-4-phenyl-pyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{26}H_{25}N_7O$, 451,53; m/z tìm thấy 452,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,43 – 8,32 (m, 1H), 8,15 – 7,99 (m, 2H), 7,88 – 7,80 (m, 1H), 7,78 – 7,57 (m, 2H), 7,55 – 7,39 (m, 3H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 7,01 – 6,96 (m, 1H), 4,09 – 2,87 (m, 10H), 2,41 (s, 3H).

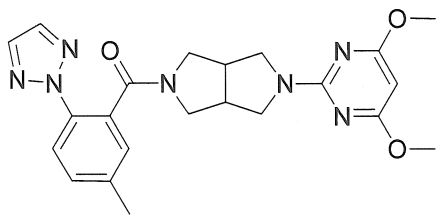
Ví dụ 128: (4-Clo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 6 và 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin. MS (ESI): khối lượng

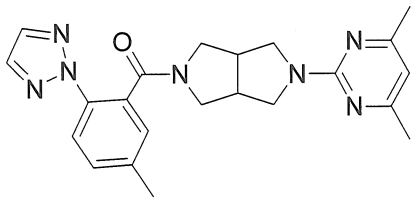
được tính cho $C_{21}H_{22}ClN_7O$, 423,91; m/z tìm thấy 424,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,03 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,41 – 7,29 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,92 – 3,79 (m, 2H), 3,74-3,58 (m, 3H), 3,53 – 3,29 (m, 2H), 3,10 – 2,86 (m, 3H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 129: 2-(4,6-Dimetoxypyrimidin-2-yl)-5-{[5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl] carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



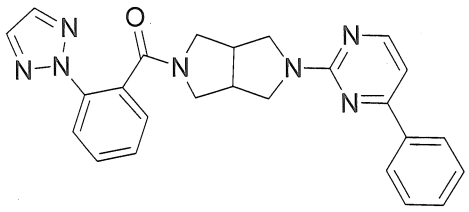
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 19 và 2-clo-4,6-dimetoxypyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{25}N_7O_3$, 435,49; m/z tìm thấy 436,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,85 (d, J = 8,3, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 7,24 – 7,21 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,99 – 3,60 (m, 10H), 3,57 – 3,27 (m, 3H), 3,08 – 2,82 (m, 3H), 2,41 (s, 3H).

Ví dụ 130: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl] carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



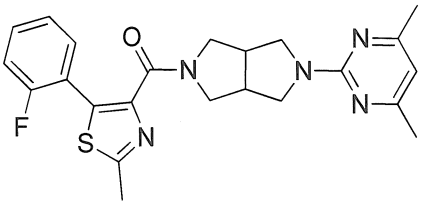
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 19 và 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{25}N_7O$, 403,49; m/z tìm thấy 404,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,84 (d, J = 8,3, 1H), 7,72 (br s, 2H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 7,23 – 7,20 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,91 – 3,80 (m, 2H), 3,73 – 3,54 (m, 3H), 3,50 – 3,24 (m, 2H), 3,07 – 2,81 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,29 (s, 6H).

Ví dụ 131: 2-(4-Phenylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydro pyrolo[3,4-c]pyrol.



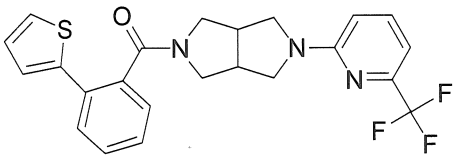
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 26 và hợp chất trung gian 2. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{23}N_7O$, 437,50; m/z tìm thấy 438,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,46 – 8,31 (m, 1H), 8,21 – 7,91 (m, 3H), 7,82 – 7,59 (m, 2H), 7,58 – 7,39 (m, 6H), 7,01 – 6,97 (m, 1H), 4,04 – 3,31 (m, 7H), 3,17 – 2,86 (m, 3H).

Ví dụ 132: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[5-(2-flophenyl)-2-metyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



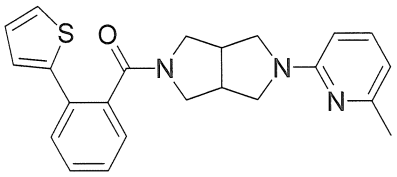
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 18 và 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{24}FN_5OS$, 437,54; m/z tìm thấy 438,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 7,16 – 7,04 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,93 – 3,80 (m, 2H), 3,76 – 3,67 (m, 2H), 3,61 – 3,54 (m, 1H), 3,51 – 3,37 (m, 2H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 3,03 – 2,87 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 133: 2-[(2-Thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]-5-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]octahydro pyrolo[3,4-c]pyrol.



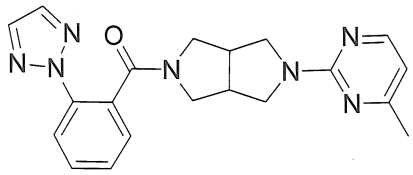
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 37 và 2-clo-6-triflometyl-pyridin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{20}F_3N_3OS$, 443,49; m/z tìm thấy 444,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,62 – 7,33 (m, 5H), 7,29 – 7,05 (m, 2H), 7,04 – 6,80 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,01 – 2,47 (m, 10H).

Ví dụ 134: 2-(6-Metylpyridin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



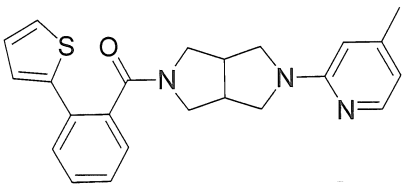
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 37 và 2-clo-6-metyl-pyridin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{23}N_3OS$, 389,52; m/z tìm thấy 390,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,56 – 7,47 (m, 1H), 7,45 – 7,10 (m, 6H), 7,07 – 6,91 (m, 1H), 6,43 (d, J = 7,2, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,96 – 2,57 (m, 10H), 2,38 (s, 3H).

Ví dụ 135: 2-(4-Metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydro pyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và 2-clo-4-metyl-pyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{21}N_7O$, 375,43; m/z tìm thấy 376,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,17 (d, J = 5,0, 1H), 7,98 (d, J = 8,1, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 6,40 (d, J = 5,0, 1H), 3,94 – 3,81 (m, 2H), 3,75 – 3,54 (m, 3H), 3,52 – 3,31 (m, 2H), 3,10 – 2,88 (m, 3H), 2,35 (s, 3H).

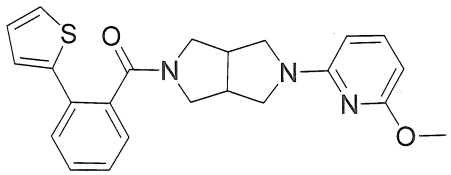
Ví dụ 136: 2-(4-Metylpyridin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 37 và 2-clo-4-metyl-pyridin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{23}N_3OS$, 389,52; m/z tìm thấy 390,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,00 (d, J = 5,2, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 1H), 7,45 – 7,31 (m, 3H), 7,25 – 7,11

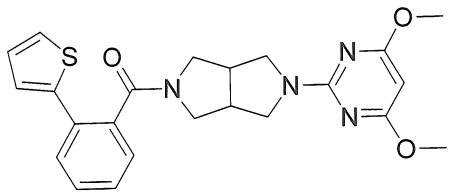
(m, 2H), 7,09 – 6,90 (m, 1H), 6,42 (d, J = 5,2, 1H), 6,06 (br s, 1H), 3,98 – 2,59 (m, 10H), 2,27 (s, 3H).

Ví dụ 137: 2-(6-Metoxypyridin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro pyrolo[3,4-c]pyrol.



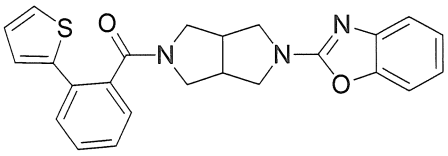
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 37 và 2-clo-6-metoxy-pyridin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{23}N_3O_2S$, 405,52; m/z tìm thấy 406,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,56 – 7,47 (m, 1H), 7,46 – 7,30 (m, 4H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 7,09 – 6,90 (m, 1H), 6,01 (d, J = 7,6, 1H), 5,77 (br s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,71 – 2,59 (m, 10H).

Ví dụ 138: 2-(4,6-Dimetoxypyrimidin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro pyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 37 và 2-clo-4,6-dimetoxy-pyridin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{24}N_4O_3S$, 436,54; m/z tìm thấy 437,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,52 (d, J = 7,5, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 3H), 7,30 – 7,15 (m, 2H), 7,00 (br s, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,97 – 2,60 (m, 16H).

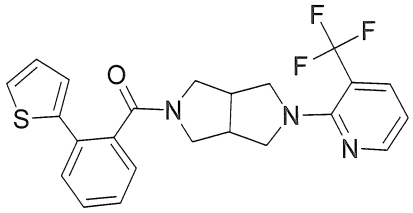
Ví dụ 139: 2-{5-[(2-Thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-1,3-benzoxazol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 37 và 2-clo-benzooxazol. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{21}N_3O_2S$, 415,52; m/z tìm thấy 416,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

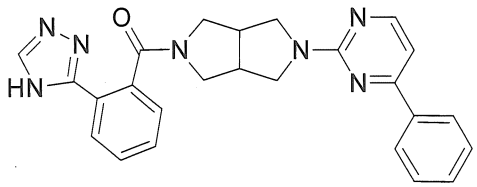
7,83 – 6,68 (m, 11H), 4,20 – 2,47 (m, 10H).

Ví dụ 140: 2-[(2-Thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]-5-[3-(triflometyl)pyridin-2-yl]octahydro pyrolo[3,4-c]pyrol.



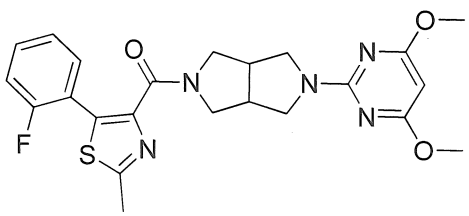
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 37 và 2-clo-3-triflometyl-pyridin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{20}F_3N_3OS$, 443,49; m/z tìm thấy 444,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,28 (dd, J = 4,7, 1,4, 1H), 7,79 (dd, J = 7,8, 1,8, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,46 – 7,33 (m, 3H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,01 (br s, 1H), 6,71 (dd, J = 7,7, 4,7, 1H), 3,98 – 2,54 (m, 10H).

Ví dụ 141: [5-(4-Phenyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-[2-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-metanon.



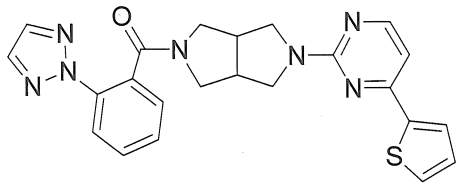
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 26 và axit 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{23}N_7O$, 437,50; m/z tìm thấy 438,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,43 (br s, 1H), 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,08-7,91 (m, 3H), 7,60 – 7,42 (m, 5H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 6,98 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,01-3,87 (m, 2H), 3,85 – 3,65 (m, 3H), 3,61-3,40 (m, 2H), 3,28 – 2,89 (m, 3H).

Ví dụ 142: 2-(4,6-Dimetoxypyrimidin-2-yl)-5-{[5-(2-flophenyl)-2-metyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



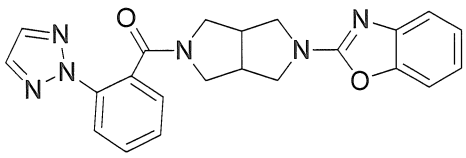
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 18 và 2-clo-4,6-dimetoxypyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{24}FN_5O_3S$, 469,54; m/z tìm thấy 470,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,47 (td, J = 7,6, 1,7, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 1H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 7,10 – 7,03 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,94 – 3,78 (m, 8H), 3,75 – 3,65 (m, 2H), 3,61 (dd, J = 12,8, 4,3, 1H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 3,24 (dd, J = 11,4, 5,4, 1H), 3,02 – 2,85 (m, 2H), 2,72 (s, 3H).

Ví dụ 143: 2-(4-Thiophen-2-ylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl} octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



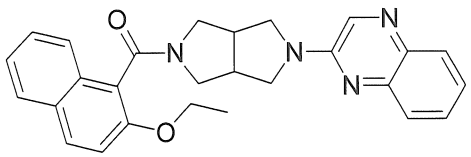
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và 2-clo-4-thiophen-2-yl-pyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{21}N_7OS$, 443,53; m/z tìm thấy 444,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,35 – 8,25 (m, 1H), 7,98 (d, J = 8,1, 1H), 7,80 – 7,63 (m, 3H), 7,56 – 7,38 (m, 4H), 7,18 – 7,09 (m, 1H), 6,85 (d, J = 5,2, 1H), 4,00 – 3,35 (m, 7H), 3,13 – 2,89 (m, 3H).

Ví dụ 144: 2-[5-{[2-(2H-1,2,3-Triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-1,3-benzoxazol.



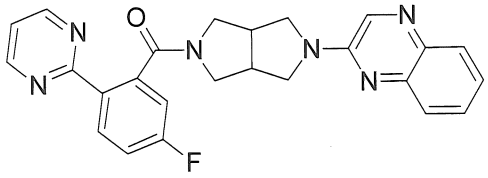
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và 2-clo-benzooxazol. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{20}N_6O_2$, 400,44; m/z tìm thấy 401,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,99 (d, J = 8,1, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,57 – 7,49 (m, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 7,21 – 7,15 (m, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 1H), 4,00 – 3,85 (m, 2H), 3,83 – 3,72 (m, 2H), 3,68 – 3,61 (m, 1H), 3,59 – 3,41 (m, 2H), 3,19 – 2,97 (m, 3H).

Ví dụ 145: 2-{5-[(2-Etoxynaphtalen-1-yl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin.



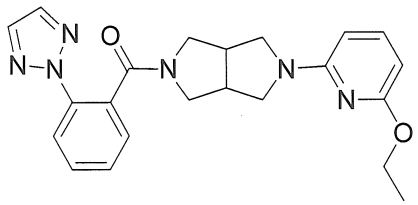
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng 2-(hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-quinoxalin (Hợp chất trung gian 35) và axit 2-etoxy-naphtalen-1-carboxylic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{26}N_4O_2$, 438,53; m/z tìm thấy 439,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,32 (d, J = 16,4, 1H), 7,95 – 7,55 (m, 6H), 7,52 – 7,17 (m, 4H), 4,34 – 2,94 (m, 12H), 1,49 – 1,19 (m, 3H).

Ví dụ 146: 2-{5-[(5-Flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và hợp chất trung gian 13. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{21}FN_6O$, 440,48; m/z tìm thấy 441,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,71 (d, J = 4,9, 2H), 8,37 – 8,30 (m, 2H), 7,92 – 7,88 (m, 1H), 7,72 – 7,69 (m, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 2H), 4,03 – 3,93 (m, 2H), 3,87 – 3,70 (m, 3H), 3,67 – 3,56 (m, 2H), 3,26 – 3,03 (m, 3H).

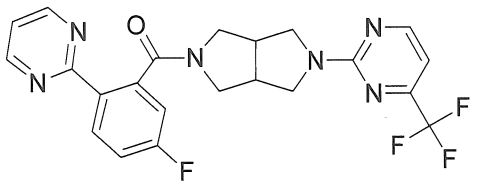
Ví dụ 147: 2-(6-Etoxypyridin-2-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydro pyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và 2-clo-6-etoxypyridin. MS (ESI): khối lượng được

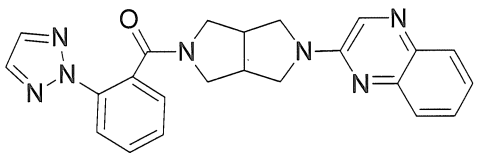
tính cho $C_{22}H_{24}N_6O_2$, 404,47; m/z tìm thấy 405,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,98 (d, J = 8,1, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,46 – 7,33 (m, 3H), 6,00 (d, J = 7,7, 1H), 5,83 (d, J = 7,9, 1H), 4,33 – 4,23 (m, 2H), 3,93 – 3,82 (m, 1H), 3,79 – 3,67 (m, 2H), 3,59 – 3,49 (m, 1H), 3,47 – 3,33 (m, 2H), 3,32 – 3,25 (m, 1H), 3,11 – 2,86 (m, 3H), 1,38 (t, J = 7,1, 3H).

Ví dụ 148: 2-[(5-Flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]-5-[4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



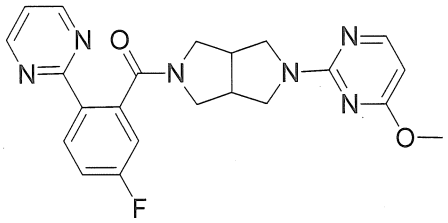
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 33 và hợp chất trung gian 13. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 459,42; m/z tìm thấy 459,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,74 (d, J = 4,9, 2H), 8,60 – 8,28 (m, 2H), 7,23 – 7,04 (m, 3H), 6,84 – 6,75 (m, 1H), 4,03 – 2,97 (m, 10H).

Ví dụ 149: 2-[5-{[2-(2H-1,2,3-Triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]quinoxalin.



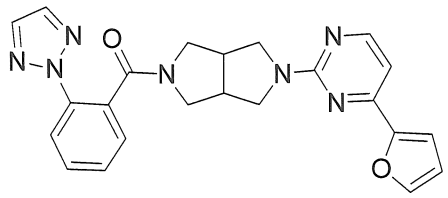
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và 2-cloquinoxalin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{21}N_7O$, 411,47; m/z tìm thấy 412,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,31 (s, 1H), 8,01 – 7,95 (m, 1H), 7,92 – 7,88 (m, 1H), 7,79 – 7,65 (m, 3H), 7,62 – 7,32 (m, 5H), 4,01 – 3,35 (m, 7H), 3,22 – 2,98 (m, 3H).

Ví dụ 150: 2-[(5-Flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]-5-(4-metoxypyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



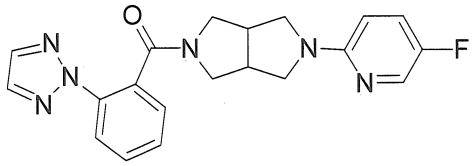
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 32 và hợp chất trung gian 13. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}FN_6O_2$, 420,45; m/z tìm thấy 421,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,73 (d, J = 4,9, 2H), 8,35 (dd, J = 8,8, 5,6, 1H), 8,06 (d, J = 5,7, 1H), 7,23 – 7,02 (m, 3H), 6,01 (d, J = 5,7, 1H), 4,01 – 3,43 (m, 10H), 3,23 – 2,90 (m, 3H).

Ví dụ 151: 2-(4-Furan-2-ylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl} octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và 2-clo-4-furan-2-yl-pyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{21}N_7OS$, 427,47; m/z tìm thấy 428,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,37 – 8,30 (m, 1H), 7,98 (d, J = 8,1, 1H), 7,80 – 7,37 (m, 6H), 7,20 – 7,11 (m, 1H), 6,89 (d, J = 5,1, 1H), 6,59 – 6,50 (m, 1H), 3,99 – 3,30 (m, 7H), 3,12 – 2,91 (m, 3H).

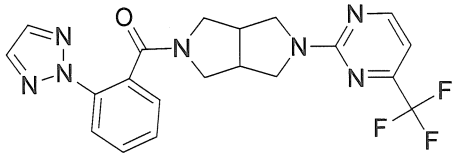
Ví dụ 152: 2-(5-Flopyridin-2-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydro pyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và 2,5-diflopyridin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{19}FN_6O$, 378,41; m/z tìm thấy 379,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,03 (d, J = 3,0, 1H), 7,99 (d, J = 8,1, 1H), 7,73 (br s, 2H), 7,58 – 7,37 (m, 3H), 7,30 – 7,18 (m, 1H), 6,26 (dd, J = 9,1, 3,3, 1H), 3,95 – 3,84 (m, 1H), 3,77 – 3,24 (m, 6H),

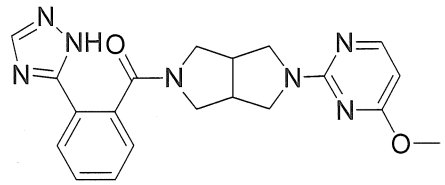
3,13 – 2,89 (m, 3H).

Ví dụ 153: 2-{[2-(2H-1,2,3-Triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-[4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



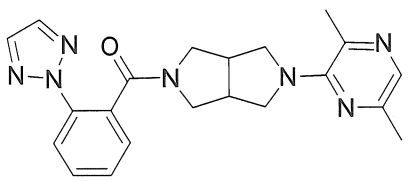
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và 2-clo-4-triflometyl-pyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{18}F_3N_7O$, 429,40; m/z tìm thấy 430,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,58 – 8,40 (m, 1H), 7,99 (d, J = 8,1, 1H), 7,75 (br s, 2H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 6,80 (d, J = 4,9, 1H), 3,99 – 3,29 (m, 7H), 3,19 – 2,91 (m, 3H).

Ví dụ 154: 2-(4-Metoxypyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]carbonyl} octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 32 và axit 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{21}N_7O$, 391,44; m/z tìm thấy 392,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,16 – 7,92 (m, 3H), 7,55 – 7,44 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 6,00 (d, J = 5,8, 1H), 4,02 – 3,33 (m, 10H), 3,20 – 2,83 (m, 4H).

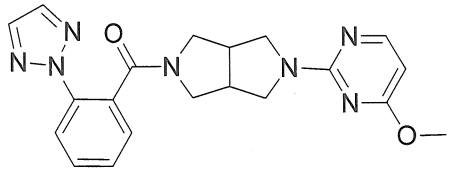
Ví dụ 155: 2-(3,6-Dimetylpyrazin-2-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octa hydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và 3-clo-2,5-dimetyl-pyrazin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{21}N_7O_2$, 391,44; m/z tìm thấy 390,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz,

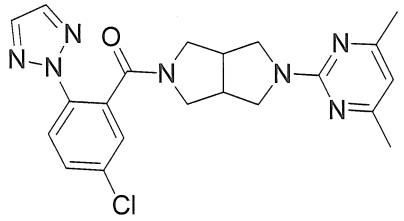
$CDCl_3$): 8,00 (d, J = 8,1, 1H), 7,88 – 7,67 (m, 3H), 7,62 – 7,39 (m, 3H), 3,90 (dd, J = 12,6, 7,6, 1H), 3,77 (dd, J = 10,7, 7,5, 1H), 3,72 – 3,60 (m, 2H), 3,52 (dd, J = 10,8, 5,1, 1H), 3,43 – 3,28 (m, 2H), 3,10 – 2,97 (m, 2H), 2,95 – 2,85 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Ví dụ 156: 2-(4-Metoxypyrimidin-2-yl)-5-{[2-(2H-1, 2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octa hydropyrolo[3,4-c]pyrol.



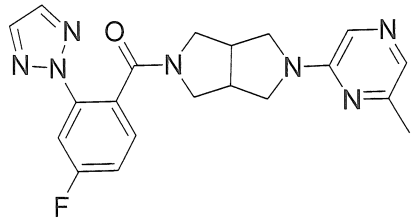
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và 2-clo-4-metoxypyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{21}N_7O_2$, 391,43; m/z tìm thấy 392,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,08 – 8,03 (m, 1H), 7,99 (d, J = 8,1, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 2H), 6,00 (d, J = 5,7, 1H), 3,97 – 3,79 (m, 5H), 3,77 – 3,63 (m, 2H), 3,61 – 3,53 (m, 1H), 3,50 – 3,30 (m, 2H), 3,09 – 2,89, (m, 3H).

Ví dụ 157: 2-{[5-Clo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



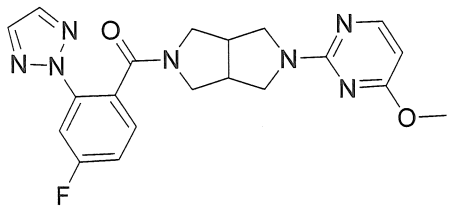
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và hợp chất trung gian 9. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}ClN_7O$, 423,91; m/z tìm thấy 424,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,95 (d, J = 8,7, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,48 (dd, J = 8,7, 2,3, 1H), 7,40 (d, J = 2,3, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,94 – 3,81 (m, 2H), 3,75 – 3,57 (m, 3H), 3,55 – 3,29 (m, 2H), 3,11 – 2,78 (m, 3H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 158: 2-{[4-Flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-(6-metylpyrazin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



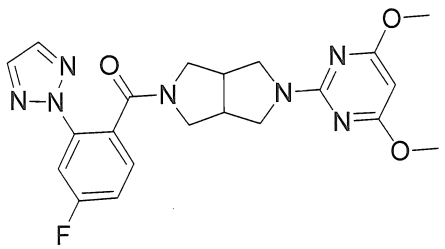
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 22 và 2-clo-6-metyl-pyrazin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{20}FN_7O$, 393,43; m/z tìm thấy 394,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,82 – 7,69 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 8,5, 5,8, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 1H), 3,97 – 3,83 (m, 1H), 3,81 – 3,68 (m, 2H), 3,65 – 3,55 (m, 1H), 3,53 – 3,29 (m, 3H), 3,18 – 2,88 (m, 3H), 2,38 (s, 3H).

Ví dụ 159: 2-{[4-Flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4-metoxypyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 22 và 2-clo-4-metoxypyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{20}FN_7O_2$, 409,43; m/z tìm thấy 388,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,06 (d, J = 5,7, 1H), 7,88 – 7,62 (m, 3H), 7,45 – 7,37 (m, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 1H), 6,01 (d, J = 5,7, 1H), 4,00 – 3,81 (m, 5H), 3,70 (dd, J = 20,4, 8,4, 2H), 3,62 – 3,53 (m, 1H), 3,51 – 3,28 (m, 2H), 3,13 – 2,84 (m, 3H).

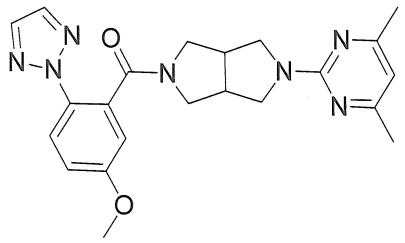
Ví dụ 160: 2-(4,6-Dimetoxypyrimidin-2-yl)-5-{[4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl] carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 22 và 2-clo-4,6-dimetoxypyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}FN_7O_3$, 439,45; m/z tìm thấy 440,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz,

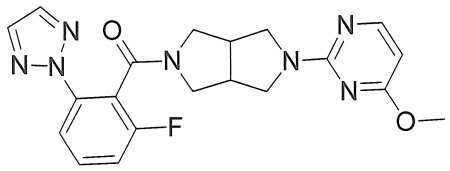
$CDCl_3$): 7,86 – 7,66 (m, 3H), 7,47 – 7,34 (m, 1H), 7,17 – 7,06 (m,1H), 5,40 (s, 1H), 3,98 – 3,77 (m, 8H), 3,76 – 3,61 (m, 2H), 3,60 – 3,52 (m, 1H), 3,50 – 3,29 (m, 2H), 3,09 – 2,84 (m, 3H).

Ví dụ 161: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(5-metoxy-2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon.



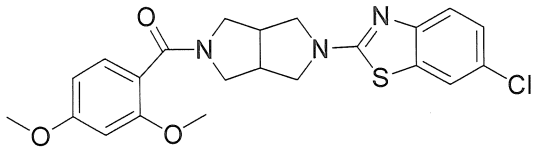
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và hợp chất trung gian 10. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{25}N_7O_2$, 419,49; m/z tìm thấy 420,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,85 (d, 1H), 7,74 – 7,64 (m, 2H), 7,07 – 6,99 (m, 1H), 6,94 – 6,88 (m, 1H), 6,27 (s, J = 20,0, 1H), 3,94 – 3,75 (m, 5H), 3,73 – 3,25 (m, 5H), 3,08 – 2,81 (m, 3H), 2,32 – 2,27 (m, 6H).

Ví dụ 162: (2-Flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-[5-(4-metoxy-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon.



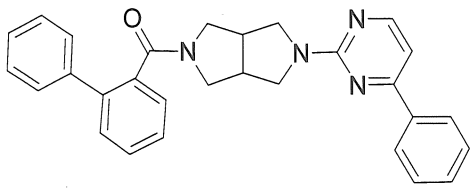
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 12 và 2-clo-4-metoxypyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{20}FN_7O_2$, 409,42; m/z tìm thấy 410,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,10 – 8,01 (m, 1H), 7,92 – 7,78 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,53 – 7,41 (m, 1H), 7,19 – 7,06 (m, 1H), 6,03 – 5,97 (m, 1H), 4,02 – 3,46 (m, 10H), 3,33 – 3,20 (m, 1H), 3,16 – 2,88 (m, 2H).

Ví dụ 163: 6-Clo-2-{5-[(2,4-dimetoxyphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-1,3-benzothiazol.



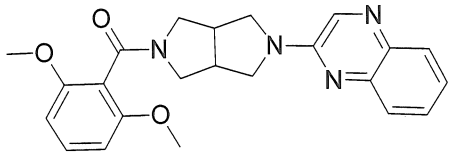
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 40 và axit 2,4-dimetoxybenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{22}ClN_3O_3S$, 443,96; m/z tìm thấy 444,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 164: 2-(Biphenyl-2-ylcarbonyl)-5-(4-phenylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



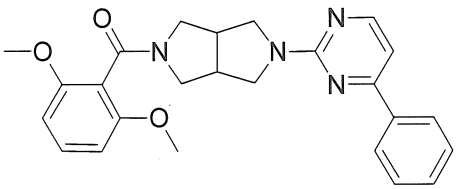
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 26 và axit biphenyl-2-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{29}H_{26}N_4O$, 446,56; m/z tìm thấy, 447,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 165: 2-{5-[(2,6-Dimetoxyphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin.



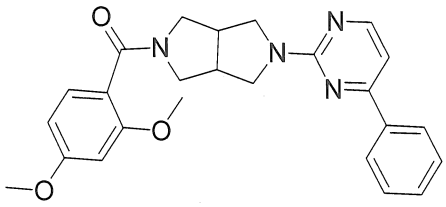
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và axit 2,6-dimetoxybenzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{24}N_4O_3$, 404,47; m/z tìm thấy, 405,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 166: 2-[(2,6-Dimetoxyphenyl)carbonyl]-5-(4-phenylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo [3,4-c]pyrol.



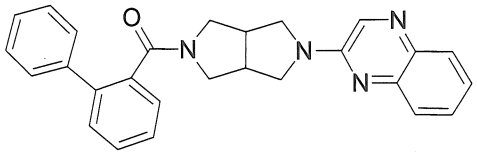
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 26 và axit 2,6-dimetoxybenzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{26}N_4O_3$, 430,51; m/z tìm thấy, 431,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 167: 2-[(2,4-Dimetoxyphenyl)carbonyl]-5-(4-phenylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo [3,4-c]pyrol.



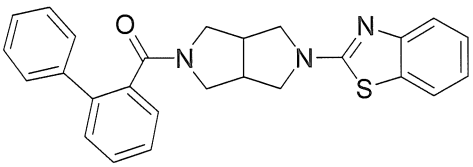
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 26 và axit 2,4-dimetoxybenzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{26}N_4O_3$, 430,51; m/z tìm thấy, 431,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 168: 2-[5-(Biphenyl-2-ylcarbonyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]quinoxalin.



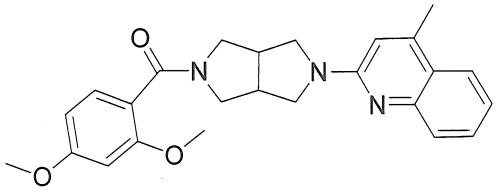
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và axit biphenyl-2-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{27}H_{24}N_4O$, 420,52; m/z tìm thấy, 421,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 169: 2-[5-(Biphenyl-2-ylcarbonyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-1,3-benzothiazol.



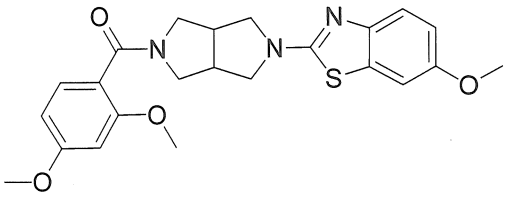
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17 và 2-clo-benzothiazol. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{26}H_{23}N_3OS$, 425,56; m/z tìm thấy, 426,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 170: 2-{5-[(2,4-Dimetoxyphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-4-metylquinolin.



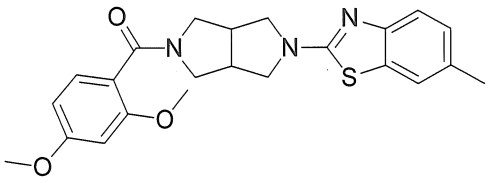
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 38 và 2-clo-4-metyl-quinolin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{27}N_3O_3$, 417,51; m/z tìm thấy, 418,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 171: 2-{5-[(2,4-Dimetoxyphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-6-metoxy-1,3-benzothiazol.



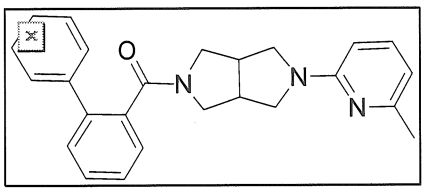
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 38 và 2-clo-6-metoxy-benzothiazol. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{25}N_3O_4S$, 439,54; m/z tìm thấy, 440,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 172: 2-{5-[(2,4-Dimetoxyphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-6-metyl-1,3-benzothiazol.



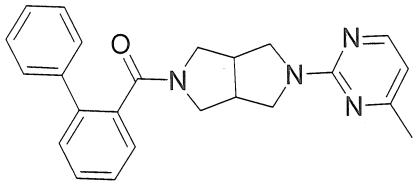
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 38 và 2-clo-6-metyl-benzothiazol. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{25}N_3O_3S$, 423,54; m/z tìm thấy, 424,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 173: 2-(Biphenyl-2-ylcarbonyl)-5-(6-metylpyridin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



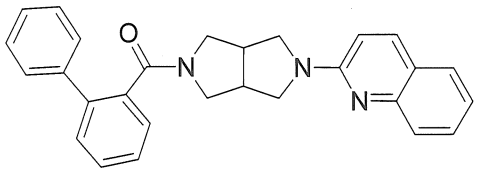
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17 và 2-clo-6-metyl-pyridin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{25}N_{43}O$, 383,5; m/z tìm thấy, 384,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 174: 2-(Biphenyl-2-ylcarbonyl)-5-(4-metylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



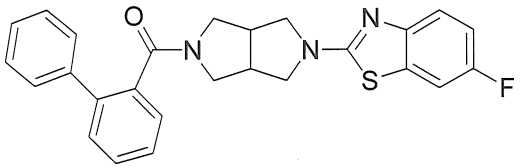
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17 và 2-clo-4-metyl-pyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{24}N_4O$, 384,49; m/z tìm thấy, 385,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 175: 2-[5-(Biphenyl-2-ylcarbonyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]quinolin.



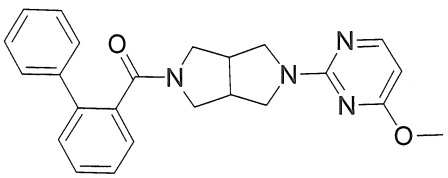
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17 và 2-clo-quinolin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{28}H_{25}N_3O$, 419,53; m/z tìm thấy, 420,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 176: 2-[5-(Biphenyl-2-ylcarbonyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-6-flo-1,3-benzothiazol.



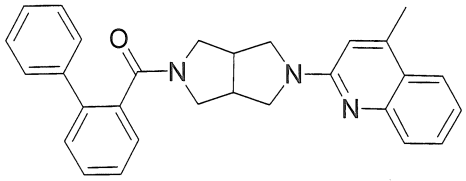
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17 và 2-clo-6-flo-benzothiazol. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{26}H_{22}FN_3OS$, 443,55; m/z tìm thấy, 444,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 177: 2-(Biphenyl-2-ylcarbonyl)-5-(4-metoxypyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



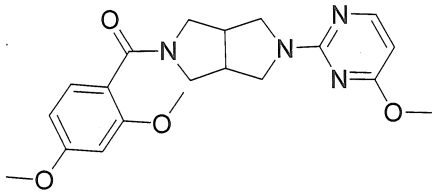
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17 và 2-clo-4-metoxypyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{24}N_4O_2$, 400,48; m/z tìm thấy, 401,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 178: 2-[5-(Biphenyl-2-ylcarbonyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-4-metylquinolin.



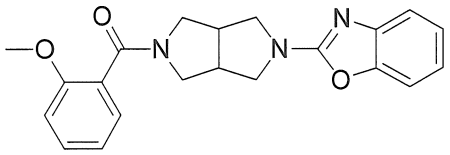
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17 và 2-clo-4-metyl-quinolin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{29}H_{27}N_3O$, 433,56; m/z tìm thấy, 434,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 179: (2,4-Dimetoxy-phenyl)-[5-(4-metoxy-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon.



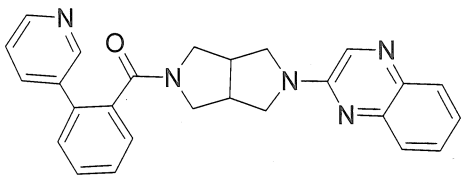
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 38 và 2-clo-4-metoxypyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{24}N_4O_4$, 384,43; m/z tìm thấy 385,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 180: (5-Benzooxazol-2-yl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-(2-metoxy-phenyl)-metanon.



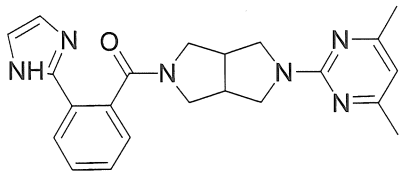
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 28 và axit 2-metoxybenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{21}N_3O_3$, 363,42; m/z tìm thấy 364,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 181: (2-Pyridin-3-yl-phenyl)-(5-quinoxalin-2-yl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-metanon.



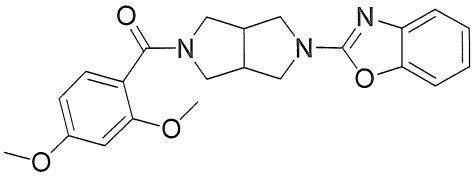
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và axit 2-pyridin-3-yl-benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{26}H_{23}N_5O$, 421,51; m/z tìm thấy 422,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 182: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-[2-(1H-imidazol-2-yl)-phenyl]-metanon.



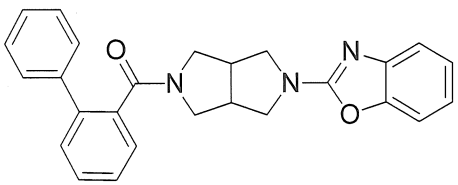
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-(1H-imidazol-2-yl)-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{24}N_6O$, 388,47; m/z tìm thấy, 398,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 183: (5-Benzooxazol-2-yl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-(2,4-dimetoxy-phenyl)-metanon.



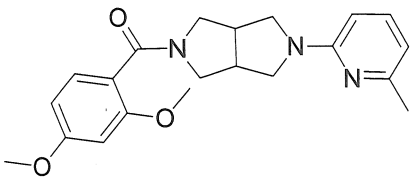
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 28 và axit 2,4-dimetoxybenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{23}N_3O_4$, 393,45; m/z tìm thấy 394,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 184: (5-Benzooxazol-2-yl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-biphenyl-2-yl-metanon.



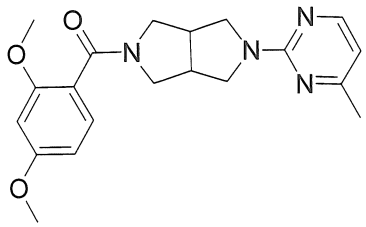
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17 và 2-clo-benzooxazol. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{26}H_{23}N_3O_2$, 409,49; m/z tìm thấy 410,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 185: (2,4-Dimetoxy-phenyl)-[5-(6-metyl-pyridin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon.



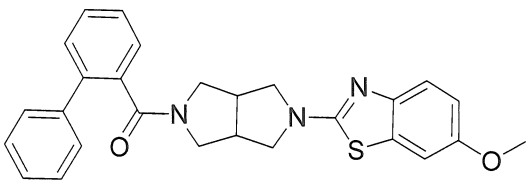
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 38 và 2-clo-6-metyl-pyridin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{25}N_3O_3$, 367,45; m/z tìm thấy 368,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 186: (2,4-Dimetoxy-phenyl)-[5-(4-metyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon.



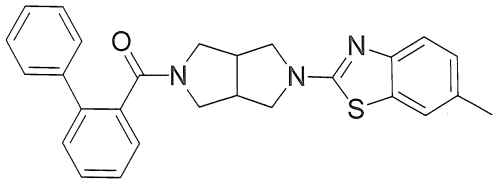
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 38 và 2-clo-4-metylpyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{24}FN_4O_3$, 368,43; m/z tìm thấy 369,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 187: Biphenyl-2-yl-[5-(6-metoxy-benzothiazol-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon.



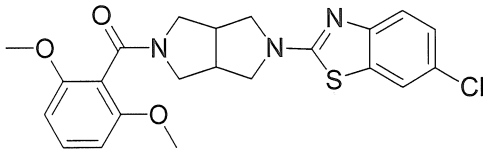
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17 và 2-clo-6-metoxy-benzothiazol. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{25}N_3O2S$, 455,57; m/z tìm thấy 456,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 188: Biphenyl-2-yl-[5-(6-metyl-benzothiazol-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon.



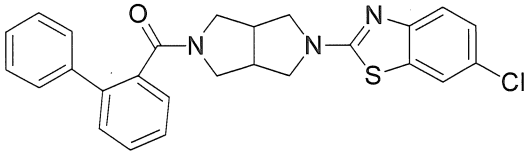
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17 và 2-clo-6-metyl-benzothiazol. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{25}N_3OS$, 439,57; m/z tìm thấy 440,2 $[M+H]^+$..

Ví dụ 189: [5-(6-Clo-benzothiazol-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2,6-dimetoxy-phenyl)-metanon.



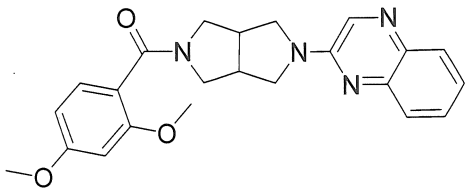
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 40 và axit 2,6-dimetoxybenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{22}ClN_3O_3S$, 443,96; m/z tìm thấy 444,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 190: Biphenyl-2-yl-[5-(6-clo-benzothiazol-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon.



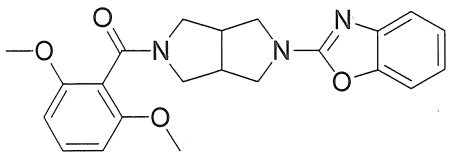
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 40 và axit biphenyl-2-carboxylic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{26}H_{22}ClN_3O_3S$, 459,99; m/z tìm thấy 460,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 191: (2,4-Dimetoxy-phenyl)-(5-quinoxalin-2-yl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-metanon.



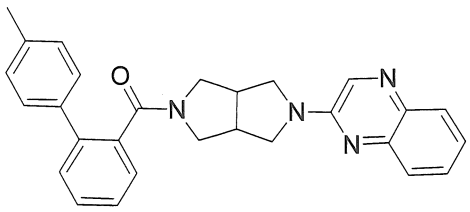
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và axit 2,4-dimetoxybenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{24}N_4O_3$, 404,47; m/z tìm thấy 405,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 192: (5-Benzooxazol-2-yl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-(2,6-dimetoxy-phenyl)-metanon.



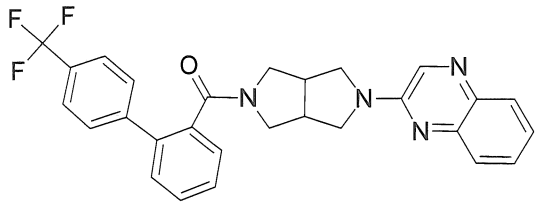
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 41 và 2-clo-benzooxazol. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{23}N_3O_4$, 393,45; m/z tìm thấy 394,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 193: (4'-Metyl-biphenyl-2-yl)-(5-quinoxalin-2-yl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-metanon.



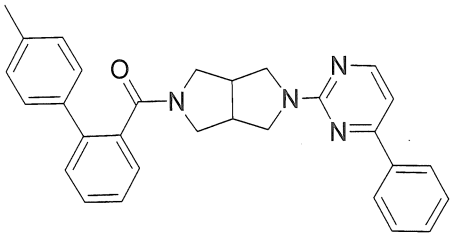
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và axit 4'-metyl-biphenyl-2-carboxylic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{26}N_4O$, 434,55; m/z tìm thấy 435,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 194: (5-Quinoxalin-2-yl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-(4'-triflometyl-biphenyl-2-yl)-metanon.



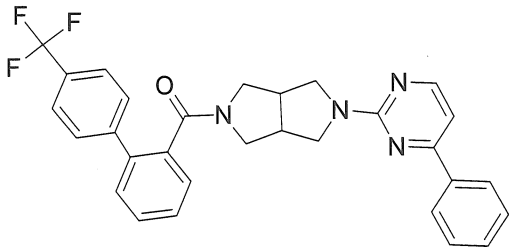
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và axit 4'-triflometyl-biphenyl-2-carboxylic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{28}H_{23}F_3N_4O$, 488,50; m/z tìm thấy 489,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 195: (4'-Metyl-biphenyl-2-yl)-[5-(4-phenyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon.



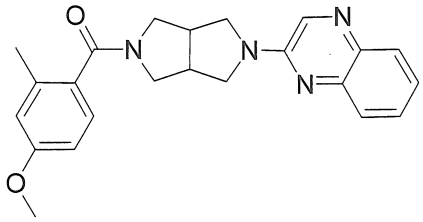
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 26 và axit 4'-metyl-biphenyl-2-carboxylic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{28}N_4O$, 460,58; m/z tìm thấy 461,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 196: [5-(4-Phenyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(4'-triflometyl-biphenyl-2-yl)-metanon.



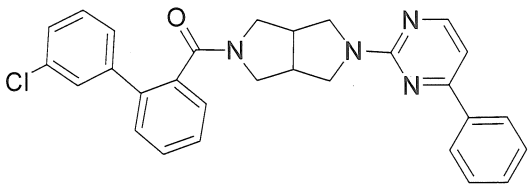
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 26 và axit 4'-triflometyl-biphenyl-2-carboxylic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{30}H_{53}F_3N_4O$, 514,56; m/z tìm thấy 515,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 197: (4-Metoxy-2-metyl-phenyl)-(5-quinoxalin-2-yl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-metanon.



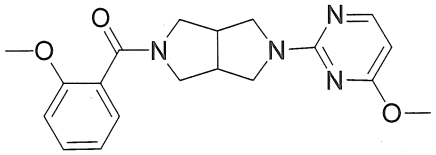
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và axit 4-metoxy-2-metyl-benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{24}N_4O_2$, 388,47; m/z tìm thấy 389,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 198: (3'-Clo-biphenyl-2-yl)-[5-(4-phenyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon.



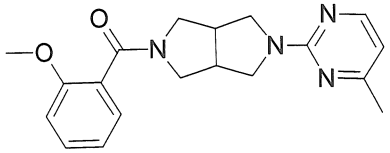
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 26 và axit 3'-clo-biphenyl-2-carboxylic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{29}H_{25}ClN_4O$, 480,99; m/z tìm thấy 481,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 199: (2-Metoxy-phenyl)-[5-(4-metoxy-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon.



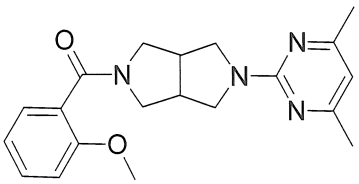
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 32 và axit 2-metoxybenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{22}N_4O_3$, 354,41; m/z tìm thấy 355,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 200: (2-Metoxy-phenyl)-[5-(4-metyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon.



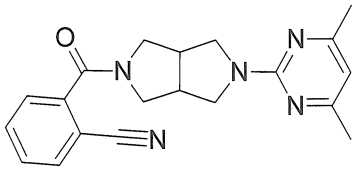
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 27 và axit 2-metoxybenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{22}N_4O_2$, 338,41; m/z tìm thấy 339,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 201: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-metoxy-phenyl)-metanon.



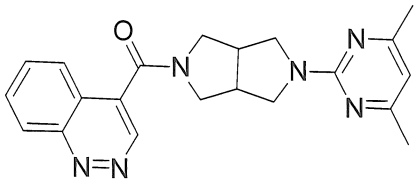
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-metoxybenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{24}N_4O_2$, 352,44; m/z tìm thấy 353,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 202: 2-[5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carbonyl]-benzonitril.



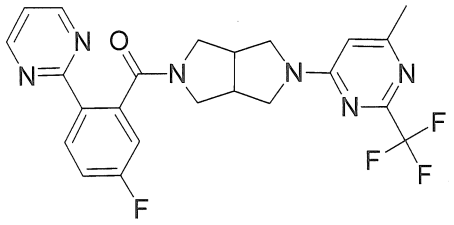
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-xyanobenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{21}N_5O$, 347,42; m/z tìm thấy 348,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,51 – 8,39 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,25 – 7,06 (m, 3H), 6,76 (t, J = 13,7 Hz, 1H), 4,18 – 3,96 (m, 3H), 3,48 – 3,33 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 12,9, 6,4 Hz, 1H), 2,69 – 2,27 (m, 10H), 1,68 – 1,50 (m, 5H), 1,50 – 1,37 (m, 3H).

Ví dụ 203: Xinolin-4-yl-[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon.



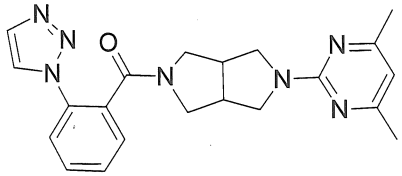
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit xinolin-4-carboxylic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}N_6O$, 374,45; m/z tìm thấy 375,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9,26 (s, 1H), 8,61 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,96-7,85 (m, 2H), 7,83 – 7,74 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,92 (dd, J = 11,7, 7,5 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 13,0, 4,9 Hz, 1H), 3,78-3,68(m, 2H), 3,54-3,42 (m, 2H), 3,20 – 3,09 (m, 2H), 3,04-2,98(m, 1H), 2,29 (s, 6H).

Ví dụ 204: (5-Flo-2-pyrimidin-2-yl-phenyl)-[5-(6-metyl-2-triflometyl-pyrimidin-4-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon.



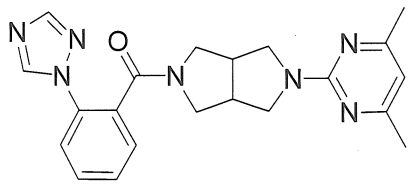
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 13 và hợp chất trung gian 31. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,45; m/z tìm thấy 473,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 205: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-metanon.



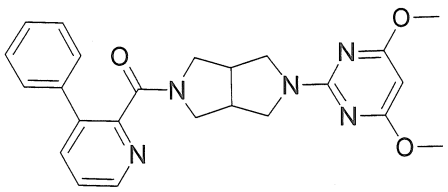
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 15 làm vật liệu bắt đầu. Trong trường hợp này, trước tiên, cho hợp chất trung gian C bắt cặp với hợp chất trung gian 15, sau đó loại bỏ t-butylcarboxylat trước khi bổ sung 2-clo-4,6-metylpyrimidin. (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{23}N_7O$, 389,46; m/z tìm thấy 390,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,99 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,87 – 3,65 (m, 3H), 3,54 – 3,44 (m, 2H), 3,38 – 3,25 (m, 2H), 3,04 – 2,78 (m, 3H), 2,29 (s, 6H).

Ví dụ 206: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-[1,2,4]triazol-1-yl-phenyl)-metanon.



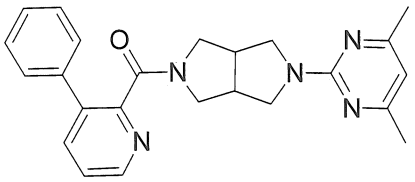
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{23}N_7O$, 389,46; m/z tìm thấy, 390,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 207: [5-(4,6-Dimetoxy-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(3-phenyl-pyridin-2-yl)-metanon.



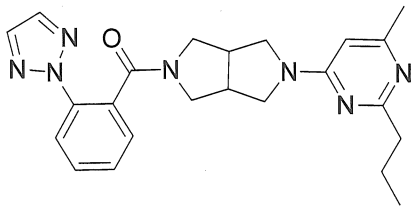
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 39 và axit 3-phenyl-pyridin-2-carboxylic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{25}N_5O_3$, 431,50; m/z tìm thấy 432,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 208: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(3-phenyl-pyridin-2-yl)-metanon.



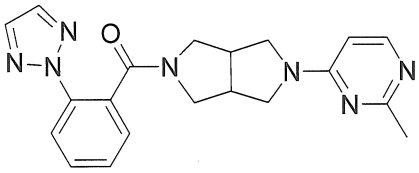
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 3-phenyl-pyridin-2-carboxylic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{25}N_5O$, 399,5; m/z tìm thấy 400,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 209: [5-(6-Metyl-2-propyl-pyrimidin-4-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon.



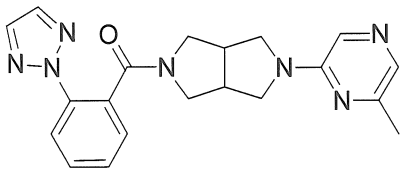
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và 4-clo-6-metyl-2-propyl-pyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{27}N_7O$, 417,51; m/z tìm thấy 418,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 210: [5-(2-Metyl-pyrimidin-4-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon.



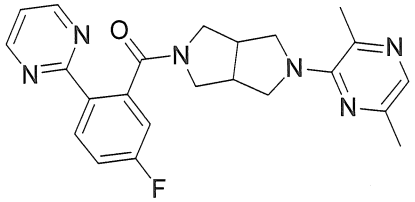
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và 4-clo-2-metyl-pyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{21}N_7O$, 375,43; m/z tìm thấy 376,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 211: [5-(6-Metyl-pyrazin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon.



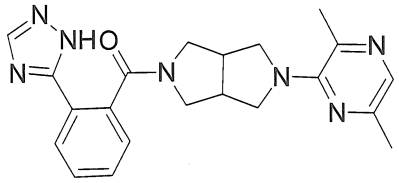
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và 2-clo-6-metyl-pyrazin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{21}N_7O$, 375,43; m/z tìm thấy 376,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 212: [5-(3,6-Dimetyl-pyrazin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(5-flo-2-pyrimidin-2-yl-phenyl)-metanon.



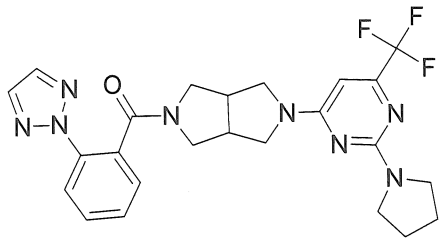
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 34 và hợp chất trung gian 13. MS MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{23}FN_6O$, 418,47; m/z tìm thấy 419,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 213: [5-(3,6-Dimetyl-pyrazin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-[2-(2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-metanon.



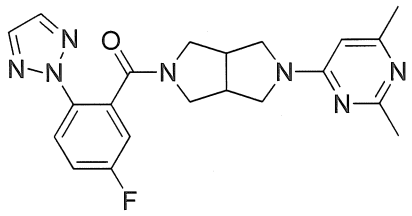
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 34 và axit 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{23}N_7O$, 389,46; m/z tìm thấy 390,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 214: [5-(2-Pyrolidin-1-yl-6-triflometyl-pyrimidin-4-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và axit 4-clo-2-pyrolidin-1-yl-6-triflometyl-pyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{25}F_3N_8O$, 498,51; m/z tìm thấy 499,2 $[M+H]^+$.

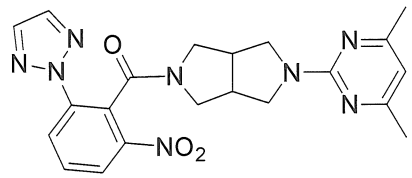
Ví dụ 215: 2-(2,6-Dimetylpyrimidin-4-yl)-5-{[5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 23, bằng cách thế (5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon (Hợp chất trung gian 21) cho tert-butyl este xủa axit hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic và thế 4-clo-2,6-dimetylpyrimidin cho 2-clo-4,6-dimetyl-pyrimidin ở bước A. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407,19; m/z tìm thấy, 408,2 $[M+H]^+$.

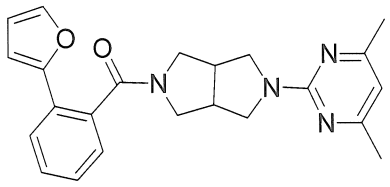
Các ví dụ từ 216 đến 218 dưới dây có thể được điều chế bằng cách sử dụng các sơ đồ chung nêu trên.

Ví dụ 216: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-nitro-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon.



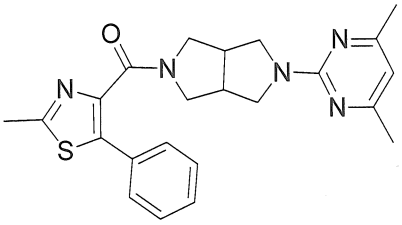
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{22}N_8O_3$, 434,45.

Ví dụ 217: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-furan-2-yl-phenyl)-metanon.



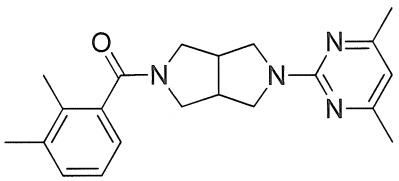
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{24}N_4O_3$, 388,46.

Ví dụ 218: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-metyl-5-phenyl-thiazol-4-yl)-metanon.



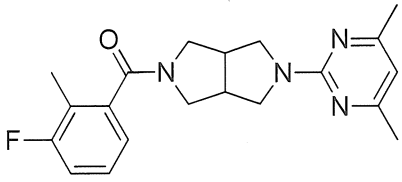
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{25}N_5OS$, 419,54.

Ví dụ 219: 2-[(2,3-Dimetylphenyl)carbonyl]-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2,3-dimetylbenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{26}N_4O$, 350,47; m/z tìm thấy 351,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,16 - 7,05 (m, 2H), 7,02 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,00-3,86 (m, 2H), 3,78 (dd, J = 11,6, 7,4 Hz, 1H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,49 - 3,38 (m, 2H), 3,17 - 3,02 (m, 2H), 2,99 - 2,92 (m, 1H), 2,35 - 2,28 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

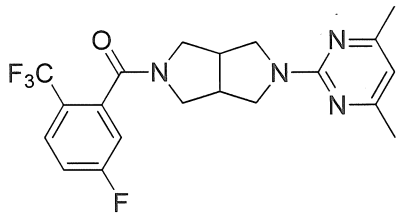
Ví dụ 220: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(3-flo-2-metylphenyl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 3-flo-2-metylbenzoic. MS (ESI): khối lượng

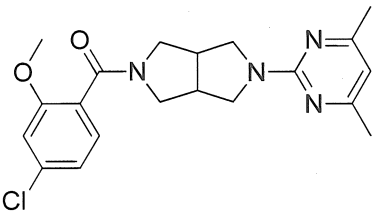
được tính cho $C_{20}H_{23}FN_4O$, 354,4; m/z tìm thấy 355,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,22 – 7,14 (m, 1H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,00-3,86 (m, 2H), 3,78 (dd, J = 11,6, 7,3 Hz, 1H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,52 – 3,39 (m, 2H), 3,19 – 3,02 (m, 2H), 3,02 – 2,92 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,21 (d, J = 2,0 Hz, 3H).

Ví dụ 221: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[5-flo-2-(triflometyl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



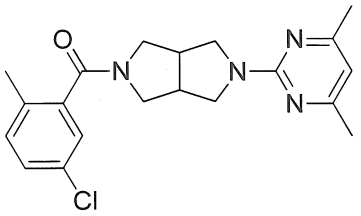
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 5-flo-2-(triflometyl)benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{20}F_4N_4O$, 408,4; m/z tìm thấy 409,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,71 (dd, J = 8,8, 5,0 Hz, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,01-3,87 (m, 2H), 3,79 (dd, J = 11,7, 7,3 Hz, 1H), 3,69 – 3,56 (m, 2H), 3,53 – 3,41 (m, 2H), 3,19 – 3,04 (m, 2H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 222: 2-[(4-Clo-2-metoxyphenyl)carbonyl]-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



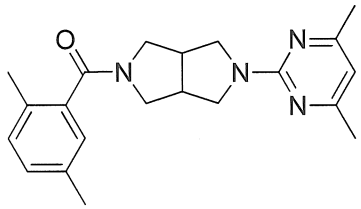
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 4-clo-2-metoxybenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{23}ClN_4O_2$, 386,9; m/z tìm thấy 389,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,98 – 3,82 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,78 – 3,73 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,55 – 3,44 (m, 2H), 3,19 (dd, J = 11,1, 5,0 Hz, 1H), 3,13 – 2,90 (m, 2H), 2,29 (s, 6H).

Ví dụ 223: 2-[(5-Clo-2-metylphenyl)carbonyl]-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



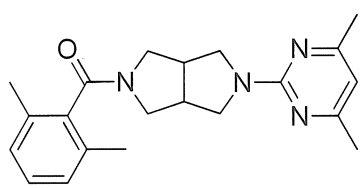
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 5-clo-2-metylbenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{23}ClN_4O$, 370,9; m/z tìm thấy 371,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,26-7,21 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,00 – 3,86 (m, 2H), 3,79 (dd, J = 11,6, 7,3 Hz, 1H), 3,68-3,57 (m, 2H), 3,51 – 3,42 (m, 2H), 3,17 – 2,94 (m, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,26 (s, 3H).

Ví dụ 224: 2-[(2,5-Dimetylphenyl)carbonyl]-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2,5-dimetylbenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{26}N_4O$, 350,5; m/z tìm thấy 351,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,11 – 7,03 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,00-3,87 (m, 2H), 3,78 (dd, J = 11,5, 7,4 Hz, 1H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,50-3,42 (m, 2H), 3,15-2,90 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

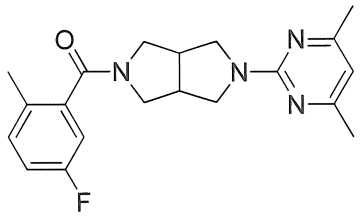
Ví dụ 225: 2-[(2,6-Dimetylphenyl)carbonyl]-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2,6-dimetylbenzoic. MS (ESI): khối lượng

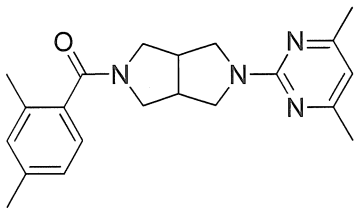
được tính cho $C_{21}H_{26}N_4O$, 350,5; m/z tìm thấy 351,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51-7,00 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,15-3,87 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,50 – 3,44 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,08 – 2,90 (m, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,80 (s, 3H).

Ví dụ 226: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(5-flo-2-metylphenyl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



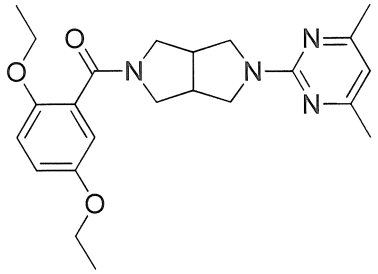
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 5-flo-2-metylbenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{23}FN_4O$, 354,4; m/z tìm thấy 355,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,16 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,98-3,87 (m 2H), 3,79 (dd, J = 11,6, 7,3 Hz, 1H), 3,68-3,57 (m, 2H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,16 – 2,94 (m, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,26 (d, J = 8,6 Hz, 3H).

Ví dụ 227: 2-[(2,4-Dimetylphenyl)carbonyl]-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



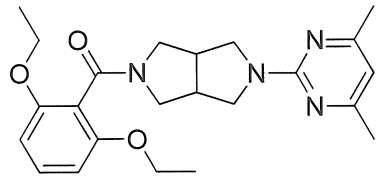
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2,4-dimetylbenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{26}N_4O$, 350,5; m/z tìm thấy 351,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,02 (s, 2H), 6,29 (s, 0H), 3,92 (ddd, J = 19,2, 12,2, 7,7 Hz, 2H), 3,77 (dd, J = 11,6, 7,4 Hz, 0H), 3,63 (ddd, J = 18,1, 12,2, 4,9 Hz, 1H), 3,52 – 3,39 (m, 1H), 3,06 (ddd, J = 50,9, 27,4, 6,2 Hz, 0H), 2,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,28 – 2,24 (m, 3H).

Ví dụ 228: 2-[(2,5-Dietoxyphenyl)carbonyl]-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



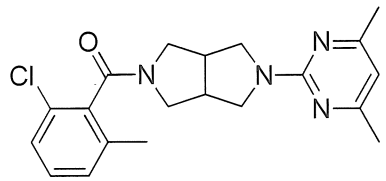
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2,5-dietoxybenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{30}N_4O_3$, 410,5; m/z tìm thấy 411,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6,89 – 6,77 (m, 3H), 6,28 (s, 1H), 4,04 – 3,83 (m, 6H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,70 – 3,44 (m, 4H), 3,27 (s, 1H), 3,13 – 2,90 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,44 – 1,23 (m, 6H).

Ví dụ 229: 2-[(2,6-Dietoxyphenyl)carbonyl]-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2,6-dietoxybenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{30}N_4O_3$, 410,5; m/z tìm thấy 411,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,19 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55-6,46 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,06 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,98 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,94 – 3,82 (m, 2H), 3,79-3,65 (m, 2H), 3,61 (dd, J = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 3,57 – 3,42 (m, 2H), 3,17 (dd, J = 11,0, 5,0 Hz, 1H), 3,11 – 2,87 (m, 2H), 2,31-2,27 (m, 6H), 1,44 – 1,25 (m, 6H).

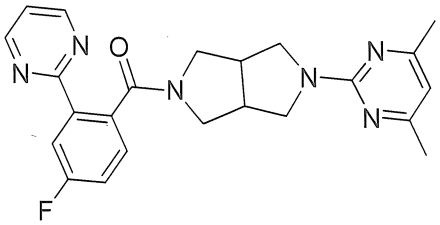
Ví dụ 230: 2-[(2-Clo-6-metylphenyl)carbonyl]-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-clo-6-metylbenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{23}ClN_4O$, 370,9; m/z tìm thấy 371,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): (quan sát thấy rotame) 7,24 – 7,14 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 1H), 6,31-6,28 (m,

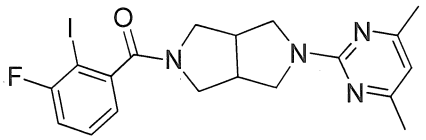
1H), 4,06 – 3,85 (m, 2H), 3,85 – 3,75 (m, 1H), 3,74-3,36 (m, 1H), 3,65-3,52 (m, 2H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 3,25 – 3,14 (m, 1H), 3,14 – 2,94 (m, 2H), 2,37 – 2,23 (m, 9H).

Ví dụ 231: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



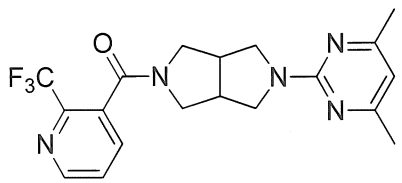
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách thế hợp chất trung gian 87 cho axit 3-flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{23}FN_6O$, 418,47; m/z tìm thấy, 419,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 232: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-iotphenyl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách thế axit 2-iot-3-flobenzoic cho axit 3-flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{20}FIN_4O$, 466,3; m/z tìm thấy, 467,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,36 (ddd, J = 8,2, 7,5, 5,2 Hz, 1H), 7,04 (ddd, J = 8,5, 7,7, 1,3 Hz, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,94 (ddd, J = 20,9, 12,2, 7,6 Hz, 2H), 3,79 (dd, J = 11,7, 7,2 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 12,8, 4,6 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 11,7, 5,1 Hz, 1H), 3,58 – 3,51 (m, 1H), 3,47 (dd, J = 10,8, 7,4 Hz, 1H), 3,16 – 2,98 (m, 3H), 2,29 (s, 6H).

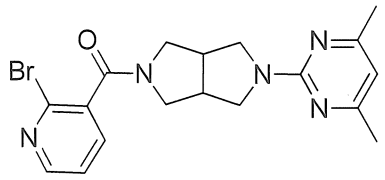
Ví dụ 233: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(triflometyl)pyridin-3-yl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-(triflometyl)nicotinic. MS (ESI): khối lượng

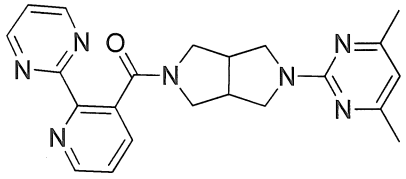
được tính cho $C_{19}H_{20}F_3N_5O$, 391,4; m/z tìm thấy 392,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,77 (dd, J = 4,7, 1,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 12,4, 6,2 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,99 (dd, J = 12,8, 7,7 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 11,7, 7,6 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 11,6, 7,3 Hz, 1H), 3,71 – 3,57 (m, 2H), 3,50 – 3,41 (m, 2H), 3,16 – 3,06 (m, 2H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,34 (s, 5H).

Ví dụ 234: 2-Bromopyridin-3-yl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-bromopyridin-3-carboxylic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{18}H_{20}BrN_5O$, 401,09; m/z tìm thấy 402,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,41 (dd, J = 4,7, 1,8, 1H), 7,66 – 7,54 (m, 1H), 7,34 (dd, J = 7,4, 4,8, 1H), 6,38 – 6,24 (m, 1H), 3,94 (dd, J = 12,1, 7,6, 2H), 3,80 (dd, J = 11,5, 7,3, 1H), 3,74 – 3,46 (m, 4H), 3,31 – 3,01 (m, 3H), 2,40 – 2,23 (m, 6H).

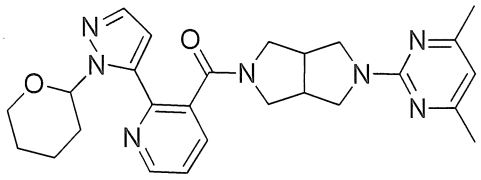
Ví dụ 235: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



Bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (16mg, 0,014 mmol) vào dung dịch chứa 2-bromopyridin-3-yl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon (Ví dụ 234) (50mg, 0,14 mmol), 2-tributylstannylpyrimidin (50mg, 0,14 mmol), và đồng iodua (2,6mg, 0,014 mmol) trong 1,4 dioxan (1 mL). Phản ứng được chiếu xạ trong lò phản ứng vi sóng ở 160°C trong thời gian 1 giờ. Dung dịch thu được được lọc qua Celite®, được rửa bằng DCM, và được cô đặc. Tinh chế (FCC) (MeOH (NH_3)/DCM) để thu được hợp chất nêu trên (35mg, 64%). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{23}N_7O$, 401,20; m/z tìm thấy 402,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,85 (s, 3H), 7,70 (d, J = 6,7, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 7,21 (d, J = 4,4, 1H), 6,32 – 6,24 (m, 1H), 3,93 – 3,79 (m, 2H), 3,75 – 3,61 (m, 3H), 3,52 (s, 1H), 3,52 – 3,42 (m, 1H), 3,17

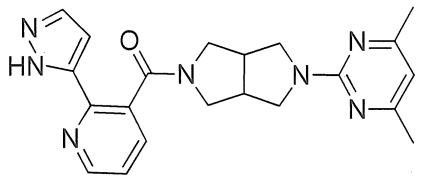
(dd, J = 10,8, 5,0, 1H), 3,09 – 2,88 (m, 2H), 2,37 – 2,22 (m, 6H).

Ví dụ 236: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)metanon.



Bổ sung dung dịch nước Na_2CO_3 2N (0,12 ml, 0,25 mmol) vào dung dịch chứa 2-bromopyridin-3-yl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon (Ví dụ 234) (50mg, 0,12 mmol), pinacol este của axit 4-(terahydropyran-2H-yl)-1H pyrazol-5 boronic (35mg, 0,12 mmol), TBAB (4,0mg, 0,012 mmol), và $PdCl_2$(dppf) (10mg, 0,012 mmol) trong toluen (0,6 mL). Phản ứng được chiếu xạ trong lò phản ứng vi sóng ở 110°C trong thời gian 1 giờ. Dung dịch thu được được lọc qua Celite®, được rửa bằng DCM, và được cô đặc. Tinh chế (FCC) (MeOH (NH_3)/DCM) để thu được hợp chất nêu trên (52mg, 88%). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{26}H_{31}N_7O_2$, 473,25; m/z tìm thấy 474,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,72 (dd, J = 4,7, 1,8, 1H), 7,76 (dd, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,62 – 7,45 (m, 1H), 7,34 (ddd, J = 7,7, 4,8, 1,5, 1H), 6,56 (dd, J = 18,2, 9,1, 1H), 6,33 – 6,23 (m, 1H), 3,91 – 3,71 (m, 2H), 3,72 – 3,53 (m, 3H), 3,53 – 3,36 (m, 2H), 3,36 – 3,06 (m, 3H), 2,98 – 2,70 (m, 3H), 2,65 (d, J = 6,4, 1H), 2,51 (d, J = 10,0, 1H), 2,28 (d, J = 9,8, 6H), 2,18 – 2,01 (m, 2H), 1,94 (s, 3H).

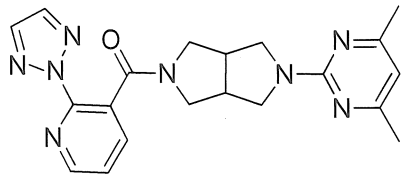
Ví dụ 237: (2-(1H-Pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



Bổ sung HCl chứa nước 4N (1 mL) vào dung dịch chứa (5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)metanon (Ví dụ 236) (210mg, 0,43 mmol) trong THF (10 mL) và H_2O (1 mL). Phản ứng được khuấy trong thời gian 2 giờ, được trung hòa bằng NaOH chứa nước 3N, và được chiết bằng DCM (3 x 20 mL). Lớp vô cơ được thu gom, được làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô đặc. Tinh chế (FCC)

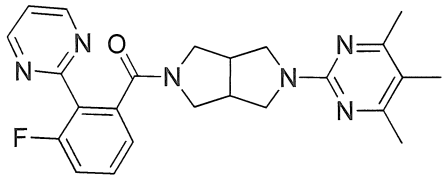
(MeOH (NH_3)/DCM) để thu được hợp chất nêu trên (128mg, 73%) (MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{23}N_7O$, 389,20; m/z tìm thấy 390,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,68 – 8,59 (m, 1H), 7,63 (d, J = 9,1, 2H), 7,32 – 7,20 (m, 1H), 6,80 (d, J = 2,2, 1H), 6,33 – 6,19 (m, 1H), 3,92 – 3,55 (m, 5H), 3,54 – 2,78 (m, 5H), 2,37 – 2,24 (m, 6H).

Ví dụ 238: (2-(2H-1,2,3-Triazol-2-yl)pyridin-3-yl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



Bổ sung (R,R)-(-)-*N*,*N*'-dimetyl-1,2-xyclohexyldiamin (12 µL, 0,75 mmol) và CuI (3,5mg, 0,86 mmol) vào dung dịch chứa 2-bromopyridin-3-yl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon (Ví dụ 234) (150mg, 0,37 mmol), 1H-1,2,3 triazol (43 µL, 0,75 mmol), $CsCO_3$ (247mg, 0,75 mmol), trong H_2O (2 µL) và 1,4 dioxan (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ trong lò phản ứng vi sóng ở 160°C trong thời gian 2 giờ. Dung dịch thu được được lọc qua Celite®, được rửa bằng DCM, và được cô đặc. Tinh chế (FCC)(MeOH (NH_3)/DCM) thu được hợp chất nêu trên (8mg, 6%). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{22}N_8O$, 390,19; m/z tìm thấy 391,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,65 (dd, J = 4,8, 1,8, 1H), 7,83 (dt, J = 13,3, 6,6, 2H), 7,43 (dt, J = 7,6, 4,5, 1H), 6,38 – 6,23 (m, 2H), 4,02 – 3,28 (m, 6H), 3,10 – 3,06 (m, 4H), 2,42 – 2,22 (m, 6H).

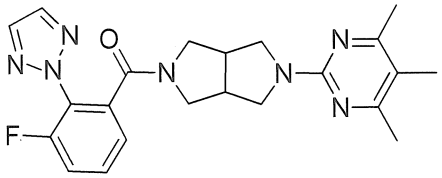
Ví dụ 239: (3-Flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 42 và axit 3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{25}FN_6O$, 432,21; m/z tìm thấy 433,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,41 (dd, J = 4,7, 1,8, 2H), 7,66 – 7,54 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 7,4, 4,8, 2H), 3,94 (dd, J = 12,1, 7,6, 2H), 3,80 (dd, J = 11,5, 7,3, 1H), 3,74 – 3,46 (m,

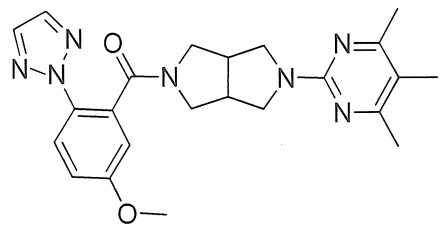
4H), 3,31 – 3,01 (m, 3H), 2,40 – 2,13 (m, 9H).

Ví dụ 240: (3-Flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



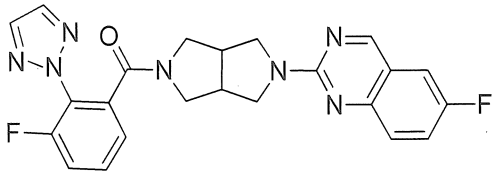
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 42 và axit 3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{24}FN_7O$, 421,20; m/z tìm thấy 422,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,82 – 7,77 (m, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 1H), 7,31 (ddd, J = 9,8, 8,4, 1,3, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 3,86 – 3,60 (m, 3H), 3,59 – 3,42 (m, 4H), 3,14 (dd, J = 10,9, 5,3, 1H), 2,94 (dd, J = 10,9, 7,1, 2H), 2,38 – 2,27 (m, 6H), 2,07 (d, J = 7,2, 3H).

Ví dụ 241: (5-Metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



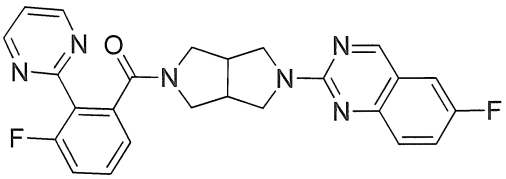
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 42 và axit 5-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{27}N_7O_2$, 433,22; m/z tìm thấy 434,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,84 (d, J = 9,0, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,01 (dd, J = 9,0, 2,8, 1H), 6,91 (d, J = 2,8, 1H), 3,91 – 3,74 (m, 5H), 3,70 – 3,58 (m, 2H), 3,55 (dd, J = 11,4, 5,2, 1H), 3,47 – 3,28 (m, 2H), 3,04 – 2,82 (m, 3H), 2,41 – 2,25 (m, 5H), 2,13 – 2,01 (m, 4H).

Ví dụ 242: (3-Flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(5-(6-floquinazolin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



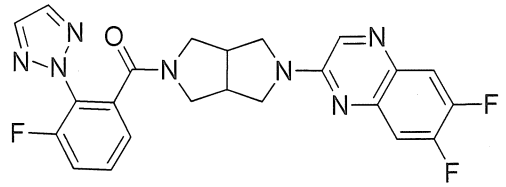
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 43 và axit 3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{19}F_2N_7O$, 447,16; m/z tìm thấy 448,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,99 (s, 1H), 7,77 (d, J = 15,8, 2H), 7,61 (dd, J = 11,0, 5,5, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 3,93 (d, J = 9,9, 1H), 3,79 (dd, J = 12,3, 7,4, 2H), 3,71 – 3,62 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,20 (dd, J = 11,0, 5,3, 1H), 3,12 – 2,98 (m, 2H).

Ví dụ 243: (3-Flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(5-(6-floquinazolin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 43 và axit 3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{20}F_2N_6O$, 458,17; m/z tìm thấy 459,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,98 (d, J = 8,1, 1H), 8,82 – 8,74 (m, 2H), 7,61 (dt, J = 12,7, 6,4, 1H), 7,53 – 7,41 (m, 2H), 7,31 (td, J = 8,0, 2,7, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 7,15 (t, J = 4,9, 1H), 4,00 – 3,88 (m, 1H), 3,89 – 3,69 (m, 3H), 3,68 – 3,52 (m, 3H), 3,36 (dd, J = 10,9, 4,6, 1H), 3,14 – 2,97 (m, 2H).

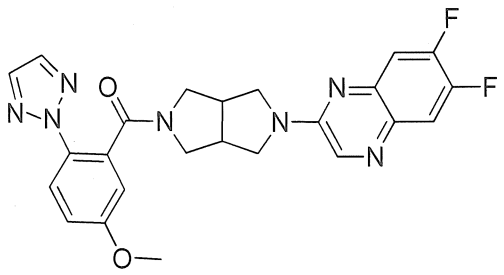
Ví dụ 244: (5-(6,7-Difloquinoxalin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 44 và axit 3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{18}F_3N_7O$, 465,15; m/z tìm thấy 466,1 $[M+H]^+$. ^1H

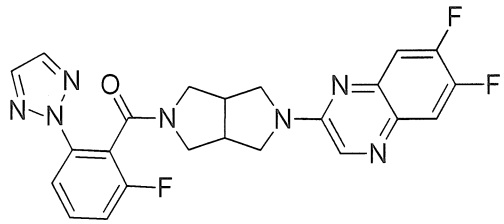
NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,28 (s, 1H), 7,75 (d, J = 20,8, 2H), 7,65 (dd, J = 10,6, 8,4, 1H), 7,50 (tt, J = 9,6, 4,8, 1H), 7,43 (dd, J = 11,4, 8,0, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 12,5, 4,9, 1H), 4,00 – 3,86 (m, 1H), 3,81 (dd, J = 10,0, 5,6, 2H), 3,66 – 3,49 (m, 4H), 3,32 – 3,16 (m, 3H).

Ví dụ 245: (5-(6,7-Difloquinoxalin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



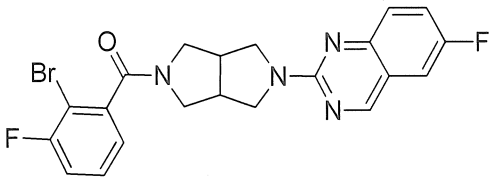
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 44 và axit 5-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{21}F_2N_7O_2$, 477,2; m/z tìm thấy 478,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,25 (s, 1H), 7,84 (t, J = 7,6, 1H), 7,64 (dt, J = 19,7, 10,8, 3H), 7,42 (dd, J = 11,4, 8,0, 1H), 7,03 (dd, J = 9,0, 2,8, 1H), 6,92 (d, J = 2,8, 1H), 3,97 – 3,84 (m, 5H), 3,64 (dd, J = 18,2, 14,6, 5H), 3,12 (dd, J = 19,8, 8,6, 3H).

Ví dụ 246: (5-(6,7-Difloquinoxalin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



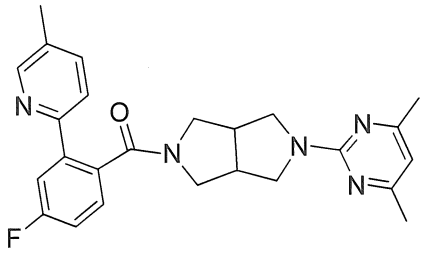
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 44 và axit 2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{18}F_3N_7O$, 465,2; m/z tìm thấy 466,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,32 – 8,24 (m, 1H), 7,90 – 7,79 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (ddd, J = 10,7, 8,5, 4,2, 1H), 7,55 – 7,38 (m, 2H), 7,22 – 7,10 (m, 1H), 4,13 – 3,48 (m, 7H), 3,40 – 3,05 (m, 3H).

Ví dụ 247: (2-Bromo-3-flophenyl)(5-(6-floquinazolin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 43 và axit 2-bromo-3-flobenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}BrF_2N_4O$, 458,1; m/z tìm thấy 459,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,95 (d, J = 19,8, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,59 (dt, J = 13,3, 6,7, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 1H), 7,18 – 7,05 (m, 2H), 4,01 (dt, J = 12,8, 8,4, 2H), 3,95 – 3,85 (m, 1H), 3,80 – 3,48 (m, 4H), 3,27 – 3,04 (m, 3H).

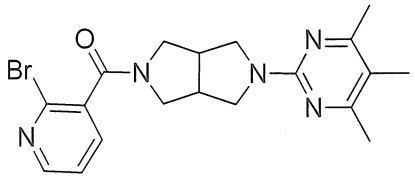
Ví dụ 248: (5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-flo-2-(5-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon.



(5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-flo-2-(5-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon.

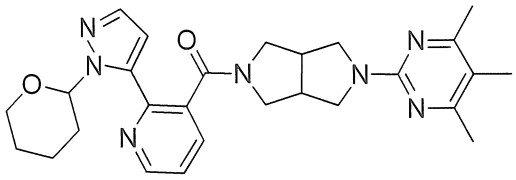
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 50, bước A, bằng cách thế (5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-flo-2-iotphenyl)metanon cho 2-iot-3-flobenzonitril, thế 5-metyl-2-(tributylstannyl)pyridin cho 2-tributylstannan pyrimidin, thế dioxan cho DME và gia nhiệt đến 130°C trong thời gian 60 phút. Phản ứng được lọc qua celite, được rửa bằng EtOAc và sau đó được cô đặc và được tinh chế trên RP agilent HPLC và các phân đoạn được làm khô lạnh. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,21; tìm thấy 432,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 249: (2-Bromopyridin-3-yl)(5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



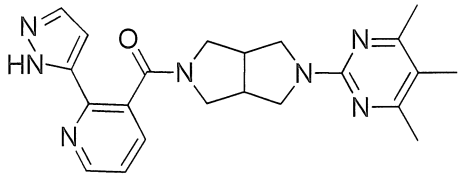
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 42 và axit 2-bromopyridin-3-carboxylic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{22}BrN_5O$, 415,10; m/z tìm thấy 416,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,44 (dd, J = 4,7, 1,6, 1H), 7,33 (dd, J = 7,6, 4,7, 1H), 6,38 – 6,24 (m, 1H), 3,94 – 3,90 (m, 2H), 3,88 – 3,84 (m, 1H), 3,74 – 3,50 (m, 4H), 3,31 – 3,01 (m, 3H), 2,40 – 2,23 (m, 6H), 2,12 – 2,06 (m, 3H).

Ví dụ 250: (2-(1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)(5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



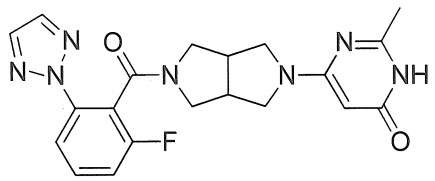
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 236, bằng cách sử dụng hợp chất ở ví dụ 249 và pinacol este của axit 4-(terahydropyran-2H-yl)-1H pyrazol-5 boronic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{27}H_{33}N_7O_2$, 487,27; m/z tìm thấy 488,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,78 – 8,72 (m, 1H), 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,62 – 7,45 (m, 1H), 7,34 (dd, J = 4,8, 1,5, 1H), 6,33 – 6,23 (m, 1H), 3,91 – 3,78 (m, 2H), 3,72 – 3,53 (m, 3H), 3,53 – 3,36 (m, 2H), 3,36 – 3,15 (m, 3H), 2,98 – 2,70 (m, 3H), 2,65 (d, J = 6,8, 1H), 2,38 – 2,27 (m, 6H), 2,10 – 2,06 (m, 3H), 2,18 – 2,01 (m, 2H), 1,94 (s, 3H).

Ví dụ 251: (2-(1H-Pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)(5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



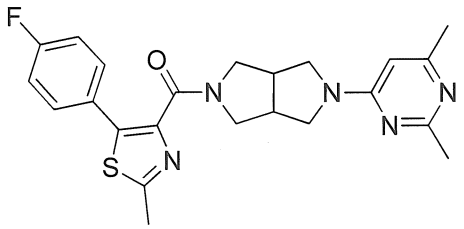
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 237, bằng cách sử dụng (2-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)(5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon (Ví dụ 250). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{18}F_3N_7O$, 403,21; m/z tìm thấy 404,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 11,90 (s, 1H), 8,65 (dd, J = 4,7, 1,5, 1H), 7,65 (dd, J = 7,7, 1,6, 1H), 7,50 (d, J = 7,0, 1H), 7,34 – 7,21 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,66-3,60 (m, 6H), 3,26 (s, 4H), 2,39 – 2,25 (m, 6H), 2,09 (d, J = 40,1, 3H).

Ví dụ 252: 6-[5-{[2-Flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-2-metylpyrimidin-4(3H)-on.



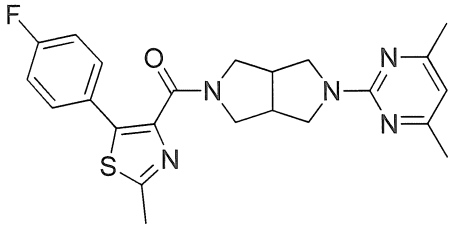
Bổ sung trietylamin (0,065 mL, 0,47 mmol) và 6-clo-2-metylpyrimidin-4-ol (33,9mg, 0,234 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 16 (35,3mg, 0,117 mmol) trong n-butanol (0,5 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 150°C bằng vi sóng trong thời gian 18 phút. Phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC pha ngược để thu được hợp chất nêu trên (21,4mg, 45%). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{20}FN_7O_2$, 409,4; m/z tìm thấy $[M+H]^+$ 410,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,91 – 7,76 (m, 3H), 7,54 – 7,42 (m, 1H), 7,15 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,07 – 2,94 (m, 11H), 2,37 (d, J = 8,8 Hz, 3H).

Ví dụ 253: 2-(2,6-Dimetylpyrimidin-4-yl)-5-{[5-(4-flophenyl)-2-metyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



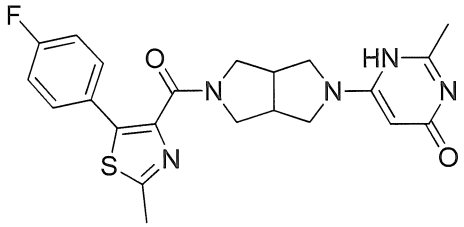
Bổ sung DMF (0,4 mL), 4-clo-2,6-dimetylpyrimidin (8,2mg, 0,057 mmol) và xesi carbonat (38,8mg, 0,119 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 48 (15,8mg, 0,048 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 100°C trong thời gian 18 giờ, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha ngược để thu được hợp chất nêu trên (12,9mg, 62%). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{24}FN_5OS$, 437,5; m/z tìm thấy $[M+H]^+$ 438,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,06 – 6,95 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,892-3,76 (m, 2H), 3,73 – 3,51 (m, 3H), 3,44 (dd, J = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 3,32 (dd, J = 11,6, 4,5 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 11,3, 5,3 Hz, 1H), 3,02 – 2,80 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,31 (d, J = 20,0 Hz, 6H).

Ví dụ 254: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[5-(4-flophenyl)-2-metyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



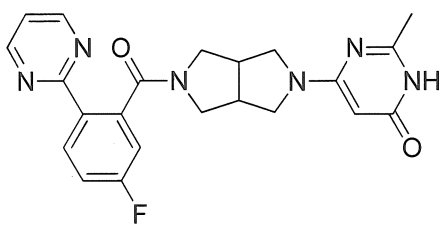
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 253 bằng cách thế 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin cho 4-clo-2,6-dimetylpyrimidin. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{24}FN_5OS$, 437,5; m/z tìm thấy $[M+H]^+$ 438,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,53 – 7,41 (m, 2H), 7,06 – 6,97 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,90 – 3,76 (m, 2H), 3,69 – 3,49 (m, 3H), 3,44 (dd, *J* = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 3,32 (dd, *J* = 11,6, 4,5 Hz, 1H), 3,10 (dd, *J* = 11,3, 5,3 Hz, 1H), 3,02 – 2,82 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,29 (s, 6H).

Ví dụ 255: 6-[5-{[5-(4-Flophenyl)-2-metyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-2-metylpyrimidin-4(3H)-on.



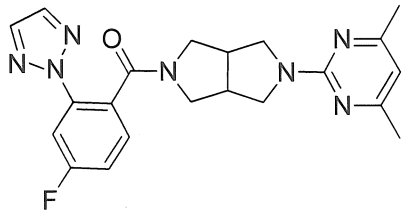
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 252 bằng cách thế hợp chất trung gian 48 cho hợp chất trung gian 16. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{22}FN_5O_2S$, 439,5; m/z tìm thấy 440,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,77 (s, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,09 – 7,02 (m, 2H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,66 – 3,49 (m, 4H), 3,29 – 2,82 (m, 5H), 2,71 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Ví dụ 256: 6-{5-[(5-Flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-2-metylpyrimidin-4(3H)-on.



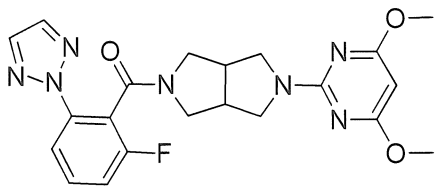
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 252, bằng cách thế (5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon cho hợp chất trung gian 16. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{21}FN_6O_2$, 420,5; m/z tìm thấy 421,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,85 (s, 1H), 8,73 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,35 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 7,24 – 7,13 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 12,6, 7,7 Hz, 1H), 3,76-3,65 (m, 3H), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,24 – 2,90 (m, 4H), 2,36 (d, J = 8,7 Hz, 3H).

Ví dụ 257: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



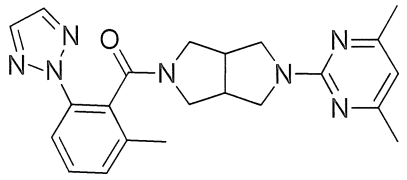
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và hợp chất trung gian 4. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{24}FN_5O$, 407,19; m/z tìm thấy 408,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,80 – 7,68 (m, 3H), 7,39 (dd, J = 8,4, 5,8, 1H), 7,17 – 7,09 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,17 (s, 2H), 3,89 (dd, J = 12,7, 7,6, 2H), 3,69 (dd, J = 12,8, 4,3, 2H), 3,61 – 3,48 (m, 2H), 3,45 – 3,32 (m, 2H), 3,25 (dd, J = 9,5, 5,0, 2H), 1,25 (s, 6H).

Ví dụ 258: (5-(4,6-Dimetoxypyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



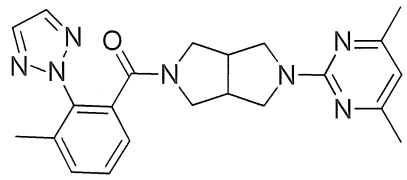
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 45 và hợp chất trung gian 12. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{22}FN_7O_3$, 439,18; m/z tìm thấy 440,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,89 – 7,80 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 1H), 7,15 (tdd, J = 8,4, 3,7, 0,9, 1H), 5,39 (d, J = 2,4, 1H), 4,02 – 3,48 (m, 13H), 3,31 – 2,89 (m, 3H).

Ví dụ 259: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



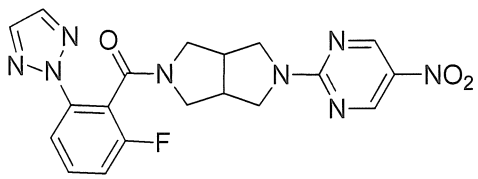
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và hợp chất trung gian 11. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{25}N_7O$, 403,21; m/z tìm thấy 404,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,84 – 7,75 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,38 (td, J = 7,9, 2,4, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 6,29 (d, J = 3,8, 1H), 3,98 – 3,30 (m, 8H), 3,01 (dd, J = 11,5, 6,6, 2H), 2,30 (d, J = 3,6, 3H), 1,57 (s, 6H).

Ví dụ 260: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic (Hợp chất trung gian 82). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{25}N_7O$, 403,21; m/z tìm thấy 404,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,76 (s, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,24 (d, J = 1,9, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,88 – 3,40 (m, 8H), 3,23 (dd, J = 11,0, 4,9, 1H), 3,00 – 2,83 (m, 1H), 2,36 – 2,26 (m, 3H), 2,24 (d, J = 16,1, 3H), 1,63 (s, 3H).

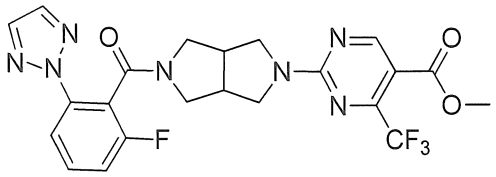
Ví dụ 261: (2-Flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(5-(5-nitropyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 46 và hợp chất trung gian 12. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{19}H_{17}FN_8O_3$, 424,14; m/z tìm thấy 425,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9,10 (ddd, J = 9,9, 5,7, 3,3, 2H), 7,90 – 7,79 (m, 2H), 7,74 (d, J = 6,6, 1H),

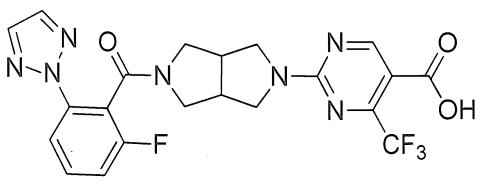
7,55 – 7,44 (m, 1H), 7,22 – 7,10 (m, 1H), 4,13 – 3,60 (m, 7H), 3,40 – 3,07 (m, 3H).

Ví dụ 262: Metyl 2-(5-(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-4-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat.



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 16 (30mg, 0,9 mmol), metyl 2-clo-4-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat (22mg, 0,09 mmol), Cs_2CO_3 (92,4mg, 0,28 mmol), trong DMA (1 mL) được gia nhiệt đến 100°C trong thời gian 72 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng được pha loãng bằng H_2O và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC) (10% MeOH, 0,1% NH_4OH trong DCM/DCM) để thu được hợp chất nêu trên (19mg, 37%) MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}F4N_7O_3$, 505,15; m/z tìm thấy 506,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,98 – 8,85 (m, 1H), 7,92 – 7,78 (m, 2H), 7,73 (d, J = 2,8, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 1H), 7,15 (td, J = 8,4, 4,9, 1H), 4,15 – 3,45 (m, 11H), 3,41 – 2,95 (m, 3H). Lớp nước được axit hóa bằng HCl 1N và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế (FCC) (0-100% dung dịch MeOH 5%, HOAc 0,5% trong DCM/DCM) để thu được axit 2-(5-(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-4-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylic (22mg, 44%).

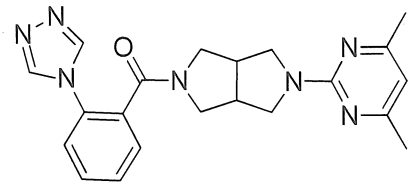
Ví dụ 263: Axit 2-(5-(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-4-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylic.



Hợp chất nêu trên được tách từ quy trình tổng hợp ở ví dụ 262. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{17}F_4N_7O_3$, 491,13; m/z tìm thấy 492,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,90 (t, J = 11,7, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 – 7,79 (m, 2H), 7,69 –

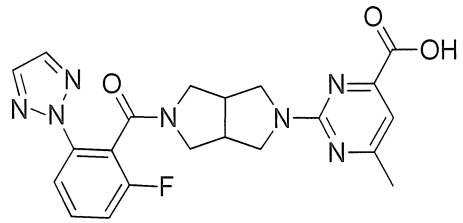
7,58 (m, 1H), 7,29 (dt, J = 25,1, 12,6, 1H), 4,05 – 3,50 (m, 7H), 3,18 (tdd, J = 19,6, 13,8, 6,8, 3H).

Ví dụ 264: (2-(4H-1,2,4-Triazol-4-yl)phenyl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



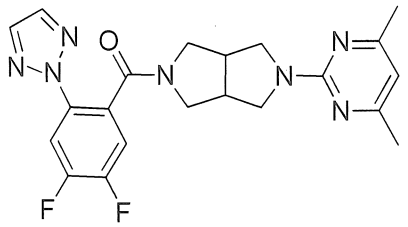
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{19}F_4N_7O_3$, 505,15; m/z tìm thấy 506,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,49 (s, 2H), 7,54 (dd, J = 7,6, 1,9, 3H), 7,45 – 7,37 (m, 1H), 6,31 (d, J = 11,3, 1H), 3,88 – 3,65 (m, 4H), 3,50 (dd, J = 12,0, 4,4, 2H), 3,33 (dt, J = 11,2, 5,6, 1H), 3,08 – 2,80 (m, 3H), 2,28 – 2,26 (m, 6H).

Ví dụ 265: Axit 2-(5-(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-6-metylpyrimidin-4-carboxylic.



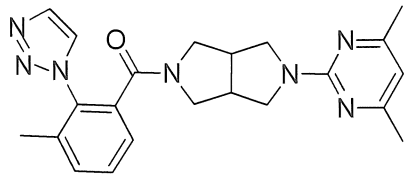
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 262, bằng cách thế metyl 2-clo-6-metylpyrimidin-4-carboxylat cho metyl 2-clo-4-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{20}FN_7O_3$, 437,16; m/z tìm thấy 438,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,96 (d, J = 6,2, 1H), 7,92 – 7,79 (m, 2H), 7,67 – 7,57 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,4, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,01 – 3,53 (m, 7H), 3,28 – 2,99 (m, 3H), 2,40 – 2,36 (m, 3H).

Ví dụ 266: (4,5-Diflo-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



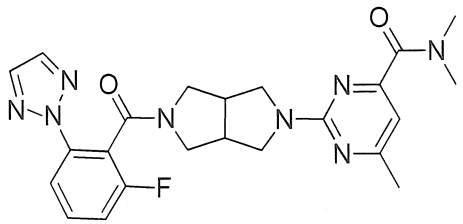
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 4,5-diflo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{21}F_2N_7O$, 425,18; m/z tìm thấy 425,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,86 (dd, J = 10,8, 7,0, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,86 (dd, J = 11,8, 7,6, 2H), 3,66-3,50 (m, 5H), 3,10 – 2,86 (m, 3H), 2,36 – 2,23 (m, 6H).

Ví dụ 267: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-metyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 3-metyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{25}N_7O$, 403,21; m/z tìm thấy 404,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,87 – 7,77 (m, 1H), 7,52 – 7,38 (m, 2H), 7,25 (d, J = 4,7, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,76 (dd, J = 11,6, 7,2, 2H), 3,65 – 3,29 (m, 6H), 3,12 (dd, J = 11,1, 4,9, 1H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,15 (d, J = 18,1, 3H).

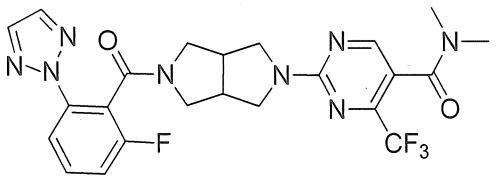
Ví dụ 268: 2-(5-(2-Flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-*N*,*N*,6-trimetylpyrimidin-4-carboxamit.



Hợp chất nêu trên được điều chế bằng cách sử dụng ví dụ 265 theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách thế dimetylamin cho 2-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol và EDCI cho HATU ở bước cuối cùng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{25}FN_8O_2$, 464,21; m/z tìm thấy 464,4$[M+H]^+$. ^1H NMR

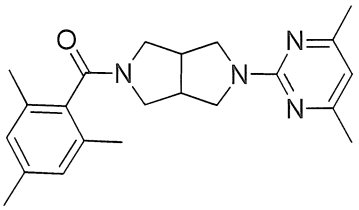
(400 MHz, $CDCl_3$): 7,90 – 7,79 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,53 – 7,41 (m, 1H), 7,18 – 7,09 (m, 1H), 6,57 (d, J = 9,8, 1H), 4,05 – 3,48 (m, 8H), 3,31 – 2,91 (m, 10H), 2,38 (s, 4H), 1,60 (s, 3H).

Ví dụ 269: 2-(5-(2-Flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-N,N-dimetyl-4-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxamit.



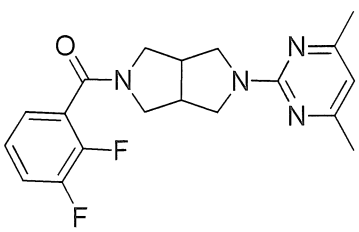
Hợp chất nêu trên được điều chế bằng cách sử dụng ví dụ 263 theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách thế dimetylamin cho 2-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol và EDCI cho HATU ở bước cuối cùng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{23}H_{22}F_4N_8O_2$, 518,18; m/z tìm thấy 518,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 270: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(mesityl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2,4,6-trimetylbenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{28}N_4O$, 364,23; m/z tìm thấy 365,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6,82 (d, J = 8,5, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,03 – 3,29 (m, 8H), 3,11 – 2,89 (m, 2H), 2,35 – 2,11 (m, 15H).

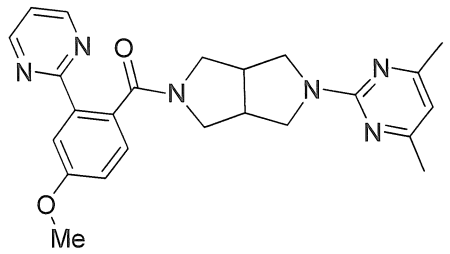
Ví dụ 271: (2,3-Diflophenyl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và aaxit 2,3-diflobenzoic. MS (ESI): khối lượng được

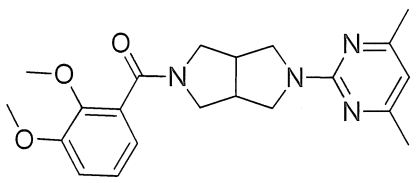
tính cho $C_{19}H_{20}F_2N_4O$, 358,16; m/z tìm thấy 358,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,26 – 7,08 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 4,03 – 3,73 (m, 3H), 3,71 – 3,57 (m, 3H), 3,39 (dd, J = 11,3, 5,0, 2H), 3,16 – 2,95 (m, 2H), 2,36 – 2,19 (m, 6H).

Ví dụ 272: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-metoxy-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



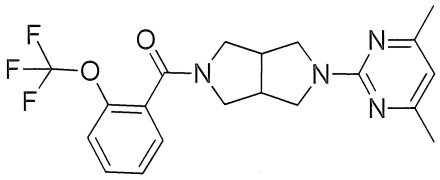
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách thế hợp chất trung gian 88 cho axit 3-flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{26}N_6O_2$, 430,5; m/z tìm thấy, 431,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,78 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 7,16 (q, J = 4,7 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,91 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 3,85 (ddd, J = 11,7, 7,8, 3,4 Hz, 2H), 3,72 – 3,60 (m, 3H), 3,54 (dd, J = 11,6, 4,8 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 11,0, 7,3 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 11,1, 4,9 Hz, 1H), 3,00 – 2,87 (m, 2H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 273: (2,3-Dimetoxyphenyl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



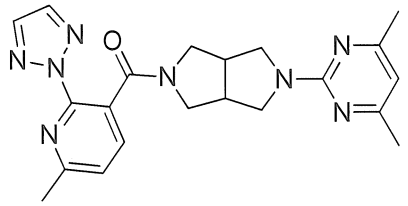
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2,3-dimetoxybenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{26}N_4O_3$, 382,20; m/z tìm thấy 383,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,09 (dd, J = 17,8, 9,7, 1H), 6,89 (dd, J = 7,9, 1,4, 2H), 6,33 – 6,19 (m, 1H), 4,02 – 3,43 (m, 13H), 3,32 – 2,83 (m, 3H), 2,39 – 2,21 (m, 6H).

Ví dụ 274: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-(triflometoxy)phenyl)metanon.



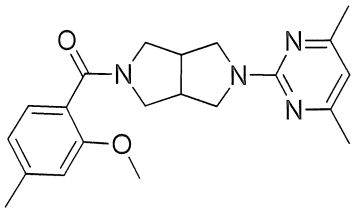
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-(triflometoxy)benzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{21}F_3N_4O_2$, 406,16; m/z tìm thấy 407,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,49 – 7,27 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 4,08 – 3,36 (m, 8H), 3,28 – 2,80 (m, 3H), 2,40 – 2,19 (m, 6H).

Ví dụ 275: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(6-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-pyridin-3-yl)-metanon.



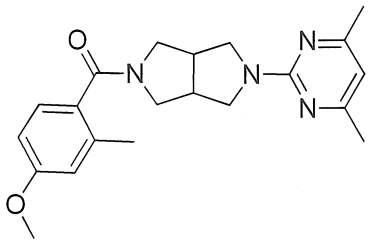
Bổ sung axit 6-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-nicotinic (Hợp chất trung gian 70) (51mg, 0,25 mmol) tiếp theo là HATU (131mg, 0,34 mmol) và DIPEA (0,118 mL, 0,69 mmol) vào dung dịch 2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol màu vàng nhạt (Hợp chất trung gian 23) (50mg, 0,23 mmol) trong 2mL DMF. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và dần chuyển sang màu vàng đậm khi tiếp tục phản ứng. Theo dõi phản ứng qua LCMS và làm nguội lạnh phản ứng bằng H_2O khi không còn quan sát thấy vật liệu bắt đầu. Hỗn hợp hai pha thu được được chiết ba lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc thành dầu màu vàng nhạt trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn màu vàng này được tinh chế qua FCC bằng cách sử dụng 5-50% NH_3/MeOH 2M trong DCM. Các tạp chất nhỏ còn lại vì vậy vật liệu này tiếp tục được tinh chế qua HPLC 0-99% CH_3N để thu được sản phẩm mong muốn. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{24}N_8O$, 404,47; m/z tìm thấy 405,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,80 (s, 2H), 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,90 – 3,80 (m, 2H), 3,73 – 3,63 (m, 2H), 3,59 (dd, J = 11,6, 5,3 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 11,6, 3,7 Hz, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,00 (ddd, J = 38,4, 21,7, 7,2 Hz, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 276: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-metoxy-4-metylphenyl)metanon.



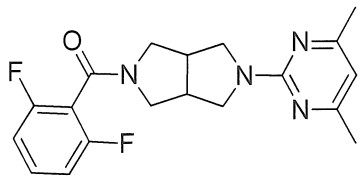
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-metoxy-4-metylbenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{26}N_4O_2$, 366,21; m/z tìm thấy 367,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,13 (d, J = 7,6, 1H), 6,77 (d, J = 7,6, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,00 – 3,40 (m, 11H), 3,27 – 2,85 (m, 3H), 2,41 – 2,19 (m, 9H).

Ví dụ 277: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-metoxy-2-metylphenyl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 4-metoxy-2-metylbenzoic. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{26}N_4O_2$, 366,21; m/z tìm thấy 367,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,11 (d, J = 7,9, 1H), 6,77 – 6,67 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,01 – 3,83 (m, 2H), 3,83 – 3,72 (m, 4H), 3,72 – 3,55 (m, 2H), 3,46 (dt, J = 11,9, 6,0, 2H), 3,21 – 2,89 (m, 3H), 2,37 – 2,25 (m, 9H).

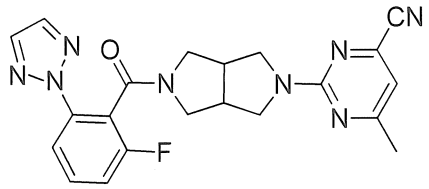
Ví dụ 278: (2,6-Diflophenyl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2,6-diflobenzoic. MS (ESI): khối lượng được

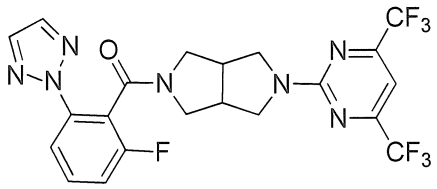
tính cho $C_{19}H_{20}F_2N_4O$, 358,16; m/z tìm thấy 359,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,34 (tt, J = 8,4, 6,4, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,12 – 3,76 (m, 3H), 3,75 – 3,45 (m, 4H), 3,36 – 2,88 (m, 3H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 279: 2-[5-{[2-Flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-6-metylpyrimidin-4-carbonitril.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 12 và hợp chất trung gian 49. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{19}F_2N_8O$, 418,44; m/z tìm thấy 419,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,91 – 7,80 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,55 – 7,42 (m, 1H), 7,15 (ddd, J = 8,4, 6,6, 4,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,07 – 3,46 (m, 7H), 3,35-3,20 (m, 1H), 3,19 – 2,94 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

Ví dụ 280: 2-[4,6-Bis(triflometyl)pyrimidin-2-yl]-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



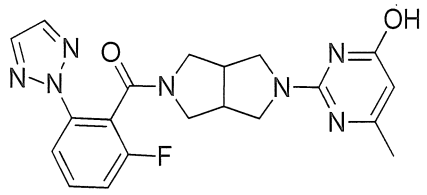
Bước A: Hợp chất trung gian 16 (100mg, 0,332 mmol) được pha loãng bằng DCM (10 mL) và được xử lý bằng 1,3-di-boc-2-(triflometylsulfonyl)guanidin (118,2mg, 0,302 mmol) và trietyl amin (0,046 mL, 0,332 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được pha loãng bằng DCM và nước, được chiết và được cô đặc để thu được hợp chất tert-butyl (((tert-butoxycarbonyl)imino)(5-(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metyl)cacbamat thô (165 mg) mà hợp chất này được sử dụng như ở bước B. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{26}H_{34}FN_7O_5$, 543,60; m/z tìm thấy 544,3 $[M+H]^+$.

Bước B: Hợp chất tert-butyl (((tert-butoxycarbonyl)imino)(5-(2-flo-6-(2H-

1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metyl)cacbamat thô được hòa tan trong dioxin (8 mL) và TFA (3 mL) bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để thu được hợp chất 5-(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboximidamit thô (214 mg) dưới dạng muối TFA đã được sử dụng trực tiếp ở bước C.

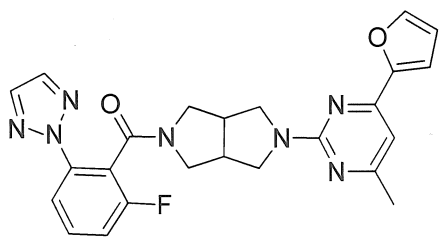
Bước C: Hợp chất 5-(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboximidamit – muối TFA thô (66 mg) được pha loãng bằng n-butanol (4 mL) và được xử lý bằng natri metoxyt (51,9mg, 0,961 mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ, sau đó được làm mát và bổ sung 1,1,1,5,5,5-hexaflopentan-2,4-dion (400mg, 1,92 mmol) trước khi gia nhiệt lại phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 19 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm mát và được cô đặc, sau đó được pha loãng bằng DCM và natri bicarbonat bão hòa. Chiết bằng DCM và cô đặc. Tiến hành HPLC pha ngược để thu được hợp chất nêu trên (4,6 mg). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{16}F_7N_7O$, 515,39; m/z tìm thấy 416,2 $[M+H]^+$. Quan sát thấy rotame trong ^1H NMR.

Ví dụ 281: 2-[5-{[2-Flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-6-metylpyrimidin-4-ol.



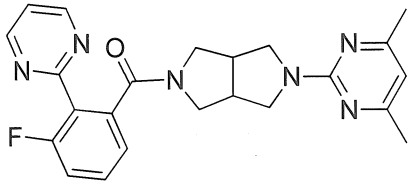
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 280, bằng cách thế metyl acetoaxetat cho 1,1,1,5,5,5-hexaflopentan-2,4-dion ở bước C. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{20}FN_7O_2$, 409,42; m/z tìm thấy 410,2 $[M+H]^+$. Quan sát thấy rotame trong ^1H NMR.

Ví dụ 282: (2-Flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(5-(4-(furan-2-yl)-6-metylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 280, bằng cách thế 1-(furan-2-yl)butan-1,3-dion cho 1,1,1,5,5,5-hexaflopentan-2,4-dion ở bước C. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{22}FN_7O_2$, 459,49; m/z tìm thấy 460,2 $[M+H]^+$. Các đỉnh rộng ^1H NMR do rotame.

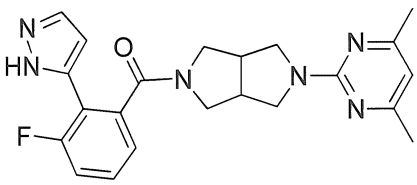
Ví dụ 283: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(3-flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Bổ sung HATU (2,7 g, 7,1 mmol) vào hỗn hợp chứa axit 2-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol (1,4 g, 6,5 mmol), 3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzoic (1,4 g, 6,5 mmol), và TEA (1,3 mL, 9,7 mmol) trong DMF (32,0 mL).

Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước. Sau đó, lớp nước được chiết bằng EtOAc (1X). Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc đến khi khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel (0-5% MeOH trong EtOAc) để thu được hợp chất tinh khiết nêu trên (1,2 g, 44%). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{23}FN_6O$, 418,48; m/z tìm thấy 419,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,91 – 8,56 (m, 2H), 7,47 – 7,42 (m, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 3,81 (dd, J = 11,6, 7,2 Hz, 1H), 3,72 (ddd, J = 9,0, 7,2, 2,2 Hz, 2H), 3,68 – 3,47 (m, 4H), 3,31 (dd, J = 11,0, 4,8 Hz, 1H), 3,05 – 2,89 (m, 2H), 2,31 (s, 6H).

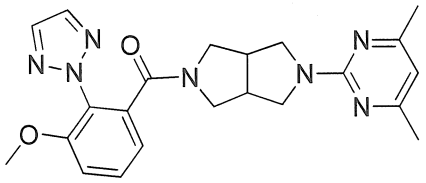
Ví dụ 284: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-flo-2-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 283, bằng cách thế hợp chất trung gian 86 cho axit 3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{23}FN_6O$, 406,47; m/z tìm thấy 407,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR

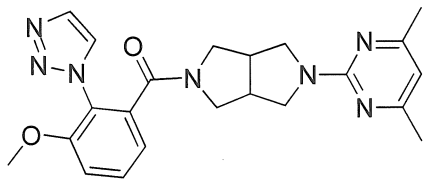
($CDCl_3$): 11,33 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 7,21 – 7,08 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,82 – 2,71 (m, 10H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 285: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 283, bằng cách thế axit 3-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic cho axit 3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{25}N_7O_2$, 419,49; m/z tìm thấy 420,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,74 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,87 – 3,76 (m, 4H), 3,66 (ddd, J = 19,8, 12,1, 7,0 Hz, 2H), 3,58 – 3,50 (m, 2H), 3,47 – 3,37 (m, 2H), 3,22 (dd, J = 11,0, 5,1 Hz, 1H), 2,97 – 2,86 (m, 2H), 2,28 (s, J = 20,1 Hz, 6H).

Ví dụ 286: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-metoxy-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.

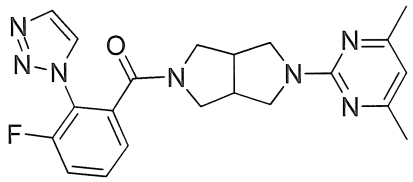


Bước A: vào 3-flo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitril (2,1 g, 11,2 mmol) trong MeOH (30 mL) bổ sung dung dịch nước NaOH 2M (10 mL). Phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu cho đến khi được xác định hoàn toàn bằng HPLC, sau đó phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được axit hóa bằng HCl chứa nước 1N đến độ pH=1 và được chiết bằng DCM (2X). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối và được làm khô (Na_2SO_4) để thu được hỗn hợp chứa hai sản phẩm, axit 3-metoxy-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoic và axit 3-flo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoic, hai sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm ở bước tiếp theo.

Bước B: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-metoxy-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.

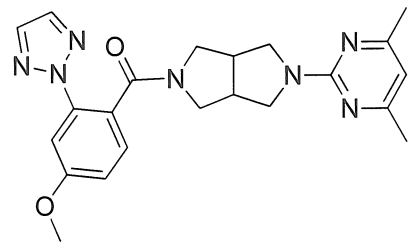
Điều chế hợp chất ở ví dụ 286 theo cách tương tự như đối với ví dụ 283, bằng cách sử dụng hỗn hợp chứa axit 3-metoxy-2-(1H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic và axit 3-flo-2-(1H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic thay cho axit 3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzoic để thu được 2 sản phẩm ở ví dụ 286 và ví dụ 287. Ví dụ 286: Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{23}N_7O_2$, 419,49; m/z tìm thấy 420,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 6,29 (s, J = 5,2 Hz, 1H), 3,89 – 3,81 (m, 4H), 3,79 – 3,65 (m, 3H), 3,54 – 3,46 (m, 2H), 3,43 – 3,36 (m, 1H), 3,24 (dt, J = 12,4, 6,1 Hz, 1H), 3,02 – 2,91 (m, 2H), 2,29 (s, 6H).

Ví dụ 287: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-flo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Hợp chất nêu trên được tách từ bước B ở ví dụ 286. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407,45; m/z tìm thấy 408,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,96 – 7,91 (m, 1H), 7,84 – 7,80 (m, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,88 – 3,85 (m, 1H), 3,80 – 3,71 (m, 2H), 3,71 – 3,64 (m, 1H), 3,57 – 3,42 (m, 3H), 3,23 (dd, J = 11,0, 5,0 Hz, 1H), 3,04 – 2,94 (m, 2H), 2,29 (s, 6H).

Ví dụ 288: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Bước A: (5-Benzylhexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.

Bổ sung HATU (583mg, 1,5 mmol) vào hỗn hợp chứa 2-benzyloctahydropyrolo[3,4-c]pyrol (282mg, 1,4 mmol), axit 4-metoxy-2-(2H-1,2,3-

triazol-2-yl)benzoic (306mg, 1,4 mmol), và TEA (0,21 mL, 1,5 mmol) trong DMF (7,5 mL). Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước. Sau đó, lớp nước được chiết bằng EtOAc (1X). Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc để thu được phần cặn. Tinh chế qua hệ điều chế Agilent (hệ cơ bản) để thu được 327 mg (58%) hợp chất nêu trên dưới dạng dầu bóng. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 7,79 (s, J = 6,5 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34 – 7,21 (m, 5H), 6,95 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,86 – 3,72 (m, 1H), 3,65 – 3,46 (m, 3H), 3,13 (s, 1H), 2,90 – 2,74 (m, 2H), 2,74 – 2,59 (m, 2H), 2,57 – 2,39 (m, 2H), 2,16 (dd, J = 9,2, 4,2 Hz, 1H).

Bước B: (Hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.

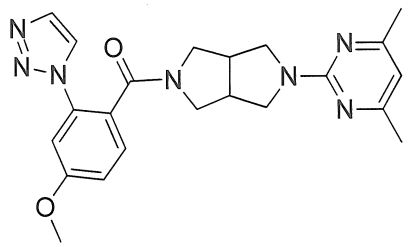
Rót liên tục (5-Benzylhexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon trong EtOH (20 mL) và AcOH (1 mL) qua ống $Pd(OH)_2$/C 20 wt% với tỷ lệ 1 mL/phút trong thời gian 2 giờ ở 50°C và 50 bar bằng cách sử dụng thiết bị H-cube. Sau đó, phản ứng được cô đặc và được trung hòa bằng Na_2CO_3 5% (chứa nước), và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3X). Lớp hữu cơ được thu gom và làm khô (Na_2SO_4) để thu được (hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon dưới dạng dầu bóng đã được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR ($CDCl_3$):7,83 – 7,80 (m, 2H), 7,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,75 – 3,63 (m, 2H), 3,27 (s, 1H), 3,08 (dd, J = 11,9, 8,1 Hz, 1H), 2,94 (dt, J = 11,4, 5,7 Hz, 2H), 2,88 – 2,75 (m, 2H), 2,69 (dd, J = 17,8, 14,3 Hz, 1H), 2,56 (dd, J = 11,4, 3,9 Hz, 1H).

Bước C: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.

Bổ sung 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin (61mg, 0,4 mmol) vào (hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon (185mg, 0,4 mmol) trong DMF (2,2 mL). Bình cầu được gia nhiệt đến 120°C trong thời gian 18 giờ. Bình cầu này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng H_2O. Sau đó, lớp nước được chiết bằng EtOAc (1X). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối và được làm khô (Na_2SO_4) để thu được dầu. Tinh chế qua silica gel (15-75% EtOAc trong hexanes) để thu được 175 mg (97%) hợp chất nêu trên. Khối lượng MS (ESI) được tính toán

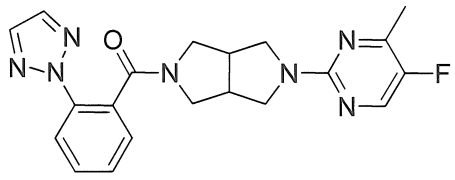
cho $C_{22}H_{25}N_7O_2$, 419,49; m/z tìm thấy 420,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,73 (s, 2H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,93 – 3,80 (m, 5H), 3,72 – 3,63 (m, 2H), 3,58 (dd, J = 11,6, 5,2 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 11,6, 4,3 Hz, 1H), 3,39 – 3,28 (m, 1H), 3,05 – 2,84 (m, 3H), 2,33 (s, 6H).

Ví dụ 289: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-metoxy-2-(1H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 283, bằng cách sử dụng hỗn hợp chứa axit 4-metoxy-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoic và axit 4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoic thu được từ quy trình điều chế hợp chất trung gian 54. Tinh chế các hợp chất cuối để thu được hợp chất nêu trên dưới dạng dầu. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{25}N_7O_2$, 419,49; m/z tìm thấy 420,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,98 (s, J = 2,9 Hz, 1H), 7,77 (s, J = 4,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,90 (s, J = 7,6 Hz, 3H), 3,83 – 3,66 (m, 3H), 3,50 – 3,42 (m, 2H), 3,30 (dd, J = 11,6, 4,7 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 11,1, 7,3 Hz, 1H), 2,99 – 2,76 (m, 3H), 2,28 (d, J = 16,2 Hz, 6H).

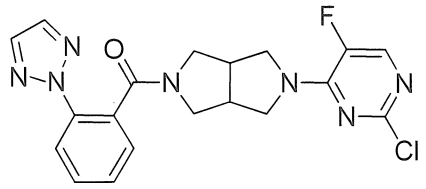
Ví dụ 290: 2-(5-Flo-4-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 20 (86mg, 0,30 mmol), hợp chất trung gian 55 (44mg, 0,3 mmol) và DIPEA (0,16 mL, 0,91 mmol) trong ACN (1 mL) được gia nhiệt bằng vi sóng ở 200°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong chân không và tiến hành sắc ký (Hex đến EtOAc/Hex 100%) để thu được hợp chất nêu trên (82mg, 69%). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{20}H_{20}FN_7O$, 393,17, m/z tìm thấy 394,2 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,06 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 7,43 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,93 – 3,77 (m,

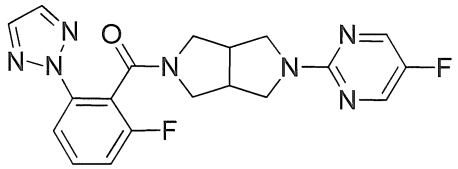
2H), 3,74 – 3,60 (m, 2H), 3,59 – 3,51 (m, 1H), 3,46 – 3,33 (m, 2H), 3,09 – 2,88 (m, 3H), 2,37 (d, J = 2,5 Hz, 3H).

Ví dụ 291: 2-(2-Clo-5-flopyrimidin-4-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



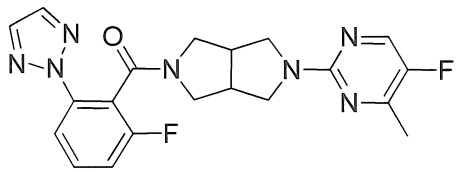
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 290 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và bằng cách thế 2,4-diclo-5-flopyrimidin cho hợp chất trung gian 55. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{17}ClFN_7O$, 413,85; m/z tìm thấy, 414,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 4,04 – 3,93 (m, 1H), 3,92 – 3,70 (m, 4H), 3,68 – 3,59 (m, 1H), 3,46 (br s, 1H), 3,13 – 2,88 (m, 3H).

Ví dụ 292: 2-(5-Flopyrimidin-2-yl)-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



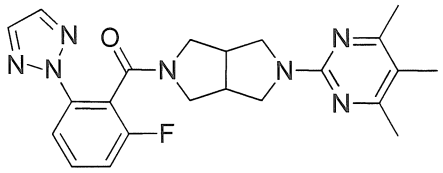
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 290 bằng cách thế hợp chất trung gian 16 cho hợp chất trung gian 20 và thế 2-clo-5-flopyrimidin cho hợp chất trung gian 55. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{17}F_2N_7O$, 397,39; m/z tìm thấy, 398,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,26 – 8,17 (m, 2H), 7,89 – 7,78 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 1H), 7,19 – 7,10 (m, 1H), 4,02 – 3,45 (m, 7H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 3,17 – 2,97 (m, 2H).

Ví dụ 293: 2-(5-Flo-4-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



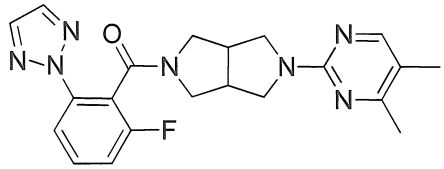
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 290 bằng cách thế hợp chất trung gian 16 cho hợp chất trung gian 20. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{19}F_2N_7O$, 411,42; m/z tìm thấy, 412,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,09 – 8,03 (m, 1H), 7,88 – 7,79 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 1H), 4,01 – 3,45 (m, 7H), 3,30 – 3,21 (m, 1H), 3,15 – 2,95 (m, 2H), 2,37 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

Ví dụ 294: 2-{[2-Flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



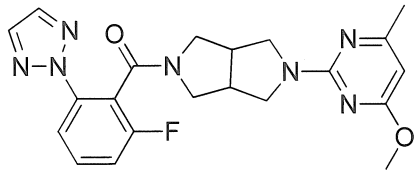
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 290 bằng cách thế hợp chất trung gian 16 cho hợp chất trung gian 20 và thế hợp chất trung gian 56 cho hợp chất trung gian 55. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{24}FN_7O$, 421,48; m/z tìm thấy, 422,2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,88 – 7,79 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 1H), 3,93 – 3,47 (m, 7H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 3,11 – 2,93 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,07 (s, 3H).

Ví dụ 295: 2-(4,5-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



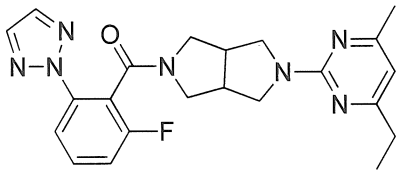
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 290 bằng cách thế hợp chất trung gian 16 cho hợp chất trung gian 20 và thế hợp chất trung gian 57 cho hợp chất trung gian 55. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407,45; m/z tìm thấy, 408,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,99 (s, 1H), 7,89 – 7,78 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 1H), 7,19 – 7,08 (m, 1H), 4,02 – 3,46 (m, 7H), 3,31 – 3,21 (m, 1H), 3,15 – 2,95 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

Ví dụ 296: 2-{[2-Flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4-metoxy-6-metylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



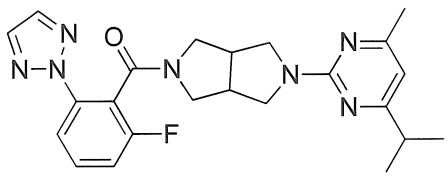
Hợp chất nêu trên được tách từ quy trình tổng hợp hợp chất trung gian 58. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{22}FN_7O_2$, 423,45; m/z tìm thấy, 424,0. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,88 – 7,80 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 1H), 7,18 – 7,11 (m, 1H), 5,87 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,00 – 3,50 (m, 10H), 3,30 – 3,22 (m, 1H), 3,13 – 2,93 (m, 2H), 2,28 (s, 3H).

Ví dụ 297: 2-(4-Etyl-6-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 55 bằng cách thế hợp chất trung gian 58 cho 2,4-diclo-5-flopyrimidin và thế EtMgBr 1,0M trong THF cho MeMgBr 3,0M trong Et_2O. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{24}FN_7O$, 421,48; m/z tìm thấy, 422,0. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,88 – 7,79 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 1H), 7,18 – 7,11 (m, 1H), 6,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,01 – 3,50 (m, 7H), 3,31 – 3,22 (m, 1H), 3,13 – 2,94 (m, 2H), 2,56 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,31 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 1,27 – 1,21 (m, 3H).

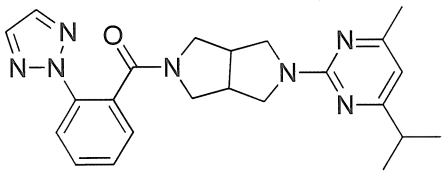
Ví dụ 298: 2-{[2-Flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-[4-metyl-6-(1-metyletyl)pyrimidin-2-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 55 bằng cách thế hợp chất trung gian 58 cho 2,4-diclo-5-flopyrimidin và thế iPrMgBr 2,0M trong THF cho MeMgBr 3,0M trong Et_2O. Phản ứng này thu được ba sản phẩm sau đây, 2-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-[4-metyl-6-(1-metyletyl)pyrimidin-2-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol, 2-[4-metyl-6-(1-

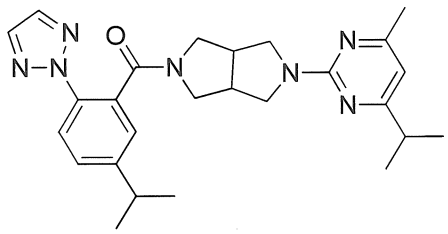
metyletyl)pyrimidin-2-yl]-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol và 2-{[5-(1-Metyletyl)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-[4-metyl-6-(1-metyletyl)pyrimidin-2-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{26}FN_7O$, 435,51; m/z tìm thấy, 436,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,89 – 7,79 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 1H), 6,32 – 6,25 (m, 1H), 4,01 – 3,49 (m, 7H), 3,31 – 3,21 (m, 1H), 3,13 – 2,93 (m, 2H), 2,82 – 2,70 (m, 1H), 2,32 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 1,27 – 1,20 (m, 6H).

Ví dụ 299: 2-[4-Metyl-6-(1-metyletyl)pyrimidin-2-yl]-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



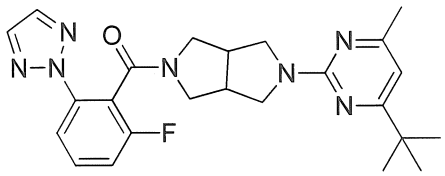
Hợp chất nêu trên được tách từ quy trình điều chế hợp chất ở ví dụ 298. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{27}N_7O$, 417,52; m/z tìm thấy, 418,2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,91 – 3,83 (m, 2H), 3,74 – 3,64 (m, 2H), 3,63 – 3,57 (m, 1H), 3,50 – 3,44 (m, 1H), 3,42 – 3,27 (m, 1H), 3,07 – 2,88 (m, 3H), 2,81 – 2,59 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,25 – 1,21 (m, 6H).

Ví dụ 300: 2-{[5-(1-Metyletyl)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-[4-metyl-6-(1-metyletyl)pyrimidin-2-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



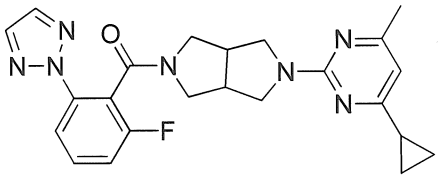
Hợp chất nêu trên được tách từ quy trình điều chế hợp chất ở ví dụ 298. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{26}H_{33}N_7O$, 459,6; m/z tìm thấy, 460,3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,84 – 7,72 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,51 – 7,32 (m, 2H), 6,32 – 6,25 (m, 1H), 3,92 – 3,31 (m, 7H), 3,16 – 2,70 (m, 5H), 2,31 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,28 – 1,14 (m, 12H).

Ví dụ 301: 2-(4-tert-Butyl-6-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



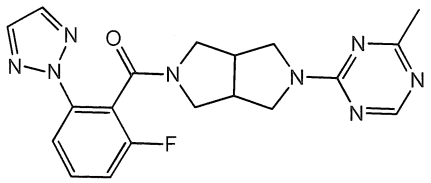
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 55 bằng cách thế hợp chất trung gian 58 cho 2,4-diclo-5-flopyrimidin và thế tBuMgBr 1,0M trong THF cho MeMgBr 3,0M trong Et_2O. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{28}FN_7O$, 449,54; m/z tìm thấy, 450,3. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,93 – 7,72 (m, 3H), 7,54 – 7,45 (m, 1H), 7,20 – 7,11 (m, 1H), 6,66 – 6,59 (m, 1H), 4,23 – 3,60 (m, 7H), 3,38 – 3,06 (m, 3H), 2,67 – 2,43 (m, 3H), 1,29 (s, 9H).

Ví dụ 302: 2-(4-Xyclopropyl-6-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 55 bằng cách thế hợp chất trung gian 58 cho 2,4-diclo-5-flopyrimidin và thế xyclopropylmagie bromua 0,5M trong THF cho MeMgBr 3,0M trong Et_2O. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{24}FNO$, 433,49; m/z tìm thấy, 434,2. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,87 – 7,80 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 1H), 7,18 – 7,11 (m, 1H), 6,31 – 6,26 (m, 1H), 3,99 – 3,79 (m, 2H), 3,79 – 3,72 (m, 1H), 3,69 – 3,45 (m, 4H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 3,10 – 2,91 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,82 – 1,74 (m, 1H), 1,10 – 1,00 (m, 2H), 0,95 – 0,88 (m, 2H).

Ví dụ 303: 2-{[2-Flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4-metyl-1,3,5-triazin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



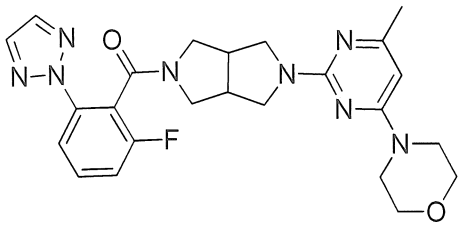
Bước A: tert-Butyl 5-(4-clo-1,3,5-triazin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất trung gian 15 (202mg, 0,953 mmol) và DIPEA (0,33 mL, 1,91 mmol) trong ACN (5 mL) ở 0°C vào dung dịch chứa 2,4-diclo-1,3,5-triazin (150mg, 0,953 mmol) trong ACN(5 mL). Sau thời gian 10 phút, pha loãng hỗn hợp này bằng dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa. Sau đó, lớp nước được chiết bằng DCM và phần chiết hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tiến hành sắc ký (Hexan đến EtOAc/Hexan 80%) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (137mg, 44%). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{14}H_{20}ClN_5O_2$, 325,13; m/z tìm thấy, 326,1.

Bước B: tert-Butyl 5-(4-metyl-1,3,5-triazin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat. Điều chế tert-butyl 5-(4-metyl-1,3,5-triazin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 55 bằng cách thế sản phẩm ở bước A cho 2,4-diclo-5-flopyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{15}H_{23}N_5O_2$, 305,18; m/z tìm thấy, 306,0.

Bước C: 2-(4-Metyl-1,3,5-triazin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol. Khuấy hợp chất tert-butyl 5-(4-metyl-1,3,5-triazin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (43mg, 0,142 mmol), DCM (1,4 mL) và TFA (0,71 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc *trong chân không* và được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

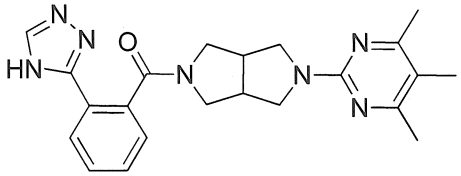
Bước D: 2-{[2-Flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4-metyl-1,3,5-triazin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol. Điều chế hợp chất ở ví dụ 303 theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 59 bằng cách thế sản phẩm ở bước C cho hợp chất trung gian 15 và thế hợp chất trung gian 12 cho axit 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{19}FN_8O$, 394,41; m/z tìm thấy, 395,0. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,51 – 8,42 (m, 1H), 7,89 – 7,81 (m, 2H), 7,75 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 1H), 7,20 – 7,11 (m, 1H), 4,02 – 3,51 (m, 8H), 3,32 – 3,23 (m, 1H), 3,17 – 3,00 (m, 2H), 2,50 – 2,40 (m, 3H).

Ví dụ 304: 2-{[2-Flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4-metyl-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 58 (137mg, 0,254 mmol) và morpholin (1,3 mL) được khuấy trong thời gian 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô đặc trong chân không. Tiến hành sắc ký (DCM đến NH_3 2M 8% trong MeOH/DCM) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng bọt màu vàng nhạt (95mg, 78%). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{27}FN_8O_2$, 478,53; m/z tìm thấy, 479,3. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,86 – 7,78 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 1H), 5,77 – 5,72 (m, 1H), 3,99 – 3,47 (m, 13H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 3,09 – 2,91 (m, 2H), 2,90 – 2,86 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

Ví dụ 305: 2-{[2-(4H-1,2,4-Triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



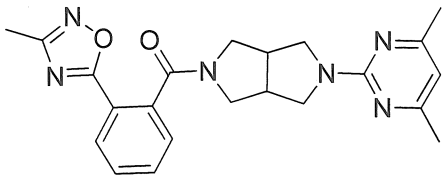
Bước A: (2-(4H-1,2,4-Triazol-3-yl)phenyl)(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.

Điều chế (2-(4H-1,2,4-Triazol-3-yl)phenyl)(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon theo cách tương tự như đối với ví dụ 303, bằng cách thế hợp chất trung gian 59 cho sản phẩm của ví dụ 303 ở bước C. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{15}H_{17}NO$, 283,14; m/z tìm thấy, 284,2.

Bước B: 2-{[2-(4H-1,2,4-Triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol. Sản phẩm ở bước A (167mg, 0,421 mmol), hợp chất trung gian 56 (66mg, 0,421 mmol) và DIPEA (0,29 mL, 1,68 mmol) được gia nhiệt bằng vi sóng trong thời gian 2 giờ ở 200°C trong ACN (1,4 mL). Hỗn hợp này được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng Agilent HPLC (hệ cơ bản) để thu được tạp chất. Sau đó, vật liệu này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha thường (DCM đến NH_3 2M 8% trong MeOH/DCM) để thu được hợp chất nêu trên (49mg, 29%). Khối lượng MS (ESI) được tính cho

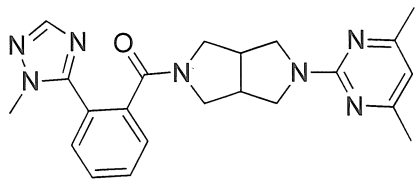
$C_{22}H_{25}N_7O$, 403,49; m/z tìm thấy, 404,2. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,96 – 3,89 (m, 1H), 3,85 – 3,77 (m, 1H), 3,74 – 3,68 (m, 1H), 3,68 – 3,55 (m, 2H), 3,42 (br s, 2H), 3,16 (br s, 1H), 3,04 – 2,96 (m, 1H), 2,89 (br s, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,05 (s, 3H).

Ví dụ 306: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 59 bằng cách thế hợp chất trung gian 23 cho hợp chất trung gian 15 và thế axit 2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoic cho axit 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{24}N_6O_2$, 404,48; m/z tìm thấy, 405,2. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,10 (dd, J = 7,9 Hz, 0,9 Hz, 1H), 7,62 (td, J = 7,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,53 (td, J = 7,7 Hz, 1,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,6 Hz, 1,0 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 2H), 3,80 – 3,75 (m, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 2H), 3,53 – 3,48 (m, 1H), 3,46 – 3,40 (m, 1H), 3,12 – 3,04 (m, 2H), 3,01 – 2,93 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 6H).

Ví dụ 307: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.

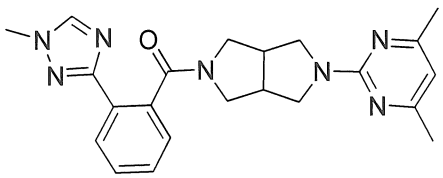


Bước A: (Hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl)metanon. Khuấy hợp chất trung gian 60 (100mg, 0,252 mmol), DCM (2,5 mL), TFA (0,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó cô đặc trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong DCM và được xử lý bằng nhựa Dowex 550. Sau khi khuấy trong thời gian 2 giờ, nhựa này được loại bỏ bằng cách lọc và phần lọc được cô đặc trong chân không để thu được dầu không màu, mà dầu này được sử

dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{16}H_{19}N_5O$, 297,16; m/z tìm thấy, 298,0.

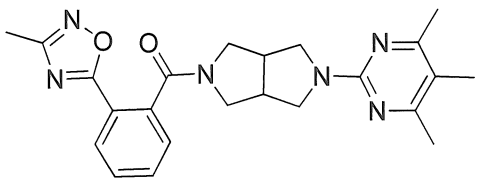
Bước B: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol. Điều chế hợp chất ở ví dụ 307 theo cách tương tự như đối với ví dụ 290 bằng cách thế sản phẩm ở bước A cho hợp chất trung gian 20 và thế 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin cho hợp chất trung gian 55. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{25}N_7O$, 403,21; m/z tìm thấy, 404,2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,83 (s, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 2H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,85 – 3,80 (m, 4H), 3,75 – 3,69 (m, 2H), 3,55 – 3,45 (m, 4H), 3,24 – 3,19 (m, 1H), 2,99 – 2,88 (m, 2H), 2,29 (s, 6H).

Ví dụ 308: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 307 bằng cách thế hợp chất trung gian 61 cho hợp chất trung gian 60 ở bước A. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{25}N_7O$, 403,21; m/z tìm thấy, 404,2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,12 – 8,06 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,95 – 3,83 (m, 5H), 3,78 – 3,60 (m, 3H), 3,47 – 3,38 (m, 2H), 3,08 – 2,98 (m, 2H), 2,95 – 2,86 (m, 1H), 2,29 (s, 6H).

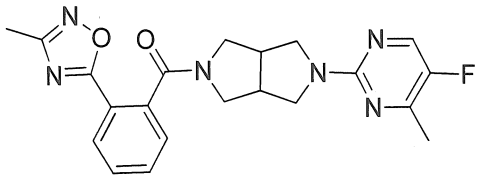
Ví dụ 309: 2-{[2-(3-Metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 307 bằng cách thế hợp chất trung gian 62 cho hợp chất trung gian 60 ở bước A, và thế hợp chất trung gian 56 cho 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin ở bước B. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{26}N_6O_2$, 418,21; m/z tìm thấy, 419,3. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,09 (dd, J = 7,9 Hz, 0,9 Hz, 1H), 7,60 (td, J = 7,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 7,7 Hz, 1,3 Hz,

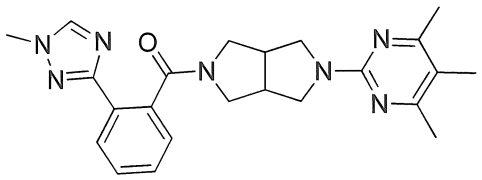
1H), 7,41 (dd, J = 7,6 Hz, 1,0 Hz, 1H), 3,98 – 3,93 (m, 1H), 3,90 – 3,84 (m, 1H), 3,79 – 3,73 (m, 1H), 3,70 – 3,61 (m, 2H), 3,50 – 3,44 (m, 1H), 3,44 – 3,38 (m, 1H), 3,10 – 3,02 (m, 2H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,06 (s, 3H).

Ví dụ 310: 2-(5-Flo-4-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



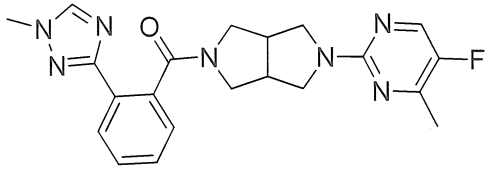
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 307 bằng cách thế hợp chất trung gian 62 cho hợp chất trung gian 60 ở bước A, và thế hợp chất trung gian 55 cho 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin ở bước B. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{21}FN_6O_2$, 408,17; m/z tìm thấy, 409,2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,10 (dd, J = 7,9 Hz, 0,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61 (td, J = 7,6 Hz, 1,3 Hz, 1H), 7,53 (td, J = 7,7 Hz, 1,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,6 Hz, 1,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 1H), 3,90 – 3,83 (m, 1H), 3,79 – 3,74 (m, 1H), 3,71 – 3,60 (m, 2H), 3,47 – 3,41 (m, 2H), 3,13 – 3,06 (m, 2H), 3,02 – 2,94 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (d, J = 2,5 Hz, 3H).

Ví dụ 311: 2-{[2-(1-Metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



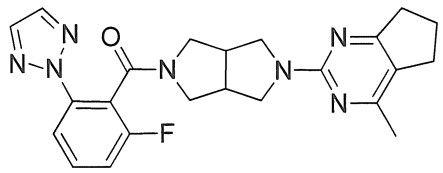
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 307 bằng cách thế hợp chất trung gian 61 cho hợp chất trung gian 60 ở bước A, và thế hợp chất trung gian 56 cho 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin ở bước B. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{27}N_7O$, 417,23; m/z tìm thấy, 418,2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,11 – 8,04 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 3,94 – 3,79 (m, 5H), 3,75 – 3,69 (m, 1H), 3,66 – 3,56 (m, 2H), 3,43 – 3,36 (m, 2H), 3,07 – 2,97 (m, 2H), 2,92 – 2,85 (m, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,06 (s, 3H).

Ví dụ 312: 2-(5-Flo-4-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



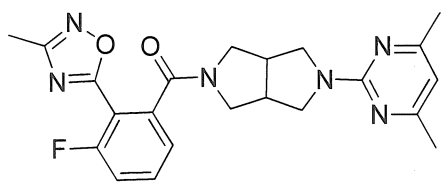
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 307 bằng cách thế hợp chất trung gian 61 cho hợp chất trung gian 60 ở bước A, và thế hợp chất trung gian 55 cho 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin ở bước B. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407,19; m/z tìm thấy, 408,2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,09 (dd, J = 7,5 Hz, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 3,97 – 3,85 (m, 4H), 3,85 – 3,78 (m, 1H), 3,76 – 3,70 (m, 1H), 3,66 – 3,55 (m, 2H), 3,45 – 3,36 (m, 2H), 3,09 – 3,00 (m, 2H), 2,97 – 2,88 (m, 1H), 2,35 (d, J = 2,5 Hz, 3H).

Ví dụ 313: 2-[5-{[2-Flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[d]pyrimidin.



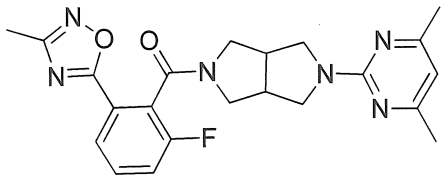
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 290 bằng cách thế hợp chất trung gian 16 cho hợp chất trung gian 20 và thế 2-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*d*]pyrimidin cho hợp chất trung gian 55. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{24}FN_7O$, 433,20; m/z tìm thấy, 434,2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 4,01 - 3,84 (m, 2H), 3,82 - 3,49 (m, 5H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 3,13 - 2,93 (m, 2H), 2,86 - 2,79 (m, 2H), 2,78 - 2,72 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,09 - 2,00 (m, 2H).

Ví dụ 314: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



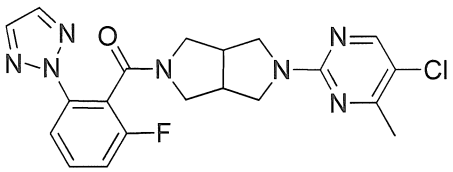
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 59 bằng cách thế hợp chất trung gian 23 cho hợp chất trung gian 15 và thế hợp chất trung gian 63 cho axit 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{23}FN_6O_2$, 422,19; m/z tìm thấy, 423,2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,24 – 7,20 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,93 – 3,86 (m, 2H), 3,77 – 3,62 (m, 3H), 3,57 – 3,47 (m, 2H), 3,21 – 3,16 (m, 1H), 3,10 – 2,96 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 6H).

Ví dụ 315: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-flo-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



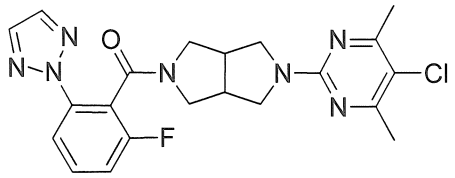
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với hợp chất trung gian 59 bằng cách thế hợp chất trung gian 23 cho hợp chất trung gian 15 và thế hợp chất trung gian 64 cho axit 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{23}FN_6O_2$, 422,19; m/z tìm thấy, 423,2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,96 – 7,86 (m, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 1H), 6,32 – 6,23 (m, 1H), 3,99 – 3,46 (m, 7H), 3,27 – 2,95 (m, 3H), 2,49 – 2,37 (m, 3H), 2,36 – 2,21 (m, 6H).

Ví dụ 316: 2-(5-Clo-4-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



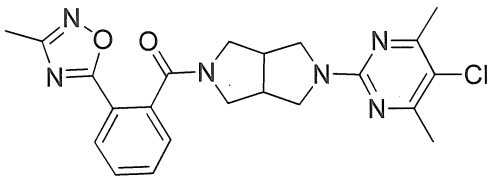
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 290 bằng cách thế hợp chất trung gian 16 cho hợp chất trung gian 20 và thế hợp chất trung gian 65 cho hợp chất trung gian 55. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{19}ClFN_7O$, 427,13; m/z tìm thấy, 428,1. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,13 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 4,00 - 3,54 (m, 7H), 3,28 - 3,23 (m, 1H), 3,14 - 2,97 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).

Ví dụ 317: 2-(5-Clo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



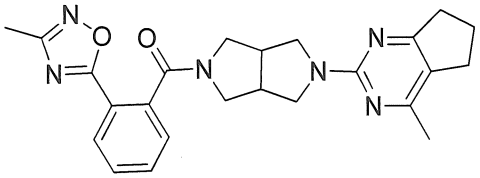
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 290 bằng cách thế hợp chất trung gian 16 cho hợp chất trung gian 20 và thế hợp chất trung gian 66 cho hợp chất trung gian 55. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{21}ClFN_7O$, 441,15; m/z tìm thấy, 442,1. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,87 - 7,79 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 4,00 - 3,73 (m, 3H), 3,70 - 3,46 (m, 4H), 3,27 - 3,22 (m, 1H), 3,12 - 2,94 (m, 2H), 2,42 (s, 6H).

Ví dụ 318: 2-(5-Clo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



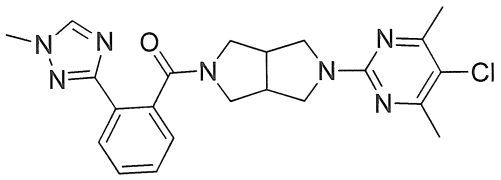
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 307 bằng cách thế hợp chất trung gian 62 cho hợp chất trung gian 60 ở bước A, và thế hợp chất trung gian 66 cho 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin ở bước B. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{23}ClN_6O_2$, 438,16; m/z tìm thấy, 439,2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,11 (dd, J = 7,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (td, J = 7,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,54 (td, J = 7,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,90 - 3,84 (m, 1H), 3,80 - 3,74 (m, 1H), 3,70 - 3,61 (m, 2H), 3,50 - 3,41 (m, 2H), 3,12 - 3,04 (m, 2H), 3,02 - 2,94 (m, 1H), 2,46 - 2,36 (m, 9H).

Ví dụ 319: 4-Metyl-2-[5-{[2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[d]pyrimidin.



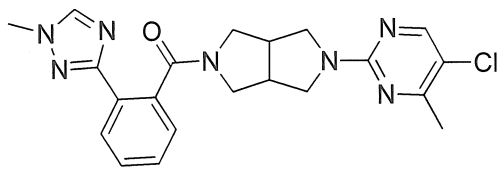
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 307 bằng cách thế hợp chất trung gian 62 cho hợp chất trung gian 60 ở bước A, và thế 2-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*d*]pyrimidin cho 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin ở bước B. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{26}N_6O_2$, 430,21; m/z tìm thấy, 431,2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,10 (dd, J = 7,9 Hz, 0,9 Hz, 1H), 7,61 (td, J = 7,6 Hz, 1,3 Hz, 1H), 7,53 (td, J = 7,6 Hz, 1,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,6 Hz, 1,0 Hz, 1H), 3,99 - 3,87 (m, 2H), 3,80 - 3,74 (m, 1H), 3,73 - 3,65 (m, 2H), 3,52 - 3,47 (m, 1H), 3,45 - 3,39 (m, 1H), 3,11 - 3,05 (m, 2H), 3,01 - 2,93 (m, 1H), 2,83 - 2,72 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 2H).

Ví dụ 320: 2-(5-Clo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 307 bằng cách thế hợp chất trung gian 61 cho hợp chất trung gian 60 ở bước A, và thế hợp chất trung gian 66 cho 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin ở bước B. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{24}ClN_7O$, 437,17; m/z tìm thấy, 438,2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,12 – 8,06 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,34 – 7,31 (m, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 4H), 3,85 – 3,78 (m, 1H), 3,77 – 3,70 (m, 1H), 3,65 – 3,57 (m, 2H), 3,45 – 3,38 (m, 2H), 3,08 – 3,00 (m, 2H), 2,95 – 2,87 (m, 1H), 2,41 (s, 6H).

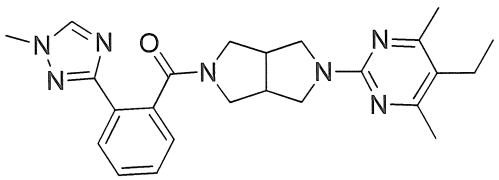
Ví dụ 321: 2-(5-Clo-4-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 307 bằng cách thế hợp chất trung gian 61 cho hợp chất trung gian 60 ở bước A, và thế hợp chất trung gian 65 cho 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin ở bước B. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{22}ClN_7O$, 423,16; m/z tìm thấy, 424,2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,15 – 8,06 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 3,96 – 3,80 (m, 5H),

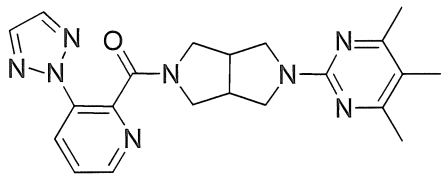
3,79 – 3,70 (m, 1H), 3,67 – 3,55 (m, 2H), 3,47 – 3,37 (m, 2H), 3,10 – 3,01 (m, 2H), 2,99 – 2,90 (m, 1H), 2,41 (s, 3H).

Ví dụ 322: 2-(5-Etyl-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



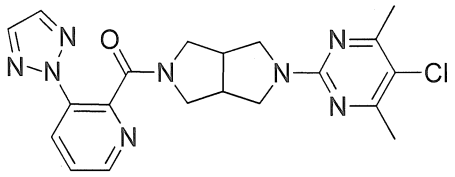
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 307 bằng cách thế hợp chất trung gian 61 cho hợp chất trung gian 60 ở bước A, và thế hợp chất trung gian 67 cho 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin ở bước B. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{29}N_7O$, 431,24; m/z tìm thấy, 432,2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,11 – 8,05 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 3,96 – 3,79 (m, 5H), 3,77 – 3,70 (m, 1H), 3,66 – 3,55 (m, 2H), 3,43 – 3,35 (m, 2H), 3,08 – 2,97 (m, 2H), 2,94 – 2,86 (m, 1H), 2,52 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,34 (s, 6H), 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 323: 2-{[3-(2H-1,2,3-Triazol-2-yl)pyridin-2-yl]carbonyl}-5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



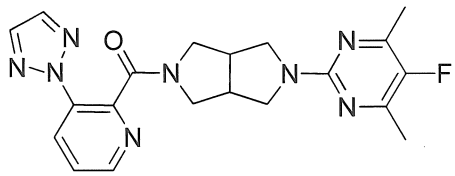
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 290 bằng cách thế hợp chất trung gian 68 cho hợp chất trung gian 20 và thế hợp chất trung gian 56 cho hợp chất trung gian 55. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{24}N_8O$, 404,21; m/z tìm thấy, 405,2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,62 (dd, J = 4,7 Hz, 1,4 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,3 Hz, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,48 (dd, J = 8,3 Hz, 4,7 Hz, 1H), 3,96 – 3,84 (m, 2H), 3,78 – 3,63 (m, 4H), 3,60 – 3,54 (m, 1H), 3,29 – 3,23 (m, 1H), 3,12 – 2,98 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,07 (s, 3H).

Ví dụ 324: 2-(5-Clo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



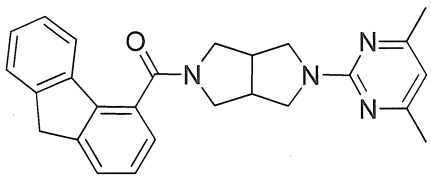
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 290 bằng cách thế hợp chất trung gian 68 cho hợp chất trung gian 20 và thế hợp chất trung gian 66 cho hợp chất trung gian 55. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{21}ClN_8O$, 424,15; m/z tìm thấy, 425,1. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,62 (dd, J = 4,7 Hz, 1,4 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,3 Hz, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,48 (dd, J = 8,3 Hz, 4,7 Hz, 1H), 3,95 - 3,89 (m, 1H), 3,89 - 3,83 (m, 1H), 3,79 - 3,74 (m, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 3H), 3,60 - 3,53 (m, 1H), 3,28 - 3,23 (m, 1H), 3,13 - 2,98 (m, 2H), 2,42 (s, 6H).

Ví dụ 325: 2-(5-Flo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 290 bằng cách thế hợp chất trung gian 68 cho hợp chất trung gian 20 và thế hợp chất trung gian 69 cho hợp chất trung gian 55. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{21}FN_8O$, 408,18; m/z tìm thấy, 409,1. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,62 (dd, J = 4,7 Hz, 1,4 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,3 Hz, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,48 (dd, J = 8,3 Hz, 4,7 Hz, 1H), 3,97 - 3,89 (m, 1H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,78 - 3,73 (m, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 3H), 3,57 - 3,51 (m, 1H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 3,12 - 2,99 (m, 2H), 2,33 (d, J = 2,6 Hz, 6H).

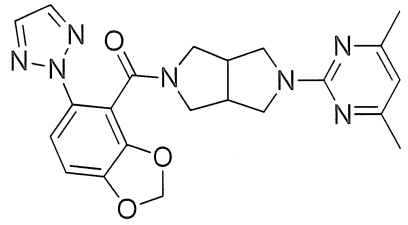
Ví dụ 326: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-(9H-fluoren-4-ylcarbonyl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách thế axit 9H-floren-4-carboxylic cho axit 3-flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{21}FN_8O$, 410,52; m/z tìm thấy, 411,2. ^{1}H NMR

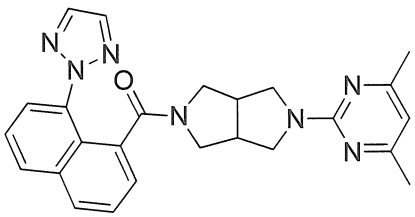
(400 MHz, $CDCl_3$): 7,68 – 7,61 (m, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 2H), 7,35 – 7,23 (m, 4H), 6,28 (s, 1H), 4,13 (dd, J = 12,8, 7,9 Hz, 1H), 3,94 – 3,87 (m, 3H), 3,80 (dd, J = 12,8, 5,0 Hz, 1H), 3,73 – 3,64 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,11 (dtd, J = 12,5, 7,5, 4,9 Hz, 2H), 2,97 – 2,86 (m, 1H), 2,28 (s, 6H).

Ví dụ 327: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(5-[1,2,3]triazol-2-yl-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-metanon.



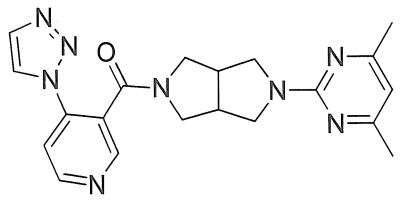
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 275 bằng cách thế axit 5-[1,2,3]triazol-2-yl-benzo[1,3]dioxole-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 76) cho axit 6-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-nicotinic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{23}N_7O_3$, 433,47; m/z tìm thấy 434,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,75 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,42 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,13 – 5,99 (m, 2H), 3,95 – 3,75 (m, 3H), 3,74 – 3,50 (m, 5H), 3,26 (ddd, J = 43,0, 10,7, 5,1 Hz, 1H), 3,09 – 2,92 (m, 2H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 328: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(8-[1,2,3]triazol-2-yl-naphtalen-1-yl)-metanon.



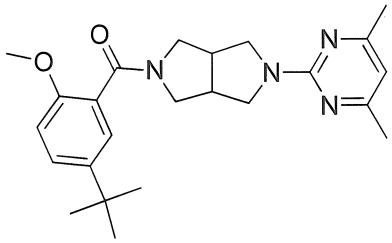
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 275 bằng cách thế axit 8-[1,2,3]triazol-2-yl-naphtalen-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 75) cho axit 6-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-nicotinic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_2H_{25}N_7O$, 439,41; m/z tìm thấy 440,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,00 (m, J = 11,0, 7,1, 2,7 Hz, 2H), 7,80 (m, J = 51,6 Hz, 2H), 7,69 – 7,49 (m, 4H), 6,31 (m, J = 12,7 Hz, 1H), 3,91 (m, J = 11,6, 7,7 Hz, 1H), 3,85 – 3,62 (m, 4H), 3,57 – 3,47 (m, 2H), 3,38 – 3,28 (m, 1H), 3,18 (m, J = 10,9, 5,9 Hz, 1H), 3,06 – 2,93 (m, 2H), 2,30 (m, J = 8,3 Hz, 6H).

Ví dụ 329: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-pyridin-3-yl)-metanon.



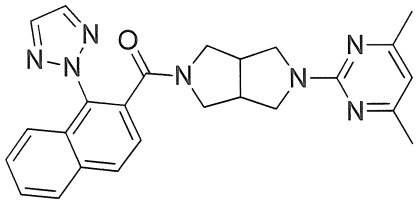
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 275 bằng cách thế axit 4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)nicotinic (Hợp chất trung gian 81) cho axit 6-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-nicotinic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{22}N_8O$, 390,40; m/z tìm thấy 391,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,83 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,10 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,86 (ddd, J = 16,6, 12,3, 7,7 Hz, 2H), 3,75 – 3,67 (m, 1H), 3,56 (ddd, J = 16,5, 12,3, 4,8 Hz, 2H), 3,35 (dt, J = 14,9, 7,7 Hz, 2H), 3,04 – 2,86 (m, 3H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 330: (5-tert-Butyl-2-metoxy-phenyl)-[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon.



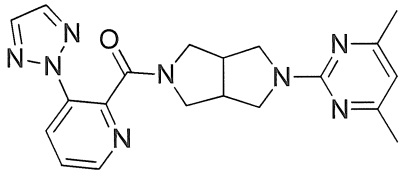
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 275 bằng cách thế axit 5-tert-butyl-2-metoxybenzoic cho axit 6-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-nicotinic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{32}N_4O_2$, 408,54; m/z tìm thấy 409,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,34 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,96 (dd, J = 12,7, 7,9 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 11,6, 7,4 Hz, 1H), 3,80 – 3,73 (m, 4H), 3,67 – 3,60 (m, 2H), 3,57 – 3,45 (m, 2H), 3,21 (dd, J = 11,0, 4,7 Hz, 1H), 3,09 – 3,00 (m, 1H), 2,99 – 2,91 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 1,28 (s, 9H).

Ví dụ 331: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(1-[1,2,3]triazol-2-yl-naphtalen-2-yl)-metanon.



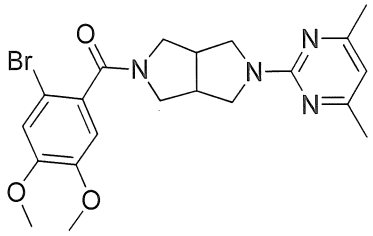
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 275 bằng cách thế axit 1-[1,2,3]triazol-2-yl-naphtalen-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 73) cho axit 6-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-nicotinic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{25}N_7O$, 439,52; m/z tìm thấy 440,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 – 7,91 (m, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (dddd, J = 14,9, 8,2, 6,9, 1,3 Hz, 2H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,83 (dd, J = 11,6, 7,5 Hz, 1H), 3,72 (ddd, J = 14,6, 12,2, 7,1 Hz, 2H), 3,56 – 3,45 (m, 4H), 3,19 (dd, J = 11,0, 5,4 Hz, 1H), 3,00 – 2,87 (m, 3H), 2,31 (s, 6H).

Ví dụ 332: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(3-[1,2,3]triazol-2-yl-pyridin-2-yl)-metanon.



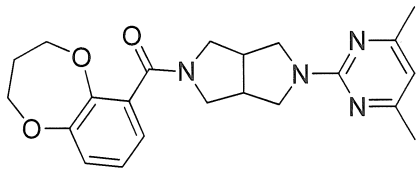
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 275 bằng cách thế axit 3-[1,2,3]triazol-2-yl-pyridin-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 72) cho axit 6-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-nicotinic. Lượng axit axetic còn dư từ quá trình tinh chế axit này (ở các bước trước) vẫn còn và tạo ra, ngoài hợp chất nêu trên, axetamit với số lượng đáng kể dưới dạng sản phẩm phụ được tách. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{22}N_8O$, 390,44; m/z tìm thấy 391,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,62 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,48 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,92 (td, J = 12,5, 7,4 Hz, 2H), 3,80 – 3,57 (m, 5H), 3,26 (dd, J = 10,8, 5,3 Hz, 1H), 3,12 – 2,98 (m, 2H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 333: (2-Bromo-4,5-dimetoxy-phenyl)-[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon.



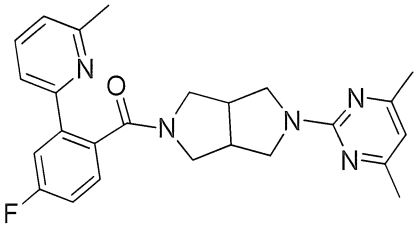
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 275 bằng cách thế axit 5-axetamido-2-bromobenzoic cho axit 6-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-nicotinic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{25}BrN_4O_3$, 461,35; m/z tìm thấy 463,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6,98 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,98 – 3,89 (m, 2H), 3,86 (d, J = 9,2 Hz, 6H), 3,79 (dd, J = 11,6, 7,2 Hz, 1H), 3,67 – 3,59 (m, 2H), 3,53 (dd, J = 11,5, 4,4 Hz, 2H), 3,22 (s, 1H), 3,12 – 2,96 (m, 2H), 2,29 (s, 6H).

Ví dụ 334: (3,4-Dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-yl)-[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 275 bằng cách thế axit 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepine-6-carboxylic cho axit 6-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-nicotinic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{26}N_4O_3$, 394,47; m/z tìm thấy 395,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6,99 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,90 (ddd, J = 19,1, 12,1, 7,6 Hz, 2H), 3,81 – 3,73 (m, 1H), 3,68 – 3,58 (m, 2H), 3,57 – 3,45 (m, 2H), 3,23 (dd, J = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 3,09 – 2,90 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,14 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

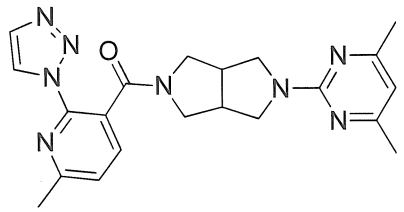
Ví dụ 335: (5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-flo-2-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 248, bằng cách thế 6-metyl-2-(tributylstannyl)pyridin cho 5-metyl-2-

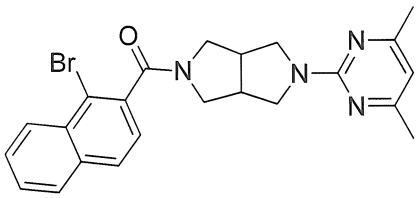
(tributylstannyl)pyridin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,21; tìm thấy 432,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 336: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(6-metyl-2-[1,2,3]triazol-1-yl-pyridin-3-yl)-metanon.



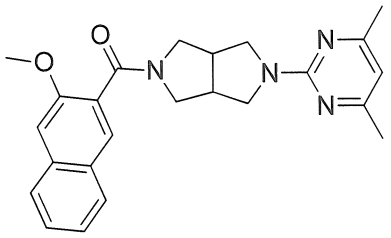
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 275 bằng cách thế axit 6-metyl-2-[1,2,3]triazol-1-yl-nicotinic (Hợp chất trung gian 71) cho axit 6-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-nicotinic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{24}N_8O$, 404,47; m/z tìm thấy 405,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,45 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,01 (dd, J = 12,6, 7,7 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 11,6, 7,7 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 11,6, 7,2 Hz, 1H), 3,65 – 3,58 (m, 2H), 3,51 (ddd, J = 16,0, 11,1, 5,9 Hz, 2H), 3,15 (dt, J = 10,1, 5,1 Hz, 1H), 3,12 – 2,95 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 337: (1-Bromo-naphtalen-2-yl)-[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon.



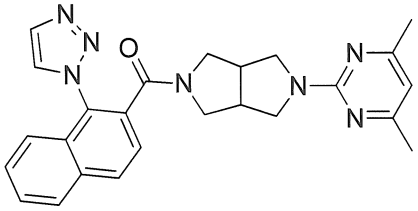
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 275 bằng cách thế axit 5-axetamido-2-bromobenzoic cho axit 6-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-nicotinic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{23}BrN_4O$, 451,36; m/z tìm thấy 451,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,29 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,64 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,77 (dt, J = 14,9, 7,4 Hz, 2H), 3,66 (dd, J = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 52,5 Hz, 2H), 3,18 (d, J = 65,6 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 338: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(3-metoxy-naphtalen-2-yl)-metanon.



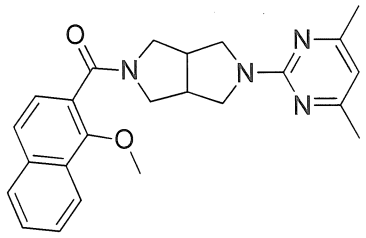
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 275 bằng cách thế axit 3-metoxy-2-naphthoic cho axit 6-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-nicotinic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{26}N_4O_2$, 402,49; m/z tìm thấy 403,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,78 – 7,70 (m, 3H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,99 (dd, *J* = 12,7, 7,9 Hz, 1H), 3,93 – 3,85 (m, 4H), 3,79 – 3,62 (m, 3H), 3,56 – 3,45 (m, 2H), 3,21 (dd, *J* = 11,1, 4,9 Hz, 1H), 3,11 – 3,02 (m, 1H), 2,99 – 2,90 (m, 1H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 339: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(8-[1,2,3]triazol-2-yl-naphtalen-1-yl)-metanon.



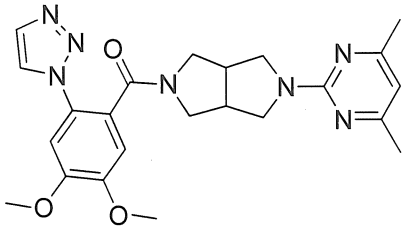
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 275 bằng cách thế axit 1-[1,2,3]triazol-1-yl-naphtalen-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 74) cho axit 6-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-nicotinic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{25}N_7O$, 439,52; m/z tìm thấy 440,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,56 (ddd, *J* = 8,1, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,47 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,82 (dd, *J* = 11,6, 7,3 Hz, 1H), 3,76 – 3,63 (m, 2H), 3,56 (dd, *J* = 11,2, 7,1 Hz, 1H), 3,49 (dd, *J* = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,45 – 3,36 (m, 2H), 3,14 (dd, *J* = 11,2, 4,9 Hz, 1H), 2,96 – 2,84 (m, 2H), 2,29 (s, 6H).

Ví dụ 340: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(1-metoxy-naphtalen-2-yl)-metanon.



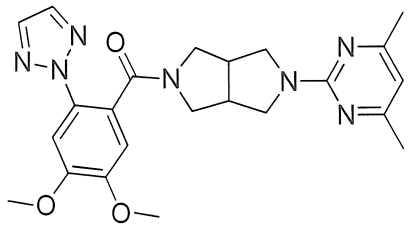
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 275 bằng cách thế axit 1-metoxy-2-naphthoic cho axit 6-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-nicotinic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{26}N_4O_2$, 402,49; m/z tìm thấy 403,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,19 – 8,12 (m, 1H), 7,84 (dt, J = 6,2, 2,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,07 – 3,97 (m, 4H), 3,91 (dd, J = 11,5, 7,5 Hz, 1H), 3,80 – 3,55 (m, 4H), 3,48 (dd, J = 11,5, 4,6 Hz, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,13 – 3,04 (m, 1H), 3,01 – 2,92 (m, 1H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 341: (4,5-Dimetoxy-2-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon.



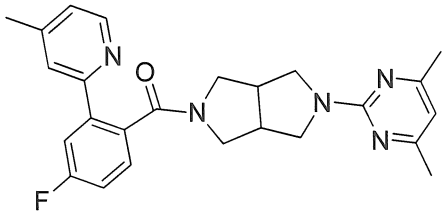
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 275 bằng cách thế axit 2,3-dimetoxy-6-[1,2,3]triazol-1-yl-benzoic (Hợp chất trung gian 78) cho axit 6-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-nicotinic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{27}N_7O3$, 449,51; m/z tìm thấy 450,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,93 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,95 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 3,74 (ddd, J = 29,3, 15,1, 7,9 Hz, 3H), 3,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,77 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,29 (s, 6H).

Ví dụ 342: (4,5-Dimetoxy-2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon.



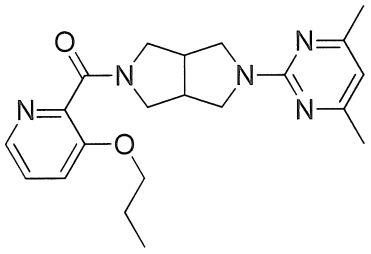
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 275 bằng cách thế axit 2,3-dimetoxy-6-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic (Hợp chất trung gian 77) cho axit 6-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-nicotinic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{27}N_7O_3$, 449,51; m/z tìm thấy 450,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,70 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (dt, *J* = 11,6, 7,6 Hz, 2H), 3,65 (dd, *J* = 12,5, 4,1 Hz, 2H), 3,55 (dd, *J* = 11,5, 5,2 Hz, 1H), 3,44 (dd, *J* = 11,6, 3,8 Hz, 1H), 3,27 (s, 1H), 3,03 – 2,93 (m, 1H), 2,85 (d, *J* = 24,5 Hz, 2H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 343: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-flo-2-(4-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 248 bằng cách thế 4-metyl-2-(tributylstannyl)pyridin cho 5-metyl-2-(tributylstannyl)pyridin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,21; m/z tìm thấy 432,2 $[M+H]^+$.

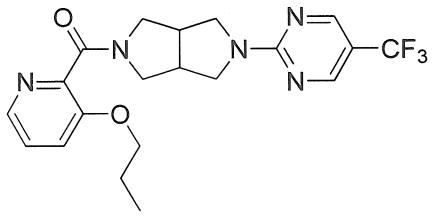
Ví dụ 344: (5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-propoxypyridin-2-yl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2-propoxynicotinic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{27}N_5O_2$, 381,48; m/z tìm thấy 382,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (CD_3OD): 8,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,9, 5,5 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,36-4,24 (m, 2H), 4,10-3,97 (m, 3H), 3,81-3,67 (m, 4H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 1H), 2,54 (s, 6H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

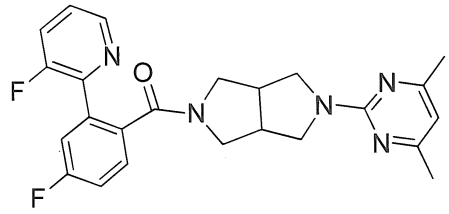
Ví dụ sau đây có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình được nêu trong các ví dụ trên đây.

Ví dụ 345: (3-Propoxypyridin-2-yl)(5-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{23}F_3N_5O_2$, 421,17.

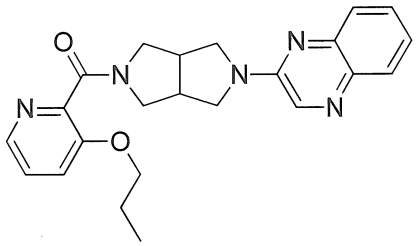
Ví dụ 346: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-flo-2-(3-flopyridin-2-yl)phenyl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 248, bằng cách thế 3-flo-2-(tributylstannyl)pyridin cho 5-metyl-2-(tributylstannyl)pyridin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{23}F_2N_5O$, 435,19; tìm thấy 436,2 $[M+H]^+$.

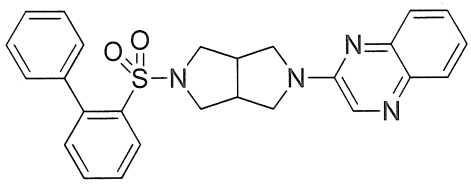
Các ví dụ từ 347 đến 348 sau đây có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình được nêu trong các ví dụ trên đây.

Ví dụ 347: (3-Propoxypyridin-2-yl)(5-(quinoxalin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



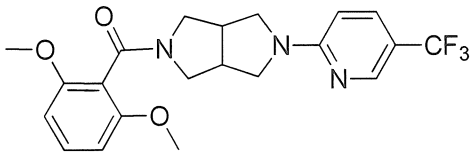
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{25}N_5O_2$, 403,20.

Ví dụ 348: 2-(5-([1,1'-biphenyl]-2-ylsulfonyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)quinoxalin.



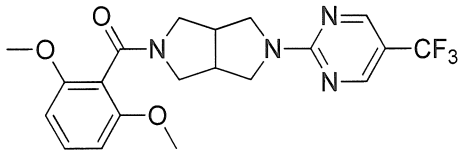
Điều chế hợp chất nêu trên bằng cách sử dụng biphenylsulfonylclorua và hợp chất trung gian 35. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{26}H_{24}N_4O_2S$, 456,16.

Ví dụ 349: 2-[(2,6-Dimetoxyphenyl)carbonyl]-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



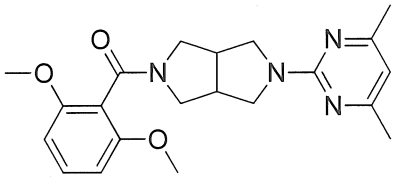
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng 5-(triflometyl)pyridin-2-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol và axit 2,6-dimetoxybenzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,42; m/z tìm thấy 422,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (CD_3OD): 8,23 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,72-6,66 (m, 2H), 4,03-3,48 (m, 14H), 3,28-3,22 (m, 2H).

Ví dụ 350: (2,6-Dimetoxyphenyl)(5-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



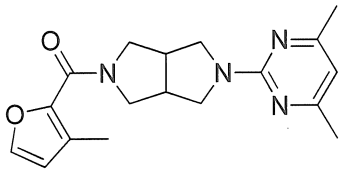
Hợp chất có thể được điều chế theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng 5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol và axit 2,6-dimetoxybenzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{21}F_3N_4O_3$, 422,16.

Ví dụ 351: (2,6-Dimetoxyphenyl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



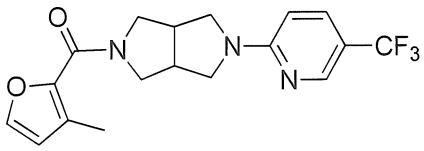
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và axit 2,6-dimetoxybenzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{26}N_4O_3$, 382,47; m/z tìm thấy 383,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (CD_3OD): 7,38 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,81-6,70 (m, 2H), 4,04-3,89 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,76-3,55 (m, 4H), 3,27-3,13 (m, 3H), 2,53 (s, 6H).

Ví dụ 352: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-metylfuran-2-yl)metanon.



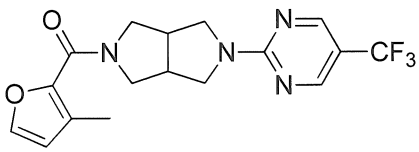
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách thế axit 3-metylfuran-2-carboxylic cho axit 3-flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-benzoic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{22}N_4O_2$, 326,17. m/z tìm thấy 327,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 353: 2-[(3-Metylfuran-2-yl)carbonyl]-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



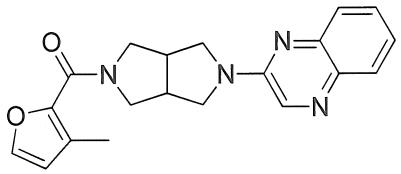
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng 2-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol và axit 3-metylfuran-2-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{18}F_3N_3O_2$, 365,36; m/z tìm thấy 366,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,39 (s, 1H), 7,62 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,17 (brs, 1H), 3,94 (brs, 1H), 3,81 (brs, 3H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,50 (br s, 2H), 3,11 (brs, 2H), 2,37 (s, 3H).

Ví dụ 354: (3-Metylfuran-2-yl)(5-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



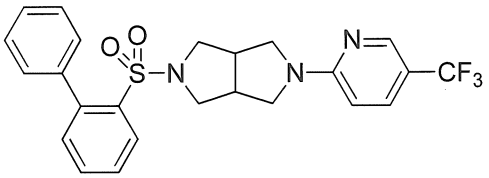
Hợp chất nêu trên có thể được điều chế theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng 5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol và axit 3-metylfuran-2-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{17}H_{17}F_3N_4O_2$, 366,13.

Ví dụ 355: (3-Metylfuran-2-yl)(5-(quinoxalin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



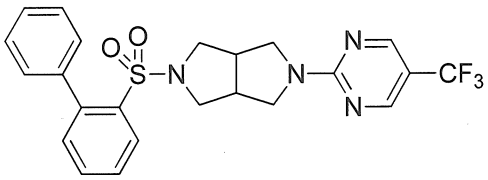
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và axit 3-metylfuran-2-carboxylic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{20}H_{20}N_4O_2$, 348,16; m/z tìm thấy 349,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 356: 2-([1,1'-Biphenyl]-2-ylsulfonyl)-5-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



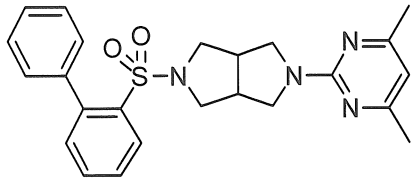
Hợp chất nêu trên có thể được điều chế bằng cách sử dụng biphenylsulfonylclorua và 5-(triflometyl)pyridin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{22}F_3N_3O_2S$, 473,14; m/z tìm thấy 474,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 357: 2-([1,1'-Biphenyl]-2-ylsulfonyl)-5-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



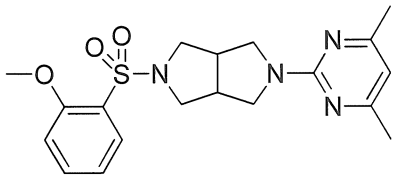
Hợp chất nêu trên có thể được điều chế bằng cách sử dụng biphenylsulfonylclorua và 5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{21}F_3N_4O_2S$, 474,13.

Ví dụ 358: 2-([1,1'-Biphenyl]-2-ylsulfonyl)-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



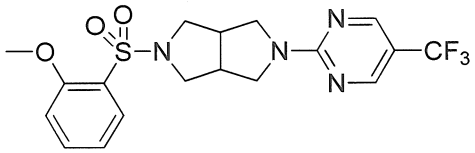
Hợp chất nêu trên được điều chế bằng cách sử dụng biphenylsulfonylclorua và 4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{26}N_4O_2S$, 434,18; m/z tìm thấy 435,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 359: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-((2-metoxyphenyl)sulfonyl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



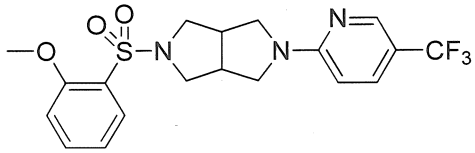
Hợp chất nêu trên được điều chế bằng cách sử dụng 2-metoxyphenyl)sulfonylclorua và hợp chất trung gian 23. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{24}N_4O_3S$, 388,16; m/z tìm thấy 389,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 360: 2-((2-Metoxyphenyl)sulfonyl)-5-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



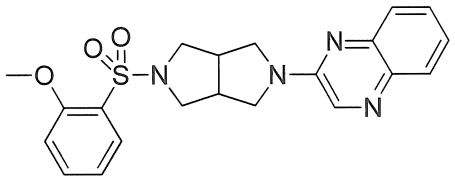
Hợp chất nêu trên có thể được điều chế bằng cách sử dụng 2-metoxyphenyl)sulfonylclorua và 5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{18}H_{19}F_3N_4O_3S$, 428,11.

Ví dụ 361: 2-((2-Metoxyphenyl)sulfonyl)-5-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Hợp chất nêu trên được điều chế bằng cách sử dụng 2-metoxyphenyl)sulfonylclorua và 5-(triflometyl)pyridin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{19}H_{20}F_3N_3O_3S$, 427,12; m/z tìm thấy 428,2 $[M+H]^+$.

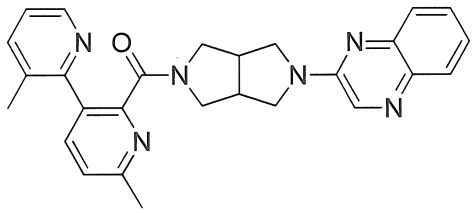
Ví dụ 362: 2-(5-((2-Metoxyphenyl)sulfonyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)quinoxalin.



Hợp chất nêu trên được điều chế bằng cách sử dụng 2-metoxyphenyl)sulfonylclorua và hợp chất trung gian 35. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{22}N_4O_3S$, 410,14; m/z tìm thấy 411,1 $[M+H]^+$.

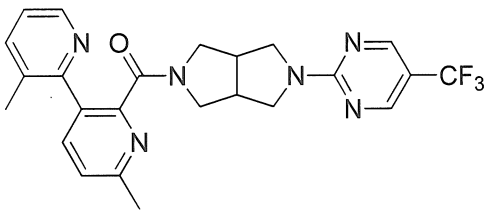
Các ví dụ từ 363 đến 365 có thể được điều chế như nêu trên.

Ví dụ 363: (3,6'-Dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)(5-(quinoxalin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



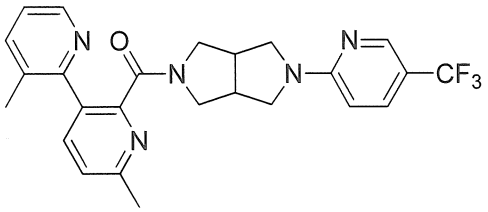
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{27}H_{26}N_6O$, 450,22.

Ví dụ 364: (3,6'-Dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)(5-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



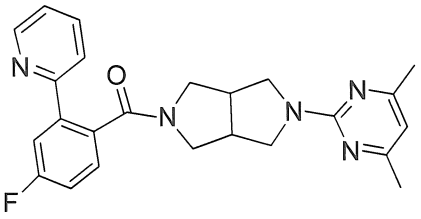
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{27}H_{23}F_3N_6O$, 468,19.

Ví dụ 365: (3,6'-Dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)(5-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



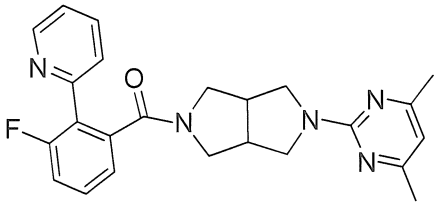
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{24}F_3N_5O$, 467,19.

Ví dụ 366: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-flo-2-(pyridin-2-yl)phenyl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 367 bằng cách thế (5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-flo-2-iotphenyl)metanon cho (5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-iotphenyl)metanon, và bổ sung CuI xúc tác, bằng cách thế dioxan cho DME, gia nhiệt bằng vi sóng ở 130°C trong thời gian 60 phút. Phản ứng được lọc qua celite, được rửa bằng EtOAc và sau đó được cô đặc và được tinh chế trên RP agilent HPLC và các phân đoạn được làm khô lạnh. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{24}FN_5O$, 417,20; m/z tìm thấy, 418,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 367: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(pyridin-2-yl)phenyl)metanon.

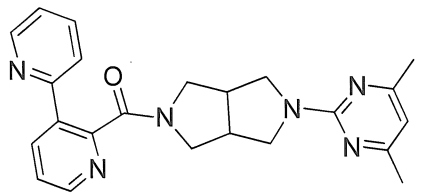


(5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(pyridin-2-yl)phenyl)metanon.

Thu gom các hợp chất (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-iotphenyl)metanon (51mg, 0,11 mmol) và 2-tributylstannan pyridin (57mg, 0,13 mmol) và hòa tan chúng trong DME đã loại khí sau đó được thanh lọc bằng cách sục khí N_2 trong thời gian 5 phút. Phản

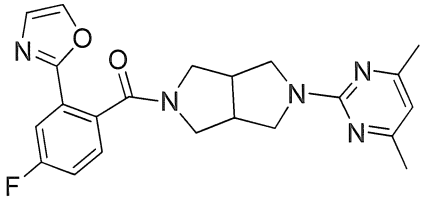
ứng được xử lý bằng $Pd(PPh_3)_4$ và sau đó được thanh lọc bằng cách sục trong bình kín trong thời gian 5 phút và sau đó được gia nhiệt đến 160°C bằng vi sóng trong thời gian 90 phút. Phản ứng này được lọc qua celite, cô đặc và tinh chế trên 16g SiO_2 bằng 0 đến 3,5 % NH_3 $MeOH/CH_2Cl_2$. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{24}FN_5O$, 417,49; m/z tìm thấy, 418,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,71 – 7,64 (m, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 1H), 7,46 (dddd, J = 8,2, 5,6, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 7,9, 5,5 Hz, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,20 (ddd, J = 9,0, 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,11 (tdd, J = 8,4, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,97 (dd, J = 12,7, 7,8 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 11,5, 7,7 Hz, 1H), 3,82 – 3,70 (m, 2H), 3,70 – 3,60 (m, 2H), 3,50 (dd, J = 11,5, 4,6 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,9, 5,4 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,03 – 2,94 (m, 1H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 368: [2,3'-bipyridin]-2'-yl(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



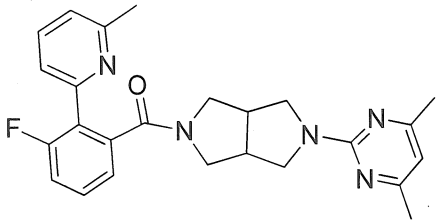
Ví dụ nêu trên có thể được điều chế theo quy trình nêu trên. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{24}N_6O$, 400,48

Ví dụ 369: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-flo-2-(oxazol-2-yl)phenyl)metanon.



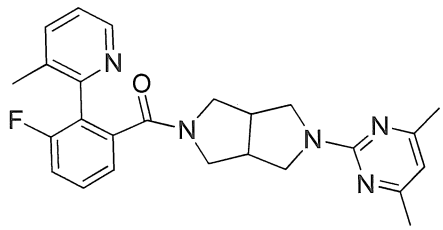
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 248, bằng cách thế 2-(tri-N-butylstannyl)oxazol cho 2-tributylstannan pyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{22}FN_5O_2$, 407,18; tìm thấy 408,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 370: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon.



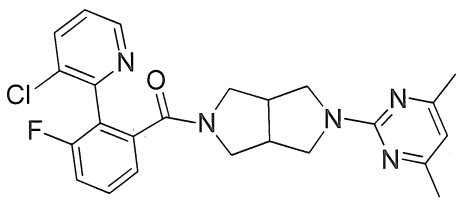
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 367, bằng cách thế 6-metyl-2-(tributylstannyl)pyridin cho 2-tributylstannan pyridin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,51; m/z tìm thấy, 432,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 2H), 7,21 – 7,15 (m, J = 13,8, 4,5 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,84 – 3,73 (m, J = 20,1, 12,0, 7,6 Hz, 2H), 3,67 (dd, J = 11,5, 7,0 Hz, 1H), 3,63 – 3,53 (m, 1H), 3,40 (t, J = 13,3 Hz, 2H), 3,30 – 3,20 (m, 1H), 3,10 (dd, J = 10,8, 5,7 Hz, 1H), 2,98 – 2,84 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 371: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(3-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon.



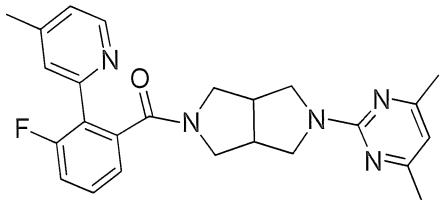
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 367. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,51; m/z tìm thấy, 432,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,37 (d, J = 40,0 Hz, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,41 (td, J = 7,9, 5,3 Hz, 1H), 7,23 – 7,04 (m, J = 19,5, 9,7 Hz, 3H), 6,30 (s, 1H), 3,96 – 3,45 (m, 6H), 3,46 – 3,19 (m, J = 11,6, 7,6 Hz, 2H), 3,01 – 2,85 (m, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,23 (s, 3H).

Ví dụ 372: (2-(3-Clopyridin-2-yl)-3-flophenyl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



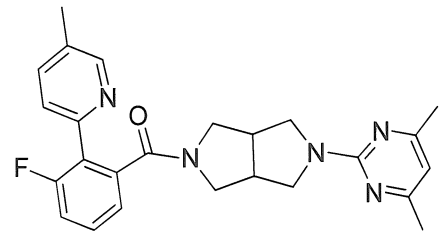
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 367. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{23}ClFN_5O$, 451,93; m/z tìm thấy, 452,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,51 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 28,1, 8,0 Hz, 1H), 7,45 (td, J = 7,9, 5,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,14 (m, J = 10,6, 7,7 Hz, 3H), 6,30 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,72 – 3,59 (m, J = 23,3, 9,8 Hz, 2H), 3,59 – 3,53 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 33,2, 12,0 Hz, 2H), 3,37 – 3,11 (m, J = 59,6 Hz, 1H), 3,02 – 2,88 (m, 2H), 2,31 (s, 6H).

Ví dụ 373: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(4-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon.



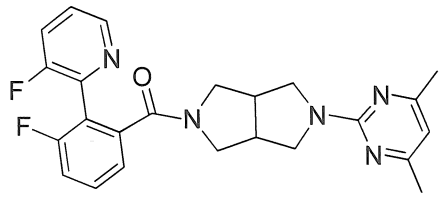
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 367. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,51; m/z tìm thấy, 432,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,40 (m, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 7,21 – 7,14 (m, J = 2,7, 1,1 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,79 (dd, J = 11,5, 7,3 Hz, 1H), 3,69 (ddd, J = 8,7, 7,1, 2,1 Hz, 2H), 3,58 – 3,50 (m, 2H), 3,46 (dd, J = 12,6, 4,3 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,9, 4,2 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 11,0, 5,1 Hz, 1H), 2,99 – 2,85 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (s, 6H).

Ví dụ 374: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(5-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon.



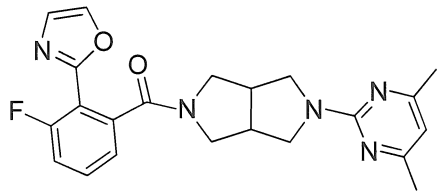
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 367. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,51; m/z tìm thấy, 432,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,42 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,42 – 7,33 (m, 1H), 7,21 – 7,12 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,81 (dd, J = 11,5, 7,3 Hz, 1H), 3,76 – 3,67 (m, J = 11,3, 7,2, 4,3 Hz, 2H), 3,58 – 3,39 (m, 4H), 3,28 (dd, J = 10,9, 4,8 Hz, 1H), 3,01 – 2,86 (m, 2H), 2,31 (s, 9H).

Ví dụ 375: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(3-flopyridin-2-yl)phenyl)metanon.



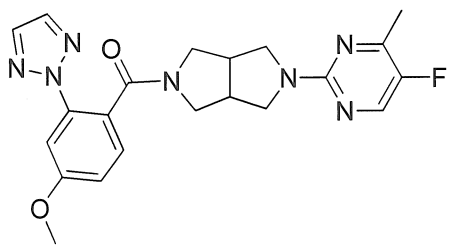
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 367 bằng cách thế 3-flo-2-(tributylstannyl)pyridin cho 2-tributylstannan pyridin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{23}F_2N_5O$, 435,48; m/z tìm thấy, 436,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,45 (dt, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,49 – 7,39 (m, 2H), 7,29 – 7,16 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 3,85 – 3,60 (m, 5H), 3,53 – 3,42 (m, 2H), 3,38 (dd, J = 10,9, 4,4 Hz, 1H), 3,03 – 2,91 (m, 2H), 2,31 (s, 6H).

Ví dụ 376: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(oxazol-2-yl)phenyl)metanon.



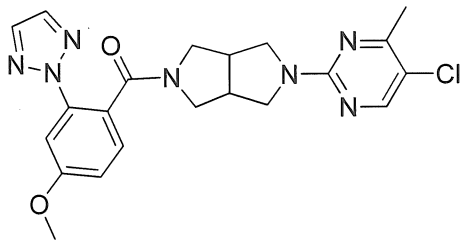
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 367 bằng cách thế 2-(tri-N-butylstannyl)oxazol cho 2-tributylstannan pyridin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{22}FN_5O_2$, 407,45; m/z tìm thấy, 408,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,73 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,90 – 3,83 (m, 2H), 3,74 – 3,60 (m, 3H), 3,52 (dd, J = 11,6, 4,4 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 10,9, 7,5 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 10,9, 5,4 Hz, 1H), 3,08 – 3,00 (m, 1H), 3,00 – 2,93 (m, 1H), 2,30 (s, 6H).

Ví dụ 377: 2-(5-Flo-4-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



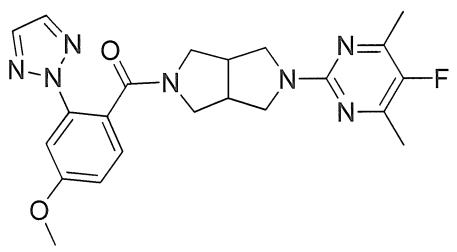
Các hợp chất (Hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon (Ví dụ 288 - bước B, 33mg, 0,10 mmol), 2-clo-5-flo-4-metylpyrimidin (Hợp chất trung gian 55, 15mg, 0,10 mmol) và DIPEA (54 µL, 0,3 mmol) trong ACN (1 mL) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng trong thời gian 2 giờ ở 200°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô đặc và được tinh chế qua HPLC (Agilent, hệ bazơ) để thu được hợp chất nêu trên dưới dạng dầu bóng. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{22}FN_7O_2$, 423,45; m/z tìm thấy 424,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,50 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 3,93 – 3,76 (m, 5H), 3,71 – 3,59 (m, 2H), 3,53 (dd, J = 11,4, 5,2 Hz, 1H), 3,44 – 3,30 (m, 2H), 3,07 – 2,87 (m, 3H), 2,37 (t, J = 4,9 Hz, 3H).

Ví dụ 378: 2-(5-Clo-4-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



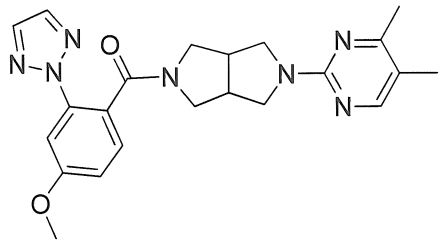
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 377, bằng cách sử dụng 2,5-diclo-4-metylpyrimidin (Hợp chất trung gian 65) thay cho 2-clo-5-flo-4-metylpyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{22}ClN_7O_2$, 439,91; m/z tìm thấy 440,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,13 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,51 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 20,6, 10,3 Hz, 1H), 3,93 – 3,78 (m, 5H), 3,73 – 3,60 (m, 2H), 3,59 – 3,50 (m, 1H), 3,47 – 3,30 (m, 2H), 3,08 – 2,87 (m, 3H), 2,44 (s, J = 11,6 Hz, 3H).

Ví dụ 379: 2-(5-Flo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



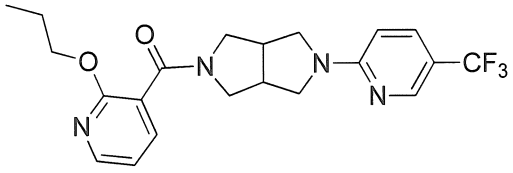
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 377, bằng cách sử dụng 2-clo-5-flo-4,6-dimetylpyrimidin (Hợp chất trung gian 69) thay cho 2-clo-5-flo-4-metylpyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{24}FN_7O_2$, 437,48; m/z tìm thấy 438,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,74 (s, 2H), 7,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 3,92 – 3,75 (m, 5H), 3,70 – 3,58 (m, 2H), 3,53 (dd, J = 11,5, 5,2 Hz, 1H), 3,43 – 3,29 (m, 2H), 3,04 – 2,84 (m, 3H), 2,32 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ví dụ 380: 2-(4,5-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



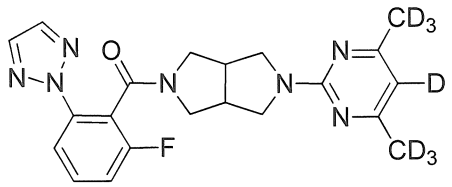
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 377, bằng cách sử dụng 2-clo-4,5-dimetylpyrimidin (Hợp chất trung gian 57) thay cho 2-clo-5-flo-4-metylpyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{25}N_7O_2$, 419,49; m/z tìm thấy 420,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7,99 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 3,92 – 3,78 (m, 5H), 3,72 – 3,61 (m, 2H), 3,54 (dd, J = 11,4, 5,2 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 11,4, 4,2 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,07 – 2,85 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

Ví dụ 381: 2-[(3-Propoxypyridin-2-yl)carbonyl]-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



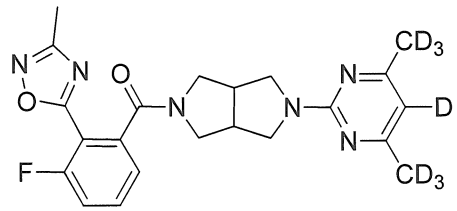
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng 5-(triflometyl)pyridin-2-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol và axit 2-propoxynicotinic. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{23}F_3N_4O_2$, 420,40; m/z tìm thấy 421,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (CD_3OD): 8,31 (s, 2H), 8,19 (dd, J = 9,6, 2,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,26 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,22-4,17 (m, 2H), 4,07-3,93 (m, 3H), 3,79-3,60 (m, 4H), 3,44-3,35 (m, 3H), 1,88-1,77 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ví dụ 382: 2-{4,6-Bis[($^2H_3$)metyl](^2H)pyrimidin-2-yl}-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



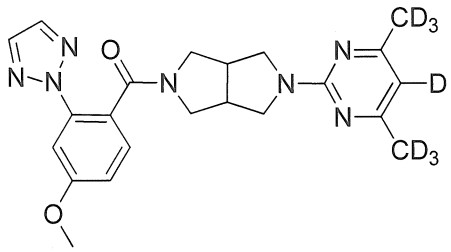
Bổ sung hợp chất trung gian 12 (55mg, 0,26 mmol) tiếp theo là EDCI (76mg, 0,4 mmol), HOBt (54mg, 0,4 mmol) và TEA (0,15 mL, 1,06 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 91 (150mg, 0,26 mmol) trong DCM (2,6 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng và bổ sung EDCI (76mg, 0,4 mmol) và TEA (0,15 mL, 1,06 mmol). Sao thời gian 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được cô đặc trong chân không và tiến hành sắc ký (Hex to 100% EtOAc/Hex) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng bọt không màu (63mg, 58%). MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{21}H_{15}D_7FN_7O$, 414,23; m/z tìm thấy 415,2 $[M+1]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 4,01 - 3,50 (m, 7H), 3,32 - 3,21 (m, 1H), 3,12 - 2,94 (m, 2H).

Ví dụ 383: 2-{4,6-Bis[($^2H_3$)metyl](^2H)pyrimidin-2-yl}-5-{[3-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



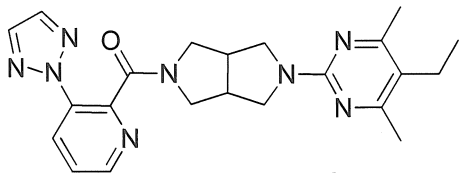
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 382 bằng cách thế hợp chất trung gian 63 cho hợp chất trung gian 12. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{16}D_7FN_6O_2$, 429,23; m/z tìm thấy 430,2 $[M+1]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,24 - 7,21 (m, 1H), 3,94 - 3,87 (m, 2H), 3,78 - 3,62 (m, 3H), 3,58 - 3,48 (m, 2H), 3,22 - 3,15 (m, 1H), 3,12 - 2,96 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).

Ví dụ 384: 2-{4,6-Bis[($^2H_3$)metyl](^2H)pyrimidin-2-yl}-5-{[4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



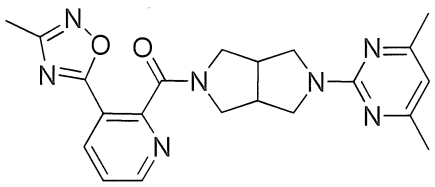
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 382 bằng cách thế hợp chất trung gian 54 cho hợp chất trung gian 12. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{22}H_{18}D_7N_7O_2$, 426,25; m/z tìm thấy 427,3 $[M+1]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,73 (s, 2H), 7,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz, 1H), 3,94 - 3,80 (m, 5H), 3,71 - 3,63 (m, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 1H), 3,49 - 3,43 (m, 1H), 3,38 - 3,29 (m, 1H), 3,05 - 2,86 (m, 3H).

Ví dụ 385: 2-(5-Etyl-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 290 bằng cách thế hợp chất trung gian 68 cho hợp chất trung gian 20 và thế hợp chất trung gian 67 cho hợp chất trung gian 55. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{26}N_8O$, 418,22; m/z tìm thấy, 419,2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,62 (dd, J = 4,7 Hz, 1,3 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,3 Hz, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,48 (dd, J = 8,3 Hz, 4,7 Hz, 1H), 3,97 - 3,84 (m, 2H), 3,78 - 3,63 (m, 4H), 3,59 - 3,55 (m, 1H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 3,13 - 2,98 (m, 2H), 2,52 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,38 (s, 6H), 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 386: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyridin-2-yl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.



Bước A: Axit 2-(metoxycarbonyl)nicotinic. Hòa tan 2,3-pyridincarboxylic anhydrit (2,32 g, 15,55 mmol) trong MeOH (11 mL) và gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để thu được chất rắn

màu trắng, đó là hỗn hợp chứa axit 2-(metoxycarbonyl)nicotinic và axit 3-(metoxycarbonyl)picolinic. Hỗn hợp này được sử dụng như trong bước này. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_8H_7NO_4$, 181,04; m/z tìm thấy, 181,9.

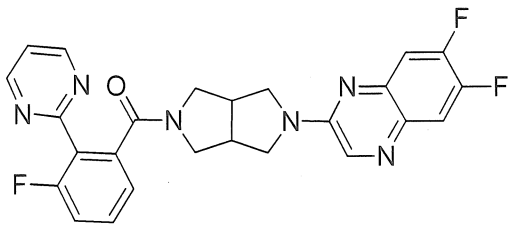
Bước B: (E)-Metyl 3-((((1-aminoetyliden)amino)oxy)carbonyl)picolinat. Bổ sung etyl cloformat (0,17 mL, 1,38 mmol) tiếp theo là TEA (0,29 mL, 2,07 mmol) vào sản phẩm ở bước A (250mg, 1,38 mmol) trong THF (7 mL) ở 0°C. Sau 10 phút, loại bỏ bể nước đá và sau 2 giờ bổ sung một phần N-hydroxyaxetamidin (102mg, 1,38 mmol). Sau 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được cô đặc trong chân không và tiến hành sắc ký (Hex đến EtOAc/Hex 100%) để thu được (E)-metyl 3-((((1-aminoetyliden)amino)oxy)carbonyl)picolinat (200mg, 70%) và (E)-metyl 2-((((1-aminoetyliden)amino)oxy)carbonyl)nicotinat (60mg, 18%). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{10}H_{11}N_3O_4$, 237,08; m/z tìm thấy, 238,1. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,79 (dd, J = 4,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 7,9 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Bước C: Axit 3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)picolinic. Bổ sung t-BuOH (4 mL) tiếp theo là NaOAc (94mg, 1,14 mmol) vào sản phẩm ở bước B (180mg, 0,76 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc để thu được axit 3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)picolinic (60mg, 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước D: 2-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyridin-2-yl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol. Bổ sung hợp chất trung gian 23 (65mg, 0,30 mmol) tiếp theo là EDCI (85mg, 0,44 mmol), HOBt (60mg, 0,44 mmol) và TEA (0,08 mL, 0,59 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm ở bước C (60mg, 0,30 mmol) trong DCM (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ và sau đó được cô đặc trong chân không. Tiến hành sắc ký (DCM đến NH_3 2M 8% trong MeOH/DCM) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng bọt không màu (49mg, 41%). Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{21}H_{23}N_7O_2$, 405,19; m/z tìm thấy, 406,2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,82 - 8,75 (m, 1H), 8,42 - 8,36 (m, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 6,31 - 6,26 (m, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 2H), 3,86 - 3,79 (m, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 2H), 3,66 - 3,54 (m, 2H), 3,24 - 3,18 (m, 1H), 3,14 - 2,99 (m, 2H), 2,48 - 2,42 (m, 3H), 2,33 - 2,24 (m, 6H).

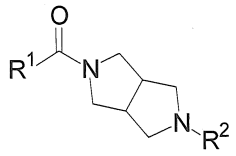
Ví dụ 387: (5-(6,7-Difloquinoxalin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-

yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 44 và hợp chất trung gian 50 ở bước cuối cùng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{25}H_{19}F_3N_6O$, 476,16; m/z tìm thấy 477,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,74 (t, J = 12,5, 2H), 8,25 (d, J = 20,5, 1H), 7,65 (dd, J = 10,5, 8,4, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 2H), 7,26 – 7,12 (m, 3H), 3,97 – 3,74 (m, 3H), 3,73 – 3,52 (m, 4H), 3,38 (dd, J = 11,1, 4,6, 1H), 3,22 – 3,02 (m, 2H).

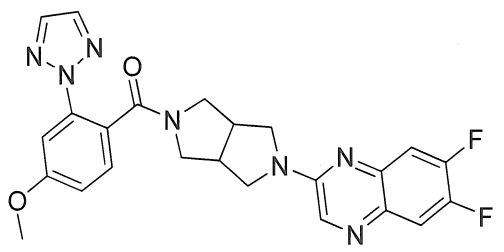
Ví dụ 388: (5-(6,7-Difloquinoxalin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Formula (I)

Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 43 và hợp chất trung gian 54 ở bước cuối cùng. MS (ESI): khối lượng được tính cho $C_{24}H_{22}FN_7O_2$, 459,18; m/z tìm thấy 460,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,97 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,59 (dd, J = 9,0, 4,7, 1H), 7,47 (ddd, J = 17,7, 9,5, 2,6, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 8,5, 2,5, 1H), 4,01 – 3,85 (m, 5H), 3,74 (ddt, J = 17,0, 11,6, 8,8, 3H), 3,64 – 3,33 (m, 2H), 3,12 – 2,93 (m, 3H).

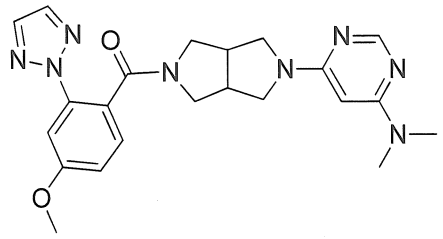
Ví dụ 389: (5-(6,7-Difloquinoxalin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 15, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 44 và hợp chất trung gian 54 ở bước cuối cùng. MS (ESI):

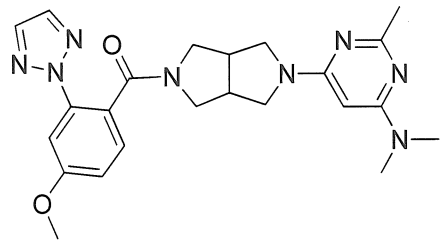
khối lượng được tính cho $C_{24}H_{21}F_2N_7O_2$, 477,17; m/z tìm thấy 478,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,26 (d, J = 14,7, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,63 (dd, J = 10,6, 8,5, 1H), 7,49 (t, J = 7,1, 1H), 7,41 (dd, J = 11,4, 8,0, 1H), 7,33 (t, J = 6,7, 1H), 6,95 (dt, J = 8,4, 4,2, 1H), 3,99 – 3,85 (m, 5H), 3,83 – 3,69 (m, 2H), 3,70 – 3,57 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 11,0, 3,5, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,19 – 3,09 (m, 1H), 3,09 – 2,97 (m, 2H).

Ví dụ 390: (5-(6-(Dimetylamino)pyrimidin-4-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất nêu trên được điều chế bằng cách sử dụng (hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon (Ví dụ 288, sản phẩm thu được từ bước B) và 6-clo-N,N-dimetylpyrimidin-4-amin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{26}N_8O_2$, 434,49; m/z tìm thấy 435,2 $[M+H]^+$.

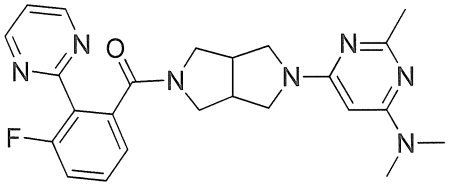
Ví dụ 391: (5-(6-(Dimetylamino)-2-metylpyrimidin-4-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất nêu trên được điều chế bằng cách sử dụng (hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon (Ví dụ 288, sản phẩm thu được từ bước B) và 6-clo-N,N,2-trimetylpyrimidin-4-amin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{28}N_8O_2$, 448,52; m/z tìm thấy 449,2 $[M+H]^+$.

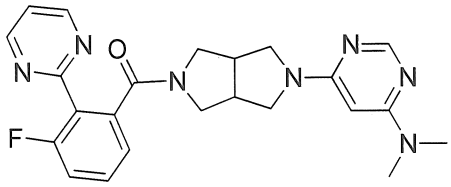
Các ví dụ từ 392 đến 398 có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình nêu trên.

Ví dụ 392: (5-(6-(Dimetylamino)-2-metylpyrimidin-4-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



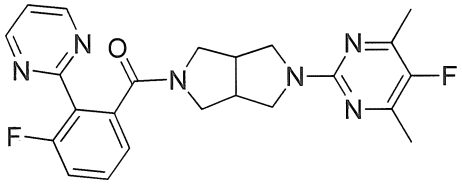
Hợp chất nêu trên có thể được điều chế bằng cách sử dụng 6-clo-N,N,2-trimetylpyrimidin-4-amin và khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{26}FN_7O$, 447,51

Ví dụ 393: (5-(6-(Dimetylamino)pyrimidin-4-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



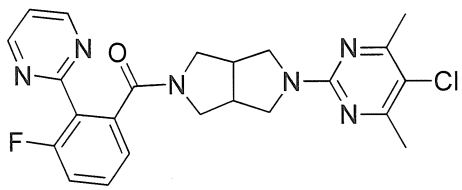
Hợp chất nêu trên có thể được điều chế bằng cách sử dụng axit 3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzoic và 6-clo-N,N-dimetylpyrimidin-4-amin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{24}FN_7O$, 433,48

Ví dụ 394: (3-Flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(5-(5-flo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



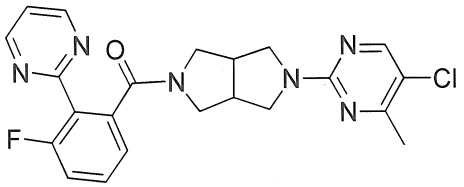
Hợp chất nêu trên có thể được điều chế bằng cách sử dụng axit 3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzoic và 2-clo-5-flo-4,6-dimetylpyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{22}F_2N_6O$, 436,46

Ví dụ 395: (5-(5-Clo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



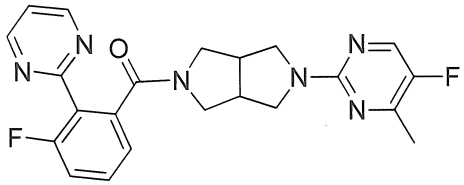
Hợp chất nêu trên có thể được điều chế bằng cách sử dụng axit 3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzoic và 2,5-diclo-4,6-dimetylpyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{22}ClFN_6O_2$, 452,91

Ví dụ 396: (5-(5-Clo-4-metylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



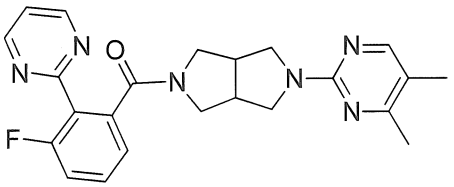
Hợp chất nêu trên có thể được điều chế bằng cách sử dụng axit 3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzoic và 2,5-diclo-4-metylpyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{20}ClFN_6O$, 438,89.

Ví dụ 397: (3-Flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(5-(5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



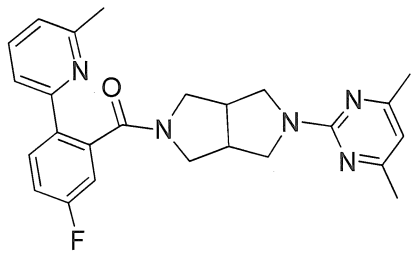
Hợp chất nêu trên có thể được điều chế bằng cách sử dụng axit 3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzoic và 2-clo-5-flo-4-metylpyrimidin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{20}F_2N_6O$, 434,49.

Ví dụ 398: (5-(4,5-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



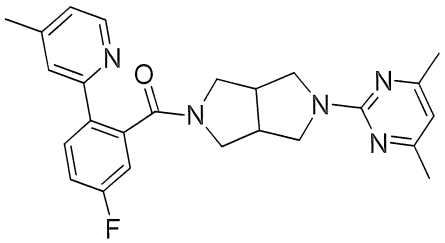
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{23}H_{23}FN_6O$, 418,47

Ví dụ 399: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-flo-2-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon.



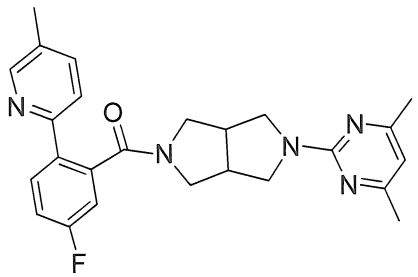
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 248, bằng cách thế (5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-flo-2-iotphenyl)metanon cho (5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-flo-2-iotphenyl)metanon và thế 6-metyl-2-(tributylstannyl)pyridin cho 2-tributylstannan pyrimidin, và bổ sung CuI. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,21; m/z tìm thấy 432,2 $[M+1]^+$.

Ví dụ 400: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-flo-2-(4-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon.



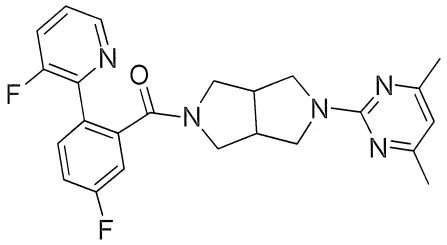
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 399, bằng cách thế 4-metyl-2-(tributylstannyl)pyridin cho 6-metyl-2-(tributylstannyl)pyridin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,21; m/z tìm thấy 432,2 $[M+1]^+$.

Ví dụ 401: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-flo-2-(5-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon.



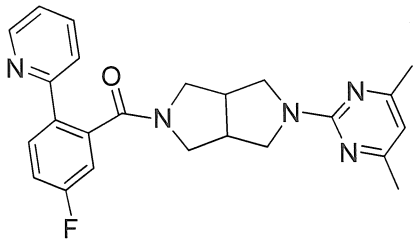
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 399, bằng cách thế 5-metyl-2-(tributylstannyl)pyridin cho 6-metyl-2-(tributylstannyl)pyridin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,21; m/z tìm thấy 432,2 $[M+1]^+$.

Ví dụ 402: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-flo-2-(3-flopyridin-2-yl)phenyl)metanon.



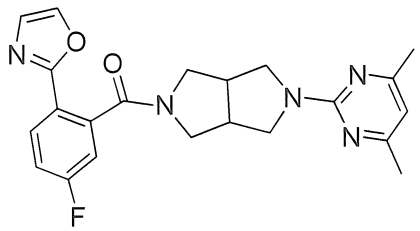
Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 399, bằng cách thế 3-flo-2-(tributylstannyl)pyridin cho 6-metyl-2-(tributylstannyl)pyridin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{23}F_2N_5O$, 435,19; m/z tìm thấy 436,2 $[M+1]^+$.

Ví dụ 403: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-flo-2-(pyridin-2-yl)phenyl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 399, bằng cách thế 2-tri-N-butylstannylpyridin cho 6-metyl-2-(tributylstannyl)pyridin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{24}FN_5O$, 417,20; m/z tìm thấy 418,2 $[M+1]^+$.

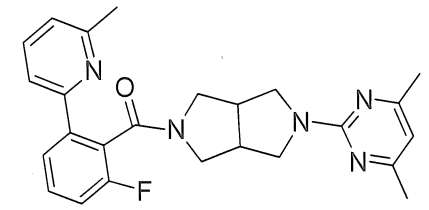
Ví dụ 404: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-flo-2-(oxazol-2-yl)phenyl)metanon.



Điều chế hợp chất nêu trên theo cách tương tự như đối với ví dụ 399, bằng cách thế 2-(tri-N-butylstannyl)oxazol cho 6-metyl-2-(tributylstannyl)pyridin. Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{22}FN_5O_2$, 407,18; 1H ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,04 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,95 (dd, J = 12,6, 7,6 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 3,78 – 3,63 (m, 3H), 3,51 – 3,45 (m, 1H), 3,41 (dd, J = 10,8, 7,5 Hz, 1H), 3,11 – 3,02 (m, 2H), 3,00 – 2,90 (m, 1H), 2,29 (s, 6H).

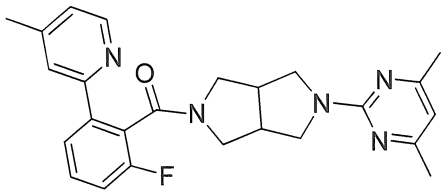
Các ví dụ từ 405 đến 410 có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình nêu trên.

Ví dụ 405: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(6-flo-2-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon.



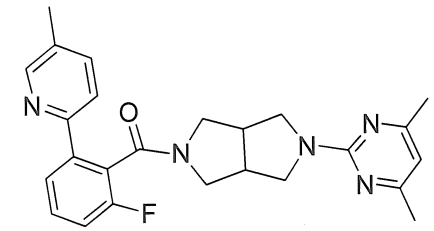
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,21;

Ví dụ 406: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(6-flo-2-(4-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon.



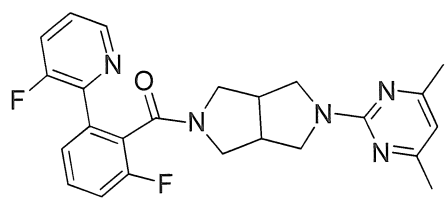
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,21;

Ví dụ 407: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(6-flo-2-(5-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon.



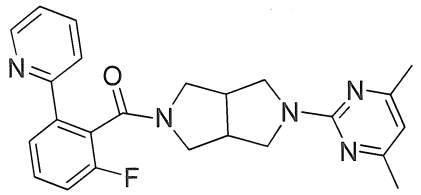
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,21;

Ví dụ 408: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(6-flo-2-(3-flopyridin-2-yl)phenyl)metanon.



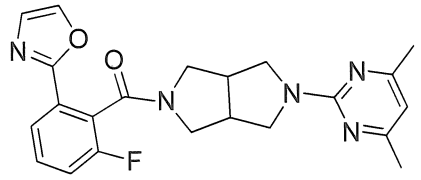
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{23}F_2N_5O$, 435,19;

Ví dụ 409: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(6-flo-2-(pyridin-2-yl)phenyl)metanon.



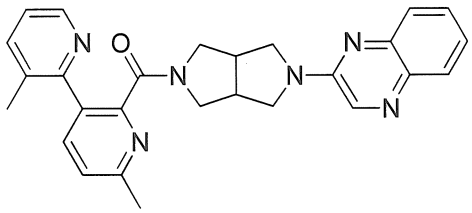
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{24}H_{24}FN_5O$, 417,20;

Ví dụ 410: (5-(4,6-Dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(6-flo-2-(oxazol-2-yl)phenyl)metanon.



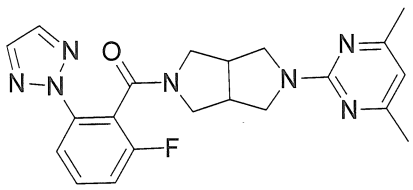
Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{22}H_{22}FN_5O_2$, 407,18;

Ví dụ 411:(3,6'-Dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)(5-(quinoxalin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon.



Khối lượng MS (ESI) được tính cho $C_{27}H_{26}N_6O$, 450,22.

Ví dụ 412: [5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon•HCl•1,65H_2O.



Bổ sung $HCl_{(chứa\ nước)}$ 6M (83µL, 0,5 mmol) vào hỗn hợp chứa [5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon (200mg, 0,47 mmol) và IPA (1,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm ấm đến 75°C và sau đó từ từ được làm mát đến 35°C. Sau đó, hỗn hợp được gieo cấy với chất rắn thu được trên đây [tiến hành gieo cấy như sau: Bổ sung

HCl 5M trong IPA (100µL, 0,5 mmol) vào hỗn hợp chứa [5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon (200mg, 0,47 mmol) và IPA (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp trở nên đồng nhất và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 tuần. Chất rắn thu được khi làm bay hơi dung môi trong điều kiện môi trường khí xung quanh.]. Khi được gieo cấy, hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 3 ngày. Chất rắn thu được được lọc và được rửa bằng IPA (0,5 mL). Sau đó, chất rắn này được làm khô trong lò chân không trong thời gian 2 giờ ở 45°C để thu được hợp chất nêu trên dưới dạng chất rắn màu trắng (201,9mg, 91%). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 8,16 (s, 0,8H), 8,05 (s, 1,2H), 7,83 (d, J = 8,2, 0,4H), 7,79 (d, J = 8,2, 0,6H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 6,71 (bs, 1H), 4,0-3,4 (m, 7H), 3,25 – 2,96 (m, 3H), 2,48 - 2,33 (m, 6H). Dữ liệu phân tích được tính cho $C_{21}H_{22}FN_7O$•HCl•1,65H_2O C, 53,25; H, 5,60; N, 20,70; Cl, 7,49; tìm thấy C, 53,54; H, 5,64; N, 21,04; Cl, 7,10. Nước được tính, 6,28%; tìm thấy bằng máy chuẩn độ Karl-Fisher, 6,32%.

Thử nghiệm sinh học

Xác định ái lực *in vivo* của hợp chất đối với các thụ thể orexin-1 và orexin-2 ở người bằng thử nghiệm gắn kết phối tử phóng xạ sử dụng [^{3}H]SB SB674042 (1-(5-(2-flo-phenyl)-2-metyl-thiazol-4-yl)-1-((S)-2-(5-phenyl-(1,3,4)oxadiazol-2-ylmetyl)-pyrolidin-1-yl)-metanon) (Langmead và đồng tác giả, *British Journal of Pharmacology* 2004, 141:340-346.) và [^{3}H]EMPA (N-etyl-2[(6-metoxy-pyridin-3-yl)-(toluene-2-sulfonyl)-amino]-N-pyridin-3-ylmetyl axetamit) (Malherbe và đồng tác giả, *British Journal of Pharmacology*, 2009, 156(8), 1326-1341), tương ứng.

Xác định sự đối kháng chức năng *in vivo* của hợp chất trên các thụ thể orexin-1 và orexin-2 ở người bằng cách sử dụng thử nghiệm canxi dựa vào máy đọc ảnh đo huỳnh quang (flourometric imaging plate reader: FLIPR).

Thử nghiệm gắn kết phối tử phóng xạ của thụ thể orexin 1 ở người

Tế bào từ buồng trứng của chuột đồng Trung Quốc (Chinese ovary cells: CHO) biểu hiện một cách ổn định thụ thể orexin 1 ở người (số truy cập Genebank NM_001526) được nuôi hợp dòng trong môi trường DMEM/F12 (Gibco, Cat #11039), 10%FBS, 1X Pen/Strep, 600 µg/mL G418 trên các đĩa nuôi cấy mô 150cm^2, được rửa

bằng EDTA 5mM trong PBS (dung dịch muối đệm phosphat 1X HyClone Dulbecco với canxi và magie, Cat # SH30264,01, sau đây gọi là PBS (Phosphate Buffered Saline: PBS)) và được làm sach trong ống 50ml. Sau khi ly tâm (2K xG, 10 phút ở 4^0C), hút dịch nổi và làm đông lạnh thành các viên và bảo quản ở -80^0C. Các tế bào được tái tạo huyền phù trong PBS với sự có mặt của 1 viên nén chứa hỗn hợp chất ức chế proteaza/50mL (Roche, Cat. #11836145001). Mỗi viên chứa tế bào này từ đĩa 15cm được tái tạo huyền phù trong 10mL, bảo quản bằng nước đá, và xoáy nước trong thời gian 45 giây trước khi bổ sung vào phản ứng. Tiến hành thử nghiệm gắn kết có cạnh tranh trong các đĩa polypropylen 96 lỗ bằng cách sử dụng [^{3}H]-SB674042 (Moravek Corporation, hoạt tính = 35,3 Ci/mmol), được pha loãng đến nồng độ 10 nM trong PBS (nồng độ cuối là 4nM). Các hợp chất này được hòa tan trong DMSO 100% (Acros Organics, Cat. #61042-1000) và được thử nghiệm vượt quá khoảng 7 nồng độ (từ 0,1 nM đến 10μM). Nồng độ DMSO cuối trong các phản ứng này bằng hoặc nhỏ hơn 0,1%. Sự gắn kết toàn bộ và không đặc hiệu được xác định với sự có mặt hoặc vắng mặt của 10μM (1-(6,8-diflo-2-metylquinolin-4-yl)-3-[4-(dimetylamino)phenyl]ure, CAS Registry # 288150-92-5). Tổng khối lượng của mỗi phản ứng là 200μL (20μL hợp chất được pha loãng, 80μL [^{3}H]-SB674042 được pha loãng trong PBS và 100μL huyền phù tế bào). Chạy phản ứng trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng và kết thúc phản ứng bằng cách lọc qua các đĩa lọc GF/C (PerkinElmer, Cat. #6005174) đã được ngâm nước trước trong polyetylenimin 0,3% bằng cách sử dụng máy thu hoạch tế bào (PerkinElmer Filtermate). Các đĩa này được rửa 3 lần bằng cách hút 30mL PBS qua các đĩa. Các đĩa này được làm khô trong lò 55°C trong thời gian 60 phút, bổ sung chất lỏng nhấp nháy, và tính độ phóng xạ trên Topcount (Packard).

Tính trị số IC_{50} (đó là nồng độ của hợp chất không được dán nhãn cần có để cạnh tranh cho 50% gắn kết đặc hiệu với phối tử phóng xạ) bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA) phù hợp với đường cong đáp ứng liều dạng sigma. Tính trị số K_i biểu kiến như sau: $K_i = IC_{50}/(1+C/K_d)$, trong đó C là nồng độ phối tử phóng xạ và K_d = 4 nM.

Thử nghiệm gắn kết phối tử phóng xạ của thụ thể orexin 2 ở người

HEK293 biểu hiện một cách ổn định thụ thể orexin-2 ở người (số truy cập Genebank NM_001526) được nuôi hợp dòng trong môi trường DMEM/F12 (Gibco,

Cat #11039), trong DMEM, 10%FBS, 1X Pen/Strep, 1X NaPyruvate, 1X HEPES, 600 ug/ml G418 trên các đĩa nuôi cấy mô 150cm^2, được rửa bằng 5 mM EDTA trong PBS (dung dịch đệm nước phosphat 1X HyClone Dulbecco với canxi và magie, Cat # SH30264,01, sau đây được gọi là PBS) và được làm sạch trong ống 50ml. Sau khi ly tâm (2K xG, 10 phút ở 4^{0}C), hút dịch nổi và làm đông lạnh thành các viên và bảo quản ở –80^{0}C. Các tế bào được tái tạo huyền phù trong PBS với sự có mặt của 1 viên nén chứa hỗn hợp chất ức chế proteaza/50mL (Roche, Cat. #11836145001). Mỗi viên chứa tế bào này từ đĩa 15cm được tái tạo huyền phù trong 10 mL, bảo quản bằng nước đá, và xoáy nước trong thời gian 45 giây ngay trước khi bổ sung vào các phản ứng. Tiến hành thử nghiệm gắn kết cạnh tranh trong đĩa polypropylen 96 lỗ bằng cách sử dụng [^{3}H]-EMPA (Moravek Corporation, specific activity = 27 Ci/mmol), được pha loãng đến nồng độ 20 nM trong PBS (nồng độ cuối 5nM). Các hợp chất này được hòa tan trong DMSO 100% (Acros Organics, Cat. #61042-1000) và thử nghiệm vượt quá khoảng 7 nồng độ (từ 0,1 nM đến 10 µM). Nồng độ DMSO cuối trong các phản ứng này bằng hoặc nhỏ hơn 0,1%. Sự gắn kết toàn bộ và không đặc hiệu được xác định với sự có mặt haowcj vắng mặt của 10 µM (N-[2-(3,4-dimetoxyphenyl)etyl]-N-metylnaphtalen-1-carboxamit, CAS Registry # 1089563-88-1). Tổng khối lượng/volume của mỗi phản ứng là 200 µL (20 µL hợp chất được pha loãng, 80 µL [^{3}H]-EMPA được pha loãng trong PBS và 100 µL huyền phù tế bào). Chạy phản ứng trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng và kết thúc phản ứng bằng cách lọc qua các đĩa lọc GF/C (PerkinElmer, Cat. #6005174) đã được ngâm nước trong polyetylenimin 0,3% bằng cách sử dụng máy thu hoạch tế bào (PerkinElmer Filtermate). Các đĩa này được rửa 3 lần bằng cách hút PBS 30ml qua các đĩa. Các đĩa này được làm khô trong lò 55°C trong thời gian 60 phút, bổ sung chất lỏng nhấp nháy, và tính độ phóng xạ trên Topcount (Packard). Tính các trị số IC_{50} (đó là nồng độ hợp chất không được dán nhãn cần có để cạnh tranh cho 50% gắn kết đặc hiệu với phối tử phóng xạ) bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA) phù hợp với đường cong đáp ứng liều dạng sigma. Tính trị số K_i biểu kiến như sau: $K_i = IC_{50}/(1+C/K_d)$, trong đó C là nồng độ phối tử phóng xạ và K_d = 2 nM.

Thử nghiệm tính di động Ca^{2+} của thụ thể orexin 1 ở người

Tế bào CHO được chuyển nạp một cách ổn định với thụ thể orexin-1 ở người (số truy cập Genebank NM_001526) được nuôi hợp dòng trong DMEM/F12, 10% FBS, 1X Na Pyruvate, 1X pen-strep, 400 µg/ml G418. Các tế bào này được gieo cấy trên đĩa Packard 96 lỗ với mật độ là 50,000 tế bào/lỗ và được ủ qua đêm ở 37^{0}C, CO_2 5%. Tế bào này được nhuộm bằng thuốc nhuộm 4 µM Ca^{2+} Fluo-3AM trong DMEM/F-12 không chứa huyết thanh với probenexit 2,5 mM và được ủ ở 37°C, CO_2 5% trong thời gian 1 giờ. Té bào này được ủ trước bằng hợp chất (được pha loãng trong DMEM/F-12) trong thời gian 30 phút trước khi kích thích chất chủ vận (orexin A, 10 nM). Xác định sự giải phóng Ca^{2+} gây ra bởi phối tử bằng cách sử dụng máy đọc ảnh đo huỳnh quang (Flometric Imaging Plate Reader: FLIPR) (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Xác định các đáp ứng chức năng như cường độ huỳnh quang đỉnh dưới cơ bản. Trị số EC_{50} thể hiện nồng độ chất chủ vận tạo ra đáp ứng nửa cực đại. Trị số hiệu lực của chất đối kháng được biến đổi thành trị số pK_B biểu kiến bằng cách sử dụng kỹ thuật điều chỉnh Cheng-Prusoff biến đổi. Trị số pK_B biểu kiến = - log IC_{50}/1+[nồng độ chất chủ vận/EC_{50}]. Dữ liệu được biểu hiện dưới dạng ± S.E.M trung bình.

Thử nghiệm tính di động Ca^{2+} của thụ thể orexin 2

Tế bào PFSK biểu hiện nội sinh thụ thể orexin 2 ở người được nuôi hợp dòng trong RPMI1640, 10% FBS, 1X pen-strep. Các tế bào này được gieo cấy trên đĩa Packard 96 lỗ với mật độ là 50,000 tế bào/lỗ và được ủ qua đêm ở 37^{0}C, 5% CO_2. Các tế bào này được nhuộm màu bằng thuốc nhuộm 4 µM Ca^{2+} Fluo-3AM trong DMEM/F-12 không chứa huyết thanh với probenexit 2,5 mM và được ủ ở 37°C, CO_2 5% trong thời gian 1 giờ. Tế bào được ủ trước bằng hợp chất (được pha loãng trong DMEM/F-12) trong thời gian 30 phút trước khi kích thích chất chủ vận (orexin B, 100 nM). Xác định sự giải phóng Ca^{2+} gây ra bởi phối tử bằng cách sử dụng máy đọc ảnh đo huỳnh quang (Flometric Imaging Plate Reader: FLIPR) (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Xác định các đáp ứng chức năng như cường độ huỳnh quang đỉnh dưới cơ bản. Trị số EC_{50} thể hiện nồng độ của chất chủ vận tạo ra đáp ứng nửa cực đại. Trị số hiệu lực của chất đối kháng được biến đổi thành trị số pK_B biểu kiến bằng cách sử dụng kỹ thuật điều chỉnh Cheng-Prusoff biến đổi. Trị số pK_B biểu kiến = - log IC_{50}/1+[nồng độ chất chủ vận/EC_{50}]. Dữ liệu được biểu hiện dưới dạng ± S.E.M trung bình, NT nghĩa là không được thử nghiệm.

Ví dụ	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
1	37	10	100
2	33	16	189
3	42	14	127
4	65	32	447
5	14	5	63
6	67	25	154
7	42	13	139
8	542	NT	10000
9	101	56	691
10	170	NT	6708
11	1438	NT	10000
12	46	32	4378
13	89	79	10000
14	28	9	2780
15	13	2	1824
16	300	NT	10000
17	730	NT	NT
18	519	NT	1264
19	24	31	77
20	92	129	263
21	352	NT	1091
22	70	158	303
23	364	NT	677
24	415	NT	1544

Ví dụ	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
193	1156	NT	814
194	10000	NT	NT
195	1099	NT	646
196	10000	NT	NT
197	1163	NT	NT
198	1312	NT	2012
199	3777	NT	NT
200	10000	NT	10000
201	1372	NT	10000
202	5000	NT	10000
203	5000	NT	10000
204	50	20	169
205	3189	NT	10000
206	1266	NT	10000
207	8999	NT	10000
208	2100	NT	10000
209	8999	NT	10000
210	3000	NT	10000
211	44	25	10000
212	33	32	5000
213	56	50	10000
214	1227	NT	1077
215	5000	NT	10000
219	404	NT	10000

Ví dụ	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
25	110	99	162
26	8999	NT	NT
27	740	NT	NT
28	575	NT	1787
29	135	NT	1009
30	790	NT	NT
31	425	NT	651
32	47	32	8999
33	250	NT	488
34	79	NT	143
35	722	NT	4370
36	449	NT	1459
37	181	NT	137
38	515	NT	887
39	8999	NT	10000
40	559	NT	1433
41	356	NT	2512
42	616	NT	5000
43	7	10	422
44	142	63	10000
45	36	10	723
46	132	NT	294
47	38	32	1124
48	716	NT	10000

Ví dụ	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
220	500	NT	10000
221	2211	NT	10000
222	3621	NT	10000
223	340	NT	10000
224	635	NT	10000
225	423	NT	10000
226	836	NT	10000
227	1472	NT	10000
228	184	NT	10000
229	319	NT	10000
230	254	NT	10000
231	68	7	1613
232	52	7	2078
233	2100	NT	10000
234	10000	NT	10000
235	560	NT	10000
236	10000	NT	10000
237	69	18	8247
238	243	NT	10000
239	7	4	173
240	7	3	460
241	17	7	978
242	39	13	633
243	16	6	358

Ví dụ	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
49	78	32	1692
50	215	NT	10000
51	644	NT	10000
52	65	50	8999
53	5000	NT	10000
54	769	NT	5000
55	744	NT	8999
56	80	40	800
57	167	NT	2323
58	227	NT	5000
59	778	NT	8999
60	173	NT	2644
61	224	NT	2272
62	42	40	689
63	44	20	2171
64	579	NT	10000
65	228	NT	207
66	449	NT	415
67	119	NT	10000
68	13	16	225
69	17	8	3082
70	52	40	2630
71	1000	NT	10000
72	318	NT	8999

Ví dụ	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
244	18	5	660
245	58	15	369
246	11	11	208
247	650	NT	4399
248	170	NT	1400
249	NT	NT	NT
250	NT	NT	NT
251	25	2	1470
252	10000	NT	10000
253	5000	NT	10000
254	2200	NT	10000
255	10000	NT	10000
256	10000	NT	10000
257	19	5	1843
258	46	25	927
259	8	3	335
260	90	16	8999
261	477	NT	10000
262	500	NT	10000
263	10000	NT	10000
264	10000	NT	10000
265	8999	NT	10000
266	127	NT	8999
267	10000	NT	10000

Ví dụ	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
73	7	5	69
74	14	10	4275
75	119	32	9226
76	237	NT	10000
77	25	16	547
78	550	NT	10000
79	480	NT	8999
80	314	NT	8999
81	1223	NT	6708
82	379	NT	10000
83	12	4	1766
84	53	25	1322
85	98	63	1162
86	256	NT	2603
87	509	NT	10000
88	75	25	8999
89	452	NT	10000
90	38	25	1734
91	541	NT	10000
92	766	NT	8999
93	64	40	5000
94	551	NT	847
95	215	NT	774
96	68	50	2429

Ví dụ	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
268	265	NT	10000
269	10000	NT	10000
270	1033	NT	10000
271	5000	NT	10000
272	33	7	598
273	5000	NT	10000
274	61	16	8999
275	487	NT	10000
276	2947	NT	10000
277	680	NT	10000
278	2274	NT	10000
279	23	10	1603
280	41	63	71
281	8999	NT	10000
282	858	NT	1436
283	10	2	978
284	8	2	587
285	1500	NT	10000
286	10000	NT	10000
287	1400	NT	10000
288	11	3	1606
289	1800	NT	10000
290	19	7	2150
291	266	NT	10000

Ví dụ	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
97	25	16	354
98	28	10	275
99	15	16	180
100	238	NT	10000
101	48	25	4234
102	17	6	463
103	38	32	2280
104	42	25	3604
105	20	20	2451
106	26	20	212
107	9	2	868
108	57	25	80
109	46	25	65
110	52	32	350
111	28	16	153
112	95	20	122
113	50	63	90
114	224	NT	3061
115	5000	NT	10000
116	22	13	61
117	24	8	42
118	19	5	1843
119	51	13	3568
120	71	13	2867

Ví dụ	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
292	428	NT	10000
293	19	79	2186
294	4	3	125
295	24	10	1100
296	9	3	235
297	6	NT	261
298	9	NT	160
299	15	NT	389
300	290	NT	2800
301	36	20	114
302	17	8	173
303	1700	NT	10000
304	3100	NT	10000
305	7	NT	775
306	39	13	2300
307	10000	NT	10000
308	26	5	1743
309	7	6	414
310	64	15	4996
311	7	3	312
312	79	11	3472
313	7	3	128
314	13	4	958
315	38	10	2837

Ví dụ	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
121	15	13	42
122	865	NT	10000
123	44	79	10000
124	422	NT	10000
125	901	NT	8999
126	95	100	75
127	55	20	40
128	18	4	1250
129	111	100	1538
130	32	16	3438
131	75	79	131
132	125	79	7071
133	291	NT	390
134	102	12	2722
135	90	40	10000
136	104	50	8999
137	50	25	891
138	30	40	231
139	63	63	83
140	119	NT	1538
141	1034	NT	415
142	315	NT	2318
143	81	79	150
144	87	63	537

Ví dụ	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
316	10	8	306
317	3	3	34
318	5	3	89
319	18	7	537
320	4	2	54
321	29	10	816
322	10	5	378
323	25	4	2474
324	16	4	388
325	16	2	1662
326	8	4	151
327	103	50	5500
328	112	40	6345
329	10000	NT	10000
330	10000	NT	10000
331	81	32	3791
332	114	63	10000
333	10000	NT	10000
334	277	NT	10000
335	59	NT	3200
336	288	NT	10000
337	513	NT	10000
338	1604	NT	10000
339	8999	NT	10000

Ví dụ	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
145	45	32	70
146	27	16	137
147	85	63	2946
148	129	NT	947
149	173	NT	142
150	92	40	5000
151	184	NT	504
152	125	NT	10000
153	75	40	2645
154	241	NT	9654
155	33	16	8999
156	39	16	5000
157	69	16	5000
158	55	8	5000
159	45	8	2447
160	58	20	659
161	46	7	5317
162	43	5	5000
163	380	501	NT
164	289	200	722
165	852	NT	4637
166	465	NT	752
167	411	631	2803
168	66	126	851

Ví dụ	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
340	1521	NT	10000
341	10000	NT	10000
342	9486	NT	10000
343	36	NT	2900
344	1500	NT	10000
346	25	NT	1800
347	3100	NT	10000
349	10000	NT	10000
351	1200	NT	10000
352	10000	NT	3111
353	10000	NT	10000
355	10000	NT	10000
356	10000	NT	10000
358	230	NT	10000
359	180	NT	10000
361	4399	NT	10000
362	1800	NT	2700
366	23	NT	1900
367	15	3	839
369	19	NT	1200
370	84	7	7874
371	3400	NT	10000
372	109	NT	8000
373	42	5	10000

Ví dụ	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
169	595	NT	1784
170	945	NT	NT
171	780	NT	NT
172	450	NT	NT
173	950	NT	NT
174	729	NT	NT
175	669	NT	1391
176	236	158	923
177	339	NT	NT
178	123	126	762
179	8999	NT	NT
180	2300	NT	NT
181	3564	NT	8999
182	2198	NT	10000
183	5000	NT	NT
184	1037	NT	879
185	8999	NT	NT
186	10000	NT	NT
187	2283	NT	NT
188	2608	NT	NT
189	1600	NT	NT
190	1300	NT	5000
191	2658	NT	NT
192	1015	NT	NT

Ví dụ	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
374	73	12	1049
375	21	4	3186
376	17	NT	1591
377	17	2	2186
378	10	2	508
379	9	5	202
380	15	5	2039
381	10000	NT	10000
382	14	3	854
383	13	4	920
384	10	5	1385
385	42	8	3688
386	940	NT	10000
387	16	9	437
388	30	NT	694
389	22	14	492
390	190	NT	10000
391	28	NT	1200
399	570	NT	10000
400	510	NT	10000
401	830	NT	10000
402	120	NT	10000
403	180	NT	10000
404	19	NT	1200

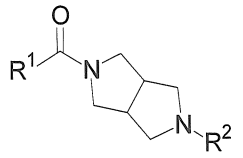
Nhiễu xạ bột tia X

[5-(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon.

Phương pháp nhiễu xạ bột tia X của hợp chất nêu trên được thực hiện trên Philips X'PERT PRO bằng thiết bị dò X'Celerator Cu được lắp kỹ thuật dò tia X đa dải thời gian thực để thu được mẫu bột tia X ở Fig.1. Các mẫu được quét từ 4° đến 40° 2θ, với kích thước bước là 0,0167° 2θ và thời gian đối với mỗi bước là 29,8450 giây. Điện áp và cường độ dòng của ống tương ứng là 45 kV và 40 mA. Các mẫu này được đặt lên trên dụng cụ chứa nền zero và được phân tích ở bước quay.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



Công thức (I)

trong đó:

R^1 là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm:

A) phenyl được thế hoặc không được thế bằng một hoặc hai thành phần R^a và được thế ở vị trí *ortho* bằng R^b;

R^a độc lập được chọn từ nhóm chỉ gồm: -H, halo, -C_{1-4}alkyl, -C_{1-4}alkoxy, và -NO_2, trong đó hai thành phần R^a liền kề có thể cùng nhau để tạo thành vòng thơm có sáu cạnh;

R^b là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm:

a) halo, -C_{1-4}alkoxy, -C_{1-4}alkyl,-CF_3, -OCF_3, hoặc -CN;

b) vòng heteroaryl có 5 cạnh chứa một thành phần oxy hoặc một thành phần lưu huỳnh;

c) vòng heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa một, hai hoặc ba thành phần nitơ, tùy ý chứa một thành phần oxy, được thế hoặc không được thế bằng halo hoặc -C_{1-4}alkyl; và

d) phenyl được thế hoặc không được thế bằng halo, -CH_3, hoặc -CF_3;

B) pyridin được thế hoặc không được thế bằng một hoặc hai thành phần R^c và được thế bằng R^d, trong đó R^d được đặt ở vị trí liền kề với điểm gắn kết bởi R^1;

R^c là C_{1-4}alkyl;

R^d là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm:

a) vòng heteroaryl có 5 đến 6 cạnh được chọn từ nhóm chỉ gồm: 1H-1,2,3-triazol-1-yl, 2H-1,2,3-triazol-2-yl, 1H-pyrazol-5-yl, 3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, pyridinyl, 3-metyl-pyridin-2-yl, 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl), và pyrimidin-2-yl; và

b) $-CF_3$, -Br, và $-C_{1-4}$alkoxy;

C) vòng heteroaryl có 5 cạnh được chọn từ nhóm chỉ gồm: 2-metyl-1,3-thiazol-yl, 1H-pyrazol-5-yl, oxazol, isoxazolyl, thiophen-2-yl, và furan-2-yl, mỗi cạnh được thế bằng phenyl được thế hoặc không được thế bằng -F; và

D) vòng heteroaryl hoặc aryl có 5 đến 13 cạnh được chọn từ nhóm chỉ gồm: 3-metylfuran-2-yl, 9H-floren, quinolin, xinolin; 3-(1H-pyrol-1-yl)thiophen-2-yl, 8-[1,2,3]-triazol-2-yl-naphtalen-1-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl, 1H-indol-7-yl, 4-flonaphtalen-1-yl, và naphtalen-1-yl;

R^2 là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm:

A) vòng heteroaryl có 6 cạnh chứa hai thành phần nitơ được thế bằng một hoặc nhiều thành phần độc lập được chọn từ nhóm chỉ gồm: halo, $-C_{1-4}$alkyl, $-CD_3$, -D, $-C_{1-4}$alkoxy, xyclopropyl, morpholin-2-yl, $-CO_2C_{1-4}$alkyl, $-CO_2H$, $-CH_2OH$, $-C(O)N(C_{1-4}alkyl)_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-NO_2$, $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, phenyl, furan-2-yl, thiophen-2-yl, 1H-pyrazol-4-yl, và pyrolidin-1-yl;

B) pyridin được thế bằng một hoặc hai thành phần độc lập được chọn từ nhóm chỉ gồm: halo, $-C_{1-4}$alkyl, $-C_{1-4}$alkoxy, và $-CF_3$;

C) vòng heteroaryl có 9 cạnh được chọn từ nhóm chỉ gồm benzooxazol-2-yl, 6-flo-1,3-benzothiazol, 1,3-benzothiazol, 6-metoxy-1,3-benzothiazol, 6-metyl-1,3-benzothiazol, 6-clo-benzothiazol-2-yl, và 4-metyl-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[d]pyrimidin;

D) vòng heteroaryl có 10 cạnh được chọn từ nhóm chỉ gồm quinoxalin-2-yl, 3-metylquinoxalin-2-yl, 6,7-difloquinoxalin-2-yl, 3-(triflometyl)quinoxalin, quinolin, 4-metylquinolin, và 6-floquinazolin-2-yl; và

E) 4-metyl-1,3,5-triazin-2-yl hoặc 2-metylpyrimidin-4(3H)-on;

và các muối dược dụng của hợp chất có công thức (I).

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất là [5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon hoặc muối dược dụng của chúng.

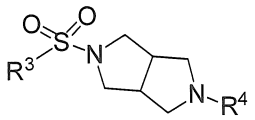
3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất là muối HCl của [5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-5 yl]-(2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon.

4. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất là [5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất là 2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol hoặc muối dược dụng của chúng.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó hợp chất là 2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.

7. Hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó:

R^3 là phenyl được thế hoặc không được thế bằng thành phần độc lập được chọn từ nhóm chỉ gồm: -C_{1-4}alkoxy, và phenyl; và

R^4 là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm (5-triflometyl)-pyridin-2-yl, (5-triflometyl)-pyrimidin-2-yl, 4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, và quinoxalin-2-yl;

và các muối dược dụng của hợp chất có công thức (II).

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là phenyl, trong đó R^a là thành phần độc lập được chọn từ nhóm chỉ gồm -F, -I, -Cl, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$ và -NO_2.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là phenyl trong đó R^b là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm -Br, -F, -I, -C_{1-4}alkyl, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -CN, -CF_3, và -OCF_3.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là phenyl, trong đó R^a được chọn từ nhóm chỉ gồm -H, -F, -Cl, -CH_3, -$C(CH_3)_3$, -OCH_3, và -OCH_2CH_3, và R^b được chọn từ nhóm chỉ gồm -Br, -F, -I, -C_{1-4}alkyl, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -CN, -CF_3, và -OCF_3.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là phenyl, trong R^b là 2-thiophen-2-yl hoặc 2-furan-2-yl.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là phenyl, trong đó R^b được chọn từ nhóm chỉ gồm phenyl, 3-clophenyl, 4-flophenyl, 3-flophenyl, 4-metylphenyl, và 4-triflometylphenyl.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là phenyl, trong đó R^b là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm 1H-pyrol-1-yl, 1H-pyrazol-1-yl, 1H-pyrazol-5-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1-metyl-1H-imidazol-2-yl, 1H-1,2,3-triazol-1-yl, 2H-1,2,3-triazol-2-yl, 2H-1,2,3-triazol-1-yl, 1H-1,2,4-triazol-5-yl, 2H-1,2,4-triazol-1-yl, 2H-1,2,4-triazol-3-yl, 4H-1,2,4-triazol-3-yl, 4H-1,2,4-triazol-4-yl, 1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl, và 1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là phenyl, trong đó R^b là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm pyridin-2-yl, 3-clopyridin-2-yl, 3-flopyridin-2-yl, 3-metylpyridin-2-yl, 4-metylpyridin-2-yl, 5-metylpyridin-2-yl, 6-metylpyridin-2-yl, 2-pyridin-3-yl, và 2-pyrimidin-2-yl.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là phenyl, trong đó R^b là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm 3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl và oxazol-2-yl.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là phenyl, trong đó R^a là halo, -C_{1-4}alkyl, hoặc -C_{1-4}alkoxy, và R^b là triazol hoặc pyrimidin được thế hoặc không được thế bằng halo hoặc -C_{1-4}alkyl.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là (1-metyletyl)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl, 2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 3-flo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl, 3-metoxy-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl, 3-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 3-metyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl, 4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 4-metoxy-2-(1H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 4,5-dimetoxy-2-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl, 4,5-dimetoxy-2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl, 5-clo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 5-iodo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 5-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl, 2-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl, 2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl, 2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl, 2-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl, 2-(4H-1,2,4-

triazol-4-yl)phenyl, 2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl, 3-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl, 2-flo-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl, 4,5-diflo-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl), 2-flo-6-pyrimidin-2-ylphenyl, 2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl, 3-flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl, 4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl, 4-metoxy-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl, 5-flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl, và 5-metyl-2-pyrimidin-2-ylphenyl.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là pyridin, trong đó R^d là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm $-CF_3$, -Br, và $-OCH_2CH_2CH_3$.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là pyridin, trong đó R^d là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm 1H-pyrazol-5-yl, 2H-1,2,3-triazol-1-yl, 2H-1,2,3-triazol-2-yl, 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl, 3-metylpyridin-2-yl, và 3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl.

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là pyridin, trong đó:

R^d là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm 1H-pyrazol-5-yl và 2H-1,2,3-triazol-2-yl.

21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là 1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl, 3-phenylthiophen-2-yl, 3-phenylfuran-2-yl, 5-phenyl-1,3-oxazol-4-yl, 5-phenylisoxazol-4-yl, 5-(2-flophenyl)-2-metyl-1,3-thiazol-4-yl, 2-metyl-5-phenyl-thiazol-4-yl, hoặc 5-(4-flophenyl)-2-metyl-1,3-thiazol-4-yl.

22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 được chọn từ nhóm chỉ gồm 3-metylfuran-2-yl, 9H-floren, quinolin, xinolin, 3-(1H-pyrol-1-yl)thiophen-2-yl, 8-[1,2,3]-triazol-2-yl-naphtalen-1-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl, 1H-indol-7-yl, 4-flonaphtalen-1-yl, và naphtalen-1-yl và R^2 được chọn từ nhóm chỉ gồm 4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 4-phenyl-pyrimidin-2-yl, quinoxalin, và 4-metoxypyrimidin-2-yl.

23. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là pyrimidin được thế bằng một hoặc nhiều thành phần độc lập được chọn từ nhóm chỉ gồm -F, -Cl, -D, $-CD_3$, $-CH_3$, etyl, isopropyl, propyl, tert-butyl, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-N(CH_3)_2$, -CN, -OH, $-CH_2OH$, $-NO_2$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2H$, $-C(O)N(CH_3)_2$, phenyl, furan-2-yl, thiophen-2-yl, 1H-pyrazol-4-yl, xyclopropyl, và pyrolidin-1-yl.

24. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là 4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 4,5-dimetylpyrimidin-2-yl,4,6-dimetoxypyrimidin-2-yl,4-phenyl-pyrimidin-2-yl, 4-furan-

2-ylpyrimidin-2-yl, 4-metylpyrimidin-2-yl, 4-metoxypyrimidin-2-yl, 4-thiophen-2-ylpyrimidin-2-yl, N,N,6-trimetyl-pyrimidin-4-amin, 4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl, 4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl, 4-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat, axit 4-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylic, 5-nitro-pyrimidin-2-yl, axit 6-metylpyrimidin-4-carboxylic, N,N-dimetyl-4-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxamit, N,N,6-trimetylpyrimidin-carboxamit, 6-metylpyrimidin-4-carbonitril, 4,6-bis(triflometyl)pyrimidin-2-yl, 6-metyl-pyrimidin-4-ol, 4-(furan-2-yl)-6-metylpyrimidin-2-yl, 5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl, 5-flopyrimidin-2-yl, 4-metoxy-6-metylpyrimidin-2-yl, 4-etyl-6-metylpyrimidin-2-yl, 4-isopropyl-6-metylpyrimidin-2-yl, 4-tertbutyl-6-metylpyrimidin-2-yl, 4-xyclopropyl-6-metylpyrimidin-2-yl, 4-metyl-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl, 5-clo-4-metylpyrimidin-2-yl, 5-clo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 5-flo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 5-triflometylpyrimidin-2-yl, 4,6-bis[(^{2}H3)metyl](^{2}H)pyrimidin-2-yl, và 5-etyl-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl.

25. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là pyrimidin được thế bằng một hoặc nhiều thành phần độc lập được chọn từ nhóm chỉ gồm -Cl, -F, -CH_3, -CF_3, -$N(CH_3)_2$, -D, và -CD_3.

26. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là 4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 4,5-dimetylpyrimidin-2-yl,4,6-dimetoxypyrimidin-2-yl, 4-metylpyrimidin-2-yl, 4-metoxypyrimidin-2-yl, N,N,6-trimetyl-pyrimidin-4-amin, 4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl, 4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl, 4,6-bis(triflometyl)pyrimidin-2-yl, 6-metyl-pyrimidin-4-ol, 5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl, 5-flopyrimidin-2-yl, 4-metoxy-6-metylpyrimidin-2-yl, 5-clo-4-metylpyrimidin-2-yl, 5-clo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 5-flo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 5-triflometylpyrimidin-2-yl, và 4,6-bis[(^{2}H3)metyl](^{2}H)pyrimidin-2-yl.

27. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là pyrazin được thế bằng một hoặc nhiều -CH_3.

28. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là pyridin được thế bằng một hoặc nhiều thành phần độc lập được chọn từ nhóm chỉ gồm -F, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -CH_3, và -CF_3.

29. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm benzooxazol-2-yl, 2-metylpyrimidin-4(3H)-on và 4-metyl-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[d]pyrimidin và R^1 là phenyl, được thế ở vị trí *ortho* bằng R^b, trong đó R^b là

2H-1,2,3-triazol-2-yl, 2H-1,2,3-triazol-1-yl, 3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl hoặc 2-pyrimidin-2-yl.

30. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm quinoxalin-2-yl, 3-metylquinoxalin-2-yl, 6,7-difloquinoxalin-2-yl, 3-(triflometyl)quinoxalin, 4-metylquinolin, và 6-floquinazolin-2-yl và R^1 là phenyl được thế ở vị trí *ortho* bằng R^b, trong đó R^b là 2H-1,2,3-triazol-2-yl, 2H-1,2,3-triazol-1-yl, 3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl hoặc 2-pyrimidin-2-yl.

31. Hợp chất theo điểm 7, trong đó R^3 là biphenyl hoặc 2-metoxyphenyl và R^4 là (5-triflometyl)-pyridin-2-yl, (5-triflometyl)-pyrimidin-2-yl, 4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, hoặc quinoxalin-2-yl.

32. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm 2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl, 2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 3-flo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl, 3-metoxy-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl, 3-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 3-metyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl, 4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 4-metoxy-2-(1H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 4,5-dimetoxy-2-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl, 4,5-dimetoxy-2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl, 5-clo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 5-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl, 2-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl, 2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl, 2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl, 2-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl, 2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl, 2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl, 3-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl, 2-flo-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl, 4,5-diflo-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl), 2-flo-6-pyrimidin-2-ylphenyl, 2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl, 3-flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl, 4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl, 4-metoxy-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl, 5-flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl, và 5-metyl-2-pyrimidin-2-ylphenyl và R^2 là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm 4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 4,5-dimetylpyrimidin-2-yl,4,6-dimetoxypyrimidin-2-yl, 4-metylpyrimidin-2-yl, 4-metoxypyrimidin-2-yl, N,N,6-trimetyl-pyrimidin-4-amin, 4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl, 4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl, 4,6-bis(triflometyl)pyrimidin-2-yl, 6-metyl-pyrimidin-4-ol, 5-flo-4-metylpyrimidin-

2-yl, 5-flopyrimidin-2-yl, 4-metoxy-6-metylpyrimidin-2-yl, 5-clo-4-metylpyrimidin-2-yl, 5-clo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 5-flo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 5-triflometylpyrimidin-2-yl, và 4,6-bis[(^{2}H3)metyl](^{2}H)pyrimidin-2-yl.

33. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm 3-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl, 6-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, 4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl, và 3-[1,2,3]triazol-2-yl-pyridin-2-yl và R^2 là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm 4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 5-flo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, và 5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl.

34. Hợp chất được chọn từ nhóm chỉ gồm:

4-[5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-6-metoxy-N,N-dimetylpyrimidin-2-amin;

N,N-dimetyl-6-[5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-2-(triflometyl)pyrimidin-4-amin;

6-[5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-N,N-dimetyl-2-(triflometyl)pyrimidin-4-amin;

4-[5-{[5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-6-metoxy-N,N-dimetylpyrimidin-2-amin;

4-metoxy-N,N-dimetyl-6-[5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo-[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]pyrimidin-2-amin;

6-[5-{[4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-N,N-dimetyl-2-(triflometyl)pyrimidin-4-amin;

4-[5-{[4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-6-metoxy-N,N-dimetylpyrimidin-2-amin;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-(1H-pyrol-1-yl)thiophen-2-yl]carbonyl}octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

6-[5-{[5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-N,N-dimetyl-2-(triflometyl)pyrimidin-4-amin;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

8-{[5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]carbonyl}-quinolin;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(3-phenylthiophen-2-yl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(3-phenylfuran-2-yl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]carbonyl} octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl} octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{5-[(2,4-dimetoxyphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-6-flo-1,3-benzothiazol;

2-{5-[(2,4-dimetoxyphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-1,3-benzothiazol;

2-[5-{[2-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]quinoxalin;

2-{5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin;

2-{5-[(2-metylnaphtalen-1-yl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin;

2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-ylcarbonyl)-5-(4-phenylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4-phenylpyrimidin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4-phenylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]carbonyl}octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4-phenylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1H-pyrol-1-yl)phenyl]carbonyl}octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[(2-metylnaphtalen-1-yl)carbonyl]-5-(4-phenylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(5-quinoxalin-2-yl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;-2-carbonyl)-benzonitril;

2-[5-{[2-(1H-Pyrol-1-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]quinoxalin;

2-{5-[(4'-flobiphenyl-2-yl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin;

2-{5-[(3'-flobiphenyl-2-yl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin;

2-{5-[(2-metylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin;

2-(biphenyl-2-ylcarbonyl)-5-(4-furan-2-ylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4-metylpyrimidin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinolin;

2-(4-furan-2-ylpyrimidin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{5-[(2-etylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin;

2-[5-(1H-indol-7-ylcarbonyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]quinoxalin;

2-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]-5-(4-thiophen-2-ylpyrimidin-2-yl)octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(biphenyl-2-ylcarbonyl)-5-(4-thiophen-2-ylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-[2-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-phenyl]-metanon;

2-[(2-bromophenyl)carbonyl]-5-(4-phenylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{5-[(3'-clobiphenyl-2-yl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin;

2-{5-[(2-bromophenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(biphenyl-2-ylcarbonyl)-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4-metoxypyrimidin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

6-flo-2-{5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-1,3-benzothiazol

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(2-metylnaphtalen-1-yl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[(3'-flobiphenyl-2-yl)carbonyl]-5-(4-metylpyrimidin-2-yl)octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4-metoxypyrimidin-2-yl)-5-[(2-metylnaphtalen-1-yl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[(2-metylnaphtalen-1-yl)carbonyl]-5-(4-metylpyrimidin-2-yl)octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[(3'-flobiphenyl-2-yl)carbonyl]-5-(4-metoxypyrimidin-2-yl)octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(3'-flobiphenyl-2-yl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-flo-phenyl)-metanon;

2-(4-metoxypyrimidin-2-yl)-5-[(4'-metylbiphenyl-2-yl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[(3'-clobiphenyl-2-yl)carbonyl]-5-(4-metoxypyrimidin-2-yl)octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[(2-etoxynaphtalen-1-yl)carbonyl]-5-(4-metoxypyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[(4-flonaphtalen-1-yl)carbonyl]-5-(4-metoxypyrimidin-2-yl)octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4-metoxypyrimidin-2-yl)-5-(naphtalen-1-ylcarbonyl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[(2-etoxyphenyl)carbonyl]-5-(4-metoxypyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[(2-metoxynaphtalen-1-yl)carbonyl]-5-(4-metoxypyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(biphenyl-2-ylcarbonyl)-5-[4-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[4-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(3,6-dimetylpyrazin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(biphenyl-2-ylcarbonyl)-5-(3,5-dimetylpyrazin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-metyl-3-{5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin;

2-[5-(biphenyl-2-ylcarbonyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-3-metylquinoxalin;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]carbonyl}octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetoxypyrimidin-2-yl)-5-[(2-flo-6-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl] octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(2-pyridin-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetoxypyrimidin-2-yl)-5-[(2-pyridin-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetoxypyrimidin-2-yl)-5-[(5-flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl] octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetoxypyrimidin-2-yl)-5-{[5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(2-flo-6-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(5-flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(2-etylphenyl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(2-etoxynaphtalen-1-yl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetoxypyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]carbonyl}octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(5-phenyl-1,3-oxazol-4-yl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(5-phenylisoxazol-4-yl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

[5-(2-isopropyl-6-metyl-pyrimidin-4-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon;

2-[(2-bromophenyl)carbonyl]-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl} octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetoxypyrimidin-2-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl} octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[5-{[2-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]quinoxalin;

2-[5-{[2-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-1,3-benzoxazol;

2-(4-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(2-etoxyphenyl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]carbonyl} octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(4-flonaphtalen-1-yl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1-metyletyl)phenyl]carbonyl}octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(3-metoxy-2-metylphenyl)carbonyl]octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-(naphtalen-1-ylcarbonyl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[5-{[2-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-3-(triflometyl)quinoxalin;

2-metyl-3-[5-{[2-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]quinoxalin;

2-[6-metyl-2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]-5-{[2-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[6-metyl-2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-[6-metyl-2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{[4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-[6-metyl-2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(6-metylpyrazin-2-yl)-5-{[5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2 yl)phenyl]carbonyl} octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(3,6-dimetylpyrazin-2-yl)-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl} octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(5-metyl-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl] octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(3,6-dimetylpyrazin-2-yl)-5-[(5-metyl-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl] octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(3,6-dimetylpyrazin-2-yl)-5-{[4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl} octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[5-iodo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl] carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

4-[5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-N,N-dimetyl-6-(triflometyl)pyrimidin-2-amin;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl] carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

N,N-dimetyl-4-{5-[(5-metyl-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo [3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-6-(triflometyl)pyrimidin-2-amin;

4-{5-[(5-flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-N,N-dimetyl-6-(triflometyl)pyrimidin-2-amin;

4-[5-{[5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-N,N-dimetyl-6-(triflometyl)pyrimidin-2-amin;

4-[5-{[4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-N,N-dimetyl-6-(triflometyl)pyrimidin-2-amin;

2-[(5-metyl-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]-5-[6-metyl-2-(triflometyl) pyrimidin-4-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[(5-flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]-5-(4-phenylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{[5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-[6-metyl-2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

[5-(2,6-dimetyl-pyrimidin-4-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(5-flo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon;

4-{5-[(2-flo-6-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-N,N-dimetyl-6-(triflometyl)pyrimidin-2-amin

2-[(2-flo-6-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]-5-[6-metyl-2-(triflometyl) pyrimidin-4-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl] carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

N,N,6-trimetyl-2-[5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydro pyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]pyrimidin-4-amin;

N,N,4-trimetyl-6-[5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydro pyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]pyrimidin-2-amin;

N,N-dimetyl-4-[5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo [3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-6-(triflometyl)pyrimidin-2-amin;

2-(2,6-dimetylpyrimidin-4-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl} octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

[5-(3,6-dimetyl-pyrazin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(5-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon;

2-[5-{[5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-N,N,6-trimetylpyrimidin-4-amin;

2-(5-metoxypyridin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydropyrolo [3,4-c]pyrol;

2-[(2-etoxynaphtalen-1-yl)carbonyl]-5-(4-phenylpyrimidin-2-yl)octahydro pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{[5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4-phenylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

(4-clo-2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

2-(4,6-dimetoxypyrimidin-2-yl)-5-{[5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl] carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl] carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4-phenylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydro pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[5-(2-flophenyl)-2-metyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]-5-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]octahydro pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(6-metylpyridin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydro pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4-metylpyridin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(6-metoxypyridin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetoxypyrimidin-2-yl)-5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]octahydro pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{5-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-1,3-benzoxazol;

2-[(2-thiophen-2-ylphenyl)carbonyl]-5-[3-(triflometyl)pyridin-2-yl]octahydro pyrolo[3,4-c]pyrol;

[5-(4-phenyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-[2-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-metanon;

2-(4,6-dimetoxypyrimidin-2-yl)-5-{[5-(2-flophenyl)-2-metyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4-thiophen-2-ylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl} octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-1,3-benzoxazol;

2-{5-[(2-etoxynaphtalen-1-yl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin;

2-{5-[(5-flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin;

2-(6-etoxypyridin-2-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydro pyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[(5-flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]-5-[4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]quinoxalin

2-[(5-flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]-5-(4-metoxypyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4-furan-2-ylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(5-flopyridin-2-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-[4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4-metoxypyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(3,6-dimetylpyrazin-2-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4-metoxypyrimidin-2-yl)-5-{[2-(2H-1, 2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{[5-clo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{[4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-(6-metylpyrazin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{[4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4-metoxypyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetoxypyrimidin-2-yl)-5-{[4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(5-metoxy-2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon;

(2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-[5-(4-metoxy-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

6-clo-2-{5-[(2,4-dimetoxyphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-1,3-benzothiazol;

2-(biphenyl-2-ylcarbonyl)-5-(4-phenylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{5-[(2,6-dimetoxyphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}quinoxalin;

2-[(2,6-dimetoxyphenyl)carbonyl]-5-(4-phenylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo [3,4-c]pyrol;

2-[(2,4-dimetoxyphenyl)carbonyl]-5-(4-phenylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo [3,4-c]pyrol;

2-[5-(biphenyl-2-ylcarbonyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]quinoxalin;

2-[5-(biphenyl-2-ylcarbonyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-1,3-benzothiazol;

2-{5-[(2,4-dimetoxyphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-4-metylquinolin;

2-{5-[(2,4-dimetoxyphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-6-metoxy-1,3-benzothiazol;

2-{5-[(2,4-dimetoxyphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-6-metyl-1,3-benzothiazol;

2-(biphenyl-2-ylcarbonyl)-5-(6-metylpyridin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(biphenyl-2-ylcarbonyl)-5-(4-metylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[5-(biphenyl-2-ylcarbonyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]quinolin;

2-[5-(biphenyl-2-ylcarbonyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-6-flo-1,3-benzothiazol;

2-(biphenyl-2-ylcarbonyl)-5-(4-metoxypyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[5-(biphenyl-2-ylcarbonyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-4-metylquinolin;

(2,4-dimetoxy-phenyl)-[5-(4-metoxy-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

(5-benzooxazol-2-yl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-(2-metoxy-phenyl)-metanon;

(2-pyridin-3-yl-phenyl)-(5-quinoxalin-2-yl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-metanon;

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-[2-(1H-imidazol-2-yl)-phenyl]-metanon;

(5-benzooxazol-2-yl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-(2,4-dimetoxy-phenyl)-metanon;

(5-benzooxazol-2-yl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-biphenyl-2-yl-metanon;

(2,4-dimetoxy-phenyl)-[5-(6-metyl-pyridin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

(2,4-dimetoxy-phenyl)-[5-(4-metyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

biphenyl-2-yl-[5-(6-metoxy-benzothiazol-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

biphenyl-2-yl-[5-(6-metyl-benzothiazol-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

[5-(6-clo-benzothiazol-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2,6-dimetoxy-phenyl)-metanon;

biphenyl-2-yl-[5-(6-clo-benzothiazol-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

(2,4-dimetoxy-phenyl)-(5-quinoxalin-2-yl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-metanon;

(5-benzooxazol-2-yl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-(2,6-dimetoxy-phenyl)-metanon;

(4'-metyl-biphenyl-2-yl)-(5-quinoxalin-2-yl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-metanon;

(5-Quinoxalin-2-yl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-(4'-triflometyl-biphenyl-2-yl)-metanon;

(4'-metyl-biphenyl-2-yl)-[5-(4-phenyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

[5-(4-phenyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(4'-triflometyl-biphenyl-2-yl)-metanon;

(4-metoxy-2-metyl-phenyl)-(5-quinoxalin-2-yl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-metanon;

(3'-clo-biphenyl-2-yl)-[5-(4-phenyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

(2-metoxy-phenyl)-[5-(4-metoxy-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

(2-metoxy-phenyl)-[5-(4-metyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-metoxy-phenyl)-metanon;

2-[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol;-2-carbonyl]-benzonitril;

xinnolin-4-yl-[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

(5-flo-2-pyrimidin-2-yl-phenyl)-[5-(6-metyl-2-triflometyl-pyrimidin-4-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-metanon;

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-[1,2,4]triazol-1-yl-phenyl)-metanon;

[5-(4,6-dimetoxy-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(3-phenyl-pyridin-2-yl)-metanon;

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(3-phenyl-pyridin-2-yl)-metanon;

[5-(6-metyl-2-propyl-pyrimidin-4-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon;

[5-(2-metyl-pyrimidin-4-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon;

[5-(6-metyl-pyrazin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon;

[5-(3,6-dimetyl-pyrazin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(5-flo-2-pyrimidin-2-yl-phenyl)-metanon;

[5-(3,6-dimetyl-pyrazin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-[2-(2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-metanon;

[5-(2-Pyrolidin-1-yl-6-triflometyl-pyrimidin-4-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon;

2-(2,6-dimetylpyrimidin-4-yl)-5-{[5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-nitro-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon;

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-furan-2-yl-phenyl)-metanon;

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-metyl-5-phenyl-thiazol-4-yl)-metanon;

2-[(2,3-dimetylphenyl)carbonyl]-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(3-flo-2-metylphenyl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[5-flo-2-(triflometyl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[(4-clo-2-metoxyphenyl)carbonyl]-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[(5-clo-2-metylphenyl)carbonyl]-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[(2,5-dimetylphenyl)carbonyl]-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[(2,6-dimetylphenyl)carbonyl]-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(5-flo-2-metylphenyl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[(2,4-dimetylphenyl)carbonyl]-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[(2,5-dietoxyphenyl)carbonyl]-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[(2,6-dietoxyphenyl)carbonyl]-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[(2-clo-6-metylphenyl)carbonyl]-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-iodophenyl)metanon;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(triflometyl)pyridin-3-yl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-bromopyridin-3-yl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)metanon;

(2-(1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(2-(2H-1,2,3-Triazol-2-yl)pyridin-3-yl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(5-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(5-(6-floquinazolin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(5-(6-floquinazolin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(5-(6,7-difloquinoxalin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(6,7-difloquinoxalin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(6,7-difloquinoxalin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;

(2-bromo-3-flophenyl)(5-(6-floquinazolin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-flo-2-(5-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon;

(2-bromopyridin-3-yl)(5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(2-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)(5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(2-(1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)(5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

6-[5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-2-metylpyrimidin-4(3H)-on;

2-(2,6-dimetylpyrimidin-4-yl)-5-{[5-(4-flophenyl)-2-metyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[5-(4-flophenyl)-2-metyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

6-[5-{[5-(4-flophenyl)-2-metyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-2-metylpyrimidin-4(3H)-on;

6-{5-[(5-flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl}-2-metylpyrimidin-4(3H)-on;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetoxypyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;

(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(5-(5-nitropyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

metyl 2-(5-(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-4-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat;

axit 2-(5-(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-4-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylic;

(2-(4H-1,2,4-Triazol-4-yl)phenyl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

axit 2-(5-(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-6-metylpyrimidin-4-carboxylic;

(4,5-diflo-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-metyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)metanon;

2-(5-(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-N,N,6-trimetylpyrimidin-4-carboxamit;

2-(5-(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-N,N-dimetyl-4-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxamit;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(mesityl)metanon;

(2,3-diflophenyl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-metoxy-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;

(2,3-dimetoxyphenyl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-(triflometoxy)phenyl)metanon;

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(6-metyl-2-[1,2,3]triazol-2-yl-pyridin-3-yl)-metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-metoxy-4-metylphenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-metoxy-2-metylphenyl)metanon;

(2,6-diflophenyl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

2-[5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-6-metylpyrimidin-4-carbonitril;

2-[4,6-bis(triflometyl)pyrimidin-2-yl]-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-6-metylpyrimidin-4-ol;

(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(5-(4-(furan-2-yl)-6-metylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-[(3-flo-2-pyrimidin-2-ylphenyl)carbonyl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-flo-2-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-metoxy-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-flo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-metoxy-2-(1H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,5-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4-metoxy-6-metylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4-etyl-6-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-[4-metyl-6-(1-metyletyl)pyrimidin-2-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[4-metyl-6-(1-metyletyl)pyrimidin-2-yl]-5-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{[5-(1-metyletyl)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-[4-metyl-6-(1-metyletyl)pyrimidin-2-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4-tert-butyl-6-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4-xyclopropyl-6-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4-metyl-1,3,5-triazin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4-metyl-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{[2-(4H-1,2,4-Triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{[2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{[2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}-5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[d]pyrimidin;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-flo-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(5-clo-4-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(5-clo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(5-clo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

4-metyl-2-[5-{[2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbonyl}hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[d]pyrimidin;

2-(5-clo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(5-clo-4-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(5-etyl-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{[3-(2H-1,2,3-Triazol-2-yl)pyridin-2-yl]carbonyl}-5-(4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(5-clo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(5-flo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-(9H-fluoren-4-ylcarbonyl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(5-[1,2,3]triazol-2-yl-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-metanon;

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(8-[1,2,3]triazol-2-yl-naphtalen-1-yl)-metanon;

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-pyridin-3-yl)-metanon;

(5-tert-butyl-2-metoxy-phenyl)-[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(1-[1,2,3]triazol-2-yl-naphtalen-2-yl)-metanon;

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(3-[1,2,3]triazol-2-yl-pyridin-2-yl)-metanon;

(2-bromo-4,5-dimetoxy-phenyl)-[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-yl)-[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-flo-2-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon;

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(6-metyl-2-[1,2,3]triazol-1-yl-pyridin-3-yl)-metanon;

(1-bromo-naphtalen-2-yl)-[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(3-metoxy-naphtalen-2-yl)-metanon;

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(8-[1,2,3]triazol-2-yl-naphtalen-1-yl)-metanon;

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(1-metoxy-naphtalen-2-yl)-metanon;

(4,5-dimetoxy-2-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

(4,5-dimetoxy-2-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-flo-2-(4-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-propoxypyridin-2-yl)metanon;

(3-propoxypyridin-2-yl)(5-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-flo-2-(3-flopyridin-2-yl)phenyl)metanon;

(3-propoxypyridin-2-yl)(5-(quinoxalin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

2-(5-([1,1'-biphenyl]-2-ylsulfonyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)quinoxalin;

2-[(2,6-dimetoxyphenyl)carbonyl]-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

(2,6-dimetoxyphenyl)(5-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(2,6-dimetoxyphenyl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-metylfuran-2-yl)metanon;

2-[(3-metylfuran-2-yl)carbonyl]-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

(3-metylfuran-2-yl)(5-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(3-metylfuran-2-yl)(5-(quinoxalin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

2-([1,1'-biphenyl]-2-ylsulfonyl)-5-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-([1,1'-biphenyl]-2-ylsulfonyl)-5-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-([1,1'-biphenyl]-2-ylsulfonyl)-5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-((2-metoxyphenyl)sulfonyl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-((2-metoxyphenyl)sulfonyl)-5-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-((2-metoxyphenyl)sulfonyl)-5-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(5-((2-metoxyphenyl)sulfonyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)quinoxalin;

(3,6'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)(5-(quinoxalin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(3,6'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)(5-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(3,6'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)(5-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-flo-2-(pyridin-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(pyridin-2-yl)phenyl)metanon;

[2,3'-bipyridin]-2'-yl(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-flo-2-(oxazol-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(3-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon;

(2-(3-clopyridin-2-yl)-3-flophenyl)(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(4-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(5-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(3-flopyridin-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(oxazol-2-yl)phenyl)metanon;

2-(5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(5-clo-4-metylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(5-flo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,5-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-[(3-propoxypyridin-2-yl)carbonyl]-5-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{4,6-bis[(2H3)metyl](2H)pyrimidin-2-yl}-5-{[2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{4,6-bis[(2H3)metyl](2H)pyrimidin-2-yl}-5-{[3-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-{4,6-bis[(2H3)metyl](2H)pyrimidin-2-yl}-5-{[4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(5-etyl-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyridin-2-yl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol;

(5-(6,7-difloquinoxalin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(6,7-difloquinoxalin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(6,7-difloquinoxalin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(6-(dimetylamino)pyrimidin-4-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(6-(dimetylamino)-2-metylpyrimidin-4-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(6-(dimetylamino)-2-metylpyrimidin-4-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(6-(dimetylamino)pyrimidin-4-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;

(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(5-(5-flo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(5-(5-clo-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(5-clo-4-metylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;

(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(5-(5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(5-(4,5-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-flo-2-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-flo-2-(4-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-flo-2-(5-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-flo-2-(3-flopyridin-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-flo-2-(pyridin-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-flo-2-(oxazol-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(6-flo-2-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(6-flo-2-(4-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(6-flo-2-(5-metylpyridin-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(6-flo-2-(3-flopyridin-2-yl)phenyl)metanon;

(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(6-flo-2-(pyridin-2-yl)phenyl)metanon;

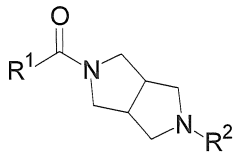
(5-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(6-flo-2-(oxazol-2-yl)phenyl)metanon;

(3,6'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)(5-(quinoxalin-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon; và

[5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon•HCl•1.65H2O.

35. Dược phẩm để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý gây ra bởi hoạt tính của orexin bao gồm:

(a) lượng hữu hiệu của hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I):



Công thức (I)

trong đó:

R^1 là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm:

A) phenyl được thế hoặc không được thế bằng một hoặc hai thành phần R^a và được thế ở vị trí *ortho* bằng R^b;

R^a độc lập được chọn từ nhóm chỉ gồm: -H, halo, - C_{1-4}alkyl, -C_{1-4}alkoxy, và -NO_2, trong đó hai thành phần R^a liền kề có thể cùng nhau để tạo thành vòng thơm có sáu cạnh;

R^b là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm:

a) halo, -C_{1-4}alkoxy, -C_{1-4}alkyl,-CF_3, -OCF_3, hoặc -CN;

b) vòng heteroaryl có 5 cạnh chứa một thành phần oxy hoặc một thành phần lưu huỳnh;

c) vòng heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa một, hai hoặc ba thành phần nitơ, tùy ý chứa một thành phần oxy, được thế hoặc không được thế bằng halo hoặc -C_{1-4}alkyl; và

d) phenyl được thế hoặc không được thế bằng halo, -CH_3, hoặc -CF_3;

B) pyridin được thế hoặc không được thế bằng một hoặc hai thành phần R^c và được thế bằng R^d, trong đó R^d được đặt ở vị trí liền kề với điểm gắn kết bởi R^1;

R^c là C_{1-4}alkyl;

R^d là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm:

a) vòng heteroaryl có 5 đến 6 cạnh được chọn từ nhóm chỉ gồm: 1H-1,2,3-triazol-1-yl, 2H-1,2,3-triazol-2-yl, 1H-pyrazol-5-yl, 3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, pyridinyl, 3-metyl-pyridin-2-yl, 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl), và pyrimidin-2-yl; và

b) -CF_3, -Br, và -C_{1-4}alkoxy;

C) vòng heteroaryl có 5 cạnh được chọn từ nhóm chỉ gồm: 2-metyl-1,3-thiazol-yl, 1H-pyrazol-5-yl, oxazol, isoxazolyl, thiophen-2-yl, và furan-2-yl, mỗi cạnh được thế bằng phenyl được thế hoặc không được thế bằng -F; và

D) vòng heteroaryl hoặc aryl có 5 đến 13 cạnh được chọn từ nhóm chỉ gồm: 3-metylfuran-2-yl, 9H-floren, quinolin, xinolin; 3-(1H-pyrol-1-yl)thiophen-2-yl, 8-[1,2,3]-triazol-2-yl-naphtalen-1-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl, 1H-indol-7-yl, 4-flonaphtalen-1-yl, và naphtalen-1-yl;

R^2 là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm:

A) vòng heteroaryl có 6 cạnh chứa hai thành phần nitơ được thế bằng một hoặc nhiều thành phần độc lập được chọn từ nhóm chỉ gồm: halo, -C_{1-4}alkyl, -CD_3, -D, -C_{1-4}alkoxy, xyclopropyl, morpholin-2-yl, -CO_2C_{1-4}alkyl, -CO_2H, -CH_2OH, -$C(O)N(C_{1-4}alkyl)_2$, -CF_3, -CN, -OH, -NO_2, -$N(C_{1-4}alkyl)_2$, phenyl, furan-2-yl, thiophen-2-yl, 1H-pyrazol-4-yl, và pyrolidin-1-yl;

B) pyridin được thế bằng một hoặc hai thành phần độc lập được chọn từ nhóm chỉ gồm halo, -C_{1-4}alkyl, -C_{1-4}alkoxy, và -CF_3;

C) vòng heteroaryl có 9 cạnh được chọn từ nhóm chỉ gồm: benzooxazol-2-yl,

2-metylpyrimidin-4(3H)-on, 6-flo-1,3-benzothiazol, 1,3-benzothiazol, 6-metoxy-1,3-benzothiazol, 6-metyl-1,3-benzothiazol, 6-clo-benzothiazol-2-yl, và 4-metyl-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[d]pyrimidin;

D) vòng heteroaryl có 10 cạnh được chọn từ nhóm chỉ gồm: quinoxalin-2-yl, 3-metylquinoxalin-2-yl, 6,7-difloquinoxalin-2-yl, 3-(triflometyl)quinoxalin, quinolin, 4-metylquinolin, và 6-floquinazolin-2-yl; và

E) 4-metyl-1,3,5-triazin-2-yl;

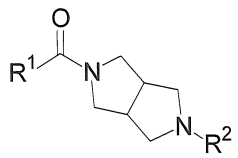
và các muối dược dụng của hợp chất có công thức (I); và

(b) ít nhất một tá dược dược dụng.

36. Dược phẩm bao gồm lượng hữu hiệu của hợp chất theo điểm 34, và ít nhất một tá dược dược dụng.

37. Dược phẩm bao gồm:

(a) lượng hữu hiệu của hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I):



Công thức (I)

trong đó:

R^1 là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm:

A) phenyl được thế hoặc không được thế bằng một hoặc hai thành phần R^a và được thế ở vị trí *ortho* bằng R^b;

R^a độc lập được chọn từ nhóm chỉ gồm: -H, halo, - C_{1-4}alkyl, -C_{1-4}alkoxy, và -NO_2, trong đó hai thành phần R^a liền kề có thể cùng nhau để tạo thành vòng thơm có sáu cạnh;

R^b là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm:

a) halo, -C_{1-4}alkoxy, -C_{1-4}alkyl,-CF_3, -OCF_3, hoặc -CN;

b) vòng heteroaryl có 5 cạnh chứa một thành phần oxy hoặc một thành phần lưu huỳnh;

c) vòng heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa một, hai hoặc ba thành phần nitơ, tùy ý chứa một thành phần oxy, được thế hoặc không được thế bằng halo hoặc -C_{1-4}alkyl; và

d) phenyl được thế hoặc không được thế bằng halo, -CH_3, hoặc -CF_3;

B) pyridin được thế hoặc không được thế bằng một hoặc hai thành phần R^c và được thế bằng R^d, trong đó R^d được đặt ở vị trí liền kề với điểm gắn kết bởi R^1;

R^c là C_{1-4}alkyl;

R^d là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm:

a) vòng heteroaryl có 5 đến 6 cạnh được chọn từ nhóm chỉ gồm: 1H-1,2,3-triazol-1-yl, 2H-1,2,3-triazol-2-yl, 1H-pyrazol-5-yl, 3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, pyridinyl, 3-metyl-pyridin-2-yl, 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl), và pyrimidin-2-yl; và

b) -CF_3, -Br, và -C_{1-4}alkoxy;

C) vòng heteroaryl có 5 cạnh được chọn từ nhóm chỉ gồm: 2-metyl-1,3-thiazol-yl, 1H-pyrazol-5-yl, oxazol, isoxazolyl, thiophen-2-yl, và furan-2-yl, mỗi cạnh được thế bằng phenyl được thế hoặc không được thế bằng -F; và

D) vòng heteroaryl hoặc aryl có 5 đến 13 cạnh được chọn từ nhóm chỉ gồm: 3-metylfuran-2-yl, 9H-floren, quinolin, xinolin; 3-(1H-pyrol-1-yl)thiophen-2-yl, 8-[1,2,3]-triazol-2-yl-naphtalen-1-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl, 1H-indol-7-yl, 4-flonaphtalen-1-yl, và naphtalen-1-yl;

R^2 là thành phần được chọn từ nhóm chỉ gồm:

A) vòng heteroaryl có 6 cạnh chứa hai thành phần nitơ được thế bằng một hoặc nhiều thành phần độc lập được chọn từ nhóm chỉ gồm: halo, -C_{1-4}alkyl, -CD_3, -D, -C_{1-4}alkoxy, xyclopropyl, morpholin-2-yl, -CO_2C_{1-4}alkyl, -CO_2H, -CH_2OH, -$C(O)N(C_{1-4}alkyl)_2$, -CF_3, -CN, -OH, -NO_2, -$N(C_{1-4}alkyl)_2$, phenyl, furan-2-yl, thiophen-2-yl, 1H-pyrazol-4-yl, và pyrolidin-1-yl;

B) pyridin được thế bằng một hoặc hai thành phần độc lập được chọn từ nhóm chỉ gồm: halo, -C_{1-4}alkyl, -C_{1-4}alkoxy, và -CF_3;

C) vòng heteroaryl có 9 cạnh được chọn từ nhóm chỉ gồm: benzooxazol-2-yl, 2-metylpyrimidin-4(3H)-on, 6-flo-1,3-benzothiazol, 1,3-benzothiazol, 6-metoxy-1,3-benzothiazol, 6-metyl-1,3-benzothiazol, 6-clo-benzothiazol-2-yl, và 4-metyl-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[d]pyrimidin;

D) vòng heteroaryl có 10 cạnh được chọn từ nhóm chỉ gồm: quinoxalin-2-yl, 3-metylquinoxalin-2-yl, 6,7-difloquinoxalin-2-yl, 3-(triflometyl)quinoxalin, quinolin, 4-metylquinolin, và 6-floquinazolin-2-yl; và

E) 4-metyl-1,3,5-triazin-2-yl;

và các muối dược dụng của hợp chất có công thức (I), và

(b) ít nhất một tá dược dược dụng,

để dùng trong điều trị đối tượng mắc hoặc được chẩn đoán mắc bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh lý gây ra bởi hoạt tính của thụ thể orexin.

38. Dược phẩm theo điểm 37, trong đó hợp chất là [5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon hoặc muối dược dụng của chúng.

39. Dược phẩm theo điểm 38, trong đó hợp chất là muối HCl của [5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon.

40. Dược phẩm theo điểm 38, trong đó hợp chất là [5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon.

41. Dược phẩm theo điểm 37, trong đó hợp chất là 2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol hoặc muối dược dụng của chúng.

42. Dược phẩm theo điểm 41, trong đó hợp chất là 2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol.

43. Dược phẩm theo điểm 37, trong đó hợp chất là [5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(2-flo-6-[1,2,3]triazol-2-yl-phenyl)-metanon, hoặc 2-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-5-{[4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]carbonyl}octahydropyrolo[3,4-c]pyrol, hoặc muối dược dụng của chúng và bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý là được chọn từ nhóm chỉ gồm rối loạn chu kỳ

thức-ngủ, chứng mất ngủ, hội chứng chân không nghỉ, sự mệt mỏi sau chuyến bay dài, giấc ngủ bị nhiễu loạn, và rối loạn giấc ngủ thứ cấp do rối loạn thần kinh, tốt hơn là rối loạn giấc ngủ thứ cấp do trầm cảm, rối loạn giấc ngủ thứ cấp do chứng mất trí, rối loạn giấc ngủ thứ cấp do bệnh Alzheimer.

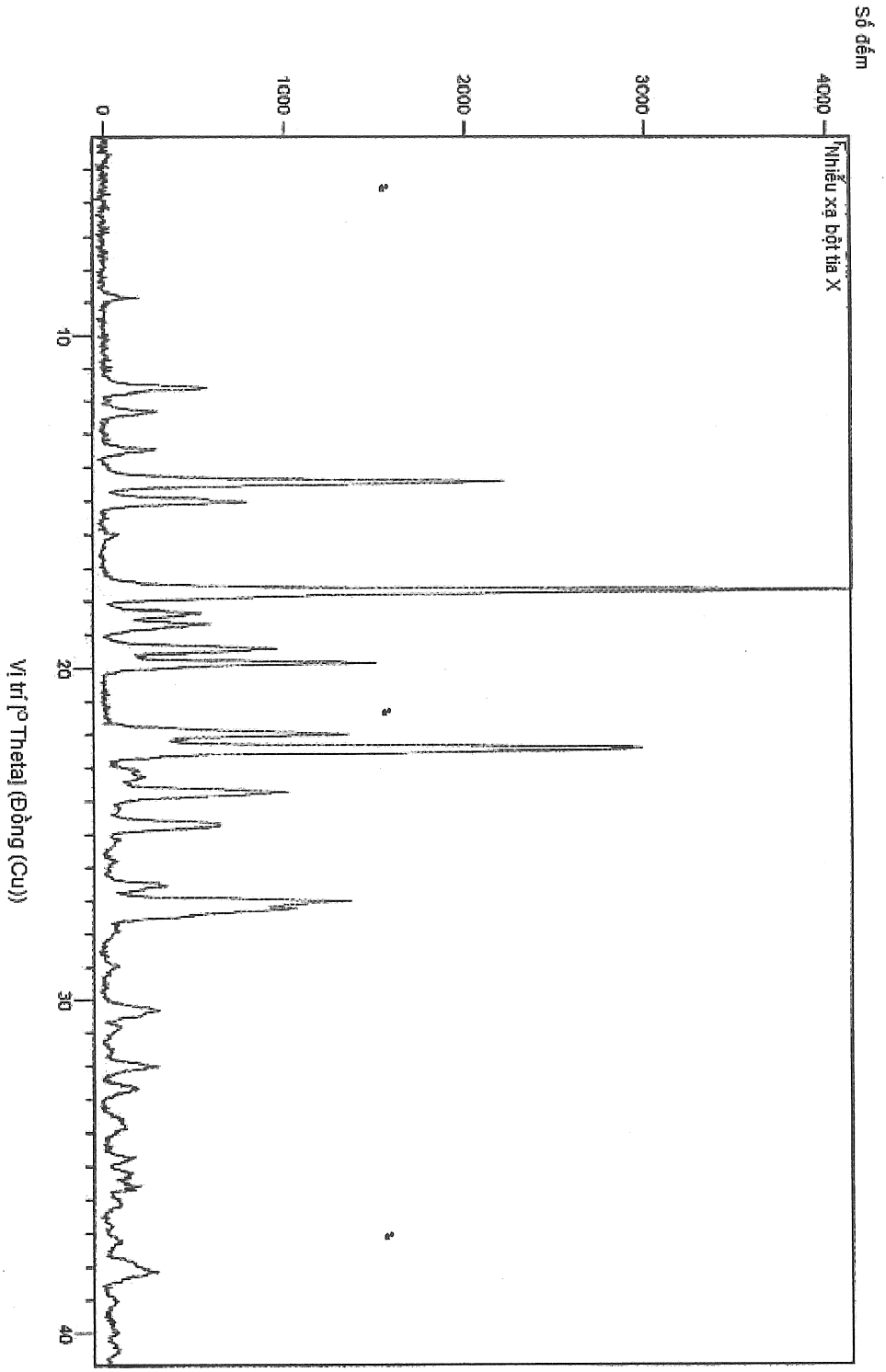

Số đếm
0
1000
2000
3000
4000
Nhiễu xạ bột tia X
10
20
30
40
Vị trí [° Theta] (Đồng (Cu))

Fig.1