



(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)



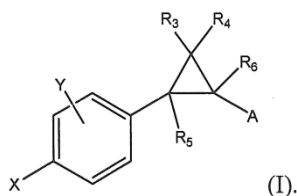
1-0033444

(51)⁷ C07D 231/12; C07D 249/06; C07D 249/08; C07D 261/08; C07D 263/32; C07D 271/06; C07D 277/26; C07D 285/08; C07D 285/12; C07D 413/04; C07D 413/06; C07D 413/10; C07D 417/04; C07D 495/04; C07D 233/64 (13) B

- (21) 1-2018-04585 (22) 20/03/2017
(86) PCT/US2017/023127 20/03/2017 (87) WO 2017/165256 28/09/2017
(30) 62,311/888 22/03/2016 US; 62/369,778 02/08/2016 US
(45) 26/09/2022 414 (43) 25/12/2018 369A
(73) MERCK SHARP & DOHME CORP (US)
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907, United States of America
(72) CROWLEY, Brendan, M. (US); CAMPBELL, Brian, T. (US); DUFFY, Joseph, L. (US); GRESHOCK, Thomas, J. (US); GUIADEEN, Deodial, G. (US); HARVEY, Andrew John (AU); HUFF, Belinda, C. (AU); LEAVITT, Kenneth, J. (US); RADA, Vanessa, L (US); SANDERS, John, M. (US); SHIPE, William, D. (US); SUEN, Linda, M. (US); BELL, Ian, M. (US).
(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CÁC CHẤT ĐIỀU BIẾN DỊ LẬP THỂ CỦA THỤ THỂ AXETYLCHOLIN NICOTINIC

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I có tác dụng để làm chất điều biến của $\alpha 7$ nAChR và chế phẩm chứa các hợp chất này. Các hợp chất này có tác dụng phòng ngừa, điều trị, hoặc cải thiện bệnh, đặc biệt là các rối loạn của hệ thần kinh trung ương như sự suy giảm nhận thức ở bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và bệnh tâm thần phân liệt, cũng như đối với chứng rối loạn vận động do L-DOPA gây ra và bệnh viêm.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất là hữu dụng làm chất điều biến của $\alpha 7$ nAChR, chế phẩm chứa các hợp chất này, và các hợp chất này có tác dụng để ngăn ngừa, điều trị, hoặc cải thiện bệnh, đặc biệt là các rối loạn của hệ thần kinh trung ương như sự suy giảm nhận thức ở bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và bệnh tâm thần phân liệt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

$\alpha 7$ nAChR là kênh ion có cổng-phối tử khử nhảy nhanh có tính thấm cao đối với Ca^{2+} . Trong não người, $\alpha 7$ nAChR được biểu hiện cao trong vỏ não và vùng hải mã, các vùng kết hợp với nhận thức, ví dụ, xem tài liệu Breese *et al. J. Comp. Neurol.* (1997) 387:385-398. Trong các tế bào thần kinh, $\alpha 7$ nAChR được định vị trong cả hai cấu trúc trước tiếp hợp và sau tiếp hợp, trong đó sự hoạt hóa của thụ thể có thể điều biến sự giải phóng chất dẫn truyền thần kinh, khả năng kích thích thần kinh, và tín hiệu nội bào, ví dụ, xem tài liệu Frazier *et al. J. Neurosci.* (1998) 18:1187-1195.

Sự suy giảm nhận thức phổ biến ở nhiều bệnh thần kinh và tâm thần, bao gồm bệnh Alzheimer (Alzheimer's disease - AD), bệnh tâm thần phân liệt, và bệnh Parkinson, và loạn chức năng tín hiệu tác động kiểu cholin góp phần vào sự suy giảm nhận thức của các bệnh này, ví dụ, xem tài liệu Francis *et al. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (1999) 66:137-147. Ví dụ, dấu hiệu cơ bản về sự phát sinh bệnh ở AD là sự suy giảm noron tác động kiểu cholin ở hạt nền não trước, trong khi việc tăng sự dẫn truyền tác động kiểu cholin qua sự ức chế axetylcholin esterase là tiêu chuẩn chăm sóc đối với các triệu chứng về nhận thức của AD. Cụ thể hơn đối với $\alpha 7$ nAChR, gần đây đã chứng minh được rằng enceniclin, chất chủ vận một phần của $\alpha 7$ nAChR, cải thiện nhận thức ở bệnh Alzheimer, ví dụ, xem tài liệu Moebius H *et al., 67th Annual Meeting. Am. Acad. Neurol. (AAN)* 2015, Abst

P7.100. Dấu hiệu ám chỉ $\alpha 7$ nAChR trong các nguyên nhân gây bệnh của bệnh tâm thần phân liệt là từ các nghiên cứu chứng minh sự biểu hiện giảm của $\alpha 7$ nAChR thuộc noron ở não bệnh nhân bị tâm thần phân liệt và quan sát thấy người bị tâm thần phân liệt thường xuyên hút thuốc, mà được cho là thuộc dạng bán được phẩm. Ngoài ra, các biến thể trong vùng gen khởi đầu của gen mã hóa đối với $\alpha 7$ nAChR, CHRNA7, tác động đến sự biểu hiện của $\alpha 7$ nAChR protein, được kết hợp với các triệu chứng của bệnh tâm thần phân liệt, ví dụ, xem tài liệu Sinkus *et al. Neuropsychopharmacology* (2015) 96:274-288. Hơn nữa, dấu hiệu tích tụ từ các thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra rằng sự hoạt hóa của $\alpha 7$ nAChR với các chất chủ vận có thể có các tác dụng có lợi đến sự nhận thức, ví dụ, xem tài liệu Keefe *et al. Neuropsychopharmacology* (2015) 40:3053-3060 và Bertrand *et al. Pharmacology Reviews* (2015) 67:1025-1073. Do đó, việc hướng đích $\alpha 7$ nAChR là kế hoạch điều trị để điều trị sự suy giảm nhận thức kết hợp với rối loạn nhận thức khác nhau.

Bệnh Parkinson (PD) là bệnh thoái hóa thần kinh được đặc trưng bởi tiến trình thiếu hụt ở chức năng vận động, như run, vận động chậm, cứng đờ và phản xạ tư thế suy yếu. Sự phát hiện bệnh lý chính kết hợp với bệnh là sự thoái hóa của tế bào thần kinh sinh dopamin trong liềm đen, dẫn đến suy giảm mức độ sinh dopamin ở thể vân. L-DOPA là phương pháp điều trị chuẩn hiện nay đối với các triệu chứng vận động ở PD. Tuy nhiên, phương pháp điều trị từ xưa đến nay bằng L-DOPA ở các bệnh nhân PD còn gây ra rối loạn vận động, tác dụng phụ của liệu pháp L-DOPA. Các dấu hiệu mới cho thấy $\alpha 7$ nAChR hoạt hóa làm giảm bớt một cách cấp tính rối loạn vận động ở các mô hình động vật khác nhau, ví dụ, xem tài liệu Zhang *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2014) 351:25-32. Ngoài ra, dấu hiệu tích tụ cho thấy việc xử lý sơ bộ bằng các chất chủ vận $\alpha 7$ nAChR có thể bảo vệ chống lại sự thoái hóa thần kinh ở thần kinh thể vân, gợi ý sự hoạt hóa $\alpha 7$ cũng có thể có các đặc điểm biến đổi bệnh, ví dụ, xem tài liệu Suzuki *et al. J. Neurosci. Res.* (2013) 91:462-471. Nói chung, $\alpha 7$ nAChR là đích hấp dẫn đối với cả sự cải thiện tiến trình bệnh và điều khiển rối loạn vận động.

Ngoài sự biểu hiện của nó ở hệ thần kinh trung ương, $\alpha 7$ nAChR được biểu hiện rộng rãi ở các tế bào miễn dịch ngoại vi bao gồm đại thực bào, bạch cầu đơn

nhân, tế bào tua, và các tế bào B và T, ví dụ, xem tài liệu Rosas-Ballina *et al. Science* (2011) 334:98-101. Sự hoạt hóa của $\alpha 7$ nAChR ngoại vi là giới hạn để ức chế sự giải phóng xytokin tiền viêm qua con đường kháng viêm tác động kiểu cholin, ví dụ, xem tài liệu Wang *et al. Nature* (2003) 421:384-388. Do đó, $\alpha 7$ nAChR là đích tiềm năng đối với nhiều bệnh viêm khác nhau như viêm khớp dạng thấp, và chứng xơ vữa động mạch, ví dụ, xem tài liệu WJ de Jonge *et al. British J. Pharmacol.* (2007) 151:915-929.

Trong những năm gần đây, các chất điều biến dị lập thể dương chọn lọc $\alpha 7$ ($\alpha 7$ -selective positive allosteric modulators - PAMs) được đề xuất ở dạng phương pháp tiếp cận điều trị sự suy giảm nhận thức ở AD, PD, và bệnh tâm thần phân liệt, cũng như rối loạn vận động do L-DOPA gây ra và viêm. Trái ngược với chất chủ vận $\alpha 7$ hoạt hóa kênh bất kể chất chủ vận nội sinh nào, PAM làm tăng hiệu lực của chất chủ vận nội sinh mà không có sự nhiễu loạn về thời gian và không gian của sự dẫn truyền thần kinh. Có hai loại $\alpha 7$ PAM, typ I và typ II, khác nhau dựa vào các đặc điểm chức năng của sự điều biến. PAM typ I (ví dụ, NS1738, ví dụ, xem tài liệu Timmermann *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2007) 323:294-307) tác động chủ yếu đến đỉnh hiện tại với hiệu quả thấp hoặc không có hiệu quả về sự giảm nhạy của thụ thể, trong khi PAM typ II (ví dụ, PNU120596, ví dụ, xem tài liệu Hurst *et al. J. Neurosci.* (2005) 25:4396-4405) làm chậm rõ rệt sự giảm nhạy của thụ thể. Ngoài ra, các $\alpha 7$ nAChR PAM có thể có độ chọn lọc cải thiện nhờ các đích kênh liên quan, có lẽ thông qua sự gắn kết với các vùng không bảo toàn của thụ thể.

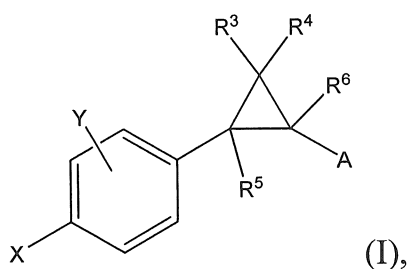
Sáng chế đề cập đến loại hợp chất mới bộc lộ sự điều biến dị lập thể dương của $\alpha 7$ nAChR.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất có công thức I và các muối được dụng của chúng. Các hợp chất này có thể là hữu dụng, ở dạng hợp chất hoặc muối được dụng của chúng (khi cần), trong việc điều biến $\alpha 7$ nAChR, ngăn ngừa, điều trị, hoặc cải thiện bệnh, đặc biệt là các rối loạn của hệ thần kinh trung ương như sự suy giảm nhận thức ở bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và bệnh tâm thần

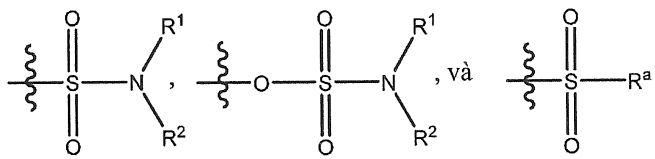
phân liệt và/hoặc ở dạng các thành phần dược phẩm. Đối với các thành phần dược phẩm, các hợp chất này và muối của chúng có thể là hoạt chất điều trị quan trọng, và, khi cần, có thể được kết hợp với các chất điều trị khác bao gồm nhưng không bị giới hạn ở các chất ức chế axetylcholinesteraza, chất đối kháng thụ thể NMDA, chất ức chế beta-secretaza, chất chủ vận M4 mAChR hoặc PAM, chất đối kháng mGluR2 hoặc NAM hoặc PAM, chất đối kháng 5-HT₆, chất đối kháng thụ thể histamin H₃, chất ức chế PDE4, chất ức chế PDE9, chất ức chế HDAC6, chất chống loạn thần kinh, chất ức chế MAO-B, và levodopa.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X được chọn từ



Y được chọn từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ H, (C₁-C₄)alkyl, halogen, và OH, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen hoặc OH;

A là vòng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế bằng 1 đến 3 nhóm R mỗi nhóm độc lập được chọn từ OH, oxo, NR⁷R⁸, CN, alkoxy, halogen, aminoalkyl, hydroxyalkyl, alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl, trong đó alkoxy, aminoalkyl, hydroxyalkyl, alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₆)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl,

(C=O)NR⁷R⁸, (C=O)OR⁷, (C₁-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl này tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều halogen, CF₃, OH và oxo;

R¹ là H hoặc (C₁-C₄)alkyl;

R² là H hoặc (C₁-C₄)alkyl;

R³ là H, halogen hoặc (C₁-C₄)alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

R⁴ là H, halogen hoặc (C₁-C₄)alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

hoặc, R³ và R⁴ tùy ý có thể cùng nhau tạo thành vòng xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl trong đó vòng này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ OH, halogen, hoặc (C₁-C₄)alkyl;

R⁵ là H hoặc (C₁-C₄)alkyl;

R⁶ là H hoặc (C₁-C₄)alkyl;

R⁷ là H hoặc (C₁-C₄)alkyl;

R⁸ là H hoặc (C₁-C₄)alkyl; và

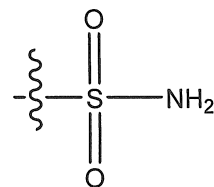
R^a là H hoặc (C₁-C₄)alkyl.

Sáng chế cũng bao gồm các dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và các phương pháp điều chế các dược phẩm này. Sáng chế còn bao gồm các phương pháp ngăn ngừa, điều trị, hoặc cải thiện sự suy giảm nhận thức kết hợp với bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và bệnh tâm thần phân liệt.

Các phương án, khía cạnh và dấu hiệu khác của sáng chế được mô tả tiếp hoặc sẽ là rõ ràng nhờ phần mô tả, ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây và bộ yêu cầu bảo hộ đi kèm.

Mô tả chi tiết sáng chế

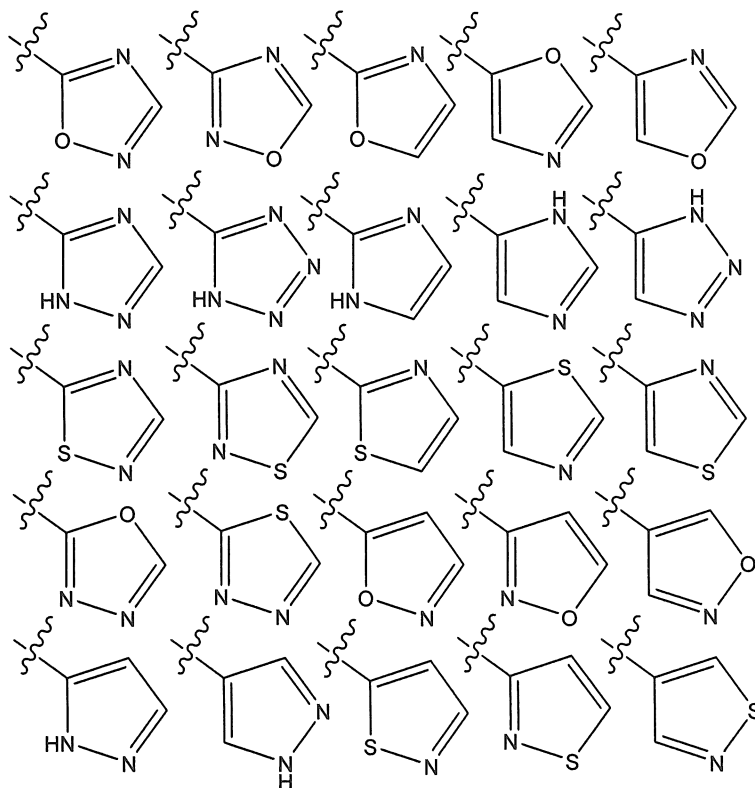
Sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức I nêu trên, và các muối được dụng của chúng. Các hợp chất có công thức I là các chất điều biến dị lập thể dương của $\alpha 7$ nAChR.



Theo phương án thứ nhất của sáng chế, X là , và các nhóm khác như được nêu trong công thức chung nêu trên.

Theo phương án thứ hai của sáng chế, Y là H và các nhóm khác như được nêu trong công thức chung nêu trên, hoặc như trong phương án thứ nhất.

Theo phương án thứ ba của sáng chế, A được chọn từ:



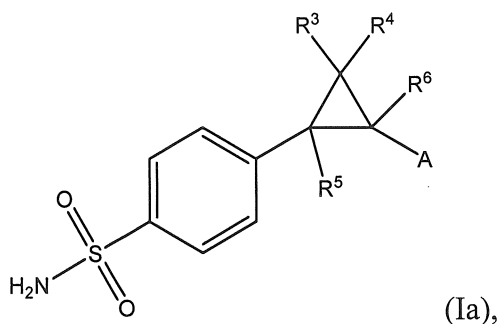
mỗi nhóm được thế bằng 1 đến 3 nhóm R độc lập được chọn từ (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl, trong đó mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₁-

C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl này tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, CF₃, OH và oxo; và các nhóm khác như được nêu trong công thức chung nêu trên, hoặc như trong phương án thứ nhất hoặc thứ hai.

Theo phương án thứ tư của sáng chế, R⁵, R⁶, và R^a độc lập là H hoặc metyl, và các nhóm khác như được nêu trong công thức chung nêu trên, hoặc như trong các phương án thứ nhất, thứ hai hoặc thứ ba.

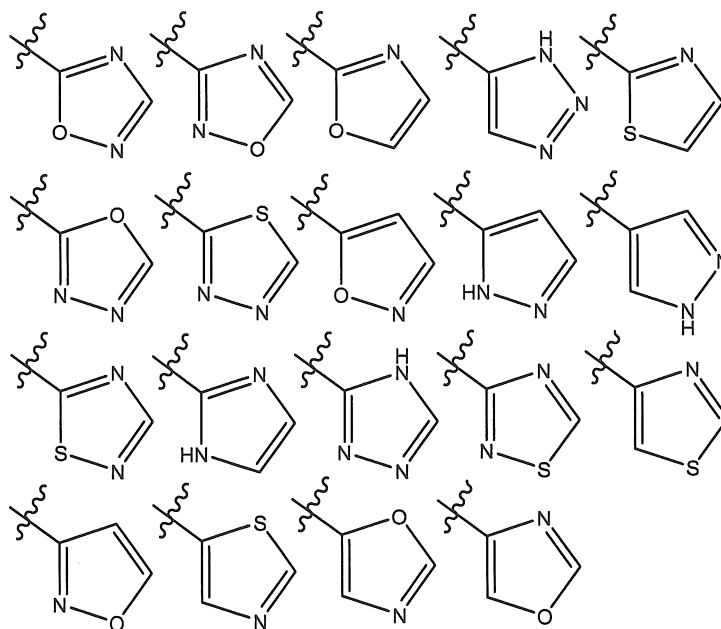
Theo phương án thứ năm của sáng chế, R³ và R⁴ độc lập là H, F hoặc metyl, và các nhóm khác như được nêu trong công thức chung nêu trên, hoặc như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ tư.

Theo phương án thứ sáu của sáng chế, hợp chất của sáng chế có công thức:



hoặc muối dược dụng của nó, trong đó;

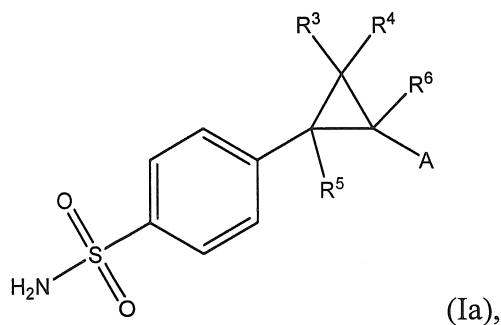
A được chọn từ



mỗi nhóm được thế bằng 1 đến 2 nhóm R độc lập được chọn từ (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl, trong đó mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl này tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, CF₃, OH và oxo; và

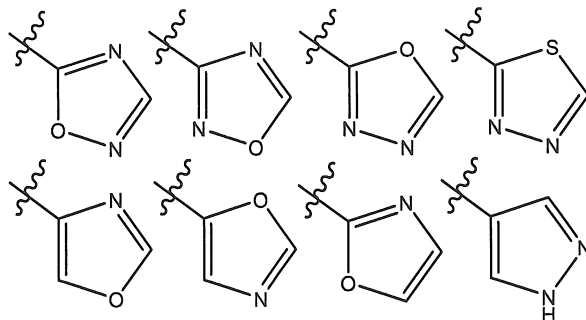
R³, R⁴, R⁵ và R⁶ như được nêu trong các phương án từ thứ nhất đến thứ năm.

Theo phương án thứ bảy của sáng chế, hợp chất của sáng chế có công thức:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó;

A được chọn từ

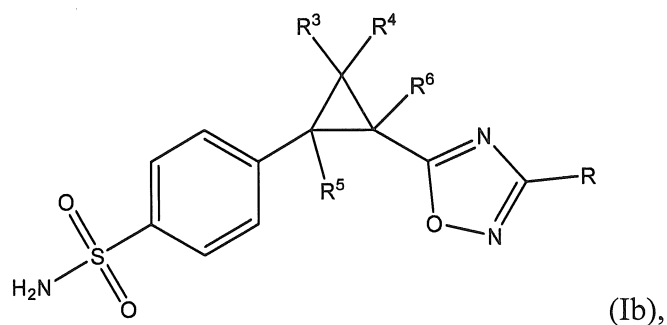


mỗi nhóm được thế bằng 1 đến 2 nhóm R độc lập được chọn từ (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, phenyl, indanyl, piperidinyl, pyridinyl, furanyl, oxazolyl, benzoxazinyl, xyclopentalpyrolyl, thienopyrolyl, thiazolyl, imidazolyl, azetidiny, pyrolyl, pyrazinyl, quinolinyl và benzothiazolyl trong đó mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl, phenyl, O-phenyl, imidazolyl, pyrazinyl, furanyl, oxazolidinyl, pyrrolidinyl, và benzoxazolyl, trong đó alkyl, phenyl, oxazolidinyl, pyrrolidinyl, và benzoxazolyl này tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, CF₃ và oxo;

R⁵ và R⁶ độc lập là H hoặc metyl; và

R³ và R⁴ như được nêu trong các phương án từ thứ nhất đến thứ năm.

Theo phương án thứ tám của sáng chế, hợp chất của sáng chế có công thức:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó;

R được chọn từ (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, phenyl, indanyl, piperidinyl, pyridinyl, furanyl, oxazolyl, benzoxazinyl, xyclopentalpyrolyl, thienopyrolyl, thiazolyl, imidazolyl, azetidiny, pyrolyl, pyrazinyl, quinolinyl và benzothiazolyl trong đó mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl, phenyl, O-phenyl, imidazolyl, pyrazinyl, furanyl, oxazolidinyl, pyrrolidinyl, và benzoxazolyl, trong đó alkyl, phenyl, oxazolidinyl, pyrrolidinyl, và benzoxazolyl này tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, CF₃ và oxo;

R³ và R⁴ độc lập là H, F hoặc methyl; và

R⁵ và R⁶ độc lập là H hoặc methyl.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ các hợp chất làm ví dụ sau:

4-((1*S*,3*S*)-3-(3-(5-*fl*o-2-metylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimetylxcyclopropyl)-benzensulfonamit;

4-((1*S*,3*S*)-3-(5-(2-xyclopropyletyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,2-dimetylxcyclopropyl)benzen-sulfonamit;

4-((1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-(5-(2,3,6-triflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xyclopropyl) benzensulfonamit;

4-((1*R*,2*R*)-2-(3-(3-*fl*o-phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl)benzensulfonamit;

4-((1*R*,3*R*)-3-[5-(2,4-diflophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,2-dimetylxcyclopropyl} benzensulfonamit;

4-((1*S*,3*S*)-3-[5-(2,4-diflophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,2-dimetylxcyclopropyl} benzensulfonamit;

4-((1*S*,3*S*)-2,2-diflo-3-[3-(propan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-phenyl-1,3-oxazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-phenyl-1,3-oxazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-(2-phenyl-1,3-oxazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-(3-phenylisoxazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-(1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[1-(3-flophenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2,2-dimetyl xyclopropyl} benzen sulfonamid;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[4-(3-flophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]xyclopropyl} benzensulfonamid;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-metyl-4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-metyl-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-(5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;
- 4-{*trans*-2-[3-(propan-2-yl)-1,2,4-thiadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzensulfonamid;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(5-clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzen sulfonamid;
- 4-((1*R*,3*R*)-3-(3-xyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimetyl xyclopropyl) benzen sulfonamid;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]xyclopropyl} benzensulfonamid;
- 4-(2-metyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl)benzensulfonamid;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[1-(3-flobenzyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]xyclopropyl} benzensulfonamid;
- 4-[*trans*-2-(2-phenyl-1,3-oxazol-4-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;

- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[1-(3-flophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-xyclohexyl-1,3-oxazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[5-(piperidin-1-yl)-1,2,4-thiadiazol-3-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;
- 4-[*trans*-2,2-dimetyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]phenyl sulfamat;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(4,5-dixyclopropyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-dimetyl xyclopropyl]benzen sulfonamit;
- 4-[*trans*-2,2-dimetyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]-2-flobenzensulfonamit;
- 5-{*trans*-2,2-dimetyl-3-[4-(metylsulfonyl)phenyl]xyclopropyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol;
- 4-[*trans*-3-(5-xyclopentylisoxazol-3-yl)-2,2-dimetyl xyclopropyl]benzensulfonamit;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[2-(3-flophenyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl]-2,2-dimetyl xyclopropyl}benzensulfonamit;
- 4-{*trans*-2,2-diclo-3-[3-(3-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[5-(piperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit
- 4-[*trans*-2,2-dimetyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]-3-metylbenzensulfonamit
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(5-clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimetyl xyclopropyl} benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-{3-[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-2,2-dimethylxyclopropyl]benzenesulfonamide;

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-dimethyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]benzenesulfonamide;

4-[(1*R*,3*R*)-3-{3-[5-chloro-2-(propan-2-yloxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-2,2-dimethylxyclopropyl]benzenesulfonamide;

4-[(1*S*,2*S*)-2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]benzenesulfonamide;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(5-fluoro-2-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzenesulfonamide;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(2,4-difluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzenesulfonamide;

4-{(1*S*,2*S*)-2-[3-(2,4-difluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzenesulfonamide;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-difluoro-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]benzenesulfonamide;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(3-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzenesulfonamide;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(2,6-difluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzenesulfonamide;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(2-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzenesulfonamide;

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-dimethyl-3-{3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}xyclopropyl] benzenesulfonamide;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(3-bromophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzenesulfonamide;

4-{(1*S*,2*S*)-2-[3-(5-clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-2,2-dimethyl-3-[3-(propan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(5-flopyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl}benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(3-xyclobutyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*S*,2*S*)-2-(3-xyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-{(1*S*,2*S*)-2-[3-(5-flopyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;

4-{(1*S*,2*S*)-2-[3-(2-methylpyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-dimethyl-3-{3-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(3,3-difloxylobutyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(3-xyclopentyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzen sulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(xyclopropylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-2,2-dimethyl-3-[3-(tetrahydrofuran-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-2,2-dimethyl-3-[3-(tetrahydrofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

- 4-{(1*R*,3*R*)-2,2-dimethyl-3-[3-(1-phenylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(5-*flu*-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethyl xyclopropyl} benzensulfonamit;
- 4-{(1*R*,3*R*)-2,2-dimethyl-3-[3-(spiro[3,3]hept-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(1-axetylpiiperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamit;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-*tert*-butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-difloxyxyclopropyl]benzensulfonamit;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{3-[1-(triflometyl)xyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}xyclopropyl]benzensulfonamit;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-xyclopentyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-difloxyxyclopropyl]benzensulfonamit;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[3-(5-*clo*-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamit;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{3-[4-*flu*-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-2,2-dimethyl xyclopropyl]benzensulfonamit;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{3-[5-*clo*-2-(propan-2-yloxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-2,2-dimethyl xyclopropyl]benzensulfonamit;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}xyclopropyl] benzensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}xyclopropyl] benzensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[5-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}xyclopropyl] benzensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,6-diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(3-bromophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-flo-6-metylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[3-(2,4-diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimetylxyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,4-diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(4-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,3-diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,5-diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-metylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(3-metylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(4-metylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-diflo-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;
- 4-{(1*R*,3*R*)-2,2-diflo-3-[3-(propan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-{3-[4-(triflometyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}xyclopropyl]benzensulfonamit;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-xyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimetyl xyclopropyl]benzensulfonamit;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-[3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-[3-(propan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[3-(5-flopyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimetyl xyclopropyl}benzensulfonamit;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-xyclobutyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimetyl xyclopropyl]benzensulfonamit;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(3-xyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimetyl xyclopropyl]benzen sulfonamit;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-*tert*-butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimetyl xyclopropyl]benzensulfonamit;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(propan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(5-flopyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[3-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]cyclopropyl}
benzenesulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[3-(2-methylpyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-
yl]cyclopropyl} benzenesulfonamid;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-methylpyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-
yl]cyclopropyl} benzenesulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{3-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}
cyclopropyl]benzenesulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[3-(3,3-difluorocyclobutyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-
dimethylcyclopropyl} benzenesulfonamid;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(3,3-difluorocyclobutyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]cyclopropyl}
benzenesulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-cyclopentyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimethylcyclopropyl]benzenesulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(3-cyclopentyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)cyclopropyl]benzenesulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}cyclopropyl]
benzenesulfonamid;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(1-phenylcyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-5-
yl]cyclopropyl} benzenesulfonamid;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-cyclopropylpyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]cyclopropyl}
benzenesulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}cyclopropyl]
benzenesulfonamid;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,4-difluorobenzyl)-1,2,4-oxadiazol-5-
yl]cyclopropyl} benzenesulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[3-(xyclopropylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimetylxcyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(xyclopropylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xcyclopropyl} benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-{3-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl} xyclopropyl] benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-{3-[2-(triflometyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl} xyclopropyl] benzensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(4-metyl-1,3-oxazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xcyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[3-(2-hydroxyxyclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimetylxcyclopropyl} benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-{3-[1-(triflometyl)xcyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}xcyclopropyl] benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-[3-(1-metylxcyclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xcyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-2,2-diflo-3-[3-(2-flopropan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xcyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{*trans*-2-[3-(5-clo-2-metoxiphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xcyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{*trans*-3-[3-(5-clo-2-metoxiphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-difloxcyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{2-[3-(2,4-diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-metylxcyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{2-[3-(2,4-diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1-metylxcyclopropyl} benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-[5-(2,6-diflophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*R*,3*R*)-3-{5-[5-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*R*,3*R*)-3-{5-[2-flo-6-(triflometyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-dimethyl-3-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-dimethyl-3-(5-phenyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[5-(2-xyclopropylpyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-xyclohexyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzen sulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{5-[3-(triflometyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}xyclopropyl] benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{5-[2-(triflometyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}xyclopropyl] benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2,6-diflophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[5-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2,4-diflophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[5-(propan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]xyclopropyl} benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-xyclopentyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzen sulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(xyclopropylmetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-xyclopropylpyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-xyclohexyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-xyclopentyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzen sulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-xyclopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzen sulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-xyclopentyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[2-flo-6-(triflometyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-2,2-dimethyl xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-clo-4-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[5-(2,4,6-triflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl} benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[4-flo-3-(triflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2,2-dimethyl xyclopropyl]bensensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(3-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-flo-6-metylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[2-flo-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2,2-dimethylxyclopropyl]bensensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2,6-diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(3-xyclopropylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[5-(2,3,5-triflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(4-etylnylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(4-xyanophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl}bensensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{5-[4-(triflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}xyclopropyl] benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{5-[3-(1,1,2,2-tetrafloetoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}xyclopropyl]bensensulfonamid;;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[5-(3-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl}bensensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2,4-diflobenzyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[1-(3-clophenoxy)etyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2,2-dimethylxyclopropyl] benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(5-flo-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethyl xyclopropyl} benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[1-(2,5-diflophenyl)xyclobutyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2,2-dimethyl xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[(5-clo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-yl)metyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[5-(1,3-thiazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[5-(4-metyl-1,3-oxazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-xyclopropyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethyl xyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[5-(1-metyl-1*H*-pyrol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl} benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[1-(1*H*-Imidazol-1-yl)etyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2,2-dimethylxyclopropyl] benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{5-[1-(pyrazin-2-yl)xyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}xyclopropyl] benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{5-[4-(triflometyl)quinolin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[6-(2-fluoroethoxy)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2,2-dimethylxyclopropyl]benzenesulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[5-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl} benzenesulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(1,1-difluoethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzenesulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[4-(4-fluorophenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2,2-dimethyl xyclopropyl]benzenesulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-(5-{2-[(2,2,2-trifluoethyl)sulfanyl]-1,3-oxazol-5-yl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xyclopropyl]benzenesulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{5-[3-(trifluomethyl)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl} xyclopropyl]benzenesulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{5-[4-(trifluomethyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl} xyclopropyl]benzenesulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{5-[2-(trifluomethyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl} xyclopropyl]benzenesulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[5-(4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl] xyclopropyl} benzenesulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[1-(xyclopropylcarbonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2,2-dimethyl xyclopropyl]benzenesulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-xyclopentyl-1-oxooctahydroxyclopenta[*c*]pyrrol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzenesulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl] benzenesulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-xyclopentyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzenesulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[5-(spiro[2,5]oct-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl}
benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(4-hydroxycyclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(3-Hydroxycyclobutyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[5-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-8-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl] xyclopropyl}benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-hydroxy-1,3-benzothiazol-6-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethyl xyclopropyl}benzensulfonamid;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[5-(2-xyclopropylethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl}
benzensulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-xyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-{5-[1-(trifluoromethyl)xyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[5-(5-flopyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[4-(2-flophenyl)-1,3-oxazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl}
benzensulfonamid;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[4-(2,4-diflophenyl)-1,3-oxazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl}
benzensulfonamid;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[4-(2,5-diflophenyl)-1,3-oxazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl}
benzensulfonamid;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(4-*tert*-butyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(4-xyclopropyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*S*,2*S*)-2-(4-phenyl-1,3-oxazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-{(1*S*,2*S*)-2-[4-(3-flophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]xyclopropyl} benzensulfonamid;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(4-xyclopentyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-xyclopentyl-1,3-thiazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamid;

4-{(1*S*,2*S*)-2-[5-(3-flophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]xyclopropyl} benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-xyclopentyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-difloxypropyl]benzensulfonamid;4-{(1*S*,3*S*)-3-[4-(2-flophenyl)-1,3-oxazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[4-(2,5-diflophenyl)-1,3-oxazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[4-(2,4-diflophenyl)-1,3-oxazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-*tert*-butyl-1,3-oxazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-xyclopropyl-1,3-oxazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-etyl-1,3-oxazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(4-*tert*-butyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(4-etyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[4-(3-flophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[4-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-phenyl-1*H*-imidazol-2-yl)xyclopropyl] benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-xyclopentyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-difloxyxyclopropyl] benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-xyclopentyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl] benzensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-xyclopentyl-1,3-thiazol-2-yl)xyclopropyl] benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-xyclopentyl-1,3-thiazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl] benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(4-xyclopentyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl] benzensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[5-(3-flophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-xyclopentyl-1,3-oxazol-2-yl)xyclopropyl] benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*S*)-3-(4-xyclohexyl-1,3-thiazol-2-yl)-2,2-difloxyxyclopropyl] benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-(2-phenyl-1,3-oxazol-5-yl)xyclopropyl] benzensulfonamit;

4-[(1*S*,2*S*)-2-(2-phenyl-1,3-oxazol-5-yl)xyclopropyl] benzensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-phenyl-1,3-oxazol-5-yl)xyclopropyl] benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-(3-phenylisoxazol-5-yl)xyclopropyl] benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[1-(3-flophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[1-(3-flophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-(1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl]bensensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(1-xyclopentyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]bensensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-etoxy-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]bensensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[5-(3-flophenyl)-1,2,4-thiadiazol-3-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-xyclohexyl-1,2,4-thiadiazol-3-yl)xyclopropyl]bensensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-diflo-3-[5-(piperidin-1-yl)-1,2,4-thiadiazol-3-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-diflo-3-(5-phenyl-1,2,4-thiadiazol-3-yl)xyclopropyl]bensensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-xyclopentyl-1,3-thiazol-4-yl)xyclopropyl]bensensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(2-xyclopentyl-1,3-thiazol-4-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]bensensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-xyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]bensensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-dimethyl-3-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xyclopropyl]bensensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[5-(3-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-dimethyl-3-{5-[1-(triflometyl)xyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}xyclopropyl]bensensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-[5-(piperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-xyclopentyl-1,3-oxazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*S*,2*S*)-2-(2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[*trans*-2,2-diflo-3-(5-phenyl-1,3-oxazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[2-metyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[*trans*-2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)spiro[2,4]hept-1-yl]benzensulfonamit;

4-{*trans*-2-[3-(3-flophenyl)-1,2,4-thiadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;

4-[*trans*-2,2-diclo-3-(3-xyclopentyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-{*trans*-3-[5-(3-flophenyl)isoxazol-3-yl]-2,2-dimetyl-xyclopropyl}benzensulfonamit;

4-[*trans*-2,2-dimetyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]-3-flobenzensulfonamit;

4-[*trans*-2,2-dimetyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]-2-metylbenzensulfonamit; và

4-[*trans*-2,2-diclo-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit.

Các phương án khác của sáng chế bao gồm như sau:

- (a) Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I và chất mang được dụng.
- (b) Dược phẩm theo mục (a), còn bao gồm chất điều trị thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế axetylcholinsteraza như donepezil, rivastigmin, và galantamin; chất đối kháng thụ thể NMDA như memantin; chất ức chế beta-secretaza như verubecestat, và AZD3293; chất chủ vận M4 mAChR hoặc PAM; chất đối kháng mGluR2 hoặc NAM hoặc PAM; chất đối kháng 5-HT6 như idalopirdin, RVT-101, AVN-101, AVN322, SUVN-502, và SYN-120; chất đối

kháng thụ thể histamin H3 như S38093; chất ức chế PDE4 như HT0712; chất ức chế PDE9 như BI40936; chất ức chế HDAC6; chất chống loạn thần kinh; chất ức chế LRRK2; chất ức chế MAO-B; và levodopa.

(c) Dược phẩm theo mục (b), trong đó chất điều trị thứ hai là chất chống loạn tâm thần được chọn từ nhóm bao gồm clozapin, olanzapin, risperidon, aripiprazol, quetiapin, haloperidol, loxapin, thioridazin, molindon, thiothixen, fluphenazin, mesoridazin, trifluoperazin, chlorpromazin, và perphenazin.

(d) Tổ hợp dược phẩm là (i) hợp chất có công thức I và (ii) chất điều trị thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế axetylcholinesteraza như donepezil, rivastigmin, và galantamin; chất đối kháng thụ thể NMDA như memantin; chất ức chế beta-secretaza như verubecestat, và AZD3293; chất chủ vận M4 mAChR hoặc PAM; chất đối kháng mGluR2 hoặc NAM hoặc PAM; chất đối kháng 5-HT₆ như idalopirdin, RVT-101, AVN-101, AVN322, SUVN-502, và SYN-120; chất đối kháng thụ thể histamin H3 như S38093; chất ức chế PDE4 như HT0712; chất ức chế PDE9 như BI40936; chất ức chế HDAC6; chất chống loạn thần kinh; chất ức chế LRRK2; chất ức chế MAO-B; và levodopa trong đó hợp chất có công thức I và chất điều trị thứ hai mỗi chất được dùng ở lượng tạo ra hiệu quả kết hợp để điều trị sự suy giảm nhận thức kết hợp với bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và bệnh tâm thần phân liệt.

(e) Tổ hợp theo mục (d), trong đó chất điều trị thứ hai là chất chống loạn tâm thần được chọn từ nhóm bao gồm clozapin, olanzapin, risperidon, aripiprazol, quetiapin, haloperidol, loxapin, thioridazin, molindon, thiothixen, fluphenazin, mesoridazin, trifluoperazin, chlorpromazin, và perphenazin.

(f) Việc sử dụng hợp chất có công thức I trong việc bào chế thuốc để điều biến hoạt tính $\alpha 7$ nAChR ở đối tượng cần điều trị.

(g) Việc sử dụng hợp chất có công thức I trong việc bào chế thuốc để điều trị sự suy giảm nhận thức kết hợp với bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và bệnh tâm thần phân liệt ở đối tượng cần điều trị.

(h) Phương pháp điều trị sự suy giảm nhận thức kết hợp với bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và bệnh tâm thần phân liệt và/hoặc làm giảm khả năng xảy ra hoặc mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng suy giảm nhận thức kết hợp với bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và bệnh tâm thần phân liệt ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức I.

(i) Phương pháp theo mục (h), trong đó hợp chất có công thức I được dùng kết hợp với lượng có hiệu quả của ít nhất một chất điều trị thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế axetylcholinesteraza như donepezil, rivastigmin, và galantamin; chất đối kháng thụ thể NMDA như memantin; chất ức chế beta-secretaza như verubecestat, và AZD3293; chất chủ vận M4 mAChR hoặc PAM; chất đối kháng mGluR2 hoặc NAM hoặc PAM; chất đối kháng 5-HT₆ như idalopirdin, RVT-101, AVN-101, AVN322, SUVN-502, và SYN-120; chất đối kháng thụ thể histamin H₃ như S38093; chất ức chế PDE4 như HT0712; chất ức chế PDE9 như BI40936; chất ức chế HDAC6; chất chống loạn thần kinh; chất ức chế LRRK2; chất ức chế MAO-B; và levodopa.

(j) Phương pháp theo mục (i), trong đó chất điều trị thứ hai là chất chống loạn tâm thần được chọn từ nhóm bao gồm clozapin, olanzapin, risperidon, aripiprazol, quetiapin, haloperidol, loxapin, thioridazin, molindon, thiothixen, fluphenazin, mesoridazin, trifluoperazin, chlorpromazin, và perphenazin.

(k) Phương pháp điều biến hoạt tính $\alpha 7$ nAChR ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước cho đối tượng dùng được phẩm theo mục (a), (b), hoặc (c) hoặc tổ hợp theo mục (d) hoặc (e).

(l) Phương pháp điều trị sự suy giảm nhận thức kết hợp với bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và bệnh tâm thần phân liệt và/hoặc làm giảm khả năng xảy ra hoặc mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng suy giảm nhận thức kết hợp với bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và bệnh tâm thần phân liệt ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước cho đối tượng dùng được phẩm theo mục (a), (b), hoặc (c) hoặc tổ hợp theo mục (d) hoặc (e).

Trong các phương án về các hợp chất và muối nêu trên, được hiểu là mỗi phương án có thể được kết hợp với một hoặc nhiều các phương án khác, trong phạm vi tổ hợp này tạo ra hợp chất hoặc muối bền và phù hợp với phần mô tả của các phương án. Còn được hiểu là các phương án về dược phẩm và phương pháp như nêu ở các mục từ (a) đến (l) trên đây được hiểu là bao gồm tất cả các phương án về các hợp chất và/hoặc muối, bao gồm các phương án thu được từ sự kết hợp của nhiều phương án.

Các phương án bổ sung của sáng chế bao gồm các dược phẩm, tổ hợp, việc sử dụng và các phương pháp nêu trong các mục từ (a) đến (l) trên đây, trong đó hợp chất theo sáng chế dùng ở đây là hợp chất theo một trong số các phương án, khía cạnh, loại, phân loại, hoặc đặc điểm của các hợp chất mô tả ở trên. Trong tất cả các phương án này, hợp chất có thể tùy ý được sử dụng ở dạng muối dược dụng hoặc hydrat nếu thích hợp.

Sáng chế còn bao gồm hợp chất theo sáng chế để sử dụng (i) trong, (ii) ở dạng thuốc đề, hoặc (iii) trong việc bào chế thuốc đề: (a) ngăn ngừa hoặc điều trị sự suy giảm nhận thức kết hợp với bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh tâm thần phân liệt, và rối loạn vận động do L-DOPA gây ra, hoặc (b) điều trị sự suy giảm nhận thức kết hợp với bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh tâm thần phân liệt, và rối loạn vận động do L-DOPA gây ra và/hoặc làm giảm khả năng xảy ra hoặc mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng suy giảm nhận thức kết hợp với bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh tâm thần phân liệt, và rối loạn vận động do L-DOPA gây ra, hoặc (c) sử dụng trong y học. Trong các cách sử dụng này, các hợp chất theo sáng chế có thể tùy ý được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị thứ hai được chọn từ các chất ức chế axetylcholinesteraza như donepezil, rivastigmin, và galantamin; chất đối kháng thụ thể NMDA như memantin; chất ức chế beta-secretaza như verubecestat, và AZD3293; chất chủ vận M4 mAChR hoặc PAM; chất đối kháng mGluR2 hoặc NAM hoặc PAM; chất đối kháng 5-HT6 như idalopirdin, RVT-101, AVN-101, AVN322, SUVN-502, và SYN-120; chất đối kháng thụ thể histamin H3 như S38093; chất ức chế PDE4 như HT0712; chất ức chế PDE9 như BI40936; chất ức chế HDAC6; chất chống loạn thần kinh; chất ức chế LRRK2; chất ức chế MAO-B; và levodopa.

Tên hóa học, tên thông thường, và cấu trúc hóa học có thể được sử dụng thay nhau để mô tả cùng một cấu trúc. Nếu hợp chất hóa học được đề cập đến bằng cách sử dụng cả cấu trúc hóa học và tên hóa học và có sự mập mờ giữa cấu trúc và tên, thì cấu trúc được hiểu là chiếm ưu thế.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "việc dùng" và các biến thể của nó (ví dụ, "dùng" hợp chất) đối với hợp chất của sáng chế nghĩa là tạo ra hợp chất cho cá thể cần điều trị. Khi hợp chất của sáng chế được đề xuất kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất khác (ví dụ, các chất ức chế cholinesteraza như donepezil, rivastigmin, và galantamin), "việc dùng" và các biến thể của nó được hiểu là bao gồm việc cung cấp đồng thời và lần lượt hợp chất hoặc muối và các chất khác.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "vòng heteroaryl 5 cạnh" đề cập đến vòng 5 cạnh bên không no chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S. Vòng heteroaryl 5 cạnh trong phạm vi định nghĩa này bao gồm nhưng không bị giới hạn ở: furanyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, và triazolyl.

Thuật ngữ "alkoxy" là nói đến nhóm "alkyl-O-". Các nhóm alkoxy có thể được thể như được chỉ ra.

Thuật ngữ "alkyl" là nói đến nhóm hydrocacbon béo có một nguyên tử hydro được thể bằng liên kết. Nhóm alkyl có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và chứa từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Theo các phương án khác nhau, nhóm alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon [(C₁-C₆)alkyl] hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon [(C₁-C₄)alkyl] hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon [(C₁-C₃)alkyl]. Các ví dụ không giới hạn về các nhóm alkyl bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, neopentyl, isopentyl, n-hexyl, isohexyl và neohexyl. Theo một phương án, nhóm alkyl là mạch thẳng. Theo phương án khác, nhóm alkyl là mạch nhánh.

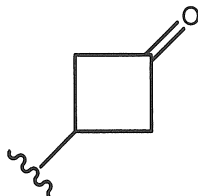
Thuật ngữ "aryl" (hoặc "hệ vòng aryl") là nói đến các hệ vòng một vòng và đa vòng cacbon bất kỳ trong đó các vòng cacbon đơn trong hệ đa vòng được ngưng

tụ hoặc được gắn với nhau qua liên kết đơn và trong đó ít nhất một vòng là thơm. Các nhóm aryl thích hợp bao gồm phenyl, indanyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, và biphenyl. Các hệ vòng aryl có thể bao gồm, khi cần, ký hiệu của tham biến tại đó nguyên tử vòng cụ thể được gắn vào. Trừ khi có quy định khác, các phần tử thế với hệ vòng aryl có thể được gắn với nguyên tử vòng bất kỳ, với điều kiện là sự gắn kết này dẫn đến hình thành hệ vòng bền.

Thuật ngữ "chế phẩm" bao gồm sản phẩm chứa các thành phần cụ thể, cũng như sản phẩm bất kỳ thu được từ việc kết hợp các thành phần cụ thể.

Thuật ngữ "hợp chất" bao gồm các chất hóa học được mô tả bằng công thức chung I ở tất cả các dạng. Các chất hóa học này có thể có mặt ở các dạng khác nhau như hydrat, solvat, và chất đa hình.

Thuật ngữ "xycloalkyl" khi được sử dụng ở đây, là nói đến hệ vòng một vòng hoặc nhiều vòng không thơm chứa từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon vòng. Theo một phương án, xycloalkyl chứa từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon vòng. Theo phương án khác, xycloalkyl chứa từ 3 đến 7 nguyên tử vòng. Theo phương án khác, xycloalkyl chứa từ 3 đến 6 nguyên tử vòng [(C₃-C₆)xycloalkyl]. Theo phương án khác, xycloalkyl chứa từ 5 đến 7 nguyên tử vòng. Theo phương án khác, xycloalkyl chứa từ 5 đến 6 nguyên tử vòng. Thuật ngữ "xycloalkyl" còn bao gồm nhóm xycloalkyl, như xác định ở trên, được ngưng tụ với vòng aryl (ví dụ, benzen) hoặc heteroaryl. Ví dụ không giới hạn về xycloalkyl một vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl. Ví dụ không giới hạn về xycloalkyl nhiều vòng bao gồm 1-decalinyl, norbornyl, bixyclo[3,1,0]hexyl và adamantyl. Thuật ngữ "xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh" là nói đến nhóm xycloalkyl có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon vòng. Nguyên tử cacbon vòng của nhóm xycloalkyl có thể được tạo chức ở dạng nhóm carbonyl. Ví dụ minh họa về nhóm xycloalkyl (dưới đây còn gọi là nhóm "xycloalkanoyl") bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, xyclobutanoyl:



Thuật ngữ "lượng hiệu quả" như được sử dụng ở đây có nghĩa là lượng hoạt chất hoặc hoạt chất được dẫn đến đáp ứng sinh học hoặc y học ở mô, cơ thể, động vật hoặc người được nhà nghiên cứu, bác sỹ thú y, bác sỹ y khoa hoặc bác sỹ lâm sàng khác tìm kiếm. Theo một phương án, lượng hiệu quả là "lượng có hiệu quả điều trị" để làm giảm bớt một hoặc nhiều triệu chứng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được điều trị. Theo phương án khác, lượng hiệu quả là "lượng có hiệu quả phòng bệnh" để giảm mức độ nghiêm trọng hoặc khả năng xảy ra một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý. Ở đây, thuật ngữ này còn bao gồm lượng hoạt chất đủ để điều biến hoạt tính $\alpha 7$ nAChR và từ đó dẫn đến đáp ứng đang được tìm kiếm (nghĩa là, "lượng có hiệu quả điều trị"). Khi hoạt chất (nghĩa là, thành phần hoạt tính) được dùng ở dạng muối, thì nhắc đến lượng thành phần hoạt tính là nhắc đến dạng axit tự do hoặc bazơ tự do của hợp chất.

Thuật ngữ "halogen" (hoặc "halo") là nói đến các nguyên tử flo, clo, brom và iot (theo cách khác còn gọi là floro, cloro, bromo, và iodo).

Thuật ngữ "heteroaryl" khi được sử dụng ở đây, là nói đến hệ vòng một vòng hoặc nhiều vòng bất kỳ chứa từ 5 đến 14 nguyên tử vòng, trong đó từ 1 đến 4 nguyên tử vòng độc lập là O, N, hoặc S và các nguyên tử vòng còn lại là nguyên tử cacbon, và trong đó ít nhất một vòng là thơm. Theo một phương án, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 nguyên tử vòng. Theo phương án khác, nhóm heteroaryl là một vòng và có 5 hoặc 6 nguyên tử vòng. Theo phương án khác, nhóm heteroaryl là hai vòng và có 9 hoặc 10 nguyên tử vòng. Nhóm heteroaryl thường được liên kết qua nguyên tử cacbon vòng nhưng có thể được liên kết qua nguyên tử không phải cacbon với điều kiện là tạo ra hợp chất bền, và nguyên tử nitơ bất kỳ của heteroaryl có thể được oxy hóa tùy ý thành N-oxit tương ứng. Thuật ngữ "heteroaryl" còn bao gồm nhóm heteroaryl, như xác định ở trên, được ngưng tụ với vòng benzen. Thuật ngữ "heteroaryl" còn bao gồm hệ vòng đa vòng ngưng tụ bất kỳ chứa ít nhất một

nguyên tử vòng khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó ít nhất một vòng trong hệ vòng đa vòng ngưng tụ là thơm. Ví dụ, thuật ngữ "heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh" bao gồm vòng dị vòng có 5 cạnh không thơm được ngưng tụ với vòng benzen hoặc pyridyl. Ví dụ không giới hạn về các heteroaryl bao gồm benzimidazolyl, benzimidazolonyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, carbazolyl, carbolinyl, cinnolinyl, furanyl, imidazolyl, indolinyl, indolyl, indolaziny, indazolyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, naphthpyridinyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridopyridinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrolyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl, tetrazolyl, tetrazolopyridyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl, dihydrobenzoimidazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, dihydrobenzoxazolyl, dihydroindolyl, dihydroquinolinyl, metylendioxybenzoyl và chất tương tự, và tất cả các dạng đồng phân của chúng. Thuật ngữ "heteroaryl" là nói đến các nhóm heteroaryl no một phần như, ví dụ, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl và nhóm tương tự, với điều kiện là chúng chứa ít nhất một vòng thơm. Theo một phương án, nhóm heteroaryl là heteroaryl có 5 cạnh. Theo phương án khác, nhóm heteroaryl là heteroaryl có 6 cạnh. Theo phương án khác, nhóm heteroaryl bao gồm nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh ngưng tụ với vòng benzen.

Thuật ngữ "dị vòng" hoặc "heteroxyclyl" được sử dụng ở đây có nghĩa là dị vòng không thơm có 3 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S, và bao gồm các nhóm một vòng hoặc hai vòng (ngưng tụ, liên kết cầu hoặc vòng spiro). Các ví dụ khác về "heteroxyclyl" bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở các hợp chất sau: oxazolin, isoxazolin, oxetanyl, tetrahydropyranlyl, azetidiny, 1,4-dioxany, hexahydroazepiny, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dihydrofuranyl, dihydroimidazolyl, dihydroisooxazolyl, dihydroisothiazolyl, dihydrooxadiazolyl, dihydrooxazolyl, dihydropyrazinyl, dihydropyrazolyl, dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, dihydropyrollyl, dihydrotetrazolyl, dihydrothiadiazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothienyl, dihydrotriazolyl, tetrahydrofuranyl, và

tetrahydrothienyl, và các N-oxit của chúng. Có thể xảy ra sự gắn kết của phần tử thể heterocyclyl qua nguyên tử cacbon hoặc qua nguyên tử khác loại.

Thuật ngữ "hydroxyalkyl" khi được sử dụng ở đây, là nói đến nhóm alkyl như xác định ở trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm -OH. Theo một phương án, nhóm hydroxyalkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ không giới hạn về các nhóm hydroxyalkyl bao gồm -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH và -CH₂CH(OH)CH₃. Thuật ngữ "C₁-C₆ hydroxyalkyl" là nói đến nhóm hydroxyalkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "C₁-C₄ hydroxyalkyl" là nói đến nhóm hydroxyalkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "C₁-C₃ hydroxyalkyl" là nói đến nhóm hydroxyalkyl có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "oxo" hoặc "=O" tạo ra nhóm carbonyl với nguyên tử cacbon mà nó gắn vào.

"Dược dụng" có nghĩa là các thành phần của dược phẩm phải phù hợp với nhau và không có hại đối với người nhận dược phẩm này.

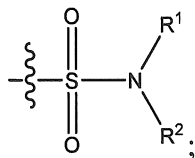
Thuật ngữ "ngăn ngừa" được sử dụng ở đây đối với bệnh Alzheimer hoặc bệnh thần kinh khác, là nói đến việc giảm khả năng xảy ra của tiến trình bệnh.

Thuật ngữ "đối tượng" (theo cách khác còn gọi là "bệnh nhân"), khi được sử dụng ở đây, là nói đến động vật, tốt hơn là động vật có vú, tốt nhất là người.

Thuật ngữ "được thế" nghĩa là một hoặc nhiều hydro trên nguyên tử chỉ định được thay bằng cách lựa chọn từ nhóm được chỉ định, với điều kiện là không vượt quá hóa trị thông thường của nguyên tử chỉ định trong các trường hợp hiện có, và sự thế này tạo ra hợp chất bền. Trừ khi có quy định khác, sự thay thế bằng phần tử thế được chỉ định được cho phép trên nguyên tử bất kỳ tạo ra sự thay thế này là được cho phép về mặt hóa học và dẫn đến hợp chất bền. Sự kết hợp các phần tử thế và/hoặc các tham biến chỉ được phép nếu sự kết hợp này tạo ra các hợp chất bền. Hợp chất "bền" là hợp chất có thể được tạo ra và được tách và có cấu trúc và tính chất giữ hoặc có thể giữ về cơ bản không đổi trong khoảng thời gian đủ để sử dụng

hợp chất nhằm mục đích như được mô tả ở đây (ví dụ, dùng để điều trị hoặc phòng bệnh cho đối tượng).

Theo phương án khác của công thức I, X là



trong đó R¹ và R² là H.

Theo phương án khác của công thức I, Y được chọn từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ H, (C₁-C₄)alkyl, halogen, và OH, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen hoặc OH.

Theo phương án khác của công thức I, Y được chọn từ 1 đến 4 phần tử thế, trong đó 2 phần tử thế là H và các phần tử thế còn lại độc lập được chọn từ (C₁-C₄)alkyl, halogen, và OH, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen hoặc OH.

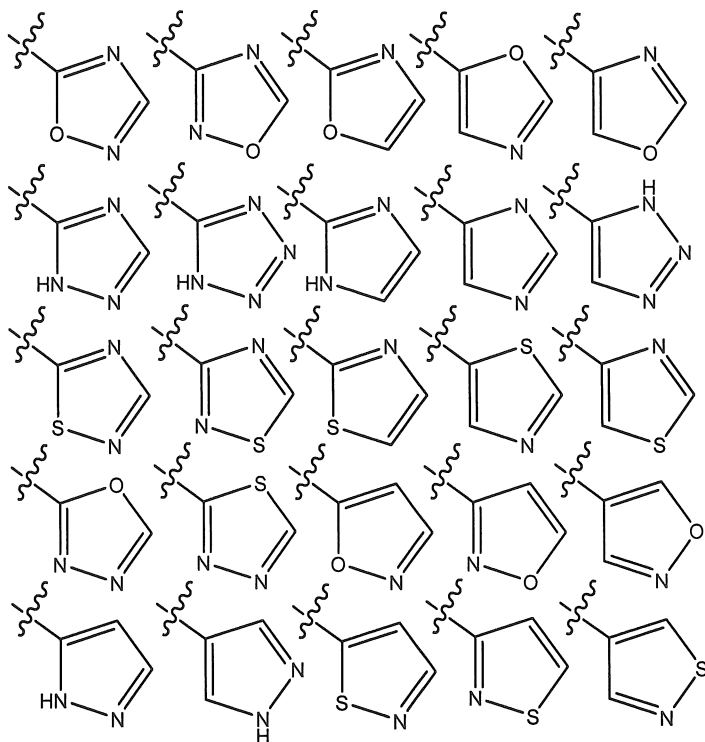
Theo phương án khác của công thức I, Y được chọn từ 1 đến 4 phần tử thế, trong đó 3 phần tử thế là H và phần tử thế còn lại là (C₁-C₄)alkyl hoặc halogen.

Theo phương án khác của công thức I, Y được chọn từ 1 đến 4 phần tử thế, trong đó 3 phần tử thế là H và phần tử thế còn lại được chọn từ metyl hoặc flo.

Theo phương án khác của công thức I, Y là H.

Theo phương án khác của công thức I, A là vòng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế bằng 1 đến 3 nhóm R mỗi nhóm độc lập được chọn từ alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₆)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl, và phenyl, trong đó alkyl và phenyl tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều halogen, CF₃, OH và oxo.

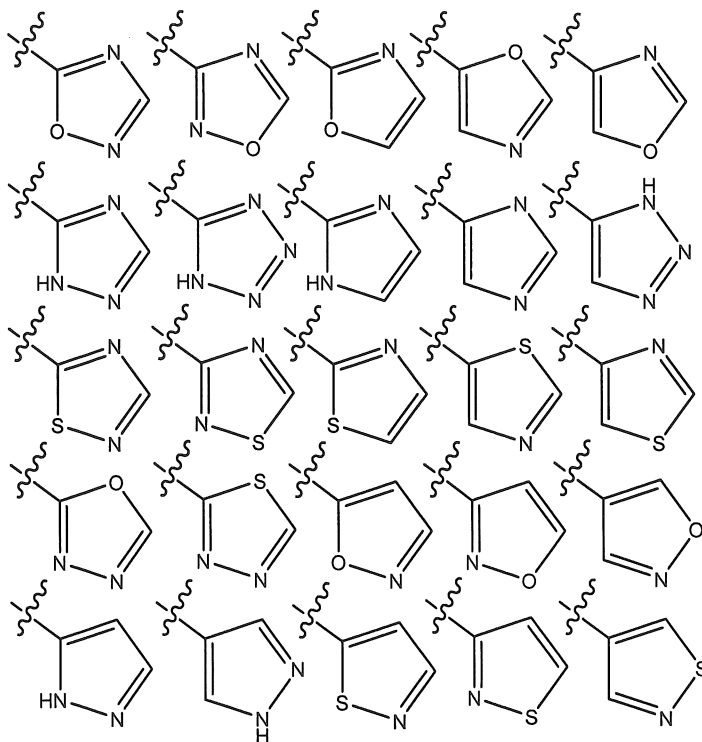
Theo phương án khác của công thức I, A là vòng heteroaryl có 5 cạnh được chọn từ



mỗi nhóm được thế bằng 1

đến 3 nhóm R độc lập được chọn từ CN, alkoxy, halogen, aminoalkyl, hydroxyalkyl, alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl này tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, CF₃ và oxo.

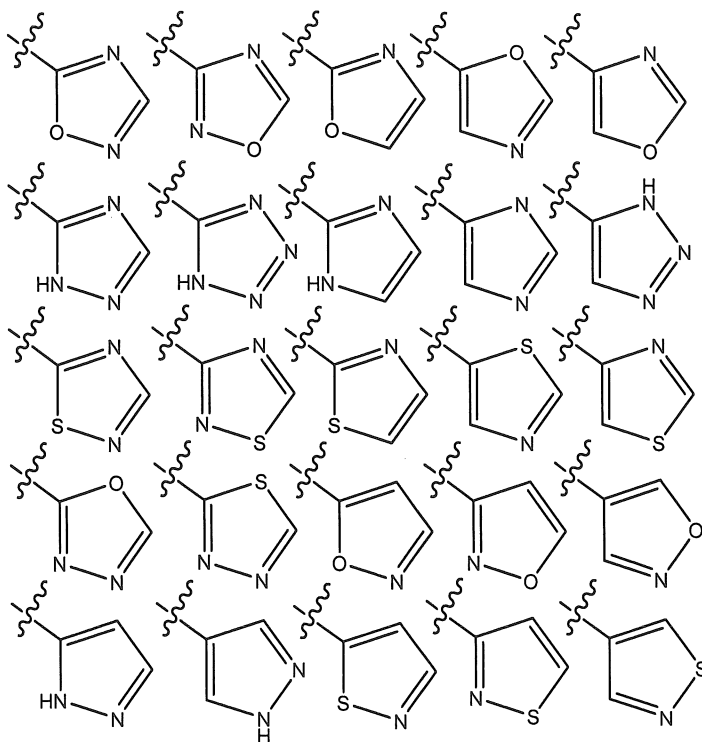
Theo phương án khác của công thức I hoặc Ia, A là vòng heteroaryl có 5 cạnh được chọn từ



mỗi nhóm được thế bằng 1

đến 2 nhóm R độc lập được chọn từ xyano, alkoxy, halogen, aminoalkyl, hydroxyalkyl, alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl này tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, CF₃ và oxo.

Theo phương án khác của công thức I hoặc Ia, A là vòng heteroaryl có 5 cạnh được chọn từ



mỗi nhóm được thế bằng 1

nhóm R được chọn từ CN, alkoxy, halogen, aminoalkyl, hydroxyalkyl, alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl này tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, CF₃ và oxo.

Theo phương án khác của công thức I hoặc Ia, A là vòng heteroaryl có 5 cạnh được chọn từ pyrazol, thiadiazol, triazol, isoxazol, oxazol, oxadiazol, và thiazol, mỗi nhóm được thế bằng 1 đến 3 nhóm R độc lập được chọn từ CN, alkoxy, halogen, aminoalkyl, hydroxyalkyl, alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl, trong đó alkoxy, alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl,

aryl, heteroaryl và heteroxyclyl, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl này tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, CF₃ và oxo.

Theo phương án khác của công thức I hoặc Ia, A là vòng heteroaryl có 5 cạnh được chọn từ pyrazol, thiadiazol, triazol, isoxazol, oxazol, oxadiazol, và thiazol, mỗi nhóm được thế bằng 1 đến 2 nhóm R độc lập được chọn từ (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, phenyl, indanyl, piperidinyl, pyridinyl, furanyl, oxazolyl, benzoxazinyl, xyclopentalpyrolyl, thienopyrolyl, thiazolyl, imidazolyl, azetidiny, pyrolyl, pyrazinyl, quinolinyl và benzothiazolyl, trong đó mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl, phenyl, O-phenyl, heteroaryl và heteroxyclyl, trong đó alkyl, phenyl, heteroaryl và heteroxyclyl này tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, CF₃ và oxo.

Theo phương án khác của công thức I hoặc Ia, A là vòng heteroaryl có 5 cạnh được chọn từ pyrazol, thiadiazol, triazol, isoxazol, oxazol, oxadiazol, và thiazol, mỗi nhóm được thế bằng 1 nhóm R được chọn từ (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, phenyl, indanyl, piperidinyl, pyridinyl, furanyl, oxazolyl, benzoxazinyl, xyclopentalpyrolyl, thienopyrolyl, thiazolyl, imidazolyl, azetidiny, pyrolyl, pyrazinyl, quinolinyl và benzothiazolyl, trong đó mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl, phenyl, O-phenyl, heteroaryl và heteroxyclyl, trong đó alkyl, phenyl, heteroaryl và heteroxyclyl này tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, CF₃ và oxo.

Theo phương án khác của công thức I hoặc Ia, A là vòng heteroaryl có 5 cạnh được chọn từ pyrazol, thiadiazol, triazol, isoxazol, oxazol, oxadiazol, và thiazol, mỗi nhóm được thế bằng 1 đến 2 nhóm R độc lập được chọn từ (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, phenyl, indanyl, piperidinyl, pyridinyl, furanyl, oxazolyl, benzoxazinyl, xyclopentalpyrolyl, thienopyrolyl, thiazolyl,

imidazolyl, azetidiny, pyrolyl, pyrazinyl, quinoliny và benzothiazolyl, trong đó mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl, phenyl, và O-phenyl.

Theo phương án khác của công thức I hoặc Ia, A là vòng heteroaryl có 5 cạnh được chọn từ pyrazol, thiadiazol, triazol, isoxazol, oxazol, oxadiazol, và thiazol, mỗi nhóm được thế bằng 1 nhóm R được chọn từ (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, phenyl, indanyl, piperidiny, pyridiny, furanyl, oxazolyl, benzoxazinyl, xyclopentalpyrolyl, thienopyrolyl, thiazolyl, imidazolyl, azetidiny, pyrolyl, pyrazinyl, quinoliny và benzothiazolyl, trong đó mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl, phenyl và O-phenyl.

Theo phương án khác của công thức I hoặc Ia, A là vòng heteroaryl có 5 cạnh được chọn từ furanyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, pyrolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, và triazolyl.

Theo phương án khác của công thức I, Ia, hoặc Ib, nếu các nhóm R là aryl, heteroaryl và heteroxyclyl, thì aryl, heteroaryl và heteroxyclyl này độc lập được chọn từ phenyl, indanyl, piperidiny, pyridiny, furanyl, oxazolyl, benzoxazinyl, xyclopentalpyrolyl, thienopyrolyl, thiazolyl, imidazolyl, azetidiny, pyrolyl, pyrazinyl, quinoliny và benzothiazolyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl này tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, CF₃ và oxo.

Theo phương án khác của công thức I, Ia, hoặc Ib, nếu các nhóm R là aryl, heteroaryl và heteroxyclyl, thì aryl, heteroaryl và heteroxyclyl này độc lập được

chọn từ phenyl, indanyl, piperidinyl, pyridinyl, furanyl, oxazolyl, benzoxazinyl, xyclopentalpyrolyl, thienopyrolyl, thiazolyl, imidazolyl, azetidiny, pyrolyl, pyrazinyl, quinoliny và benzothiazolyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, và C=O(C₃-C₆)xycloalkyl.

Theo phương án khác của công thức I, Ia, hoặc Ib, nếu các nhóm R là aryl, heteroaryl và heteroxyclyl, thì aryl, heteroaryl và heteroxyclyl này độc lập được chọn từ phenyl, indanyl, piperidinyl, pyridinyl, furanyl, oxazolyl, benzoxazinyl, xyclopentalpyrolyl, thienopyrolyl, thiazolyl, imidazolyl, azetidiny, pyrolyl, pyrazinyl, quinoliny và benzothiazolyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, và O(C₁-C₄)alkyl.

Theo phương án khác của công thức I, Ia, hoặc Ib, các nhóm R độc lập được chọn từ alkyl, xycloalkyl và phenyl, thì alkyl, xycloalkyl hoặc phenyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl này tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, CF₃ và oxo.

Theo phương án khác của công thức I, Ia, hoặc Ib, các nhóm R độc lập được chọn từ alkyl, xycloalkyl và phenyl, thì alkyl, xycloalkyl hoặc phenyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, và C=O(C₃-C₆)xycloalkyl.

Theo phương án khác của công thức I, Ia, hoặc Ib, các nhóm R độc lập được chọn từ alkyl, xycloalkyl và phenyl, thì alkyl, xycloalkyl hoặc phenyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, và O(C₁-C₄)alkyl.

Theo phương án khác của công thức I, Ia, hoặc Ib, các nhóm R tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, và C=O(C₃-C₆)xycloalkyl.

Theo phương án khác của công thức I, Ia, hoặc Ib, các nhóm R tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, và O(C₁-C₄)alkyl.

Theo phương án khác của công thức I, R¹ là H hoặc metyl.

Theo phương án khác của công thức I, R² là H hoặc metyl.

Theo phương án khác của công thức I, Ia, hoặc Ib, R³ là H, halogen hoặc (C₁-C₄)alkyl, R⁴ là H, halogen hoặc (C₁-C₄)alkyl, hoặc R³ và R⁴ tùy ý có thể cùng nhau tạo thành vòng xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

Theo phương án khác của công thức I, Ia, hoặc Ib, R³ là H, F hoặc metyl.

Theo phương án khác của công thức I, Ia, hoặc Ib, R⁴ là H, F hoặc metyl.

Theo phương án khác của công thức I, Ia, hoặc Ib, R³ và R⁴ tùy ý có thể cùng nhau tạo thành vòng xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl trong đó vòng này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ OH, halogen, hoặc (C₁-C₄)alkyl.

Theo phương án khác của công thức I, Ia, hoặc Ib, R³ và R⁴ tùy ý có thể cùng nhau tạo thành vòng xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

Theo phương án khác của công thức I, Ia, hoặc Ib, R⁵ là H hoặc metyl.

Theo phương án khác của công thức I, Ia, hoặc Ib, R⁵ là H.

Theo phương án khác của công thức I, Ia, hoặc Ib, R⁶ là H hoặc metyl.

Theo phương án khác của công thức I, Ia, hoặc Ib, R⁶ là H.

Theo phương án khác của công thức I, Ia, hoặc Ib, R⁷ là H hoặc metyl.

Theo phương án khác của công thức I, Ia, hoặc Ib, R⁸ là H hoặc metyl.

Theo phương án khác của công thức I, R^a là H hoặc metyl.

Theo phương án khác của công thức I, R^a là H.

Trong các hợp chất có công thức I, các nguyên tử có thể bộc lộ độ giàu đồng vị tự nhiên của chúng, hoặc một hoặc nhiều nguyên tử có thể được làm giàu nhân tạo trong đồng vị cụ thể có cùng số nguyên tử, nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối chủ yếu tìm thấy trong tự nhiên. Sáng chế bao gồm tất cả các biến đổi đồng vị thích hợp của các hợp chất có công thức I. Ví dụ, các dạng đồng vị khác nhau của hydro (H) bao gồm proti (¹H) và đoteri (²H hoặc D). Proti là đồng vị hydro nổi trội tìm thấy trong tự nhiên. Việc làm giàu đối với đoteri có thể tạo ra một số thuận lợi cho việc điều trị, như tăng thời gian bán hủy *in vivo* hoặc giảm yêu cầu về liều, hoặc có thể tạo ra hợp chất hữu dụng ở dạng chuẩn làm chuẩn đối với đặc trưng của các mẫu sinh học. Các hợp chất làm giàu đồng vị trong công thức I có thể được điều chế mà không có thử nghiệm vô lý bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng các quy trình tương tự như các quy trình đã mô tả trong các sơ đồ và các ví dụ dưới đây sử dụng các chất phản ứng giàu đồng vị và/hoặc chất trung gian thích hợp.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các khoảng nêu ở đây được bao gồm. Ví dụ, vòng heteroaryl được mô tả ở dạng chứa từ "1 đến 3 nguyên tử khác loại" nghĩa là vòng này có thể chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại. Cũng có thể hiểu rằng khoảng bất kỳ nêu ở đây bao gồm tất cả các khoảng phụ nằm trong khoảng này. Các dạng oxy hóa của các nguyên tử khác loại N và S cũng được bao gồm trong phạm vi sáng chế.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng nguyên tử cacbon trong các phân tử hữu cơ thường có thể được thay thế bằng các nguyên tử silic để tạo ra các hợp chất bền tương tự. Ví dụ, nguyên tử cacbon trong các nhóm alkoxy, alkyl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, và hydroxyalkyl thường có thể được thay

thể bằng các nguyên tử silic để tạo ra các hợp chất bền. Tất cả các hợp chất này đều nằm trong phạm vi sáng chế.

Khi biến số bất kỳ (ví dụ, R) xuất hiện nhiều hơn một lần trong thành phần bất kỳ hoặc trong công thức I hoặc trong công thức bất kỳ khác thể hiện và mô tả các hợp chất theo sáng chế, thì định nghĩa về nó vào mỗi lần xuất hiện độc lập với định nghĩa về nó ở mọi lần xuất hiện khác. Ngoài ra, tổ hợp của các phân tử thể và/hoặc biến số là chấp nhận được chỉ khi các tổ hợp này tạo ra các hợp chất bền.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể có tâm không đối xứng và có thể xuất hiện dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, hoặc dưới dạng các chất đồng phân không đối quang, hoặc chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ. Tất cả các dạng đồng phân của các hợp chất này, dù được tách riêng hoặc trong hỗn hợp, đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng chất hỗn biến. Đối với mục đích của sáng chế, việc đề cập đến hợp chất có công thức I là đề cập đến bản thân hợp chất đó, hoặc chất hỗn biến bất kỳ trong số bản thân các chất hỗn biến của nó, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất hỗn biến.

Các hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc ngăn ngừa, điều trị, hoặc cải thiện bệnh Alzheimer. Các hợp chất này cũng có thể hữu dụng trong việc ngăn ngừa, điều trị, hoặc cải thiện các bệnh khác được điều tiết bởi $\alpha 7$ nAChR, như bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn giấc ngủ, bệnh Parkinson, chứng tự kỷ, hội chứng vi mất đoạn, bệnh viêm, rối loạn đau (bao gồm đau cấp tính, đau do viêm và đau thần kinh) và rối loạn nhận thức (bao gồm suy giảm nhận thức thể nhẹ). Các tình trạng bệnh lý khác mà có thể được ngăn ngừa, điều trị, hoặc cải thiện nhờ các hợp chất theo sáng chế bao gồm chứng tăng huyết áp phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD), bệnh hen, bệnh sỏi tiểu, bệnh tăng nhãn áp, Trisomy 21 (hội chứng Down), bệnh mạch máu não dạng bột, chứng mất trí do thoái hóa, bệnh xuất huyết não di truyền có sự thoái hóa tinh bột dạng Dutch (Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type-HCHWA-D), bệnh Creutzfeld-Jakob, rối loạn do prion, xơ cứng teo cơ một bên, liệt trên nhân tiền triền, chấn thương đầu, đột quỵ, viêm tụy, viêm cơ thể vùi, chứng

thoái hóa dạng tinh bột khác, bệnh tiểu đường, bệnh thận, bệnh ung thư, và chứng xơ vữa động mạch.

Theo các phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế có thể là hữu dụng trong việc ngăn ngừa, điều trị, hoặc cải thiện bệnh Alzheimer, rối loạn nhận thức, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn đau và rối loạn giấc ngủ. Ví dụ, các hợp chất này có thể hữu dụng để ngăn ngừa chứng mất trí của loại bệnh Alzheimer, cũng như để điều trị chứng mất trí giai đoạn sớm, giai đoạn giữa hoặc giai đoạn muộn của loại bệnh Alzheimer.

Các tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn tâm thần phân liệt tiềm ẩn mà các hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng bao gồm một hoặc nhiều bệnh hoặc tình trạng bệnh lý sau: bệnh tâm thần phân liệt hoặc chứng rối loạn tâm thần bao gồm bệnh tâm thần phân liệt (bệnh hoang tưởng, mất tổ chức, giảm trương lực hoặc không được biệt hóa), rối loạn tâm thần hình thái, rối loạn phân liệt cảm xúc, rối loạn hoang tưởng, rối loạn tâm thần ngắn hạn, rối loạn tâm thần chia sẻ, rối loạn tâm thần do tình trạng sức khỏe tổng quát và rối loạn tâm thần bị kích thích bởi chất gây nghiện hoặc bị kích thích bởi thuốc (phenxycloidin, ketamin và các chất gây mất cảm giác phân ly khác, amphetamin và các chất kích thích thần kinh khác và cocain), chứng rối loạn tâm thần liên quan đến các rối loạn xúc động, loạn tâm thần phản ứng ngắn hạn, loạn tâm thần phân liệt cảm xúc, rối loạn "phổ tâm thần phân liệt" như rối loạn nhân cách phân liệt hoặc dạng giống phân liệt, hoặc chứng ốm yếu liên quan đến chứng rối loạn tâm thần (như chứng trầm cảm nghiêm trọng, rối loạn hưng trầm cảm (luỡng cực), bệnh Alzheimer và hội chứng căng thẳng sau chấn thương), bao gồm cả triệu chứng tích cực và tiêu cực của bệnh tâm thần phân liệt và các chứng loạn tâm thần khác; rối loạn nhận thức bao gồm chứng mất trí (liên quan đến bệnh Alzheimer, chứng thiếu máu cục bộ, chứng sa sút trí tuệ nhồi máu đa dạng, chấn thương, các vấn đề về mạch hoặc đột quỵ, bệnh HIV, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh Pick, bệnh Creutzfeldt-Jacob, chứng giảm oxy huyết trong chu kỳ sinh, các tình trạng sức khỏe tổng quát khác hoặc chứng lạm dụng chất gây nghiện); tình trạng mê sảng, rối loạn quên hoặc suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác.

Do đó, theo phương án cụ thể khác, sáng chế mô tả phương pháp để ngăn ngừa, điều trị, hoặc cải thiện bệnh tâm thần phân liệt hoặc chứng rối loạn tâm thần bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế. Hiện nay, bản hiệu chỉnh của tài liệu Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) tái bản lần thứ tư (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) đề cập đến công cụ chẩn đoán bao gồm bệnh hoang tưởng, bệnh tâm thần phân liệt mất tổ chức, giảm trương lực hoặc không được biệt hóa và rối loạn tâm thần bị kích thích bởi chất gây nghiện. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "bệnh tâm thần phân liệt hoặc chứng rối loạn tâm thần" bao gồm việc điều trị các rối loạn tâm thần như được mô tả trong DSM-IV-TR. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng có các danh pháp khác, các đặc tính bệnh học và hệ thống phân loại cho các rối loạn tâm thần, và các hệ thống này liên quan đến sự tiến bộ của y tế và khoa học. Vì vậy, thuật ngữ "bệnh tâm thần phân liệt hoặc chứng rối loạn tâm thần" được dự định là bao gồm giống như các rối loạn được mô tả trong các nguồn chẩn đoán khác.

Các tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn giấc ngủ tiềm ẩn mà các hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng bao gồm tăng cường chất lượng giấc ngủ; cải thiện chất lượng giấc ngủ; gia tăng sự duy trì giấc ngủ; làm tăng giá trị được tính từ thời gian mà đối tượng ngủ chia cho thời gian mà đối tượng đó cố gắng ngủ; giảm ngủ muộn hoặc bắt đầu đi vào giấc ngủ (thời gian cần để ngủ); làm giảm sự khó ngủ; gia tăng chế độ ngủ liên mạch; làm giảm số lần thức giấc trong khi ngủ; làm giảm sự tỉnh giấc ban đêm; làm giảm thời gian cần để tỉnh giấc sau khi bắt đầu ngủ; làm tăng tổng lượng giấc ngủ; làm giảm sự ngắt quãng giấc ngủ; làm thay đổi thời điểm, tần suất hoặc khoảng thời gian của các lần ngủ REM; làm thay đổi thời điểm, tần suất hoặc khoảng thời gian của các lần ngủ sóng chậm (nghĩa là, giai đoạn 3 hoặc 4); làm tăng lượng và phần trăm của giấc ngủ giai đoạn 2; thúc đẩy giấc ngủ sóng chậm; tăng cường hoạt tính EEG-delta trong khi ngủ; làm tăng độ tỉnh táo vào ban ngày; làm giảm tình trạng ngủ lơ mơ vào ban ngày; điều trị hoặc làm giảm sự buồn ngủ quá nhiều vào ban ngày; chứng mất ngủ; chứng ngủ lịm; chứng ngủ rũ; chứng ngủ ngắt quãng; chứng ngưng thở lúc ngủ; chứng thao thức; chứng giật rung cơ về đêm; chứng ngắt quãng giấc ngủ REM; chứng mệt mỏi sau chuyến bay dài; chứng

xáo trộn giấc ngủ của công nhân làm theo ca; chứng loạn giấc ngủ; chứng hoảng hốt về đêm; chứng mất ngủ liên quan đến trầm cảm; rối loạn cảm xúc/tâm trạng; cũng như chứng mộng du và chứng đái dầm; và rối loạn giấc ngủ đi kèm với tuổi tác lớn dần; chứng buồn bã khi mặt trời lặn ở đối tượng mắc Alzheimer; các tình trạng bệnh lý liên quan đến nhịp sinh học hằng ngày cũng như rối loạn tâm thần và sinh lý liên quan đến quá trình di chuyển qua các múi giờ và luân phiên chế độ làm việc theo ca; các tình trạng bệnh lý do thuốc mà gây giảm giấc ngủ REM dưới dạng tác dụng phụ; các hội chứng được biểu hiện ở giấc ngủ không hồi tỉnh và đau cơ hoặc chứng ngưng thở lúc ngủ liên quan đến sự xáo trộn hô hấp trong khi ngủ; và các tình trạng bệnh lý do giảm chất lượng giấc ngủ.

Rối loạn đau mà các hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng bao gồm đau thần kinh (như đau dây thần kinh sau zona, tổn thương thần kinh, "đau mạn tính một vùng", ví dụ, đau âm hộ mạn tính, đau chi ảo, bại chân răng, đau dây thần kinh do tiểu đường, đau một dây thần kinh do chấn thương, đau nhiều dây thần kinh); hội chứng đau thần kinh trung ương (có thể hầu như do thương tổn bất kỳ gây ra ở mức độ bất kỳ của hệ thần kinh); hội chứng đau sau phẫu thuật (ví dụ, hội chứng sau phẫu thuật cắt bỏ vú, hội chứng sau phẫu thuật mở ngực, đau chân răng); đau xương và khớp (bệnh viêm khớp mạn tính); đau do chuyển động lặp lại; đau răng; đau do ung thư; đau bao cơ (tổn thương cơ, đau nhức toàn thân); đau tiền phẫu thuật (phẫu thuật tổng quát, phụ khoa); đau mạn tính; chứng thống kinh, cũng như đau liên quan đến bệnh viêm họng, và đau do viêm có nguồn gốc khác nhau (ví dụ, bệnh viêm khớp mạn tính, viêm khớp dạng thấp, bệnh thấp khớp, viêm bao hoạt dịch gân và bệnh gút); đau đầu; đau nửa đầu và đau đầu chuỗi; chứng tăng cảm giác đau nguyên phát; chứng tăng cảm giác đau thứ phát; loạn cảm đau nguyên phát; loạn cảm đau thứ phát; hoặc cơn đau khác do sự nhạy cảm trung tâm gây ra.

Các tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn có thể có mà có thành phần viêm mạnh mà các hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng bao gồm một hoặc nhiều tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn sau: bệnh tiểu đường (viêm toàn thân ở bệnh tiểu đường biểu hiện bởi sự gia tăng xytokin trong máu, ví dụ, IL-6 và TNF α mà có thể dẫn đến kháng insulin); bệnh hen suyễn; chứng viêm khớp; chứng xơ nang; nhiễm trùng; viêm loét đại tràng; bệnh viêm ruột; chứng xơ vữa động mạch; viêm thần kinh liên

quan đến bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Creutzfeldt-Jacob, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh thoái hóa hạch nền-vỏ não, bệnh Pick, chứng liệt trên nhân tiền triền, tổn thương do não chấn thương, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng teo cơ một bên).

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa hoặc cải thiện rối loạn vận động và bảo vệ chống lại sự thoái hóa thần kinh trong dây thần kinh thể vân ở bệnh Parkinson. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để làm giảm sự dung nạp và/hoặc sự phụ thuộc vào việc điều trị cơn đau bằng opioit, và để điều trị hội chứng cai nghiện ví dụ, rượu, opioit, và cocain.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng muối dược dụng. Thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ muối có hiệu quả của hợp chất gốc và không phải là không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác (ví dụ, không độc cũng không gây hại cho đối tượng nhận của chúng). Các muối thích hợp bao gồm các muối cộng axit mà có thể, ví dụ, được tạo thành bằng cách trộn dung dịch hợp chất theo sáng chế với dung dịch axit dược dụng như axit clohydric, axit sulfuric, axit axetic, axit trifloaxetic, hoặc axit benzoic. Nhiều hợp chất theo sáng chế mang gốc axit, trong trường hợp đó các muối dược dụng thích hợp của chúng có thể bao gồm các muối kim loại kiềm (ví dụ, các muối natri hoặc kali), các muối kim loại kiềm thổ (ví dụ, các muối canxi hoặc magie), và các muối được tạo ra với các phối tử hữu cơ thích hợp như các muối amoni bậc bốn. Ngoài ra, trong trường hợp nhóm axit (-COOH) hoặc nhóm rượu có mặt, các este dược dụng có thể được dùng để biến đổi độ hòa tan hoặc các đặc tính thủy phân của hợp chất.

Các muối cộng axit lấy làm ví dụ bao gồm axetat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactat, maleat, metansulfonat ("mesylat"), naphthalensulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salicylat, succinat, sulfat, tartarat, thioxyanat, toluensulfonat (còn được biết đến là tosylat) và muối tương tự. Ngoài ra, các axit thường được coi là thích hợp đối với sự hình thành muối dược dụng từ các dược chất bazơ được đề cập đến, ví dụ, trong P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection*

and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1):1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) - 33:201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; và trong tài liệu *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. trên trang tin điện tử của họ).

Các muối bazơ lấy làm ví dụ bao gồm các muối amoni, các muối kim loại kiềm như các muối natri, lithi, và kali, các muối kim loại kiềm thổ như các muối canxi và magie, các muối với bazơ hữu cơ (ví dụ, các amin hữu cơ) như dicyclohexylamin, *tert*-butyl amin, cholin, và các muối với axit amin như arginin, lysin và axit tương tự. Các nhóm chứa nitơ bazơ có thể được tạo thành bazơ bậc bốn với các chất như alkyl halogenua bậc thấp (ví dụ, metyl, etyl, và butyl clorua, bromua và iodua), dialkyl sulfat (ví dụ, dimetyl, dietyl, và dibutyl sulfat), halogenua mạch dài (ví dụ, dexyl, lauryl, và stearyl clorua, bromua và iodua), aralkyl halogenua (ví dụ, benzyl và phenetyl bromua), và các chất khác.

Nhằm mục đích ngăn ngừa, điều trị, hoặc cải thiện sự suy giảm nhận thức ở bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn vận động do L-DOPA gây ra, và chứng viêm, các hợp chất theo sáng chế, tùy ý ở dạng muối, có thể được dùng bằng phương tiện bất kỳ mà tạo ra sự tiếp xúc giữa hoạt chất với vị trí tác động của chất. Chúng có thể được dùng bằng một hoặc nhiều phương tiện thông thường có sẵn để sử dụng cùng với dược phẩm, dưới dạng các chất điều trị riêng lẻ hoặc trong hỗn hợp của các chất điều trị. Chúng có thể được dùng một mình, nhưng thường được dùng với chất mang được chọn lọc dựa vào đường dùng được chọn và thực tiễn dược lý tiêu chuẩn. Các hợp chất theo sáng chế có thể, ví dụ, được dùng bằng một hoặc nhiều đường sau đây: qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (bao gồm tiêm dưới da, các kỹ thuật tiêm hoặc truyền trong tĩnh mạch, trong cơ, trong xương ức), bằng cách hít (như ở dạng xịt), hoặc qua đường trực tràng, ở dạng đơn vị liều lượng của dược phẩm chứa lượng có hiệu quả của hợp chất và chất mang được dùng không độc thông thường, chất bổ trợ và chất dẫn thuốc. Chế phẩm lỏng thích hợp để dùng qua đường miệng (ví dụ, hỗn dịch, siro, dịch chiết rượu và dạng tương tự) có thể được điều chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực và có thể sử dụng môi trường thông thường bất kỳ như nước, glycol,

dầu, rượu và dạng tương tự. Chế phẩm rắn thích hợp để dùng qua đường miệng (ví dụ, bột, viên tròn, viên nang và viên nén) có thể được điều chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực và có thể sử dụng tá dược rắn như tinh bột, đường, cao lanh, chất bôi trơn, chất liên kết, chất phân rã và chất tương tự. Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được điều chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực và thường sử dụng nước vô trùng làm chất mang và tùy ý các thành phần khác, như chất trợ tan. Dung dịch tiêm có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực trong đó chất mang bao gồm dung dịch nước muối, dung dịch glucoza hoặc dung dịch chứa hỗn hợp của nước muối và glucoza. Phần mô tả thêm về các phương pháp thích hợp để sử dụng trong bào chế các dược phẩm theo sáng chế và mô tả về các thành phần thích hợp để sử dụng trong các dược phẩm này được nêu trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition (ed. A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990).

Các hợp chất theo sáng chế này có thể được dùng qua đường miệng ở khoảng liều từ 0,001 đến 1000 mg/kg trọng lượng cơ thể của động vật có vú (ví dụ, người) mỗi ngày trong một liều duy nhất hoặc nhiều liều chia nhỏ. Khoảng liều này là từ 0,01 đến 500 mg/kg trọng lượng cơ thể mỗi ngày qua đường miệng trong một liều duy nhất hoặc nhiều liều chia nhỏ. Khoảng liều khác là từ 0,1 đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể mỗi ngày qua đường miệng trong một liều duy nhất hoặc các liều chia nhỏ. Để dùng qua đường miệng, dược phẩm có thể được cung cấp ở dạng viên nén hoặc viên nang chứa từ 1,0 đến 500mg thành phần hoạt tính, cụ thể là 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, và 500mg thành phần hoạt tính để điều chỉnh liều lượng theo triệu chứng cho bệnh nhân cần điều trị. Mức độ liều cụ thể và tần suất liều lượng cho bệnh nhân cụ thể bất kỳ có thể thay đổi và phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, độ ổn định chuyển hóa và độ bền tác động của hợp chất đó, độ tuổi, trọng lượng cơ thể, sức khỏe tổng quát, giới tính, chế độ ăn, cách thức và thời gian dùng, tốc độ bài tiết, tổ hợp thuốc, và độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý cụ thể.

Như đã lưu ý ở trên, sáng chế còn đề cập đến phương pháp ngăn ngừa, điều trị, hoặc cải thiện sự suy giảm nhận thức ở bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn vận động do L-DOPA gây ra, và bệnh viêm với hợp chất

theo sáng chế kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị và dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất điều trị được chọn từ nhóm bao gồm các chất điều trị chống bệnh Alzheimer, ví dụ chất ức chế beta-secretaza; chất chủ vận M1 mAChR hoặc PAM; chất chủ vận M4 mAChR hoặc PAM; chất đối kháng mGluR2 hoặc NAM hoặc PAM; phối tử hoặc chất hoạt hóa ADAM 10; chất ức chế gamma-secretaza, như LY450139 và TAK 070; chất điều biến gamma secretaza; chất ức chế phosphoryl hóa tau; chất ức chế vận chuyển glyxin; chất chủ vận LXR β ; chất điều biến cấu hình ApoE4; chất đối kháng NR2B; chất điều biến thụ thể androgen; chất ngăn chặn sự hình thành A β oligome; chất chủ vận 5-HT4, như PRX-03140; chất đối kháng 5-HT6, như GSK 742467, SGS-518, FK-962, SL-65.0155, SRA-333 và xaliproden; chất đối kháng 5-HT1a, như lecozotan; chất ức chế p25/CDK5; chất đối kháng thụ thể NK1/NK3; chất ức chế COX-2; chất ức chế LRRK2; chất ức chế HMG-CoA reductaza; NSAID bao gồm ibuprofen; vitamin E; kháng thể kháng tinh bột (bao gồm kháng thể đơn dòng được biến đổi giống như của người kháng tinh bột), như bapineuzumab, ACC001, CAD106, AZD3102, H12A11V1; hợp chất chống viêm như (R)-flurbiprofen, nitroflurbiprofen, ND-1251, VP-025, HT-0712 và EHT-202; chất chủ vận PPAR gama, như pioglitazon và rosiglitazon; chất đối kháng thụ thể CB-1 hoặc chất chủ vận ngược của thụ thể CB-1, như AVE1625; kháng sinh như doxyxyclin và rifampin; chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat (NMDA), như memantin, neramexan và EVT101; chất ức chế cholinesteraza như galantamin, rivastigmin, donepezil, tacrin, phenserin, ladostigil và ABT-089; chất kích thích bài tiết hormon sinh trưởng như ibutamoren, ibutamoren mesylat, và capromorelin; chất đối kháng thụ thể histamin H3 như ABT-834, ABT 829, GSK 189254 và CEP16795; chất chủ vận AMPA hoặc chất điều biến AMPA, như CX-717, LY 451395, LY404187 và S-18986; chất ức chế PDE IV, bao gồm MEM1414, HT0712 và AVE8112; chất chủ vận ngược GABA_A; chất ức chế GSK3 β , bao gồm AZD1080, SAR502250 và CEP16805; chất chủ vận nicotin thần kinh; chất chủ vận M1 chọn lọc; chất ức chế HDAC; và phối tử kinaza điều hòa ái lực của vi ống (MARK); hoặc các thuốc khác ảnh hưởng đến thụ thể hoặc enzym mà làm tăng hiệu quả, độ an toàn, sự thuận tiện, hoặc làm giảm các tác dụng phụ không mong muốn hoặc độc tính của các hợp chất theo sáng chế.

Các ví dụ về tổ hợp của các hợp chất theo sáng chế bao gồm hỗn hợp với các chất để điều trị bệnh tâm thần phân liệt, ví dụ kết hợp với chất giảm đau, thuốc ngủ, chất giảm lo âu, chất chống loạn thần kinh, chất an thần, xyclopyrrolon, imidazopyridin, pyrazolopyrimidin, chất an thần dạng nhẹ, chất chủ vận và chất đối kháng melatonin, chất chống trầm cảm, benzodiazepin, barbiturat, chất đối kháng 5-HT₂, và chất tương tự, như: adinazolam, allobarbitol, alonimid, aiprazolam, amisulprid, amitriptylin, amobarbitol, amoxapin, aripiprazol, bentazepam, benzoctamin, brotizolam, bupropion, buspiron, butabarbital, butalbital, capurit, carbocloral, cloral betain, cloral hydrat, clomipramin, clonazepam, cloperidon, clorazepat, clordiazepoxit, clorethate, clorpromazin, clozapin, xyprazepam, desipramin, dexclamol, diazepam, dicloralphenazon, divalproex, diphenhydramin, doxepin, estazolam, ethchlorvynol, etomidat, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, fluphenazin, flurazepam, fluvoxamin, fluoxetin, fosazepam, glutethimide, halazepam, haloperidol, hydroxyzin, imipramin, lithi, lorazepam, lormetazepam, maprotilin, mecloqualon, melatonin, mephobarbital, meprobamat, metaqualon, midaflur, midazolam, nefazodon, nisobamat, nitrazepam, nortriptylin, olanzapin, oxazepam, paraldehyd, paroxetin, pentobarbital, perlamin, perphenazin, phenelzin, phenobarbital, prazepam, promethazin, propofol, protriptylin, quazepam, quetiapin, reclazepam, risperidon, roletamid, secobarbital, sertralin, suproclonon, temazepam, thioridazin, thiothixen, tracazolat, tranlyxypromain, trazodon, triazolam, trepipam, trixetamid, triclofos, trifluoperazin, trimetozin, trimipramin, uldazepam, venlafaxin, zaleplon, ziprasidon, zolazepam, zolpidem, và các muối của chúng, và tổ hợp của chúng, và hợp chất tương tự, hoặc hợp chất nghiên cứu có thể được dùng kết hợp với việc sử dụng các phương pháp vật lý như bằng liệu pháp điều trị bằng ánh sáng hoặc kích thích bằng điện.

Theo phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với levodopa (có hoặc không có chất ức chế decarboxylaza ngoài não có chọn lọc như carbidopa hoặc benserazid), chất chống tác động kiểu cholin như biperiden (tùy ý dưới dạng muối hydroclorua hoặc lactat của nó) và trihexyphenidyl (benzhexol) hydroclorua; chất ức chế COMT như entacapone, chất ức chế MAO-B, chất chống oxy hóa, chất đối kháng thụ thể A_{2a} adenosin, chất chủ vận tác động kiểu cholin,

chất đối kháng thụ thể NMDA, chất đối kháng thụ thể serotonin và chất chủ vận thụ thể dopamin như alentemol, bromocriptin, fenoldopam, lisurit, naxagolit, pergolit và pramipexol. Sẽ hiểu được rằng chất chủ vận dopamin có thể ở dạng muối được dùng, ví dụ, alentemol hydrobromua, bromocriptin mesylat, fenoldopam mesylat, naxagolit hydroclorua và pergolit mesylat.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với hợp chất từ nhóm phenothiazin, thioxanthen, dibenzazepin dị vòng, butyrophenon, diphenylbutylpiperidin và indolon của chất an thần. Các ví dụ thích hợp về phenothiazin bao gồm clorpromazin, mesoridazin, thioridazin, axetophenazin, fluphenazin, perphenazin và trifluoperazin. Các ví dụ thích hợp về thioxanthen bao gồm clorprothixen và thiothixen. Một ví dụ về dibenzazepin là clozapin. Một ví dụ về butyrophenon là haloperidol. Một ví dụ về diphenylbutylpiperidin là pimozit. Một ví dụ về indolon là molindolon. Các chất an thần khác bao gồm loxapin, sulpirit và risperidon. Sẽ hiểu được rằng các chất an thần khi được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng muối được dùng, ví dụ, clorpromazin hydroclorua, mesoridazin besylat, thioridazin hydroclorua, axetophenazin maleat, fluphenazin hydroclorua, flurphenazin enatat, fluphenazin decanoat, trifluoperazin hydroclorua, thiothixen hydroclorua, haloperidol decanoat, loxapin succinat và molindon hydroclorua. Perphenazin, clorprothixen, clozapin, haloperidol, pimozit và risperidon thường được sử dụng ở dạng không phải muối. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với axetophenazin, alentemol, aripiprazol, amisuprit, benzhexol, bromocriptin, biperiden, clorpromazin, clorprothixen, clozapin, diazepam, fenoldopam, fluphenazin, haloperidol, levodopa, levodopa với benserazit, levodopa với carbidopa, lisurit, loxapin, mesoridazin, molindolon, naxagolit, olanzapin, pergolit, perphenazin, pimozit, pramipexol, quetiapin, risperidon, sulpirit, tetrabenazin, frihexyphenidyl, thioridazin, thiothixen, trifluoperazin hoặc ziprasidon.

Các ví dụ về tổ hợp của các hợp chất theo sáng chế bao gồm tổ hợp với các chất dùng để điều trị cơn đau, ví dụ chất chống viêm không steroid, như aspirin, diclofenac, duflunisal, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indometaxin, ketoprofen, ketorolac, naproxen, oxaprozin, piroxicam, sulindac và tolmetin; chất

ức chế COX-2, như xelecoxib, rofecoxib, valdecoxib, 406381 và 644784; chất chủ vận CB-2, như 842166 và SAB378; chất đối kháng VR-1, như AMG517, 705498, 782443, PAC20030, V114380 và A425619; chất đối kháng thụ thể bradykinin B1, như SSR240612 và NVPSAA164; chất phong bế kênh natri và chất đối kháng, như VX409 và SPI860; chất ức chế nitric oxit synthaza (NOS) (bao gồm chất ức chế iNOS và nNOS), như SD6010 và 274150; chất đối kháng vị trí glyxin, bao gồm lacosamit; chất chủ vận nicotin thần kinh, như ABT 894; chất đối kháng NMDA, như AZD4282; chất mở kênh kali; chất đối kháng thụ thể AMPA/kainat; chất phong bế kênh canxi, như ziconotit và NMED160; chất điều biến thụ thể IO GABA-A (ví dụ, chất chủ vận thụ thể GABA- A); chất ức chế cơ chất metalloprotease (MMP); chất làm tan huyết khối; chất giảm đau opioit như codein, fentanyl, hydromorphon, levorphanol, meperidin, metadon, morphin, oxycodon, oxymorphon, pentazoxin, propoxyphen; yếu tố ức chế ưa bạch cầu trung tính (NIF); pramipexol, ropinirol; chất chống tác động kiểu cholin; amantadin; chất ức chế monoamin oxidaza B15 ("MAO-B"); chất chủ vận hoặc chất đối kháng thụ thể 5-HT; chất đối kháng mGlu5, như AZD9272; chất chủ vận alpha, như AGN XX/YY; chất chủ vận nicotin thần kinh, như ABT894; chất chủ vận hoặc chất đối kháng thụ thể NMDA, như AZD4282; chất đối kháng NK1; chất ức chế tái hấp thụ serotonin có chọn lọc ("SSRI") và/hoặc chất ức chế tái hấp thụ serotonin và norepinephrin có chọn lọc ("SSNRI"), như duloxetine; thuốc chống trầm cảm ba vòng, chất điều biến norepinephrin; lithi; valproat; gabapentin; pregabalin; rizatriptan; zolmitriptan; naratriptan và sumatriptan.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với hợp chất hữu ích để tăng cường chất lượng giấc ngủ và ngăn ngừa và điều trị chứng rối loạn giấc ngủ và xáo trộn giấc ngủ, bao gồm ví dụ, chất giảm đau, thuốc ngủ, chất giảm lo âu, chất chống loạn thần kinh, chất an thần, kháng histamin, benzodiazepin, barbiturat, xyclopyrrolon, chất đối kháng orexin, chất đối kháng alpha-1, chất chủ vận GABA, chất đối kháng 5-HT2 bao gồm chất đối kháng 5-HT2A và chất đối kháng 5-HT2A/2C, chất đối kháng histamin bao gồm chất đối kháng histamin H3, chất chủ vận ngược histamin H3, imidazopyridin, chất an thần dạng nhẹ, chất chủ vận và chất đối kháng melatonin, chất chống trầm cảm, chất đối kháng orexin khác, chất

chủ vận orexin, chất chủ vận và chất đối kháng prokinetixin, pyrazolopyrimidin, chất đối kháng kênh canxi kiểu T, triazolopyridin, và chất tương tự, như: adinazolam, allobarbitol, alonimid, alprazolam, amitriptylin, amobarbital, amoxapin, armodafinil, APD-125, bentazepam, benzoctamin, brotizolam, bupropion, buspiron, butabarbital, butalbital, capromorelin, capurit, carbocloral, cloral betain, cloral hydrat, clordiazepoxit, clomipramin, clonazepam, cloperidon, clorazepat, cloretat, clozapin, conazepam, xyprazepam, desipramin, dexclamol, diazepam, dicloralphenazon, divalproex, diphenhydramin, doxepin, EMD-281014, eplivanserin, estazolam, eszopiclon, ethclorinol, etomidat, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamin, fluoxetin, fosazepam, gaboxadol, glutethimit, halazepam, hydroxyzin, ibutamoren, imipramin, indiplon, lithi, lorazepam, lormetazepam, LY-156735, maprotilin, MDL-100907, mecloqualon, melatonin, mephobarbital, meprobamat, metaqualon, metyprylon, midaflur, midazolam, modafinil, nefazodon, NGD-2-73, nisobamat, nitrazepam, nortriptylin, oxazepam, paraldehyt, paroxetin, pentobarbital, perlapin, perphenazin, phenelzin, phenobarbital, prazepam, promethazin, propofol, protriptylin, quazepam, ramelteon, reclazepam, roletamit, secobarbital, sertralin, suproclon, TAK-375, temazepam, thioridazin, tiagabin, tracazolat, tranlyxypromain, trazodon, triazolam, trepipam, trixetamit, triclofos, trifluoperazin, trimetozin, trimipramin, uldazepam, venlafaxin, zaleplon, zolazepam, zopiclon, zolpidem, và các muối của chúng, và các tổ hợp của chúng, và dạng tương tự, hoặc hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với việc sử dụng các phương pháp vật lý như với liệu pháp điều trị bằng ánh sáng hoặc kích thích bằng điện.

Hợp chất theo sáng chế hữu dụng để điều trị chứng mất trí của loại bệnh Alzheimer từ mức độ trung bình đến nghiêm trọng khi dùng riêng hoặc kết hợp với chất đối kháng thụ thể NMDA, như memantin, hoặc kết hợp với chất ức chế axetylcholinesteraza (AChEI) như donepezil.

Hợp chất theo sáng chế hữu dụng để điều trị chứng mất trí của loại bệnh Alzheimer từ mức độ nhẹ đến trung bình khi dùng riêng hoặc kết hợp với galantamin, rivastigmin, hoặc donepezil.

Hợp chất theo sáng chế hữu dụng để điều trị chứng mất trí liên quan đến bệnh Parkinson khi dùng riêng hoặc kết hợp với rivastigmin.

Hợp chất theo sáng chế hữu dụng để điều trị tình trạng không ổn định vận động ở bệnh nhân có bệnh Parkinson tiến triển khi dùng riêng hoặc kết hợp với carbidopa và levodopa.

Khi cho bệnh nhân dùng liệu pháp kết hợp theo sáng chế, các chất điều trị trong hỗn hợp, hoặc dược phẩm hoặc chế phẩm chứa các chất điều trị, có thể được dùng theo thứ tự bất kỳ như, ví dụ, lần lượt, đồng thời, cùng nhau, cùng lúc và thứ tự tương tự. Lượng các hoạt chất khác nhau trong liệu pháp kết hợp này có thể là các lượng khác nhau (liều lượng khác nhau) hoặc các lượng giống nhau (liều lượng giống nhau). Hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bổ sung có thể có mặt ở các lượng cố định (lượng liều lượng) trong đơn vị liều lượng duy nhất (ví dụ, viên nang, viên nén và dạng tương tự).

Hoạt tính của chất điều biến dị lập thể dương với $\alpha 7$ nAChR (PAM) của hợp chất theo sáng chế có thể được thử nghiệm bằng cách sử dụng các thử nghiệm đã biết trong lĩnh vực. $\alpha 7$ nAChR PAM được mô tả trong bản mô tả này có các hoạt tính trong thử nghiệm chức năng điện sinh lý kẹp ráp nối tự động như được mô tả trong các ví dụ. Thử nghiệm này được tiến hành bằng cách sử dụng IonFlux HT trong toàn bộ tế bào, cấu hình ráp nối quần thể. Xem Golden *et al. Assay Drug Dev. Technol.* (2011) 9:608-619. Các hợp chất được đánh giá về khả năng của chúng trong việc điều biến chức năng của $\alpha 7$ nAChR người được biểu hiện ổn định trong dòng tế bào HEK cả khi có mặt, và khi không có mặt axetylcholin của chất chủ vận $\alpha 7$ tự nhiên. Bằng cách tiến hành một loạt phép đo như vậy ở các nồng độ khác nhau, nồng độ hữu hiệu của $\alpha 7$ nAChR PAM (EC_{50}) được thử nghiệm. Xem Spencer *et al. Assay Drug Dev. Technol.* (2012) 10:313-324.

Sáng chế còn bao gồm quy trình tạo ra các hợp chất có công thức I. Các hợp chất theo sáng chế có thể dễ dàng được điều chế theo các sơ đồ phản ứng và các ví dụ sau đây, hoặc các cải biến của chúng, bằng cách sử dụng vật liệu ban đầu đã có sẵn, các chất phản ứng và quy trình tổng hợp thông thường. Trong các phản ứng này, cũng có thể sử dụng các biến thể mà bản thân chúng đã được người có hiểu

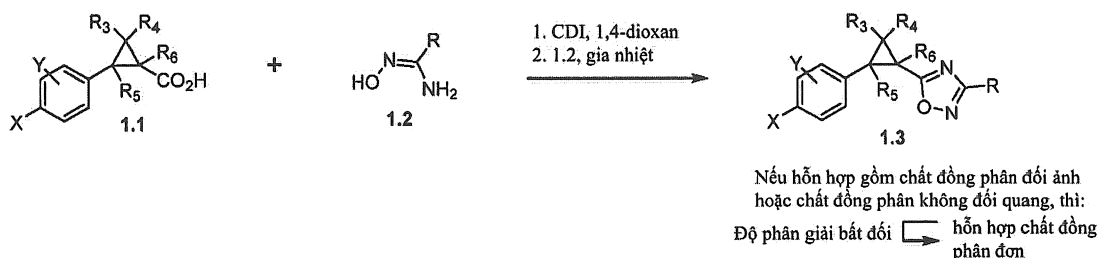
biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến nhưng không được đề cập chi tiết hơn. Hơn nữa, các phương pháp khác để điều chế hợp chất theo sáng chế sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực dựa theo các sơ đồ phản ứng và ví dụ sau đây. Trừ khi có quy định khác, tất cả các biến số là như được xác định trên đây. Các sơ đồ phản ứng và ví dụ sau đây chỉ nhằm minh họa sáng chế và cách thực hiện nó.

Sơ đồ tổng quát

Các hợp chất theo sáng chế có thể dễ dàng được điều chế theo các sơ đồ dưới đây và các ví dụ cụ thể, hoặc các cải biến của chúng, bằng cách sử dụng các vật liệu ban đầu có bán trên thị trường, chất phản ứng và quy trình tổng hợp thông thường. Trong các phản ứng này, cũng có thể sử dụng các biến thể mà bản thân chúng đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến nhưng không được đề cập chi tiết hơn. Các quy trình tổng quát để tạo ra các hợp chất được bảo hộ trong sáng chế này có thể được hiểu và đánh giá một cách dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực dựa vào các sơ đồ sau đây.

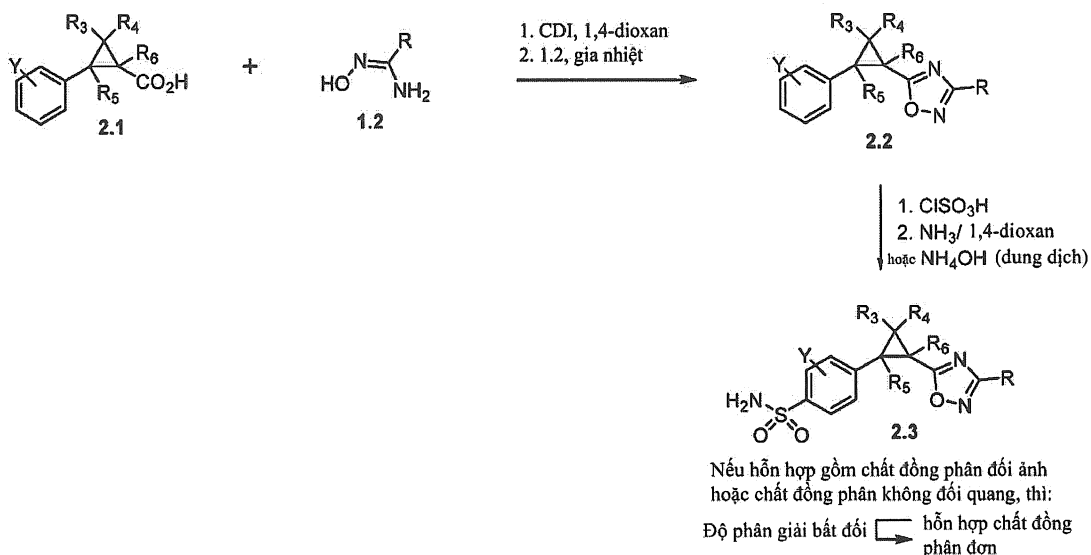
Nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 1, trong đó axit **1.1** được phản ứng với CDI trong 1,4-dioxan và sau đó được xử lý bằng amit oxim **1.2** trong 1,4-dioxan ở nhiệt độ tăng cao để thu được sản phẩm **1.3**. Các chất phản ứng ghép khác, như EDC và HOAt, và các dung môi, như toluen, có thể được dùng trong sự biến đổi này. Nếu **1.3** là hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp có thể được phân tách bằng sắc ký bất đối. Theo cách khác, **1.1** và **1.2** có thể được dùng làm các chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang đơn để thu được **1.3** được làm giàu trong chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang đơn. Các phương pháp khác để tạo ra oxadiazol cũng có thể được sử dụng, như cho este tương ứng của axit **1.1** phản ứng với amit oxim **1.2** với sự có mặt của kali carbonat (hoặc các bazơ khác) trong etanol (hoặc các dung môi khác) ở nhiệt độ tăng cao hoặc bằng cách cho axit **1.1** phản ứng với amit oxim **1.2** với sự có mặt của EDC và HOAt sau đó là bổ sung T3P vào hỗn hợp phản ứng hoặc xử lý hợp chất trung gian đã tách ra bằng TBAF trong tetrahydrofuran.

Sơ đồ 1



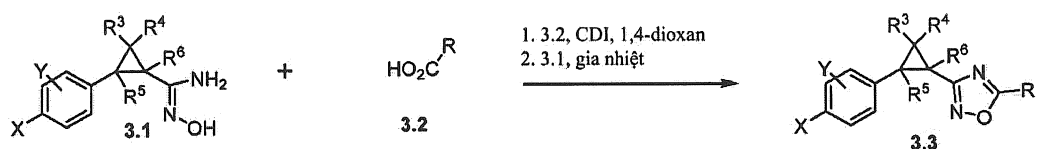
Theo cách tương tự, các hợp chất bổ sung của sáng chế có thể được điều chế theo sơ đồ 2, trong đó axit **2.1** đầu tiên được phản ứng với CDI trong 1,4-dioxan và sau đó được xử lý bằng amit oxim **1.2** trong 1,4-dioxan ở nhiệt độ tăng cao để thu được sản phẩm **2.2**. Nếu **2.2** là hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ánh hoặc chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp có thể được phân tách bằng sắc ký bất đối. Theo cách khác, **2.1** và **1.2** có thể được dùng làm các chất đồng phân đối ánh hoặc chất đồng phân không đối quang đơn để thu được **2.2** được làm giàu trong chất đồng phân đối ánh hoặc chất đồng phân không đối quang đơn. Oxadiazol **2.2** sau đó được sulfonyl hóa bằng cách xử lý bằng axit closulfonic nguyên chất (hoặc hỗn hợp của dung môi halogen hóa và axit closulfonic) tiếp đó xử lý sulfonyl clorua thu được bằng dung dịch amoniac trong dung môi (ví dụ, nước, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, metanol) để tạo ra sản phẩm sulfonamid **2.3**.

Sơ đồ 2



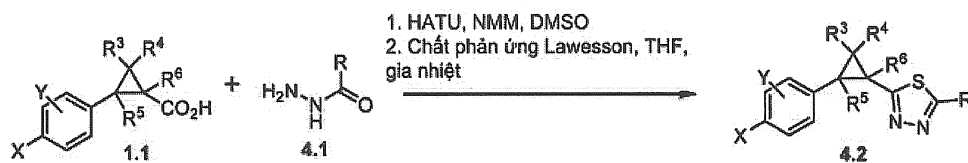
Các hợp chất bổ sung của sáng chế có thể được điều chế theo sơ đồ 3, trong đó chất trung gian xyclopropan 3.1 là amit oxim. Axit 3.2 được phản ứng với CDI trong 1,4-dioxan và sau đó được xử lý bằng amit oxim 3.1 và làm ấm đến nhiệt độ tăng cao để thu được sản phẩm 3.3.

Sơ đồ 3



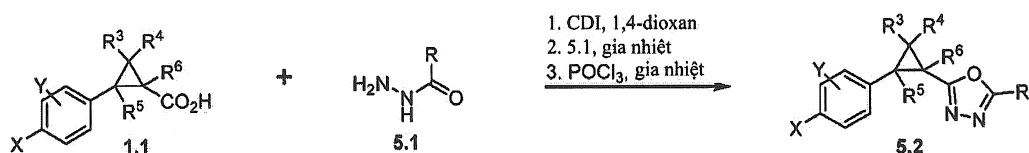
Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo sơ đồ 4, trong đó axit 1.1 được phản ứng với axyl hydrazin 4.1 với sự có mặt của HATU và NMM. Các chất phản ứng và điều kiện phản ứng ghép khác có thể được dùng để tác động đến sự biến đổi này. Hydrazit thu được sau đó được xử lý bằng chất phản ứng Lawesson và làm ấm đến nhiệt độ tăng cao để tạo ra sản phẩm thiadiazol 4.2. Các chất phản ứng lưu huỳnh hóa khác, như P₄S₁₀ và hexametyldisiloxan hoặc hexametyldisilathian, và các dung môi, như 1,4-dioxan, có thể được sử dụng cho sự biến đổi này. Ngoài ra, các chất phản ứng khử nước, như PTSA, có thể được dùng để tạo điều kiện thuận lợi cho sự hình thành dị vòng sau khi lưu huỳnh hóa.

Sơ đồ 4



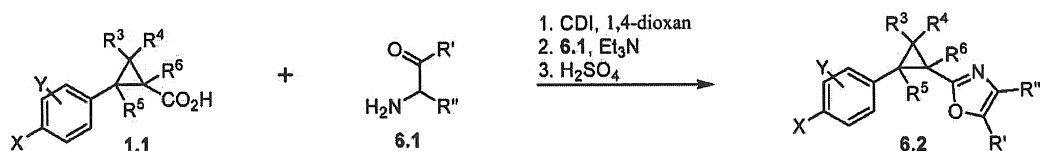
Các hợp chất khác của sáng chế có thể được điều chế theo sơ đồ 5, trong đó axit 1.1 được phản ứng với CDI trong 1,4-dioxan và sau đó được xử lý bằng axyl hydrazin 5.1 ở nhiệt độ tăng cao tiếp đó khử nước amit thu được bằng cách xử lý bằng phosphoro(V) oxyclozua ở nhiệt độ tăng cao để thu được sản phẩm 5.2. Các chất phản ứng và điều kiện phản ứng ghép khác có thể được dùng để tác động đến sự biến đổi này. Các chất phản ứng khử nước khác, như chất phản ứng Burgess hoặc triflic anhydrit, cũng có thể được sử dụng cho sự biến đổi này.

Sơ đồ 5



Một số hợp chất chứa oxazol nhất định của sáng chế có thể được điều chế theo sơ đồ 6, trong đó axit 1.1 được phản ứng với CDI trong 1,4-dioxan và sau đó được xử lý bằng amino keton 6.1 tiếp đó khử nước tạo vòng amit thu được bằng cách xử lý bằng axit sulfuric để thu được sản phẩm 6.2. Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng ghép và khử nước khác có thể được dùng để tác động đến sự biến đổi này.

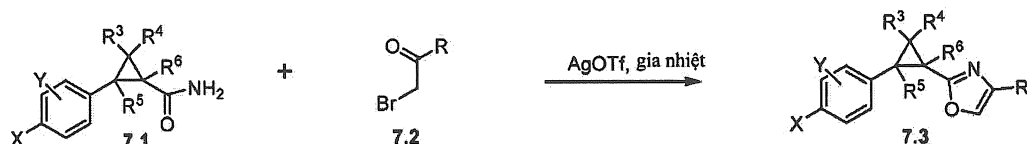
Sơ đồ 6



Ngoài ra, các hợp chất chứa oxazol khác của sáng chế có thể được điều chế theo sơ đồ 7, trong đó amit 7.1 được phản ứng với haloketon 7.2 với sự có mặt của bạc triflometansulfonat ở nhiệt độ tăng cao để thu được sản phẩm 7.3. Các axit Lewis nhẹ khác, như bo triflorua dietyl eterat, và các halogenua, như clorua hoặc

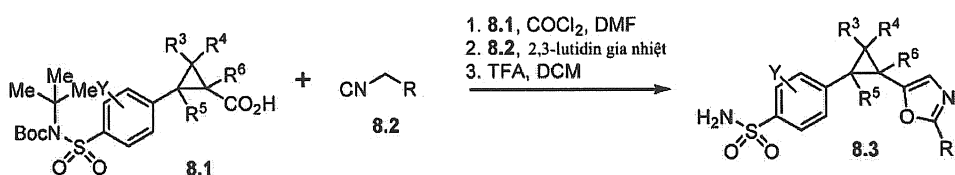
iodua, có thể được dùng để tác động đến sự biến đổi này. Ngoài ra, các chất phản ứng khử nước có thể được dùng để hoàn thiện sự hình thành oxazol sau khi ghép 7.1 và 7.2.

Sơ đồ 7



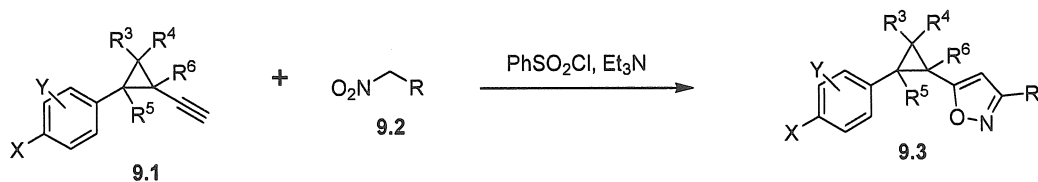
Các hợp chất chứa oxazol bổ sung của sáng chế có thể được điều chế theo sơ đồ 8, trong đó axit 8.1 đầu tiên được xử lý bằng oxalyl clorua và DMF tiếp đó cho axit clorua thu được phản ứng với isoxyanua 8.2 với sự có mặt của 2,6-lutidin ở nhiệt độ tăng cao và oxazol thu được được xử lý bằng axit trifloaxetic để loại bỏ các nhóm bảo vệ nhóm tert-butyl và tert-butyl carbamat để thu được sản phẩm 8.3. Các bazơ, điều kiện ghép, và các axit, như HCl, có thể được dùng để tác động đến sự biến đổi này.

Sơ đồ 8



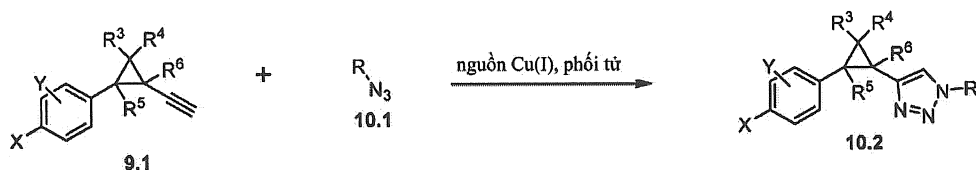
Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo sơ đồ 9, trong đó alkyn 9.1 tham gia vào phản ứng cộng xyclo [3+2] với nitril oxit (được tạo ra tại chỗ bằng cách xử lý nitroalkan 9.2 bằng benzensulfonyl clorua với sự có mặt của triethylamin) để tạo ra isoxazol 9.3. Các tiền chất nitril oxit khác, như oxim hoặc clooxim, các chất phản ứng hoạt hóa đối với nitroalkan, như POCl_3 , và các bazơ, như pyridin, có thể được dùng để tác động đến sự biến đổi này.

Sơ đồ 9



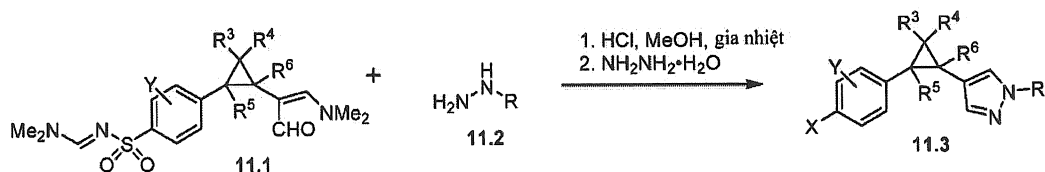
Một số hợp chất chứa triazol nhất định của sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 10, trong đó alkyne **9.1** tham gia vào phản ứng cộng xyclo lưỡng cực [3+2] có xúc tác đồng với azit **10.1** với sự có mặt của nguồn đồng(I) và phối tử thích hợp để tạo ra triazol **10.2**.

Sơ đồ 10



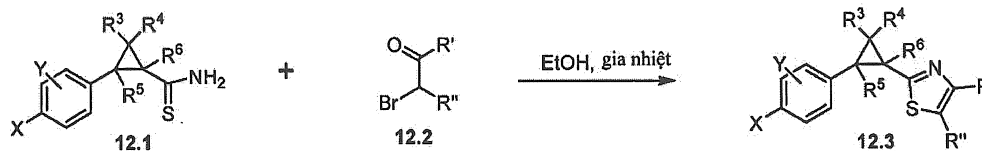
Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 11, trong đó aldehyt **11.1** được phản ứng với hydrazin **11.2** với sự có mặt của HCl trong metanol ở nhiệt độ tăng cao tiếp đó loại bỏ nhóm bảo vệ formamidin bằng cách xử lý bằng hydrazin hydrat để tạo ra pyrazol **11.3**.

Sơ đồ 11



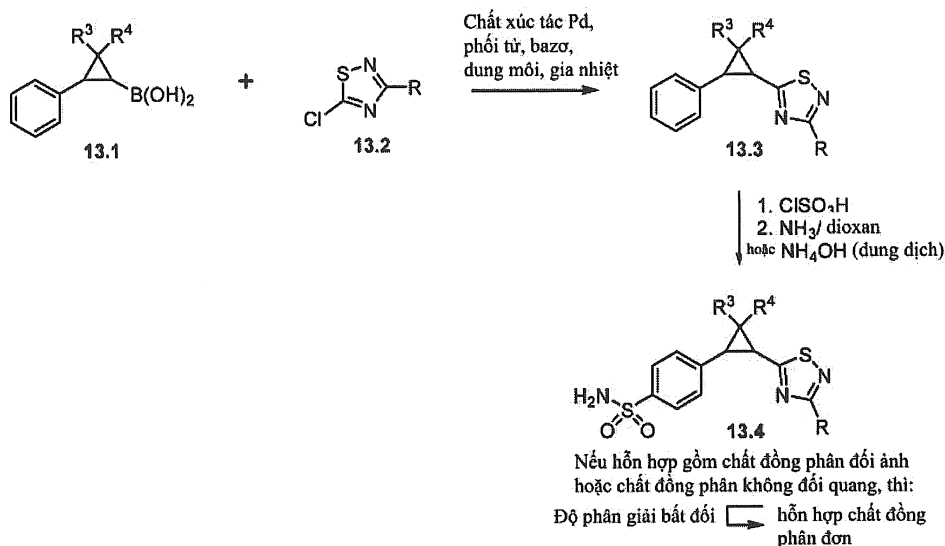
Các hợp chất khác của sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 12, trong đó thioamit **12.1** được phản ứng với haloketon **12.2** trong etanol ở nhiệt độ tăng cao để thu được sản phẩm **12.3**. Tương tự Sơ đồ 7, các axit Lewis nhẹ và các halogenua và dung môi khác có thể được dùng để tác động đến sự biến đổi này. Ngoài ra, các chất phản ứng khử nước có thể được dùng để tạo điều kiện thuận lợi cho sự hình thành dị vòng sau khi ghép **12.1** và **12.2**.

Sơ đồ 12



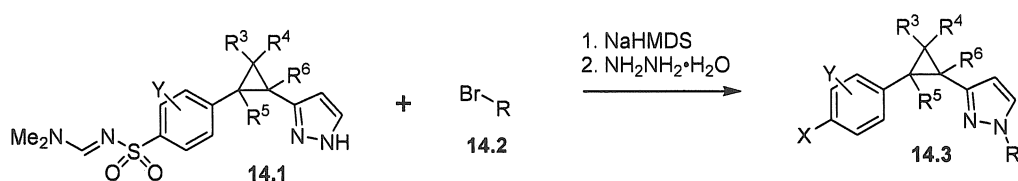
Một số hợp chất của sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 13, trong đó axit boronic **13.1** được phản ứng với heteroaryl clorua **13.2** trong điều kiện xúc tác bằng paladi để thu được sản phẩm **13.3**. Sự đa dạng của các chất xúc tác khác nhau (bao gồm các chất xúc tác chứa các kim loại khác như niken), các phối tử, bazơ, và các dung môi có thể được dùng trong phản ứng này. Các este boronat hoặc các dẫn xuất axit boronic khác cũng có thể được sử dụng ở dạng thay thế cho axit boronic **13.1** cũng như nhiều sự thay thế đối với heteroaryl clorua **13.2**, bao gồm bromua, iodua, triflat, hoặc tosylat. Thiadiazol **13.3** sau đó được sulfonyl hóa bằng cách xử lý bằng axit closulfonic nguyên chất (hoặc hỗn hợp của dung môi halogen hóa và axit closulfonic) tiếp đó xử lý sulfonyl clorua thu được bằng dung dịch amoniac trong dung môi (ví dụ, nước, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, metanol) để tạo ra sản phẩm sulfonamit **13.4**. Nếu **13.4** là hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp có thể được phân tách bằng sắc ký bất đối. Theo cách khác, **13.1**, **13.2**, và **13.3** có thể được dùng làm các chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang đơn để thu được **13.4** được làm giàu trong chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang đơn.

Sơ đồ 13



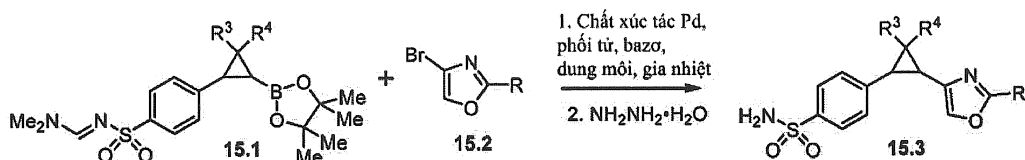
Các hợp chất khác của sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 14, trong đó pyrazol **14.1** được xử lý bằng NaHMDS và sau đó được phản ứng với alkyl (hoặc heteroalkyl hoặc xycloalkyl hoặc heteroxyclyl) bromua **14.2** tiếp đó xử lý bằng hydrazin hydrat để thu được sản phẩm **14.3**. Sự thay thế cho bromua **14.2** có thể được sử dụng trong quy trình này, bao gồm clorua, iodua, mesylat, tosylat, hoặc triflat, và các bazơ khác, như LDA, NaH, hoặc kali *tert*-butoxit tương ứng, cũng có thể được dùng trong sự biến đổi này.

Sơ đồ 14



Ngoài ra, một số hợp chất nhất định của sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 15, trong đó boronat este **15.1** được phản ứng với heteroaryl bromua **15.2** trong điều kiện xúc tác bằng paladi tiếp đó xử lý bằng hydrazin hydrat để thu được sản phẩm **15.3**. Boronat este hoặc các dẫn xuất của axit boronic khác cũng có thể được sử dụng ở dạng thay thế cho axit boronic **15.1** cũng như nhiều sự thay thế đối với heteroaryl clorua **15.2**, bao gồm bromua, iodua, triflat, hoặc tosylat. Sự đa dạng của các chất xúc tác khác nhau (bao gồm các kim loại khác như niken), các phối tử, các bazơ, và các dung môi có thể được dùng trong phản ứng này.

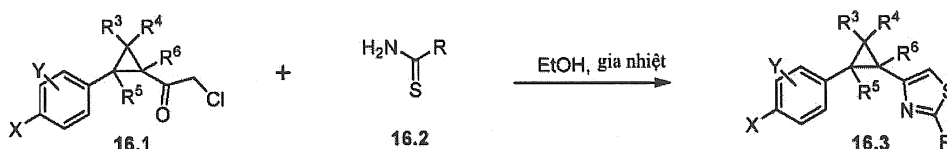
Sơ đồ 15



Một số hợp chất chứa thiazol nhất định của sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 16, trong đó haloketon **16.1** được phản ứng với thioamit **16.2** trong etanol ở nhiệt độ tăng cao để thu được sản phẩm **16.3**. Tương tự các sơ đồ 7 và 12, các axit Lewis nhẹ và các halogenua và dung môi khác có thể được dùng để tác động đến sự biến đổi này. Ngoài ra, các chất phản ứng khử nước có thể được dùng

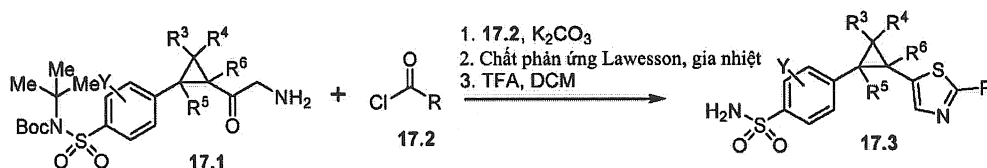
để hoàn thiện sự hình thành dị vòng sau khi ghép **16.1** và **16.2** và amin bazơ có thể được bao gồm axit cô lập tạo ra trong suốt phản ứng. Biến thể amidin của **16.2** có thể được dùng để tạo ra imidazol tương ứng, sau đó có thể được *N*-alkyl hóa bằng cách xử lý bằng alkyl halogenua với sự có mặt của bazơ.

Sơ đồ 16



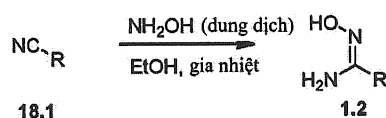
Ngoài ra, các hợp chất chứa thiazol khác của sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 17, trong đó amin **17.1** được phản ứng với axyl clorua **17.2** với sự có mặt của kali carbonat và amit thu được được xử lý bằng chất phản ứng Lawesson ở nhiệt độ tăng cao tiếp đó xử lý bằng axit trifloaxetic để tạo ra thiazol **17.3**. Các bazơ, chất phản ứng lưu huỳnh hóa, và các axit khác có thể được dùng trong sự biến đổi này.

Sơ đồ 17



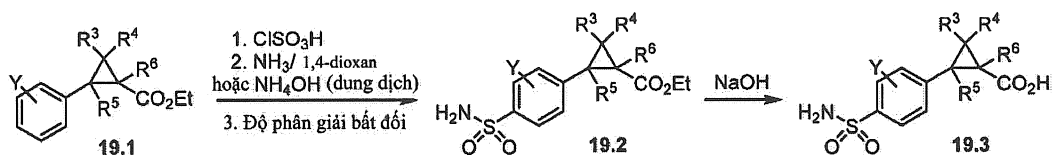
Một số chất trung gian tổng hợp hữu dụng như amit oxim **1.2** có thể được điều chế theo Sơ đồ 18, trong đó nitril **18.1** được xử lý bằng hydroxylamin ở nhiệt độ tăng cao để tạo ra amit oxim **1.2**. Các dung môi và các dạng khác của hydroxylamin (như muối hydroclorua; nếu dạng này được dùng, thì bazơ thích hợp, như natri carbonat, cũng có thể được bao gồm trong hỗn hợp phản ứng) có thể được dùng trong sự biến đổi này.

Sơ đồ 18



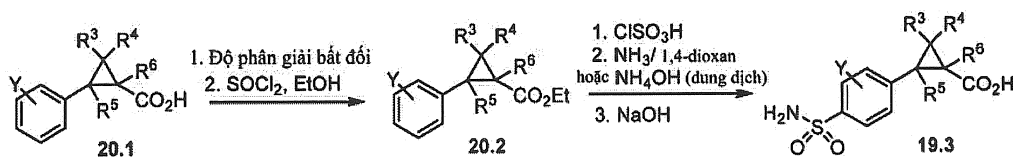
Các chất trung gian tổng hợp hữu dụng như **19.3** có thể được điều chế theo Sơ đồ 19. Trình tự bắt đầu bằng sự sulfonyl hóa este **19.1** bằng cách xử lý bằng axit closulfonic nguyên chất (hoặc hỗn hợp của dung môi halogen hóa và axit closulfonic) tiếp đó xử lý sulfonyl clorua thu được bằng dung dịch amoniac trong dung môi (ví dụ, nước, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, metanol) và độ phân giải bất đối của hỗn hợp đồng phân để tạo ra sulfonamit tinh khiết đối ảnh **19.2**. Este **19.2** sau đó có thể được xà phòng hóa bằng cách xử lý bằng natri hydroxit để tạo ra axit **19.3**. Các bazơ khác, như lithi hydroxit hoặc kali trimetylsilanolat, có thể được dùng trong sự biến đổi này.

Sơ đồ 19



Cách tiếp cận khác đối với các chất trung gian như **19.3** được minh họa trên Sơ đồ 20. Trình tự bắt đầu bằng độ phân giải bất đối của hỗn hợp chất đồng phân của axit **20.1** tiếp đó este hóa axit tinh khiết đối ảnh thu được bằng cách xử lý bằng thionyl clorua trong etanol để tạo ra este **20.2**. Tiếp đó, este **20.2** được sulfonyl hóa bằng cách xử lý bằng axit closulfonic nguyên chất (hoặc hỗn hợp của dung môi halogen hóa và axit closulfonic) tiếp đó xử lý sulfonyl clorua thu được bằng dung dịch amoniac trong dung môi (ví dụ, nước, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, metanol). Xà phòng hóa sulfonamit thu được sau đó tạo ra axit **19.3**. Các phương pháp este hóa khác, như bằng cách sử dụng alkyl halogenua và bazơ, và các bazơ khác để xà phòng hóa có thể được dùng trong trình tự này.

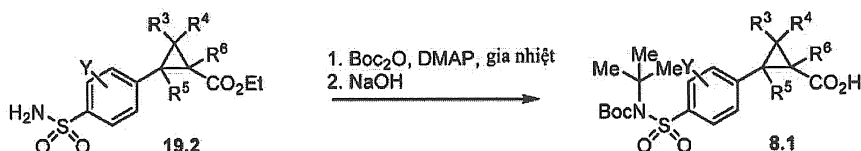
Sơ đồ 20



Các chất trung gian như **8.1** có thể được điều chế theo sơ đồ 21. Sulfonamit **19.2** được xử lý bằng di-*tert*-butyl dicarbonat với sự có mặt của DMAP ở nhiệt độ

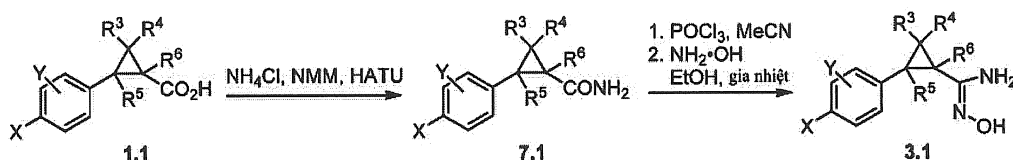
tăng cao tiếp đó xà phòng hóa sulfonamid được bảo vệ kép thu được để tạo ra axit **8.1**. Các điều kiện xà phòng hóa tiêu chuẩn khác có thể được dùng trong trình tự này.

Sơ đồ 21



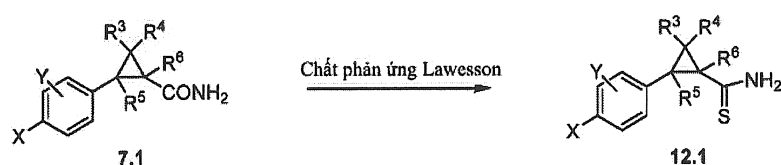
Các chất trung gian như amit oxim **3.1** có thể được điều chế theo sơ đồ 22. Trình tự này bắt đầu bằng axit **1.1**, mà được chuyển hóa thành amit **7.1** bằng cách ghép với amoni clorua với sự có mặt của HATU và NMM (các chất phản ứng ghép khác và bazơ có thể được sử dụng cho phản ứng này). Sau đó, amit **7.1** được khử nước bằng POCl₃ (các chất phản ứng khử nước khác cũng có thể được dùng) tiếp đó xử lý nitril thu được bằng hydroxylamin để tạo ra amit oxim **3.1**.

Sơ đồ 22



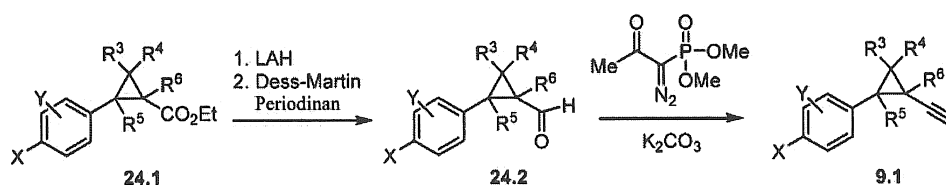
Các chất trung gian như **12.1** trong sáng chế có thể được điều chế theo sơ đồ 23, trong đó amit **7.1** được xử lý bằng chất phản ứng Lawesson để tạo ra thioamit **12.1**. Các chất phản ứng lưu huỳnh hóa khác có thể được dùng cho sự biến đổi này. Thioamit **12.1** có thể được dùng làm chất trung gian trong các sơ đồ trong sáng chế bao gồm các hợp chất tương tự với **12.1**.

Sơ đồ 23



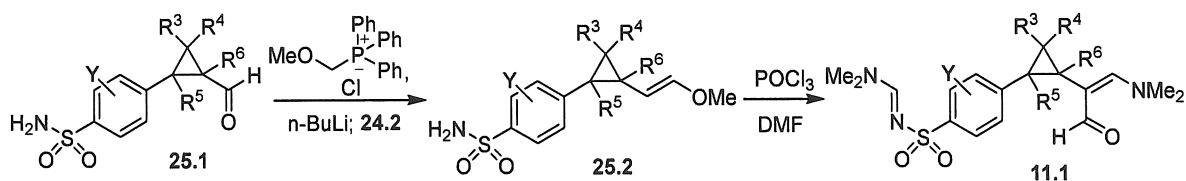
Các chất trung gian như alkyn **9.1** có thể được điều chế theo sơ đồ 24. Este **24.1** được khử bằng cách xử lý bằng LAH và rượu thu được được oxy hóa bằng cách xử lý bằng Dess-Martin periodinan để tạo ra aldehyt **24.2**. Các chất khử khác (như DIBAL) và các chất phản ứng oxy hóa (như chất phản ứng Collin, PCC, hoặc PDC) có thể được sử dụng trong sự biến đổi này. Aldehyt **24.2** sau đó có thể được phản ứng với dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat với sự có mặt của kali carbonat để tạo ra alkyn **9.1**. Các bazơ khác có thể được dùng trong sự biến đổi này.

Sơ đồ 24



Các chất trung gian như **11.1** có thể được điều chế theo sơ đồ 25. Trình tự bắt đầu bằng cách xử lý (metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua bằng n-butyllithi ở nhiệt độ thấp và sau đó cho ylide thu được phản ứng với aldehyt **25.1** để tạo ra enol ete **25.2**. Enol ete **25.2** sau đó có thể được xử lý bằng POCl₃ trong DMF để tạo ra aldehyt **11.1**.

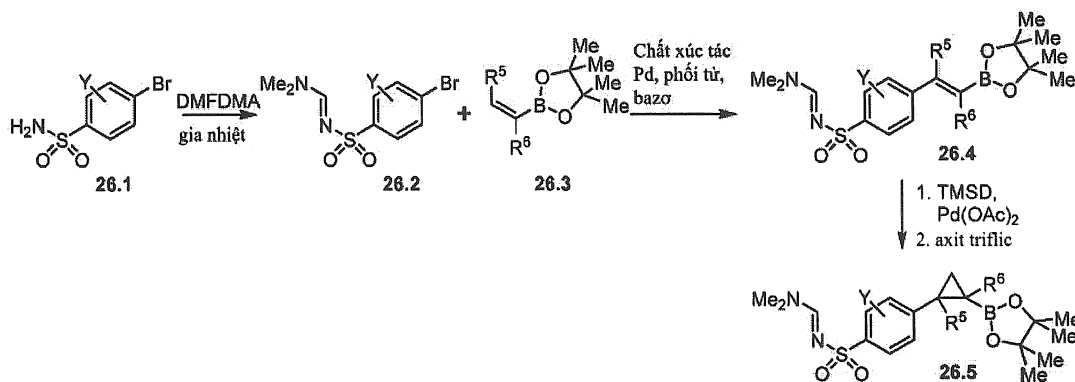
Sơ đồ 25



Các chất trung gian hữu dụng khác như **26.5** có thể được điều chế theo sơ đồ 26. Trình tự bắt đầu bằng cách xử lý sulfonamit **26.1** bằng DMF-DMA ở nhiệt độ tăng cao để tạo ra aryl bromua **26.2**. Aryl bromua **26.2** sau đó được phản ứng với alkenyl boronat **26.3** trong điều kiện xúc tác bằng paladi để tạo ra styrenyl boronat **26.4**. Sự đa dạng của các chất xúc tác khác nhau (bao gồm các kim loại khác như niken), các phối tử, các bazơ, và các dung môi có thể được dùng trong phản ứng này. Styrenyl boronat **26.4** sau đó có thể được xử lý bằng TMSD với sự có mặt của

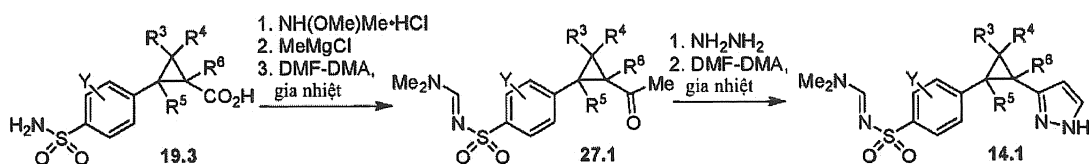
paladi axetat tiếp đó xử lý xyclopropan thu được bằng axit triflic để tạo ra xyclopropyl boronat **26.5**. Các chất xúc tác paladi khác (cũng như đồng và rodi) có thể được dùng trong phản ứng xyclopropan hóa.

Sơ đồ 26



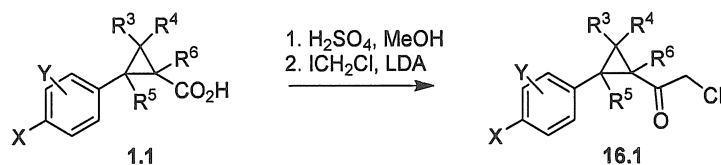
Các chất trung gian như pyrazol **14.1** có thể được điều chế theo sơ đồ 27. Trình tự bắt đầu bằng cách xử lý axit **19.3** bằng *N,O*-dimethylhydroxylamin hydroclorua tiếp đó cho amit Weinreb thu được phản ứng với metylmagie clorua và sau đó xử lý keton thu được bằng DMF-DMA để tạo ra formamidin **27.1**. Formamidin **27.1** sau đó có thể được xử lý bằng hydrazin tiếp đó xử lý bằng DMF-DMA để tạo ra pyrazol **14.1**.

Sơ đồ 27



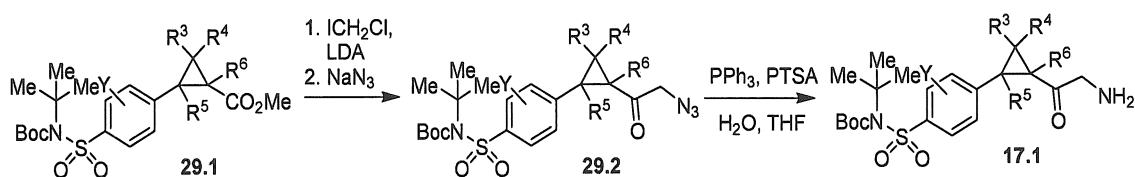
Các chất trung gian haloketon mong muốn như **16.1** có thể được điều chế theo sơ đồ 28, trong đó axit **1.1** được xử lý bằng sulfuric axit với sự có mặt của metanol và sau đó cho este thu được phản ứng với cloiodometan với sự có mặt của LDA để tạo ra haloketon **16.1**. Các bazơ khác có thể được dùng trong sự biến đổi này.

Sơ đồ 28



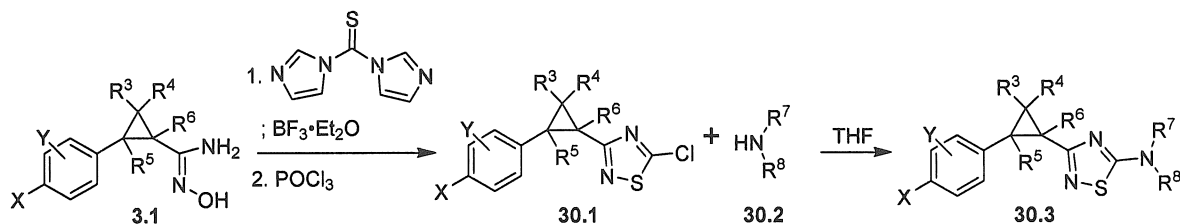
Các chất trung gian hữu dụng khác như **17.1** có thể được điều chế theo sơ đồ 29. Trình tự bắt đầu bằng cách cho este **29.1** phản ứng với cloiodometan với sự có mặt của LDA tiếp đó xử lý haloketon thu được bằng natri azit để tạo ra azit **29.2**. Azit **29.2** sau đó có thể được khử bằng cách xử lý bằng triphenylphosphin với sự có mặt của PTSA trong hỗn hợp nước và tetrahydrofuran để tạo ra amin **17.1**. Các chất phản ứng khử, axit, và dung môi khác có thể được dùng trong sự biến đổi này.

Sơ đồ 29



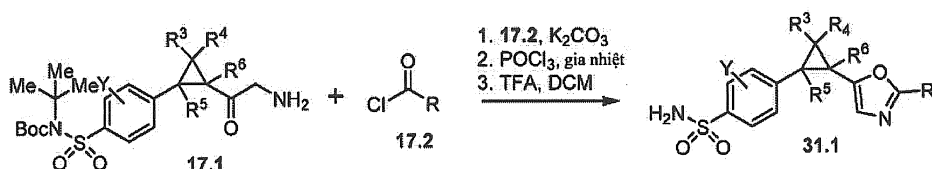
Các hợp chất bổ sung trong sáng chế có thể được điều chế theo sơ đồ 30, trong đó amit oxim **3.1** đầu tiên được phản ứng với 1,1'-thiocarbonyldiimidazol và sau đó được xử lý bằng bo triflorua dietyl eterat để tạo ra thiadiazolon tương ứng, sau đó được xử lý bằng phosphoro oxycloclorua để tạo ra clothiadiazol **30.1**. Các axit Lewis và chất phản ứng halogen hóa khác (như PCl_5 , thionyl clorua, và *N*-closucxinim) có thể được dùng cho các biến đổi này. Clothiadiazol **30.1** có thể được phản ứng với amin bậc một hoặc bậc hai **30.2** ở nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ tăng cao để tạo ra amiothiadiazol **30.3**. Theo cách khác, clothiadiazol **30.1** có thể được phản ứng với các rượu để tạo ra alkoxythiadiazol tương ứng.

Sơ đồ 30



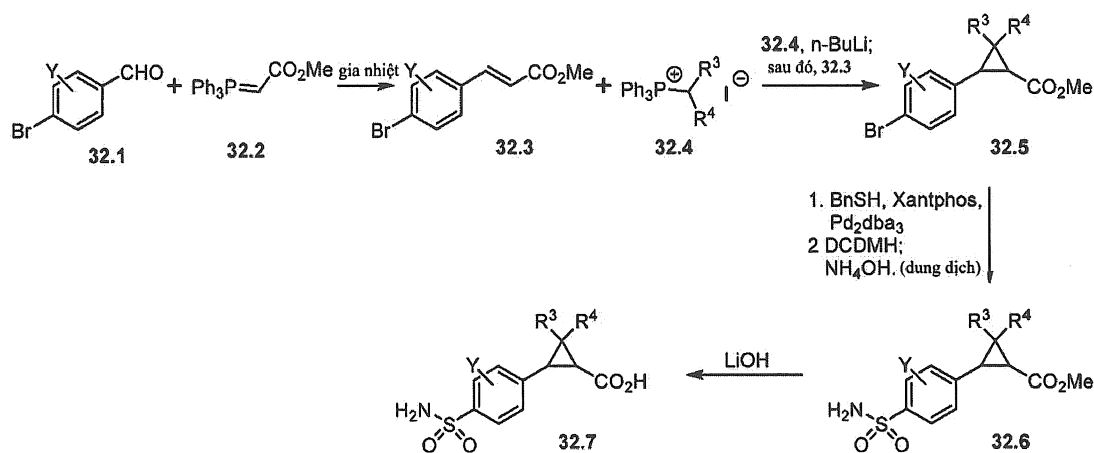
Ngoài ra, các hợp chất trong sáng chế có thể được điều chế theo sơ đồ 31, trong đó amin **17.1** được phản ứng với axyl clorua **17.2** với sự có mặt của kali carbonat và amit thu được được xử lý bằng phosphoro oxycloclorua ở nhiệt độ tăng cao tiếp đó xử lý bằng axit trifloaxetic để tạo ra oxazol **31.1**. Các bazơ, chất phản ứng khử nước, và axit khác có thể được dùng trong sự biến đổi này.

Sơ đồ 31



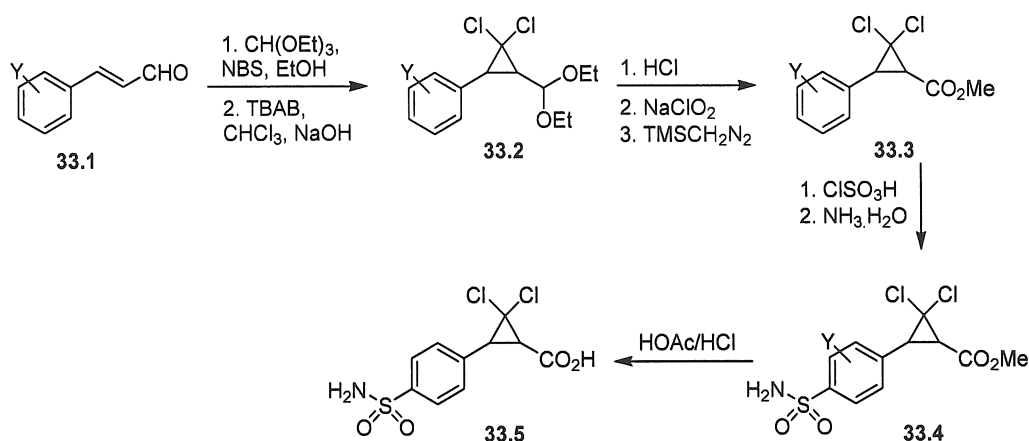
Các hợp chất bổ sung trong sáng chế có thể được điều chế theo sơ đồ 32, bắt đầu bằng cách olefin hóa Wittig đối với aldehyt **32.1** bằng cách phản ứng với phosphoran **32.2** ở nhiệt độ tăng cao để tạo ra xinnamat **32.3**. Sau đó, xinnamat **32.3** được phản ứng với tiền chất ylid **32.4** với sự có mặt của *n*-butyllithi để tạo ra xyclopropan **32.5**. Xyclopropan **32.5** sau đó được phản ứng với phenylmetanthiol với sự có mặt của chất xúc tác paladi (như tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)), phối tử (như Xantphos), và bazơ (như *N,N*-diisopropyletylamin) để biến đổi aryl bromua thành thioete tương ứng, sau đó được xử lý bằng DCDMH tiếp đó amoni hydroxit để tạo ra sulfonamit **32.6**. Các tiền chất xúc tác hoặc chất xúc tác paladi khác, các phối tử, các bazơ, và các chất halogen hóa (như sulfuryl clorua) khác có thể được sử dụng trong sự biến đổi này. Xà phòng hóa metyl este của sulfonamit **32.6** bằng cách xử lý bằng lithi hydroxit sau đó tạo ra axit **32.7**.

Sơ đồ 32



Các hợp chất khác trong sáng chế có thể được điều chế theo sơ đồ 33, bắt đầu bằng cách bảo vệ aldehyt **33.1** như axetal tiếp đó xử lý bằng chất xúc tác chuyển pha (như TBAB) trong hỗn hợp của cloroform và bazơ mạnh, đậm đặc, chứa nước (như natri hydroxit) để tạo ra dicloxypropen **33.2**. Dicloxypropen **33.2** sau đó được xử lý bằng axit (như HCl) để loại bỏ axetal, aldehyt thu được được oxy hóa bằng natri clorit (hoặc các chất oxy hóa thích hợp khác, như TPAP) thành axit carboxylic tương ứng, và axit này được chuyển hóa thành metyl este **33.4** bằng cách xử lý bằng trimetylsilyldiazometan. Este **33.4** sau đó được xử lý bằng HCl trong axit axetic để tạo ra axit **33.5**.

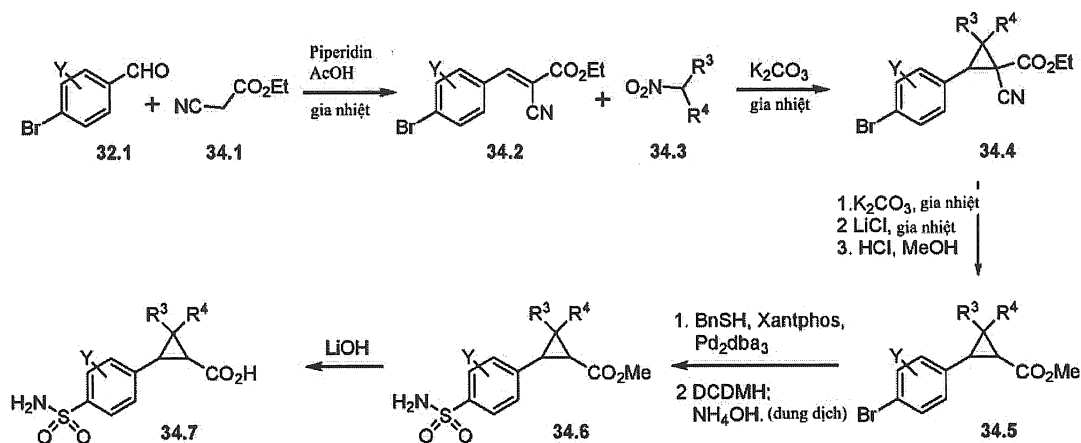
Sơ đồ 33



Các hợp chất khác trong sáng chế có thể được điều chế theo sơ đồ 34, trong đó aldehyt **32.1** đầu tiên được phản ứng với xynoaxetat **34.1** với sự có mặt của piperidin và axit axetic để tạo ra styrenyl este **34.2**. Este **34.2** sau đó được phản ứng

với nitroalkan **34.3** với sự có mặt của bazơ ở nhiệt độ tăng cao để tạo ra xyclopropan **34.4**. Xyclopropan **34.4** sau đó có thể được xà phòng hóa, decarboxyl hóa, và nitril gắn vào được thủy phân để tạo ra metyl este **34.5**. Metyl este **34.5** sau đó được phản ứng với phenylmetanthiol với sự có mặt của chất xúc tác paladi (như tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)), phối tử (như Xantphos), và bazơ (như diisopropyletylamin) để biến đổi aryl bromua thành thioete tương ứng, mà sau đó được xử lý bằng DCDMH tiếp đó bằng amoni hydroxit để tạo ra sulfonamit **34.6**. Các tiền chất xúc tác hoặc chất xúc tác paladi khác, các phối tử, các bazơ, và chất phản ứng halogen hóa (như sulfonyl clorua) có thể được sử dụng trong sự biến đổi này. Xà phòng hóa metyl este của sulfonamit **34.6** bằng cách xử lý bằng lithi hydroxit sau đó tạo ra axit **34.7**.

Sơ đồ 34



Được hiểu rằng các hợp chất và chất trung gian trong các sơ đồ phản ứng nêu trên có thể được dùng làm chất trung gian tổng hợp trong các sơ đồ khác mà bao gồm các chất trung gian tương tự để sản xuất ra các hợp chất thay thế theo sáng chế.

Trong một số trường hợp, thứ tự tiến hành sơ đồ phản ứng nêu trên có thể thay đổi để tạo điều kiện thuận lợi cho phản ứng hoặc tránh các sản phẩm phản ứng không mong muốn. Ngoài ra, các chiến lược nhóm bảo vệ khác nhau là quen thuộc đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ có thể được dùng để tạo điều kiện thuận lợi cho phản ứng hoặc tránh các sản phẩm phản ứng không mong muốn.

Trong một số trường hợp, thành phẩm có thể được biến đổi thêm, ví dụ, bằng cách sử dụng các phần tử thế. Các cách sử dụng này có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, phản ứng khử, oxy hóa, alkyl hóa, axyl hóa, và thủy phân mà thông thường người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết.

Các ví dụ sau được cung cấp để sáng chế có thể được hiểu đầy đủ hơn. Các ví dụ này chỉ để minh họa và không nên hiểu là làm giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ. Trong đó hỗn hợp racemic được sản xuất, các chất đồng phân đối ảnh có thể được tách ra bằng cách sử dụng các điều kiện phân giải bất đối pha đảo hoặc pha thường SFC sau khi tách thành phẩm hoặc ở chất trung gian thích hợp, tiếp đó là xử lý các chất đồng phân đơn một cách riêng rẽ. Được hiểu rằng các phương pháp thay thế cũng có thể được sử dụng trong quá trình tổng hợp các chất trung gian và các ví dụ chủ chốt này. Các phương pháp bất đối (ví dụ, xúc tác bất đối, chất phụ trợ bất đối) có thể được sử dụng khi có thể và khi thích hợp. Lựa chọn chính xác chất phản ứng, dung môi, nhiệt độ, và các điều kiện phản ứng khác, phụ thuộc vào bản chất của sản phẩm được dự định.

Các chữ viết tắt sau được sử dụng trong suốt bản mô tả:

Ac	acetyl
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitril
app	biểu kiến
aq	chứa nước
Ar	aryl
B ₂ (Pin) ₂	bis(pinacolato)diboron
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BOP	(benzotriazol-1-yloxy) <i>tris</i> (dimethylamino)phosphoni hexafluorophosphat
br	rộng

BSA	albumin huyết thanh bò
Bu	butyl
ca	khoảng (xấp xỉ)
CAN	amoni xeri(IV) nitrat
Cbz	carboxybenzyl
CDI	1,1'-carbonyldiimidazol
d	mức đôi
DABCO	diazabicyclo[2.2.2]octan
DAST	(diethylamino)lưu huỳnh triflorua
dba	dibenzylidenaxeton
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCE	1,2-dicloetan
DCDMH	1,3-diclo-5,5-dimetylhydantoin
dd	mức đôi của mức đôi
DIBAL	diisobutylnhôm hydrua
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
DMA	<i>N,N</i> -dimetylaxetamit
DMAP	4-(dimethylamino)pyridin
DMEM	Môi trường eagle được biến đổi Dulbecco (glucoza cao)
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit
DMF-DMA	<i>N,N</i> -dimetylformamit dimetylaxetal
DMPU	<i>N,N'</i> -dimetylpropylenure
DMSO	dimetylsulfoxit
DPBF	1,3-diphenylisobenzofuran
dppf	1,1'- <i>bis</i> (diphenylphosphino)feroxen

EDC	<i>N</i> -(3-dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimide hydrochloride
EDTA	Axit etylenđiaminetetraaxetic
EGTA	Axit etylen glycol-bis(β -aminoethyl ete)- <i>N,N,N',N'</i> -tetraaxetic
eq	đương lượng
ESI	ion hóa tia điện
Et	etyl
FBS	huyết thanh bào thai bò
h	giờ
HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium hexafluorophosphate
HEK	thận trong phôi người
HEPES	<i>N</i> -(2-hydroxyethyl)piperazine- <i>N'</i> -(axit 2-etansulfonic)
HMDS	hexamethyldisilazane
HMTA	hexamethylenetetramine
HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
Hz	Héc
imid	imidazole
<i>i</i> -Pr	isopropyl
<i>J</i>	hằng số kết hợp
LAH	lithi nhôm hydrua
LCMS	sắc ký lỏng-phổ khối
LDA	lithi diisopropylamid
<i>m/z</i>	tỷ lệ khối lượng với điện tích
m	đa bội

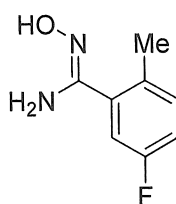
mCPBA	axit 3-cloperoxybenzoic
Me	metyl
min	phút
MP	polystyren độ rộng lớn
Ms	metansulfonyl
MTBE	metyl <i>tert</i> -butyl ete
MW	phân tử lượng
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimit
NHS	<i>N</i> -hydroxysuccinimit
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithi
<i>n</i> -HexLi	<i>n</i> -hexyllithi
NMM	<i>N</i> -metyl morpholin
NMP	1-metyl-2-pyrolidinon
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
OAc	axetat
p	pentet
PBPB	pyridinium bromua perbromua
PBS	nước muối đệm phosphat
PCC	pyridinium clocromat
PDC	pyridinium dicromat
Pd/C	paladi trên cacbon
Ph	phenyl
PMBCl	4-metoxymetyl clorua
psi	pound/inch vuông
<i>p</i> -Ts	<i>para</i> -toluensulfonyl

PTSA	axit <i>para</i> -toluensulfonic
Py	pyridyl
q	mức bốn
RIC-3	kháng các chất ức chế của cholinesteraza 3
rt	nhiệt độ trong phòng
s	mức đơn
SEM	2-trimetylsilyltoxymetyl
SEMC1	2-trimetylsilyltoxymetyl clorua
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
SM	vật liệu ban đầu
t	mức ba
T3P	2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit
TBAB	tetra- <i>n</i> -butylamoni bromua
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylamoni florua
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBDPSCl	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl clorua
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
TCCA	axit tricloisoxyanuric
TEA	trietylamin
TFA	axit trifloaxetic
Tf	triflometansulfonyl
TCFH	tetrametylcloformamidinium hexaflophosphat
THF	tetrahydrofuran
TMG	tetrametylguanidin
TMSD	trimetylsilyldiazometan

TPAP	tetrapropylamoni perruthenat
Trisyl	2,4,6-triisopropylbenzensulfonyl
V/V	thể tích/thể tích
X-Phos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
Xantphos	(9,9-dimetyl-9 <i>H</i> -xanthen-4,5-diyl)bis(diphenylphosphan)

Ví dụ thực hiện sáng chế

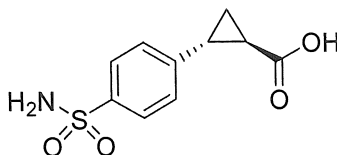
Chất trung gian 1



5-fluoro-*N*'-hydroxy-2-methylbenzencarboximidamid

5-fluoro-2-methylbenzonitril (1,01 g, 7,47 mmol) được hòa tan trong etanol (15 mL) ở nhiệt độ môi trường. Hydroxylamin (0,550 mL, 8,97 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 90°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở 90°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 35:65, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 169,1$ [M+H].

Chất trung gian 2



Axit (1*R*,2*R*)-2-(4-sulfamoylphenyl)cyclopropanecarboxylic

Bước A: Etyl (1*R*,2*R*)-2-(4-sulfamoylphenyl)cyclopropanecarboxylat

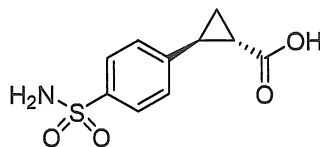
Dung dịch được khuấy chứa etyl *trans*-2-phenylcyclopropanecarboxylat (700 g, 3,68 mol) trong cloroform (6 L) ở 0°C được bổ sung từng giọt axit closulfonic

(2,45 L, 36,8 mol). Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và tiếp tục khuấy trong 2 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và được làm lạnh đột ngột bằng cách bổ sung nước (3 L). Hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (2 × 3 L) và phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong 1,4-dioxan (15 L) và dung dịch amoni hydroxit (30%, 2,1 L, 18,0 mol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường và sau đó pha loãng bằng nước (10 L). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 × 5 L) và phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (10 L), làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm để thu được hợp chất raxemic nêu ở đề mục. Các chất đồng phân đối ảnh được phân giải bằng SFC, dùng cột Chiralcel OD-H và rửa giải bằng etanol:cacbon dioxit:dietylamin – 20:80:0,2. Đỉnh chính thứ nhất để rửa giải là etyl (1*S*,2*S*)-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylat, và đỉnh chính thứ hai để rửa giải là etyl (1*R*,2*R*)-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylat, hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 270,1$ [M+H].

Bước B: axit (1*R*,2*R*)-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylic

Dung dịch được khuấy chứa etyl (1*R*,2*R*)-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylat (190 g, 0,705 mol) trong tetrahydrofuran (3 L) và metanol (600 mL) ở nhiệt độ môi trường ở 0°C được bổ sung từng giọt natri hydroxit chứa nước (2,12 M, 1,00 L, 2,12 mol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm để loại bỏ các dung môi hữu cơ. Hỗn hợp thu được được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng cách bổ sung axit clohydric chứa nước (2,0 M) và chiết bằng etyl axetat (2 × 2 L) và phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (1 L), làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng kỹ thuật tái kết tinh từ dietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 242,1$ [M+H].

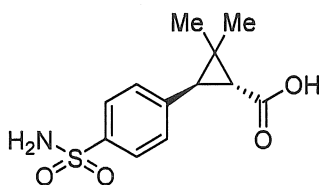
Chất trung gian 3



Axit (1*S*,2*S*)-2-(4-sulfamoylphenyl)cyclopropanecarboxylic

Gần như tuân theo các quy trình được mô tả trong chất trung gian 2, nhưng sử dụng etyl (1*S*,2*S*)-2-(4-sulfamoylphenyl)cyclopropanecarboxylat (được mô tả trong chất trung gian 2) thay cho etyl (1*R*,2*R*)-2-(4-sulfamoylphenyl)cyclopropanecarboxylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 242,1 [M+H].

Chất trung gian 4



Axit (1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)cyclopropanecarboxylic

Bước A: axit (1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic

Chất đồng phân đối ảnh của axit *trans*-2,2-dimetyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic (957 g, 5,03 mol) được phân giải bằng SFC, dùng cột Lux-5u và rửa giải bằng metanol:cacbon dioxit – 30:70. Đỉnh chính thứ nhất để rửa giải là axit (1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic, hợp chất nêu ở đề mục, và đỉnh chính thứ hai để rửa giải là axit (1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic. MS: m/z = 191,1 [M+H].

Bước B: Etyl (1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-phenylcyclopropanecarboxylat

Dung dịch được khuấy chứa axit (1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic (267 g, 1,40 mol) trong ethanol (2,7 L) được bổ sung thionyl clorua (497 g, 4,21 mol) từng giọt ở 0°C. Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong etyl axetat (2 L), được rửa bằng natri bicarbonat chứa nước bão hòa (2

× 1,5 L) và natri clorua chứa nước bão hòa (3 L), làm khô (magie sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 219,1$ [M+H].

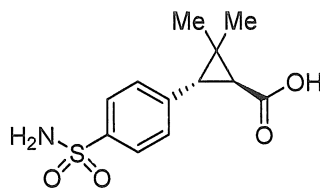
Bước C: Etyl (1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylat

Dung dịch được khuấy chứa etyl (1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-phenylxyclopropanecarboxylat (245 g, 1,12 mol) trong cloroform (2,5 L) ở 0°C được bổ sung từng giọt axit closulfonic (1564 g, 13,48 mol). Dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút ở 0°C, được làm ấm đến nhiệt độ môi trường, và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, nước (2 L) được bổ sung, và dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat (2 × 3 L). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (3 L), làm khô (magie sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong 1,4-dioxan (9 L), được làm lạnh xuống 5°C, và dung dịch amoni hydroxit (30%, 1,75 L, 13,5 mol) được bổ sung. Dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường, pha loãng bằng nước (5 L), và dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat (3 × 3 L). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (5 L), làm khô (magie sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:ete dầu mỏ – 17:83 đến 33:67 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 298,0$ [M+H].

Bước D: axit (1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylic

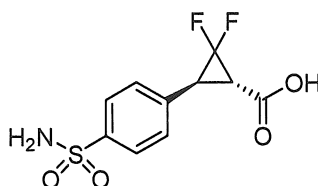
Dung dịch (1*R*,3*R*)-etyl 2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylat (15 g, 50,4 mmol) trong tetrahydrofuran (400 mL) và metanol (100 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung natri hydroxit (1,0 M, 150 mL, 150 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 60°C và khuấy trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, axit clohydric (1,00 M, 12,5 mL, 151 mmol) được bổ sung từ từ, và hỗn hợp thu được cô đặc trong áp suất giảm để loại bỏ metanol, tetrahydrofuran, và một lượng nhỏ nước. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 200 mL) và phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (150 mL), làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 270,1$ [M+H].

Chất trung gian 5

Axit (1S,3S)-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylic

Gần như tuân theo các quy trình được mô tả trong chất trung gian 4, nhưng sử dụng axit (1S,3S)-2,2-dimetyl-3-phenylxyclopropanecarboxylic (được mô tả trong chất trung gian 4) thay cho axit (1R,3R)-2,2-dimetyl-3-phenylxyclopropanecarboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 270,2$ [M+H].

Chất trung gian 6

Axit (1S,3S)-2,2-diflo-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylicBước A: Etyl (1S,3S)-2,2-diflo-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylat

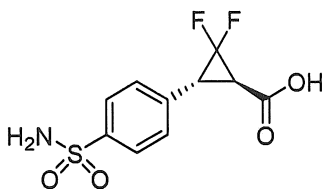
Axit closulfonic (35,5 mL, 530 mmol) ở 0°C được bổ sung từng giọt etyl *trans*-2,2-diflo-3-phenylxyclopropanecarboxylat (10,0 g, 44,2 mmol) (Dolbier *et al.* *J. Fluorine Chem.* (2004) 125:459-469). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút, được làm ấm đến nhiệt độ môi trường, và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từ từ vào đá/nước được khuấy từ từ (500 mL) trong thời gian 5 phút. Huyền phù thu được sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (400 mL) và khuấy trong 5 phút. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 × 400 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (400 mL), làm khô (magie sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong 1,4-dioxan (400 mL) và amoni hydroxit (30%, 92 mL, 1,36 mol) được bổ sung. Hỗn hợp phản

ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2,5 giờ và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 40:60 để tạo ra hợp chất raxemic nêu ở đề mục. Raxemat được phân giải bằng SFC, dùng cột ChiralPak AD-H, rửa giải bằng isopropanol:cacbon dioxit:diethylamin – 20:80:0,1. Đỉnh chính thứ nhất để rửa giải là etyl (1*R*,3*R*)-2,2-diflo-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancoxylylat và đỉnh chính thứ hai để rửa giải là etyl (1*S*,3*S*)-2,2-diflo-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancoxylylat, hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 306,2$ [M+H].

Bước B: axit (1*S*,3*S*)-2,2-diflo-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancoxylylic

Dung dịch etyl (1*S*,3*S*)-2,2-diflo-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancoxylylat, (500 mg, 1,64 mmol) trong axetonitril (8,2 mL) được bổ sung lithum hydroxit chứa nước (1,0 M, 4,9 mL, 4,9 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và lớp nước được axit hóa bằng HCl chứa nước (1M). Sau đó hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 × 20 mL) và phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (20 mL), làm khô (magie sulfat) và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 278,1$ [M+H].

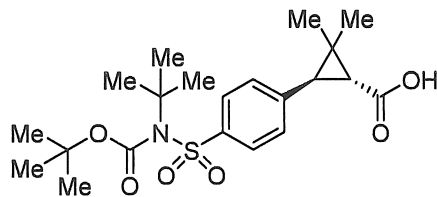
Chất trung gian 7



Axit (1*R*,3*R*)-2,2-diflo-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancoxylylic

Gần như tuân theo các quy trình được mô tả trong chất trung gian 6, nhưng sử dụng etyl (1*R*,3*R*)-2,2-diflo-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancoxylylat (được mô tả trong chất trung gian 6) thay cho etyl (1*S*,3*S*)-2,2-diflo-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancoxylylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 278,1$ [M+H].

Chất trung gian 8



Axit (1*R*,3*R*)-3-{4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)(*tert*-butyl)sulfamoyl]phenyl}-2,2-dimetylxyclopropanecarboxylic

Bước A: Etyl (1*R*,3*R*)-3-{4-[(*tert*-butoxycarbonyl)(*tert*-butyl)sulfamoyl]phenyl}-2,2-dimetylxyclopropanecarboxylat

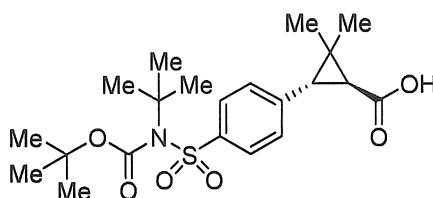
Dung dịch được khuấy chứa etyl (1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylat (được mô tả trong chất trung gian 4) (2,00 g, 6,73 mmol) trong tetrahydrofuran (24 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung di-*tert*-butyl dicarbonat (7,34 g, 33,6 mmol) và DMAP (82 mg, 0,67 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ, sau đó ở 50°C trong 7 giờ, sau đó để nguội xuống nhiệt độ môi trường. Di-*tert*-butyl dicarbonat (1,50 g, 6,87 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 3 giờ, sau đó để nguội xuống nhiệt độ môi trường. Di-*tert*-butyl dicarbonat (3,00 g, 13,7 mmol) và DMAP (82 mg, 0,67 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 3 giờ, sau đó để nguội xuống nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp thu được được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 30:70 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 517,3$ [$M + \text{CH}_3\text{CN} + \text{Na}$].

Bước B: axit (1*R*,3*R*)-3-{4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)(*tert*-butyl)sulfamoyl]phenyl}-2,2-dimetylxyclopropanecarboxylic

Dung dịch được khuấy chứa etyl (1*R*,3*R*)-3-{4-[(*tert*-butoxycarbonyl)(*tert*-butyl)sulfamoyl]phenyl}-2,2-dimetylxyclopropanecarboxylat (2,36 g, 5,19 mmol) trong tetrahydrofuran (15 mL) và metanol (15 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung từng giọt natri hydroxit chứa nước (2,0 M, 9,47 mL, 18,9 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ và sau đó rót vào nước (50

mL). Hỗn hợp thu được được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng cách bổ sung axit clohydric chứa nước (1,0 M) và chiết bằng ethyl axetat (2 × 100 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (40 mL), làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục, được sử dụng mà không tinh chế thêm. MS: $m/z = 489,2$ [$M + CH_3CN + Na$].

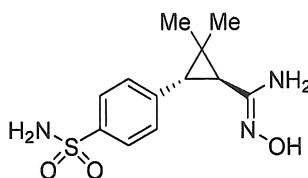
Chất trung gian 9



Axit (1S,3S)-3-{4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)(*tert*-butyl)sulfamoyl]phenyl}-2,2-dimethylxyclopropanecarboxylic

Gần như tuân theo các quy trình được mô tả trong chất trung gian 8, nhưng sử dụng ethyl (1S,3S)-2,2-dimethyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylat (được mô tả trong chất trung gian 5) thay cho ethyl (1R,3R)-2,2-dimethyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 489,4$ [$M + CH_3CN + Na$].

Chất trung gian 10



(1S,3S)-N'-hydroxy-2,2-dimethyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboximidamit

Bước A: (1S,3S)-2,2-dimethyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxamit

Axit (1S,3S)-2,2-dimethyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylic (chất trung gian 5) (4,0 g, 14,85 mmol) được hòa tan trong diclometan (34 mL) và dimethyl sulfoxit (3,8 mL) ở nhiệt độ môi trường. N-Metylmorpholin (3,3 mL, 30,0 mmol), HATU (5,85 g, 15,39 mmol), và amoni clorua (1,59 g, 29,7 mmol) được bổ

sung lần lượt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 14 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:axit trifloaxetic – 5:95:0,1 đến 55:45:0,1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 269,1$ [M+H].

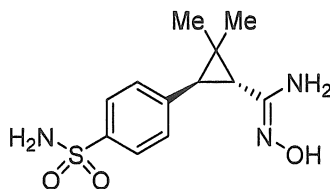
Bước B: 4-[(1*S*,3*S*)-3-xyano-2,2-dimetylxcyclopropyl]benzensulfonamit

(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xcyclopropancarboxamit (3,23 g, 12,04 mmol) được hòa tan trong axetonitril (60 mL) ở nhiệt độ môi trường. Phosphoro oxyclorua (2,24 mL, 24,07 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 80°C và khuấy trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được để nguội và natri bicarbonat chứa nước bão hòa (20 mL) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp thu được được điều chỉnh đến độ pH = 8 bằng cách bổ sung natri carbonat chứa nước bão hòa (10 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri bicarbonat chứa nước bão hòa (15 mL) và natri clorua chứa nước bão hòa (15 mL), làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:etanol:hexan – 3:1:96 đến 21:7:72 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 251,1$ [M+H].

Bước C: (1*S*,3*S*)-*N'*-hydroxy-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xcyclopropancarboximidamit

Dung dịch được khuấy chứa 4-[(1*S*,3*S*)-3-xyano-2,2-dimetylxcyclopropyl]benzensulfonamit (2,63 g, 10,51 mmol) trong etanol (52 mL) được bổ sung hydroxylamin (6,44 mL, 105 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 60°C và khuấy trong 13 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được làm bay hơi đồng thời với metanol (2×) và axetonitril (4×) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục đủ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 284,1$ [M+H].

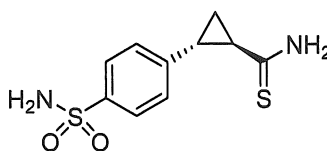
Chất trung gian 11



(1R,3R)-N'-Hydroxy-2,2-dimethyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboximidamit

Gần như tuân theo các quy trình được mô tả trong chất trung gian 10, nhưng sử dụng axit (1R,3R)-2,2-dimethyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylic (được mô tả trong chất trung gian 4) thay cho axit (1S,3S)-2,2-dimethyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 284,1$ $[M + H]$.

Chất trung gian 12



(1R,2R)-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarbothioamit

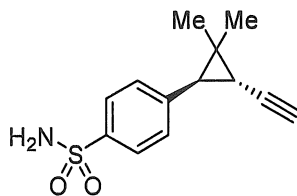
Bước A: (1R,2R)-2-(4-Sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxamit

Dung dịch axit (1R,2R)-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylic (chất trung gian 2) (3,00 g, 12,4 mmol) trong diclometan (37 mL) và dimetyl sulfoxit (4,1 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung HATU (5,20 g, 13,7 mmol), *N*-metylmorpholin (5,5 ml, 49,7 mmol), và amoni clorua (2,00 g, 37,3 mmol) lần lượt và hỗn hợp phản ứng được để khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:etanol:hexan – 0:0:100 đến 67:33:0. Các phân đoạn chứa sản phẩm được gom lại và cô đặc trong áp suất giảm. Việc tinh chế tiếp đạt được bằng cách rửa phần rắn còn lại bằng diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 241,1$ $[M+H]$.

Bước B: (1R,2R)-2-(4-Sulfamoylphenyl)xyclopropanecarbothioamit

Huyền phù chứa (1*R*,2*R*)-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxamit (1,15 g, 4,79 mmol) trong tetrahydrofuran (19 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung chất phản ứng Lawesson (1,94 g, 4,79 mmol) và hỗn hợp phản ứng được để khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:etanol:hexan – 0:0:100 đến 67:33:0. Các phân đoạn chứa sản phẩm được gom lại và cô đặc trong áp suất giảm. Việc tinh chế tiếp đạt được bằng cách rửa phần rắn còn lại bằng diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 257,2$ [M+H].

Chất trung gian 13



4-[(1*R*,3*S*)-3-ethynyl-2,2-dimethylxyclopropyl]benzenesulfonamidit

Bước A: 4-[(1*R*,3*R*)-3-(hydroxymetyl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzenesulfonamidit

Dung dịch etyl (1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylat (được mô tả trong chất trung gian 4) (3,0 g, 10,1 mmol) trong tetrahydrofuran (30 mL) ở 0°C được bổ sung dung dịch 1,0 M chứa diisobutylnhôm hydrua (1,0M trong hexan, 60,5 mL, 60,5 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ và sau đó nước (3 mL) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được lọc qua tấm xelit, được rửa bằng metanol (3 × 50 mL), và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 278,1$ [M+Na].

Bước B: 4-[(1*R*,3*R*)-3-formyl-2,2-dimethylxyclopropyl]benzenesulfonamidit

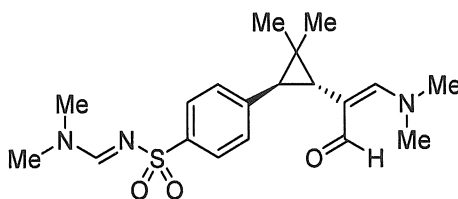
Dung dịch 4-[(1*R*,3*R*)-3-(hydroxymetyl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzenesulfonamidit (100 mg, 0,39 mmol) trong diclometan (3,9 mL) ở 0°C được bổ sung Dess-Martin periodinan (199 mg, 0,47 mmol) và hỗn hợp phản ứng được để khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đột ngột

bằng natri bicarbonat chứa nước bão hòa (2 mL) và natri thiosulfat chứa nước bão hòa (2 mL). Các pha được phân tách và pha chứa nước được chiết bằng diclometan (2×5 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (magie sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 50:50, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 254,1$ $[M+H]$.

Bước C: 4-[(1*R*,3*S*)-3-etylnyl-2,2-dimetylxcyclopropyl]benzensulfonamit

Dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (53,7 mg, 0,279 mmol) được bổ sung vào dung dịch 4-[(1*R*,3*R*)-3-formyl-2,2-dimetylxcyclopropyl]benzensulfonamit và kali carbonat (64,4 mg, 0,466 mmol) trong metanol (0,35 mL) và dung dịch này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dietyl ete (4 mL), được rửa bằng natri bicarbonat chứa nước bão hòa (4 mL), làm khô (magie sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 50:50, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 250,1$ $[M+H]$.

Chất trung gian 14

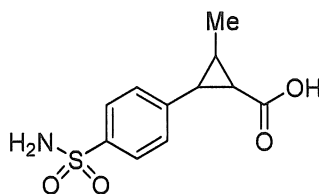


N-[(Dimethylamino)metyliden]-4-{(1*R*,3*R*)-3-[1-(dimethylamino)-3-oxoprop-1-en-2-yl]-2,2-dimetylxcyclopropyl}benzensulfonamit

Dung dịch (metoxymetyl)triphenylphosphonium clorua (5,68 g, 16,6 mmol) trong tetrahydrofuran (25 mL) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung *n*-butyllithi (2,5 M trong tetrahydrofuran, 6,63 mL, 16,6 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 0°C và khuấy trong 30 phút và sau đó được làm lạnh xuống -78°C . 4-((1*R*,3*R*)-3-Formyl-2,2-dimetylxcyclopropyl)benzensulfonamit (được mô tả trong chất trung gian 13) (1,40 g, 5,53 mmol) được bổ sung vào dung dịch này và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng

được pha loãng bằng nước (50 mL) và etyl axetat (50 mL). Các pha được phân tách và pha chứa nước được chiết bằng etyl axetat (2×50 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (25 mL), làm khô (magie sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat:hexan – 25:75. Các phân đoạn chứa sản phẩm được gom lại và cô đặc trong áp suất giảm. Chất rắn thu được được bổ sung vào bình phản ứng chứa dung dịch [được điều chế bằng cách xử lý dung dịch *N,N*-dimetylformamit (0,550 mL, 7,11 mmol) trong cloroform (5 mL) ở 0°C bằng phosphoro oxyclorea (0,663 mL, 7,11 mmol) tiếp đó làm ấm hỗn hợp thu được đến 40°C sau đó làm lạnh trở lại hỗn hợp này xuống 0°C] ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 55°C và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và kali carbonat (1,97 g, 14,2 mmol) trong nước (10 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và diclometan (30 mL). Các pha được phân tách và pha chứa nước được chiết bằng diclometan (2×30 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (25 mL), làm khô (magie sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 378,2$ [M+H].

Chất trung gian 15



Axit 2-metyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylic, chất đồng phân không đối quang 4

Bước A: Metyl 2-metyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylat, chất đồng phân không đối quang 4

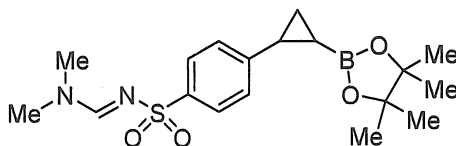
Dung dịch axit 2-metyl-3-phenylxyclopropanecarboxylic (2,64 g, 15,0 mmol) trong diclometan (30 mL) và metanol (7,5 mL) được bổ sung từ từ dung dịch TMS-diazometan trong ete (2 M, 9,00 mL, 18,0 mmol). Sau khi ngừng thoát khí, hỗn hợp

phản ứng được khuấy trong 10 phút, cô đặc trong áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 20:80. Phần còn lại được bổ sung từng giọt vào axit closulfonic (12,0 mL, 179 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được để khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 30 phút. Sau đó hỗn hợp phản ứng được rót lên đá, pha loãng bằng nước (15 mL), được khuấy mạnh, và pha chứa nước được gạn. Phần cặn còn lại được hòa tan trong 1,4-dioxan (12 mL), amoni hydroxit được bổ sung (6,00 mL, 43,1 mmol), và hỗn hợp phản ứng được để khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc (rửa bằng etyl axetat) và phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 5:95 đến 50:50 và sau đó được phân giải bất đối bằng SFC, trước tiên dùng cột AS-H, rửa giải bằng isopropanol:cacbon dioxit:dietylamin – 12:88:0,1 và sau đó dùng cột OD-H, rửa giải bằng metanol:cacbon dioxit:dietylamin – 30:70:0,1. Đỉnh chính thứ tư để rửa giải, chất đồng phân không đối quang 4, (như được xác định bằng SFC phân tích, dùng cột AS-H rửa giải bằng isopropanol:cacbon dioxit:dietylamin – 20:80:0,1) là hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 270,2$ [M+H].

Bước B: axit 2-metyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanocarboxylic, chất đồng phân không đối quang 4

Dung dịch metyl 2-metyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanocboxlat, chất đồng phân không đối quang 4, (121 mg, 0,449 mmol) trong tetrahydrofuran (2,80 mL) được bổ sung natri hydroxit chứa nước (1M, 1,40 mL, 1,40 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được axit hóa đến độ pH = 1 bằng HCl chứa nước (1 N, 3,0 mL, 3,0 mmol), được chiết bằng etyl axetat (2×10 mL), và phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 256,1$ [M+H].

Chất trung gian 16



N-[(Dimethylamino)methylidene]-4-[*trans*-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl]benzenesulfonamid

Bước A: 4-Bromo-*N*-[(dimethylamino)methylidene]benzenesulfonamid

Dung dịch được khuấy chứa 4-bromobenzenesulfonamid (5,00 g, 21,2 mmol) trong *N,N*-dimetylformamid dimetyl axetal (113 mL) được gia nhiệt ở 110°C trong 18 giờ, sau đó để nguội xuống nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp thu được được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục đủ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 291,0$ [M+H].

Bước B: *N*-[(dimethylamino)methylidene]-4-[(*E*)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)ethenyl]benzenesulfonamid

Dung dịch được khuấy chứa 4-bromo-*N*-[(dimethylamino)methylidene]benzenesulfonamid (6,10 g, 21,0 mmol) trong toluen (70 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung pinacol este của axit vinylboronic (7,11 mL, 41,9 mmol), bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (535 mg, 1,05 mmol), và triethylamin (6,42 mL, 46,1 mmol). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 80°C trong 18 giờ, sau đó rót vào nước (100 mL) và chiết bằng etyl axetat (2 × 200 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (100 mL), làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 30:70 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 365,3$ [M+H].

Bước C: *N*-[(dimethylamino)methylidene]-4-[*trans*-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(trimethylsilyl)cyclopropyl]benzenesulfonamid

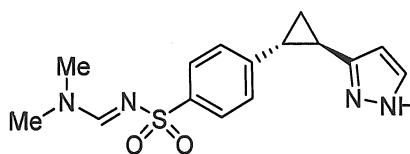
Dung dịch được khuấy chứa *N*-[(dimethylamino)methylidene]-4-[(*E*)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)ethenyl]benzenesulfonamid (6,00 g, 16,5 mmol) trong tetrahydrofuran (82 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung paladi(II) axetat

(924 mg, 4,12 mmol) và (trimetylsilyl)diazometan (2,0M trong dietyl ete, 24,7 mL, 49,4 mmol), lần lượt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ, sau đó axit axetic (12 mL) được bổ sung và hỗn hợp thu được được rót vào nước (200 mL) và chiết bằng diclometan (3 × 200 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 10:90 đến 60:40 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 451,3$ [M+H].

Bước D: *N*-[(dimetylamino)metyliden]-4-[*trans*-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit

Dung dịch được khuấy chứa *N*-[(dimetylamino)metyliden]-4-[*trans*-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(trimetylsilyl)xyclopropyl]benzensulfonamit (1,25 g, 2,77 mmol) trong diclometan (22 mL) ở 0°C được bổ sung axit triflometansulfonic (0,801 mL, 9,02 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 2 giờ, sau đó rót vào natri bicarbonat chứa nước bão hòa (50 mL), và chiết bằng diclometan (2 × 100 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của metanol:diclometan – 0:100 đến 4:96 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 379,3$ [M+H].

Chất trung gian 17



N-[(dimetylamino)metyliden]-4-[(1*R*,2*R*)-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit

Bước A: (1*R*,2*R*)-*N*-Metoxy-*N*-metyl-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancarboxamit

Huyền phù chứa axit (1*R*,2*R*)-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancarboxylic (chất trung gian 2) (1,9 g, 7,9 mmol) trong diclometan (16 mL) được bổ sung

triethylamin (3,29 mL, 23,6 mmol) và HATU (3,59 g, 9,45 mmol) lần lượt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút và sau đó *N,O*-dimethylhydroxylamin hydroclorua (0,922 g, 9,45 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ và sau đó được pha loãng bằng ethyl axetat và được rửa bằng natri bicarbonat chứa nước bão hòa (2×20 mL). Pha hữu cơ được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được tạo huyền phù trong diclometan và được lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 285,1$ [M+H].

Bước B: 4-[(1*R*,2*R*)-2-axetylxcyclopropyl]benzensulfonamit

Dung dịch (1*R*,2*R*)-*N*-metoxy-*N*-metyl-2-(4-sulfamoylphenyl)xcyclopropanocarboxamit trong tetrahydrofuran (28 mL) ở -15°C được bổ sung dung dịch metylmagie clorua (3,0 M, 22,7 mL, 67,9 mmol) trong tetrahydrofuran. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và amoni clorua chứa nước bão hòa (50 mL) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp thu được được chiết bằng ethyl axetat (3×40 mL) và phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (2 mL), làm khô (natri sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của ethyl axetat:etanol:hexan – 0:0:100 đến 60:20:20 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 240,1$ [M+H].

Bước C: *N*-[(Dimethylamino)metyliden]-4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(dimethylamino)prop-2-enoyl]xcyclopropyl}benzensulfonamit

4-[(1*R*,2*R*)-2-axetylxcyclopropyl]benzensulfonamit (0,825 g, 3,45 mmol) được tạo huyền phù trong *N,N*-dimethylformamit dimethylaxetal (9,23 mL, 69,0 mmol) trong lọ bịt kín. Lọ này được bịt kín và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 110°C và khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ môi trường và được pha loãng bằng diclometan. Pha hữu cơ được rửa bằng nước (3×10 mL), làm khô (natri sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 350,2$ [M+H].

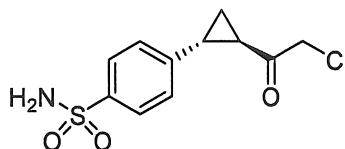
Bước D: 4-[(1*R*,2*R*)-2-(1*H*-Pyrazol-3-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit

Dung dịch *N*-[(dimethylamino)metyliden]-4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(dimethylamino)prop-2-enoyl]xyclopropyl}benzensulfonamit (1,21 g, 3,45 mmol) trong metanol (17 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung hydrazin (2,17 mL, 69,0 mmol) và hỗn hợp phản ứng được để khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại thu được được đưa vào etyl axetat (30 mL) và pha hữu cơ được rửa bằng natri bicarbonat chứa nước bão hòa (2 × 20 mL), làm khô (natri sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 264,1$ [M+H].

Bước E: *N*-[(dimethylamino)metyliden]-4-[(1*R*,2*R*)-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit

4-[(1*R*,2*R*)-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit (749 mg, 2,84 mmol) được tạo huyền phù trong DMF-DMA (7,62 ml, 56,9 mmol) trong lọ bịt kín. Lọ được bịt kín và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 110°C và khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ môi trường và được pha loãng bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước (3 × 50 mL), làm khô (natri sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:etanol:hexan – 0:0:100 đến 67:33:0 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 319,2$ [M+H].

Chất trung gian 18

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-cloaxetyl)xyclopropyl]benzensulfonamitBước A: Metyl (1*R*,2*R*)-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancoxylyat

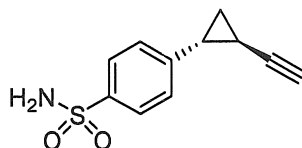
Dung dịch axit (1*R*,2*R*)-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancoxylic (chất trung gian 2) (2,0 g, 8,29 mmol) trong metanol (20 mL) được bổ sung axit sulfuric đậm đặc (0,044 mL, 0,83 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 60°C và

khuấy trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và diclometan (20 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được rửa bằng natri bicarbonat chứa nước bão hòa (20 mL), làm khô (natri sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 255,8$ $[M+H]$.

Bước B: 4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-cloaxetyl)xyclopropyl]benzensulfonamit

Dung dịch metyl (1*R*,2*R*)-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylat (600 mg, 2,35 mmol) trong tetrahydrofuran (8 mL) ở -70°C được bổ sung cloiodometan (2,07 g, 11,8 mmol) và dung dịch lithi diisopropylamit (2,0 M trong tetrahydrofuran/heptan/etylbenzen, 8,23 mL, 16,5 mmol), lần lượt, và hỗn hợp phản ứng được để khuấy trong 1 giờ. Axit axetic (1,5 mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (5 mL) và pha chứa nước được chiết bằng etyl axetat (2×5 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat) và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng silica gel điều chế, rửa giải bằng etyl axetat:ete dầu mỏ – 33:67 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H); 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H); 4,83 (s, 1 H); 4,82 (s, 1 H); 3,74 (s, 2 H); 2,59 (m, 1 H); 1,98 (m, 1 H); 1,71 (m, 1 H); 1,38 (m, 1 H).

Chất trung gian 19



4-[(1*R*,2*R*)-2-etylnylxyclopropyl]benzensulfonamit

Bước A: 4-[(1*R*,2*R*)-2-(hydroxymetyl)xyclopropyl]benzensulfonamit

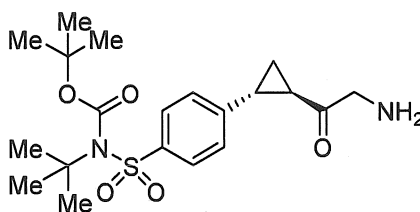
Dung dịch axit (1*R*,2*R*)-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylic (chất trung gian 2) (3,0 g, 12 mmol) trong tetrahydrofuran (50 mL) ở 0°C được bổ sung dung dịch boran (1,0 M trong tetrahydrofuran, 24,9 mL, 24,9 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng

được rót vào nước (50 mL) và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 50 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat) và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 3,62 (dd, $J = 11,2, 6,0$ Hz, 1 H); 3,49 (dd, $J = 11,2, 6,8$ Hz, 1 H); 1,92 (m, 1 H); 1,45 (m, 1 H); 1,02 (m, 2 H).

Bước B: 4-[(1*R*,2*R*)-2-etylnylxyclopropyl]benzensulfonamit

Dung dịch 4-[(1*R*,2*R*)-2-(hydroxymetyl)xyclopropyl]benzensulfonamit (1,00 g, 4,40 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL) được bổ sung pyridinium clocromat (1,90 g, 8,80 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và etyl axetat (50 mL). Lóp hữu cơ được phân tách, làm khô (natri sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được đưa vào metanol (30 mL) và được xử lý bằng kali carbonat (2,76 g, 20,0 mmol) và dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (921 mg, 4,79 mmol), lần lượt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ, sau đó làm ấm đến 60°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm, nước (30 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat) và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat:ete dầu mỏ – 50:50 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 2,30 (m, 1 H); 2,25 (s, 1 H); 1,61 (m, 1 H); 1,34 (m, 2 H).

Chất trung gian 20



tert-butyl tert-butyl[(4-{(1*R*,2*R*)-2-[(*R*)-glycyl]xyclopropyl}phenyl)sulfonyl]carbamate

Bước A: Metyl (1R,2R)-2-(4-[(*tert*-butoxycarbonyl)(*tert*-butyl)sulfamoyl]phenyl)xyclopropanecarboxylat

Dung dịch metyl (1R,2R)-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylat (được mô tả trong chất trung gian 18) (1,1 g, 4,3 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung 4-dimetylamino pyridin (0,158 g, 1,29 mmol) và di-*tert*-butyl dicarbonat (10,0 mL, 43,1 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 70°C và khuấy trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat:ete dầu mỏ – 25:75 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H); 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H); 3,71 (s, 3 H); 2,55 (m, 1 H); 1,94 (m, 1 H); 1,55 (s, 1 H); 1,49 (s, 9 H); 1,43 (s, 9 H); 1,35 (m, 1 H).

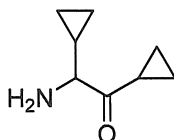
Bước B: *tert*-butyl *tert*-butyl[(4-[(1R,2R)-2-(cloaxetyl)xyclopropyl]phenyl)sulfonyl]carbamate

Dung dịch metyl (1R,2R)-2-{4-[(*tert*-butoxycarbonyl)(*tert*-butyl)sulfamoyl]phenyl}xyclopropanecarboxylat (200 mg, 0,49 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL) ở nhiệt độ –78°C được bổ sung cloiodometan (300 mg, 1,70 mmol) và lithi diisopropylamit (2,0 M trong tetrahydrofuran/heptan/etylbenzen, 0,97 mL, 1,9 mmol) lần lượt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút và sau đó làm ấm đến –40°C và khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước chứa HCl (1M, 10 mL, 10 mmol). Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat:ete dầu mỏ – 25:75 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H); 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H); 4,19 (s, 2 H); 2,59 (m, 1 H); 2,44 (m, 1 H); 1,76 (m, 1 H); 1,45 (s, 9 H); 1,39 (s, 9 H); 1,20 (m, 1 H).

Bước C: *tert*-butyl *tert*-butyl[(4-[(1R,2R)-2-[(*R*)-glycyl]xyclopropyl]phenyl)sulfonyl]carbamate

Dung dịch *tert*-butyl *tert*-butyl({4-[(1*R*,2*R*)-2-(cloaxetyl)xyclopropyl]phenyl} sulfonyl)carbamate (1,2 g, 2,8 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung natri azit (0,36 g, 5,6 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 giờ và sau đó pha loãng bằng nước (50 mL) và chiết bằng ethyl axetat (3 × 50 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (25 mL), làm khô (natri sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng ethyl axetat:ete dầu mỏ – 20:80. Các phân đoạn chứa sản phẩm được gom lại và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được đưa vào tetrahydrofuran (5 mL) và nước (0,5 mL) ở nhiệt độ môi trường và được xử lý bằng triphenylphosphin (264 mg, 1,01 mmol) và axit *p*-toluensulfonic (192 mg, 1,01 mmol) lần lượt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 821,4$ [2M+H].

Chất trung gian 21



2-amino-1,2-dicyclopropylethanone

Bước A: 2-bromo-1,2-dicyclopropylethanone

Dung dịch 1,2-dicyclopropylethanone (400 mg, 3,22 mmol) trong metanol (3 mL) ở 0°C được bổ sung từng giọt brom (0,199 mL, 3,87 mmol). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 1 giờ. Natri sulfit chứa nước bão hòa (10 mL) được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết bằng ethyl axetat (30 mL). Lớp hữu cơ được phân tách, làm khô (magie sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục đủ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,73 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 2,24 (m, 1 H), 1,55 (m, 1 H), 1,13 (m, 2 H), 1,02 (m, 2 H), 0,86 (m, 2 H), 0,48 (m, 2 H).

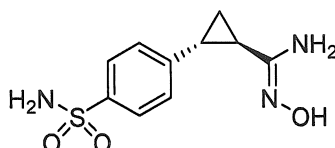
Bước B: *N*-(1,2-dicyclopropyl-2-oxoethyl)formamit

Dung dịch được khuấy chứa 2-bromo-1,2-dicyclopropylethan-1-on (50 mg, 0,25 mmol) trong axetonitril (2 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung natri *N*-formylformamit (47 mg, 0,49 mmol) và kali carbonat (68 mg, 0,49 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 80°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (5 mL) và diclometan (10 mL). Lớp hữu cơ được phân tách, làm khô (magie sulfat) và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục đủ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 168,0$ [M+H].

Bước C: 2-amino-1,2-dicyclopropyletanon

Dung dịch được khuấy chứa *N*-(1,2-dicyclopropyl-2-oxoethyl)formamit (48 mg, 0,29 mmol) trong metanol (3 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung dung dịch nước chứa HCl (12 N, 0,3 mL, 3,60 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 30°C và khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 140,0$ [M+H].

Chất trung gian 22



(1*R*,2*R*)-*N*'-Hydroxy-2-(4-sulfamoylphenyl)cyclopropanecarboximidamit

Bước A: 4-[(1*R*,2*R*)-2-xyanoxycyclopropyl]benzensulfonamit

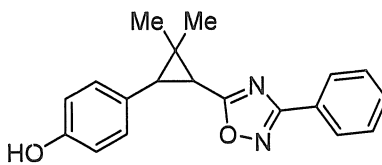
(1*R*,2*R*)-2-(4-Sulfamoylphenyl)cyclopropanecarboxamit (được mô tả trong chất trung gian 12) (1,72 g, 7,16 mmol) được hòa tan trong axetonitril (36 mL) ở nhiệt độ môi trường. Phosphoro oxyclorea (1,33 mL, 14,3 mmol) được bổ sung, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 80°C và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từ từ vào natri bicarbonat lạnh chứa nước bão hòa (50 mL) và pha chứa nước được chiết bằng etyl axetat (3 × 50 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (15 mL), làm khô (magie sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa

giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 60:40 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 223,1$ $[M+H]$.

Bước B: (1*R*,2*R*)-*N*'-Hydroxy-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboximidamit

Dung dịch được khuấy chứa 4-[(1*R*,2*R*)-2-xyanoxycyclopropyl]benzensulfonamit (960 mg, 4,32 mmol) trong etanol (22 mL) được bổ sung hydroxylamin (2,65 mL, 43,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 60°C và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được làm bay hơi đồng thời với metanol (2×) và axetonitril (4×) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục đủ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 256,1$ $[M+H]$.

Chất trung gian 23



4-[*trans*-2,2-dimetyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]phenol

Bước A: 5-[*trans*-3-(4-bromophenyl)-2,2-dimetylxcyclopropyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

Dung dịch isopropyltriphenylphosphonium iodua (15,3 g, 35,3 mmol) trong tetrahydrofuran (30 mL) ở nhiệt độ –50°C được bổ sung dung dịch *n*-butyllithi trong hexan (2,5 M, 12,9 mL, 32,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút và sau đó làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống –50°C và etyl (*2E*)-3-(4-bromophenyl)prop-2-enoat (3,00 g, 11,8 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 12 giờ. Nước (50 mL) được bổ sung và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 × 20 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong etanol (20 mL) và nước (4 mL) và lithi hydroxit (1,21 g, 50,5 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 50°C và khuấy trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được

chiết bằng ethyl axetat (2×5 mL). Lớp nước được điều chỉnh đến độ pH = 1 bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl (3M, khoảng 20 mL) và chiết bằng ethyl axetat (2×5 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (5 mL) và HATU (2,68 g, 7,06 mmol), diisopropyletylamin (3,70 mL, 21,2 mmol), và *N*-hydroxybenzencarboximidamit (1,92 g, 14,1 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút và sau đó làm ấm đến 100°C và khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và lớp nước được chiết bằng ethyl axetat (2×10 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng ethyl axetat:ete dầu mỏ – 9:91 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 371,5$ [M+H].

Bước B: 5-{*trans*-2,2-dimetyl-3-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]xyclopropyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

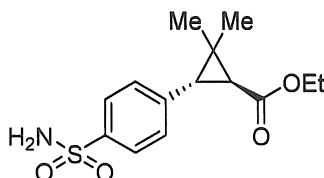
Dung dịch 5-[*trans*-3-(4-bromophenyl)-2,2-dimetyl-xyclopropyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol (50 mg, 0,14 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (51,6 mg, 0,203 mmol), kali axetat (39,9 mg, 0,406 mmol), và $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (9,9 mg, 0,014 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 90°C và khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng ethyl axetat:ete dầu mỏ – 9:91 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (dd, $J = 3,0, 4,6$ Hz, 2 H), 7,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 7,45-7,48 (m, 3 H), 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 3,05 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 2,60 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 1,41 (s, 3 H), 1,34 (s, 12 giờ), 1,03 (s, 3 H).

Bước C: 4-[*trans*-2,2-dimetyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]phenol

Dung dịch 5-{*trans*-2,2-dimetyl-3-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]xyclopropyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol (45 mg, 0,11 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL) ở 0°C được bổ sung natri hydroxit (25,9 mg, 0,649 mmol) tiếp đó bổ sung từng giọt dung dịch nước chứa hydro peroxit (30%, 0,066 mL, 0,65 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch nước natri sulfit bão

hòa (10 mL) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat (2×5 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 307,1$ $[M+H]$.

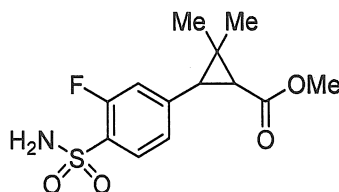
Chất trung gian 24



Ethyl (1S,3S)-2,2-dimethyl-3-(4-sulfamoylphenyl)cyclopropanecarboxylate

Gần như tuân theo các quy trình được mô tả trong chất trung gian 4, nhưng sử dụng axit (1S,3S)-2,2-dimethyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic thay cho axit (1R,3R)-2,2-dimethyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 298,0$ $[M+H]$.

Chất trung gian 25



Methyl *trans*-3-(2-fluoro-4-sulfamoylphenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate

Bước A: Methyl (2E)-3-(4-bromo-3-fluorophenyl)prop-2-enoate

Dung dịch được khuấy chứa 4-bromo-3-fluorobenzaldehyt (1,00 g, 4,93 mmol) trong toluen (20 mL) được bổ sung methyl (2E)-(tritylphosphanyliden)etanoat (2,47 g, 7,39 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và nước (50 mL) được bổ sung. Lớp nước được chiết bằng ethyl axetat (3×80 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (150 mL), làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của ethyl axetat:ete dầu mỏ – 0:100 đến 10:90, để tạo ra hợp chất nêu ở

đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,53-7,59 (m, 2 H), 7,24 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,41 (d, $J = 16,0$ Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H).

Bước B: N -($\{[trans\text{-}3\text{-(}3\text{-flo-4-sulfamoylphenyl)}\text{-}2,2\text{-dimethylxyclopropyl]carbonyl\}$ oxy)benzencarboximidamit

Huyền phù được khuấy chứa isopropyltriphenylphosphonium iodua (3,50 g, 8,11 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL) ở nhiệt độ -50°C được bổ sung từng giọt dung dịch n -butyllithi trong hexan (2,5 M, 2,97 mL, 7,43 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút sau đó làm ấm đến 15°C và khuấy trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống -50°C và metyl (2*E*)-3-(4-bromo-3-flophenyl)prop-2-enoat (700 mg, 2,70 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 15°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dietyl ete (50 mL), dung dịch nước chứa hydro peroxit (10%, 30 mL) được bổ sung, và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (50 mL), dung dịch natri sulfít chứa nước bão hòa (50 mL), và natri clorua chứa nước bão hòa (50 mL), làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:ete dầu mỏ – 0:100 đến 5:95, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,42-7,48 (m, 1 H), 6,94 (dd, $J = 9,54, 1,76$ Hz, 1 H), 6,85 (d, $J = 8,28$ Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 2,64 (d, $J = 5,77$ Hz, 1 H), 1,93 (d, $J = 5,77$ Hz, 1 H), 1,37 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H).

Bước C: Metyl $trans\text{-}3\text{-}[4\text{-(benzylsulfanyl)}\text{-}3\text{-flophenyl}]\text{-}2,2\text{-dimethylxyclopropanecarboxylat}$

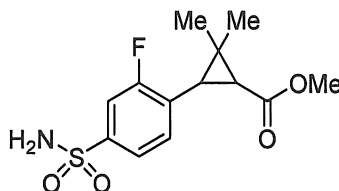
Dung dịch được khuấy chứa N -($\{[trans\text{-}3\text{-(}3\text{-flo-4-sulfamoylphenyl)}\text{-}2,2\text{-dimethylxyclopropyl]carbonyl\}$ oxy)benzencarboximidamit (150 mg, 0,498 mmol) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung phenylmetanthiol (0,088 mL, 0,75 mmol), diisopropyletylamin (0,174 mL, 0,996 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45,6 mg, 0,0498 mmol) và Xantphos (86 mg, 0,15 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử oxy hóa bằng nitơ, làm ấm đến 100°C , và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng nước (30 mL), và chiết bằng etyl axetat (3×30 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (50 mL), làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký

silica gel, rửa giải bằng etyl axetat:ete dầu mỏ – 5:95, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,11-7,28 (m, 6 H), 6,77-6,90 (m, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 2,63 (d, $J = 5,95$ Hz, 1 H), 1,92 (d, $J = 5,95$ Hz, 1 H), 1,36 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H).

Bước D: Metyl *trans*-3-(2-flo-4-sulfamoylphenyl)-2,2-dimetylxyclopropanecarboxylat

Dung dịch được khuấy chứa metyl *trans*-3-[4-(benzylsulfanyl)-3-flophenyl]-2,2-dimetylxyclopropanecarboxylat (190 mg, 0,552 mmol) trong axetonitril (2 mL) ở 0°C được bổ sung axit axetic (0,05 mL), nước (0,04 mL), và 1,3-diclo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (326 mg, 1,66 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 90 phút và sau đó amoni hydroxit chứa nước (14,8 M, 0,373 mL, 5,52 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm, pha loãng bằng nước (20 mL), và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3×20 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (50 mL), làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat:ete dầu mỏ – 50:50, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 301,7$ [$\text{M}+\text{H}$]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,75-7,81 (m, 1 H); 7,15-7,18 (m, 2 H); 3,72 (s, 3 H); 2,69 (d, $J = 5,87$ Hz, 1 H); 2,20 (d, $J = 5,87$ Hz, 1 H); 1,35 (s, 3 H); 0,93 (s, 3 H).

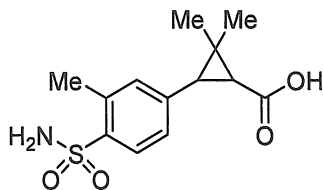
Chất trung gian 26



Metyl *trans*-3-(2-flo-4-sulfamoylphenyl)-2,2-dimetylxyclopropanecarboxylat

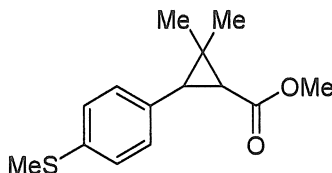
Gần như tuân theo các quy trình được mô tả trong chất trung gian 25, nhưng sử dụng 4-bromo-2-flobenzaldehyt thay cho 4-bromo-3-flobenzaldehyt, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 343,1$ [$\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$].

Chất trung gian 27

Axit *trans*-2,2-dimetyl-3-(3-metyl-4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylic

Gần như tuân theo các quy trình được mô tả trong chất trung gian 25, nhưng sử dụng 4-bromo-3-metylbenzaldehyt thay cho 4-bromo-3-flobenzaldehyt, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 325,1$ $[M+H+CH_3CN]$.

Chất trung gian 28

Metyl *trans*-2,2-dimetyl-3-(4-(metylthio)phenyl)xyclopropanecarboxylatBước A: Metyl 3-(4-(metylthio)phenyl)acrylat

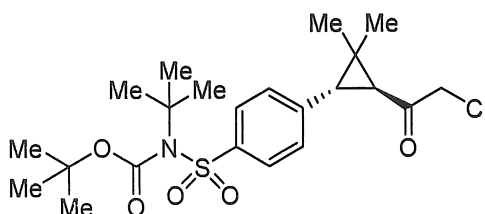
Dung dịch được khuấy chứa 4-(metylthio)benzaldehyt (3,00 g, 19,7 mmol) trong tetrahydrofuran (30 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung metyl 2-(triphenylphosphoranylidene)axetat (9,88 g, 29,6 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 70°C và khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ môi trường, nước (50 mL) được bổ sung, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3 × 50 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và phân lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat:ete dầu mỏ – 20:80, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 209,0$ $[M+H]$.

Bước B: Metyl *trans*-2,2-dimetyl-3-(4-(metylthio)phenyl)xyclopropanecarboxylat

Huyền phù được khuấy chứa isopropyltriphenylphosphonium iodua (9,34 g, 21,6 mmol) trong tetrahydrofuran (50 mL) ở nhiệt độ –50°C được bổ sung từng giọt

n-butyllithi trong hexan (2,5 M, 7,92 mL, 19,8 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút sau đó để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống -50°C , metyl 3-(4-(metylthio)phenyl)acrylat (1,5 g, 7,2 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 2 giờ. Nước (20 mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (3×20 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:axit trifloaxetic – 60:40:0,1 đến 90:10:0,1, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,17 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H); 7,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H); 3,72 (s, 3 H); 2,64 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H); 2,46 (s, 3 H); 1,91 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H); 1,36 (s, 3 H); 0,91 (s, 3 H).

Chất trung gian 29



tert-butyl *tert*-butyl((4-((1*S*,3*S*)-3-(2-cloaxetyl)-2,2-dimetylxcyclopropyl)phenyl)sulfonyl)carbamate

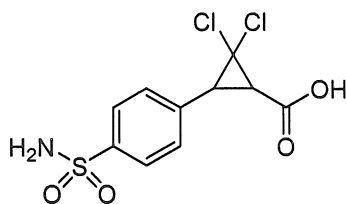
Bước A: Etyl (1*S*,3*S*)-3-(4-(*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)phenyl)-2,2-dimetylxcyclopropanecarboxylat

Dung dịch được khuấy chứa etyl (1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xcyclopropanecarboxylat (chất trung gian 24) (2,00 g, 6,73 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung di-*tert*-butyl dicarbonat (14,68 g, 67,3 mmol) và 4-(dimethylamino)pyridin (0,25 g, 2,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 70°C và khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ môi trường, cô đặc trong áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel, rửa giải bằng etyl axetat:ete dầu mỏ – 17:83, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 476,3$ [$\text{M}+\text{Na}$].

Bước B: *tert*-butyl *tert*-butyl((4-((1*S*,3*S*)-3-(2-cloaxetyl)-2,2-dimetylxcyclopropyl)phenyl)sulfonyl)carbamate

Dung dịch được khuấy chứa etyl (1*S*,3*S*)-3-(4-(*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)phenyl)-2,2-dimetylxcyclopropanecarboxylat (2,5 g, 5,5 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung cloiodometan (2,92 g, 16,5 mmol) và dung dịch LDA trong tetrahydrofuran/heptan/etylbenzen (2,0 M, 11L, 22 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút và sau đó làm ấm đến -40°C và khuấy trong 20 phút. Dung dịch nước chứa HCl (1M, 22 mL, 22 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3×30 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:ete dầu mỏ – 5:95 đến 9:91, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 1:1 tỷ lệ rotame, dầu hoa thị chỉ các đỉnh rotame): δ 7,96 (d, $J = 8,40$ Hz, 2 H); 7,26-7,29 (m, 2 H); 4,20 (d, $J = 3,60$ Hz, 1 H); 3,88-3,99 (m, 1 H); 2,97* (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5 H); 2,93* (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5 H); 2,59* (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5 H); 2,46* (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5 H); 1,51 (s, 9 H), 1,47 (s, 9 H); 1,30* (s, 1,5 H); 1,26* (s, 1,5 H); 1,01* (s, 1,5 H); 0,98* (s, 1,5 H).

Chất trung gian 30



Axit *trans*-2,2-diclo-3-(4-sulfamoylphenyl)xcyclopropanecarboxylic

Bước A: (3,3-Dietoxyprop-1-en-1-yl)benzen

Dung dịch được khuấy chứa xinnamaldehyt (1,00 g, 7,57 mmol) và trietylorthoformat (1,68 g, 11,4 mmol) trong etanol (12 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung NBS (0,013 g, 0,076 mmol) và hỗn hợp phản ứng được để khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại

được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat:ete dầu mỏ – 1:50, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,39-7,43 (m, 2 H); 7,29-7,31 (m, 2 H); 7,22-7,27 (m, 1 H); 6,68 (d, $J = 16,0$ Hz, 1 H); 6,16 (dd, $J = 16,0, 5,2$ Hz, 1 H); 5,03 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H); 3,67 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H); 3,53 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H); 1,14-1,22 (m, 6 H).

Bước B: (*trans*-2,2-diclo-3-(dietoxymetyl)xcyclopropyl)benzen

Dung dịch được khuấy chứa (3,3-dietoxyprop-1-en-1-yl)benzen (17 g, 82 mmol) trong cloroform (120 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung dung dịch nước chứa natri hydroxit (50%, 100 mL, 1,9 mol) và *N*-benzyl-*N,N*-diethylethanaminium clorua (2,44 g, 10,7 mmol) và hỗn hợp phản ứng được để khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được chiết bằng diclometan (2×100 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat:ete dầu mỏ – 1:10, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,25-7,33 (m, 5 H); 4,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H); 3,67-3,79 (m, 4 H); 2,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H); 2,35 (dd, $J = 8,8, 7,2$ Hz, 1 H); 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); 1,15 ($J = 7,2$ Hz, 3 H).

Bước C: *trans*-2,2-diclo-3-phenylxcyclopropancarbaldehyt

Dung dịch được khuấy chứa (*trans*-2,2-diclo-3-(dietoxymetyl)xcyclopropyl)benzen (9,00 g, 31,1 mmol) trong axeton (100 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung dung dịch nước chứa hydro clorua (3M, 10 mL, 30 mmol) và hỗn hợp phản ứng được để khuấy trong 16 giờ. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2×100 mL) và phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:ete dầu mỏ – 10:90 đến 20:80, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,48 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H); 7,24-7,47 (m, 5 H); 3,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H); 2,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H).

Bước D: Metyl *trans*-2,2-diclo-3-phenylxcyclopropancooxylat

Dung dịch được khuấy chứa *trans*-2,2-diclo-3-phenylxyclopropanccarbaldehyt (4,50 g, 20,9 mmol) trong *n*-butanol (5,00 mL) ở 0°C được bổ sung 2-metylpen-2-en (8,80 g, 105 mmol) và dung dịch natri clorit (5,68 g, 62,8 mmol) và natri dihydrophosphat (10,04 g, 84 mmol) trong nước (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ pH = 4 và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 × 5 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong metanol (3 mL) ở nhiệt độ môi trường, thionyl clorua (1,61 mL, 22,1 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được để khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat:ete dầu mỏ – 10:90, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,23-7,37 (m, 5 H); 3,83 (s, 3 H); 3,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H); 2,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H).

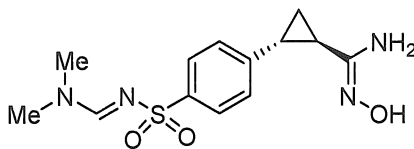
Bước E: Metyl *trans*-2,2-diclo-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanccarboxylat

Dung dịch được khuấy chứa metyl *trans*-2,2-diclo-3-phenylxyclopropanccarboxylat (1,0 g, 4,1 mmol) trong cloroform (15 mL) ở 0°C được bổ sung axit closulfonic (5,37 mL, 82 mmol) và hỗn hợp phản ứng được để khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (30 mL) và pha chứa nước được chiết bằng diclometan (2 × 30 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại (1,2 g, 3,5 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (20 mL) và amoniac (0,24 g, 14,0 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (15 mL) và pha chứa nước được chiết bằng etyl axetat (2 × 20 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:ete dầu mỏ – 10:90 đến 50:50, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H); 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H); 4,90 (s, 2 H); 3,85 (s, 3 H); 3,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H); 2,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H).

Bước F: axit *trans*-2,2-diclo-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancoxylic

Dung dịch được khuấy chứa methyl *trans*-2,2-diclo-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancoxylic (200 mg, 0,62 mmol) trong axit axetic (2 mL) được bổ sung dung dịch nước chứa HCl (3M, 1 mL, 3 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 100°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, được rót vào nước (5 mL), và pha chứa nước được chiết bằng etyl axetat (2 × 5 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục đủ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H); 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H); 3,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H); 2,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H).

Chất trung gian 31

(1R,2R)-2-(4-[(Dimethylamino)methylidene]sulfamoyl)phenyl)-N'-hydroxyxyclopropancoxyimidamitBước A: (1R,2R)-2-(4-Sulfamoylphenyl)xyclopropancoxyamit

Dung dịch được khuấy chứa axit (1R,2R)-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancoxylic (chất trung gian 2) (1,00 g, 4,14 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung 1,1'-carbonyldiimidazol (0,806 g, 4,97 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 35°C và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ môi trường, sau đó amoni hydroxit chứa nước (14,8 M, 5,6 mL, 83 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và hỗn hợp thu được được điều chỉnh đến độ pH = 3 bằng cách bổ sung dung dịch nước chứa HCl (1M). Chất kết tủa thu được được tách bằng cách lọc, rửa bằng nước, và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: *m/z* = 241,2 [M+H].

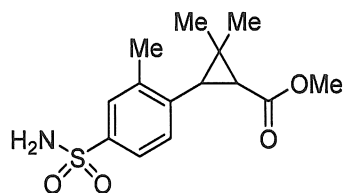
Bước B: 4-[(1*R*,2*R*)-2-Xyanoxyclopropyl]-*N*-
[(dimethylamino)metyliden]benzensulfonamit

Dung dịch được khuấy chứa (1*R*,2*R*)-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxamit (1,0 g, 4,2 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (8 mL) được bổ sung từng giọt thionyl clorua (3,3 g, 27 mmol) ở 0°C. Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở 15°C và sau đó pha loãng bằng nước (10 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 10 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (25 mL), làm khô (natri sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 278,1 [M+H].

Bước C: (1*R*,2*R*)-2-(4-{[(Dimethylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-*N*-
hydroxyxyclopropanecarboximidamit

Dung dịch được khuấy chứa 4-[(1*R*,2*R*)-2-xyanoxyclopropyl]-*N*-[(dimethylamino)metyliden]benzensulfonamit (950 mg, 3,43 mmol) trong etanol (7 mL) được bổ sung hydroxylamin hydroclorua (476 mg, 6,85 mmol) và trietylamin (1,39 g, 13,7 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:ete dầu mỏ – 0:100 đến 25:75, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 310,9 [M+H].

Chất trung gian 32



Metyl *trans*-2,2-dimetyl-3-(2-metyl-4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylat

Bước A: Etyl 3-(4-bromo-2-metylphenyl)-2-xyanoprop-2-enoat

Dung dịch được khuấy chứa 4-bromo-2-metylbenzaldehyt (500 mg, 2,51 mmol) và etyl 2-xyanoaxetat (284 mg, 2,51 mmol) trong toluen (20 mL) được bổ sung piperidin (42,8 mg, 0,502 mmol) và axit axetic (151 mg, 2,51 mmol). Hỗn hợp

phản ứng được làm ấm đến 130°C và khuấy trong 18 giờ đồng thời loại bỏ nước liên tục. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ môi trường và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:ete dầu mỏ – 0:100 đến 10:90, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,47 (s, 1 H), 7,97-8,07 (m, 1 H), 7,48 (br, 2 H), 4,40 (q, $J = 7,04$ Hz, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 1,41 (t, $J = 7,04$ Hz, 3 H).

Bước B: Etyl *trans*-3-(4-bromo-2-metylphenyl)-1-xyano-2,2-dimetylxcyclopropanecarboxylat

Dung dịch được khuấy chứa etyl *trans*-3-(4-bromo-2-metylphenyl)-2-xyanoprop-2-enoat (100 mg, 0,340 mmol) trong etanol (5 mL) được bổ sung 2-nitropropan (36,3 mg, 0,408 mmol) và kali carbonat (56,4 mg, 0,408 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 90°C và khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat:ete dầu mỏ – 17:83, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (s, 1 H), 7,33 (d, $J = 8,38$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J = 8,16$ Hz, 1 H), 4,34 (q, $J = 7,20$ Hz, 2 H), 3,07 (s, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 1,50 (s, 3 H), 1,39 (t, $J = 7,06$ Hz, 3 H), 1,33 (s, 3 H).

Bước C: axit *trans*-3-(4-Bromo-2-metylphenyl)-1-xyano-2,2-dimetylxcyclopropanecarboxylic

Dung dịch được khuấy chứa kali carbonat (147 mg, 1,06 mmol) trong nước (1 mL) được bổ sung dung dịch etyl *trans*-3-(4-bromo-2-metylphenyl)-1-xyano-2,2-dimetylxcyclopropanecarboxylat (235 mg, 0,699 mmol) trong metanol (2 mL) và tetrahydrofuran (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ hồi lưu và khuấy trong 1 giờ và sau đó làm ấm đến 85°C và khuấy trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ môi trường, được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được pha loãng bằng nước (50 mL) và được rửa bằng etyl axetat (2×30 mL). Các lớp được tách và lớp nước được điều chỉnh đến độ pH ≈ 3 bằng cách bổ sung dung dịch nước chứa HCl (3 M) và sau đó được chiết bằng etyl ete (3×50 mL). Các chất chiết hữu cơ được làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ

7,39 (s, 1 H), 7,32 (d, $J = 7,94$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J = 8,16$ Hz, 1 H), 3,10 (s, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 1,57 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H).

Bước D: *trans*-3-(4-bromo-2-metylphenyl)-2,2-dimetylxcyclopropancarbonitril

Dung dịch được khuấy chứa axit *trans*-3-(4-bromo-2-metylphenyl)-1-xyano-2,2-dimetylxcyclopropancoxylic (210 mg, 0,68 mmol) trong DMSO (3 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung lithi clorua (165 mg, 3,90 mmol), natri bicarbonat (82 mg, 0,98 mmol), và nước (0,070 mL, 3,9 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút và sau đó làm ấm đến 175°C và khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng nước (30 mL), và chiết bằng etyl axetat (3 × 50 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3 × 50 mL) và natri clorua chứa nước bão hòa (50 mL), làm khô (natri sulfat), lọc, và dung môi được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,37 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,30 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 2,41 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 1,95-1,99 (m, 1 H), 1,51 (s, 3 H), 0,83 (s, 3 H).

Bước E: Metyl *trans*-3-(4-bromo-2-metylphenyl)-2,2-dimetylxcyclopropancoxylic

Bình phản ứng chứa *trans*-3-(4-bromo-2-metylphenyl)-2,2-dimetylxcyclopropancarbonitril (300 mg, 1,14 mmol) được bổ sung dung dịch HCl trong metanol (4 M, 10 mL, 40,0 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 80°C và khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được pha loãng bằng nước (10 mL). Lớp nước được điều chỉnh đến độ pH ≈ 8 bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và sau đó được chiết bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (30 mL), làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat:ete dầu mỏ – 9:91, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,32 (s, 1 H), 7,25 (d, $J = 8,22$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 8,22$ Hz, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 2,51 (d, $J = 5,48$ Hz, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 1,94 (d, $J = 5,87$ Hz, 1 H), 1,43 (s, 3 H), 0,85 (s, 3 H).

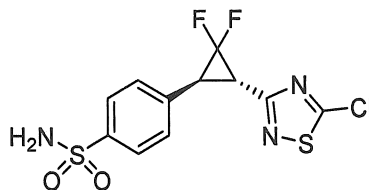
Bước F: Metyl *trans*-3-[4-(benzylsulfanyl)-2-metylphenyl]-*trans*-2,2-dimetylxcyclopropancoxylyat

Dung dịch được khuấy chứa metyl *trans*-3-(4-bromo-2-metylphenyl)-2,2-dimetylxcyclopropancoxylyat (130 mg, 0,437 mmol) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung phenylmetanthiol (0,077 mL, 0,66 mmol), DIEA (0,153 mL, 0,875 mmol), Pd₂(dba)₃ (80 mg, 0,087 mmol), và Xantphos (152 mg, 0,262 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 110°C và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng nước (30 mL), và chiết bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (50 mL), làm khô (natri sulfat), lọc, và phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat:ete dầu mỏ – 5:95, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,09-7,21 (m, 7 H); 6,90-7,04 (m, 1 H); 4,06 (s, 2 H); 3,70 (s, 3 H); 2,46 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H); 2,21 (s, 3 H); 1,98 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H); 1,37 (s, 3 H); 0,80 (s, 3 H).

Bước G: Metyl *trans*-2,2-dimetyl-3-(2-metyl-4-sulfamoylphenyl)xcyclopropancoxylyat

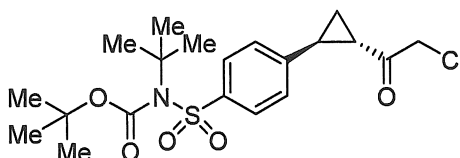
Dung dịch được khuấy chứa metyl *trans*-3-(4-(benzylthio)-2-metylphenyl)-2,2-dimetylxcyclopropancoxylyat (122 mg, 0,358 mmol) trong axetonitril (4 mL) ở 0°C được bổ sung axit axetic (0,1 mL), nước (0,08 mL) và 1,3-diclo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (212 mg, 1,08 mmol) và hỗn hợp phản ứng được để khuấy trong 90 phút. Amoni hydroxit (14,8 M, 0,243 mL, 3,60 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm, pha loãng bằng nước (20 mL), và chiết bằng etyl axetat (3 × 20 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (50 mL), làm khô (natri sulfat), lọc, và phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat:ete dầu mỏ – 50:50, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (s, 1 H), 7,69 (dd, *J* = 8,16, 1,88 Hz, 1 H), 7,19 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,61 (d, *J* = 6,02 Hz, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,05 (s, 1 H), 1,46 (s, 3 H), 0,85 (s, 3 H).

Chất trung gian 33

4-[(1S,3S)-3-(5-chloro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2,2-difluorocyclopropyl]benzenesulfonamid

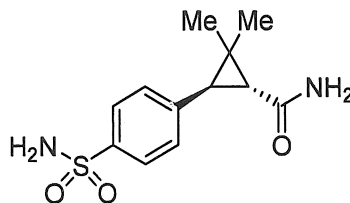
Gần như tuân theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 29, nhưng sử dụng (1S,3S)-2,2-difluoro-N'-hydroxy-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboximidamid (chất trung gian 36) thay cho (1R,2R)-N'-hydroxy-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboximidamid, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 352,0$ [M+H].

Chất trung gian 34

4-[(1S,2S)-2-(cloaxetyl)xyclopropyl]benzenesulfonamid

Gần như tuân theo các quy trình được mô tả trong chất trung gian 29, nhưng sử dụng etyl (1S,2S)-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylat (được mô tả trong chất trung gian 2) thay cho etyl (1S,3S)-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H); 7,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H); 4,24 (s, 2 H); 2,59-2,73 (m, 1 H); 2,47-2,55 (m, 1 H); 1,78-1,88 (m, 1 H); 1,50-1,53 (m, 9 H); 1,45-1,48 (m, 10 H).

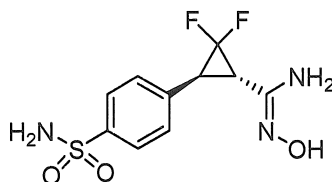
Chất trung gian 35



(1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancarboxamit

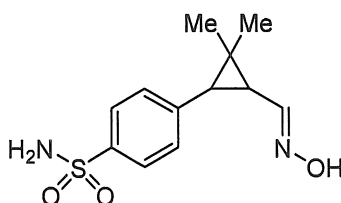
Gần như tuân theo các quy trình được mô tả trong chất trung gian 10, nhưng sử dụng axit (1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancarboxylic (chất trung gian 4) thay cho axit (1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancarboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 269,1 [M+H].

Chất trung gian 36

(1*S*,3*S*)-2,2-diflo-*N*'-hydroxy-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancarboximidamit

Gần như tuân theo các quy trình được mô tả trong chất trung gian 10, nhưng sử dụng axit (1*S*,3*S*)-2,2-diflo-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancarboxylic (chất trung gian 4) thay cho axit (1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancarboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 292,0 [M+H].

Chất trung gian 37

4-(*trans*-3-((Hydroxyimino)metyl)-*trans*-2,2-dimetylxyclopropyl)benzensulfonamitBước A: Etyl *trans*-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancarboxylat

Gần như tuân theo các quy trình được mô tả trong chất trung gian 4, nhưng sử dụng axit *trans*-2,2-dimetyl-3-phenylxyclopropancarboxylic thay cho axit (1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-phenylxyclopropancarboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 298,0 [M+H].

Bước B: 4-(*trans*-3-(hydroxymetyl)-2,2-dimetylxcyclopropyl)benzensulfonamit

Gần như tuân theo các quy trình được mô tả trong chất trung gian 13, nhưng sử dụng etyl *trans*-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancarboxylat thay cho etyl (1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancarboxylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 278,1$ [M+Na].

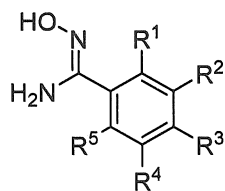
Bước C: 4-(*trans*-3-formyl-2,2-dimetylxcyclopropyl)benzensulfonamit

Gần như tuân theo các quy trình được mô tả trong chất trung gian 13, nhưng sử dụng 4-(*trans*-3-(hydroxymetyl)-2,2-dimetylxcyclopropyl)benzensulfonamit thay cho 4-[(1*R*,3*R*)-3-(hydroxymetyl)-2,2-dimetylxcyclopropyl]benzensulfonamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 254,1$ [M+H].

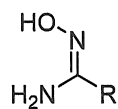
Bước D: 4-(*trans*-3-((hydroxyimino)metyl)-2,2-dimetylxcyclopropyl)benzensulfonamit

Dung dịch được khuấy chứa 4-(*trans*-3-formyl-2,2-dimetylxcyclopropyl)benzensulfonamit (300 mg, 1,18 mmol) trong etanol (10 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung natri carbonat (377 mg, 3,55 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (254 mg, 3,55 mmol) và hỗn hợp phản ứng được để khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm, nước (30 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 50 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (60 mL), làm khô (natri sulfat), lọc, và phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục đủ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 269$ [M+H].

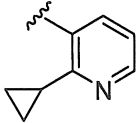
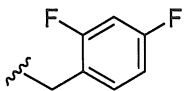
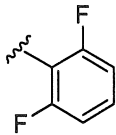
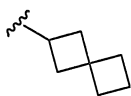
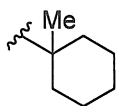
Các chất trung gian có mặt trong các bảng dưới đây được điều chế theo cách tương tự với các chất trung gian nêu trên, như được mô tả hoặc được điều chế theo kết quả của các quy trình biến đổi tương tự có các cải biến đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các nguyên liệu khởi đầu cần thiết được mô tả ở đây, có bán ngoài thị trường, đã biết trong tài liệu, hoặc dễ dàng được tổng hợp bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Nhóm bảo vệ trực tiếp được áp dụng trong một số phương pháp.

Bảng INT-A

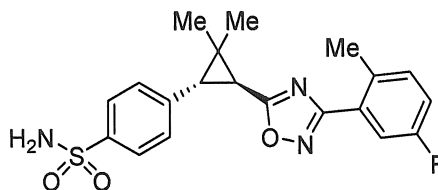
Chất trung gian	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
A1	OMe	H	H	Cl	H	201,3
A2	CF ₃	H	F	H	H	223,1
A3	CF ₃	H	H	F	H	223,1

Bảng INT-B

Chất trung gian	R	MS (M + H)
B1		131,4
B2		206,1
B3		206,1
B4		192,1 (M + CH ₃ CN + H)
B5		177,2

Chất trung gian	R	MS (M + H)
B6		178,2
B7		187,1
B8		173,1
B9		155,1
B10		156,2

Ví dụ 1

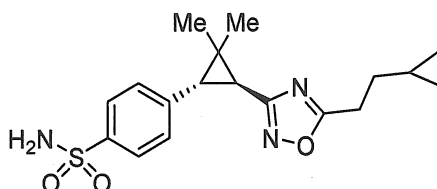


4-((1S,3S)-3-(3-(5-fluoro-2-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl)-benzenesulfonamid

Dung dịch axit (1S,3S)-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropan carboxylic (chất trung gian 5) (150 mg, 0,558 mmol) trong 1,4-dioxan (2,8 mL) được bổ sung 1,1'-carbonyldiimidazol (101 mg, 0,624 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 45°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và 5-fluoro-N'-hydroxy-2-metylbenzimidamid (chất trung gian 1) (104 mg, 0,617 mmol) trong 1,4-dioxan (1,5 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 110°C, để khuấy trong 5 giờ, sau đó để nguội, và được cô đặc

trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 40:60 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 402,2 [M+H]. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,73 (d, J = 9,6 Hz, 1 H); 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,07-7,10 (m, 1 H); 4,94 (s, 2 H); 3,07 (d, J = 6,0 Hz, 1 H); 2,64 (d, J = 6,0 Hz, 1 H); 2,60 (s, 3 H); 1,06 (s, 3 H).

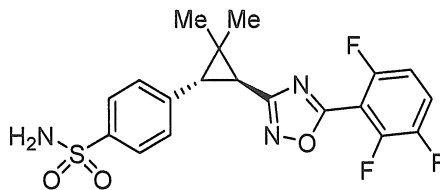
Ví dụ 2



4-((1S,3S)-3-(5-(2-cyclopropylethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,2-dimethylcyclopropyl)benzen-sulfonamid

Dung dịch axit 3-cyclopropylpropanoic (59,8 mg, 0,524 mmol) trong 1,4-dioxan (2,40 mL) được bổ sung 1,1'-carbonyldiimidazol (85 mg, 0,52 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 85°C và khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và (1S,3S)-N'-hydroxy-2,2-dimethyl-3-(4-sulfamoylphenyl)cyclopropan-carboximidamit (chất trung gian 10) (135 mg, 0,476 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 130°C, để khuấy trong 1 giờ, và sau đó để nguội và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:axit trifloaxetic – 10:90:0,1 đến 95:5:0,1. Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm để loại bỏ axetonitril. Dung dịch còn lại được tạo bazơ bằng natri bicarbonat chứa nước bão hòa (5 mL) và chiết bằng etyl axetat (2 × 15 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (10 mL), làm khô (magie sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 362,2 [M+H]. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,31 (s, 2 H); 2,98 (t, J = 7,3 Hz, 2 H); 2,71 (m, 2 H); 1,64 (q, J = 7,2 Hz, 2 H); 1,21 (s, 3 H); 0,93 (s, 3 H); 0,74 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 0,35-0,38 (m, 2 H); 0,04 (d, J = 5,0 Hz, 2 H).

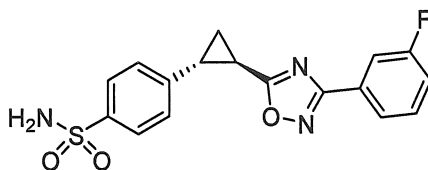
Ví dụ 3



4-((1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-(5-(2,3,6-triflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xyclopropyl)benzensulfonamid

Dung dịch axit 2,3,6-triflobenzoic (73,2 mg, 0,416 mmol) trong 1,4-dioxan (1,80 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung 1,1'-carbonyldiimidazol (75 mg, 0,46 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 85°C và khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và (1*S*,3*S*)-*N*'-hydroxy-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboximidamid (chất trung gian 10) (105,1 mg, 0,371 mmol) trong 1,4-dioxan (1,5 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 130°C, để khuấy trong 1,5 giờ, và sau đó để nguội và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:axit trifloaxetic – 15:85:0,1 đến 90:10:0,1. Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được đưa vào metanol (5 mL) và được xử lý bằng MP-carbonat. Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp được lọc và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 424,2$ [M+H]. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,92 (qd, $J = 9,4, 4,8$ Hz, 1 H); 7,77 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H); 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H); 7,48 (t, $J = 9,6$ Hz, 1 H); 7,32 (s, 2 H); 2,84-2,89 (m, 2 H); 1,28 (s, 3 H); 0,99 (s, 3 H).

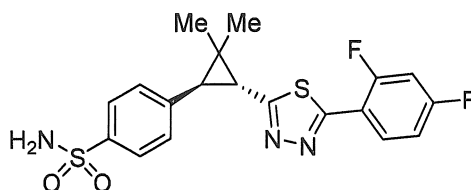
Ví dụ 4



4-((1*R*,2*R*)-2-(3-(3-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl)benzensulfonamid

Dung dịch axit (1*R*,2*R*)-2-(4-sulfamoylphenyl)xylopropanecarboxylic (chất trung gian 2) (1,40 g, 5,80 mmol) trong 1,4-dioxan (29 ml) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung 1,1'-carbonyldiimidazol (1,04 g, 6,41 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 85°C và khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và 3-flu-*N'*-hydroxybenzimidamit (1,08 g, 7,01 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 135°C và khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:axit trifloaxetic – 10:90:0,1 đến 90:10:0,1. Các phân đoạn chứa sản phẩm được tạo bazơ với natri bicarbonat chứa nước bão hòa (5 mL) và chiết bằng etyl axetat (2 × 15 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (10 mL), làm khô (magie sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 360,2$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,85 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H); 7,75 (m, 3 H); 7,63 (q, $J = 7,2$ Hz, 1 H); 7,48 (d, $J = 7,7$ Hz, 2 H); 7,44-7,46 (m, 1 H); 7,33 (s, 2 H); 2,85-2,92 (m, 2 H); 1,86-1,94 (m, 2 H).

Ví dụ 5

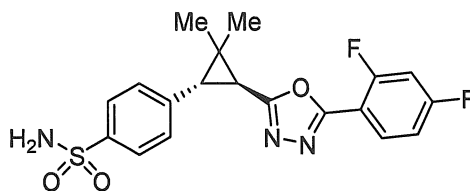


4-[(1*R*,3*R*)-3-[5-(2,4-difluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl]benzenesulfonamidit

Dung dịch axit (1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xylopropanecarboxylic (chất trung gian 4) (103 mg, 0,383 mmol) trong dimetyl sulfoxit (1,90 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung *N*-metylmorpholin (0,084 mL, 0,77 mmol), HATU (165 mg, 0,433 mmol), và 2,4-diflobenzohydrazit (82,4 mg, 0,479 mmol) lần lượt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút, sau đó rót vào amoni clorua chứa nước bão hòa (10 mL), và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 15 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng amoni clorua chứa nước bão hòa (2 × 15 mL) và natri clorua chứa nước bão hòa (15 mL), làm khô (natri sulfat), và cô

đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được đưa vào tetrahydrofuran (1,9 mL) và sau đó được xử lý bằng chất phản ứng Lawesson (557 mg, 1,38 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 65°C, để khuấy trong 1 giờ, và then cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:axit trifloaxetic – 15:85:0,1 đến 95:5:0,1. Các phân đoạn chứa sản phẩm được tạo bazơ với natri bicarbonat chứa nước bão hòa (5 mL) và chiết bằng etyl axetat (2 × 15 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (10 mL), làm khô (magie sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 422,3. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,37-8,42 (m, 1 H); 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 3 H); 7,05-7,08 (m, 1 H); 6,97-7,01 (m, 1 H); 4,83 (s, 2 H); 3,13 (d, J = 6,1 Hz, 1 H); 2,76 (d, J = 6,1 Hz, 1 H); 1,57 (s, 3 H); 1,30 (s, 3 H); 1,05 (s, 3 H).

Ví dụ 6

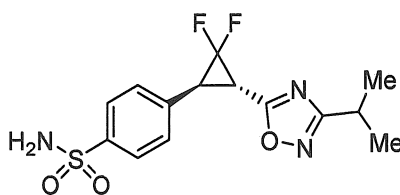


4-((1S,3S)-3-[5-(2,4-difluorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,2-dimethylcyclopropyl)benzenesulfonamid

Dung dịch axit (1S,3S)-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropan carboxylic (chất trung gian 5) (152 mg, 0,342 mmol) trong 1,4-dioxan (1,70 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung 1,1-carbonyldiimidazol (63,7 mg, 0,393 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 75°C và khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, 2,4-diflobenzohydrazit (71,8 mg, 0,417 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 130°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, phosphoro oxyclorea (0,318 mL, 3,42 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 70°C và khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, được rót chậm vào natri bicarbonat chứa nước bão hòa, đã làm lạnh (15 mL), và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 15

mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (15 mL), làm khô (natri sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 45:55 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 406,3$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,06-8,11 (m, 1 H); 7,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H); 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 6,99-7,07 (m, 2 H); 4,80 (s, 2 H); 3,01 (d, $J = 6,1$ Hz, 1 H); 2,58 (d, $J = 6,1$ Hz, 1 H); 1,39 (s, 3 H); 1,05 (s, 3 H).

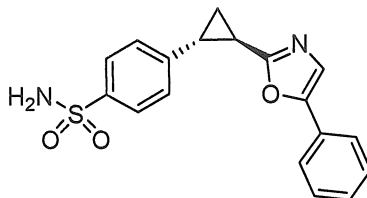
Ví dụ 7



4-((1S,3S)-2,2-difluoro-3-((3-(propan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propyl)cyclopropyl)benzenesulfonamidit

Dung dịch axit (1S,3S)-2,2-difluoro-3-(4-sulfamoylphenyl)cyclopropan carboxylic (chất trung gian 6) (50 mg, 0,18 mmol) trong 1,4-dioxan (0,90 mL) được bổ sung 1,1'-carbonyldiimidazol (35,1 mg, 0,216 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. *N*-Hydroxyisobutyrimidamit (23,3 mg, 0,216 mmol) được bổ sung một phần và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, sau đó làm ấm đến 90°C, và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được pha loãng bằng etyl axetat (15 mL), được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (2×10 mL), làm khô (magie sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:etanol:hexan – 3:1:96 đến 30:10:60 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 344,2$ [M+H]. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H); 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H); 7,40 (s, 2 H); 4,34 (dd, $J = 12,1, 8,25$ Hz, 1 H); 4,05 (dd, $J = 13,4, 8,06$ Hz, 1 H); 3,10 (m, 1 H); 1,28 (d, $J = 6,98$ Hz, 6 H).

Ví dụ 8



4-[(1R,2R)-2-(5-phenyl-1,3-oxazol-2-yl)xyclopropyl]benzenesulfonamid

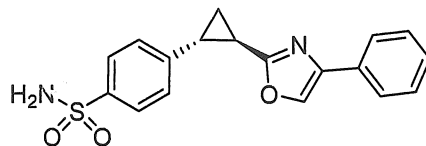
Bước A: (1R,2R)-N-(2-oxo-2-phenyletyl)-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropan carboxamit

Huyền phù chứa axit (1R,2R)-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropan carboxylic (chất trung gian 2) (233 mg, 0,967 mmol) trong tetrahydrofuran (4,0 mL) được bổ sung 1,1'-carbonyldiimidazol (188 mg, 1,16 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Huyền phù thu được sau đó được bổ sung vào dung dịch khuấy chứa 2-amino-1-phenyletanon hydrobromua (230 mg, 1,06 mmol) và triethylamin (0,148 mL, 1,06 mmol) trong tetrahydrofuran (0,8 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được rửa bằng diclometan và nước và chất rắn thu được được làm khô trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 359,2$ [M+H].

Bước B: 4-[(1R,2R)-2-(5-phenyl-1,3-oxazol-2-yl)xyclopropyl]benzenesulfonamid

Bình phản ứng chứa (1R,2R)-N-(2-oxo-2-phenyletyl)-2-(4-sulfamoylphenyl) xyclopropan carboxamit (100 mg, 0,279 mmol) được bổ sung axit sulfuric (đặc, 0,297 mL, 5,58 mmol) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (15 mL) và chiết bằng ethyl axetat (3 × 20 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri bicarbonat chứa nước (10%, 15 mL), làm khô (magie sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm. Chất rắn thu được được tái kết tinh từ axeton. MS: $m/z = 341,2$ [M+H]. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,75 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H); 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 7,58 (s, 1 H), 7,43-7,47 (m, 4 H), 7,36 (t, $J = 7,25$ Hz, 1 H), 7,32 (br s, 2 H), 2,70 (m, 1 H), 2,60 (m, 1 H), 1,80 (m, 1 H), 1,67 (m, 1 H).

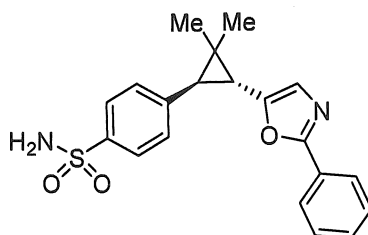
Ví dụ 9



4-[(1R,2R)-2-(4-phenyl-1,3-oxazol-2-yl)xylopropyl]benzenesulfonamid

Huyền phù chứa (1R,2R)-2-(4-sulfamoylphenyl)xylopropanecarboxamid (được mô tả trong chất trung gian 12) (100 mg, 0,416 mmol) trong etyl axetat (4,2 mL) được bổ sung 2-bromo-1-phenyletanon (83 mg, 0,42 mmol) và bạc triflometansulfonat (107 mg, 0,416 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 50°C và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (10 mL) và lọc. Phần lọc được bổ sung natri clorua chứa nước bão hòa (15 mL) và hỗn hợp để khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc và các pha được phân tách. Pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:etanol:hexan – 3:1:96 đến 45:15:40 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 341,2$ [M+H]. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,49 (s, 1 H), 7,73-7,76 (m, 4 H); 7,41-7,45 (m, 4 H), 7,29-7,34 (m, 3 H), 2,66-2,70 (m, 1 H), 2,58-2,62 (m, 1 H), 1,75-1,79 (m, 1 H), 1,64-1,68 (m, 1 H).

Ví dụ 10



4-[(1R,3R)-2,2-dimethyl-3-(2-phenyl-1,3-oxazol-5-yl)xylopropyl]benzenesulfonamid

Bước A: *tert*-butyl *tert*-butyl({4-[(1R,3R)-2,2-dimethyl-3-(2-phenyl-1,3-oxazol-5-yl)xylopropyl]phenyl}sulfonyl)carbamate

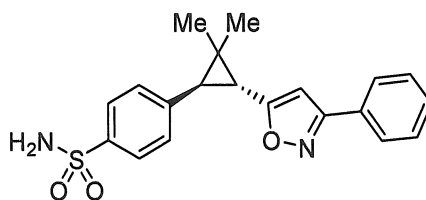
Huyền phù chứa axit (1R,3R)-3-{4-[(*tert*-butoxycarbonyl)(*tert*-butyl)sulfamoyl]phenyl}-2,2-dimethylxylopropanecarboxylic (chất trung gian 8) (150 mg, 0,352 mmol) trong diclometan (1,76 mL) ở 0°C được bổ sung *N,N*-

dimetylformamit (0,0328 mL, 0,423 mmol) tiếp đó oxalyl clorua (0,705 mL, 1,41 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 5 phút và sau đó làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và làm bay hơi đồng thời với toluen (2×). Phần còn lại thu được được pha loãng bằng toluen (3,2 mL) và hỗn hợp được bổ sung (isoxyanometyl)benzen (0,0383 mL, 0,352 mmol) và 2,6-lutidin (0,0411 mL, 0,352 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 80°C và khuấy trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng nước (10 mL) và chiết bằng etyl axetat (2 × 15 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng amoni clorua chứa nước bão hòa (3 × 10 mL), làm khô (magie sulfat) và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 20:80, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 525,5$ [M+H].

Bước B: 4-[(1R,3R)-2,2-dimetyl-3-(2-phenyl-1,3-oxazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit

Dung dịch *tert*-butyl *tert*-butyl({4-[(1R,3R)-2,2-dimetyl-3-(2-phenyl-1,3-oxazol-5-yl)xyclopropyl]phenyl}sulfonyl)carbamit (125 mg, 0,238 mmol) trong diclometan (1,65 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (0,551 mL, 7,15 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 40:60, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 369,3$ [M+H]. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8,02 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,44-7,48 (m, 3 H), 7,41 (d, $J = 7,72$ Hz, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 2,52 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H) 2,37 (d, $J = 6,02$ Hz, 1 H), 1,24 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).

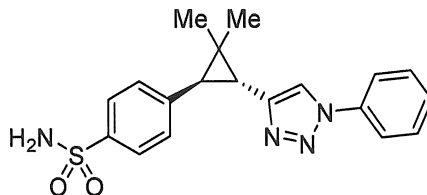
Ví dụ 11



4-[(1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-(3-phenylisoxazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit

Dung dịch khuấy chứa 4-[(1*R*,3*S*)-3-etylnyl-2,2-dimetylxcyclopropyl]benzensulfonamit (chất trung gian 13) (9,8 mg, 0,039 mmol), (nitrometyl)benzen (5,4 mg, 0,039 mmol), và benzensulfonyl clorua (13,9 mg, 0,079 mmol) được bổ sung trietylamin (11,0 μ L, 0,079 mmol) ở -10°C . Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong dòng khí nitơ. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 25:75. Các phân đoạn chứa sản phẩm được gom lại và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của metanol:diclometan – 0:100 đến 10:90 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 369,3$ $[M+H]$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,85 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H); 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 7,52 (m, 5 H); 7,32 (s, 2 H); 6,95 (s, 1 H); 2,78 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H); 2,76 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H); 1,20 (s, 3 H); 0,96 (s, 3 H).

Ví dụ 12

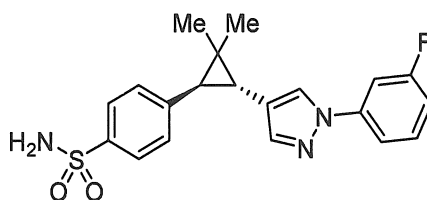


4-[(1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-(1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit

Dung dịch 4-[(1*R*,3*S*)-3-etylnyl-2,2-dimetylxcyclopropyl]benzensulfonamit (chất trung gian 13) (30 mg, 0,120 mmol), đồng sulfat (3,84 mg, 0,024 mmol) và natri 2-(1,2-dihydroxyetyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-3-olat (4,8 mg, 0,024 mmol) trong metanol (1,0 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung dung dịch azidobenzen (0,5M trong *tert*-butyl metyl ete, 0,722 mL, 0,361 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ và làm ấm đến 50°C và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL) và etyl axetat (30 mL). Các pha được phân tách và pha chứa nước được chiết bằng etyl axetat (2×30 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước

bảo hòa (15 mL), làm khô (magie sulfat) và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:axit trifloaxetic – 35:65:0,1 đến 65:35:0,1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 369,1 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,45 (s, 1 H); 7,86 (m, 4 H); 7,58 (m, 2 H); 7,48 (m, 3 H); 2,72 (d, J = 6,0 Hz, 1 H); 2,57 (d, J = 6,0 Hz, 1 H); 1,17 (s, 3 H); 1,00 (s, 3 H).

Ví dụ 13



4-((1R,3R)-3-((1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2,2-dimethylcyclopropyl)benzenesulfonamit

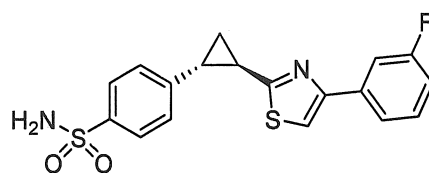
Bước A: N-((dimethylamino)metyliden)-4-((1R,3R)-3-((1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2,2-dimethylcyclopropyl)benzenesulfonamit

Dung dịch chứa N-((dimethylamino)metyliden)-4-((1R,3R)-3-((1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2,2-dimethylcyclopropyl)benzenesulfonamit (chất trung gian 14) (200 mg, 0,530 mmol) và (3-fluorophenyl)hydrazin (100 mg, 0,795 mmol) trong metanol (3 mL) được bổ sung dung dịch nước HCl (3M, 0,530 mL, 1,59 mmol) ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 60°C và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 8 bằng natri bicarbonat chứa nước bảo hòa và pha loãng bằng nước (20 mL) và diclometan (20 mL). Các pha được phân tách và pha chứa nước được chiết bằng diclometan (2 × 20 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bảo hòa (15 mL), làm khô (magie sulfat) và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 441,2 [M+H].

Bước B: 4-((1R,3R)-3-((1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2,2-dimethylcyclopropyl)benzenesulfonamit

Dung dịch *N*-[(dimethylamino)metyliden]-4-{(1*R*,3*R*)-3-[1-(3-flophenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2,2-dimetylcyclopropyl}benzensulfonamit (200 mg, 0,454 mmol) trong metanol (1 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung hydrazin hydrat (114 mg, 2,27 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:axit trifloaxetic – 40:60:0,1 đến 60:40:0,1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 386,1$ [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,18 (s, 1 H); 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 7,66 (s, 1 H); 7,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 7,46 (m, 3 H); 7,02 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H); 2,41 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H); 2,34 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H); 1,13 (s, 3 H); 0,94 (s, 3 H).

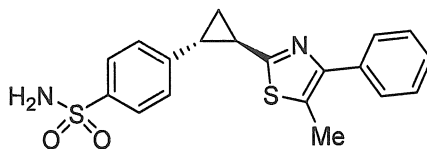
Ví dụ 14



4-[(1*R*,2*R*)-2-[4-(3-flophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]cyclopropyl]benzensulfonamit

Dung dịch (1*R*,2*R*)-2-(4-sulfamoylphenyl)cyclopropancarbothioamit (chất trung gian 12) (100 mg, 0,39 mmol) trong etanol (3,9 mL) được bổ sung 2-bromo-1-(3-flophenyl)etanon (85 mg, 0,39 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 75°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, natri bicarbonat chứa nước bão hòa (5 mL) được bổ sung, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 × 10 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat) và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:axit trifloaxetic – 15:85:0,1 đến 95:5:0,1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 375,2$ [M+H]. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,04 (s, 1 H); 7,80 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H); 7,73-7,76 (m, 4 H); 7,46-7,50 (m, 1 H); 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 7,30 (s, 2 H); 7,15-7,19 (m, 1 H); 2,88-2,92 (m, 1 H); 2,70-2,73 (m, 1 H); 1,84-1,88 (m, 1 H); 1,73-1,76 (m, 1 H).

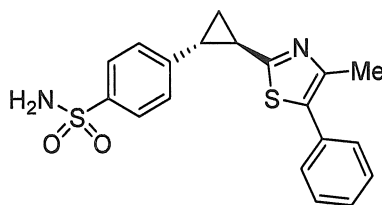
Ví dụ 15



4-[(1R,2R)-2-(5-metyl-4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit

Dung dịch (1R,2R)-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancarbothioamit (chất trung gian 12) (50 mg, 0,20 mmol) trong ethanol (2,0 mL) được bổ sung 2-bromo-1-phenylpropan-1-on (30 μ L, 0,20 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 75°C và khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, natri bicarbonat chứa nước bão hòa (5 mL) được bổ sung, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 $\times$ 5 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat) và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:axit trifloaxetic – 15:85:0,1 đến 95:5:0,1. Các phân đoạn chứa sản phẩm được gom lại và cô đặc trong áp suất giảm. Việc tinh chế tiếp đạt được bằng cách rửa phần rắn còn lại bằng diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 371,2 [M+H]. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,65 (d, J = 7,7 Hz, 2 H); 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 2 H); 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,34-7,37 (m, 1 H); 7,30 (s, 1 H); 2,75-2,78 (m, 1 H); 2,60-2,64 (m, 1 H); 1,75-1,79 (m, 1 H); 1,67-1,70 (m, 1 H).

Ví dụ 16

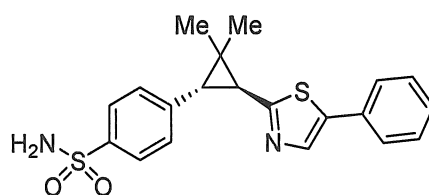


4-[(1R,2R)-2-(4-metyl-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit

Dung dịch (1R,2R)-2-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancarbothioamit (chất trung gian 12) (50 mg, 0,20 mmol) trong ethanol (2,0 mL) được bổ sung 1-bromo-1-phenylpropan-2-on (37,4 mg, 0,176 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 75°C và khuấy trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, natri bicarbonat chứa nước bão hòa (5 mL) được bổ sung, và hỗn hợp thu

được được chiết bằng etyl axetat (3×5 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat) và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:axit trifloaxetic – 15:85:0,1 đến 95:5:0,1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 371,2$ [M+H]. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 7,45-7,46 (m, 4 H); 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 3 H); 7,38 (s, 1 H); 7,29 (s, 2 H); 2,76-2,80 (m, 1 H); 2,61-2,64 (m, 1 H); 2,38 (s, 3 H); 1,76-1,80 (m, 1 H); 1,68-1,72 (m, 1 H).

Ví dụ 17



4-[(1S,3S)-2,2-dimetyl-3-(5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit

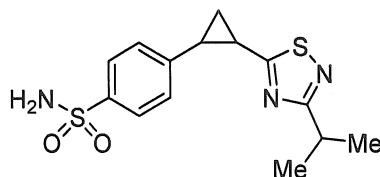
Bước A: (1S,2S)-2,2-dimetyl- N-(2-oxo-2-phenyletyl)-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancoarboxamit

Dung dịch axit (1S,3S)-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancoarboxylic (chất trung gian 5) (100 mg, 0,371 mmol) trong diclometan (1,1 mL) và dimetyl sulfoxit (0,12 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung HATU (155 mg, 0,408 mmol), 2-amino-1-phenyletanon hydro clorua (67 mg, 0,39 mmol), và N-metylmorpholin (0,12 mL, 1,1 mmol) lần lượt và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Natri bicarbonat chứa nước bão hòa (5 mL) được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3×5 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 75:25 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 387,3$ [M+H].

Bước B: 4-[(1S,3S)-2,2-dimetyl-3-(5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit

Dung dịch (1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-*N*-(2-oxo-2-phenyletyl)-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxamit (90 mg, 0,23 mmol) trong toluen (1,9 mL) và tetrahydrofuran (0,47 mL) được bổ sung chất phản ứng Lawesson (99 mg, 0,25 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 100°C và khuấy trong 3,5 giờ. Nước (2 mL) được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 × 5 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat) và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế lần đầu bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 75:25 và sau đó bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:axit trifloaxetic – 15:85:0,1 đến 95:5:0,1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 385,3$ [M+H]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,10 (s, 1 H); 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 7,64 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H); 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H); 7,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H); 7,32 (s, 2 H); 3,06 (d, $J = 6,1$ Hz, 1 H); 2,92 (d, $J = 6,1$ Hz, 1 H); 1,22 (s, 3 H); 0,97 (s, 3 H).

Ví dụ 18



4-{*trans*-2-[3-(propan-2-yl)-1,2,4-thiadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamid,
chất đồng phân đối ảnh B

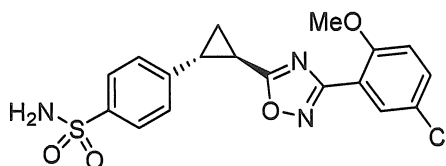
Bước A: 5-(2-phenylxyclopropyl)-3-(propan-2-yl)-1,2,4-thiadiazol

Dung dịch 5-clo-3-isopropyl-1,2,4-thiadiazol (1,00 g, 6,15 mmol) trong 1,4-dioxan (22 mL) được bổ sung axit (2-phenylxyclopropyl)boronic (1,49 g, 9,22 mmol) và xeri carbonat (4,01 g, 12,3 mmol). Hỗn hợp được khử oxy hóa bằng nitơ và sản phẩm cộng PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (753 mg, 0,922 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 100°C và khuấy trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và lọc qua miếng Xelit, tráng bằng etyl axetat. Phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 90:10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 245,1$ [M+H].

Bước B: 4-{*trans*-2-[3-(propan-2-yl)-1,2,4-thiadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit, chất đồng phân đối ảnh B

Dung dịch 5-(2-phenylxyclopropyl)-3-(propan-2-yl)-1,2,4-thiadiazol (1,01 g, 4,13 mmol) trong metylen clorua (8,0 mL) ở 0°C được bổ sung axit closulfonic (4,0 mL, 60 mmol) và hỗn hợp được làm ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt vào nước đá và lớp hữu cơ được phân tách và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong 1,4-dioxan (8,0 mL) và được làm lạnh xuống 0°C. Amoni hydroxit (2,9 mL, 20,7 mmol) được bổ sung chậm và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Nước (10 mL) được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 × 10 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat) và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 100:10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. Raxemat được phân giải bằng SFC, dùng cột ChiralPak AD-H, rửa giải bằng etanol:carbon dioxit:isopropylamin – 55:45:0,3. Đỉnh chính thứ nhất để rửa giải là 4-{*trans*-2-[3-(propan-2-yl)-1,2,4-thiadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzene sulfonamit, chất đồng phân đối ảnh A, và hợp chất thứ hai để rửa giải là 4-{*trans*-2-[3-(propan-2-yl)-1,2,4-thiadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit, chất đồng phân đối ảnh B, hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 324,1$ $[M+H]$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 7,31 (s, 2 H); 3,16-3,22 (m, 1 H); 3,09-3,14 (m, 1 H); 2,71-2,75 (m, 1 H); 1,80-1,85 (m, 2 H); 1,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 6 H).

Ví dụ 19



4-((1*R*,2*R*)-2-[3-(5-clo-2-metoxypheyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl)benzensulfonamit

Bước A: 3-(5-clo-2-metoxypheyl)-5-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol

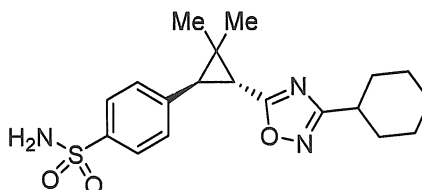
Dung dịch axit *trans*-2-phenylxyclopropanecarboxylic (487 mg, 3,00 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) được bổ sung 1,1'-carbonyldiimidazol (535 mg, 3,30 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 45°C và khuấy trong 2 giờ. 5-clo-*N*-hydroxy-2-metoxybenzimidamit (chất trung gian A1) (602 mg, 3,00 mmol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 100°C và khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 50:50 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 327,4$ [M+H].

Bước B: 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(5-clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit

Bình phản ứng chứa 3-(5-clo-2-metoxyphenyl)-5-(*trans*-2-phenylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol (732 mg, 2,24 mmol) ở 0°C được bổ sung axit closulfonic lạnh (3,00 mL, 44,8 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (20 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 20 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được cô đặc trong áp suất giảm, phần còn lại được hòa tan trong 1,4-dioxan (20 mL), và amoni hydroxit (30%, 7,00 mL, 50,3 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được đưa vào etyl axetat (30 mL), được rửa bằng nước (20 mL), làm khô (magie sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 5:95 đến 100:0 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 406,2$ [M+H]. Raxemat được phân giải bằng SFC, dùng cột ChiralPak AD-H, rửa giải bằng metanol:carbon dioxit – 50:50. Đỉnh chính thứ nhất để rửa giải là 4-{(1*S*,2*S*)-2-[3-(5-clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit và đỉnh chính thứ hai để rửa giải là 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(5-clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit, hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 406,2$ [M+H]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,82 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H); 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H); 7,61 (dd, $J = 2,7, 9,0$ Hz, 1 H);

7,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H); 7,33 (s, 2 H); 7,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H); 3,89 (s, 3 H), 2,91 – 2,83 (m, 2 H); 1,91 – 1,84 (m, 2 H).

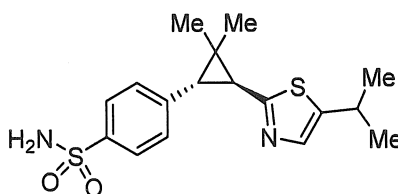
Ví dụ 20



4-((1R,3R)-3-(3-cyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimethylcyclopropyl)benzenesulfonamidit

Dung dịch axit (1R,3R)-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)cyclopropan carboxylic (chất trung gian 4) (162 mg, 0,602 mmol) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung 1,1'-carbonyldiimidazol (107 mg, 0,660 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 45°C và khuấy trong 2 giờ. N'-Hydroxycyclohexancarboximidamit (85 mg, 0,600 mmol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 105°C và khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:etanol:hexan – 3:1:96 đến 36:13:51 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 376,3$ [M+H]. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H); 7,53 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H); 7,34 (s, 2 H); 2,95 (d, $J = 6,1$ Hz, 1 H); 2,90 (d, $J = 6,1$ Hz, 1 H); 2,80 – 2,74 (m, 1 H); 1,93 (br d, $J = 12$ Hz, 2 H); 1,73 (br d, $J = 13$ Hz, 2 H); 1,65 (br d, $J = 9,0$ Hz, 1 H); 1,49 (br q, $J = 12$ Hz, 2 H); 1,37 (br q, $J = 12$ Hz, 2 H); 1,28 – 1,22 (m, 1 H); 1,26 (s, 3 H); 0,96 (s, 3 H).

Ví dụ 21



4-((1S,3S)-2,2-dimetyl-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]cyclopropyl)benzenesulfonamidit

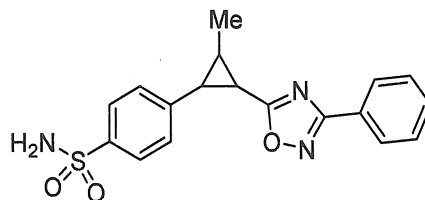
Bước A: (1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-*N*-(3-metyl-2-oxobutyl)-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxamid

Dung dịch axit (1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylic (chất trung gian 5) (100 mg, 0,371 mmol) trong diclometan (1,14 mL) và dimetyl sulfoxit (124 μ L) được bổ sung HATU (155 mg, 0,408 mmol), 1-amino-3-metylbutan-2-on hydroclorua (53,6 mg, 0,390 mmol), và *N*-metylmorpholin (122 μ L, 1,11 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:axit trifloaxetic – 15:85:0,1 đến 95:5:0,1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 353,3 [M+H].

Bước B: 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]xyclopropyl}benzensulfonamid

Dung dịch (1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-*N*-(3-metyl-2-oxobutyl)-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxamid (95 mg, 0,27 mmol) trong toluen (2,2 mL) và tetrahydrofuran (0,54 mL) được bổ sung chất phản ứng Lawesson (114 mg, 0,283 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 100°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, nước được bổ sung (10 mL), và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 $\times$ 15 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat) và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:axit trifloaxetic – 15:85:0,1 đến 95:5:0,1 và các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được đưa vào metanol (5 mL) và được xử lý bằng MP-carbonat. Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp được lọc và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = [M+H]. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,41 (s, 1 H); 7,30 (s, 2 H); 3,18 (m, 1 H); 2,93 (d, J = 6,1 Hz, 1 H); 2,81 (d, J = 6,1 Hz, 1 H); 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); 1,16 (s, 3 H); 0,92 (s, 3 H).

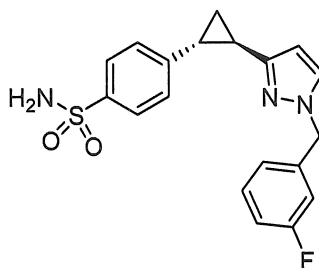
Ví dụ 22



4-(2-metyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl)benzensulfonamit, chất đồng phân không đối quang 4

Dung dịch axit 2-metyl-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropancarboxylic, chất đồng phân không đối quang 4 (chất trung gian 15) (25 mg, 0,098 mmol) trong 1,4-dioxan (0,5 mL) được bổ sung 1,1'-carbonyldiimidazol (19,1 mg, 0,118 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 50°C và khuấy trong 2 giờ. *N'*-hydroxybenzimidamit (14,7 mg, 0,108 mmol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 120°C và khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, cô đặc trong áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 5:95 đến 50:50 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 356,2$ [M+H]. ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 7,99 (d, $J = 6,4$ Hz, 2 H); 7,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H); 7,63 – 7,55 (m, 5 H); 7,35 (s, 2 H); 3,11 (dd, $J = 9,8, 5,2$ Hz, 1 H); 3,01 (t, $J = 5,0$ Hz, 1 H); 2,12 – 2,07 (m, 1 H); 1,00 (d, $J = 6,1$ Hz, 3 H).

Ví dụ 23

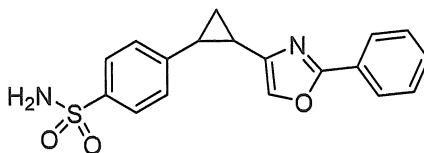


4-[(1R,2R)-2-[1-(3-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]xyclopropyl]benzensulfonamit

Dung dịch *N*-[(dimethylamino)metyliden]-4-[(1R,2R)-2-(1H-pyrazol-3-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit (chất trung gian 17) (25 mg, 0,079 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (0,785 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung dung dịch NaHMDS (1,0 M trong tetrahydrofuran, 0,079 mL, 0,079 mmol) trong toluen và 3-

flobenzyl clorua (14 mg, 0,094 mmol) lần lượt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại thu được được xử lý bằng dung dịch hydrazin hydrat (28% trong etanol/nước, 1,0 mL, 8,8 mmol) và khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:axit trifloaxetic – 5:95:0,1 đến 55:45:0,1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 372,5$ $[M+H]$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,74 (s, 1 H); 7,69 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H); 7,38 (m, 1 H); 7,31 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H); 7,26 (s, 2 H); 7,11 (m, 1 H); 7,03 (m, 2 H); 6,12 (s, 1 H); 5,27 (s, 2 H); 2,25 (m, 2 H); 1,45 (m, 2 H).

Ví dụ 24

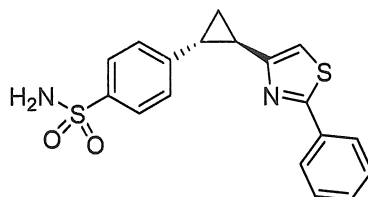


4-[*trans*-2-(2-phenyl-1,3-oxazol-4-yl)xylopropyl]benzenesulfonamid

Dung dịch *N*-[(dimethylamino)metyliden]-4-[*trans*-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xylopropyl]benzenesulfonamid (chất trung gian 16) (30 mg, 0,079 mmol) trong toluen (0,79 mL) được bổ sung 4-bromo-2-phenyloxazol (31 mg, 0,12 mmol), clo[(di(1-adamantyl)-*N*-butylphosphin)-2-(2-aminobiphenyl)]paladi(II) (5,3 mg, 0,0079 mmol) và dung dịch nước chứa kali phosphat hóa trị ba (1M, 0,238 mL, 0,238 mmol) lần lượt. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 100°C và khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (3 mL), lọc qua hộp SPE chứa xelit, và phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được xử lý bằng dung dịch hydrazin hydrat (37% trong nước/etanol, 1,5 mL, 17,6 mmol) và khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:axit trifloaxetic – 20:80:0,1 đến 60:40:0,1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 341,1$ $[M+H]$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,07 (s, 1 H); 7,95 (s, 2 H); 7,23 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H); 7,53 (m, 3

H); 7,37 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H); 7,28 (s, 2 H); 6,12 (s, 1 H); 5,27 (s, 2 H); 2,54 (m, 2 H); 1,45 (m, 2 H); 2,42 (m, 1 H); 2,32 (m, 1 H); 1,60 (m, 1 H), 1,50 (m, 1 H).

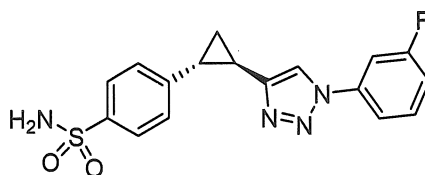
Ví dụ 25



4-[(1R,2R)-2-(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)xylopropyl]benzenesulfonamid

Dung dịch 4-[(1R,2R)-2-(2-cloaxetyl)xylopropyl]benzenesulfonamid (chất trung gian 18) (100 mg, 0,37 mmol) trong etanol (5 mL) được bổ sung benzencarbothioamid (60 mg, 0,44 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 60°C và được khuấy 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:amoni hydroxit – 10:90:0,05 đến 90:10:0,05 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 357,1$ [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,90-7,92 (m, 2 H), 7,79 (d, $J = 7,60$ Hz, 2 H), 7,43-7,45 (m, 3 H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 2,40-2,51 (m, 2 H), 1,66-1,72 (m, 1 H), 1,56-1,62 (m, 1 H).

Ví dụ 26

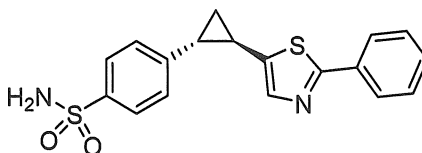


4-[(1R,2R)-2-[1-(3-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]xylopropyl]benzenesulfonamid

Dung dịch 4-[(1R,2R)-2-etylnylxylopropyl]benzenesulfonamid (chất trung gian 19) (50 mg, 0,226 mmol) trong metanol (2 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung đồng(II) sulfat (7,2 mg, 0,045 mmol), natri 2-(1,2-dihydroxy-etyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-3-olat (9,0 mg, 0,045 mmol), và 1-azido-3-flobenzen (31 mg, 0,23 mmol) lần lượt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại thu

được được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:amoni hydroxit – 26:74:0,05 đến 56:44:0,05 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 359,1$ $[M+H]$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34 (s, 1 H); 7,83 (m, 4 H); 7,32 (m, 4 H); 2,47 (m, 1 H); 2,42 (m, 1 H); 1,69 (m, 1 H); 1,59 (m, 1 H).

Ví dụ 27



4-[(1R,2R)-2-(2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)xyclopropyl]benzenesulfonamid

Bước A: *tert*-butyl *tert*-butyl[(4-{(1R,2R)-2-[(2-oxo-2-phenyletyl)carbamoyl]xyclopropyl}phenyl)sulfonyl]carbamate

Hỗn hợp khuấy chứa *tert*-butyl *tert*-butyl[(4-{(1R,2R)-2-[(R)-glycyl]xyclopropyl}phenyl)sulfonyl]carbamate (chất trung gian 20) (125 mg, 0,304 mmol) và kali carbonat (842 mg, 6,09 mmol) trong etyl axetat (5 mL) và nước (5 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung benzoyl clorua (856 mg, 6,09 mmol) từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút và sau đó được pha loãng bằng nước (50 mL) và etyl axetat (50 mL). Lọc hữu cơ được phân tách và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng silica gel điều chế, rửa giải bằng etyl axetat:ete dầu mỏ – 50:50 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 537,1$ $[M+Na]$.

Bước B: *tert*-butyl *tert*-butyl[(4-[(1R,2R)-2-(2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)xyclopropyl]phenyl)sulfonyl]carbamate

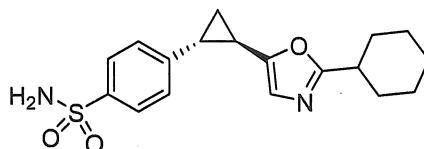
Dung dịch khuấy chứa *tert*-butyl *tert*-butyl[(4-{(1R,2R)-2-[(R)-N-(phenylcarbonyl)glycyl]xyclopropyl}phenyl)sulfonyl]carbamate (92 mg, 0,18 mmol) trong toluen (3 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung chất phản ứng Lawesson (72,3 mg, 0,179 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 70°C và khuấy trong 1

giờ. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục đủ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 513,2$ $[M+H]$.

Bước C: 4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit

Dung dịch *tert*-butyl *tert*-butyl({4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)xyclopropyl]phenyl}sulfonyl)carbamate (92 mg, 0,18 mmol) trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung axit trifloaxetic (2,00 mL, 26,0 mmol) từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và natri bicarbonat chứa nước bão hòa (10 mL) và diclometan (5 mL) được bổ sung. Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (15 mL), làm khô (magie sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:amoni hydroxit – 10:90:0,05 đến 90:10:0,05 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 357,1$ $[M+H]$. ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 7,83 (m, 4 H); 7,61 (s, 1 H); 7,44 (m, 3 H); 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H); 2,52 (m, 1 H); 2,39 (m, 1 H); 1,67 (m, 1 H); 1,61 (m, 1 H).

Ví dụ 28



4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-xyclohexyl-1,3-oxazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit

Bước A: *tert*-butyl *tert*-butyl[(4-{(1*R*,2*R*)-2-[(*R*)-N-(cyclohexylcarbonyl)glycyl]xyclopropyl}phenyl)sulfonyl]carbamate

Hỗn hợp khuấy chứa *tert*-butyl *tert*-butyl[(4-{(1*R*,2*R*)-2-[(*R*)-glycyl]xyclopropyl}phenyl)sulfonyl]carbamate (chất trung gian 20) (300 mg, 0,73 mmol) và kali carbonat (2,02 g, 14,6 mmol) trong etyl axetat (5 mL) và nước (5 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung xyclohexanacarbonyl clorua (2,14 g, 14,6 mmol) từng giọt. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút, sau đó pha loãng bằng nước (50 mL) và etyl axetat (50 mL). Lớp hữu cơ được phân tách, làm khô (magie sulfat),

và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat:ete dầu mỏ – 50:50 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 543,0$ [M+Na].

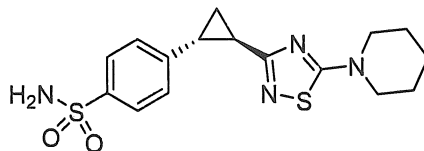
Bước B: *N-tert-butyl-4-[(1R,2R)-2-(2-xyclohexyl-1,3-oxazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit*

Dung dịch khuấy chứa *tert-butyl tert-butyl*[(4-{(1R,2R)-2-[(R)-N-(cyclohexylcarbonyl)glycyl]xyclopropyl}phenyl)sulfonyl]carbamate (120 mg, 0,23 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung phosphoryl clorua (0,64 mL, 6,9 mmol) từng giọt. Hỗn hợp được làm ấm đến 70°C và khuấy trong 1 giờ. Natri bicarbonat chứa nước bão hòa (10 mL) được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (5 mL). Lớp hữu cơ được phân tách, làm khô (magie sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục đủ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 543,0$ [M+H].

Bước C: 4-[(1R,2R)-2-(2-xyclohexyl-1,3-oxazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit

Dung dịch khuấy chứa *N-tert-butyl-4-[(1R,2R)-2-(2-xyclohexyl-1,3-oxazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit* (90 mg, 0,22 mmol) trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung axit trifloaxetic (2,0 mL, 26,0 mmol) từng giọt. Hỗn hợp được làm ấm đến 30°C và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được pha loãng bằng natri bicarbonat chứa nước bão hòa (10 mL) và diclometan (5 mL). Lớp hữu cơ được phân tách, làm khô (magie sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:amoni hydroxit – 10:90:0,05 to 90:10:0,05 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục MS: $m/z = 347,2$ [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 2,76- 2,78 (m, 1 H), 2,33-2,39 (m, 2 H), 2,01-2,03 (m, 2 H), 1,80-1,83 (m, 2 H), 1,71-1,74 (m, 1 H), 1,49-1,58 (m, 4 H), 1,26-1,47 (m, 3 H).

Ví dụ 29



4-[(1R,2R)-2-[5-(piperidin-1-yl)-1,2,4-thiadiazol-3-yl]cyclopropyl]benzenesulfonamidit

Bước A: 4-[(1R,2R)-2-(5-Oxo-4,5-dihydro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)cyclopropyl]benzensulfonamidit

Hỗn hợp khuấy chứa (1R,2R)-N'-hydroxy-2-(4-sulfamoylphenyl)cyclopropancarboximidamid (chất trung gian 22) (0,83 g, 3,25 mmol) trong tetrahydrofuran (33 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung di-1H-imidazol-1-ylmetanthion (0,869 g, 4,88 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Nước (25 mL) được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết bằng ethyl axetat (3 × 30 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat) và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong tetrahydrofuran (33 mL) và bo triflorua diethyl eterat (3,29 mL, 25,9 mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 6 giờ. Nước (25 mL) được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết bằng ethyl axetat (3 × 30 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (15 mL), làm khô (natri sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:axit trifloaxetic – 5:95:0,1 đến 95:5:0,1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 298,0$ [M+H].

Bước B: 4-[(1R,2R)-2-(5-clo-1,2,4-thiadiazol-3-yl)cyclopropyl]benzensulfonamidit

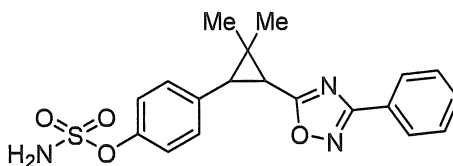
Hỗn hợp khuấy chứa 4-[(1R,2R)-2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)cyclopropyl]benzensulfonamidit (157 mg, 0,528 mmol) trong axetonitril (4,64 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung phosphoro oxyclorea (2,00 mL, 21,5 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 100°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và bổ sung từng giọt vào dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, đã làm lạnh (30 mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng ethyl axetat (5 × 20 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri bicarbonat chứa nước bão hòa

(30 mL) và natri clorua chứa nước bão hòa (30 mL), làm khô (natri sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 100:0 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 316,0$ [M+H].

Bước C: 4-[(1*R*,2*R*)-2-[5-(piperidin-1-yl)-1,2,4-thiadiazol-3-yl]xyclopropyl]benzen sulfonamit

Dung dịch 4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-clo-1,2,4-thiadiazol-3-yl)xyclopropyl]benzen sulfonamit (20 mg, 0,063 mmol) trong tetrahydrofuran (0,2 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung piperidin (31 μ L, 0,32 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 70:30 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 365,2$ [M+H]. ^1H NMR (600 MHz, CD₃OD): δ 7,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 3,50 (d, $J = 5,5$ Hz, 4 H), 3,32 (br s, 1 H), 2,56-2,59 (m, 1 H), 2,31-2,34 (m, 1 H), 1,74-1,78 (m, 1 H), 1,68-1,70 (m, 5 H), 1,48-1,51 (m, 1 H).

Ví dụ 30



4-[*trans*-2,2-dimetyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]phenyl sulfamat

Bước A: *tert*-butyl ({4-[*trans*-2,2-dimetyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl] phenoxy} sulfonyl)carbammat

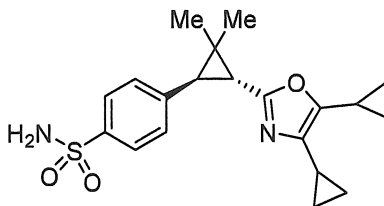
Dung dịch 4-[*trans*-2,2-dimetyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]phenol (chất trung gian 23) (30 mg, 0,098 mmol) trong diclometan (3 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung triethylamin (0,14 mL, 0,98 mmol) và *tert*-butyl (closulfonyl)carbammat (106 mg, 0,492 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Nước (10 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2 $\times$ 5 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và cô

đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 386,1$ $[M+H-CO_2C(CH_3)_3]$.

Bước B: 4-[*trans*-2,2-dimetyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]phenyl sulfamat

Dung dịch *tert*-butyl ({4-[*trans*-2,2-dimetyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]phenoxy}sulfonyl)carbammat (30 mg, 0,062 mmol) trong diclometan (2 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung axit trifloaxetic (2,00 mL, 26,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ. Dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (10 mL) được bổ sung và lớp nước được chiết bằng diclometan (3×10 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:amonii hydroxit – 50:50:0,05 đến 80:20:0,05 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 386,0$ $[M+H]$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,06-8,08 (m, 2 H), 7,47-7,50 (m, 3 H), 7,28-7,29 (m, 4 H), 5,03 (br s, 2 H), 3,01 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 2,53 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 1,41 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H).

Ví dụ 31



4-[(1*R*,3*R*)-3-(4,5-dixyclopropyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-dimetylxclopropyl]benzen sulfonamit

Bước A: *tert*-butyl *tert*-butyl[(4-{(1*R*,3*R*)-3-[(1,2-dixyclopropyl-2-oxoetyl)carbamoyl]-2,2-dimetylxclopropyl}phenyl)sulfonyl]carbammat

Dung dịch khuấy chứa axit (1*R*,3*R*)-3-{4-[(*tert*-butoxycarbonyl)(*tert*-butyl)sulfamoyl]phenyl}-2,2-dimetylxclopropanecarboxylic (chất trung gian 8) (50 mg, 0,117 mmol) trong diclometan (2 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung HATU (89 mg, 0,24 mmol) và trietylamin (0,049 mL, 0,35 mmol). 2-Amino-1,2-

dixyclopropyletanon (49 mg, 0,14 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 30°C và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng ethyl axetat:ete dầu mỏ – 33:67 để tách ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 547,1$ [M+H].

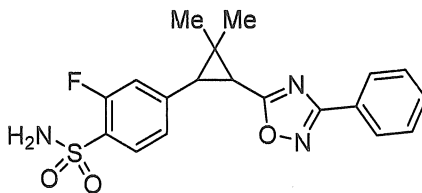
Bước B: *tert*-butyl *tert*-butyl({4-[(1*R*,3*R*)-3-(4,5-dixyclopropyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]phenyl}sulfonyl)carbamate

Dung dịch *tert*-butyl *tert*-butyl[(4-{(1*R*,3*R*)-3-[(1,2-dixyclopropyl-2-oxoethyl)carbamoyl]-2,2-dimethylxyclopropyl}phenyl)sulfonyl]carbamate (40 mg, 0,073 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung phosphoro oxychlorua (0,068 mL, 0,73 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 70°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục đủ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 529,3$ [M+H].

Bước C: 4-[(1*R*,3*R*)-3-(4,5-dixyclopropyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamid

Dung dịch *tert*-butyl *tert*-butyl((4-((1*R*,3*R*)-3-(4,5-dixyclopropyloxazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl)phenyl)sulfonyl)carbamate (40 mg, 0,076 mmol) trong diclometan (2 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung axit trifloaxetic (2 mL, 26,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 30°C và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:amoni hydroxit – 10:90:0,05 đến 90:10:0,05 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 373,2$ [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 2,76 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 2,42 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 1,95-1,97 (m, 1 H), 1,81-1,83 (m, 1 H), 1,17 (s, 3 H), 0,94-0,96 (m, 2 H), 0,92 (s, 3 H), 0,81-0,86 (m, 4 H), 0,74-0,76 (m, 2 H).

Ví dụ 32



4-[*trans*-2,2-dimethyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)cyclopropyl]-2-fluorobenzenesulfonamid, chất đồng phân đối ảnh A

Bước A: *N*-({[*trans*-3-(3-flo-4-sulfamoylphenyl)-2,2-dimethylxyclopropyl]carbonyl}oxy)benzencarboximidamit

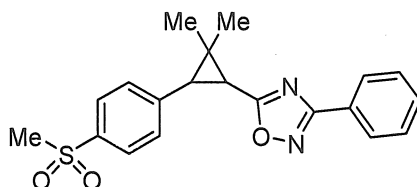
Dung dịch khuấy chứa methyl *trans*-3-(2-flo-4-sulfamoylphenyl)-2,2-dimethylxyclopropanecarboxylat (chất trung gian 25) (130 mg, 0,431 mmol) trong metanol (2 mL), tetrahydrofuran (2 mL), và nước (1 mL) được bổ sung lithi hydroxit (181 mg, 4,31 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và nước (30 mL) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được điều chỉnh đến pH 5 bằng cách bổ sung dung dịch nước chứa HCl (1M) và chiết bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (50 mL), làm khô (natri sulfat), lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (3 mL), HATU (160 mg, 0,421 mmol), và diisopropyletylamin (0,201 mL, 1,15 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. *N*-Hydroxybenzimidamit (104 mg, 0,766 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục đủ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: m/z = 406,2 [M+H].

Bước B: 4-[*trans*-2,2-dimethyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)cyclopropyl]-2-fluorobenzenesulfonamid, chất đồng phân đối ảnh A

Dung dịch chứa *N*-({[*trans*-3-(3-flo-4-sulfamoylphenyl)-2,2-dimethylxyclopropyl]carbonyl}oxy)benzencarboximidamit (125 mg, 0,308 mmol) in *N,N*-dimetylformamit (3 mL) được làm ấm đến 100°C và khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng

HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:amoni hydroxit – 40:60:0,05 đến 70:30:0,05, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. Raxemat được phân giải bằng SFC, dùng cột ChiralPak AD-H, rửa giải bằng gradien của ethanol:CO₂:amoni hydroxit – 40:60:0,1 đến 100:0:0,1. Đỉnh chính thứ nhất để rửa giải là 4-[2,2-dimetyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]-2-flobenzensulfonamit, chất đồng phân đối ảnh A, hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 388,0 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,04-8,06 (m, 2 H), 7,86 (app t, J = 4,2 Hz, 1 H), 7,51-7,54 (m, 3 H), 7,28-7,33 (m, 2 H), 3,10 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 2,89 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 1,40 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H).

Ví dụ 33



5-(trans-2,2-dimetyl-3-(4-(metylsulfonyl)phenyl)xyclopropyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

Bước A: 5-(trans-2,2-dimetyl-3-(4-(metylthio)phenyl)xyclopropyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

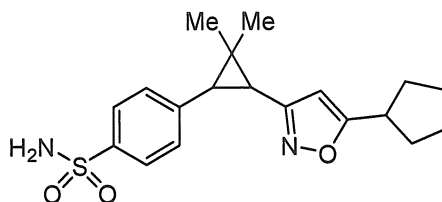
Dung dịch khuấy chứa methyl *trans*-2,2-dimetyl-3-(4-(metylthio)phenyl)xyclopropanecarboxylat (chất trung gian 28) (750 mg, 3,00 mmol) trong metanol (9 mL) và nước (3 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung natri hydroxit (240 mg, 5,99 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 50°C và khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, cô đặc trong áp suất giảm, và hỗn hợp được điều chỉnh đến pH $\approx$ 3 bằng cách bổ sung dung dịch nước chứa HCl (3 M). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3 $\times$ 15 mL) và phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (3 mL) ở nhiệt độ môi trường và trietylamin (0,35 mL, 2,54 mmol), HATU (354 mg, 0,93 mmol) và *N*-hydroxybenzimidamit (173 mg, 1,27 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được

khuấy trong 20 phút, làm ấm đến 100°C, và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, nước (10 mL) được bổ sung, và lớp nước được chiết bằng ethyl axetat (3 × 10 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng ethyl axetat:ete dầu mỏ – 10:90, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 337,1$ [M+H].

Bước B: 5-(*trans*-2,2-dimethyl-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)cyclopropyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

Dung dịch khuấy chứa 5-(*trans*-2,2-dimethyl-3-(4-(methylthio)phenyl)cyclopropyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol (50 mg, 0,15 mmol) trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung *m*-CPBA (80%, 51,3 mg, 0,30 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch nước natri sulfit bão hòa (1 mL) và dung dịch nước kali carbonat bão hòa (1 mL) được bổ sung và lớp nước được chiết bằng diclometan (3 × 5 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước: amoni hydroxit – 45:55:0,05 đến 75:25:0,05, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 369,0$ [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,03-8,08 (m, 2 H); 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H); 7,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H); 7,48-7,56 (m, 3 H); 3,11-3,15 (m, 4 H); 2,90 (d, $J = 6,2$ Hz, 1 H); 1,42 (s, 3 H); 1,06 (s, 3 H).

Ví dụ 34

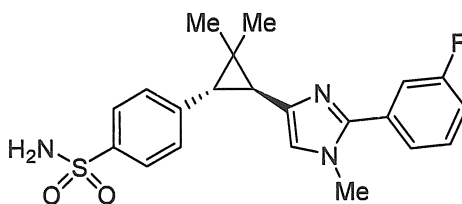


4-(*trans*-3-(5-cyclopentylisoxazol-3-yl)-2,2-dimethylcyclopropyl)benzenesulfonamid

Dung dịch khuấy chứa 4-(*trans*-3-((hydroxyimino)methyl)-*trans*-2,2-dimethylcyclopropyl)benzenesulfonamid (chất trung gian 37) (75 mg, 0,28 mmol) và etynylcyclopentan (52,6 mg, 0,559 mmol) trong metanol (2,4 mL) và nước (0,6

mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung [bis(trifloaxetoxy)iodo]benzen (240 mg, 0,56 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:axit trifloaxetic – 47:53:0,1 đến 67:33:0,1, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 361,1$ [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 6,16 (s, 1 H); 3,19-3,28 (m, 1 H); 2,66 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H); 2,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H); 2,10 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H); 1,67-1,84 (m, 6 H); 1,17 (s, 3 H); 0,96 (s, 3 H).

Ví dụ 35



4-((1S,3S)-3-[2-(3-flophenyl)-1-metyl-1H-imidazol-4-yl]-2,2-dimetylxcyclopropyl)benzensulfonamit

Bước A: tert-butyl tert-butyl((4-((1S,3S)-3-(2-(3-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl)-2,2-dimetylxcyclopropyl)phenyl)sulfonyl)carbamit

Dung dịch khuấy chứa tert-butyl tert-butyl((4-((1S,3S)-3-(2-cloaxetyl)-2,2-dimetylxcyclopropyl)phenyl)sulfonyl)carbamit (chất trung gian 29) (100 mg, 0,22 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (3 mL) được bổ sung 3-flobenzimidamit (39,2 mg, 0,28 mmol) và DIEA (0,11 mL, 0,66 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 80°C và khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, pha loãng bằng nước (20 mL), và chiết bằng etyl axetat (2×20 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (10 mL), làm khô (natri sulfat), lọc, và phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục đủ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 542,7$ [M+H].

Bước B: 4-((1S,3S)-3-(2-(3-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl)-2,2-dimetylxcyclopropyl)benzensulfonamit

Dung dịch khuấy chứa *tert*-butyl *tert*-butyl((4-((1*S*,3*S*)-3-(2-(3-flophenyl)-1*H*-imidazol-5-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl)phenyl)sulfonyl)carbamate (30 mg, 0,055 mmol) trong diclometan (2 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung axit trifloaxetic (2 mL, 0,055 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:amoni hydroxit – 40:60:0,05 đến 70:30:0,05, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 386,0$ [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H); 7,67-7,69 (m, 1 H); 7,60-7,63 (m, 1 H); 7,42-7,49 (m, 3 H); 7,07-7,12 (m, 1 H); 6,96 (s, 1 H); 2,50 (d, $J = 6,3$ Hz, 1 H); 2,41 (d, $J = 6,3$ Hz, 1 H); 1,13 (s, 3 H); 0,97 (s, 3 H).

Bước C: *tert*-butyl *tert*-butyl[(4-((1*S*,3*S*)-3-[2-(3-flophenyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl)phenyl)sulfonyl]carbamate và *tert*-butyl *tert*-butyl[(4-((1*S*,3*S*)-3-[2-(3-flophenyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl)phenyl)sulfonyl]carbamate

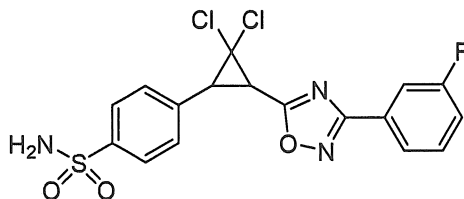
Dung dịch khuấy chứa *tert*-butyl *tert*-butyl((4-((1*S*,3*S*)-3-(2-(3-flophenyl)-1*H*-imidazol-5-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl)phenyl)sulfonyl)carbamate (30 mg, 0,055 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung kali carbonat (15,3 mg, 0,11 mmol) và iodometan (11,8 mg, 0,083 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng etyl axetat (2 × 10 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (10 mL), làm khô (natri sulfat), lọc, và phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục đủ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 556,7$ [M+H].

Bước D: 4-((1*S*,3*S*)-3-[2-(3-flophenyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl)benzensulfonamit

Dung dịch khuấy chứa *tert*-butyl *tert*-butyl[(4-((1*S*,3*S*)-3-[2-(3-flophenyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl)phenyl)sulfonyl]carbamate và *tert*-butyl *tert*-butyl[(4-((1*S*,3*S*)-3-[2-(3-flophenyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl)phenyl)sulfonyl]carbamate (30 mg, 0,054 mmol) trong diclometan (2 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung axit trifloaxetic (2 mL,

0,055 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng metanol:diclometan – 9:91, và sau đó bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:amoni hydroxit – 30:70:0,05 đến 60:40:0,05, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 400,0$ [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H); 7,50-7,58 (m, 1 H); 7,43-7,49 (m, 3 H); 7,39-7,42 (m, 1 H); 7,18-7,26 (m, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 3,75 (s, 3 H); 2,47 (d, $J = 6,3$ Hz, 1 H); 2,38 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H); 1,15 (s, 3 H); 0,96 (s, 3 H).

Ví dụ 36

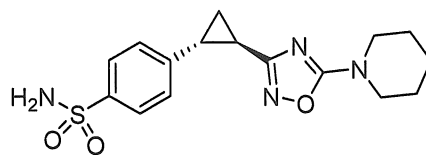


4-{*trans*-2,2-diclo-3-[3-(3-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzen sulfonamit

Dung dịch khuấy chứa axit *trans*-2,2-diclo-3-(4-sulfamoylphenyl)xyclopropanecarboxylic (chất trung gian 30) (20 mg, 0,064 mmol) trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung oxalyl diclorua (16,37 mg, 0,13 mmol) và *N,N*-dimetylformamit (0,00050 mL, 0,00645 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong diclometan (2 mL) ở nhiệt độ môi trường, trietylamin (0,018 mL, 0,13 mmol) và 3-flo-*N*-hydroxybenzimidamit (19,89 mg, 0,13 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. Nước (5 mL) được bổ sung và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2×5 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat), lọc, và phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL), làm ấm đến 100°C , và khuấy trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril: nước: axit trifloaxetic – 43:57:0,1 đến 73:27:0,1, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 427,8$ [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,95-7,97 (m, 2

H); 7,81-7,83 (m, 1 H); 7,79-7,80 (m, 1 H); 7,42-7,51 (m, 3 H); 7,15-7,20 (m, 1 H); 4,90 (s, 2 H); 3,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H); 3,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H).

Ví dụ 37



4-((1R,2R)-2-((5-(piperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propyl)phenyl)sulfonamidit

Bước A: N-[(Dimethylamino)metyliden]-4-((1R,2R)-2-((5-(piperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propyl)benzensulfonamidit

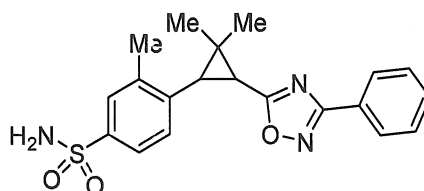
Hỗn hợp chứa (1R,2R)-2-(4-((dimethylamino)metyliden)sulfamoyl)phenyl)-N'-hydroxypropylcarboximidamid (chất trung gian 31) (50 mg, 0,161 mmol), 1-piperidincarbonitril (11,9 mg, 0,108 mmol), và kẽm(II) clorua (22,0 mg, 0,161 mmol) trong N,N-dimetylformamid (5 mL) được làm ấm đến 80°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được bổ sung monohydrat của axit 4-toluensulfonic (30,6 mg, 0,161 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 85°C và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và sau đó pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng etyl axetat (2 × 30 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (20 mL), làm khô (natri sulfat), và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 404,1$ [M+H].

Bước B: 4-((1R,2R)-2-((5-(piperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propyl)benzensulfonamidit

Dung dịch khuấy chứa N-[(dimethylamino)metyliden]-4-((1R,2R)-2-((5-(piperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propyl)benzensulfonamidit (20 mg, 0,050 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung hydrazin hydrat (2,5 mg, 0,050 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút sau đó nước (5 mL) được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 × 5 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat) và cô đặc trong áp suất

giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:axit trifloaxetic – 15:85:0,1 đến 95:5:0,1, và các phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 349,1 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 3,55-3,58 (m, 4 H); 2,53 (m, 1 H); 2,19 (m, 1 H); 1,63-1,68 (m, 7 H); 1,54 (m, 1 H).

Ví dụ 38



4-[*trans*-2,2-dimetyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]-3-metylbenzensulfonamit, chất đồng phân đối ảnh A

Bước A: Axit *trans*-2,2-dimetyl-3-(2-metyl-4-sulfamoylphenyl)xyclopropan carboxylic

Dung dịch khuấy chứa metyl *trans*-2,2-dimetyl-3-(2-metyl-4-sulfamoylphenyl)xyclopropan carboxylat (chất trung gian 32) (110 mg, 0,370 mmol) trong metanol (2 mL), tetrahydrofuran (2 mL), và nước (1 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung lithi hydroxit (155 mg, 4,31 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm, nước (30 mL) được bổ sung, và lớp nước được điều chỉnh đến pH $\approx$ 5 bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl (1M). Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3×30 mL), phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua chứa nước bão hòa (50 mL), làm khô (natri sulfat), lọc, và phần lọc được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục đủ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo.

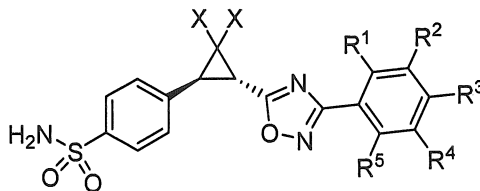
Bước B: 4-[*trans*-2,2-dimetyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]-3-metylbenzensulfonamit, chất đồng phân đối ảnh A

Dung dịch khuấy chứa axit *trans*-2,2-dimetyl-3-(2-metyl-4-sulfamoylphenyl)xyclopropan carboxylic (103 mg, 0,364 mmol) trong *N,N*-

dimethylformamit (3 mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung HATU (138 mg, 0,364 mmol) và DIEA (0,190 mL, 1,091 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. *N*-Hydroxybenzimidamit (99 mg, 0,73 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm ấm đến 100°C và khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril: nước:amoni hydroxit – 30:70:0,05 đến 60:40:0,05 để tạo ra hợp chất raxemic nêu ở đề mục. Raxemat được phân giải bằng SFC, dùng cột IC, rửa giải bằng ethanol:CO₂:amoni hydroxit – 45:55:0,1 đến 100:0:0,1. Đỉnh chính thứ nhất để rửa giải là 4-[*trans*-2,2-dimetyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xcyclopropyl]-3-methylbenzensulfonamit, chất đồng phân đối ảnh A, hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 384,0 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,04-8,09 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 7,50-7,56 (m, 3 H), 7,39 (d, J = 8,22 Hz, 1 H), 3,00 (d, J = 6,06 Hz, 1 H), 2,85 (d, J = 6,26 Hz, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 1,47 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

Các ví dụ trong các bảng sau được điều chế bằng cách tương tự như các ví dụ nêu trên, như được mô tả hoặc được điều chế theo các biến đổi tương tự với các cải biến đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các nguyên liệu khởi đầu cần thiết được mô tả ở đây, có bán ngoài thị trường, đã biết trong tài liệu, hoặc dễ dàng được tổng hợp bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Nhóm bảo vệ trực tiếp được áp dụng trong một số phương pháp.

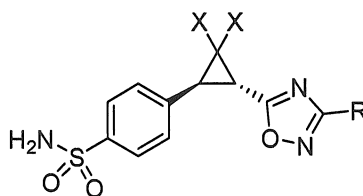
Bảng EX-A



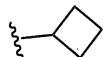
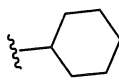
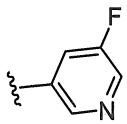
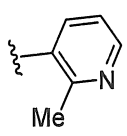
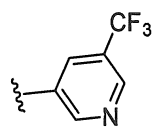
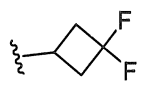
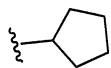
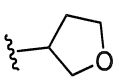
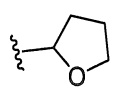
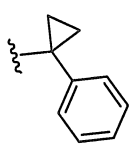
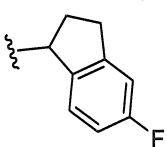
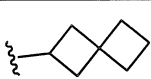
Ví dụ	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
A1	Me	OMe	H	H	Cl	H	434,2
A2	Me	CF ₃	H	F	H	H	456,2

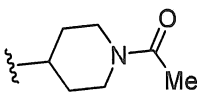
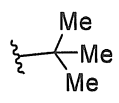
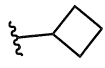
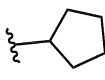
Ví dụ	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
A3	Me	H	H	H	H	H	370,2
A4	Me	OiPr	H	H	Cl	H	462,1
A5	H	H	H	H	H	H	342,2
A6	Me	Me	H	H	F	H	402,2
A7	Me	F	H	F	H	H	406,2
A8	H	F	H	F	H	H	378,1
A9	F	H	H	H	H	H	378,2
A10	Me	H	F	H	H	H	388,3
A11	Me	F	H	H	H	F	406,3
A12	Me	F	H	H	H	H	388,2
A13	Me	CF ₃	H	H	H	H	438,3
A14	Me	H	Br	H	H	H	448,2
A15	H	OMe	H	H	Cl	H	406,2

Bảng EX-B

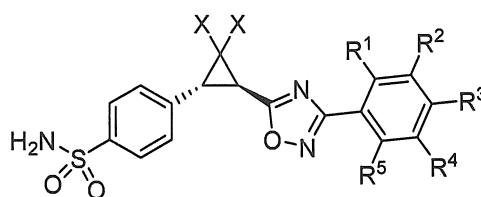


Ví dụ	X	R	MS [M + H]
B1	Me		336,2
B2	Me		389,1

Ví dụ	X	R	MS [M + H]
B3	Me		348,2
B4	H		348,2
B5	H		361,2
B6	H		357,3
B7	Me		439,3
B8	Me		384,3
B9	Me		362,3
B10	Me		348,2
B11	Me		364,3
B12	Me		364,3
B13	Me		410,3
B14	Me		428,1
B15	Me		388,2

Ví dụ	X	R	MS [M + H]
B16	Me		419,2
B17	F		358,2
B18	F		356,2
B19	F		370,2

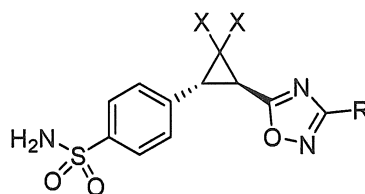
Bảng EX-C



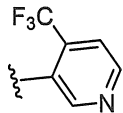
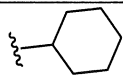
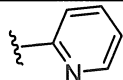
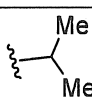
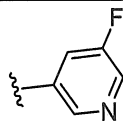
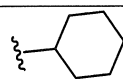
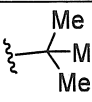
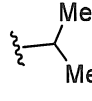
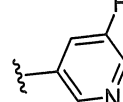
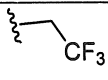
Ví dụ	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
C1	Me	OMe	H	H	Cl	H	434,2
C2	Me	CF ₃	H	F	H	H	456,2
C3	Me	OiPr	H	H	Cl	H	462,1
C4	Me	H	H	H	H	H	370,1
C5	H	H	H	H	H	H	342,2
C6	H	CF ₃	H	H	H	H	410,3
C7	H	CF ₃	H	F	H	H	428,2
C8	H	CF ₃	H	H	F	H	428,2
C9	H	F	H	H	H	F	378,2

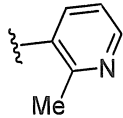
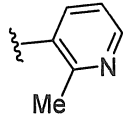
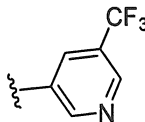
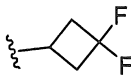
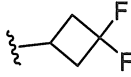
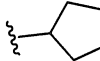
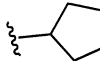
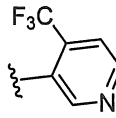
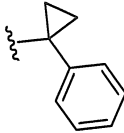
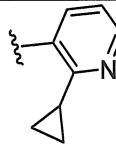
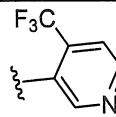
Ví dụ	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
C10	H	H	Br	H	H	H	421,2
C11	H	Me	H	H	H	F	374,2
C12	Me	F	H	F	H	H	406,2
C13	H	F	H	F	H	H	378,2
C14	H	H	H	F	H	H	360,2
C15	H	F	F	H	H	H	378,1
C16	H	F	H	H	F	H	378,1
C17	H	Me	H	H	H	H	356,2
C18	H	H	Me	H	H	H	356,2
C19	H	H	H	Me	H	H	356,2
C20	H	F	H	H	H	H	360,2
C21	F	H	H	H	H	H	378,2

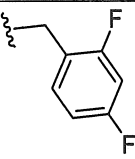
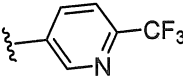
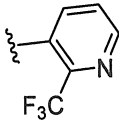
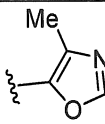
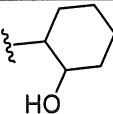
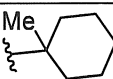
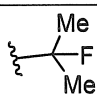
Bảng EX-D



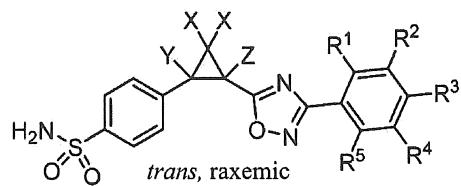
Ví dụ	X	R	MS [M + H]
D1	F		344,2

Ví dụ	X	R	MS [M + H]
D2	Me		439,3
D3	Me		376,1
D4	Me		371,0
D5	Me		336,1
D6	Me		389,1
D7	Me		348,2
D8	H		348,2
D9	Me		334,2
D10	Me		350,2
D11	H		308,2
D12	H		361,2
D13	Me	Me	308,2
D14	Me		376,2

Ví dụ	X	R	MS [M + H]
D15	Me		385,3
D16	H		357,3
D17	Me		439,3
D18	Me		384,3
D19	H		356,2
D20	Me		362,4
D21	H		334,2
D22	H		411,2
D23	H		382,3
D24	H		383,3
D25	H		411,2

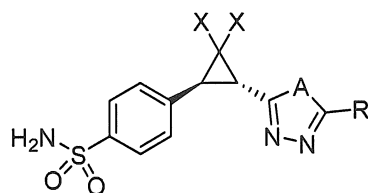
Ví dụ	X	R	MS [M + H]
D26	H		392,2
D27	Me		348,3
D28	H		320,2
D29	Me		439,3
D30	Me		439,3
D31	H		347,2
D32	Me		392,0
D33	Me		402,0
D34	Me		389,5
D35	F		362,1

Bảng EX-E

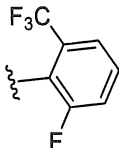
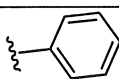
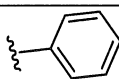
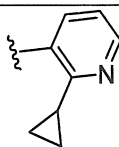
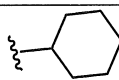


Ví dụ	X	Y	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
E1	H	H	H	OMe	H	H	Cl	H	406,2
E2	F	H	H	OMe	H	H	Cl	H	442,2
E3	H	H	Me	F	H	F	H	H	392,3
E4	H	Me	H	F	H	F	H	H	392,2

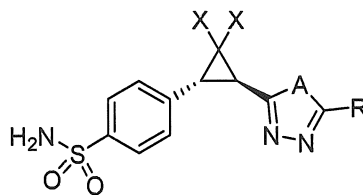
Bảng EX-F

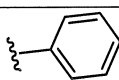
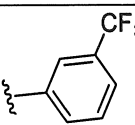
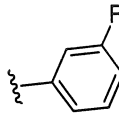


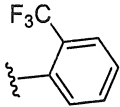
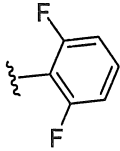
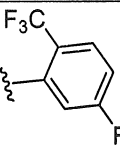
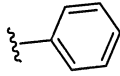
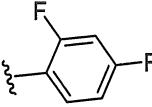
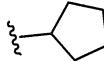
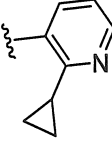
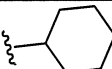
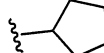
Ví dụ	X	A	R	MS [M + H]
F1	Me	O		406,1
F2	Me	O		456,1

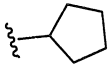
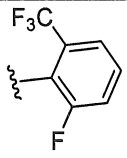
Ví dụ	X	A	R	MS [M + H]
F3	Me	O		456,1
F4	Me	S		386,2
F5	Me	NH		369,2
F6	Me	O		411,1
F7	Me	S		392,3

Bảng EX-G

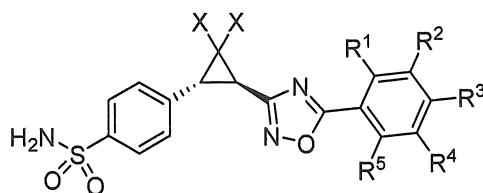


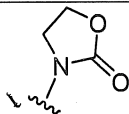
Ví dụ	X	A	R	MS [M + H]
G1	Me	O		370,3
G2	Me	O		438,1
G3	Me	O		388,1

Ví dụ	Z	A	R	MS [M + H]
G4	Me	O		438,1
G5	Me	O		406,0
G6	Me	O		456,0
G7	Me	S		386,2
G8	Me	S		422,3
G9	Me	O		336,3
G10	Me	O		362,1
G11	Me	O		348,1
G12	Me	O		411,1
G13	Me	S		392,3
G14	Me	S		378,25

Ví dụ	X	A	R	MS [M + H]
G15	Me	S		350,22
G16	H	S		350,21
G17	Me	O		456,0

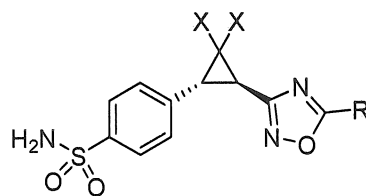
Bảng EX-H



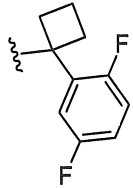
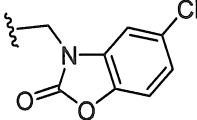
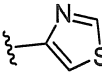
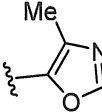
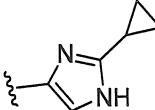
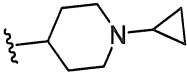
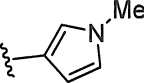
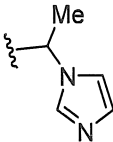
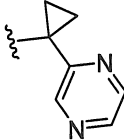
Ví dụ	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
H1	Me	H	H	H	H	H	370,3
H2	Me	Cl	H	F	H	H	422,0
H3	Me	F	H	F	H	F	424,2
H4	Me	H	OCF ₃	F	H	H	472,0
H5	Me	H	F	H	H	H	388,0
H6	Me	Me	H	H	H	F	402,2
H7	Me	H		H	H	F	473,3
H8	Me	F	H	H	H	F	406,3

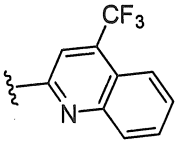
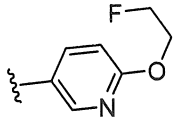
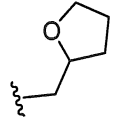
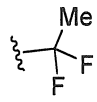
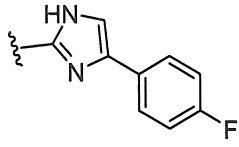
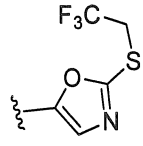
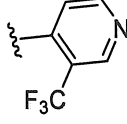
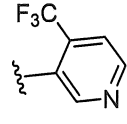
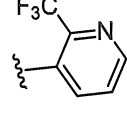
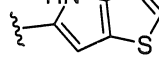
Ví dụ	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
H9	Me	H	cPr	H	H	H	410,2
H10	Me	F	F	H	F	H	424,1
H11	Me	H	H	C≡CH	H	H	394,1
H12	Me	H	H	CN	H	H	395,1
H13	Me	H	H	OCF ₃	H	H	454,3
H14	Me	H	OCF ₂ CHF ₂	H	H	H	507,8 (M+Na)
H15	H	H	F	H	H	H	359,9

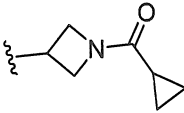
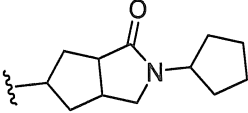
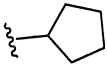
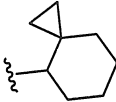
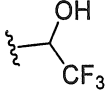
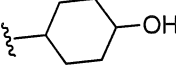
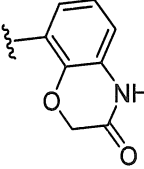
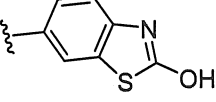
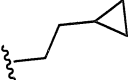
Bảng EX-I

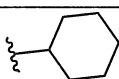
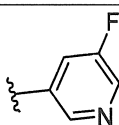


Ví dụ	X	R	MS [M + H]
I1	Me		420,0
I2	Me		470,3
I3	Me		428,0

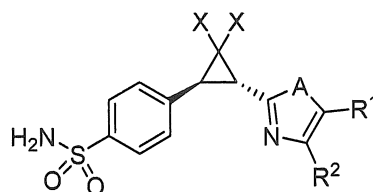
Ví dụ	X	R	MS [M + H]
I4	Me		460,3
I5	Me		475,0
I6	Me		377,1
I7	Me		375,0
I8	Me		400,2
I9	Me		417,3
I10	Me		373,2
I11	Me		388,2
I12	Me		412,2

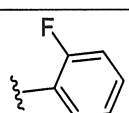
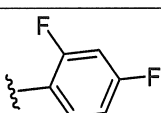
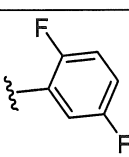
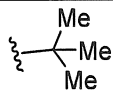
Ví dụ	X	R	MS [M + H]
I13	Me		489,2
I14	Me		433,2
I15	Me		378,2
I16	Me		358,3
I17	Me		454,2
I18	Me		475,1
I19	Me		439,1
I20	Me		439,1
I21	Me		439,1
I22	Me		415,2

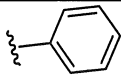
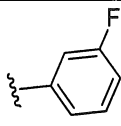
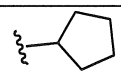
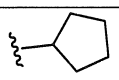
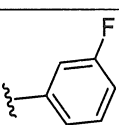
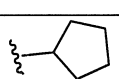
Ví dụ	X	R	MS [M + H]
I23	Me		417,2
I24	Me		507,3 (M+Na)
I25	Me		334,2
I26	Me		384,2 (M+Na)
I27	Me		402,3
I28	Me		392,1
I29	Me		392,2
I30	Me		364,2
I31	Me		441,2
I32	Me		443,1
I33	Me		362,2

Ví dụ	X	R	MS [M + H]
I34	H		348,1
I35	H		374,1
I36	H		360,9

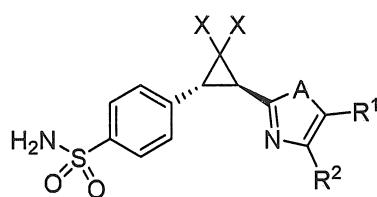
Bảng EX-J

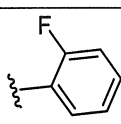
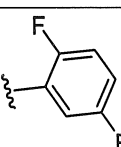


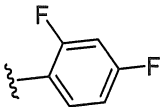
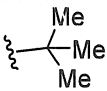
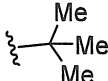
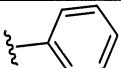
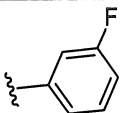
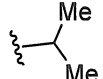
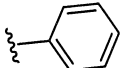
Bảng	X	A	R ¹	R ²	MS [M + H]
J1	Me	O	H		387,1
J2	Me	O	H		405,1
J3	Me	O	H		405,1
J4	Me	O	H		349,1
J5	Me	O	H		333,1

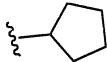
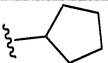
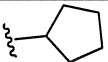
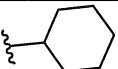
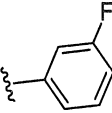
Bảng	X	A	R ¹	R ²	MS [M + H]
J6	H	O	H		341,2
J7	H	S	H		375,2
J8	Me	O	H		361,0
J9	Me	S		H	377,0
J10	H	S		H	375,0
J11	F	O		H	369,1

Bảng EX-K

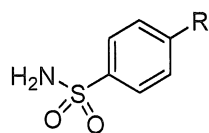


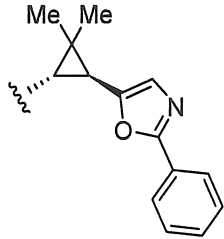
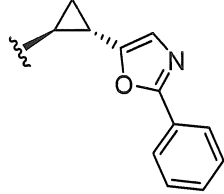
Ví dụ	X	A	R ¹	R ²	MS [M + H]
K1	Me	O	H		387,1
K2	Me	O	H		405,1

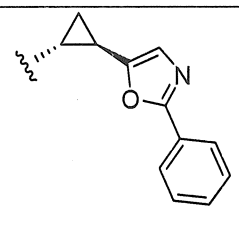
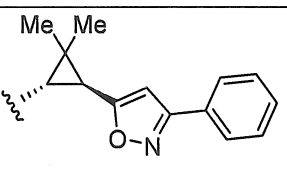
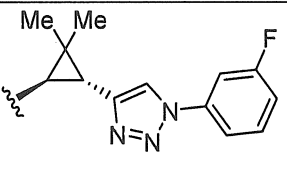
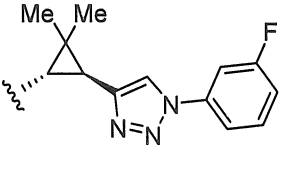
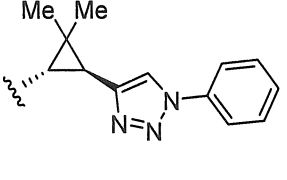
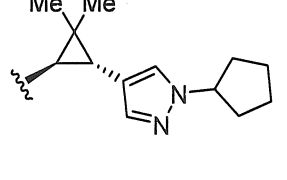
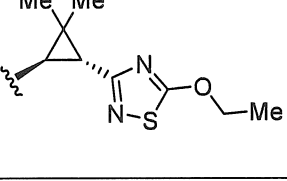
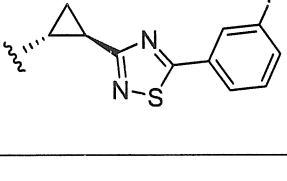
Ví dụ	X	A	R ¹	R ²	MS [M + H]
K3	Me	O	H		405,1
K4	H	O		H	321,2
K5	H	O		H	305,2
K6	H	O	H		293,2
K7	Me	O	H		349,1
K8	Me	O	H		321,1
K9	H	S	H		357,25
K10	Me	S	H		403,27
K11	Me	S	H		351,26
K12	H	NH	H		340,2
K13	F	O		H	369,1
K14	Me	O		H	361,0
K15	H	S		H	349,1

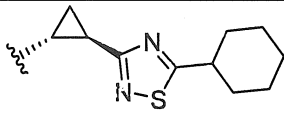
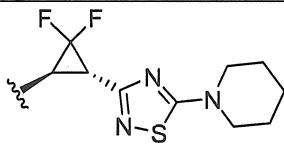
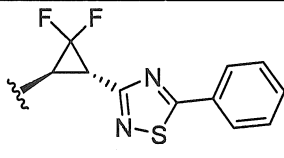
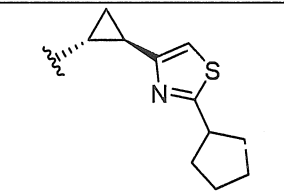
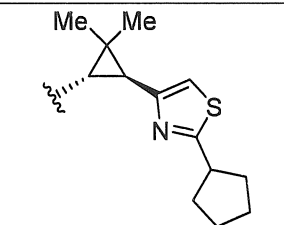
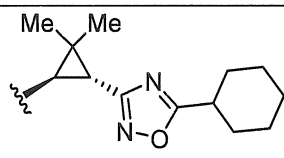
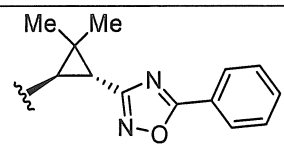
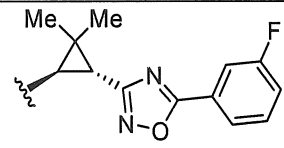
Ví dụ	X	A	R ¹	R ²	MS [M + H]
K16	Me	S		H	377,0
K17	Me	O	H		361,0
K18	H	O	H		333,0
K19	F	S	H		399,1
K20	H	S		H	374,9

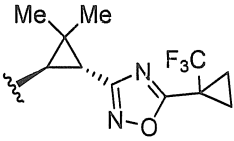
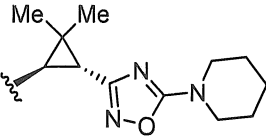
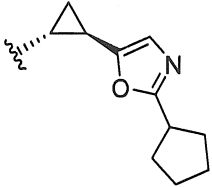
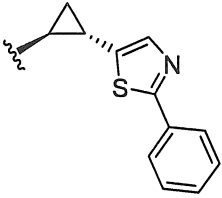
Bảng EX-L



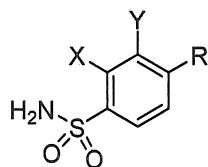
Ví dụ	R	MS [M + H]
L1		369,3
L2		341,2

Ví dụ	R	MS [M + H]
L3		341,2
L4		369,3
L5		387,1
L6		387,0
L7		369,1
L8		360,1
L9		354,1
L10		376,1

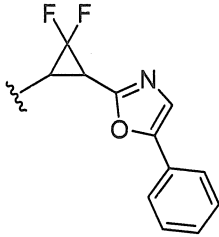
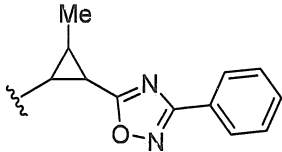
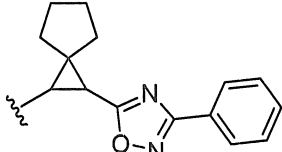
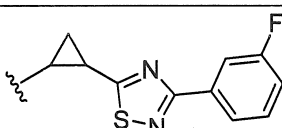
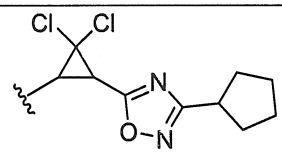
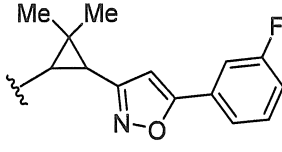
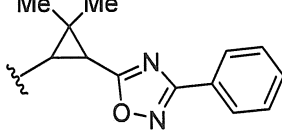
Ví dụ	R	MS [M + H]
L11		364,1
L12		401,1
L13		394,1
L14		349,0
L15		377,5
L16		376,0
L17		370,0
L18		388,0

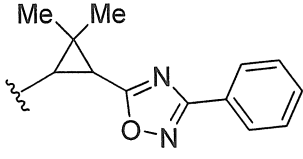
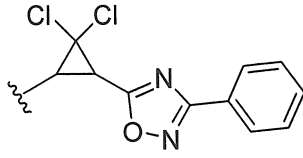
Ví dụ	R	MS [M + H]
L19		402,0
L20		377,0
L21		333,0
L22		356,9

Bảng EX-M



Ví dụ	R	X	Y	Chú thích hóa học lập thể	MS [M + H]
-------	---	---	---	------------------------------	------------

Ví dụ	R	X	Y	Chú thích hóa học lập thể	MS [M + H]
M1		H	H	<i>trans</i> , raxemic	377,2
M2		H	H	Chất đồng phân đơn	356,2
M3		H	H	Chất đồng phân đối ảnh <i>trans</i> đơn	396,0
M4		H	H	Chất đồng phân đối ảnh <i>trans</i> đơn	376,1
M5		H	H	<i>trans</i> , raxemic	402,0
M6		H	H	<i>trans</i> , raxemic	387,1
M7		H	F	Chất đồng phân đối ảnh <i>trans</i> đơn	388,0

Ví dụ	R	X	Y	Chú thích hóa học dị lập thể	MS [M + H]
M8		Me	H	Chất đồng phân đối ảnh <i>trans</i> đơn	384,0
M9		H	H	<i>trans</i> , raxemic	410,0

Tính hữu dụng của các hợp chất theo sáng chế làm chất điều biến dị lập thể dương có hoạt tính thụ thể axetylcholin nicotinic $\alpha 7$ có thể được chứng minh bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Hoạt tính trực tiếp của $\alpha 7$ (chủ vận), và khả năng của $\alpha 7$ kích axetylcholin được xác định như sau:

Thử nghiệm chức năng điện sinh lý học kẹp ráp nối tự động

(thử nghiệm A)

Điện sinh lý học kẹp ráp nối tự động được thực hiện sử dụng IonFlux HT (Fluxion Biosciences Inc., San Francisco, CA) trong hình dạng kẹp toàn bộ tế bào. Các hợp chất thử nghiệm được đánh giá về khả năng điều biến chức năng của thụ thể axetylcholin nicotinic $\alpha 7$ cả trong sự có mặt, và không có mặt axetylcholin chủ vận $\alpha 7$ tự nhiên. Dòng tế bào HEK ổn định biểu hiện cả RIC-3 của người và $\alpha 7$ của người (PrecisION hnAChR $\alpha 7$ /RIC-3, Eurofins Pharma, St. Charles, MO) được nuôi cấy trong các bình nuôi cấy mô ba lớp 175 cm² đến không lớn hơn 90% sự hợp lưu trong môi trường phát triển DMEM/F-12 bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò được bất hoạt bằng nhiệt, 1% axit amin không thiết yếu, 0,625 μ g/mL Puromycin, và 400 μ g/mL Geneticin. Ngay trước khi thử nghiệm, các tế bào được tách ra lần đầu bằng cách hút môi trường phát triển, tráng bằng nước muối đệm phosphat Dulbecco, và sau đó bổ sung 10 mL Accutase (Innovative Cell Technologies, San Diego, CA) vào bình và sau đó ủ ở 37°C trong 5 phút. Sau đó, các tế bào đã tách

được thu hồi bằng cách bổ sung 40 mL môi trường không chứa huyết thanh CHO được bổ sung 25 mM HEPES, và lắc nhẹ trong ống hình nón dung tích 50 mL trong 20 phút trước khi thử nghiệm kẹp ráp nối. Sau khi thu hồi, các tế bào được tạo viên bằng cách ly tâm ở 1000 vòng/phút trong 1 phút trong máy ly tâm để bàn liền khối; môi trường thu hồi được hút và các tế bào được tái tạo huyền phù trong dung dịch ghi ngoài (150 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, 12 mM dextroza) đến mật độ $5,0 \times 10^6$ tế bào/mL. Huyền phù tế bào được bổ sung vào các lỗ nạp tế bào trên đĩa ráp nối quần thể IonFlux HT mà trước đó được rửa và được môi bằng H₂O đã khử ion. Các hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo dãy trong DMSO và sau đó được tái tạo huyền phù đến nồng độ thử nghiệm cuối cùng trong dung dịch ghi bên ngoài, có, hoặc không có 40 μ M axetylcholin được bổ sung vào dung dịch ghi bên ngoài; các hợp chất thử nghiệm sau đó được chuyển đến đĩa ráp nối quần thể IonFlux HT. Dung dịch ghi bên ngoài (110 mM TrisPO₄, 28 mM TrisBazơ, 0,1 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 11 mM EGTA, 4 mM MgATP) được bổ sung vào các lỗ nạp dung dịch ghi trên đĩa ráp nối IonFlux HT trước đó đã nạp các tế bào và các hợp chất thử nghiệm, và đĩa được nạp vào dụng cụ IonFlux HT. Phương thức này được thực hiện trên IonFlux HT để bẫy tế bào, phá vỡ thành các tế bào, và thiết lập ly tâm ghi toàn bộ tế bào; các tế bào được kẹp điện áp ở điện thế giữ -60 mV trong khi thử nghiệm, tất cả các thử nghiệm được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng, và áp suất phun IonFlux HT là 8 psi đối với các ứng dụng dung dịch. Khi thiết lập ly tâm toàn bộ tế bào, dung dịch ghi ngoài được truyền vào các khoang ghi trong 120 giây và sau đó 40 μ M axetylcholin được áp dụng trong 1 giây và rửa ngay bằng dung dịch ghi ngoài trong 60 giây. 40 μ M dòng $\alpha 7$ kích axetylcholin dùng làm mốc đáp ứng với các tác động của hợp chất thử nghiệm sau, có mặt, hoặc không có mặt 40 μ M axetylcholin được định lượng tương ứng. Tiếp đó, các hợp chất thử nghiệm được đánh giá ở nhiều nồng độ về khả năng gây, hoặc điều biến đáp ứng dòng $\alpha 7$; ba nồng độ của hợp chất thử nghiệm được đánh giá theo phương pháp liều tăng dần đối với mỗi lần ghi. Để đánh giá hoạt tính chủ vận của hợp chất thử nghiệm, hợp chất thử nghiệm pha loãng trong dung dịch ghi ngoài được áp dụng bắt đầu từ nồng độ thấp nhất của hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm trong một loạt nồng độ, trong 58 giây; 20 giây đầu của giai đoạn 58 giây ứng dụng hợp chất

trùng với dải thu thập dữ liệu là 20 giây trong một khoảng thời gian, và thu gom ở tốc độ 5000 mẫu/giây. Để đánh giá hoạt tính điều biến dị lập thể dương của hợp chất thử nghiệm, chỉ ngay sau giai đoạn 58 giây ứng dụng hợp chất thử nghiệm, cùng nồng độ hợp chất thử nghiệm, pha loãng trong dung dịch ghi ngoài chứa 40 μM axetylcholin được áp dụng trong 1 giây; theo cách này, hợp chất thử nghiệm và chất chủ vận thụ thể tự nhiên axetylcholin được áp dụng đồng thời, và quan sát thấy các hiệu quả tiềm năng của các hợp chất thử nghiệm. Ứng dụng 1 giây của hợp chất thử nghiệm pha loãng trong dung dịch ngoài chứa 40 μM axetylcholin trùng với dải thu thập dữ liệu là 20 giây trong một khoảng thời gian, và thu gom ở tốc độ 5000 mẫu/giây, sau đó, dung dịch ghi ngoài chỉ được áp dụng trong 42 giây. Sau đó, chỉ rửa trong 42 giây bằng dung dịch ghi ngoài, nồng độ cao nhất tiếp theo của hợp chất thử nghiệm trong một loạt nồng độ được áp dụng với sự vắng mặt và sau đó với sự có mặt của axetylcholin như đã mô tả trước đó, và dữ liệu thu được như được mô tả trước đó. Sau khi chất chủ vận hợp chất thử nghiệm, và hoạt tính điều biến dị lập thể dương được đánh giá ở ba nồng độ tăng dần, thì thử nghiệm được kết thúc và việc trừ khe hở được thực hiện sử dụng phần mềm phân tích số liệu IonFlux HT. Biên độ dòng đỉnh và diện tích dưới đường cong (the area under the curve - AUC) được định lượng đối với mỗi dải dòng sử dụng phần mềm độc quyền và hiệu quả của hợp chất thử nghiệm khi định lượng là như sau.

Hoạt tính chủ vận của hợp chất thử nghiệm được tính toán là:

$$\% \text{ Chủ vận} = (Y/X) \times 100$$

Hoạt tính tiềm lực của hợp chất thử nghiệm được tính toán là:

$$\% \text{ Tiềm lực} = [(Z/X) \times 100] - 100$$

X = Biên độ dòng đỉnh (hoặc AUC) gây ra bởi 40 μM axetylcholin

Y = Biên độ dòng đỉnh (hoặc AUC) gây ra bằng hợp chất thử nghiệm được pha loãng trong dung dịch ghi bên ngoài

Z = Biên độ dòng đỉnh (hoặc AUC) gây ra bằng hợp chất thử nghiệm được pha loãng trong dung dịch ghi ngoài chứa 40 μM axetylcholin

Như vậy, các hợp chất thử nghiệm mà gây ra cùng biên độ dòng là 40 μM axetylcholin chỉ bộc lộ % chủ vận tính được là 100%. Các hợp chất thử nghiệm được áp dụng đồng thời với 40 μM axetylcholin mà gây ra biên độ dòng 2 $\times$ dòng gây ra 40 μM axetylcholin chỉ biểu hiện % tiềm lực tính được là 100%, trong khi các hợp chất thử nghiệm được áp dụng đồng thời với 40 μM axetylcholin mà gây ra cùng biên độ dòng là 40 μM axetylcholin được đặc trưng là biểu hiện không có tiềm lực.

Dữ liệu chất chủ vận và tiềm lực, lấy từ biên độ dòng đỉnh hoặc diện tích dưới đường cong (AUC) được vẽ đồ thị và phù hợp sử dụng hàm logic 4 thông số phù hợp dựa vào thuật toán Levenberg-Marquardt, trong đó $y = A + ((B - A)/(1 + ((C/x)^D)))$ trong đó:

A = Tối thiểu

B = Tối đa

C = EC_{50}

D = Hệ số góc

x = nồng độ hợp chất thử nghiệm

y = % chủ vận hoặc % tiềm lực

Dữ liệu hiệu lực đối với các hợp chất chọn lọc của sáng chế trong thử nghiệm chức năng điện sinh lý học kẹp ráp nối tự động (thử nghiệm A) được trình bày trong bảng sau:

Ví dụ	Hiệu lực $\alpha 7$ nAChR
1	C
2	B
3	A
4	B
5	B
6	C
7	C
8	B
9	B
10	C
11	B
12	C
13	B
14	B
15	A
16	A
17	C
18	B
19	C
20	C
21	B
22	B
23	B
24	C

Ví dụ	Hiệu lực $\alpha 7$ nAChR
25	C
26	C
27	C
28	B
29	B
30	C
31	C
32	C
33	C
34	B
35	C
36	B
37	B
38	C
A1	C
A2	C
A3	C
A4	C
A5	D
A6	C
A7	C
A8	D
A9	C
A10	C

Ví dụ	Hiệu lực $\alpha 7$ nAChR
A11	C
A12	C
A13	C
A14	C
A15	D
B1	C
B2	C
B3	D
B4	C
B5	D
B6	D
B7	C
B8	C
B9	C
B10	C
B11	D
B12	D
B13	C
B14	C
B15	C
B16	C
B17	C
B18	C
B19	B

Ví dụ	Hiệu lực $\alpha 7$ nAChR
C1	D
C2	C
C3	D
C4	B
C5	B
C6	C
C7	C
C8	B
C9	C
C10	C
C11	B
C12	C
C13	B
C14	A
C15	B
C16	B
C17	B
C18	B
C19	C
C20	B
C21	A
D1	B
D2	C
D3	B

Ví dụ	Hiệu lực $\alpha 7$ nAChR
D4	D
D5	B
D6	C
D7	B
D8	B
D9	B
D10	B
D11	B
D12	C
D13	D
D14	C
D15	C
D16	C
D17	C
D18	A
D19	C
D20	A
D21	B
D22	C
D23	C
D24	B
D25	C
D26	C
D27	B

Ví dụ	Hiệu lực $\alpha 7$ nAChR
D28	C
D29	C
D30	C
D31	C
D32	C
D33	B
D34	B
D35	B
E1	C
E2	C
E3	D
E4	C
F1	C
F2	C
F3	C
F4	B
F5	C
F6	C
F7	C
G1	C
G2	C
G3	C
G4	C
G5	C

Ví dụ	Hiệu lực $\alpha 7$ nAChR
G6	C
G7	C
G8	C
G9	C
G10	C
G11	C
G12	C
G13	C
G14	C
G15	C
G16	C
G17	C
H1	B
H2	C
H3	B
H4	C
H5	C
H6	B
H7	C
H8	B
H9	C
H10	B
H11	C
H12	C

Ví dụ	Hiệu lực $\alpha 7$ nAChR
H13	C
H14	B
H15	B
I1	B
I2	A
I3	A
I4	B
I5	C
I6	C
I7	C
I8	C
I9	C
I10	C
I11	D
I12	C
I13	C
I14	C
I15	C
I16	B
I17	C
I18	C
I19	B
I20	B
I21	C

Ví dụ	Hiệu lực $\alpha 7$ nAChR
I22	D
I23	C
I24	C
I25	C
I26	A
I27	B
I28	C
I29	D
I30	C
I31	C
I32	B
I33	C
I34	B
I35	C
I36	C
J1	C
J2	C
J3	C
J4	C
J5	C
J6	C
J7	C
J8	C
J9	C

Ví dụ	Hiệu lực $\alpha 7$ nAChR
J10	C
J11	C
K1	B
K2	C
K3	B
K4	C
K5	B
K6	C
K7	C
K8	C
K9	C
K10	C
K11	C
K12	D
K13	B
K14	C
K15	B
K16	C
K17	B
K18	B
K19	B
K20	B
L1	C
L2	C

Ví dụ	Hiệu lực $\alpha 7$ nAChR
L3	C
L4	C
L5	C
L6	C
L7	C
L8	C
L9	C
L10	A
L11	B
L12	B
L13	C
L14	C
L15	B
L16	C
L17	B

Ví dụ	Hiệu lực $\alpha 7$ nAChR
L18	B
L19	C
L20	C
L21	C
L22	C
M1	C
M2	C
M3	A
M4	B
M5	B
M6	C
M7	C
M8	D
M9	B

*Hiệu lực được xác định là A ($EC_{50} \leq 0,1 \mu M$); B ($0,1 \mu M < EC_{50} \leq 0,5 \mu M$); C ($0,5 \mu M < EC_{50} \leq 5 \mu M$); D ($5 \mu M < EC_{50} \leq 50 \mu M$)

Các giá trị EC_{50} điện sinh lý học đối với các hợp chất chọn lọc của sáng chế trong thử nghiệm chức năng điện sinh lý học kẹp ráp nối tự động (thử nghiệm A) được nêu trong bảng sau:

Ví dụ	$\alpha 7$ nAChR EC_{50} (nM)
1	4100

Ví dụ	$\alpha 7$ nAChR EC_{50} (nM)
2	380

Ví dụ	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (nM)
3	83
4	230
5	180
6	1100
7	910
8	500
9	430
10	1200
11	460
12	910
13	340
14	200
15	71
16	98
17	2000
18	380
19	780
20	660
21	390
22	120
23	460
24	2400
25	980
26	1600

Ví dụ	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (nM)
27	620
28	460
29	140
30	1400
31	2400
32	860
33	1100
34	160
35	4400
36	470
37	240
38	4300
A1	2900
A2	1700
A4	4800
A5	7300
A7	1300
A10	1100
A11	960
B1	1500
B3	8700
B6	7700
B7	2800
B9	1000

Ví dụ	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (nM)
B10	3000
B11	5860
B13	4100
B14	1200
B16	2200
B17	850
B18	1200
B19	370
C3	6100
C4	370
C5	120
C7	960
C8	500
C13	160
C14	93
C15	340
C16	160
C19	510
C21	83
D1	120
D3	150
D4	6800
D5	420
D6	820

Ví dụ	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (nM)
D8	190
D10	410
D11	430
D12	800
D13	6000
D16	1300
D17	2300
D18	95
D20	69
D21	130
D23	2100
D24	230
D26	810
D27	200
D30	1200
D33	210
D35	410
E3	6900
E4	1700
F3	4700
F4	420
F5	1000
G1	1800
G3	740

Ví dụ	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (nM)
G5	1300
G6	1100
G7	1800
G8	820
G10	630
G11	4500
G13	2200
G14	920
G17	950
H1	260
H2	510
H3	130
H5	1500
H7	2400
H8	110
H9	1400
H10	240
H11	1900
H12	1200
H15	190
I2	93
I3	96
I4	170
I7	710

Ví dụ	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (nM)
I8	4400
I9	1800
I13	3100
I16	350
I18	1300
I20	450
I22	5400
I24	4400
I25	710
I26	64
I29	6800
I30	3800
I33	2100
I35	690
I36	1400
J1	1200
J2	730
J4	3200
J7	4900
J10	1600
J11	730
K2	1600
K3	380
K5	350

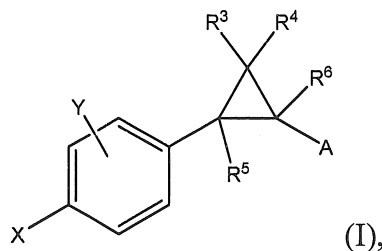
Ví dụ	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (nM)
K7	620
K8	540
K9	670
K10	3900
K11	1100
K13	390
K17	130
K19	160
L2	4800
L4	640
L5	770

Ví dụ	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (nM)
L6	950
L10	88
L13	740
L15	370
L18	220
L20	1300
M2	1700
M3	83
M4	210
M6	2900
M9	140

Được đánh giá là sự khác nhau của các đặc điểm và chức năng nêu trên và các đặc điểm và chức năng khác, hoặc lựa chọn thay thế của chúng, có thể được kết hợp theo cách mong muốn thành nhiều hệ thống hoặc ứng dụng khác nhau. Hơn nữa, các lựa chọn thay thế, cải biến, thay đổi hoặc cải thiện bất ngờ hoặc không dự kiến trước ở đây có thể được thực hiện tiếp bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng được bao gồm trong phần yêu cầu bảo hộ kèm theo.

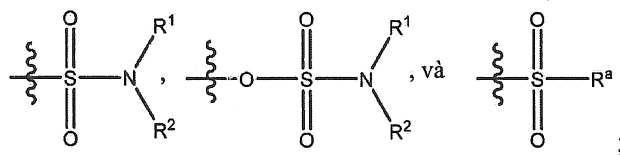
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X được chọn từ



Y là 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ H, (C₁-C₄)alkyl, halogen, và OH, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen hoặc OH;

A là vòng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế bằng 1 đến 3 nhóm R mỗi nhóm độc lập được chọn từ OH, oxo, NR⁷R⁸, CN, alkoxy, halogen, aminoalkyl, hydroxyalkyl, alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl, trong đó alkoxy, aminoalkyl, hydroxyalkyl, alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₆)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C=O)NR⁷R⁸, (C=O)OR⁷, (C₂-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl này tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều halogen, CF₃, OH và oxo;

R¹ là H hoặc (C₁-C₄)alkyl;

R² là H hoặc (C₁-C₄)alkyl;

R^3 là H, halogen hoặc (C_1-C_4) alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

R^4 là H, halogen hoặc (C_1-C_4) alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

hoặc, R^3 và R^4 tùy ý có thể cùng nhau tạo thành vòng xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl trong đó vòng này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ OH, halogen, hoặc (C_1-C_4) alkyl;

R^5 là H hoặc (C_1-C_4) alkyl;

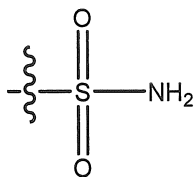
R^6 là H hoặc (C_1-C_4) alkyl;

R^7 là H hoặc (C_1-C_4) alkyl;

R^8 là H hoặc (C_1-C_4) alkyl; và

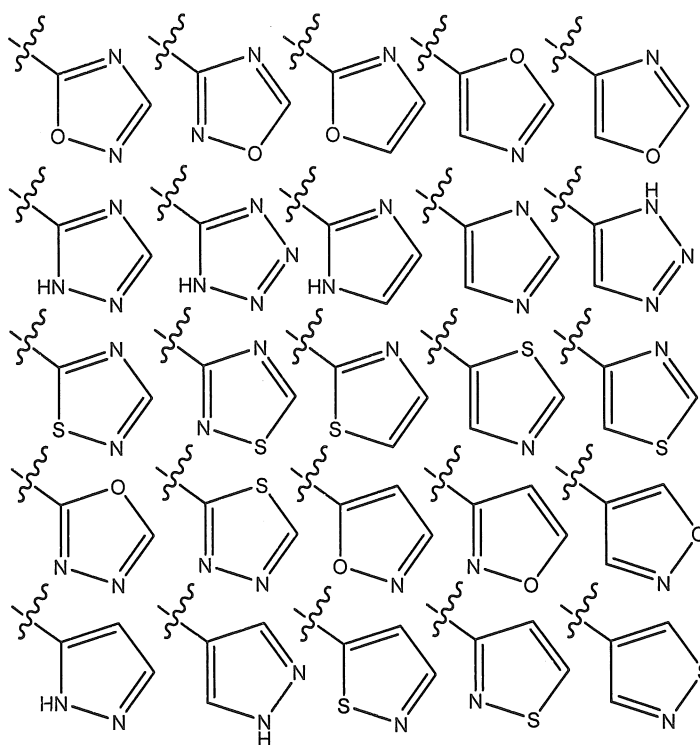
R^a là H hoặc (C_1-C_4) alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó X là



3. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y là H.

4. Hợp chất theo điểm 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A được chọn từ

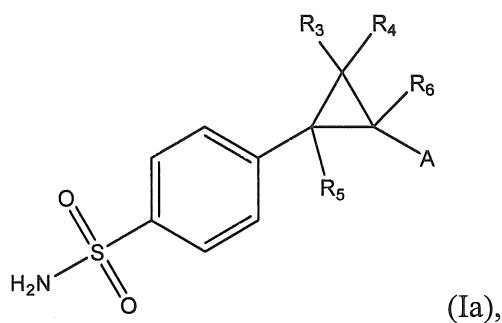


mỗi nhóm được thế bằng 1 đến 3 nhóm R độc lập được chọn từ (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl, trong đó mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl này tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, CF₃, OH và oxo.

5. Hợp chất theo điểm 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R⁵, R⁶, và R^a độc lập là H hoặc methyl.

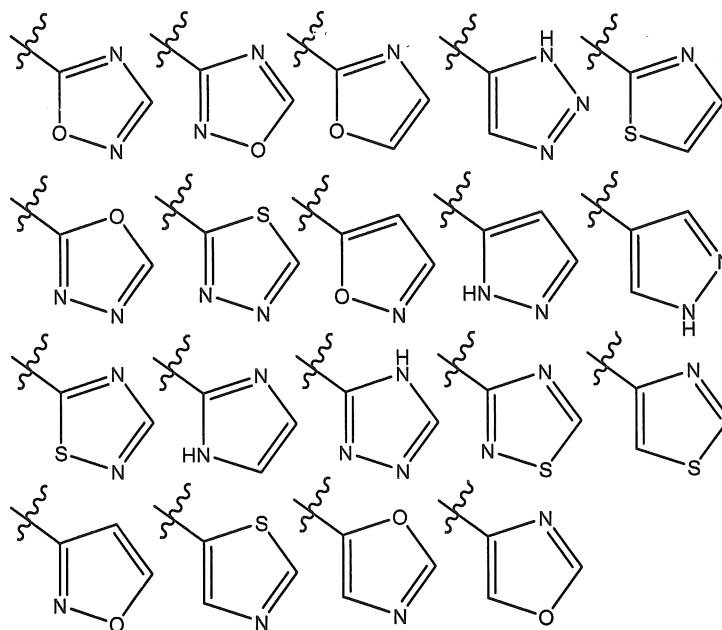
6. Hợp chất theo điểm 5, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R³ và R⁴ độc lập là H, F hoặc methyl.

7. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, có công thức:



trong đó;

A được chọn từ

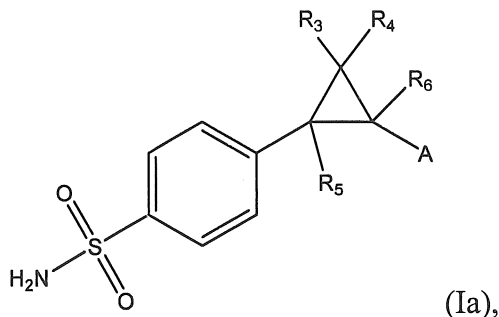


mỗi nhóm được thế bằng 1 đến 2 nhóm R độc lập được chọn từ (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl, trong đó mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl này tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, CF₃, OH và oxo;

R³ và R⁴ độc lập là H, F hoặc methyl; và

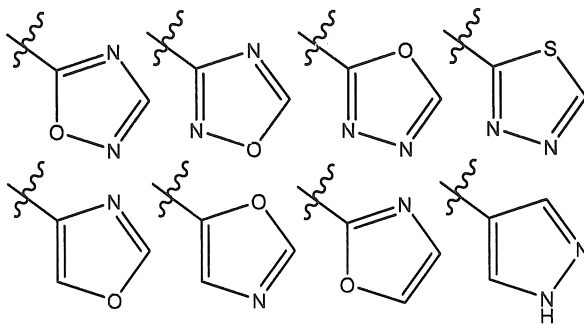
R⁵ và R⁶ độc lập là H hoặc methyl.

8. Hợp chất theo điểm 7, hoặc muối được dụng của nó, có công thức:



trong đó;

A được chọn từ

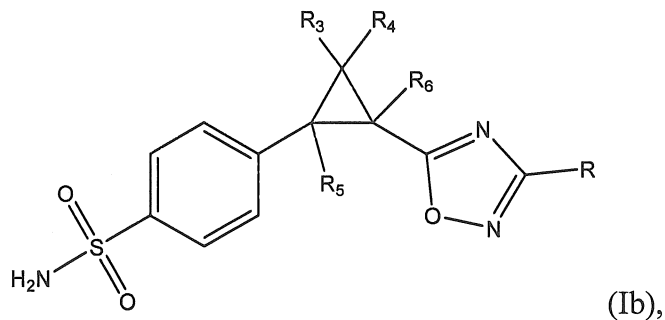


mỗi nhóm được thế bằng 1 đến 2 nhóm R độc lập được chọn từ (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, phenyl, indanyl, piperidinyl, pyridinyl, furanyl, oxazolyl, benzoxazinyl, xyclopentalpyrolyl, thienopyrolyl, thiazolyl, imidazolyl, azetidiny, pyrolyl, pyrazinyl, quinolinyl và benzothiazolyl trong đó mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl, phenyl, O-phenyl, imidazolyl, pyrazinyl, furanyl, oxazolidinyl, pyrrolidinyl, và benzoxazolyl, trong đó alkyl, phenyl, oxazolidinyl, pyrrolidinyl, và benzoxazolyl này tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, CF₃ và oxo; và

R³ và R⁴ độc lập là H, F hoặc metyl; và

R⁵ và R⁶ độc lập là H hoặc metyl.

9. Hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó;

R được chọn từ (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, phenyl, indanyl, piperidinyl, pyridinyl, furanyl, oxazolyl, benzoxazinyl, xyclopentalpyrolyl, thienopyrolyl, thiazolyl, imidazolyl, azetidiny, pyrolyl, pyrazinyl, quinolinyl và benzothiazolyl trong đó mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl, phenyl, O-phenyl, imidazolyl, pyrazinyl, furanyl, oxazolidinyl, pyrrolidinyl, và benzoxazolyl, trong đó alkyl, phenyl, oxazolidinyl, pyrrolidinyl, và benzoxazolyl này tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều F, Cl, CF₃ và oxo;

R³ và R⁴ độc lập là H, F hoặc metyl; và

R⁵ và R⁶ độc lập là H hoặc metyl.

10. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm bao gồm:

4-((1S,3S)-3-(3-(5-fluoro-2-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl)-benzensulfonamid;

4-((1S,3S)-3-(5-(2-xyclopropylethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl)benzen-sulfonamid;

4-((1S,3S)-2,2-dimethyl-3-(5-(2,3,6-trifluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xyclopropyl) benzensulfonamid;

4-((1*R*,2*R*)-2-(3-(3-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl)benzensulfonamit;

4-((1*R*,3*R*)-3-[5-(2,4-diflophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,2-dimetylxyclopropyl)benzensulfonamit;

4-((1*S*,3*S*)-3-[5-(2,4-diflophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,2-dimetylxyclopropyl)benzensulfonamit;

4-((1*S*,3*S*)-2,2-diflo-3-[3-(propan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl)benzensulfonamit;

4-((1*R*,2*R*)-2-(5-phenyl-1,3-oxazol-2-yl)xyclopropyl)benzensulfonamit;

4-((1*R*,2*R*)-2-(4-phenyl-1,3-oxazol-2-yl)xyclopropyl)benzensulfonamit;

4-((1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-(2-phenyl-1,3-oxazol-5-yl)xyclopropyl)benzensulfonamit;

4-((1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-(3-phenylisoxazol-5-yl)xyclopropyl)benzensulfonamit;

4-((1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-(1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)benzensulfonamit;

4-((1*R*,3*R*)-3-[1-(3-flophenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2,2-dimetylxyclopropyl)benzen sulfonamit;

4-((1*R*,2*R*)-2-[4-(3-flophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]xyclopropyl)benzensulfonamit;

4-((1*R*,2*R*)-2-(5-metyl-4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)xyclopropyl)benzensulfonamit;

4-((1*R*,2*R*)-2-(4-metyl-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)xyclopropyl)benzensulfonamit;

4-((1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-(5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)xyclopropyl)benzensulfonamit;

4-*trans*-2-[3-(propan-2-yl)-1,2,4-thiadiazol-5-yl]xyclopropyl)benzensulfonamit;

4-((1*R*,2*R*)-2-[3-(5-clo-2-metoxiphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl)benzen sulfonamit;

4-((1*R*,3*R*)-3-(3-xyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimetylxyclopropyl)benzen sulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]xyclopropyl}benzensulfonamid;

4-(2-metyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl)benzensulfonamid;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[1-(3-flobenzyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]xyclopropyl}benzensulfonamid;

4-[*trans*-2-(2-phenyl-1,3-oxazol-4-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[1-(3-flophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]xyclopropyl}benzensulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-xyclohexyl-1,3-oxazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[5-(piperidin-1-yl)-1,2,4-thiadiazol-3-yl]xyclopropyl}benzensulfonamid;

4-[*trans*-2,2-dimetyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]phenyl sulfamat;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(4,5-dixyclopropyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-dimetyl-xyclopropyl]benzen sulfonamid;

4-[*trans*-2,2-dimetyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]-2-flobensulfonamid;

5-{*trans*-2,2-dimetyl-3-[4-(metylsulfonyl)phenyl]xyclopropyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol;

4-[*trans*-3-(5-xyclopentylisoxazol-3-yl)-2,2-dimetyl-xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[2-(3-flophenyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl]-2,2-dimetyl-xyclopropyl}benzensulfonamid;

4-{*trans*-2,2-diclo-3-[3-(3-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamid;

- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[5-(piperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl}benzensulfonamid
- 4-[*trans*-2,2-dimethyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]-3-methylbenzensulfonamid
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(5-*clo*-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-{3-[4-*flo*-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamid;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-dimethyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-{3-[5-*clo*-2-(propan-2-yloxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-2,2-dimethyl xyclopropyl]benzensulfonamid;
- 4-[(1*S*,2*S*)-2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(5-*flo*-2-metylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(2,4-diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;
- 4-{(1*S*,2*S*)-2-[3-(2,4-diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamid;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-diflo-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(3-*flo*phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(2,6-diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(2-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl}
benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-dimethyl-3-{3-[2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}xyclopropyl] benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(3-bromophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl}
benzensulfonamit;

4-{(1*S*,2*S*)-2-[3-(5-clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-2,2-dimethyl-3-[3-(propan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}
benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(5-flopyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl}
benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(3-xyclobutyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*S*,2*S*)-2-(3-xyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-{(1*S*,2*S*)-2-[3-(5-flopyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*S*,2*S*)-2-[3-(2-metylpyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-dimethyl-3-{3-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(3,3-difloxyclobutyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(3-xyclopentyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzen
sulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(xyclopropylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimetylxcyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-[3-(tetrahydrofuran-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xcyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-[3-(tetrahydrofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xcyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-[3-(1-phenylxcyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xcyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(5-flo-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimetyl xcyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-[3-(spiro[3,3]hept-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xcyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(1-axetyl Piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimetylxcyclopropyl} benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-*tert*-butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-difloxcyclopropyl] benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-{3-[1-(triflometyl)xcyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}xcyclopropyl] benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-xyclopentyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-difloxcyclopropyl] benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[3-(5-clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimetylxcyclopropyl} benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-2,2-dimetyl xcyclopropyl] benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{3-[5-clo-2-(propan-2-yloxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-2,2-dimetyl xcyclopropyl] benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[5-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,6-diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamid;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(3-bromophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamid;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-flo-6-metylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[3-(2,4-diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimetylxyclopropyl}benzensulfonamid;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,4-diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamid;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(4-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamid;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,3-diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamid;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,5-diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamid;

- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]cyclopropyl}
benzensulfonamid;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]cyclopropyl}
benzensulfonamid;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]cyclopropyl}
benzensulfonamid;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-florphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]cyclopropyl} benzensulfonamid;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-diflor-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)cyclopropyl]
benzensulfonamid;
- 4-{(1*R*,3*R*)-2,2-diflor-3-[3-(propan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]cyclopropyl}
benzensulfonamid;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{3-[4-(triflormethyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}
cyclopropyl]benzensulfonamid;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-cyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimethylcyclopropyl]
benzensulfonamid;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]cyclopropyl}
benzensulfonamid;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[3-(propan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]cyclopropyl}
benzensulfonamid;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[3-(5-florpyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylcyclopropyl}
benzensulfonamid;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-cyclobutyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimethylcyclopropyl]
benzensulfonamid;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(3-cyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)cyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-*xyclopropyl*-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimethyl*xyclopropyl*]benzen
sulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-*tert*-butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimethyl*xyclopropyl*]
benzensulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(propan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]*xyclopropyl*]benzensulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(5-flopyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]*xyclopropyl*]
benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)*xyclopropyl*]
benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[3-(2,2,2-trifloetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]*xyclopropyl*]
benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[3-(2-methylpyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-
yl]*xyclopropyl*]benzensulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-methylpyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]*xyclopropyl*]
benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{3-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}
xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-[3-(3,3-difloxy*clobutyl*)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-
dimethyl*xyclopropyl*]benzensulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(3,3-difloxy*clobutyl*)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]*xyclopropyl*]
benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-*xyclopentyl*-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimethyl*xyclopropyl*]benzen
sulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(3-*xyclopentyl*-1,2,4-oxadiazol-5-yl)*xyclopropyl*]benzensulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(1-phenylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-xyclopropylpyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[4-(triflometyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,4-diflobenzyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[3-(xyclopropylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl}benzensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(xyclopropylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-{3-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-{3-[2-(triflometyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(4-metyl-1,3-oxazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[3-(2-hydroxyxyclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl}benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-{3-[1-(triflometyl)xyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-[3-(1-metylxyclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-2,2-diflo-3-[3-(2-flopropan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;

4-{*trans*-2-[3-(5-clo-2-metoxypyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropyl}benzensulfonamit;

4-{*trans*-3-[3-(5-clo-2-metoxypyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-difloxyclopropyl}benzensulfonamit;

4-{2-[3-(2,4-diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-metylxcyclopropyl}benzensulfonamit;

4-{2-[3-(2,4-diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1-metylxcyclopropyl}benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[5-(2,6-diflophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,2-dimetylxcyclopropyl}benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-{5-[5-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-2,2-dimetylxcyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-{5-[2-flo-6-(triflometyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-2,2-dimetylxcyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-(5-phenyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[5-(2-xyclopropylpyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,2-dimetylxcyclopropyl}benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-xyclohexyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,2-dimetylxcyclopropyl]benzen sulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{5-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}xyclopropyl]benzenesulfonamide;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(3-fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl}benzenesulfonamide;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}xyclopropyl]benzenesulfonamide;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2,6-difluorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl}benzenesulfonamide;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-2,2-dimethylxyclopropyl]benzenesulfonamide;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropyl]benzenesulfonamide;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2,4-difluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl}benzenesulfonamide;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[5-(propan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]xyclopropyl}benzenesulfonamide;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-cyclopentyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzenesulfonamide;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(cyclopropylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl}benzenesulfonamide;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-cyclopropylpyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl}benzenesulfonamide;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-cyclohexyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzenesulfonamide;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-cyclopentyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzenesulfonamide;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-xycllopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzen
sulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-xycllopentyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[2-flo-6-(triflometyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-2,2-dimetyl
xyclopropyl]benzen:sulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xyclopropyl]
benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-clo-4-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimetylxyclopropyl}
benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-[5-(2,4,6-triflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl}
benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[4-flo-3-(triflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2,2-dimetyl
xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(3-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimetylxyclopropyl}
benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-flo-6-metylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-
dimetylxyclopropyl} benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[2-flo-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-
2,2-dimetylxyclopropyl]benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2,6-diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimetylxyclopropyl}
benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(3-xycllopropylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-
dimetylxyclopropyl} benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-[5-(2,3,5-triflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl}
benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(4-ethynylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(4-cyanophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{5-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[5-(3-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2,4-difluorobenzyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl} benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[1-(3-chlorophenoxy)ethyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2,2-dimethylxyclopropyl] benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(5-fluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethyl xyclopropyl} benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[1-(2,5-difluorophenyl)xyclobutyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2,2-dimethyl xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[(5-chloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[5-(1,3-thiazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl} benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-xyclopropyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethyl xyclopropyl} benzensulfonamid;

- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(1-*xyclopropyl*piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethyl-*xyclopropyl*]benzensulfonamid;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[5-(1-methyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-*xyclopropyl*]benzensulfonamid;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[1-(1*H*-imidazol-1-yl)ethyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2,2-dimethyl-*xyclopropyl*]benzensulfonamid;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{5-[1-(pyrazin-2-yl)-*xyclopropyl*]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-*xyclopropyl*]benzensulfonamid;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{5-[4-(trifluoromethyl)quinolin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-*xyclopropyl*]benzensulfonamid;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[6-(2-fluoroethoxy)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2,2-dimethyl-*xyclopropyl*]benzensulfonamid;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[5-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-*xyclopropyl*]benzensulfonamid;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(1,1-difluoroethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethyl-*xyclopropyl*]benzensulfonamid;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[4-(4-fluorophenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2,2-dimethyl-*xyclopropyl*]benzensulfonamid;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-(5-{2-[(2,2,2-trifluoroethyl)sulfanyl]-1,3-oxazol-5-yl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-*xyclopropyl*]benzensulfonamid;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{5-[3-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-*xyclopropyl*]benzensulfonamid;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{5-[4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-*xyclopropyl*]benzensulfonamid;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-{5-[2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-*xyclopropyl*]benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[5-(4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl}benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[1-(xyclopropylcarbonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-xyclopentyl-1-oxooctahydroxyclopenta[*c*]pyrol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl}benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-xyclopentyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[5-(spiro[2,5]oct-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl}benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl}benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(4-hydroxycyclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl}benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(3-hydroxycyclobutyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl}benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimethyl-3-[5-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-8-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl}benzensulfonamid;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-hydroxy-1,3-benzothiazol-6-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl}benzensulfonamid;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[5-(2-xyclopropylethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl}benzensulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-xyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xyclopropyl]benzensulfonamid;

4-[(1*R*,2*R*)-2-{5-[1-(triflometyl)xyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-[5-(5-flopyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-[4-(2-flophenyl)-1,3-oxazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-[4-(2,4-diflophenyl)-1,3-oxazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-[4-(2,5-diflophenyl)-1,3-oxazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(4-*tert*-butyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(4-xyclopropyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*S*,2*S*)-2-(4-phenyl-1,3-oxazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*S*,2*S*)-2-[4-(3-flophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(4-xyclopentyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-xyclopentyl-1,3-thiazol-2-yl)-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*S*,2*S*)-2-[5-(3-flophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-xyclopentyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-difloxypropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-3-[4-(2-flophenyl)-1,3-oxazol-2-yl]-2,2-dimethylxyclopropyl]benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[4-(2,5-diflophenyl)-1,3-oxazol-2-yl]-2,2-dimetylxyclopropyl}
benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[4-(2,4-diflophenyl)-1,3-oxazol-2-yl]-2,2-dimetylxyclopropyl}
benzensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-*tert*-butyl-1,3-oxazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-xyclopropyl-1,3-oxazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-etyl-1,3-oxazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(4-*tert*-butyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-dimetylxyclopropyl]
benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(4-etyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-dimetylxyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[4-(3-flophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2,2-dimetylxyclopropyl}
benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-[4-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]
xyclopropyl}benzensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-phenyl-1*H*-imidazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-xyclopentyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-difloxcyclopropyl]
benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-xyclopentyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-dimetylxyclopropyl]
benzensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-xyclopentyl-1,3-thiazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-xyclopentyl-1,3-thiazol-2-yl)-2,2-dimetylxyclopropyl]
benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(4-xyclopentyl-1,3-oxazol-2-yl)-2,2-dimetylxyclopropyl]
benzensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[5-(3-flophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-xyclopentyl-1,3-oxazol-2-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*S*)-3-(4-xyclohexyl-1,3-thiazol-2-yl)-2,2-difloxyclopropyl]
benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-(2-phenyl-1,3-oxazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*S*,2*S*)-2-(2-phenyl-1,3-oxazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-phenyl-1,3-oxazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-(3-phenylisoxazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[1-(3-flophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-2,2-dimetyl xyclopropyl}
benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[1-(3-flophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-2,2-dimetyl xyclopropyl}
benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-dimetyl-3-(1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl]
benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(1-xyclopentyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,2-dimetyl xyclopropyl]
benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-etoxy-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2,2-
dimetyl xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[5-(3-flophenyl)-1,2,4-thiadiazol-3-yl]xyclopropyl} benzensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-xyclohexyl-1,2,4-thiadiazol-3-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

4-{(1*S*,3*S*)-2,2-diflo-3-[5-(piperidin-1-yl)-1,2,4-thiadiazol-3-yl]xyclopropyl}
benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-diflo-3-(5-phenyl-1,2,4-thiadiazol-3-yl)xyclopropyl]
benzensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-*xyclopentyl*-1,3-thiazol-4-yl)*xyclopropyl*]benzensulfonamit;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(2-*xyclopentyl*-1,3-thiazol-4-yl)-2,2-dimetyl*xyclopropyl*]benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-*xyclohexyl*-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,2-dimetyl*xyclopropyl*]benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)*xyclopropyl*]benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[5-(3-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,2-dimetyl*xyclopropyl*}benzensulfonamit;

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-{5-[1-(triflometyl)*xyclopropyl*]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}*xyclopropyl*]benzensulfonamit;

4-{(1*R*,3*R*)-2,2-dimetyl-3-[5-(piperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]*xyclopropyl*}benzensulfonamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-*xyclopentyl*-1,3-oxazol-5-yl)*xyclopropyl*]benzensulfonamit;

4-[(1*S*,2*S*)-2-(2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)*xyclopropyl*]benzensulfonamit;

4-[*trans*-2,2-diflo-3-(5-phenyl-1,3-oxazol-2-yl)*xyclopropyl*]benzensulfonamit;

4-[2-metyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)*xyclopropyl*]benzensulfonamit;

4-[*trans*-2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)spiro[2,4]hept-1-yl]benzensulfonamit;

4-{*trans*-2-[3-(3-flophenyl)-1,2,4-thiadiazol-5-yl]*xyclopropyl*}benzensulfonamit;

4-[*trans*-2,2-diclo-3-(3-*xyclopentyl*-1,2,4-oxadiazol-5-yl)*xyclopropyl*]benzensulfonamit;

4-{*trans*-3-[5-(3-flophenyl)isoxazol-3-yl]-2,2-dimetyl*xyclopropyl*}benzensulfonamit;

4-[*trans*-2,2-dimetyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)*xyclopropyl*]-3-flobenzensulfonamit;

4-[*trans*-2,2-dimetyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]-2-metylbenzensulfonamit; và

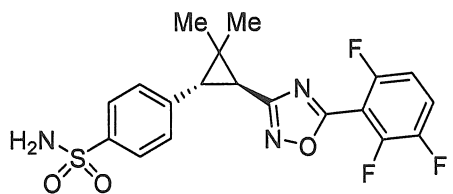
4-[*trans*-2,2-diclô-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)xyclopropyl]benzensulfonamit;

hoặc muối được dụng của nó.

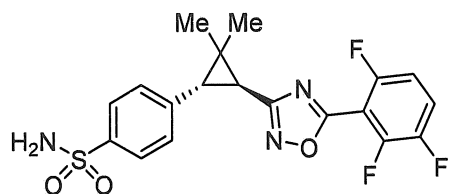
11. Dược phẩm bao gồm (i) chất mang được dụng và (ii) hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó.

12. Dược phẩm theo điểm 11, còn bao gồm chất điều trị thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế axetylcholinsteraza; chất đối kháng thụ thể NMDA; chất chống loạn thần kinh; chất ức chế MAO-B; và levodopa.

13. Hợp chất có công thức :



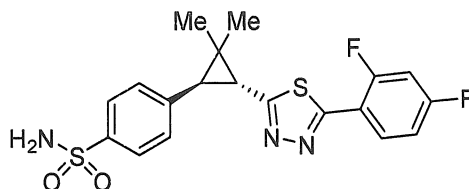
14. Muối được dụng của hợp chất có công thức :



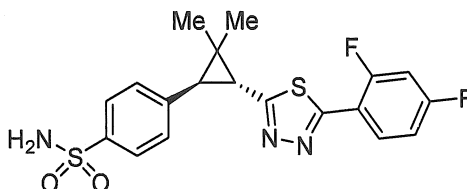
15. Dược phẩm bao gồm (i) chất mang được dụng và (ii) hợp chất theo điểm 13.

16. Dược phẩm bao gồm (i) chất mang được dụng và (ii) muối được dụng theo điểm 14.

17. Hợp chất có công thức



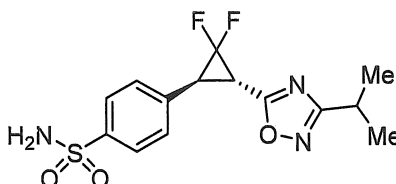
18. Muối được dụng của hợp chất có công thức



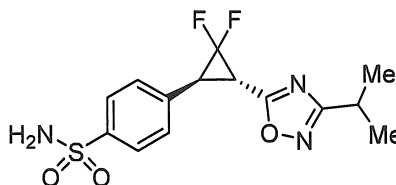
19. Dược phẩm bao gồm (i) chất mang dược dụng và (ii) hợp chất theo điểm 17.

20. Dược phẩm bao gồm (i) chất mang dược dụng và (ii) muối được dụng theo điểm 18.

21. Hợp chất có công thức



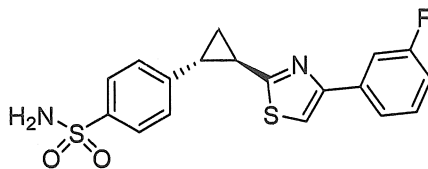
22. Muối được dụng của hợp chất có công thức



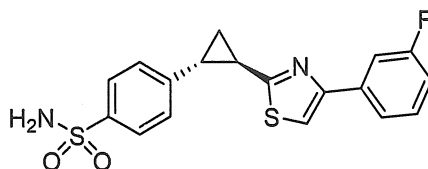
23. Dược phẩm bao gồm (i) chất mang dược dụng và (ii) hợp chất theo điểm 21.

24. Dược phẩm bao gồm (i) chất mang dược dụng và (ii) muối được dụng theo điểm 22.

25. Hợp chất có công thức



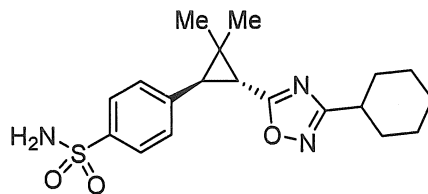
26. Muối được dùng của hợp chất có công thức



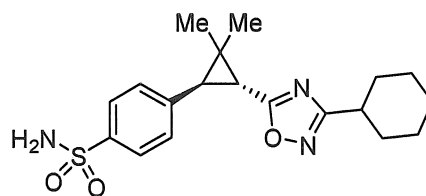
27. Dược phẩm bao gồm (i) chất mang dược dụng và (ii) hợp chất theo điểm 25.

28. Dược phẩm bao gồm (i) chất mang dược dụng và (ii) muối được dụng theo điểm 26.

29. Hợp chất có công thức



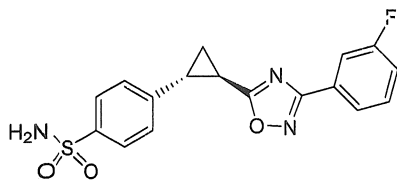
30. Muối được dụng của hợp chất có công thức :



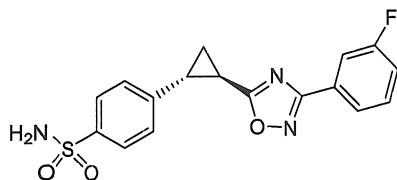
31. Dược phẩm bao gồm (i) chất mang dược dụng và (ii) hợp chất theo điểm 29.

32. Dược phẩm bao gồm (i) chất mang dược dụng và (ii) muối được dụng theo điểm 30.

33. Hợp chất có công thức :



34. Muối được dụng của hợp chất có công thức



35. Dược phẩm bao gồm (i) chất mang dược dụng và (ii) hợp chất theo điểm 33.

36. Dược phẩm bao gồm (i) chất mang dược dụng và (ii) muối được dụng theo điểm 34.