



(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)



1-0034521

(51)⁸ A61K 31/40; A61K 31/407; A61K 31/416; A61K 31/4184; A61K 31/4196; A61K 31/424; A61K 31/428; A61K 31/437; A61K 31/438; A61K 31/439; A61K 31/4439; A61K 31/445; A61K 31/46; A61K 31/4995; A61K 31/538; A61P 35/00; C07D 207/04; C07D 207/14; C07D 211/58; C07D 401/10; C07D 403/10; C07D 405/10; C07D 413/10; C07D 417/10; C07D 451/00; C07D 451/04; C07D 471/08; C07D 471/10; C07D 487/08; C07D 487/10; A61K 31/404

(13) B

-
- (21) 1-2018-02764 (22) 25/11/2016
(86) PCT/JP2016/085067 25/11/2016 (87) WO 2017/090756 A1 01/06/2017
(30) 2015-232009 27/11/2015 JP; 2016-117454 13/06/2016 JP
(45) 25/01/2023 418 (43) 27/08/2018 365A
(73) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 1018444, Japan
(72) YAMASHITA, Satoshi (JP); OGAWA, Takahiro (JP); KOMATANI, Hideya (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)
-

(54) HỢP CHẤT BIPHENYL, CHẾ PHẨM ỨC CHẾ DEMETYLaza ĐẶC HIỆU
LYSIN 1 (LSD1), DƯỢC PHẨM VÀ THUỐC CHỐNG KHỐI U CHỨA HỢP
CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối của nó có công thức (I). Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm ức chế demetylaza đặc hiệu lysin 1 (LSD1) chứa hợp chất này hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối của nó. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến thuốc chống khối u chứa hợp chất này hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất biphenyl hoặc muối của nó. Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm ức chế LSD1 chứa hợp chất hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính, được phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó và thuốc chống khối u chứa hợp chất hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự cải biến methyl hóa histon là một trong những cơ chế biểu sinh, mà điều hòa biểu hiện của gen. Sự cải biến methyl hóa histon điều hòa nhiều quá trình bao gồm duy trì tế bào, phát triển, và biệt hóa tế bào.

Demethylaza đặc hiệu lysin 1 (Lysine-specific demethylase 1 - LSD1) (KDM1A), một trong những enzym mà điều hòa sự cải biến methyl hóa histon, là một demethylaza histon phụ thuộc FAD (flavin adenin dinucleotit), và chủ yếu khử methyl ở gốc lysin ở vị trí 4 (K4) và gốc lysin ở vị trí 9 (K9) trên histon H3 (Tài liệu phi sáng chế (NPL) 1). Với chức năng này, LSD1 được tin là điều hòa nhiều quá trình phiên mã gen, và điều hòa sự tự tái tạo tế bào gốc và sự biệt hóa tế bào ở mỗi mô thông thường một cách tích cực hoặc tiêu cực.

Nói chung, sự bất thường về khả năng tự tái tạo tế bào hoặc biệt hóa tế bào được tin là gây ra sự ung thư hóa tế bào. Do đó, việc kiểm soát bất thường của LSD1, mà đóng vai trò quan trọng trong quá trình này, có thể có khả năng gây ra sự ung thư hóa tế bào. Thực tế là, đối với các bệnh ung thư máu và bệnh ung thư có khối u rắn, nhiều báo cáo được thực hiện liên quan đến sự tương quan giữa sự biểu hiện quá mức của LSD1 và tiên lượng bệnh của nó (NPL 2). Hơn nữa, ở dòng tế bào ung thư biểu mô hoặc ở các mẫu không lấy trên lâm sàng, có báo cáo rằng sự ức chế LSD1 dẫn đến cảm ứng sự biệt hóa tế bào, ức chế phát triển, và có hiệu quả chống khối u *in vivo* (NPL 3 và NPL 4), mà khuyến nghị mạnh mẽ rằng LSD1 là một trong những phân tử đích quan trọng trong việc điều trị bệnh ung thư. Các ung thư biểu mô trong đó có sự tham gia của LSD1, như SCLC và AML, có thời gian sống cực ngắn, và tồn tại các phương pháp điều trị không

thể đạt được hiệu quả điều trị mong muốn.

Theo đó, thuốc ức chế LSD1 được mong đợi là đem lại cách thức điều trị hiệu quả dựa vào cơ chế mới để điều trị bệnh ung thư khó chữa, mà hiện chưa có phương pháp điều trị nào chữa khỏi.

Hơn nữa, theo một số báo cáo, LSD1, mà tham gia vào chức năng và chương trình noron, cũng có thể có khả năng là đích trong việc điều trị các bệnh không phải bệnh ung thư, như bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, hội chứng Rett, và các bệnh thần kinh sọ khác (NPL 2); bệnh nhiễm virus Herpes, mà trong đó có liên quan đến chức năng LSD1 (NPL 5); và bệnh hồng cầu liềm (NPL 6).

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mới hữu ích mà có hoạt tính ức chế LSD1 cao và có chọn lọc, và hữu ích trong việc điều trị bệnh ung thư và các bệnh liên quan đến LSD1 khác.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2015/089192

Tài liệu sáng chế 2: WO 2015/168466

Tài liệu sáng chế 3: WO 2015/103060

Tài liệu sáng chế 4: WO 2010/077624

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Biochim. Biophys. Acta, 1829 (10), pp. 981-986 (2013)

Tài liệu phi sáng chế 2: Epigenomics, 7 (4), pp. 609-626 (2015)

Tài liệu phi sáng chế 3: Cancer Cell, 21 (4), pp. 473-487 (2012)

Tài liệu phi sáng chế 4: Cancer Cell, 28 (1), pp. 57-69 (2015)

Tài liệu phi sáng chế 5: Sci. Transl. Med., 6 (265), 265ra169 (2014)

Tài liệu phi sáng chế 6: Nat. Med., 19 (3), pp. 291-294 (2013)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần giải quyết

Hợp chất theo sáng chế là hợp chất biphenyl mới có hoạt tính ức chế LSD1 tuyệt vời. Cụ thể hơn là, như thể hiện trong công thức (I), hợp chất theo sáng chế là hợp chất biphenyl mới chứa

- (i) vòng benzen có nhóm amit hoặc thioamit được tạo thành cùng với amino vòng,
- (ii) vòng benzen có, ở vị trí meta so với nhóm amit hoặc thioamit, vòng benzen có 4-nitro hoặc 4-xyano,
- (iii) vòng benzen còn có, ở vị trí para so với nhóm amit hoặc thioamit, vòng hydrocacbon không no hoặc vòng dị vòng không no.

Tài liệu sáng chế 1 và tài liệu sáng chế 2 bộc lộ hợp chất dị vòng được thể là hợp chất có hoạt tính ức chế LSD1. Cụ thể là, tài liệu sáng chế 1 và tài liệu sáng chế 2 bộc lộ, ví dụ, hợp chất pyrimidin chứa xyanobenzen, hợp chất pyrazol chứa xyanobenzen, hoặc hợp chất 6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin chứa xyanobenzen, v.v. Tuy nhiên, tất cả những hợp chất này khác biệt rõ ràng với hợp chất theo sáng chế vì hợp chất theo sáng chế chứa vòng phenyl có nhóm amit hoặc thioamit được tạo thành cùng với amino vòng, trái lại hợp chất theo tài liệu sáng chế 1 và tài liệu sáng chế 2 chứa vòng pyrimidin, vòng pyrazol, 6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin, hoặc tương tự. Như thể hiện dưới đây trong các ví dụ so sánh, cả hợp chất mà vòng benzen của hợp chất theo sáng chế được thay thế bằng vòng pyrimidin hoặc vòng pyrazol (Ví dụ so sánh 1, 2, và 3), và hợp chất mà không có nhóm amit hoặc thioamit được tạo thành cùng với amino vòng (Ví dụ so sánh 1), đều không có hoạt tính ức chế LSD1. Cả khi hợp chất phenyl có nhóm amit hoặc thioamit được tạo thành cùng với amino vòng, hợp chất này, nếu không có vòng hydrocacbon không no hoặc vòng dị vòng không no ở vị trí para so với nhóm amit hoặc thioamit (Ví dụ so sánh 4), thì cũng không có hoạt tính ức chế LSD1.

Ngoài ra, ví dụ, tài liệu sáng chế 3 cũng bộc lộ hợp chất mà gốc phenyl của hợp chất theo sáng chế là vòng dị vòng có 5 cạnh; tuy nhiên, tài liệu sáng chế 3 không bộc lộ hoạt tính ức chế LSD1, và hợp chất trong tài liệu sáng chế 3 cũng không có hoạt tính ức chế LSD1, như đề cập ở trên với sự tham khảo các ví dụ so sánh. Hơn nữa, hợp chất, cụ thể là hợp chất được bộc lộ trong công bố quốc tế này, tức là, hợp chất mà vòng benzen chứa 4-nitro- hoặc 4-xyano của hợp chất theo sáng chế được thay thế bằng vòng benzen chứa 4-triflometyl, không có hoạt tính ức chế LSD1, như thể hiện dưới đây trong ví dụ so sánh 5.

Hơn nữa, ví dụ, tài liệu sáng chế 4 bộc lộ vòng phenyl có nhóm amit được tạo thành khi amino vòng và cacbonyl liên kết với nhau; tuy nhiên, tài liệu sáng chế 4 không bộc lộ hoạt tính ức chế LSD1. Ngoài ra, hợp chất theo tài liệu sáng chế 4 khác biệt rõ ràng với hợp chất theo sáng chế, vì gốc tương ứng với R3 trong công thức (I) là vòng dị vòng liên kết trực tiếp hoặc thông qua liên kết với amino vòng. Như được thể hiện dưới đây trong các ví dụ so sánh, hợp chất trong đó vòng dị vòng liên kết với amino vòng (Ví dụ so sánh 6) không có hoạt tính ức chế LSD1.

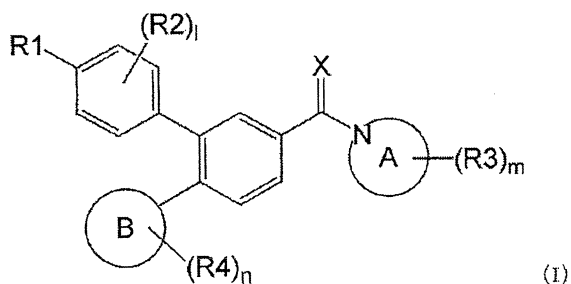
Cách thức giải quyết vấn đề

Để giải quyết vấn đề trên, các tác giả sáng chế đã thực hiện nghiên cứu chuyên sâu, và thấy rằng hợp chất biphenyl theo sáng chế có hoạt tính ức chế LSD1 và hoạt tính ức chế phát triển tế bào ung thư tuyệt vời, có độc tính thấp, và hữu ích làm dược phẩm có thể sử dụng theo đường miệng để điều trị bệnh ung thư. Do đó, sáng chế được hoàn thành.

Mục đích của sáng chế là nhằm đề xuất hợp chất biphenyl, chế phẩm ức chế LSD1, dược phẩm và thuốc chống khối u chứa hợp chất này.

Cụ thể là, sáng chế đề cập như sau:

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



trong đó:

vòng A là nhóm dị vòng no chứa nitơ vòng đơn, vòng liên kết cầu, hoặc vòng xoắn,

vòng B là hydrocacbon không no vòng đơn hoặc vòng đôi hoặc nhóm dị vòng không no vòng đơn hoặc vòng đôi mà có thể được thế bằng oxo,

X là O hoặc S,

R1 là nitro hoặc xyano,

R2 là halogen,

R3 là amin được thế hoặc không được thế, C1-C6 alkyl, halogen, xyano, oxo, hydroxy, cacbamoyl, sulfo, C1-C6 alkoxy, hoặc amino (C1-C6 alkyl),

R4 là halogen, hydroxy, nitro, xyano, amino, cacboxy, (C2-C7 axyl)amino, (C2-C7 axyl)oxy, C1-C8 alkyl được thế hoặc không được thế, C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, mono- hoặc di(C1-C6 alkyl)amino, cacbamoyl được thế hoặc không được thế, C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế, (C1-C6 alkyl)cacbonyl được thế hoặc không được thế, nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 14 cạnh được thế hoặc không được thế, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế,

l là số nguyên từ 0 đến 2,

m là số nguyên từ 0 đến 2, và

n là số nguyên từ 0 đến 5,

trong đó khi l là 2, thì hai nhóm R2 có thể là giống nhau hoặc khác nhau, khi m là 2, thì hai nhóm R3 có thể là giống nhau hoặc khác nhau, và khi n là 2 đến 5, thì hai đến năm nhóm R4 có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Mục 2. Hợp chất hoặc muối của nó theo mục 1, mà thỏa mãn các điều kiện dưới đây trong công thức (I):

vòng A là nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 14 cạnh vòng đơn, vòng liên kết cầu, hoặc vòng xoắn có từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ, 0 đến 1 nguyên tử lưu huỳnh, và 0 đến 2 nguyên tử oxy làm nguyên tử khác loại,

vòng B là hydrocacbon không no có từ 5 đến 14 cạnh vòng đơn hoặc vòng đôi hoặc nhóm dị vòng không no có từ 5 đến 14 cạnh vòng đơn hoặc vòng đôi mà có thể được thế bằng oxo, mà có 0 đến 4 nguyên tử nitơ, 0 đến 2 nguyên tử lưu huỳnh, và 0 đến 3 nguyên tử oxy làm nguyên tử khác loại, và có ít nhất một nguyên tử nitơ, lưu huỳnh, và oxy,

R3 là amino, mono- hoặc di(C1-C6 alkyl)amino, (C3-C7 xycloalkyl)amino, hoặc C1-C6 alkyl, và

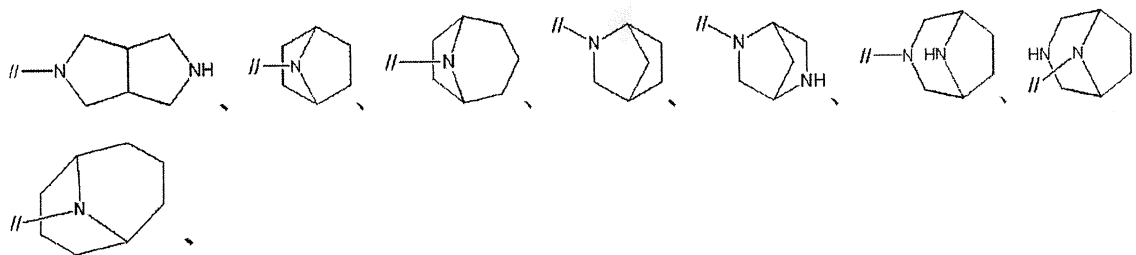
R4 là halogen, nitro, xyano, cacboxy, C1-C8 alkyl được thế hoặc không được thế, C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, mono- hoặc di(C1-C6 alkyl)amino,

hoặc cacbamoyl được thế hoặc không được thế,

trong đó khi ít nhất một R4 là C1-C8 alkyl được thế, C2-C6 alkenyl được thế, C1-C6 alkoxy được thế, C3-C7 xycloalkyl được thế, hoặc cacbamoyl được thế, thì phần tử thế là halogen, cacboxy, C1-C6 alkoxy, hydroxy, C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hydrocacbon không no có từ 5 đến 10 cạnh đơn vòng, cacbamoyl mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl hoặc hydrocacbon không no có từ 5 đến 10 cạnh đơn vòng, (C2-C7 axyl)oxy, amino mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl hoặc C2-C7 axyl, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc (C1-C6 alkoxy)(C1-C6 alkyl), và khi hai hoặc nhiều phần tử thế có mặt, thì các phần tử thế này có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Mục 3. Hợp chất hoặc muối của nó theo mục 1 hoặc 2, mà thỏa mãn các điều kiện dưới đây trong công thức (I):

vòng A là pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azepanyl, diazepanyl,



2,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 3,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 2,7-diazaspiro[3.5]nonanyl, 2,8-diazaspiro[3.5]nonanyl, 3,7-diazaspiro[3.5]nonanyl, 3,8-diazaspiro[4.4]nonanyl, 3,8-diazaspiro[4.5]decanyl, hoặc 9-oxa-diazaspiro[3.5]nonanyl, và

R3 là amino, metylamino, etylamino, isopropylamino, dimethylamino, xyclobutylamino, hoặc metyl, trong đó khi hai hoặc nhiều R3 có mặt, thì các R3 này có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Mục 4. Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, mà thỏa mãn các điều kiện dưới đây trong công thức (I):

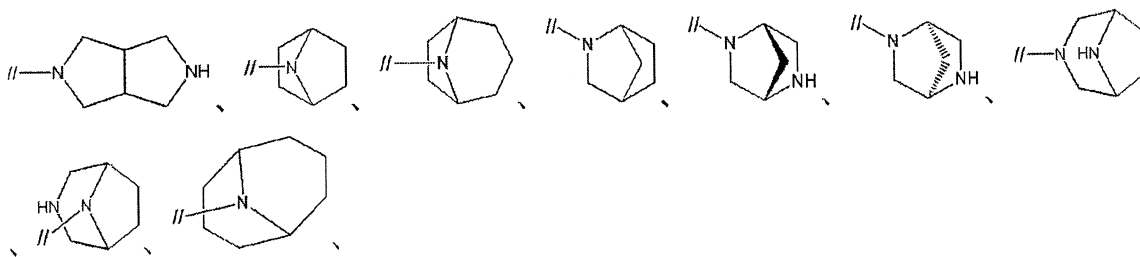
R4 là halogen, nitro, xyano, cacboxy, C1-C8 alkyl mà có thể được thế bằng halogen, amino, hydroxy, cacboxy, cacbamoyl, (C1-C6 alkyl)cacbamoyl, (C1-C6 alkyl)cacbonylamino, C1-C6 alkoxy, (C1-C6 alkyl)cacbonyl, C3-C7 xycloalkyl, hydroxy(C3-C7 xycloalkyl), hoặc (C1-C6 alkyl)cacbonylloxy, C2-C6 alkenyl, C1-C6

alkoxy mà có thể được thế bằng hydroxy hoặc hydrocacbon không no có từ 5 đến 10 cạnh đơn vòng, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hydroxy(C1-C4 alkyl), (C1-C4 alkoxy)(C1-C4 alkyl), hydroxy(C3-C7 xycloalkyl), hoặc (C6-C14 hydrocacbon thơm)-cacbamoyl được thế, mono- hoặc di(C1-C6 alkyl)amino, hoặc cacbamoyl mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl, trong đó khi hai hoặc nhiều R₄ có mặt, thì các R₄ này có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Mục 5. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4,

trong đó:

vòng A là pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azepanyl, diazepanyl,



2,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 3,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 2,7-diazaspiro[3.5]nonanyl, 2,8-diazaspiro[3.5]nonanyl, 3,7-diazaspiro[3.5]nonanyl, 3,8-diazaspiro[4.4]nonanyl, 3,8-diazaspiro[4.5]decanyl, hoặc 9-oxa-diazaspiro[3.5]nonanyl,

vòng B là phenyl, naphtyl, pyridyl, pyrazolopyridyl, pyrazolopyrimidinyl, indolyl, indolinyl, 2-oxo-indolinyl, indazolyl, benzoimidazolyl, benzoisoxazolyl, benzothiazolyl, benzotriazolyl, imidazopyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phtalazinyl, 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazolyl, 1,3-dihydroisobenzofuranyl, dihydrobenzooxazinyl, benzodioxolyl, dihydrobenzodioxynyl, hoặc 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazolyl,

X là O hoặc S,

R₁ là nitro hoặc xyano,

R₂ là flo, và có mặt ở vị trí ortho so với R₁ trên phenyl,

R₃ là amino, metylamino, etylamino, isopropylamino, dimethylamino, xyclobutylamino, hoặc metyl, trong đó khi hai hoặc nhiều R₃ có mặt, thì các R₃ này có thể là giống nhau hoặc khác nhau, và

R4 là flo, clo, brom, iôt, nitro, xyano, cacboxy, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, tert-butyl, diflometyl, triflometyl, floetyl, aminoetyl, hydroxymetyl, hydroxyetyl, hydroxypropyl, hydroxydimetyletyl, hydroxymetylpropyl, hydroxymetylbutyl, hydroxyetylbutyl, cacboxymetyl, cacbamoylmetyl, metylcacbamoylmetyl, dimetylcacbamoylmetyl, axetylaminoyetyl, metoxyetyl, hydroxyxyclopropylmetyl, hydroxyxyclopropyletyl, hydroxyxyclobutylmetyl, metylcacbonyloxyetyl, isobutenyl, metoxy, hydroxypropoxy, xyclopropyl, hydroxymetyl xyclopropyl, metoxymetyl xyclopropyl, hydroxyxyclopropyl xyclopropyl, phenylcacbamoyl xyclopropyl, benzyloxy, dimetylamino, cacbamoyl, metylcacbamoyl, hoặc dimetylcacbamoyl, trong đó khi hai hoặc nhiều R4 có mặt, thì các R4 này có thể là giống nhau hoặc khác nhau, và

n là số nguyên từ 0 đến 3, trong đó khi n là 2 đến 3, thì hai đến ba nhóm R4 này có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Mục 6. Hợp chất mà là một trong số các hợp chất từ (1) đến (24) dưới đây hoặc muối của hợp chất mà là một trong số các muối từ (1) đến (24) dưới đây:

- (1) 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril,
- (2) 4-[5-[(3S)-3-aminopyrolidin-1-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril,
- (3) 4-[5-[(3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril,
- (4) (S)-5'-(3-aminopyrolidin-1-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril,
- (5) 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril,
- (6) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'',3-diflo-4''-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-[1,1':2',1''-terphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân B,
- (7) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng

phân B,

(8) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân B,

(9) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân B,

(10) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril,

(11) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-clo-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân X,

(12) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-clo-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril,

(13) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)-6,7-diflo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân X,

(14) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)-6,7-diflo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril,

(15) (S)-5'-(3-aminopyrolidin-1-cacbonyl)-3-flo-2'-(5-flo-3-(2-hydroxy-2-metylpropyl)benzo[d]isoxazol-6-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril,

(16) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-(diflometyl)-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân X,

(17) 5-(5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-cacbonitril-chất đồng phân X,

- (18) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-2'-(7-(difluoromethyl)-6-fluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-benzod[1,2,3]triazol-5-yl)-3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril,
- (19) 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonyl)-2'-(7-clo-6-fluoro-1-((1-hydroxyxyclobutyl)methyl)-1H-benzod[1,2,3]triazol-5-yl)-3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril,
- (20) 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonyl)-2'-(7-(difluoromethyl)-6-fluoro-1-((1-hydroxyxyclobutyl)methyl)-1H-benzod[1,2,3]triazol-5-yl)-3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril,
- (21) 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-4'-cyano-3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-fluoro-1-((1-hydroxyxyclobutyl)methyl)-1H-benzod[1,2,3]triazol-7-carbonitril-chất đồng phân X,
- (22) 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-4'-cyano-3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-fluoro-1-((1-hydroxyxyclobutyl)methyl)-1H-benzod[1,2,3]triazol-7-carbonitril,
- (23) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-2'-(7-bromo-6-fluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-benzod[1,2,3]triazol-5-yl)-3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril-chất đồng phân X,
- (24) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-2'-(7-bromo-6-fluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-benzod[1,2,3]triazol-5-yl)-3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril.

Mục 7. Chế phẩm ức chế LSD1 chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6 làm thành phần hoạt tính.

Mục 8. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6.

Mục 9. Dược phẩm theo mục 8, dược phẩm này được dùng theo đường miệng.

Mục 10. Thuốc chống khối u chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6 làm thành phần hoạt tính.

Mục 11. Phương pháp điều trị bệnh ung thư cho bệnh nhân, phương pháp này

bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6 cho bệnh nhân.

Mục 12. Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6, để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư cho bệnh nhân.

Mục 13. Sử dụng hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6 trong việc sản xuất thuốc chống khối u.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất mới có công thức (I) trên đây hoặc muối của nó, mà hữu ích làm chế phẩm ức chế LSD1.

Được bộc lộ rằng hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó có hoạt tính ức chế LSD1 và hiệu quả ức chế phát triển tế bào ung thư tuyệt vời, có độc tính thấp, và có thể dùng theo đường miệng. Do đó, hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó hữu ích làm thuốc ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh ung thư.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế là hợp chất biphenyl mới chứa (i) vòng benzen có nhóm amit hoặc thioamit được tạo thành cùng với amino vòng, (ii) vòng benzen có, ở vị trí meta so với nhóm amit hoặc thioamit, vòng benzen có 4-nitro hoặc 4-xyano, (iii) vòng benzen còn có, ở vị trí para so với nhóm amit hoặc thioamit, vòng hydrocacbon không no hoặc vòng dị vòng không no.

Trong bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, ví dụ về “phần tử thế” bao gồm halogen, hydroxy, xyano, nitro, alkyl, hydroxyalkyl, halogenoalkyl, xycloalkyl, hydroxyxycloalkyl, xycloalkyl-alkyl, aralkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, halogenoalkoxy, xycloalkoxy, xycloalkyl-alkoxy, vòng hydrocacbon không no-alkoxy, alkylthio, xycloalkyl-alkylthio, amino, mono- hoặc di-alkylamino, xycloalkylamino, xycloalkyl-alkylamino, axyl, axyloxy, oxo, cacboxy, alkoxycacbonyl, aralkyloxcacbonyl, cacbamoyl mà có thể được thế bằng vòng hydrocacbon không no, nhóm dị vòng no hoặc không no, vòng hydrocacbon không no (ví dụ, hydrocacbon thơm), oxy dị vòng no, và tương tự. Số lượng các phần tử thế, khi có mặt, thường là một, hai, hoặc ba.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “halogen” bao gồm flo, clo, brom, iôt, và tương tự, với flo, clo, brom, hoặc iôt là được ưu tiên, và flo hoặc clo là được ưu tiên hơn.

Trong bản mô tả này, “alkyl” có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ bao gồm C1-C6 alkyl, như methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, tert-pentyl, và n-hexyl.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “hydroxyalkyl” bao gồm nhóm alkyl được liệt kê ở trên và có ít nhất một nhóm hydroxy (ví dụ, một hoặc hai nhóm hydroxy). Ví dụ cụ thể bao gồm hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 1-methyl-2-hydroxyethyl, 4-hydroxybutyl, isobutyl, 2,2-dimethyl-2-hydroxyethyl, 5-hydroxypentyl, 3,3-dimethyl-3-hydroxypropyl, 6-hydroxyhexyl, dihydroxymethyl, 1,2-dihydroxyethyl, 2,3-dihydroxypropyl, 3,4-dihydroxybutyl, 4,5-dihydroxypentyl, 5,6-dihydroxyhexyl, và tương tự, với hydroxyalkyl có một nhóm hydroxy là được ưu tiên.

Trong bản mô tả này, “halogenoalkyl” là C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 13 nguyên tử halogen (halogeno C1-C6 alkyl). Các ví dụ bao gồm halogeno C1-C6 alkyl, như flomethyl, diflomethyl, triflomethyl, triclomethyl, floethyl, 1,1,1-trifloethyl, monoflo-n-propyl, perflo-n-propyl, và perfloisopropyl, với halogeno C1-C4 alkyl là được ưu tiên, và halogeno C1-C4 alkyl có 1 đến 7 nguyên tử nguyên tử halogen là được ưu tiên hơn.

Trong bản mô tả này, ví dụ cụ thể về “xycloalkyl” bao gồm C3-C7 xycloalkyl, như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và xycloheptyl.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “hydroxyxycloalkyl” bao gồm nhóm C3-C7 xycloalkyl được nêu ở trên mà có ít nhất một nhóm hydroxy (ví dụ, một hoặc hai nhóm hydroxy). Ví dụ cụ thể bao gồm 1-hydroxyxyclopropyl, 2-hydroxyxyclopropyl, 1-hydroxyxyclobutyl, 3-hydroxyxyclobutyl, 1-hydroxyxyclopentyl, 3,4-dihydroxyxyclopentyl, 1-hydroxyxyclohexyl, 4-hydroxyxyclohexyl, 1-hydroxyxycloheptyl, và tương tự, với hydroxyxycloalkyl có một nhóm hydroxy là được ưu tiên.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “xycloalkyl-alkyl” bao gồm C3-C7 xycloalkyl được thể bằng C1-C4 alkyl, như xyclopropylmethyl, xyclobutylmethyl, xyclopentylmethyl, xyclohexylmethyl, và xycloheptylmethyl.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “aralkyl” bao gồm C7-C13 aralkyl, như benzyl, phenethyl, naphthylmethyl, và fluorenylmethyl.

Trong bản mô tả này, “alkenyl” có thể là mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc mạch vòng, và dùng để chỉ hydrocacbon không no có ít nhất một liên kết đôi (ví dụ, một hoặc hai liên kết đôi). Các ví dụ bao gồm C2-C6 alkenyl, như vinyl, allyl, 1-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, isopropenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, isobutenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 2-metyl-2-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 5-hexenyl, 1-xyclopentenyl, 1-xyclohexenyl, và 3-metyl-3-butenyl.

Trong bản mô tả này, “alkynyl” có thể là mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc mạch vòng, và dùng để chỉ hydrocacbon không no có ít nhất một liên kết ba (ví dụ, một hoặc hai liên kết ba). Các ví dụ bao gồm C2-C6 alkynyl, như ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 3-butylnyl, và 1-metyl-2-propynyl.

Trong bản mô tả này, “alkoxy” có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các ví dụ bao gồm C1-C6 alkoxy, như metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, và hexyloxy.

Trong bản mô tả này, “halogenoalkoxy” dùng để chỉ C1-C6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 13 nguyên tử halogen (halogeno C1-C6 alkoxy). Các ví dụ bao gồm halogeno C1-C6 alkoxy, như flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, triclometoxy, floetox, 1,1,1-trifloetox, monoflo-n-propoxy, perflo-n-propoxy, và perflo-isopropoxy, với halogeno C1-C4 alkoxy là được ưu tiên, và halogeno C1-C4 alkoxy có 1 đến 7 nguyên tử halogen là được ưu tiên hơn.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “xycloalkoxy” bao gồm C3-C7 xycloalkoxy, như xyclopropoxy, xyclobutoxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, và xycloheptyloxy.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “xycloalkyl-alkoxy” bao gồm C1-C4 alkoxy được thế bằng C3-C7 xycloalkyl, như xyclopropylmetoxy, xyclobutylmetoxy, xyclopentylmetoxy, xyclohexylmetoxy, và xycloheptylmetoxy.

Trong bản mô tả này, “alkylthio” có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các ví dụ bao gồm C1-C6 alkylthio, như metylthio, etylthio, n-propylthio, isopropylthio, n-butylthio, isobutylthio, tert-butylthio, n-pentylthio, isopentylthio, và hexylthio.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “xycloalkyl-alkylthio” bao gồm C1-C4 alkylthio được thế bằng C3-C7 xycloalkyl, như xyclopropylmetylthio, xyclobutylmetylthio, xyclopentylmetylthio, xyclohexylmetylthio, và xycloheptylmetylthio.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “monoalkylamino” bao gồm amino được thế một lần bởi C1-6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như metylamino, etylamino, n-propylamino, isopropylamino, n-butylamino, isobutylamino, tert-butylamino, n-pentylamino, isopentylamino, và hexylamino.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “dialkylamino” bao gồm amino được thế hai lần bởi nhóm C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh giống nhau hoặc khác nhau, như dimethylamino, diethylamino, di(n-propyl)amino, diisopropylamino, di(n-butyl)amino, diisobutylamino, di(tert-butyl)amino, di(n-pentyl)amino, diisopentylamino, dihexylamino, metyletylamino, và metylisopropylamino.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “xycloalkylamino” bao gồm amino có một hoặc hai nhóm xycloalkyl được nêu ở trên. Ví dụ cụ thể bao gồm N-xyclopropylamino, N,N-dixyclopropylamino, N-xyclobutylamino, N-xyclopentylamino, N-xyclohexylamino, N-xycloheptylamino, và tương tự.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “xycloalkyl-alkylamino” bao gồm C1-C4 alkylamino được thế bằng C3-C7 xycloalkyl, như xyclopropylmethylamino, xyclobutylmethylamino, xyclopentylmethylamino, xyclohexylmethylamino, và xycloheptylmethylamino.

Trong bản mô tả này, “axyl” dùng để chỉ alkylcarbonyl hoặc arylcarbonyl.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “alkylcarbonyl” bao gồm (C1-C6 alkyl)carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như methylcarbonyl, ethylcarbonyl, n-propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, n-butylcarbonyl, isobutylcarbonyl, tert-butylcarbonyl, n-pentylcarbonyl, isopentylcarbonyl, và hexylcarbonyl.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “arylcarbonyl” bao gồm (C6-C13 aryl)carbonyl, như phenylcarbonyl, naphtylcarbonyl, fluorenylcarbonyl, anthrylcarbonyl, biphenylylcarbonyl, tetrahydronaphtylcarbonyl, chromanylcarbonyl, 2,3-dihydro-1,4-dioxanaphtalenylcarbonyl, indanylcarbonyl, và phenanthrylcarbonyl.

Trong bản mô tả này, “axylamino” dùng để chỉ alkylcarbonylamino hoặc arylcarbonylamino.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “alkylcarbonylamino” bao gồm (C1-C6 alkyl)carbonylamino mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như methylcarbonylamino,

ethylcabonylamino, n-propylcabonylamino, isopropylcabonylamino, n-butylcabonylamino, isobutylcabonylamino, tert-butylcabonylamino, n-pentylcabonylamino, isopentylcabonylamino, và hexylcabonylamino.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “arylcabonylamino” bao gồm (C6-C13 aryl)cabonylamino, như phenylcabonylamino, naphtylcabonylamino, fluorenylcabonylamino, anthrylcabonylamino, biphenylylcabonylamino, tetrahydronaphtylcabonylamino, chromanylcabonylamino, 2,3-dihydro-1,4-dioxanaphtalenylcabonylamino, indanylcabonylamino, và phenanthrylcabonylamino.

Trong bản mô tả này, “axyloxy” dùng để chỉ alkylcabonyloxy hoặc arylcabonyloxy.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “alkylcabonyloxy” bao gồm (C1-C6 alkyl)cabonyloxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như methylcabonyloxy, ethylcabonyloxy, n-propylcabonyloxy, isopropylcabonyloxy, n-butylcabonyloxy, isobutylcabonyloxy, tert-butylcabonyloxy, n-pentylcabonyloxy, isopentylcabonyloxy, và hexylcabonyloxy.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “arylcabonyloxy” bao gồm (C6-C13 aryl)cabonyloxy, như phenylcabonyloxy, naphtylcabonyloxy, fluorenylcabonyloxy, anthrylcabonyloxy, biphenylylcabonyloxy, tetrahydronaphtylcabonyloxy, chromanylcabonyloxy, 2,3-dihydro-1,4-dioxanaphtalenylcabonyloxy, indanylcabonyloxy, và phenanthrylcabonyloxy.

Trong bản mô tả này, “alkoxycabonyl” có thể thẳng hoặc nhánh. Các ví dụ bao gồm (C1-C6 alkoxy)cabonyl, như metoxycabonyl, etoxycabonyl, propoxycabonyl, isopropoxycabonyl, butoxycabonyl, isobutoxycabonyl, tert-butoxycabonyl, pentyloxycabonyl, isopentyloxycabonyl, và hexyloxycabonyl.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “aralkyloxycabonyl” bao gồm (C7-C13 aralkyl)oxycabonyl, như benzyloxycabonyl, phenetyloxycabonyl, naphtylmetyloxycabonyl, và flonylmetyloxycabonyl.

Trong bản mô tả này, “nhóm dị vòng no” dùng để chỉ nhóm dị vòng no đơn vòng hoặc đa vòng có một hoặc nhiều (tốt hơn là 1 đến 3) nguyên tử khác loại được chọn từ

nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Ví dụ cụ thể bao gồm morpholinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azepanyl, diazepanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiophenyl, thiazolidinyl, oxazolidinyl, và tương tự.

Trong bản mô tả này, “nhóm dị vòng không no” dùng để chỉ nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng, một phần hoặc toàn bộ có một hoặc nhiều (tốt hơn là 1 đến 3) nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Ví dụ cụ thể bao gồm imidazolyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrazyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazolopyridyl, pyrazolopyrimidinyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, triazolopyridyl, benzoimidazolyl, benzoxazolyl, benzoisoxazolyl, benzothiazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, 1,3-dihydroisobenzofuranyl, purinyl, benzotriazolyl, imidazopyridinyl, quinoliny, isoquinoliny, quinazoliny, quinoxaliny, phtalazinyl, metylendioxyphenyl, etylendioxyphenyl, dihydrobenzofuranyl, và tương tự.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “hydrocacbon không no” bao gồm vòng hydrocacbon C5-14 đơn vòng hoặc đa vòng có ít nhất một liên kết không no (ví dụ, 1 đến 8 liên kết không no), và tương tự. “Hydrocacbon không no” tốt hơn là hydrocacbon thơm, hoặc hydrocacbon không no có từ 5 đến 14 cạnh vòng đơn hoặc vòng đôi.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “hydrocacbon thơm” bao gồm C6-C14 hydrocacbon thơm, như phenyl, naphtyl, anthracenyl, phenanthryl, fluorenyl, và tetrahydronaphtyl.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “hydrocacbon không no có từ 5 đến 14 cạnh vòng đơn hoặc vòng đôi” bao gồm xyclopentadienyl, phenyl, naphtyl, tetrahydronaphtyl, azulenyl, heptalenyl, và tương tự.

Trong bản mô tả này, ví dụ về “hydrocacbon không no có từ 5 đến 10 cạnh đơn vòng” bao gồm xyclopentadienyl, phenyl, xyclooctatetraenyl, và tương tự.

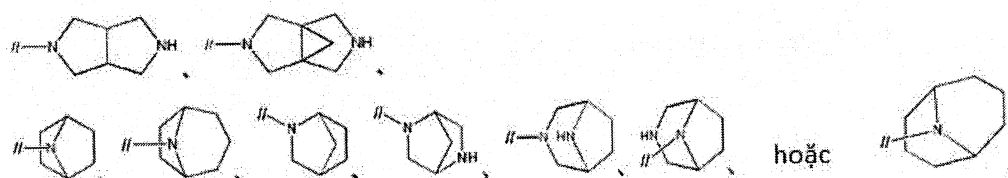
Trong bản mô tả này, “oxy dị vòng no” dùng để chỉ oxy dị vòng no có nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Ví dụ cụ thể bao gồm morpholinyl oxy, 1-pyrrolidinyl oxy, piperidinyl oxy, piperazinyl oxy, 4-metyl-1-piperazinyl oxy, tetrahydrofuranyl oxy, tetrahydropyranyl oxy, tetrahydrothiophenyl oxy, thiazolidinyl oxy, và oxazolidinyl oxy, với oxy dị vòng no có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh là được ưu tiên.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “CA-CB” được dùng để mô tả nhóm biểu thị rằng nhóm có từ A đến B nguyên tử cacbon. Ví dụ, “C1-C6 alkyl” dùng để chỉ alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và “C6-C14 hydrocacbon thơm oxy” dùng để chỉ oxy mà C6-C14 hydrocacbon thơm được liên kết vào. Hơn nữa, thuật ngữ “có từ A- đến B-cạnh” dùng để chỉ số lượng nguyên tử (số lượng cạnh trong vòng) mà cấu tạo nên vòng là từ A đến B. Ví dụ, “nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 10 cạnh” dùng để chỉ nhóm dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 10 cạnh trong vòng.

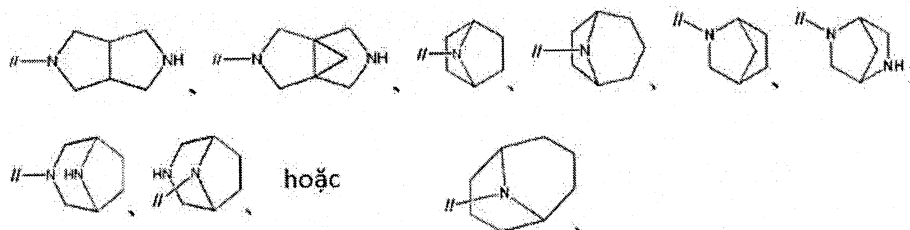
Trong hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, vòng A dùng để chỉ nhóm dị vòng no chứa nitơ mà có thể được liên kết ngang hoặc vòng xoắn. Như thể hiện trong công thức (1) trên đây, nitơ trên vòng A được liên kết với cacbonyl hoặc carbothionyl.

Ví dụ về nhóm dị vòng no chứa nitơ đơn vòng trong “nhóm dị vòng no chứa nitơ vòng đơn, vòng liên kết cầu, hoặc vòng xoắn” là vòng A bao gồm nhóm dị vòng no chứa nitơ vòng đơn, như pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azepanyl, diazepanyl, và tương tự. Nhóm dị vòng no chứa nitơ vòng đơn tốt hơn là nhóm dị vòng no chứa nitơ vòng đơn có từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ, 0 đến 1 nguyên tử lưu huỳnh, và 0 đến 2 nguyên tử oxy làm nguyên tử khác loại, tốt hơn là nhóm dị vòng no chứa nitơ vòng đơn có 1 đến 2 nguyên tử nitơ làm nguyên tử khác loại, tốt hơn nữa là nhóm dị vòng no chứa nitơ đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử nitơ làm nguyên tử khác loại, tốt hơn nữa là pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azepanyl, hoặc diazepanyl, còn tốt hơn nữa là pyrrolidinyl, piperidinyl, azepanyl, hoặc diazepanyl, tốt hơn nữa là pyrrolidinyl hoặc diazepanyl, và tốt hơn nữa là pyrrolidinyl.

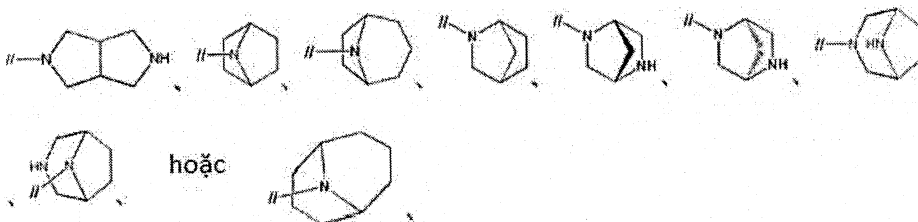
Ví dụ về nhóm dị vòng no chứa nitơ vòng liên kết cầu trong “nhóm dị vòng no chứa nitơ vòng đơn, vòng liên kết cầu, hoặc vòng xoắn” là vòng A bao gồm:



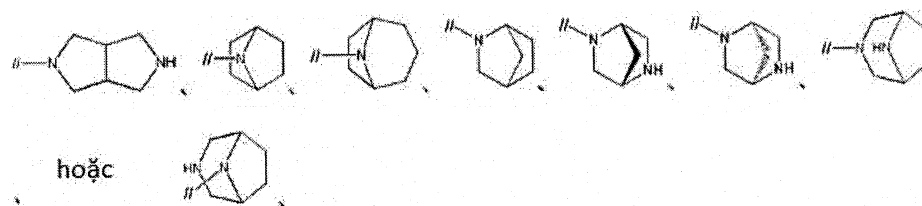
và tương tự. Nhóm dị vòng no chứa nitơ vòng liên kết cầu tốt hơn là:



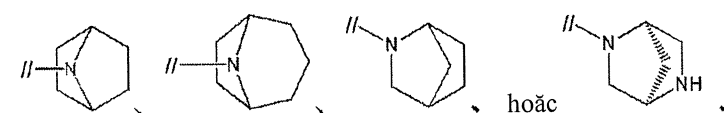
tốt hơn nữa là:



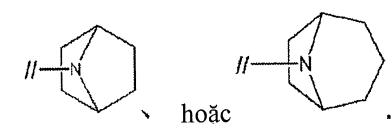
tốt hơn nữa là:



tốt hơn nữa là:



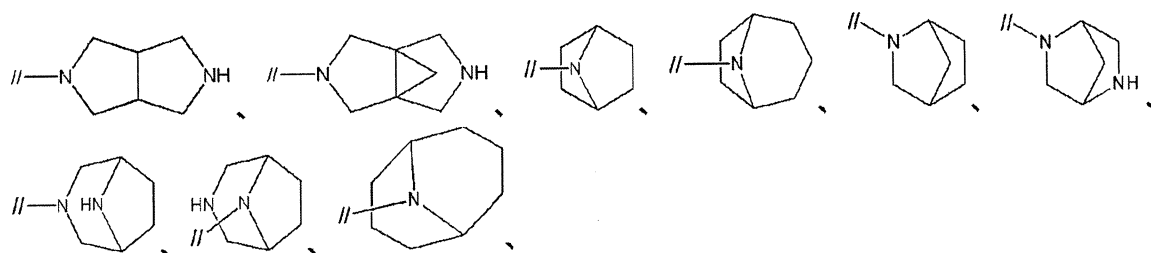
và tốt hơn nữa là:



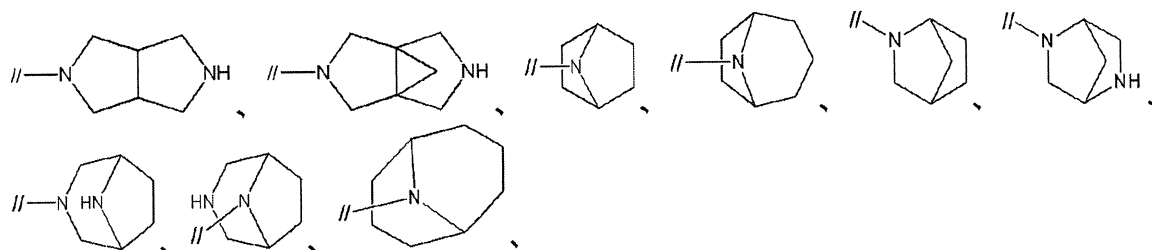
Ví dụ về nhóm dị vòng no chứa nitơ vòng xoắn trong “nhóm dị vòng no chứa nitơ vòng đơn, vòng liên kết cầu, hoặc vòng xoắn” là vòng A bao gồm nhóm vòng xoắn có từ 0 đến 2 nguyên tử oxy trong đó hai trong số nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 7 cạnh bất kỳ được liên kết với nhau. Nhóm dị vòng no chứa nitơ vòng xoắn tốt hơn là nhóm vòng xoắn có từ 7 đến 12 cạnh có 2 nguyên tử nitơ và 0 đến 1 nguyên tử oxy trong đó hai trong số nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 7 cạnh bất kỳ được liên kết với nhau, tốt hơn nữa là diazaspirononanyl, diazaspirononanyl, diazaspirononanyl,

diazaspirodecanyl, diazaspiroundecanyl, oxadiazaspiroheptanyl, oxadiazaspirooctanyl, oxadiazaspirononanyl, oxadiazaspirodecanyl, hoặc oxadiazaspiroundecanyl, tốt hơn nữa là diazaspirooctanyl, diazaspirononanyl, diazaspirodecanyl, hoặc oxadiazaspirononanyl, tốt hơn nữa là 2,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 3,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 2,7-diazaspiro[3.5]nonanyl, 2,8-diazaspiro[3.5]nonanyl, 3,7-diazaspiro[3.5]nonanyl, 3,8-diazaspiro[4.4]nonanyl, 3,8-diazaspiro[3.5]decanyl, hoặc 9-oxa-diazaspiro[3.5]nonanyl, tốt hơn nữa là 2,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 3,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 2,7-diazaspiro[3.5]nonanyl, 2,8-diazaspiro[3.5]nonanyl, hoặc 9-oxa-diazaspiro[3.5]nonanyl, tốt hơn nữa là 2,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 3,7-diazaspiro[3.4]octanyl, hoặc 2,8-diazaspiro[3.5]nonanyl, và tốt hơn nữa là 2,8-diazaspiro[3.5]nonanyl.

“Nhóm dị vòng no chứa nitơ vòng đơn, vòng liên kết cầu, hoặc vòng xoắn” là vòng A tốt hơn là nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 14 cạnh vòng đơn, vòng liên kết cầu, hoặc vòng xoắn có từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ, 0 đến 1 nguyên tử lưu huỳnh, và 0 đến 2 nguyên tử oxy làm nguyên tử khác loại, tốt hơn nữa là nhóm dị vòng no chứa nitơ đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử nitơ làm nguyên tử khác loại, nhóm dị vòng no chứa nitơ vòng liên kết cầu, như:

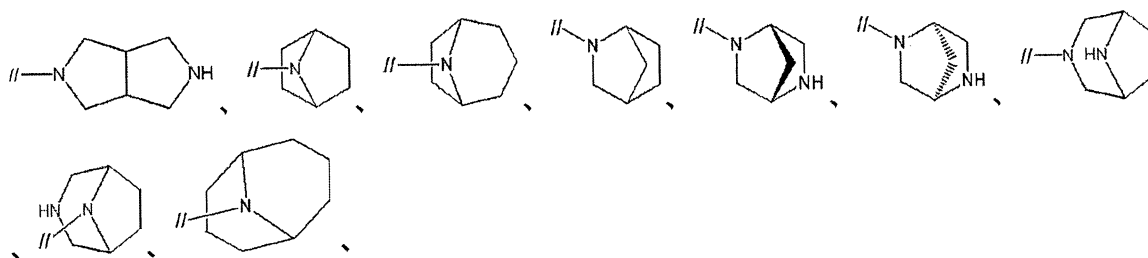


hoặc nhóm vòng xoắn có từ 0 đến 2 nguyên tử oxy trong đó hai trong số nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 7 cạnh bất kỳ được liên kết với nhau, tốt hơn nữa là nhóm dị vòng no chứa nitơ đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử nitơ làm nguyên tử khác loại, nhóm dị vòng no chứa nitơ vòng liên kết cầu, như:

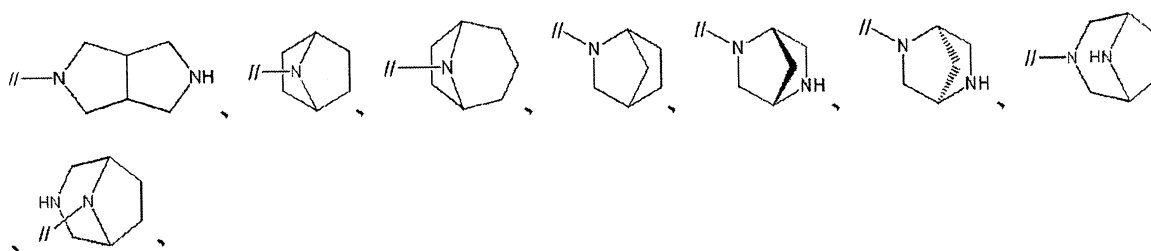


hoặc nhóm vòng xoắn có từ 7 đến 12 cạnh có 2 nguyên tử nitơ và 0 đến 1 nguyên tử oxy

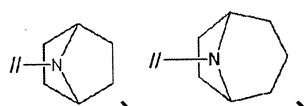
trong đó vòng dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 7 cạnh bất kỳ được liên kết với nhau, tốt hơn nữa là pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azepanyl, diazepanyl,



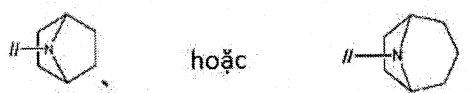
2,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 3,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 2,7-diazaspiro[3.5]nonanyl, 2,8-diazaspiro[3.5]nonanyl, 3,7-diazaspiro[3.5]nonanyl, 3,8-diazaspiro[4.4]nonanyl, 3,8-diazaspiro[4.5]decanyl, hoặc 9-oxa-diazaspiro[3.5]nonanyl, tốt hơn nữa là pyrrolidinyl, piperidinyl, azepanyl, diazepanyl,



2,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 3,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 2,7-diazaspiro[3.5]nonanyl, 2,8-diazaspiro[3.5]nonanyl, hoặc 9-oxa-diazaspiro[3.5]nonanyl, tốt hơn nữa là pyrrolidinyl,



hoặc 2,8-diazaspiro[3.5]nonanyl, tốt hơn nữa là pyrrolidinyl,

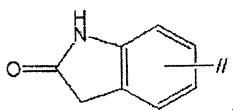


Trong hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, vòng B là hydrocacbon không no vòng đơn hoặc vòng đôi, hoặc nhóm dị vòng không no vòng đơn hoặc vòng đôi.

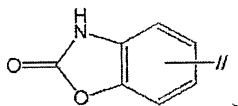
“Hydrocacbon không no vòng đơn hoặc vòng đôi” là vòng B tốt hơn là hydrocacbon không no có từ 5 đến 14 cạnh vòng đơn hoặc vòng đôi, tốt hơn nữa là phenyl hoặc naphtyl, và tốt hơn nữa là phenyl.

“Nhóm dị vòng không no vòng đơn hoặc vòng đôi” là vòng B dùng để chỉ

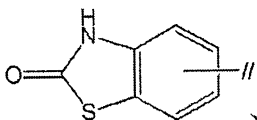
nhóm dị vòng không no vòng đơn hoặc vòng đôi, một phần hoặc toàn bộ có nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, tốt hơn là nhóm dị vòng không no có từ 5 đến 14 cạnh có 0 đến 4 nguyên tử nitơ, 0 đến 2 nguyên tử lưu huỳnh, và 0 đến 3 nguyên tử oxy làm nguyên tử khác loại và có ít nhất một nguyên tử nitơ, lưu huỳnh, và oxy, và tốt hơn nữa là imidazolyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrazyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazolopyridyl, pyrazolopyrimidinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, indazolyl, triazolopyridyl, benzoimidazolyl, benzoxazolyl, benzoisoxazolyl, benzothiazolyl, benzotriazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, purinyl, imidazopyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phtalazinyl, metylendioxyphenyl, etylendioxyphenyl, dihydrobenzofuranyl, 1,3-dihydroisobenzofuranyl, dihydrobenzoxazolyl (ví dụ, 2,3-dihydrobenzo[d]oxazolyl), dihydrobenzooxazinyl (ví dụ, 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazinyl), benzodioxolyl (ví dụ, benzo[d][1,3]dioxolyl), dihydrobenzodioxynyl (ví dụ, 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxynyl), hoặc dihydrobenzothiazolyl (ví dụ, 2,3-dihydrobenzo[d]thiazolyl), tốt hơn nữa là pyridyl, pyrazolopyridyl, pyrazolopyrimidinyl, indolyl, indolinyl, indazolyl, benzoimidazolyl, benzoisoxazolyl, benzothiazolyl, benzotriazolyl, imidazopyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, phtalazinyl, dihydrobenzoxazolyl, 1,3-dihydroisobenzofuranyl, dihydrobenzooxazinyl, benzodioxolyl, dihydrobenzodioxynyl, hoặc dihydrobenzothiazolyl, tốt hơn nữa là pyridyl, pyrazolopyridyl, indolyl, indolinyl, indazolyl, benzoimidazolyl, benzoisoxazolyl, benzotriazolyl, quinolinyl, dihydrobenzoxazolyl, 1,3-dihydroisobenzofuranyl, dihydrobenzooxazinyl, hoặc dihydrobenzothiazolyl, và tốt hơn nữa là indolyl, indazolyl, benzoisoxazolyl, hoặc benzotriazolyl. Nhóm dị vòng không no vòng đơn hoặc vòng đôi là vòng B có thể được thế bằng oxo. Ví dụ về nhóm dị vòng không no vòng đơn hoặc vòng đôi mà có thể được thế bằng oxo bao gồm 2-oxo-indolinyl,



2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazolyl,



2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazolyl,



và tương tự. Nhóm dị vòng không no vòng đơn hoặc vòng đôi mà có thể được thế bằng oxo tốt hơn là 2-oxo-indoliny, 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazolyl, hoặc 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazolyl, và tốt hơn nữa là 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazolyl hoặc 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazolyl.

Vòng B tốt hơn là hydrocacbon không no có từ 5 đến 14 cạnh vòng đơn hoặc vòng đôi hoặc nhóm dị vòng không no có từ 5 đến 14 cạnh vòng đơn hoặc vòng đôi mà có thể được thế bằng oxo, mà có 0 đến 4 nguyên tử nitơ, 0 đến 2 nguyên tử lưu huỳnh, và 0 đến 3 nguyên tử oxy làm nguyên tử khác loại, và có ít nhất một nguyên tử nitơ, lưu huỳnh, và oxy, tốt hơn nữa là phenyl, naphtyl, pyridyl, pyrazolopyridyl, pyrazolopyrimidinyl, indolyl, indoliny, 2-oxo-indoliny, indazolyl, benzoimidazolyl, benzoisoxazolyl, benzothiazolyl, benzotriazolyl, imidazopyridinyl, quinoliny, isoquinoliny, quinazoliny, quinoxaliny, phtalazinyl, 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazolyl, 1,3-dihydroisobenzofuranyl, dihydrobenzooxazinyl, benzodioxolyl, dihydrobenzodioxynyl, hoặc 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazolyl, tốt hơn nữa là phenyl, naphtyl, pyridyl, pyrazolopyridyl, indolyl, indoliny, indazolyl, benzoimidazolyl, benzoisoxazolyl, benzotriazolyl, quinoliny, 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazolyl, 1,3-dihydroisobenzofuranyl, dihydrobenzooxazinyl, hoặc 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazolyl, và tốt hơn nữa là phenyl, indolyl, indazolyl, benzoisoxazolyl, hoặc benzotriazolyl.

Trong hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, X là oxy hoặc lưu huỳnh, và tốt hơn là oxy.

Trong hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, R1 là nitro hoặc xyano, và tốt hơn là xyano.

Trong hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, R2 là halogen, và tốt hơn là flo.

Khi hai hoặc nhiều R2 có mặt, các R2 này có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Trong hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, l là số nguyên từ 0 đến 2, và tốt hơn là số nguyên từ 0 đến 1.

Trong hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, R3 là amin được thế hoặc không được thế, C1-C6 alkyl, halogen, xyano, oxo, hydroxy, cacbamoyl, sulfo, C1-C6 alkoxy, hoặc amino (C1-C6 alkyl). Khi hai hoặc nhiều R3 có mặt, thì các R3 này có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

“C1-C6 alkyl” được thể hiện bởi R3 có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các ví dụ bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, hexyl, và tương tự, với C1-C4 alkyl là được ưu tiên, và metyl là được ưu tiên hơn.

Ví dụ về “mono(C1-C6 alkyl)amino” được thể hiện bởi R3 bao gồm metylamino, etylamino, n-propylamino, isopropylamino, n-butylamino, isobutylamino, tert-butylamino, n-pentylamino, isopentylamino, hexylamino, và tương tự, với mono(C1-C4 alkyl)amino là được ưu tiên, và metylamino, etylamino, hoặc isopropylamino là được ưu tiên hơn.

Ví dụ về “di(C1-C6 alkyl)amino” được thể hiện bởi R3 bao gồm dimethylamino, diethylamino, di(n-propyl)amino, diisopropylamino, di(n-butyl)amino, diisobutylamino, di(tert-butyl)amino, di(n-pentyl)amino, diisopentylamino, dihexylamino, metyletylamino, metylisopropylamino, và tương tự. “di(C1-C6 alkyl)amino” tốt hơn là dimethylamino, diethylamino, di(n-propyl)amino, diisopropylamino, di(n-butyl)amino, diisobutylamino, di(tert-butyl)amino, di(n-pentyl)amino, diisopentylamino, dihexylamino, metyletylamino, hoặc metylisopropylamino, tốt hơn nữa là di(C1-C4 alkyl)amino, và tốt hơn nữa là dimethylamino.

Ví dụ về “(C3-C7 xycloalkyl)amino” được thể hiện bởi R3 bao gồm (C3-C7 xycloalkyl)amino, như xyclopropylamino, xyclobutylamino, xyclopentylamino, xyclohexylamino, và xycloheptylamino. “(C3-C7 xycloalkyl)amino” tốt hơn là xyclopropylamino, xyclobutylamino, xyclopentylamino, xyclohexylamino, hoặc xycloheptylamino, và tốt hơn nữa là xyclobutylamino.

R3 tốt hơn là amin được thế hoặc không được thế, C1-C6 alkyl, halogen, xyano,

oxo, hydroxy, cacbamoyl, sulfo, C1-C6 alkoxy, hoặc amino(C1-C6 alkyl), tốt hơn nữa là amino mà có thể được thế bằng một đến hai nhóm C1-C6 alkyl hoặc C3-C7 xycloalkyl, C1-C6 alkyl, halogen, xyano, oxo, hydroxy, cacbamoyl, sulfo, C1-C6 alkoxy, hoặc amino(C1-C6 alkyl), tốt hơn nữa là amino, mono- hoặc di(C1-C6 alkyl)amino, (C3-C7 xycloalkyl)amino, hoặc C1-C6 alkyl, tốt hơn nữa là amino, metylamino, etylamino, isopropylamino, dimethylamino, xyclobutylamino, hoặc metyl, tốt hơn nữa là amino hoặc metyl, và tốt hơn nữa là amino.

Trong hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, m là số nguyên từ 0 đến 2, và tốt hơn là số nguyên từ 0 đến 1.

Trong hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, R₄ là halogen, hydroxy, nitro, xyano, amino, cacboxy, (C2-C7 axyl)amino, (C2-C7 axyl)oxy, C1-C8 alkyl được thế hoặc không được thế, C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, mono- hoặc di(C1-C6 alkyl)amino, cacbamoyl được thế hoặc không được thế, C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế, (C1-C6 alkyl)cacbonyl được thế hoặc không được thế, nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 14 cạnh được thế hoặc không được thế, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế. Khi hai hoặc nhiều R₄ có mặt, các R₄ này có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Theo sáng chế, khi ít nhất một R₄ là C1-C8 alkyl được thế, C2-C6 alkenyl được thế, C1-C6 alkoxy được thế, C3-C7 xycloalkyl được thế, hoặc cacbamoyl được thế, ví dụ về phần tử thế bao gồm halogen, cacboxy, C1-C6 alkoxy, hydroxy, C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hydrocacbon không no có từ 5 đến 10 cạnh đơn vòng, cacbamoyl mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl hoặc hydrocacbon không no có từ 5 đến 10 cạnh đơn vòng, (C2-C7 axyl)oxy, amino mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl hoặc C2-C7 axyl, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, (C1-C6 alkoxy)(C1-C6 alkyl), và tương tự. Khi hai hoặc nhiều phần tử thế có mặt, các phần tử thế này có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

“C1-C8 alkyl” trong “C1-C8 alkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bởi R₄ tốt hơn là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, hoặc octyl, tốt hơn nữa là C1-C6 alkyl, tốt hơn nữa là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hoặc hexyl, và tốt

hơn nữa là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, hoặc tert-butyl.

Phần tử thế trong “C1-C8 alkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bởi R4 có thể là, ví dụ, phần tử thế được nêu ở trên, tốt hơn là halogen, amino, hydroxy, cacboxy, cacbamoyl, alkylcacbamoyl, axylamino, alkoxy, hydroxyxycloalkyl, hoặc axyloxy, tốt hơn nữa là halogen, amino, hydroxy, cacboxy, cacbamoyl, (C1-C6 alkyl)cacbamoyl, (C2-C7 axyl)amino, C1-C6 alkoxy, C3-C7 xycloalkyl, hydroxy(C3-C7 xycloalkyl), hoặc (C2-C7 axyl)oxy, tốt hơn nữa là halogen, amino, hydroxy, cacboxy, cacbamoyl, (C1-C6 alkyl)cacbamoyl, (C1-C6 alkyl)cacbonylamino, C1-C6 alkoxy, C3-C7 xycloalkyl, hydroxy(C3-C7 xycloalkyl), hoặc (C1-C6 alkyl)cacbonyloxy, và tốt hơn nữa là flo, amino, hydroxy, cacboxy, cacbamoyl, metylcacbamoyl, dimethylcacbamoyl, axetylamo, metoxy, hydroxyxyclopropyl, hoặc metylcacbonyloxy.

“C1-C8 alkyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bởi R4 tốt hơn là C1-C8 alkyl không được thế, hoặc C1-C8 alkyl mà có thể được thế bằng halogen, amino, hydroxy, cacboxy, cacbamoyl, (C1-C6 alkyl)cacbamoyl, (C1-C6 alkyl)cacbonylamino, C1-C6 alkoxy, C3-C7 xycloalkyl, hydroxy(C3-C7 xycloalkyl), hoặc (C1-C6 alkyl)cacbonyloxy, tốt hơn nữa là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, tert-butyl, diflometyl, triflometyl, floetyl, aminoetyl, hydroxymetyl, hydroxyetyl, hydroxypropyl, hydroxydimetyetyl, hydroxymetylpropyl, hydroxymetylbutyl, hydroxyetylbutyl, cacboxymetyl, cacbamoylmetyl, metylcacbamoylmetyl, dimethylcacbamoylmetyl, axetylamoetyl, metoxyetyl, hydroxyxyclopropylmetyl, hydroxyxyclopropyleetyl, hydroxyxyclobutylmetyl, hoặc metylcacbonyloxyetyl, tốt hơn nữa là metyl, etyl, n-propyl, tert-butyl, diflometyl, hydroxyetyl, hydroxymetylpropyl, hydroxymetylbutyl, hydroxyetylbutyl, cacbamoylmetyl, metylcacbamoylmetyl, dimethylcacbamoylmetyl, metoxyetyl, hydroxyxyclopropylmetyl, hydroxyxyclobutylmetyl, hoặc metylcacbonyloxyetyl, tốt hơn nữa là metyl, diflometyl, hydroxymetylpropyl, hydroxymetylbutyl, hydroxyxyclobutylmetyl, metoxyetyl, hoặc hydroxyxyclobutylmetyl, và tốt hơn nữa là metyl, diflometyl, hydroxymetylpropyl, hydroxyetylbutyl, hoặc hydroxyxyclobutylmetyl.

“C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bởi R4 tốt hơn là C2-C6 alkenyl không được thế, tốt hơn nữa là vinyl, allyl, 1-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, isopropenyl, 1-, 2- hoặc 3-butenyl, isobutenyl, 2-, 3-, hoặc 4-pentenyl, 2-

metyl-2-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 5-hexenyl, 1-xyclopentenyl, 1-xyclohexenyl, hoặc 3-metyl-3-butenyl, và tốt hơn nữa là isobutenyl.

Ví dụ về “C2-C6 alkynyl” trong “C2-C6 alkynyl được thể hoặc không được thể” được thể hiện bởi R4 bao gồm ethynyl, 1- hoặc 2-propynyl, 1-, 2- hoặc 3-butynyl, 1-metyl-2-propynyl, và tương tự. “C2-C6 alkynyl được thể hoặc không được thể” tốt hơn là C2-C6 alkynyl không được thể.

“C1-C6 alkoxy” trong “C1-C6 alkoxy được thể hoặc không được thể” được thể hiện bởi R4 tốt hơn là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, hoặc hexyloxy, và tốt hơn nữa là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, và tert-butoxy.

Phần tử thể trong “C1-C6 alkoxy được thể hoặc không được thể” được thể hiện bởi R4 có thể là, ví dụ, những phần tử thể được nêu ở trên, và tốt hơn là hydroxy hoặc hydrocacbon không no có từ 5 đến 14 cạnh, tốt hơn nữa là hydroxy hoặc hydrocacbon không no có từ 5 đến 10 cạnh đơn vòng, và tốt hơn nữa là hydroxy hoặc phenyl.

“C1-C6 alkoxy được thể hoặc không được thể” được thể hiện bởi R4 tốt hơn là C1-C6 alkoxy mà có thể được thể bằng hydroxy hoặc có từ 5 đến 14 cạnh hydrocacbon không no, tốt hơn nữa là C1-C6 alkoxy mà có thể được thể bằng hydroxy hoặc hydrocacbon không no có từ 5 đến 10 cạnh đơn vòng, tốt hơn nữa là C1-C6 alkoxy mà có thể được thể bằng hydroxy hoặc phenyl, và tốt hơn nữa là metoxy, hydroxypropoxy, hoặc benzyloxy.

“C3-C7 xycloalkyl được thể hoặc không được thể” được thể hiện bởi R4 tốt hơn là C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thể bằng hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, hydroxyxycloalkyl, hoặc hydrocacbon cacbamoyl không no, tốt hơn nữa là C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thể bằng hydroxy(C1-C4 alkyl), (C1-C4 alkoxy)(C1-C4 alkyl), hydroxy(C3-C7 xycloalkyl), hoặc (C6-C14 hydrocacbon thơm)cacbamoyl, tốt hơn nữa là C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thể bằng hydroxy(C1-C4 alkyl), (C1-C4 alkoxy)(C1-C4 alkyl), hydroxy(C3-C7 xycloalkyl), hoặc phenylcacbamoyl, tốt hơn nữa là xyclopropyl, hydroxymetyl xyclopropyl, metoxymetyl xyclopropyl, hydroxyxyclopropyl xyclopropyl, hoặc phenylcacbamoyl xyclopropyl, tốt hơn nữa là xyclopropyl hoặc hydroxymetyl xyclopropyl, và tốt hơn nữa là xyclopropyl.

“Mono- hoặc di(C1-C6 alkyl)amino” được thể hiện bởi R4 tốt hơn là metylamino,

etylamino, n-propylamino, isopropylamino, n-butylamino, isobutylamino, tert-butylamino, n-pentylamino, isopentylamino, hexylamino, dimethylamino, diethylamino, di(n-propyl)amino, diisopropylamino, di(n-butyl)amino, diisobutylamino, di(tert-butyl)amino, di(n-pentyl)amino, diisopentylamino, dihexylamino, metyletylamino, hoặc metylisopropylamino, tốt hơn nữa là metylamino, etylamino, n-propylamino, isopropylamino, và n-butylamino, isobutylamino, tert-butylamino, dimethylamino, diethylamino, di(n-propyl)amino, diisopropylamino, di(n-butyl)amino, diisobutylamino, di(tert-butyl)amino, metyletylamino, hoặc metylisopropylamino, và tốt hơn nữa là dimethylamino.

“Cacbamoyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bởi R4 tốt hơn là cacbamoyl mà có thể được thế bằng alkyl, tốt hơn nữa là cacbamoyl mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl, và tốt hơn nữa là cacbamoyl, metylcacbamoyl, hoặc dimethylcacbamoyl.

Ví dụ về alkylcacbonyl trong “(C1-C6 alkyl)cacbonyl được thế hoặc không được thế” được thể hiện bởi R4 bao gồm (C1-C6 alkyl)cacbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như metylcacbonyl, etylcacbonyl, n-propylcacbonyl, isopropylcacbonyl, n-butylcacbonyl, isobutylcacbonyl, tert-butylcacbonyl, n-pentylcacbonyl, isopentylcacbonyl, và hexylcacbonyl.

Ví dụ về “nhóm dị vòng no chứa nitơ” trong “nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 14 cạnh được thế hoặc không được thế” được thể hiện bởi R4 bao gồm morpholinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, và tương tự.

Ví dụ về “C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế” được thể hiện bởi R4 bao gồm C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng metyl, như phenyl, toluyl, xylyl, naphtyl, anthracenyl, phenanthryl, fluorenyl, và tetrahydronaphtyl.

R4 tốt hơn là halogen, hydroxy, nitro, xyano, amino, cacboxy, (C2-C7 axyl)amino, (C2-C7 axyl)oxy, C1-C8 alkyl được thế hoặc không được thế, C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, mono- hoặc di(C1-C6 alkyl)amino, cacbamoyl được thế hoặc không được thế, C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế, (C1-C6 alkyl)cacbonyl được thế hoặc không được thế, nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 14 cạnh được thế hoặc không được thế, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm

được thế hoặc không được thế, tốt hơn nữa là halogen, nitro, xyano, cacboxy, C1-C8 alkyl được thế hoặc không được thế, C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, mono- hoặc di(C1-C6 alkyl)amino, hoặc cacbamoyl được thế hoặc không được thế, tốt hơn nữa là halogen, nitro, xyano, cacboxy, C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng halogen, amino, hydroxy, cacboxy, cacbamoyl, (C1-C6 alkyl)cacbamoyl, (C1-C6 alkyl)cacbonylamino, C1-C6 alkoxy, C3-C7 xycloalkyl, hydroxy(C3-C7 xycloalkyl), hoặc (C1-C6 alkyl)cacbonloxy, C2-C6 alkenyl, C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng hydroxy hoặc hydrocacbon không no có từ 5 đến 10 cạnh đơn vòng, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hydroxy(C1-C4 alkyl), (C1-C4 alkoxy)(C1-C4 alkyl), hydroxy(C3-C7 xycloalkyl), hoặc (C6-C14 hydrocacbon thơm)-cacbamoyl được thế, mono- hoặc di(C1-C6 alkyl)amino, hoặc cacbamoyl mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl, tốt hơn nữa là flo, clo, brom, iôt, nitro, xyano, cacboxy, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, tert-butyl, diflometyl, triflometyl, floetyl, aminoetyl, hydroxymetyl, hydroxyetyl, hydroxypropyl, hydroxydimetyletyl, hydroxymetylpropyl, hydroxymetylbutyl, hydroxyetylbutyl, cacboxymetyl, cacbamoylmetyl, metylcacbamoylmetyl, dimetylcacbamoylmetyl, axetylaminoetyl, metoxyetyl, hydroxyxyclopropylmetyl, hydroxyxyclopropyleetyl, hydroxyxyclobutylmetyl, metylcacbonloxyetyl, isobutenyl, metoxy, hydroxypropoxy, xyclopropyl, hydroxymetyl xyclopropyl, metoxymetyl xyclopropyl, hydroxyxyclopropyl xyclopropyl, phenylcacbamoyl xyclopropyl, benzyloxy, dimetylamino, cacbamoyl, metylcacbamoyl, hoặc dimetylcacbamoyl, tốt hơn nữa là flo, clo, brom, nitro, xyano, cacboxy, metyl, etyl, n-propyl tert-butyl, diflometyl, hydroxyetyl, hydroxymetylpropyl, hydroxymetylbutyl, hydroxyetylbutyl, cacbamoylmetyl, metylcacbamoylmetyl, dimetylcacbamoylmetyl, metoxyetyl, hydroxyxyclopropylmetyl, hydroxyxyclobutylmetyl, metylcacbonloxyetyl, metoxy, xyclopropyl, hydroxymetyl xyclopropyl, dimetylamino, cacbamoyl, metylcacbamoyl, hoặc dimetylcacbamoyl, tốt hơn nữa là flo, clo, brom, xyano, metyl, diflometyl, hydroxymetylpropyl, hydroxymetylbutyl, hydroxyetylbutyl, metoxyetyl, hydroxyxyclobutylmetyl, hoặc xyclopropyl, và tốt hơn nữa là flo, clo, brom, xyano, metyl, diflometyl, hydroxymetylpropyl, hydroxyetylbutyl, hoặc hydroxyxyclobutylmetyl.

Trong hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, n là số nguyên từ 0 đến 5, và tốt hơn là số nguyên từ 0 đến 3.

Đối với hợp chất theo sáng chế, được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó:

vòng A là nhóm dị vòng no chứa nitơ vòng đơn, vòng liên kết cầu, hoặc vòng xoắn,

vòng B là a hydrocacbon không no vòng đơn hoặc vòng đôi, hoặc nhóm dị vòng không no vòng đơn hoặc vòng đôi mà có thể được thế bằng oxo,

X là O hoặc S,

R1 là nitro hoặc xyano,

R2 là halogen,

R3 là amin được thế hoặc không được thế, C1-C6 alkyl, halogen, xyano, oxo, hydroxy, cacbamoyl, sulfo, C1-C6 alkoxy, hoặc amino(C1-C6 alkyl),

R4 là halogen, hydroxy, nitro, xyano, amino, cacboxy, (C2-C7 axyl)amino, (C2-C7 axyl)oxy, C1-C8 alkyl được thế hoặc không được thế, C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, mono- hoặc di(C1-C6 alkyl)amino, cacbamoyl được thế hoặc không được thế, C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế, (C1-C6 alkyl)cacbonyl được thế hoặc không được thế, nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 14 cạnh được thế hoặc không được thế, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế,

l là số nguyên từ 0 đến 2,

m là số nguyên từ 0 đến 2, và

n là số nguyên từ 0 đến 5,

trong đó khi l là 2, thì hai nhóm R2 có thể là giống nhau hoặc khác nhau,

khi m là 2, thì hai nhóm R3 có thể là giống nhau hoặc khác nhau, và

khi n là 2 đến 5, thì hai đến năm nhóm R4 có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó:

vòng A là nhóm dị vòng no chứa nitơ từ 4 đến 14 cạnh vòng đơn, vòng liên kết cầu, hoặc vòng xoắn có từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ, 0 đến 1 nguyên tử lưu huỳnh, và 0 đến 2

nguyên tử oxy làm nguyên tử khác loại,

vòng B là hydrocacbon không no có từ 5 đến 14 cạnh vòng đơn hoặc vòng đôi hoặc nhóm dị vòng không no có từ 5 đến 14 cạnh vòng đôi hoặc vòng đơn mà có thể được thế bằng oxo, mà có từ 0 đến 4 nguyên tử nitơ, 0 đến 2 nguyên tử lưu huỳnh, và 0 đến 3 nguyên tử oxy làm nguyên tử khác loại, và có ít nhất một nguyên tử nitơ, lưu huỳnh, và oxy,

X là O hoặc S,

R1 là nitro hoặc xyano,

R2 là halogen,

R3 là amino, mono- hoặc di(C1-C6 alkyl)amino, (C3-C7 xycloalkyl)amino, hoặc C1-C6 alkyl,

R4 là halogen, nitro, xyano, cacboxy, C1-C8 alkyl được thế hoặc không được thế, C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, mono- hoặc di(C1-C6 alkyl)amino, hoặc cacbamoyl được thế hoặc không được thế,

trong đó khi ít nhất một R4 là C1-C8 alkyl được thế, C2-C6 alkenyl được thế, C1-C6 alkoxy được thế, C3-C7 xycloalkyl được thế, hoặc cacbamoyl được thế, thì phần tử thế là halogen, cacboxy, C1-C6 alkoxy, hydroxy, C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hydrocacbon không no có từ 5 đến 10 cạnh đơn vòng, cacbamoyl mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl hoặc vòng đơn, hydrocacbon không no có từ 5 đến 10 cạnh, (C2-C7 axyl)oxy, amino mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl hoặc C2-C7 axyl, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc (C1-C6 alkoxy)(C1-C6 alkyl), trong đó khi hai hoặc nhiều phần tử thế có mặt, các phần tử thế này có thể là giống nhau hoặc khác nhau,

l là số nguyên từ 0 đến 2,

m là số nguyên từ 0 đến 2, và

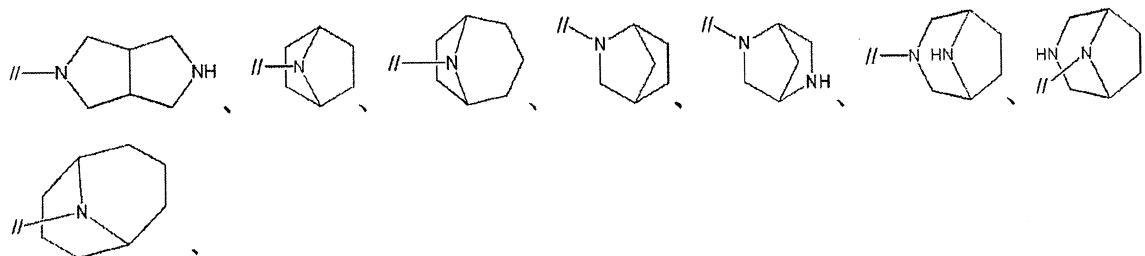
n là số nguyên từ 0 đến 5,

trong đó khi l là 2, thì hai nhóm R2 có thể là giống nhau hoặc khác nhau, khi m là 2, thì hai nhóm R3 có thể là giống nhau hoặc khác nhau, và

khi n là 2 đến 5, thì hai đến năm nhóm R₄ có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó:

vòng A là pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azepanyl, diazepanyl,



2,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 3,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 2,7-diazaspiro[3.5]nonanyl, 2,8-diazaspiro[3.5]nonanyl, 3,7-diazaspiro[3.5]nonanyl, 3,8-diazaspiro[4.4]nonanyl, 3,8-diazaspiro[4.5]decanyl, hoặc 9-oxa-diazaspiro[3.5]nonanyl,

vòng B là hydrocacbon không no có từ 5 đến 14 cạnh vòng đơn hoặc vòng đôi hoặc nhóm dị vòng không no có từ 5 đến 14 cạnh vòng đơn hoặc vòng đôi mà có thể được thế bằng oxo, mà có từ 0 đến 4 nguyên tử nitơ, 0 đến 2 nguyên tử lưu huỳnh, và 0 đến 3 nguyên tử oxy làm nguyên tử khác loại, và có ít nhất một nguyên tử nitơ, lưu huỳnh, và oxy,

X là O hoặc S,

R₁ là nitro hoặc xyano,

R₂ là halogen,

R₃ là amino, metylamino, etylamino, isopropylamino, dimethylamino, xyclobutylamino, hoặc metyl,

R₄ là halogen, nitro, xyano, cacboxy, C₁-C₈ alkyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₆ alkenyl được thế hoặc không được thế, C₁-C₆ alkoxy được thế hoặc không được thế, C₃-C₇ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, mono- hoặc di(C₁-C₆ alkyl)amino, hoặc cacbamoyl được thế hoặc không được thế,

trong đó khi ít nhất một R₄ là C₁-C₈ alkyl được thế, C₂-C₆ alkenyl được thế, C₁-C₆ alkoxy được thế, C₃-C₇ xycloalkyl được thế, hoặc cacbamoyl được thế, thì phần tử thế là halogen, cacboxy, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy, C₁-C₆ alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hydrocacbon không no có từ 5 đến 10 cạnh đơn vòng, cacbamoyl mà có thể

được thế bằng C1-C6 alkyl hoặc hydrocacbon không no có từ 5 đến 10 cạnh đơn vòng, C2-C7 axyl, amino mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl hoặc C2-C7 axyl, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc (C1-C6 alkoxy)(C1-C6 alkyl), trong đó khi hai hoặc nhiều phần tử thế có mặt, các phần tử thế này có thể là giống nhau hoặc khác nhau,

l là số nguyên từ 0 đến 2,

m là số nguyên từ 0 đến 2, và

n là số nguyên từ 0 đến 5,

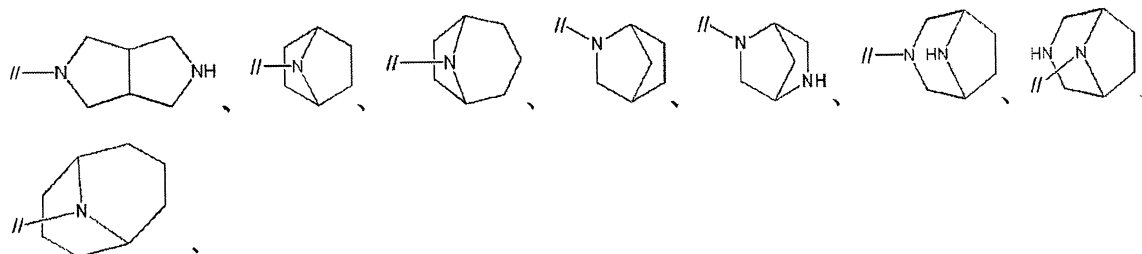
trong đó khi l là 2, thì hai nhóm R₂ có thể là giống nhau hoặc khác nhau,

khi m là 2, thì hai nhóm R₃ có thể là giống nhau hoặc khác nhau, và

khi n là 2 đến 5, thì hai đến năm nhóm R₄ có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó:

vòng A là pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, azepany, và diazepany,



2,7-diazaspiro[3.4]octany, 3,7-diazaspiro[3.4]octany, 2,7-diazaspiro[3.5]nonany, 2,8-diazaspiro[3.5]nonany, 3,7-diazaspiro[3.5]nonany, 3,8-diazaspiro[4.4]nonany, 3,8-diazaspiro[4.5]decany, hoặc 9-oxa-diazaspiro[3.5]nonany,

vòng B là hydrocacbon không no có từ 5 đến 14 cạnh vòng đơn hoặc vòng đôi hoặc nhóm dị vòng không no có từ 5 đến 14 cạnh vòng đơn hoặc vòng đôi mà có thể được thế bằng oxo, mà có từ 0 đến 4 nguyên tử nitơ, 0 đến 2 nguyên tử lưu huỳnh, và 0 đến 3 nguyên tử oxy làm nguyên tử khác loại, và có ít nhất một nguyên tử nitơ, lưu huỳnh, và oxy,

X là O hoặc S,

R₁ là nitro hoặc xyano,

R₂ là halogen,

R3 là amino, metylamino, etylamino, isopropylamino, dimetylamino, xyclobutylamino, hoặc metyl,

R4 là halogen, nitro, xyano, cacboxy, C1-C8 alkyl mà có thể được thế bằng halogen, amino, hydroxy, cacboxy, cacbamoyl, (C1-C6 alkyl)cacbamoyl, (C1-C6 alkyl)cacbonylamino, C1-C6 alkoxy, (C1-C6 alkyl)cacbonyl, C3-C7 xycloalkyl, hydroxy(C3-C7 xycloalkyl), hoặc (C1-C6 alkyl)cacbonoxyloxy, C2-C6 alkenyl, C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng hydroxy hoặc hydrocacbon không no có từ 5 đến 10 cạnh đơn vòng, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hydroxy(C1-C4 alkyl), (C1-C4 alkoxy)(C1-C4 alkyl), hydroxy(C3-C7 xycloalkyl), hoặc (C6-C14 hydrocacbon thơm)-cacbamoyl được thế, mono- hoặc di(C1-C6 alkyl)amino, hoặc cacbamoyl mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl,

l là số nguyên từ 0 đến 2,

m là số nguyên từ 0 đến 2, và

n là số nguyên từ 0 đến 5,

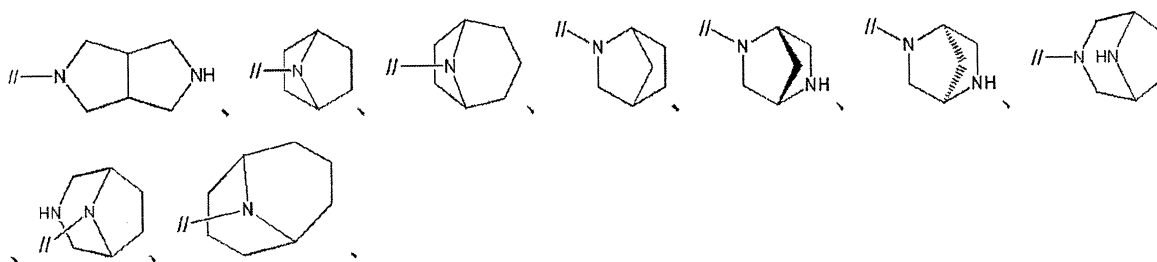
trong đó khi l là 2, thì hai nhóm R2 có thể là giống nhau hoặc khác nhau,

khi m là 2, thì hai nhóm R3 có thể là giống nhau hoặc khác nhau, và

khi n là 2 đến 5, thì hai đến năm nhóm R4 có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó:

vòng A là pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azepanyl, diazepanyl,



2,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 3,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 2,7-diazaspiro[3.5]nonanyl, 2,8-diazaspiro[3.5]nonanyl, 3,7-diazaspiro[3.5]nonanyl, 3,8-diazaspiro[4.4]nonanyl, 3,8-diazaspiro[4.5]decanyl, hoặc 9-oxa-diazaspiro[3.5]nonanyl,

vòng B là phenyl, naphtyl, pyridyl, pyrazolopyridyl, pyrazolopyrimidinyl, indolyl, indolinyl, 2-oxo-indolinyl, indazolyl, benzoimidazolyl, benzoisoxazolyl, benzothiazolyl,

benzotriazolyl, imidazopyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, phtalazinyl, 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazolyl, 1,3-dihydroisobenzofuranyl, dihydrobenzooxazinyl, benzodioxolyl, dihydrobenzodioxynyl, hoặc 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazolyl,

X là O hoặc S,

R1 là nitro hoặc xyano,

R2 là flo, và có mặt ở vị trí ortho so với R1 trên phenyl,

R3 là amino, metylamino, etylamino, isopropylamino, dimethylamino, xyclobutylamino, hoặc metyl (trong đó khi hai hoặc nhiều R3 có mặt, thì các R3 này có thể là giống nhau hoặc khác nhau),

R4 là flo, clo, brom, iôt, nitro, xyano, cacboxy, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, tert-butyl, diflometyl, triflometyl, floetyl, aminoetyl, hydroxymetyl, hydroxyetyl, hydroxypropyl, hydroxydimetyletyl, hydroxymetylpropyl, hydroxymetylbutyl, hydroxyetylbutyl, cacboxymetyl, cacbamoylmetyl, metylcacbamoylmetyl, dimethylcacbamoylmetyl, axetylaminometyl, metoxyetyl, hydroxyxyclopropylmetyl, hydroxyxyclopropyleetyl, hydroxyxyclobutylmetyl, metylcacbonyloxyetyl, isobutenyl, metoxy, hydroxypropoxy, xyclopropyl, hydroxymetyl xyclopropyl, metoxymetyl xyclopropyl, hydroxyxyclopropyl xyclopropyl, phenylcacbamoyl xyclopropyl, benzyloxy, dimethylamino, cacbamoyl, metylcacbamoyl, hoặc dimethylcacbamoyl,

l là số nguyên từ 0 đến 2,

m là số nguyên từ 0 đến 2, và

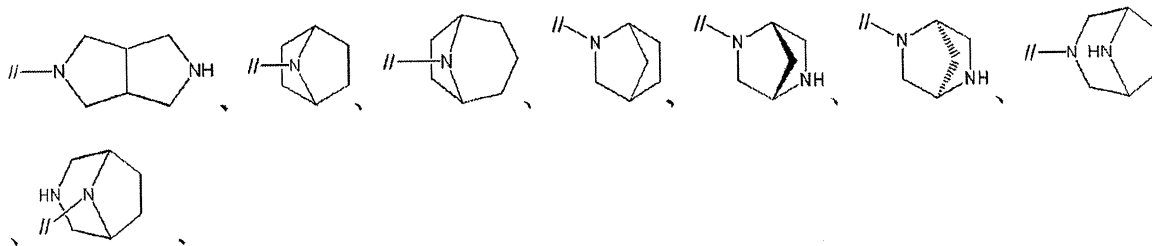
n là số nguyên từ 0 đến 3,

trong đó khi m là 2, thì hai nhóm R3 có thể là giống nhau hoặc khác nhau, và

khi n là 2 đến 3, thì hai đến ba nhóm R4 này có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó:

vòng A là pyrrolidinyl, piperidinyl, azepanyl, diazepanyl,



2,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 3,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 2,7-diazaspiro[3.5]nonanyl, 2,8-diazaspiro[3.5]nonanyl, hoặc 9-oxa-diazaspiro[3.5]nonanyl,

vòng B là phenyl, naphtyl, pyridyl, pyrazolopyridyl, indolyl, indoliny, indazolyl, benzoimidazolyl, benzoisoxazolyl, benzotriazolyl, quinoliny, 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazolyl, 1,3-dihydroisobenzofuranyl, dihydrobenzooxaziny, hoặc 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazolyl,

X là O hoặc S,

R1 là xyano,

R2 là flo, và có mặt ở vị trí ortho so với R1 trên phenyl,

R3 là amino, metylamino, etylamino, isopropylamino, dimethylamino, xyclobutylamino, hoặc metyl (trong đó khi hai hoặc nhiều R3 có mặt, thì các R3 này có thể là giống nhau hoặc khác nhau),

R4 là flo, clo, brom, nitro, xyano, cacboxy, metyl, etyl, n-propyl, tert-butyl, diflometyl, hydroxyetyl, hydroxymetylpropyl, hydroxymetylbutyl, hydroxyetylbutyl, cacbamoylmetyl, metylcacbamoylmetyl, dimetylcacbamoylmetyl, metoxyetyl, hydroxyxyclopropylmetyl, hydroxyxyclobutylmetyl, metylcacbonyloxyetyl, metoxy, xyclopropyl, hydroxymetylxcyclopropyl, dimethylamino, cacbamoyl, metylcacbamoyl, hoặc dimetylcacbamoyl,

l là số nguyên từ 0 đến 2,

m là số nguyên từ 0 đến 2, và

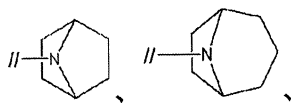
n là số nguyên từ 0 đến 3,

trong đó khi m là 2, thì hai nhóm R3 có thể là giống nhau hoặc khác nhau, và

khi n là 2 đến 3, thì hai đến ba nhóm R4 này có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó:

vòng A là pyrrolidinyl,



hoặc 2,8-diazaspiro[3.5]nonanyl,

vòng B là phenyl, indolyl, indazolyl, benzoisoxazolyl, hoặc benzotriazolyl,

X là O,

R1 là xyano,

R2 là flo, và có mặt ở vị trí ortho so với R1 trên phenyl,

R3 là amino hoặc metyl (trong đó khi hai hoặc nhiều R3 có mặt, thì các R3 này có thể là giống nhau hoặc khác nhau),

R4 là flo, clo, brom, xyano, metyl, diflometyl, hydroxymetylpropyl, hydroxymetylbutyl, hydroxyetylbutyl, metoxyetyl, hydroxyxyclobutylmetyl, hoặc xyclopropyl,

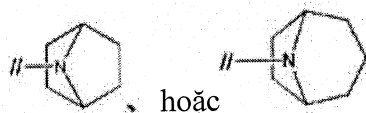
l là số nguyên từ 0 đến 2,

m là số nguyên từ 0 đến 2, và

n là số nguyên từ 0 đến 3,

trong đó khi m là 2, thì hai nhóm R3 có thể là giống nhau hoặc khác nhau, và khi n là 2 đến 3, thì hai đến ba nhóm R4 này có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó vòng A là pyrrolidinyl,



vòng B là phenyl, indolyl, indazolyl, benzoisoxazolyl, hoặc benzotriazolyl,

X là O,

R1 là xyano,

R2 là flo, và có mặt ở vị trí ortho so với R1 trên phenyl,

R3 là amino (trong đó khi hai hoặc nhiều R3 có mặt, thì các R3 này có thể là giống nhau

hoặc khác nhau),

R₄ là flo, clo, brom, xyano, metyl, diflometyl, hydroxymetylpropyl, hydroxyetylbutyl, hoặc hydroxyxyclobutylmetyl,

l là số nguyên từ 0 đến 2,

m là số nguyên từ 0 đến 2, và

n là số nguyên từ 0 đến 3,

trong đó khi m là 2, thì hai nhóm R₃ có thể là giống nhau hoặc khác nhau, và khi n là 2 đến 3, thì hai đến ba nhóm R₄ này có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Ví dụ cụ thể về hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hợp chất được điều chế trong các ví dụ dưới đây.

Dưới đây là các ví dụ về hợp chất được ưu tiên theo sáng chế:

4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril;

4-[5-[(3S)-3-aminopyrolidin-1-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril;

4-[5-[(3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril;

(S)-5'-(3-aminopyrolidin-1-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril;

5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril;

5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'',3-diflo-4''-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-[1,1':2',1''-terphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân B;

5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân B;

5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-

(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril-chất đồng phân B;

5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-2'-(6,7-difluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril-chất đồng phân B;

5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-2'-(6,7-difluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;

5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-2'-(7-chloro-6-fluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril-chất đồng phân X;

5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-2'-(7-chloro-6-fluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;

5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-2'-(1-(2-ethyl-2-hydroxybutyl)-6,7-difluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril-chất đồng phân X;

5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-2'-(1-(2-ethyl-2-hydroxybutyl)-6,7-difluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;

(S)-5'-(3-aminopyrrolidin-1-carbonyl)-3-fluoro-2'-(5-fluoro-3-(2-hydroxy-2-methylpropyl)benzo[d]isoxazol-6-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril;

5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-2'-(7-(difluoromethyl)-6-fluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril-chất đồng phân X;

5-(5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-4'-cyano-3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-fluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-carbonitril-chất đồng phân X;

5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-2'-(7-(difluoromethyl)-6-fluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-fluoro-[1,1'-

biphenyl]-4-cacbonitril;

5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(7-clo-6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril;

5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(7-(diflometyl)-6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril;

5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-cacbonitril-chất đồng phân X;

5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-cacbonitril;

5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-brom-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân X;

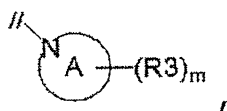
5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-brom-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril.

Theo đó, phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế được mô tả.

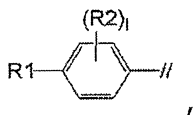
Hợp chất (I) theo sáng chế có thể được điều chế, ví dụ, theo phương pháp điều chế dưới đây hoặc phương pháp được mô tả trong các ví dụ. Tuy nhiên, phương pháp điều chế hợp chất (I) theo sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ phản ứng này.

Ở bước 1 đến 5, trong công thức, mỗi L1, L2, và L3 riêng rẽ là nhóm rời chuyển, NH₂, hoặc OH,

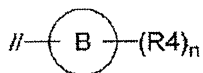
W là hydroxy, C1-C6 alkoxy, hoặc:



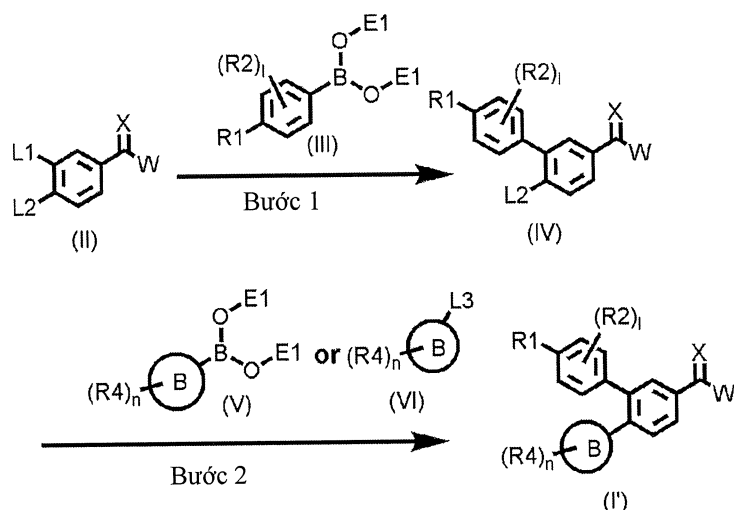
Q1 là L1 hoặc:



Q2 là L2 hoặc:



và E1 là hydrogen hoặc C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó khi E1 là C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế, E1, đặt cạnh BOO, có thể tạo thành vòng. X, vòng A, vòng B, R1, R2, R3, R4, l, m, và n là như được định nghĩa ở trên.



Bước 1: Phản ứng Suzuki

Bước này mô tả phương pháp điều chế hợp chất có công thức (IV) bằng phản ứng Suzuki bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (II).

Bước này có thể được thực hiện theo phương pháp thông thường đã biết (ví dụ, phương pháp đã được bộc lộ trong Chemical Reviews, Vol. 95, p. 2457, 1995). Việc bảo vệ phân tử thế, việc loại bỏ hoặc chuyển hóa nhóm bảo vệ, và việc chuyển hóa nhóm rời chuyển L1, L2, và L3 có thể được thực hiện một cách thích hợp.

Ví dụ về nhóm rời chuyển được thể hiện bởi L1, L2, và L3 bao gồm halogen, như clo, brom, và iốt; nhóm sulfonyloxy hữu cơ, như triflometylsulfonyloxy và p-tolylsulfonyloxy; và tương tự.

Hàm lượng axit boronic thơm hoặc este của axit boronic thơm (III) được sử dụng có thể từ 0,5 đến 10mol, và tốt hơn là 0,8 đến 3mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (II).

Ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp bao gồm chất xúc tác paladi, như paladi axetat, tetrakis(triphenylphosphin)paladi, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua bis(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0); chất xúc tác niken, như niken clorua; và tương tự.

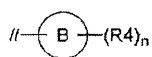
Nếu cần, phối tử có thể được thêm vào. Ví dụ về phối tử bao gồm triphenylphosphin, trixyclohexylphosphin, (diphenylphosphino)feroxen, 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, Silica-SMAP, và tương tự. Hàm lượng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng thay đổi tùy thuộc vào loại chất xúc tác. Hàm lượng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng thường từ 0,0001 đến 1mol, và tốt hơn là 0,001 đến 0,5mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (II). Hàm lượng phối tử được sử dụng thường là từ 0,0001 đến 4mol, và tốt hơn là 0,01 đến 2mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (II).

Ví dụ về bazơ bao gồm amin hữu cơ, như trietylamin; muối của kim loại kiềm, như natri cacbonat, kali cacbonat, xezi cacbonat, natri phosphat, trikali phosphat, natri hydroxit, và kali hydroxit; ancoxít kim loại kiềm, như natri metoxít, natri etoxít, natri tert-butoxit, và kali tert-butoxit; và tương tự. Hàm lượng bazơ được sử dụng thường là từ 0,1 đến 10mol, và tốt hơn là 1 đến 5mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (II).

Dung môi không bị giới hạn nếu nó không có ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng. Các ví dụ bao gồm toluen, axetonitril, 1,2-Dimetoxietan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, etanol, N,N-dimetylformamit, nước, dung môi hỗn hợp của chúng, và tương tự. Thời gian phản ứng là từ 0,1 đến 7 ngày, và tốt hơn là 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng là 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, và tốt hơn là 20°C đến 160°C.

Hợp chất thu được từ bước này có công thức (IV) có thể được cho tham gia vào bước tiếp theo sau khi hoặc không cần tách hoặc tinh chế bằng phương pháp tách hoặc tinh chế đã biết, như cô, cô trong chân không, kết tinh, chiết dung môi, kết tủa lại, và phép sắc ký.

Cũng có thể thực hiện đầu tiên phản ứng chuyển hóa L2 thành:

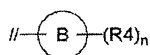


bằng cách cho hợp chất có công thức (V) hoặc (VI) phản ứng với hợp chất có công thức (II), như ở bước 2 được mô tả dưới đây.

Bước 2: Phản ứng Suzuki

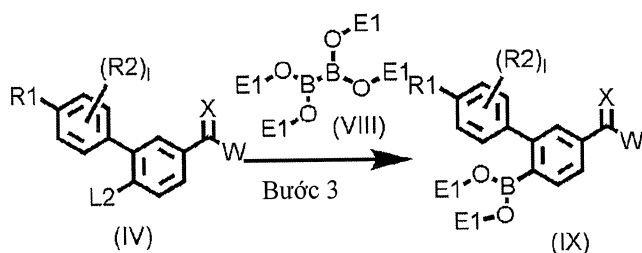
Bước này mô tả phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I') bằng phản ứng Suzuki bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (IV).

Bước này có thể được thực hiện như bước 1. Khi L2 (nếu phản ứng chuyển hóa L2 thành:



được thực hiện trước, sau đó là L1) là axit boronic hoặc dẫn xuất este của axit boronic, thì hợp chất (VI) được sử dụng cho phản ứng.

L3 trong (VI) là giống với L1 và L2 ở bước 1, và hàm lượng (VI) được sử dụng thường là từ 1 đến 10mol, và tốt hơn là 1 đến 5mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (IV).



Bước 3: Phản ứng este hóa axit boronic

Bước này mô tả phương pháp điều chế hợp chất có công thức (IX), trong đó L2 được chuyển hóa thành este của axit boronic bằng phản ứng este hóa axit boronic, bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (IV) và hợp chất diboran (VIII) với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, và bazơ, tùy ý sử dụng phối tử.

Hàm lượng hợp chất diboran (VIII) được sử dụng là 1 đến 10mol, và tốt hơn là 1 đến 5mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (IV).

Chất xúc tác kim loại chuyển tiếp có thể là giống như ở bước 1.

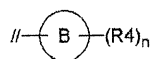
Đối với bazơ, kali axetat, natri axetat, và tương tự có thể được sử dụng, ngoài bazơ được nêu ở bước 1.

Phối tử có thể là giống như ở bước 1, với Silica-SMAP là được ưu tiên.

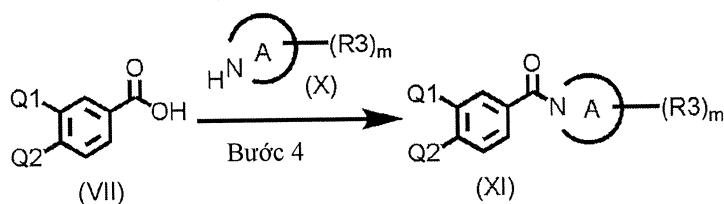
Dung môi có thể là giống như ở bước 1.

Nhiệt độ phản ứng thường từ 0 đến 200°C, và tốt hơn là 50 đến 160°C. Thời gian phản ứng thường từ 5 phút đến 3 ngày, tốt hơn là 5 phút đến 10 giờ.

Trước khi thực hiện bước 3, trước tiên có thể kết hợp



vào hợp chất có công thức (II); sau đó, phản ứng este hóa axit boronic đối với L1 có thể được thực hiện như ở bước 3.



Bước 4: Phản ứng amit hóa

Bước này mô tả phương pháp điều chế hợp chất có công thức (XI) bằng phản ứng amit hóa bằng cách sử dụng hợp chất axit cacboxylic có công thức (VII), hợp chất amin có công thức (X), và chất ngưng tụ.

Hàm lượng hợp chất amin (X) được sử dụng từ 0,5 đến 10mol, và tốt hơn là 0,8 đến 5mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (VII).

Ví dụ về chất ngưng tụ bao gồm muối benzotriazol-1-yloxy-trisdimethylaminophosphonium, 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium clorua, hỗn hợp gồm 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide và 1-hydroxybenzotriazol, O-(7-azabenzotriazo-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethylhexaureonium flophosphat, và tương tự. Hàm lượng được thêm vào thường từ 1 đến 100mol, và tốt hơn là 1 đến 5mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (VII).

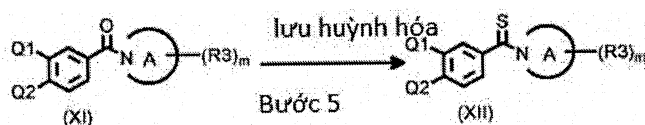
Bazo được tùy ý thêm vào trong suốt phản ứng trên. Ví dụ về bazo bao gồm bazo hữu cơ, như triethylamin, diisopropyletylamin, và pyridin; và bazo vô cơ, như kali cacbonat. Hàm lượng được thêm vào thường từ 1 đến 100mol, tốt hơn là 1 đến 10mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (VII).

Dung môi là không bị giới hạn cụ thể, và dung môi bất kỳ mà không có ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng có thể được sử dụng. Ví dụ về dung môi bao gồm toluen, cloform, tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamit, dimethylaxetamit, N-methylpyrrolidin-2-on, hỗn

hợp của nó, và tương tự.

Nhiệt độ phản ứng thường từ -78 đến 200°C , và tốt hơn là 0 đến 50°C . Thời gian phản ứng thường từ 5 phút đến 3 ngày, tốt hơn là 5 phút đến 10 giờ.

Hợp chất thu được từ bước này có công thức (XI) có thể được cho tham gia vào bước tiếp theo sau khi hoặc không cần tách hoặc tinh chế bằng phương pháp tách hoặc tinh chế đã biết, như cô, cô trong chân không, kết tinh, chiết dung môi, kết tủa lại, và phép sắc ký.



Bước 5: Phản ứng lưu huỳnh hóa

Bước này mô tả phương pháp điều chế hợp chất thioamid có công thức (XII) bằng phản ứng mà sử dụng hợp chất có công thức (XI) và chất lưu huỳnh hóa.

Ví dụ về chất phản ứng lưu huỳnh hóa bao gồm chất phản ứng Lawesson và tương tự. Hàm lượng chất phản ứng này được thêm vào có thể 1 đến 10mol, và tốt hơn là 1 đến 5mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (XI).

Dung môi có thể là giống như ở bước 1.

Nhiệt độ phản ứng thường từ 0 đến 200°C , và tốt hơn là 0 đến 100°C . Thời gian phản ứng thường từ 5 phút đến 3 ngày, và tốt hơn là 5 phút đến 10 giờ.

Hợp chất thu được từ bước này có công thức (XII) có thể được cho tham gia vào bước tiếp theo sau khi hoặc không cần tách hoặc tinh chế bằng phương pháp tách hoặc tinh chế đã biết, như cô, cô trong chân không, kết tinh, chiết dung môi, kết tủa lại, và phép sắc ký.

Việc chuyển hóa của các phần tử thế W và X, và nhóm rời chuyển L1, L2, và L3, có thể thực hiện một cách phù hợp.

Ở bước bất kỳ trong số các bước từ 1 đến 5, việc bảo vệ phần tử thế, và việc loại bỏ hoặc việc chuyển hóa nhóm bảo vệ, có thể được thực hiện một cách phù hợp. Ví dụ, đối với nhóm chức như amino, imino, hydroxy, cacboxy, cacbonyl, và nhóm amit, cũng như nhóm chức có proton hoạt tính, như indol, chất phản ứng được bảo vệ có thể được

sử dụng, hoặc nhóm bảo vệ có thể được kết hợp vào nhóm chức đó theo cách thông thường; sau đó, nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở bước thích hợp ở mỗi phương pháp điều chế.

Nhóm bảo vệ của nhóm amin hoặc nhóm bảo vệ của nhóm imin là không bị giới hạn cụ thể, miễn là nó có chức năng bảo vệ. Ví dụ về nhóm bảo vệ như vậy bao gồm nhóm aralkyl, như benzyl, p-metoxybenzyl, 3,4-dimetoxymethyl, o-nitrobenzyl, p-nitrobenzyl, benzhydryl, trityl, và cumyl; nhóm alkanoyl thấp, như formyl, axetyl, propionyl, butyryl, pivaloyl, trifloaxetyl, và tricloaxetyl; benzoyl; nhóm arylalkanoyl, như phenylaxetyl và phenoxyaxetyl; nhóm alkoxycarbonyl thấp, như metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, propyloxycarbonyl, và tert-butoxycarbonyl; nhóm aralkyloxycarbonyl, như p-nitrobenzyloxycarbonyl và phenetyloxycarbonyl; nhóm alkylsilyl thấp, như trimethylsilyl và tert-butyldimethylsilyl; tetrahydropyranyl; trimethylsilyl etoxymethyl; nhóm alkylsulfonyl thấp, như methylsulfonyl, ethylsulfonyl, và tert-butylsulfonyl; nhóm alkylsulfinyl thấp, như tert-butylsulfinyl; nhóm arylsulfonyl, như benzenesulfonyl và toluenesulfonyl; và nhóm imido, như phthalimido. Cụ thể là, trifloaxetyl, axetyl, tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, trimethylsilyl etoxymethyl, cumyl, và tương tự là được ưu tiên.

Nhóm bảo vệ của nhóm hydroxy là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó có chức năng bảo vệ. Ví dụ về nhóm bảo vệ này bao gồm nhóm alkyl thấp, như methyl, ethyl, propyl, isopropyl, và tert-butyl; nhóm alkylsilyl thấp, như trimethylsilyl và tert-butyldimethylsilyl; nhóm alkoxymethyl thấp, như metoxymethyl và 2-metoxymethyl; tetrahydropyranyl; trimethylsilyl etoxymethyl; nhóm aralkyl, như benzyl, p-metoxybenzyl, 2,3-dimetoxymethyl, o-nitrobenzyl, p-nitrobenzyl, và trityl; và nhóm axyl, như formyl, axetyl, và trifloaxetyl. Cụ thể là, methyl, metoxymethyl, tetrahydropyranyl, trimethylsilyl etoxymethyl, tert-butyldimethylsilyl, và axetyl là được ưu tiên.

Nhóm bảo vệ của nhóm cacboxy là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó có chức năng bảo vệ. Ví dụ về nhóm bảo vệ này bao gồm nhóm alkyl thấp, như methyl, ethyl, propyl, isopropyl, và tert-butyl; nhóm halo alkyl thấp, như 2,2,2-tricloethyl; nhóm alkenyl thấp, như allyl; trimethylsilyl etoxymethyl; và nhóm aralkyl, như benzyl, p-metoxybenzyl, p-nitrobenzyl, benzhydryl, và trityl. Cụ thể là, methyl, ethyl, tert-butyl, allyl, benzyl, p-metoxybenzyl, trimethylsilyl etoxymethyl, và tương tự là được ưu tiên.

Nhóm bảo vệ của nhóm cacbonyl là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó có chức năng bảo vệ. Ví dụ về nhóm bảo vệ này bao gồm etylen ketal, trimetylen ketal, dimetyl ketal, etylen axetal, trimetylen axetal, dimetyl axetal, và ketal và axetal tương tự.

Nhóm bảo vệ của nhóm amit hoặc nhóm bảo vệ của nhóm chức có proton hoạt tính, như indol, là không bị giới hạn cụ thể, miễn là nó có chức năng bảo vệ. Ví dụ về nhóm bảo vệ này bao gồm nhóm alkyl thấp, như methyl, etyl, propyl, isopropyl, và tert-butyl; nhóm alkylsilyl thấp, như trimetylsilyl và tert-butyldimetylsilyl; nhóm alkoxymetyl thấp, như metoxymetyl và 2-metoxymetoxymetyl; tetrahydropyranyl; trimetylsilylmetoxymetyl; nhóm aralkyl, như benzyl, p-metoxybenzyl, 2,3-dimetoxymetyl, o-nitrobenzyl, p-nitrobenzyl, và trityl; và nhóm axyl, như formyl, axetyl, và trifloaxetyl. Cụ thể là, methyl, metoxymetyl, tetrahydropyranyl, trimetylsilylmetoxymetyl, tert-butyldimetylsilyl, và axetyl là được ưu tiên.

Phương pháp loại bỏ nhóm bảo vệ này có thể thay đổi tùy thuộc vào loại nhóm bảo vệ, tính ổn định của hợp chất đích (I), v.v. Ví dụ, phương pháp dưới đây có thể được sử dụng: phân ly trong dung môi sử dụng axit hoặc bazơ theo phương pháp được bộc lộ trong trang công bố (Protective Group in Organic Synthesis, third edition, T.W. Green, John Wiley & Sons (1999)) hoặc phương pháp tương tự, ví dụ, phương pháp bao gồm phản ứng với 0,01mol hoặc lượng dư lớn của axit, tốt hơn là axit trifloaxetic, axit formic, hoặc axit clohydric, hoặc từ một đương lượng mol đến lượng mol dư lớn của bazơ, tốt hơn là kali hydroxit hoặc canxi hydroxit; phương pháp khử hóa học sử dụng phức chất hydrua kim loại v.v.; hoặc phương pháp khử xúc tác sử dụng chất xúc tác paladi-cacbon, chất xúc tác Raney niken, v.v.

Hợp chất theo sáng chế có thể dễ dàng được tách hoặc tinh chế bằng phương pháp tách hoặc tinh chế thông thường. Ví dụ về các phương pháp này bao gồm phương pháp chiết dung môi, kết tinh lại, sắc ký lỏng điều chế hiệu năng cao pha đảo, sắc ký cột, sắc ký lỏng lớp mỏng điều chế, và tương tự.

Khi hợp chất theo sáng chế có chất đồng phân như chất đồng phân đối quang học, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân quay, và chất hỗn biến, thì chất đồng phân bất kỳ và hỗn hợp của chúng được bao gồm trong phạm vi của hợp chất theo sáng chế, trừ khi có quy định khác. Ví dụ, khi hợp chất theo sáng chế có chất đồng phân đối quang học, thì chất đồng phân đối quang học được tách từ hỗn hợp raxemic cũng được bao

gồm trong phạm vi của hợp chất theo sáng chế, trừ khi có quy định khác. Mỗi trong số các chất đồng phân này có thể thu được dưới dạng hợp chất riêng lẻ bằng phương pháp tách và tổng hợp đã biết (ví dụ, phương pháp cô, chiết dung môi, và sắc ký cột, kết tinh lại).

Như được đề cập trên đây, trừ khi có quy định khác, hợp chất theo sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân đối quang và hỗn hợp của chúng. Hợp chất theo sáng chế có thể là hỗn hợp của chất đồng phân đối quang R và S. Hỗn hợp này có thể là hỗn hợp chứa 90% hoặc nhiều hơn, 95% hoặc nhiều hơn, hoặc 99% hoặc nhiều hơn là chất đồng phân đối quang của R; hỗn hợp chứa 90% hoặc nhiều hơn, 95% hoặc nhiều hơn, hoặc 99% hoặc nhiều hơn là chất đồng phân đối quang của S; hoặc tương tự.

Phương pháp phân giải bất đối xứng bao gồm, ví dụ: phương pháp đồng phân không đối quang bằng cách tạo ra chất phân giải bất đối xứng để phản ứng trong hợp chất theo sáng chế để tạo thành muối, và phân giải một trong các chất đồng phân đối quang nhờ sự khác biệt về độ hòa tan v.v. của muối thu được; phương pháp tinh chế được ưu tiên là bổ sung một trong các chất đồng phân đối quang vào dung dịch raxemat siêu bão hòa làm mầm cho quá trình kết tinh; và sắc ký cột như HPLC bằng cách sử dụng cột bất đối xứng. Chất hòa tan bất đối xứng mà có thể được sử dụng trong phương pháp đồng phân không đối quang có thể được chọn một cách thích hợp từ, ví dụ, chất hòa tan axit như axit tartaric, axit malic, axit lactic, axit mandelic, axit 10-camphorsulfonic, và dẫn xuất của nó; và chất hòa tan bazơ như bruxin, stricnin, quinin, và hợp chất alkaloid tương tự, dẫn xuất axit amin, chinidin, và α -methylbenzylamin. Một trong các chất đồng phân đối quang chứa hợp chất theo sáng chế riêng rẽ có thể thu được không chỉ bằng cách thu hợp chất theo sáng chế dưới dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối quang và sau đó tiến hành phân giải bất đối như trên, mà còn bằng cách thu một chất đồng phân đối quang chứa hợp chất theo sáng chế bằng phương pháp phân giải bất đối xứng như trên hoặc bằng các phương pháp khác, và sử dụng nó làm nguyên liệu thô tổng hợp chứa hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, phương pháp tạo ra một trong các chất đồng phân đối quang chứa hợp chất theo sáng chế hoặc hợp chất nguyên liệu thô của nó bao gồm phương pháp được ưu tiên để thu được một trong các chất đồng phân đối quang bằng cách điều chỉnh điều kiện phản ứng đối với chất xúc tác hoặc tương tự ở bước phản ứng bước để tạo ra cacbon không đối xứng.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó có thể ở dạng tinh thể. Tinh thể đơn và

hỗn hợp tinh thể đa hình là được bao gồm trong phạm vi của hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó. Tinh thể như vậy có thể điều chế bằng cách kết tinh theo chính các phương pháp kết tinh đã biết trong lĩnh vực. Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó có thể là solvat (ví dụ, hydrat) hoặc không phải solvat. Bất kỳ dạng nào cũng đều bao gồm trong phạm vi của hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó. Hợp chất được đánh dấu đồng vị (ví dụ, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , và ^{125}I) cũng được bao gồm trong phạm vi của hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó.

Muối của hợp chất theo sáng chế hoặc chất trung gian của nó dùng để chỉ muối thông thường được sử dụng trong lĩnh vực hóa hữu cơ. Ví dụ về muối này bao gồm muối cộng bazơ với nhóm cacboxy khi hợp chất có nhóm cacboxy, và muối cộng axit với nhóm dị vòng bazơ hoặc nhóm amino khi hợp chất có nhóm dị vòng bazơ hoặc nhóm amino.

Ví dụ về muối cộng bazơ bao gồm muối của kim loại kiềm, như muối natri và muối kali; muối kim loại thổ alkaline, như muối canxi và muối magiê; muối amoni; và muối amin hữu cơ, như muối trimetylamin, muối trietylamin, muối dicyclohexylamin, muối etanolamin, muối dietanolamin, muối trietanolamin, muối procain, và muối N,N'-dibenzyletylendiamin.

Ví dụ về muối cộng axit bao gồm muối axit vô cơ, như hydroclorua, sulfat, nitrat, phosphat, và perchlorat; muối axit hữu cơ, như axetat, format, maleat, fumarat, tartrat, xitrat, ascorbat, và trifloaxetat; và sulfonat như metansulfonat, isethionat, benzensulfonat, và p-toluensulfonat.

Do hoạt tính ức chế LSD1 tuyệt vời, hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó hữu ích làm được phẩm ngăn ngừa và điều trị bệnh do LSD1.

Ví dụ về “bệnh liên quan đến LSD1” bao gồm các bệnh mà tỷ lệ mắc của nó có thể được giảm đi, và triệu chứng của nó có thể được làm yếu đi, giảm đi, và/hoặc hoàn toàn điều trị được bằng cách loại bỏ, ngăn chặn, và/hoặc ức chế chức năng LSD1. Ví dụ về các bệnh này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các khối u ác tính. Loại khối u ác tính có thể điều trị được bằng hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể. Ví dụ về khối u ác tính này bao gồm bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư kết trực tràng, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư đường mật, bệnh ung thư đường

dẫn mật, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư niêm mạc tử cung, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, khối u tinh hoàn, xacôm xương, xacôm mô mềm, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy, bệnh tăng sinh tủy xương mãn tính, u lymphô ác tính, u đa tủy, bệnh ung thư da, u não, u trung biểu mô, và tương tự. Các ví dụ tốt hơn là bao gồm bệnh ung thư phổi (ví dụ, bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ và bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ), bệnh bạch cầu, và hội chứng loạn sản tủy.

Khi hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó được dùng làm dược phẩm, chất mang dược dụng có thể được thêm vào, nếu cần, nhờ đó tạo thành dạng liều thích hợp nhằm mục đích ngăn ngừa và điều trị bệnh. Ví dụ về dạng liều bao gồm chế phẩm dùng đường miệng, thuốc tiêm, thuốc đạn, thuốc mỡ, miếng dán, và tương tự. Trong số đó, tốt hơn là chế phẩm dùng đường miệng. Các dạng liều này có thể được bào chế theo phương pháp thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Đối với chất mang dược dụng, các chất mang vô cơ hoặc hữu cơ được dùng làm nguyên liệu điều chế có thể pha trộn được như tá dược, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, hoặc chất tạo màu trong chế phẩm rắn; hoặc dung môi, chất hòa tan, chất tạo huyền phù, chất đẳng trương, chất đệm, hoặc chất làm trơn trong chế phẩm lỏng. Ngoài ra, chất phụ gia dùng trong dược phẩm, như chất khử trùng, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất tạo ngọt, và chất ổn định, cũng có thể được dùng, nếu cần.

Chế phẩm rắn dùng đường miệng được điều chế như sau. Sau khi tá dược được thêm tùy ý với tá dược, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, chất tạo màu, chất tạo hương hoặc chất giấu vị, vào hợp chất theo sáng chế, hỗn hợp tạo thành được bào chế thành viên nén, viên nén được bao, thuốc hạt, dạng bột, viên nang, hoặc tương tự bằng phương pháp thông thường.

Ví dụ về tá dược bao gồm lactoza, sucroza, D-manitol, glucoza, tinh bột, canxi cacbonat, cao lanh, xenluloza vi tinh thể, và axit anhydrit silic. Ví dụ về chất kết dính bao gồm nước, etanol, 1-propanol, 2-propanol, sirô đường, glucoza lỏng, tinh bột α lỏng, gelatin lỏng, D-manitol, cacboxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl tinh bột, metyl xenluloza, etyl xenluloza, sen-lắc, canxi phosphat, polyvinylpyrrolidon, và tương tự. Ví dụ về chất gây rã bao gồm tinh bột khô, natri alginat, thạch dạng bột, natri hydro cacbonat, canxi cacbonat, natri lauryl sulfat, monoglyxerit

của axit stearic, lactoza, và tương tự. Ví dụ về chất làm trơn bao gồm bột talc đã tinh chế, muối natri của axit stearic, magiê stearat, borac, polyetylen glycol, và tương tự. Ví dụ về chất tạo màu bao gồm titan oxit, sắt oxit, và tương tự. Ví dụ về chất tạo hương hoặc chất giấu vị bao gồm sucroza, vỏ cam đắng, axit xitric, axit tartaric, và tương tự.

Khi điều chế chế phẩm lỏng dùng đường miệng, chất giấu vị, chất đệm, chất ổn định, chất tạo hương, và tương tự có thể được bổ sung vào hợp chất theo sáng chế; và hỗn hợp tạo thành có thể được bào chế thành chế phẩm lỏng dùng đường miệng, sirô, còn ngọt, v.v., theo phương pháp thông thường.

Trong trường hợp này, chất tạo hương hoặc chất giấu vị tương tự chất nêu trên có thể được sử dụng. Ví dụ về chất đệm bao gồm natri xitrat và tương tự, và ví dụ về chất ổn định bao gồm nhựa tragacan, gôm arabic, gelatin, và tương tự. Nếu cần, chế phẩm dùng đường miệng có thể được bao theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực bằng lớp bao tan trong ruột hoặc lớp bao khác nhằm mục đích, ví dụ, duy trì hiệu quả. Ví dụ về chất bao bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza, etyl xenluloza, hydroxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, polyoxyetylene glycol, và Tween 80 (nhãn hiệu đã đăng ký).

Khi bào chế thuốc tiêm, chất điều chỉnh độ pH, chất đệm, chất ổn định, chất đẳng trương, chất gây mê cục bộ, và tương tự có thể được bổ sung, nếu cần, vào hợp chất theo sáng chế; và hỗn hợp tạo thành có thể bào chế thành thuốc tiêm dưới da, tiêm trong cơ, và tiêm trong tĩnh mạch theo phương pháp thông thường.

Ví dụ về chất điều chỉnh độ pH và chất đệm có thể sử dụng bao gồm natri xitrat, natri axetat, natri phosphat, và tương tự. Ví dụ về chất ổn định có thể sử dụng bao gồm natri pyrosulfit, EDTA, axit thioglycolic, và axit thiolactic. Ví dụ về chất gây mê cục bộ có thể sử dụng bao gồm procain hydroclorua, lidocain hydroclorua, và tương tự. Ví dụ về chất đẳng trương có thể sử dụng bao gồm natri clorua, glucoza, D-manitol, glyxerin, và tương tự.

Hàm lượng hợp chất theo sáng chế để kết hợp vào mỗi dạng liều dùng đơn vị phụ thuộc vào tình trạng của bệnh nhân mà hợp chất được sử dụng, dạng liều dùng, v.v. Nói chung, trong trường hợp là thuốc dùng theo đường miệng, thuốc tiêm, và thuốc đạn, hàm lượng hợp chất theo sáng chế tốt hơn là, lần lượt là, 0,05 đến 1000 mg, 0,01 đến 500 mg, và 1 đến 1000 mg, mỗi dạng liều dùng đơn vị.

Liều thuốc hàng ngày của mỗi dạng liều dùng phụ thuộc vào tình trạng, trọng lượng cơ thể, độ tuổi, giới tính, v.v., của bệnh nhân, và không thể tổng quát hóa. Ví dụ, liều hàng ngày của hợp chất theo sáng chế dành cho người lớn (trọng lượng cơ thể: 50 kg) thông thường có thể từ 0,05 đến 5000 mg, và tốt hơn là 0,1 đến 1000 mg; và tốt hơn là dùng theo một liều, hoặc hai đến ba liều chia nhỏ, mỗi ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả một cách chi tiết dưới đây có sự tham khảo đến các ví dụ. Tuy nhiên, phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này. Sáng chế được mô tả đầy đủ dưới đây dưới dạng các ví dụ; tuy nhiên, cần hiểu rằng các thay đổi hay cải biến có thể thực hiện bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Do đó, những thay đổi và cải biến này đều được bao gồm trong sáng chế trong trường hợp chúng không vượt ra ngoài phạm vi của sáng chế.

Các chất phản ứng được sử dụng trong phần ví dụ thực hiện sáng chế mua được từ các nhà cung cấp trên thị trường, trừ khi có quy định khác. Đối với sắc ký cột silica gel, cột silica đã đóng gói SNAP-Ultra (nhãn hiệu đã đăng ký) do Biotage sản xuất được sử dụng. Theo cách khác, đối với sắc ký cột silica gel cơ sở, cột đã đóng gói KP-NH (nhãn hiệu đã đăng ký) do Biotage sản xuất được sử dụng. Phổ NMR được đo bằng cách sử dụng AL400 (400 MHz; do JEOL sản xuất), Mercury 400 (400 MHz; do Agilent Technologies, Inc. sản xuất), hoặc quang phổ kế 500-MHz Bruker Avance III HD NMR (500 MHz; Bruker). Khi dung môi đã được đotori hóa chứa tetrametylsilan, thì tetrametylsilan được sử dụng làm chất chuẩn nội. Nếu không thì, dung môi NMR được sử dụng làm chất chuẩn nội. Tất cả giá trị δ được thể hiện dưới dạng phần triệu. Phản ứng vi sóng được thực hiện bằng cách sử dụng Initiator do Biotage sản xuất.

Phổ LCMS được đo bằng cách sử dụng Acquity SQD (mạch tứ cực) do Waters Corporation sản xuất theo các điều kiện dưới đây.

Cột: Acquity UPLC (nhãn hiệu đã đăng ký) BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μ m (do Water Corporation sản xuất)

Dò MS: ESI dương

Dò UV: 254 và 280 nm

Lưu lượng cột: 0,5 mL/phút

Pha động: Nước/axetonitril (axit formic 0,1%)

Thể tích tiêm: 1 μ L

Gradient (Bảng 1)

Thời gian (phút)	Nước	Axetonitril
0	95	5
0,1	95	5
2,1	5	95
3,0	DỪNG	

Quá trình tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo được thực hiện trong các điều kiện dưới đây sử dụng hệ thống tách sơ bộ do Gilson, Inc cung cấp.

Cột: Xselect CSH Prep C18 5 μ m OBD (19 x 50 mm) + (19 x 100 mm), do Waters Corporation sản xuất

Dò UV: 254 nm

Lưu lượng cột: 18 mL/phút

Pha động: Nước/axetonitril (axit formic 0,1%)

Thể tích tiêm: 0,1 đến 0,5 mL

Ký hiệu viết tắt như sau.

s: Vạch đơn

d: Vạch đôi

t: Vạch ba

q: Vạch bốn

dd: Vạch đôi kép

dt: Vạch ba kép

td: Bộ ba hai vạch

tt: Bộ ba ba vạch

ddd: Bộ đôi của các bộ đôi hai vạch

ddt: Bộ đôi của các bộ đôi ba vạch

dtđ: Bộ đôi của các bộ ba hai vạch

tdd: Bộ ba của các bộ đôi hai vạch

m: Bộ bội

br: Rộng

brs: Vạch đơn rộng

THF: Tetrahydrofuran

DMF: N,N-dimetylformamit

DME: 1,2-Dimetoxietan

DMSO: Dimetylsulfoxit

HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylhexauronium flophosphat

TEA: Trietylamin

WSC HCl: 1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua

t-BuOH: Tertiary butanol

DMAP: N,N-dimetylaminopyridin

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$: Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)

$\text{Pd}(\text{dba})_2$: Bis(dibenzylidenaxeton)paladi(0)

PCy_3 : Trixyclohexylphosphin

TFA: Axit trifloaxetic

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$: Paladi axetat

KOAc: Kali axetat

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$: [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua

Phức chất $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$: [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua
diclometan

DMEAD: Di-2-metoxietyl azodicacboxylat

PPh_3 : Triphenylphosphin

DMA: Dimethylacetamid

MeMgBr: Methylmagie bromua

EtMgBr: etylmagie bromua

MTBE: Methyltertiary-butyl ête

DCM: Diclorometan

Boc₂O: Di-tert-butyl dicacbonat

NBS: N-bromsuccinimid

X-phos: 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

MeOH: Metanol

EtOH: Etanol

IPE: Diisopropyl ête

TBAF: Tetrabutylammonium florua

Ví dụ 1: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-(p-tolyl)phenyl] benzonitril

Bước 1

Axit 3-brom-4-clo-benzoic (19 g) được hòa tan trong DMF (160 mL). Ở 25°C, DMAP (20 g) và WSC HCl (31 g) được thêm vào hỗn hợp, sau đó thêm t-BuOH (38 mL) vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và sau đó rửa bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl 3-brom-4-clo-benzoat.

Bước 2

Tert-butyl 3-brom-4-clo-benzoat (1,3 g) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (8,7 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, axit (4-xyanophenyl) boronic (768 mg), Pd(PPh₃)₄ (151 mg), và dung dịch nước Na₂CO₃ 2M (5,4 mL) được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch phản ứng được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau đó, dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế

bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl 4-clo-3-(4-xyanophenyl)benzoat.

Bước 3

Tert-butyl 4-clo-3-(4-xyanophenyl)benzoat (1,1 g) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (17 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, axit p-tolylboronic (932 mg), Pd(dba)₂ (157 mg), trikali phosphat (1,5 g), và dung dịch chứa PCy₃ 1M trong THF (0,57 mL) được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch phản ứng được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 160°C trong 30 phút. Sau khi thêm cloform, chất không tan được lọc, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat), và dung môi được chưng cất. Phần cặn được hòa tan trong TFA (2 mL). Dung môi được chưng cất. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được axit 3-(4-xyanophenyl)-4-(p-tolyl)benzoic.

Bước 4

Axit 3-(4-xyanophenyl)-4-(p-tolyl)benzoic (10 mg) thu được ở bước 3 trên đây, tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]cacbamat (6 mg), và HATU (24 mg) được hòa tan trong THF (0,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, TEA (0,013 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-(p-tolyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 5

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-(p-tolyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (15 mg) thu được ở bước 4 trên đây được hòa tan trong TFA (0.3 mL), và quá trình phản ứng được xác nhận bằng LCMS, sau đó cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 2: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbothioyl]-2-(p-tolyl)phenyl]benzonitril

4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-(p-tolyl)phenyl]benzonitril (6 mg) thu được ở ví dụ 1 (Bước 5) được hòa tan trong THF (0,8 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, chất phản ứng Lawesson (3,8 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cloform được thêm vào, và hỗn hợp được phân bố vào natri nước bicarbonat. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 3: Tổng hợp 4-[5-(4-aminopiperidin-1-carbonyl)-2-(p-tolyl)phenyl]benzonitril

Bước 1

Axit 3-(4-xyanophenyl)-4-(p-tolyl)benzoic (20 mg) thu được ở ví dụ 1 (Bước 3) được hòa tan trong THF (1 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, tert-butyl N-(4-piperidyl)cacamat (13 mg), HATU (49 mg), và TEA (0.027 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[1-[3-(4-xyanophenyl)-4-(p-tolyl)benzoyl]-4-piperidyl]cacamat.

Bước 2

Tert-butyl N-[1-[3-(4-xyanophenyl)-4-(p-tolyl)benzoyl]-4-piperidyl]cacamat (30 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong TFA (0,3 mL), và quá trình phản ứng được xác nhận bằng LCMS, sau đó cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 4: Tổng hợp 4-[5-(2,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carbonyl)-2-(p-tolyl)phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 1 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl 2,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-carboxylat hydroclorua thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]cacamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 5: Tổng hợp 4-[5-(2,7-diazaspiro[3.4]octan-7-carbonyl)-2-(p-tolyl)phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 1 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl 2,7-diazaspiro[3.4]octan-2-carboxylat thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-

yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 6: Tổng hợp 4-[5-(3,8-diazaspiro[4.4]nonan-8-cacbonyl)-2-(p-tolyl)phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 1 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl 3,8-diazaspiro[4.4]nonan-8-cacboxylat thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrolidin-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 7: Tổng hợp 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-(p-tolyl)phenyl]benzonitril

Bước 1

Axit 3-brom-4-clo-benzoic (500 mg) được hòa tan trong DMA (5,3 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, HATU (1 g), TEA (0,59 mL), và tert-butyl N-[(3-exo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (480 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và tiếp đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3-exo)-8-(3-brom-4-clo-benzoyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3-exo)-8-(3-brom-4-clo-benzoyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (200 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (2,3 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, axit (4-xyanophenyl)boronic (60 mg), Pd(PPh₃)₄ (16 mg), và dung dịch nước Na₂CO₃ 2M (1,1 mL) được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch phản ứng được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3-exo)-8-[4-clo-3-(4-xyanophenyl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat.

Bước 3

Tert-butyl N-[(3-exo)-8-[4-clo-3-(4-xyanophenyl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (15 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,322 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, axit p-tolyl boronic (5,3 mg), Pd(dba)₂ (0,93 mg),

dung dịch chứa PCy₃ 1M trong THF (0,003 mL), và trikali phosphat (21 mg) được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch phản ứng được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 160°C trong 30 phút. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3-exo)-8-[3-(4-xyanophenyl)-4-(p-tolyl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat.

Bước 4

Tert-butyl N-[(3-exo)-8-[3-(4-xyanophenyl)-4-(p-tolyl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (15 mg) thu được ở bước 3 trên đây được hòa tan trong TFA (0,3 mL), và quá trình phản ứng được xác nhận bằng LCMS, sau đó cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 8: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-amino-3-metylpyrrolidin-1-cacbonyl]-2-(p-tolyl)phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 1 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl N-[(3S)-3-metylpyrrolidin-3-yl]cacbamat thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 9: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-(2-clo-4-metyl-phenyl)phenyl]benzonitril

Bước 1

axit 3-brom-4-clo-benzoic (10 g) được hòa tan trong DMA (85 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, HATU (24 g), TEA (12 mL), và tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]cacbamat (8,7 g) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và tiếp đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-(3-brom-4-clo-benzoyl)pyrrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3S)-1-(3-brom-4-clo-benzoyl)pyrrolidin-3-yl]cacbamat (2,2 g) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (13,6 mL). Ở nhiệt độ trong phòng,

4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril (1,5 g), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (189 mg), và dung dịch nước Na_2CO_3 2M (6,8 mL) được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch phản ứng được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và tiếp đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[4-clo-3-(4-xyanophenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 3

Tert-butyl N-[(3S)-1-[4-clo-3-(4-xyanophenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (500 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (9,8 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (26 mg), KOAc (346 mg), bis(pinacolato)diboron (596 mg), và Silica-SMAP (150 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 160°C qua đêm. Hỗn hợp được cho đi qua tấm Celite, và chất lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 4

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (15 mg) thu được ở bước 3 trên đây, 1-brom-2-clo-4-metyl-benzen (12 mg), và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,7 mg) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (1,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch nước Na_2CO_3 2M (0,7 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 120°C trong 30 phút. Sau khi dung dịch phản ứng được lọc, dung môi được chưng cất để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[4-(2-clo-4-metyl-phenyl)-3-(4-xyanophenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 5

Tert-butyl N-[(3S)-1-[4-(2-clo-4-metyl-phenyl)-3-(4-xyanophenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (15 mg) thu được ở bước 4 trên đây được hòa tan trong TFA (0,3 mL), và quá trình phản ứng được xác nhận bằng LCMS, sau đó cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 10: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-(3-clo-4-metyl-phenyl)phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng 4-brom-2-clo-1-metyl-benzen thay cho 1-brom-2-clo-4-metyl-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 11: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-[3-flo-4-(triflometyl)phenyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng 4-brom-2-flo-1-(triflometyl)benzen thay cho 1-brom-2-clo-4-metyl-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 12: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-(4-metyl-2-nitro-phenyl)phenyl]benzonitril

Bước 1

Tert-butyl N-[(3S)-1-[4-clo-3-(4-xyanophenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (15 mg) thu được ở ví dụ 9 (Bước 2), pinacol este của axit 4-metyl-2-nitrophenylboronic (18 mg), Pd(dba)₂ (1,6 mg), dung dịch chứa PCy₃ 1M trong THF (0,003 mL), và trikali phosphat (15 mg) được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch phản ứng được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 160°C trong 30 phút. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-(4-metyl-2-nitro-phenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-(4-metyl-2-nitro-phenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (10 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong TFA (0,3 mL), và quá trình phản ứng được xác nhận bằng LCMS, sau đó cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 13: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-[4-(diflometyl)phenyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-brom-

4-(diflometyl)benzen thay cho 1-brom-2-clo-4-metyl-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 14: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-[4-(triflometyl)phenyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 2 trong ví dụ 12 được lặp lại bằng cách sử dụng axit [4-(triflometyl)phenyl]boronic thay cho axit 4-metyl-2-nitrophenylboronic pinacol este để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 15: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-(2-flo-4-metyl-phenyl)phenyl]benzonitril

Bước 1

Tert-butyl N-[(3S)-1-[4-clo-3-(4-xyanophenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (1,7 g) thu được ở ví dụ 9 (Bước 2) được hòa tan trong 1,4-dioxan (20 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, axit (2-flo-4-metyl-phenyl)boronic (980 mg), Pd(dba)₂ (110 mg), dung dịch chứa PCy₃ 1M trong THF (0,4 mL), và trikali phosphat (2,5 g) được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch phản ứng được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 160°C trong 45 phút. Hỗn hợp được tinh chế bằng NH-silica gel và được rửa bằng metanol/etyl axetat, và dung môi được chưng cất để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-(2-flo-4-metyl-phenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-(2-flo-4-metyl-phenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (1,7 g) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong TFA (44 mL), sau đó được khuấy trong 10 phút. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 16: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-(p-tolyl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Bước 1

Tert-butyl N-[(3S)-1-(3-brom-4-clo-benzoyl)pyrrolidin-3-yl]cacbamat (14 g) thu được ở ví dụ 9 (Bước 1) được hòa tan trong 1,4-dioxan (87 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, axit (4-xyano-3-flo-phenyl) boronic (6,3 g), Pd(PPh₃)₄ (1,2 g), và dung dịch nước

Na₂CO₃ 2M (44 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 90°C qua đêm. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và tiếp đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[4-clo-3-(4-xyano-3-flo-phenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3S)-1-[4-clo-3-(4-xyano-3-flo-phenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (48 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, axit p-tolyl boronic (29 mg), Pd(dba)₂ (3,1 mg), dung dịch chứa PCy₃ 1M trong THF (0,005 mL), và trikali phosphat (68 mg) được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch phản ứng được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 160°C trong 45 phút. Hỗn hợp được tinh chế bằng NH-silica gel và được rửa bằng metanol/etyl axetat, và dung môi được chưng cất để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(p-tolyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 3

TFA (1,2 mL) được thêm vào tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(p-tolyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (48 mg) thu được ở bước 2 trên đây, sau đó được khuấy trong 10 phút. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 17: Tổng hợp 4-[5-[(3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-(p-tolyl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Bước 1

Axit 3-brom-4-clo-benzoic (700 mg) được hòa tan trong THF (15 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, HATU (1,2 g), TEA (0,83 mL), và tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (700 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3-endo)-8-(3-brom-4-clo-benzoyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3-endo)-8-(3-brom-4-clo-benzoyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (1,2 g) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (6,7 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, axit (4-xyano-3-flo-phenyl)boronic (461 mg), PdCl₂(dppf) (58 mg), và dung dịch nước Na₂CO₃ 2M (3,3 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 95°C qua đêm. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và tiếp đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3-endo)-8-[4-clo-3-(4-xyano-3-flo-phenyl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat.

Bước 3

Tert-butyl N-[(3-endo)-8-[4-clo-3-(4-xyano-3-flo-phenyl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (17 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, axit p-tolyl boronic (9,6 mg), Pd(dba)₂ (1,6 mg), trikali phosphat (15 mg), và dung dịch chứa PCy₃ 1M trong THF (0,004 mL) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 160°C trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được lọc qua NH-silica gel, và dung môi chứa chất lọc được chưng cất để thu được tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(p-tolyl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat.

Bước 4

Tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(p-tolyl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (15 mg) thu được ở bước 3 trên đây được hòa tan trong TFA (0,3 mL), và quá trình phản ứng được xác nhận bằng LCMS, sau đó cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 18: Tổng hợp 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-(1-metylindol-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Bước 1

Tert-butyl N-[(3-exo)-8-(3-brom-4-clo-benzoyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (300 mg) thu được ở ví dụ 7 (Bước 1) được hòa tan trong 1,4-dioxan (1,7 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, axit (4-xyano-3-flo-phenyl)boronic (123 mg),

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (17 mg), và dung dịch nước Na_2CO_3 2M (0,85 mL) được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch phản ứng được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và tiếp đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3-exo)-8-[4-clo-3-(4-xyano-3-flo-phenyl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3-exo)-8-[4-clo-3-(4-xyano-3-flo-phenyl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (10 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, axit (1-metylindol-5-yl)boronic (7,2 mg), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0,9 mg), trikali phosphat (8,8 mg), và dung dịch chứa PCy_3 1M trong THF (0,002 mL) được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch phản ứng được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 160°C trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được lọc qua NH-silica gel, và dung môi chứa chất lọc được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3-exo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(1-metylindol-5-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat.

Bước 3

Tert-butyl N-[(3-exo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(1-metylindol-5-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (15 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong TFA (0.3 mL), và quá trình phản ứng được xác nhận bằng LCMS, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 19: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrolidin-1-cacbonyl]-2-(p-tolyl)phenyl]-2,6-diflo-benzonitril

Bước 1

Axit 4-brom-3-clo-benzoic (2 g) được hòa tan trong DMA (17 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, HATU (4,8 g), TEA (2,4 mL), và tert-butyl N-[(3S)-pyrolidin-3-yl]cacbamat (1,7 g) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và tiếp đó

bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-(4-brom-3-clo-benzoyl)pyrrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3S)-1-(4-brom-3-clo-benzoyl)pyrrolidin-3-yl]cacbamat thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (10,6 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (147 mg), dung dịch nước Na_2CO_3 2M (5,3 mL), và axit p-tolyl boronic (693 mg) được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch phản ứng được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và tiếp đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[3-clo-4-(p-tolyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 3

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-clo-4-(p-tolyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (666 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (16 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (36 mg), KOAc (473 mg), bis(pinacolato)diboron (815 mg), và dung dịch chứa PCy_3 1M trong THF (0,24 mL) được thêm vào hỗn hợp. Sau khi khử khí và thay thế nitơ, hỗn hợp được khuấy ở 80°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được cho đi qua tấm Celite, và dung môi chứa chất lọc được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[4-(p-tolyl)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 4

Tert-butyl N-[(3S)-1-[4-(p-tolyl)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (15 mg) thu được ở bước 3 trên đây, 4-brom-2,6-diflo-benzonitril (12,9 mg), và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,7 mg) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (1.5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch nước Na_2CO_3 2M (0,7 mL) được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch phản ứng được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được lọc, và dung môi được chưng cất để

thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3,5-diflo-phenyl)-4-(p-tolyl)benzoyl]pyrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 5

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3,5-diflo-phenyl)-4-(p-tolyl)benzoyl]pyrolidin-3-yl]cacbamat (15 mg) thu được ở bước 4 trên đây được hòa tan trong TFA (0,3 mL), và quá trình phản ứng được xác nhận bằng LCMS, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 20: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrolidin-1-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-metoxyletyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Bước 1

1-brom-2-flo-4-(2-metoxyletyl)benzen (4,5 g) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (48 mL), sau đó được khuấy. Sau đó, bis(pinacolato)diboron (7,4 g), KOAc (3,8 g), và PdCl₂(dppf) (0,71 g) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 90°C qua đêm. Etyl axetat được thêm vào, hỗn hợp được cho đi qua tấm Celite, và chất lọc được rửa bằng nước và tiếp đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 2-[2-flo-4-(2-metoxyletyl)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3S)-1-[4-clo-3-(4-xyano-3-flo-phenyl)benzoyl]pyrolidin-3-yl]cacbamat (150 mg) thu được ở ví dụ 16 (Bước 1), 2-[2-flo-4-(2-metoxyletyl)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (189 mg) thu được ở bước 1 trên đây, Pd(dba)₂ (15 mg), trikali phosphat (144 mg), và dung dịch chứa PCy₃ 1M trong THF (0,034 mL) được hòa tan trong 1,4-dioxan (3,8 mL). Dung dịch phản ứng được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 160°C trong 45 phút. Dung dịch phản ứng được lọc qua NH-silica gel, và dung môi chứa chất lọc được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-[2-flo-4-(2-metoxyletyl)phenyl]benzoyl]pyrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 3

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-[2-flo-4-(2-metoxyletyl)phenyl]benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (150 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong TFA (10 mL), và quá trình phản ứng được xác nhận bằng LCMS, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 21: Tổng hợp 4-[5-[(3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-(2-flo-4-metyl-phenyl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 17 được lặp lại bằng cách sử dụng axit (2-flo-4-metyl-phenyl)boronic thay cho axit p-tolyl boronic để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 22: Tổng hợp 4-[5-[(3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-metoxyletyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Bước 1

Tert-butyl 3-brom-4-clo-benzoat (1,00 g) thu được ở ví dụ 1 (Bước 1) được hòa tan trong 1,4-dioxan (8,6 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, axit (4-xyano-3-flo-phenyl)boronic (509 mg), Pd(PPh₃)₄ (119 mg), và dung dịch nước Na₂CO₃ 2M (4,3 mL) được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch phản ứng được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được lọc, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl 4-clo-3-(4-xyano-3-flo-phenyl)benzoat.

Bước 2

Tert-butyl 4-clo-3-(4-xyano-3-flo-phenyl)benzoat (1.00 g) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (15 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, 2-[2-flo-4-(2-metoxyletyl)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,69 g) thu được ở ví dụ 20 (Bước 1), Pd(dba)₂ (138 mg), trikali phosphat (1,28 g), và dung dịch chứa PCy₃ 1M trong THF (0,30 mL) được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch phản ứng được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 160°C trong 30 phút. Sau khi thêm cloform, chất không tan được lọc, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat), và dung môi được chưng cất. Phần cặn được hòa tan trong TFA (2 mL), và dung môi được chưng cất. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp

được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-metoxyletyl)phenyl]benzoic.

Bước 3

Axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-metoxyletyl)phenyl]benzoic (10 mg) thu được ở bước 2 trên đây, tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbammat (5,8 mg), và HATU (19 mg) được hòa tan trong THF (0,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, TEA (0,007 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-metoxyletyl)phenyl]benzoyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbammat.

Bước 4

Tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-metoxyletyl)phenyl]benzoyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbammat (10,9 mg) thu được ở bước 3 trên đây được hòa tan trong TFA (0,3 mL), và quá trình phản ứng được xác nhận bằng LCMS, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 23: Tổng hợp 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonyl]-2-(6-flo-1-metyl-indol-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Bước 1

Tert-butyl N-[(3-exo)-8-[4-clo-3-(4-xyano-3-flo-phenyl)benzoyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbammat (270 mg) thu được ở ví dụ 18 (Bước 1) được hòa tan trong 1,4-dioxan (2,8 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(OAc)₂ (2,5 mg), KOAc (164 mg), bis(pinacolato)diboron (283 mg), và Silica-SMAP (4,6 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 150°C qua đêm. Hỗn hợp được cho đi qua tấm Celite, và chất lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3-exo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbammat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3-exo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (10 mg) thu được ở bước 1 trên đây, 5-brom-6-flo-1-metyl-indol (4,8 mg), và PdCl₂(dppf) (0,71 mg) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (0,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, trikali phosphat (11 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 125°C trong 45 phút. Sau khi dung dịch phản ứng được lọc, dung môi được chưng cất để thu được tert-butyl N-[(3-exo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(6-flo-1-metyl-indol-5-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat.

Bước 3

Tert-butyl N-[(3-exo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(6-flo-1-metyl-indol-5-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (8 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong TFA (0,3 mL), và quá trình phản ứng được xác nhận bằng LCMS, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 24: Tổng hợp 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-(6-flo-1-metyl-indazol-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Bước 1

Tert-butyl N-[(3-exo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (10 mg) thu được ở ví dụ 23 (Bước 1) được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, 5-brom-6-flo-1-metyl-indazol (4,8 mg), PdCl₂(dppf) (0,71 mg), và trikali phosphat (11 mg) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 125°C trong 45 phút. Dung dịch phản ứng được lọc, và dung môi được chưng cất để thu được tert-butyl N-[(3-exo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(6-flo-1-metyl-indazol-5-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3-exo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(6-flo-1-metyl-indazol-5-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (15 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong TFA (0,3 mL), và quá trình phản ứng được xác nhận bằng LCMS, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha

động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 25: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-amino-3-metyl-pyrolidin-1-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Bước 1

Axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]benzoic (10 mg) thu được ở ví dụ 22 (Bước 2) và tert-butyl N-[(3S)-3-metylpyrolidin-3-yl]cacbamat (5,1 mg) được hòa tan trong THF (0,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, TEA (0.011 mL) và HATU (19 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và dung môi được chưng cất để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]benzoyl]-3-metyl-pyrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]benzoyl]-3-metyl-pyrolidin-3-yl]cacbamat (15 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong TFA (0,3 mL), và quá trình phản ứng được xác nhận bằng LCMS, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 26: Tổng hợp 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Bước 1

Axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]benzoic (10 mg) thu được ở ví dụ 22 (Bước 2), và tert-butyl N-[(3-exo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (5,8 mg) được hòa tan trong THF (0,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, TEA (0,011 mL) và HATU (19 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và dung môi được chưng cất để thu được tert-butyl N-[(3-exo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3-exo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (15 mg) thu được ở bước 1

trên đây được hòa tan trong TFA (0,3 mL), và quá trình phản ứng được xác nhận bằng LCMS, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 27: Tổng hợp 4-[5-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2-[2-flo-4-(2-metoxietyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng axit tert-butyl 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-cacboxylic thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 28: Tổng hợp 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Bước 1

Metyl 2-(4-brom-3-flo-phenyl)axetat (500 mg) được hòa tan trong THF (2,2 mL). Ở -30°C, dung dịch chứa MeMgBr 3M trong ête (5,40 mL) được thêm từng giọt vào hỗn hợp, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cho vào dung dịch nước amoni clorua, etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: etyl axetat/hexan = 10% → 50%) để thu được 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3-exo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (68 mg) thu được ở ví dụ 23 (Bước 1), 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol (107 mg) thu được ở bước 1 trên đây, và Pd(PPh₃)₄ (6,42 mg) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (0,93 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch nước Na₂CO₃ 2M (0,46 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 125°C trong 45 phút. Sau khi dung dịch phản ứng được lọc, dung môi được chưng cất để thu được tert-butyl N-[(3-exo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat.

Bước 3

Tert-butyl N-[(3-exo)-8-[3-(4-cyano-3-fluorophenyl)-4-[2-fluoro-4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)phenyl]benzoyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl]carambat (90 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong TFA (0,3 mL), và quá trình phản ứng được xác nhận bằng LCMS, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/acetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 29: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-[4-(hydroxymethyl)phenyl]phenyl]benzonitril

Bước 1

[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanol (500 mg) và DMAP (26 mg) được hòa tan trong THF (7,1 mL), sau đó bổ sung thêm TEA (0,74 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, acetylchlorua (0,23 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy trong 1 giờ. Ethyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và tiếp đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/ethyl axetat) để thu được [4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methyl axetat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3S)-1-[4-cyano-3-(4-cyanophenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]carambat (100 mg) thu được ở ví dụ 9 (Bước 2) và [4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methyl axetat (130 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (1,2 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (6,8 mg), trikali phosphat (100 mg), và dung dịch chứa PCy₃ 1M trong THF (0,02 mL) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 160°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc qua NH-silica gel, và dung môi chứa chất lọc được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: ethyl axetat/hexan = 30% → 100%) để thu được [4-[4-[(3S)-3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-carbonyl]-2-(4-cyanophenyl)phenyl]phenyl]methyl axetat.

Bước 3

[4-[4-[(3S)-3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-carbonyl]-2-(4-cyanophenyl)phenyl]phenyl]methyl axetat (100 mg) thu được ở bước 2 trên đây được

hòa tan trong MeOH (2 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, K₂CO₃ (65 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cloform được thêm vào, hỗn hợp được rửa tuần tự bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: etyl axetat/hexan = 40% → 100%) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-[4-(hydroxymetyl)phenyl]benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 4

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-[4-(hydroxymetyl)phenyl]benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (15 mg) thu được ở bước 3 trên đây được hòa tan trong TFA (0,3 mL), và quá trình phản ứng được xác nhận bằng LCMS, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 30: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-[4-(2-metoxyletyl)phenyl]phenyl]benzonitril

Bước 1

1-brom-4-(2-metoxyletyl)benzen (450 mg) được hòa tan trong 1,4-dioxan (5,2 mL). Sau đó, bis(pinacolato)diboron (797 mg), KOAc (411 mg), và PdCl₂(dppf) (77 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 90°C qua đêm. Etyl axetat được thêm vào, hỗn hợp được cho đi qua tấm Celite, và chất lọc được rửa bằng nước và tiếp đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: etyl axetat/hexan = 2% → 20%) để thu được 2-[4-(2-metoxyletyl)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3S)-1-[4-clo-3-(4-xyanophenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (300 mg) thu được ở ví dụ 9 (Bước 2) và 2-[4-(2-metoxyletyl)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (369 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (2 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (32 mg), trikali phosphat (300 mg), và dung dịch chứa PCy₃ 1M trong THF (0,07 mL) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy trong

binh phản ứng vi sóng ở 160°C trong 45 phút. Dung dịch phản ứng được cho đi qua tấm Celite, và dung môi chứa chất lọc được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-[4-(2-metoxyletyl)phenyl]benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbammat.

Bước 3

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-[4-(2-metoxyletyl)phenyl]benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbammat (15 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong TFA (0,3 mL), và quá trình phản ứng được xác nhận bằng LCMS, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 31: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-[4-(2-hydroxyety)phenyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 29 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]etanol thay cho [4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 32: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-[4-(3-hydroxypropyl)phenyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 29 được lặp lại bằng cách sử dụng 3-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]propan-1-ol thay cho [4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 33: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-[4-[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]phenyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng (1-(4-bromphenyl)xyclopropyl)metanol thay cho 1-brom-2-clo-4-metyl-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 34: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-[4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(4-bromphenyl)-2-metylpropan-2-ol thay cho 1-brom-2-clo-4-metyl-benzen để thu được

hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 35: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-[4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]phenyl]benzonitril

Bước 1

Quy trình ở bước 1 trong ví dụ 12 được lặp lại bằng cách sử dụng axit (4-benzyloxyphenyl)boronic thay cho axit 4-metyl-2-nitrophenylboronic pinacol este để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[4-(4-benzyloxyphenyl)-3-(4-xyanophenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3S)-1-[4-(4-benzyloxyphenyl)-3-(4-xyanophenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (800 mg) thu được ở bước 1 trên đây và paladi hydroxit-cacbon (160 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (20 mL), và sự thế hydro được thực hiện, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được cho đi qua tấm Celite, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-(4-hydroxyphenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 3

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-(4-hydroxyphenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (15 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong DMF (0,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, K₂CO₃ (6,4 mg) và 2-metyloxirane (5,4 mg) được thêm vào hỗn hợp này, sau đó được khuấy ở 120°C trong 2 giờ. Etyl axetat được thêm vào hỗn hợp, hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và tiếp đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-[4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 4

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-[4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (15 mg) thu được ở bước 3 trên đây được hòa tan trong TFA (0,3 mL), và quá trình phản ứng được xác nhận bằng LCMS, sau đó được

cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 36: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-(2-flo-4-metyl-phenyl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 16 được lặp lại bằng cách sử dụng axit (2-flo-4-metyl-phenyl)boronic thay cho axit p-tolyl boronic để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 37: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Bước 1

Tert-butyl N-[(3S)-1-[4-clo-3-(4-xyano-3-flo-phenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (4 g) thu được ở ví dụ 16 (Bước 1) được hòa tan trong 1,4-dioxan (45 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(OAc)₂ (0,40 g), KOAc (2,7 g), bis(pinacolato) diboron (4,6 g), và Silica-SMAP (0,72 g) được thêm vào hỗn hợp này, sau đó được khuấy ở 150°C trong 18 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (30 mg) thu được ở bước 1 trên đây và 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol (28 mg) thu được ở ví dụ 28 (Bước 1) được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,8 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(PPh₃)₄ (3,2 mg) và dung dịch nước Na₂CO₃ 2M (0,4 mL) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được lọc, và dung môi được chưng cất. Etyl axetat được thêm vào hỗn hợp này, hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và tiếp đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: cloform/metanol) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]benzoyl]

pyrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 3

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]benzoyl]pyrolidin-3-yl]cacbamat (20 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong MeOH (1 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch nước HCl 12M (1 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung thêm nước (1 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 2M (6 mL). Cloform được thêm vào hỗn hợp, hỗn hợp này được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau đó, dung môi được chưng cất để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 38: Tổng hợp 2-flo-4-[2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]-5-(9-oxa-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-2-cacbonyl)phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng axit tert-butyl 9-oxa-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-cacboxylic thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 39: Tổng hợp 4-[5-(2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyrole-5-cacbonyl)-2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng axit tert-butyl 2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyrole-5-cacboxylic thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 40: 4-[5-[(3S)-3-aminopyrolidin-1-cacbonyl]-2-[4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 37 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(4-bromphenyl)-2-metylpropan-2-ol thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 41: Tổng hợp 4-[5-[(3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Bước 1

Tert-butyl 4-clo-3-(4-xyano-3-flo-phenyl)benzoat (300 mg) thu được ở ví dụ 22 (Bước 1) được hòa tan trong 1,4-dioxan (5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(OAc)₂ (40 mg), KOAc (300 mg), bis(pinacolato)diboron (500 mg), và Silica-SMAP (50 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 100°C trong 26 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/ethyl axetat) để thu được tert-butyl 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat.

Bước 2

Tert-butyl 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (100 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong DCM (1,2 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, TFA (1,00 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và dung môi được chưng cất. Cloform được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng nước và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất để thu được axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic.

Bước 3

Axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic (500 mg) thu được ở bước 2 trên đây và tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (308 mg) được hòa tan trong THF (4,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, TEA (0,57 mL) và HATU (1 g) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/ethyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat.

Bước 4

Tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (30 mg) thu được ở bước 3 trên đây và 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol (19 mg) thu được ở ví dụ 28 (Bước 1) được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(PPh₃)₄ (18 mg) và dung dịch nước Na₂CO₃ 2M (0,3 mL) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Chất nổi trên bề mặt

của dung dịch phản ứng được thu gom và lọc qua NH-silica gel, và dung môi được chưng cất để thu được tert-butyl-N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat.

Bước 5

Tert-butyl-N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (15 mg) thu được ở bước 4 trên đây được hòa tan trong MeOH (0,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch nước HCl 12M (0,5 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, nước và dung dịch nước natri hydroxit 2M (3mL) được thêm vào, và hỗn hợp được phân bố vào và chiết bằng cloform. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 42: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-(metylaminopyrrolidin-1-cacbonyl)-2-(p-tolyl)phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 1 được lặp lại bằng cách sử dụng (S)-tert-butyl metyl(pyrrolidin-3-yl)cacbamat thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 43: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-(4-benzyloxyphenyl)phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(benzyloxy)-4-brombenzen thay cho 1-brom-2-clo-4-metyl-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 44: Tổng hợp 1-[4-[4-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-(4-xyanophenyl)phenyl]phenyl]-N-phenyl-xyclopropancacboxamit

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(4-bromphenyl)-N-phenylxyclopropancarboxamit thay cho 1-brom-2-clo-4-metyl-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 45: Tổng hợp 2-[4-[4-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-(4-xyanophenyl)phenyl]phenyl]etyl axetat

Bước 1

Quy trình ở bước 1 trong ví dụ 29 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)ethanol thay cho [4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanol để thu được 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenetyl axetat.

Bước 2

Quy trình ở bước 1 đến 2 trong ví dụ 12 được lặp lại bằng cách sử dụng 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenetyl axetat thu được ở bước 1 trên đây thay cho axit 4-metyl-2-nitrophenylboronic pinacol este để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 46: Tổng hợp 4-[2-[4-(2-hydroxyetyl)phenyl]-5-[(3S)-3-(metylaminopyrrolidin-1-carbonyl)phenyl]benzonitril

Bước 1

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 1 được lặp lại bằng cách sử dụng 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenetyl axetat thu được ở ví dụ 45 (Bước 1) thay cho axit p-tolyl boronic, và sử dụng (S)-tert-butyl methyl(pyrrolidin-3-yl)cacamat thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]cacamat để thu được 2-[4-[2-(4-xyanophenyl)-4-[(3S)-3-(metylaminopyrrolidin-1-carbonyl)phenyl]phenyl]etyl axetat.

Bước 2

Quy trình ở bước 3 trong ví dụ 29 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-[4-[2-(4-xyanophenyl)-4-[(3S)-3-(metylaminopyrrolidin-1-carbonyl)phenyl]phenyl]etyl axetat thu được ở bước 1 trên đây thay cho [4-[4-[(3S)-3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-carbonyl]-2-(4-xyanophenyl)phenyl]phenyl]metyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 47: Tổng hợp 4-[2-[4-(2-metoxetyl)phenyl]-5-[(3S)-3-(metylaminopyrrolidin-1-carbonyl)phenyl]benzonitril

Bước 1

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 1 được lặp lại bằng cách sử dụng axit (4-(2-metoxetyl)phenyl)boronic thay cho axit p-tolyl boronic, và sử dụng (S)-tert-butyl methyl(pyrrolidin-3-yl)cacamat thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]cacamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 48: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-carbonyl]-2-[4-[1-(hydroxymethyl)cyclopropyl]phenyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 1 được lặp lại bằng cách sử dụng axit [4-[1-(hydroxymethyl)cyclopropyl]phenyl]boronic thay cho axit p-tolyl boronic, và sử dụng (S)-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amin thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 49: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-(3-flu-4-methyl-phenyl)phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 2 trong ví dụ 12 được lặp lại bằng cách sử dụng axit (3-flu-4-methyl-phenyl)boronic thay cho axit 4-methyl-2-nitrophenylboronic pinacol este để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 50: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-(4-clophenyl)phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-brom-4-clo-benzen thay cho 1-brom-2-clo-4-methyl-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 51: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-(4-bromphenyl)phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng 1,4-dibrombenzen thay cho 1-brom-2-clo-4-methyl-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 52: Tổng hợp 5'-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carbonyl)-4"-metyl-[1,1':2',1"-terphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 1 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl (1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-cacboxylat thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 53: Tổng hợp 4-[2-[4-(2-aminoetyl)phenyl]-5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]phenyl]benzonitril

Bước 1

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

dioxaborolan-2-yl]benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbammat (50 mg) thu được ở ví dụ 9 (Bước 3) được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,48 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, 2-(4-bromophenyl)etanamin (29 mg), Pd(PPh₃)₄ (3,4 mg), và dung dịch nước Na₂CO₃ 2M (0,24 mL) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[4-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-3-(4-xyanophenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbammat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3S)-1-[4-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-3-(4-xyanophenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbammat (15 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong TFA (0,3 mL), và quá trình phản ứng được xác nhận bằng LCMS, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 54: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-(4-iodophenyl)phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng 1,4-diiodobenzen thay cho 1-brom-2-clo-4-metyl-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 55: Tổng hợp N-[2-[4-[4-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-(4-xyanophenyl)phenyl]phenyl]etyl]axetamit

Tert-butyl N-[(3S)-1-[4-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-3-(4-xyanophenyl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbammat (15 mg) thu được ở ví dụ 53 (Bước 1) được hòa tan trong THF. Ở nhiệt độ trong phòng, TEA (0,02 mL) và sau đó axetylclorua (4,6 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. TFA được thêm vào chất cặn, và quá trình phản ứng được xác nhận bằng LCMS, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 56: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-(4-propylphenyl)phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 2 trong ví dụ 12 được lặp lại bằng cách sử dụng axit (4-propylphenyl)boronic thay cho axit 4-metyl-2-nitrophenylboronic pinacol este để thu

được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 57: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-(2-naphtyl)phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 2 trong ví dụ 12 được lặp lại bằng cách sử dụng axit 2-naphtyl boronic thay cho axit 4-metyl-2-nitrophenylboronic pinacol este để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 58: Tổng hợp 4-[2-[4-[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]phenyl]-5-[(3S)-3-(methylamino)pyrrolidin-1-carbonyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 1 được lặp lại bằng cách sử dụng axit [4-[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]phenyl]boronic thay cho axit p-tolyl boronic, và sử dụng (S)-tert-butyl methyl(pyrrolidin-3-yl)cacamat thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]cacamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 59: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-[4-[(1-hydroxyxyclopropyl)metyl]phenyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-[(4-bromphenyl)metyl]xyclopropanol thay cho 1-brom-2-clo-4-metyl-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 60: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-[4-(2-metylprop-1-enyl)phenyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-brom-4-(2-metylprop-1-enyl)benzen thay cho 1-brom-2-clo-4-metyl-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 61: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-[4-(3-hydroxy-3-metyl-butyl)phenyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng 4-(4-bromphenyl)-2-metyl-butan-2-ol thay cho 1-brom-2-clo-4-metyl-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 62: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-[4-[2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl]phenyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-[2-(4-bromophenyl)etyl]xyclopropanol thay cho 1-brom-2-clo-4-metyl-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 63: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-[4-(2-hydroxyetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 37 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-(4-bromophenyl)etanol thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 64: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol thu được ở ví dụ 28 (Bước 1) thay cho 1-brom-2-clo-4-metyl-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 65: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-[4-(3-hydroxy-3-metyl-butyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 16 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-metyl-4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]butan-2-ol thay cho axit p-tolyl boronic để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 66: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-[4-[1-(metoxymetyl)xyclopropyl]phenyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-brom-4-[1-(metoxymetyl)xyclopropyl]benzen thay cho 1-brom-2-clo-4-metyl-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 67: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-[2-flo-4-[(1-hydroxyxyclopropyl)metyl]phenyl]benzonitril

Bước 1

Metyl-2-(4-brom-3-flo-phenyl)axetat (500 mg) và titan isopropoxit (0,84 mL) được hòa tan trong THF (5mL). Ở 0°C, dung dịch chứa EtMgBr 3M trong dietyl ête (1,9 mL) được thêm từng giọt vào hỗn hợp, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua

đem. Etyl axetat được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 1-[(4-brom-3-flo-phenyl)metyl]xyclopropanol.

Bước 2

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-[(4-brom-3-flo-phenyl)metyl]xyclopropanol thu được ở bước 1 trên đây thay cho 1-brom-2-clo-4-metyl-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 68: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-[4-[1-(1-hydroxyxyclopropyl)xyclopropyl]phenyl]phenyl]benzonitril

Bước 1

Quy trình ở bước 1 trong ví dụ 67 được lặp lại bằng cách sử dụng axit metyl 1-(4-bromphenyl)xyclopropanecarboxylic thay cho metyl-2-(4-brom-3-flo-phenyl)axetat để thu được 1-[1-(4-bromphenyl)xyclopropyl]xyclopropanol.

Bước 2

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-[1-(4-bromphenyl)xyclopropyl]xyclopropanol thu được ở bước 1 trên đây thay cho 1-brom-2-clo-4-metyl-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 69: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-[4-(2-metoxetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 16 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-[4-(2-metoxetyl)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan thu được ở ví dụ 30 (Bước 1) thay cho axit p-tolyl boronic để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 70: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-hydroxyetyl)phenyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-(4-brom-3-flo-phenyl)etanol thay cho 1-brom-2-clo-4-metyl-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 71: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-

metoxyetyl)phenyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-brom-2-flo-4-(2-metoxetyl)benzen thay cho 1-brom-2-clo-4-metyl-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 72: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-[4-(2-hydroxy-1,1-dimetyl-etyl)phenyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-(4-bromphenyl)-2-metyl-propan-1-ol thay cho 1-brom-2-clo-4-metyl-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 73: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-[4-(2-floetyl)phenyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-brom-4-(2-floetyl)benzen thay cho 1-brom-2-clo-4-metyl-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 74: Tổng hợp 4-[5-(2,7-diazaspiro[3.4]octan-7-cacbonyl)-2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng axit tert-butyl 2,7-diazaspiro[3.4]octan-2-cacboxylic thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 75: Tổng hợp 4-[5-(2,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-cacbonyl)-2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng axit tert-butyl 2,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-cacboxylic thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 76: Tổng hợp 4-[5-(2,7-diazaspiro[3.4]octan-7-cacbonyl)-2-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng axit tert-butyl 2,7-diazaspiro[3.4]octan-2-cacboxylic thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 77: Tổng hợp 4-[5-(2,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-cacbonyl)-2-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng axit tert-butyl 2,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-cacboxylic thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 78: Tổng hợp 4-[5-(3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)-2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril hydroclorua

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng axit tert-butyl 3,8-diazaspiro[4.5]decan-3-cacboxylic thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 79: Tổng hợp 4-[5-(2,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-cacbonyl)-2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng axit tert-butyl 2,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-cacboxylic thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 80: Tổng hợp 4-[5-(1,4-diazepan-1-cacbonyl)-2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril hydroclorua

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng axit tert-butyl-1,4-diazepan-1-cacboxylic thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 81: Tổng hợp 4-[5-(3,7-diazaspiro[3.4]octan-7-cacbonyl)-2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng axit tert-butyl-3,7-diazaspiro[3.4]octan-3-cacboxylic thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 82: Tổng hợp 4-[5-[(1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng axit tert-butyl (1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-cacboxylic thay cho tert-butyl N-[(3-

endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbammat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 83: Tổng hợp 4-[5-(3,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)-2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng axit tert-butyl 3,7-diazaspiro[3.5]nonan-3-cacboxylic thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbammat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 84: Tổng hợp 4-[5-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-cacbonyl)-2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng axit tert-butyl 2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacboxylic hydroclorua thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbammat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 85: Tổng hợp 4-[5-[(1R,4R)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng axit tert-butyl (1R,4R)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-cacboxylic thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbammat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 86: Tổng hợp 2-flo-4-[2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]-5-[(1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-cacbonyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng (1S,4S)-2-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbammat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 87: Tổng hợp 2-flo-4-[2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]-5-[(1R,4R)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-cacbonyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng (1R,4R)-2-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbammat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 88: Tổng hợp 4-[5-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-cacbonyl)-2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng axit tert-

butyl 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-cacboxylic thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 89: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-(1,3-benzothiazol-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 16 được lặp lại bằng cách sử dụng axit 1,3-benzothiazol-5-yl boronic thay cho axit p-tolyl boronic để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 90: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-(1-metylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 16 được lặp lại bằng cách sử dụng axit (1-metylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)boronic thay cho axit p-tolyl boronic để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 91: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-(1-metylbenzimidazol-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 37 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-1-metyl-benzimidazol thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 92: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-(1-metylinbazol-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 16 được lặp lại bằng cách sử dụng axit (1-metylinbazol-5-yl)boronic thay cho axit p-tolyl boronic để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 93: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-(2-metylinbazol-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 16 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indazol thay cho axit p-tolyl boronic để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 94: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbothioyl]-2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở ví dụ 2 được lặp lại bằng cách sử dụng 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-[2-fluoro-4-(2-methoxyethyl)phenyl]phenyl]-2-fluorobenzonitril thu được ở ví dụ 20 (Bước 3) thay cho 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-(p-tolyl)phenyl]benzonitril để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 95: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-(6-fluoro-1-methylbenzimidazol-5-yl)phenyl]-2-fluorobenzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 37 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-bromo-6-fluoro-1-methylbenzimidazol thay cho 1-(4-bromo-3-fluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 96: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-(6-fluoro-1-methylbenzotriazol-5-yl)phenyl]-2-fluorobenzonitril

Bước 1

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-cyano-3-fluorophenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cyclohexanecarboxylat (15 mg) thu được ở ví dụ 37 (Bước 1) được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, 5-bromo-6-fluoro-1-methylbenzotriazol (9,7 mg), PdCl₂(dppf) (1,0 mg), và trikali phosphat (18 mg) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 125°C trong 30 phút. Ethyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được cho vào NH-silica gel và được rửa bằng ethyl axetat/metanol. Dung môi được chưng cất để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-cyano-3-fluorophenyl)-4-(6-fluoro-1-methylbenzotriazol-5-yl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cyclohexanecarboxylat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-cyano-3-fluorophenyl)-4-(6-fluoro-1-methylbenzotriazol-5-yl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cyclohexanecarboxylat (15 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong TFA (0,3 mL), và quá trình phản ứng được xác nhận bằng LCMS, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 97: Tổng hợp 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonyl]-2-(4-fluorophenyl)phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 23 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-bromo-

4-flobenzen thay cho 5-brom-6-flo-1-metyl-indol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 98: Tổng hợp 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonyl]-2-(4-clophenyl)phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 23 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-brom-4-clo-benzen thay cho 5-brom-6-flo-1-metyl-indol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 99: Tổng hợp [(3S)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-[3-(4-nitrophenyl)-4-(p-tolyl)phenyl] metanon

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 19 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-brom-4-nitro-benzen thay cho 4-brom-2,6-diflo-benzonitril để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 100: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-[6-(dimethylamino)-3-pyridyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 37 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-N,N-dimethylpyridin-2-amin thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 101: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-(1-metylbenzotriazol-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 37 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-1-metyl-benzotriazol thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 102: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-(6,7-diflo-1-metyl-benzimidazol-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 37 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-6,7-diflo-1-metyl-benzimidazol thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 103: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-(1,2-dimetyl benzimidazol-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 37 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-1,2-dimetyl-benzimidazol thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 104: Tổng hợp 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-(2-naphtyl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 23 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-bromnaphtalen thay cho 5-brom-6-flo-1-metyl-indol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 105: Tổng hợp 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-(8-flo-7-quinolyl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 23 được lặp lại bằng cách sử dụng 7-brom-8-floquinolin thay cho 5-brom-6-flo-1-metyl-indol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 106: Tổng hợp 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-(4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-7-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 23 được lặp lại bằng cách sử dụng 7-brom-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin thay cho 5-brom-6-flo-1-metyl-indol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 107: Tổng hợp 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-(7-quinonyl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 23 được lặp lại bằng cách sử dụng 7-bromquinolin thay cho 5-brom-6-flo-1-metyl-indol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 108: Tổng hợp 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-(6-flo-1-metyl-benzimidazol-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 23 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-6-flo-1-metyl-benzimidazol thay cho 5-brom-6-flo-1-metyl-indol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 109: Tổng hợp 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-(6-flo-1-metyl-benzotriazol-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 23 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-6-flo-1-metyl-benzotriazol thay cho 5-brom-6-flo-1-metyl-indol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 110: Tổng hợp 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-(4-flo-1-metyl-indazol-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 23 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-4-flo-1-metyl-indazol thay cho 5-brom-6-flo-1-metyl-indol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 111: Tổng hợp 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-(2-metylindazol-5-yl)phenyl]benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 23 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-2-metyl-2H-indazol thay cho 5-brom-6-flo-1-metyl-indol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 112: Tổng hợp 2-flo-4-[2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]-5-[(3-exo)-3-(isopropylamino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]phenyl]benzonitril

Axeton (0,002 mL) được thêm ở 25°C vào dung dịch chứa 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril thu được ở ví dụ 26 (Bước 2) trong diclometan (0,05 mL). Tiếp theo, NaBH(OAc)₃ (8,45 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. MeOH được thêm vào hỗn hợp, và dung môi được chưng cất. Sau đó, phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 113: Tổng hợp 2-flo-4-[2-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]-5-[(3-exo)-3-(isopropylamino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở ví dụ 112 được lặp lại bằng cách sử dụng 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril thu được ở ví dụ 28 (Bước 3) thay cho 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 114: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-(etylaminopyrrolidin-1-cacbonyl)-2-(6-flo-1-metyl-benzotriazol-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Bước 1

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(6-flo-1-metyl-benzotriazol-5-yl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (10 mg) thu được ở ví dụ 96 (Bước 1) được hòa tan trong THF (0,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, natri hydrua (0,85 mg), và sau đó

iodoetan (5,58 mg) được thêm vào, hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm, và dung môi được chưng cất để thu được (S)-tert-butyl (1-(4'-xyano-3'-flo-6-(6-flo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)pyrrolidin-3-yl)(etyl)cacbammat. Sản phẩm thu được từ đó được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2

Quy trình ở bước 2 trong ví dụ 26 được lặp lại bằng cách sử dụng (S)-tert-butyl (1-(4'-xyano-3'-flo-6-(6-flo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)pyrrolidin-3-yl)(etyl)cacbammat thu được ở bước 1 trên đây thay cho [(3-exo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbammat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 115: Tổng hợp 2-flo-4-[2-(6-flo-1-metyl-benzotriazol-5-yl)-5-[(3S)-3-(isopropylamino)pyrrolidin-1-cacbonyl]phenyl]benzonitril

Quy trình ở ví dụ 112 được lặp lại bằng cách sử dụng 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-(6-flo-1-metyl-benzotriazol-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril thu được ở ví dụ 96 (Bước 2) thay cho 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 116: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-(xyclobutylamino)pyrrolidin-1-cacbonyl]-2-(6-flo-1-metyl-benzotriazol-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở ví dụ 112 được lặp lại bằng cách sử dụng 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-(6-flo-1-metyl-benzotriazol-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril thu được ở ví dụ 96 (Bước 2) thay cho 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril, và sử dụng xyclobutanon thay cho axeton để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 117: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl]-2-(1-metylinolin-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 37 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-1-metyl-indolin thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 118: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-(4-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-7-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 37 được lặp lại bằng cách sử dụng 7-brom-4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 119: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-(3-methyl-2-oxo-1,3-benzooxazol-6-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 37 được lặp lại bằng cách sử dụng 6-brom-3-methyl-1,3-benzooxazol-2-on thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 120: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-(3-methyl-2-oxo-1,3-benzothiazol-6-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 37 được lặp lại bằng cách sử dụng 6-brom-3-methyl-1,3-benzothiazol-2-on thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 121: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 16 được lặp lại bằng cách sử dụng axit 2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-6-yl boronic thay cho axit p-tolyl boronic để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 122: Tổng hợp 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-carbonyl]-2-(1,3-benzodioxol-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 16 được lặp lại bằng cách sử dụng axit 1,3-benzodioxol-5-yl boronic thay cho axit p-tolyl boronic để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 123: Tổng hợp 4-[5-[(3-endo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonyl]-2-(6-flo-1-methyl-indol-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-6-flo-1-methyl-indol thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol để thu được

hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 124: Tổng hợp 4-[5-[(3-endo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonyl]-2-(6-fluoro-1-methyl-indazol-5-yl)phenyl]-2-fluorobenzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-bromo-6-fluoro-1-methyl-indazol thay cho 1-(4-bromo-3-fluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 125: Tổng hợp 4-[5-[(3-endo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonyl]-2-(6-fluoro-1-methyl-benzotriazol-5-yl)phenyl]-2-fluorobenzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-bromo-6-fluoro-1-methyl-benzotriazol thay cho 1-(4-bromo-3-fluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 126: Tổng hợp 4-[5-[(3-endo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonyl]-2-(6,7-difluoro-1-methyl-benzimidazol-5-yl)phenyl]-2-fluorobenzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-bromo-6,7-difluoro-1-methyl-benzimidazol thay cho 1-(4-bromo-3-fluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 127: Tổng hợp 4-[5-[(3-exo)-3-amino-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-carbonyl]-2-[2-fluoro-4-(2-methoxyethyl)phenyl]phenyl]-2-fluorobenzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl N-[(3-exo)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl]carbamate thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamate để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 128: Tổng hợp 4-[5-[(3-endo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonyl]-2-(4-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-7-yl)phenyl]-2-fluorobenzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 7-bromo-4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin thay cho 1-(4-bromo-3-fluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 129: Tổng hợp 4-[5-[(3-endo)-3-amino-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-carbonyl]-2-[2-fluoro-4-(2-methoxyethyl)phenyl]phenyl]-2-fluorobenzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl

N-[(3-endo)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl]cacbamat thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 130: Tổng hợp 4-[5-[(3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-(6-flo-1-metyl-benzimidazol-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-6-flo-1-metyl-benzimidazol thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 131: Tổng hợp 4-[5-[(3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-[6-(dimetylamino)-3-pyridyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-N,N-dimetylpyridin-2-amin thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 132: Tổng hợp 4-[5-[(3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-(1,3,3-trimetyl-2-oxo-indolin-5-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-1,3,3-trimetyl-indolin-2-on thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 133: Tổng hợp 4-[5-[(3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-(3-metyl-2-oxo-1,3-benzothiazol-6-yl)phenyl]-2-flo-benzonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 6-brom-3-metyl-1,3-benzothiazol-2-on thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 134: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-metyl-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 37 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-6-flo-1-metyl-1H-indol thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 135: Tổng hợp (S)-5'-(3-amino pyrrolidin-1-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-metyl-1H-indazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 37 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-6-flo-1-metyl-1H-indazol thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 136: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

5-brom-6-flo-1H-indol (50 mg) được hòa tan trong DMF (0,78 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Cs₂CO₃ (151 mg) và 2,2-dimetyloxiran (42 µL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Phản ứng được tôi bằng dung dịch nước bão hòa NH₄Cl, etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 1-(5-brom-6-flo-indol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol.

Bước 2

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(5-brom-6-flo-indol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol thu được ở bước 1 trên đây thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 137: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-1,3-dihydroisobenzofuran thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 138: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-3-flo-2'-(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

6-brom-3H-1,3-benzothiazol-2-on (100 mg) được hòa tan trong DMF (0,87 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, kali cacbonat (90 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 0°C trong 15 phút. Ở nhiệt độ trong phòng, 2-brompropan (0,082 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Phản ứng được tôi bằng dung dịch nước bão hòa NH₄Cl, etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và tiếp đó

bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 6-brom-3-isopropyl-1,3-benzothiazol-2-on.

Bước 2

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 6-brom-3-isopropyl-1,3-benzothiazol-2-on thu được ở bước 1 trên đây thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 139: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonyl)-2'-(1-(tert-butyl)-6-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-1-(tert-butyl)-6-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 140: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrrolidin-1-carbonyl)-2'-(1,3-dihydroiso benzofuran-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 37 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-1,3-dihydroisobenzofuran thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 141: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrrolidin-1-carbonyl)-3-flo-2'-(5-flo-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

Bước 1

5-Flo-3H-1,3-benzothiazol-2-on (200 mg) được tạo huyền phù trong MeCN (1 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, N-bromosuccinimide (231 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 6-brom-5-flo-3H-1,3-benzothiazol-2-on.

Bước 2

6-brom-5-flo-3H-1,3-benzothiazol-2-on (100 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong DMF (1,3 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, kali cacbonat (84 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 0°C trong 15 phút. Ở nhiệt độ trong phòng, iodometan

(0,050 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Phản ứng được tôi bằng dung dịch nước bão hòa NH_4Cl , etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và tiếp đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 6-brom-5-flo-3-metyl-1,3-benzothiazol-2-on.

Bước 3

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 37 được lặp lại bằng cách sử dụng 6-brom-5-flo-3-metyl-1,3-benzothiazol-2-on thu được ở bước 2 trên đây thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 142: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

5-brom-6-flo-1H-indazol (94 mg) được hòa tan trong DMF (1,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, xezi cacbonat (285 mg) và 2,2-dimetyloxiran (0,078 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Phản ứng được tôi bằng bão hòa NH_4Cl dung dịch nước, etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và tiếp đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 1-(5-brom-6-flo-indazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol.

Bước 2

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(5-brom-6-flo-indazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol thu được ở bước 1 trên đây thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 143: Tổng hợp 4-[5-[(1S,3R,4R)-rel-3-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril

Bước 1

Tert-Butyl (1S,3R,4R)-rel-3-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacboxylat (50 mg) được hòa tan trong THF (1,2 mL). Ở 0°C , TEA (0,066 mL) và 2-nitrobenzen sulfonyl clorua (57 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong

1 giờ. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat), và dung môi được chưng cất. Phần cặn được hòa tan trong dung dịch axit clohydric-etyl axetat 4N (2mL), sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không để thu được N-[(1S,3R,4R)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2-nitrobenzensulfonamid hydroclorua.

Bước 2

Quy trình ở bước 3 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng N-[(1S,3R,4R)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2-nitrobenzensulfonamid hydroclorua thu được ở bước 1 trên đây thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat để thu được N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]benzoyl]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2-nitrobenzensulfonamid.

Bước 3

N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-metoxetyl)phenyl]benzoyl]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2-nitrobenzensulfonamid (20 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong DMF (0,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, K₂CO₃ (21 mg) và axit 4-mercaptobenzoic (12 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 40°C trong 12 giờ. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 144: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'',3,3''-triflo-4''-metyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-brom-2,3-diflo-4-metyl-benzen thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 145: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

Tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (200 mg) thu được ở bước 3 trong ví dụ 41 và 5-brom-6,7-diflo-1-metyl-benzotriazol (129 mg) được hòa tan trong 1,4-dioxan (1,74 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (16,0 mg), X-phos (26,5 mg), và trikali phosphat (221 mg) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 125°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: etyl axetat/hexan) để thu được tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(6,7-diflo-1-metyl-benzotriazol-5-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(6,7-diflo-1-metyl-benzotriazol-5-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (210 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong MeOH (1,60 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch axit clohydric-etyl axetat 4N (2,40 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 146: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrolidin-1-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrolidin-3-yl]cacbamat (60 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 37 và 1-(5-brom-6-flo-indol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (48,1 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 136 được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,50 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (3,22 mg), X-phos (5,34 mg), và trikali phosphat (71,4 mg) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 125°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: cloform/metanol) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6-flo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indol-5-yl]benzoyl]pyrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-cyano-3-fluorophenyl)-4-[6-fluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)indol-5-yl]benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cyclohexanecarboxamide (68,0 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong MeOH (1,0 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, axit clohydric 12N (1,0 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch nước natri hydroxit 2N (6,00 mL) và cloform được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 147: Tổng hợp (S)-5'-((3-aminopyrrolidin-1-yl)carbonyl)-3-fluoro-2'-((6-fluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbonitril

Bước 1

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-cyano-3-fluorophenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cyclohexanecarboxamide (70 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 37 và 1-(5-bromo-6-fluoroindazol-1-yl)-2-methylpropan-2-ol (56,3 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 142 được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,50 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (3,76 mg), X-phos (6,23 mg), và trikali phosphat (83,3 mg) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 125°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: cloform/metanol) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-cyano-3-fluorophenyl)-4-[6-fluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)indazol-5-yl]benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cyclohexanecarboxamide.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-cyano-3-fluorophenyl)-4-[6-fluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)indazol-5-yl]benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cyclohexanecarboxamide (70,0 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong MeOH (1,0 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, axit clohydric 12N (1,0 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch nước natri hydroxit 2N (6,00 mL) và cloform được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 148: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)carbonyl)-3-fluoro-

2'-(quinoxalin-6-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 6-bromquinoxalin thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 149: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-3-flo-2'-(isoquinolin-6-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 6-bromisoquinolin thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 150: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-3-flo-2'-(isoquinolin-7-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 7-bromisoquinolin thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 151: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-3-flo-2'-(quinolin-6-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 6-bromquinolin thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 152: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-3-flo-2'-(quinazolin-7-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 7-bromquinazolin thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 153: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-3-flo-2'-(quinazolin-6-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 6-bromquinazolin thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 154: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-3-flo-2'-(phtalazin-6-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 6-bromphtalazin thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 155: Tổng hợp 5'-((1R,2R,4S)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'',3-diflo-4''-(2-metoxetyl)-[1,1':2'',1''-terphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân B

Bước 1

Tert-Butyl (1S,3R,4R)-rel-3-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacboxylat (550 mg) được hòa tan trong THF (13,0 mL). Ở 0°C, TEA (0,720 mL) và 2,4-dinitrobenzen sulfonyl clorua (829 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Etyl axetat được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl (1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-dinitrophenyl)sulfonylamino]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacboxylat.

Bước 2

Tert-butyl (1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-dinitrophenyl)sulfonylamino]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacboxylat (440 mg) thu được ở bước 1 trên đây được cho trải qua quá trình tách bất đối xứng sử dụng SFC (thiết bị: hệ thống Thar SFC prep 80, cột: Chiralpak IE 20 x 250 mm, lưu lượng dòng: 50 g/phút, pha động: CO₂/MeOH = 90/10) để thu được (1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-dinitrophenyl)sulfonylamino]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacboxylat-chất đồng phân A (chất đồng phân tách nhanh hơn) và (1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-dinitrophenyl)sulfonylamino]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacboxylat-chất đồng phân B (chất đồng phân tách chậm hơn).

Mỗi chất đồng phân được phân tích trong điều kiện HPLC dưới đây.

Cột: CHIRALPAK IE 4,6 x 150 mm

Pha động: hexan (triethylamin 0,1%)/etanol = 85/15

Lưu lượng dòng: 1,0 mL/phút

Thời gian lưu của mỗi chất đồng phân:

(1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-dinitrophenyl)sulfonylamino]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacboxylat-chất đồng phân A: 10,903 phút (chất đồng phân tách nhanh hơn)

(1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-dinitrophenyl)sulfonylamino]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacboxylat-chất đồng phân B: 14,028 phút (chất đồng phân tách chậm hơn)

Bước 3

(1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-dinitrophenyl)sulfonylamino]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacboxylat-chất đồng phân B (200 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong ethyl axetat (1,00 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch axit clohydric-ethyl axetat 4N (2,00 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không để thu được N-((1R,2R,4S)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2,4-dinitrobenzensulfonamit-chất đồng phân B hydroclorua.

Bước 4

Axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-metoxyletyl)phenyl]benzoic (8 mg) thu được ở bước 2 ở ví dụ 22 và N-((1R,2R,4S)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2,4-dinitrobenzensulfonamit-chất đồng phân B hydroclorua (8,47 mg) thu được ở bước 3 trên đây được hòa tan trong THF (0,30 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, TEA (8,49 μ L) và HATU (15,5 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/ethyl axetat) để thu được N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-metoxyletyl)phenyl]benzoyl]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2,4-dinitrobenzensulfonamit-chất đồng phân B.

Bước 5

N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-metoxyletyl)phenyl]benzoyl]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2,4-dinitrobenzensulfonamit-chất đồng phân B (14,5 mg) thu được ở bước 4 trên đây được hòa tan trong DCM (1 mL). Ở 0°C, axit mercaptoaxetic (2,83 μ L) và TEA (7,49 μ L) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cloform được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng

dung dịch nước natri hydroxit 4N, và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 156: Tổng hợp 5'-((1R,2R,4S)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-2'',3-difluo-4''-(2-metoxyletyl)-[1,1':2'',1''-terphenyl]-4-carbonitril-chất đồng phân A

Bước 1

(1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-dinitrophenyl)sulfonylamino]-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carboxylat-chất đồng phân A (200 mg) thu được ở bước 2 ở ví dụ 155 được hòa tan trong ethyl axetat (1,00 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch axit clohydric-ethyl axetat 4N (2,00 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không để thu được N-((1R,2R,4S)-rel-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2,4-dinitrobenzensulfonamid-chất đồng phân A hydroclorua.

Bước 2

Axit 3-(4-cyano-3-fluorophenyl)-4-[2-fluor-4-(2-metoxyletyl)phenyl]benzoic (8 mg) thu được ở bước 2 ở ví dụ 22 và N-((1R,2R,4S)-rel-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2,4-dinitrobenzensulfonamid-chất đồng phân A hydroclorua (8,47 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong THF (0,30 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, TEA (8,49 μ L) và HATU (15,5 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/ethyl axetat) để thu được N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-cyano-3-fluorophenyl)-4-[2-fluor-4-(2-metoxyletyl)phenyl]benzoyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2,4-dinitrobenzensulfonamid-chất đồng phân A.

Bước 3

N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-cyano-3-fluorophenyl)-4-[2-fluor-4-(2-metoxyletyl)phenyl]benzoyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2,4-dinitrobenzensulfonamid-chất đồng phân A (14,5 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong DCM (1 mL). Ở 0°C, axit mercaptoaxetic (2,83 μ L) và TEA (7,49 μ L) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cloform được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng

dung dịch nước natri hydroxit 4N, và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 157: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-3-flo-2'-(3-metylimidazo[1,5-a]pyridin-7-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 7-brom-3-metyl-imidazo[1,5-a]pyridin thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 158: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-3-flo-2'-(3-metylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 6-brom-3-metyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 159: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-2-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2H-indazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

5-brom-6-flo-1H-indazol (94 mg) được hòa tan trong DMF (1,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, xezi cacbonat (285 mg) và 2,2-dimetyloxiran (0,078 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Phản ứng được tôi bằng bão hòa NH₄Cl dung dịch nước, etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và tiếp đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 1-(5-brom-6-flo-indazol-2-yl)-2-metyl-propan-2-ol.

Bước 2

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(5-brom-6-flo-indazol-2-yl)-2-metyl-propan-2-ol thu được ở bước 1 trên đây thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 160: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(1-etyl-6-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-1-ethyl-6-fluor-benzotriazol thay cho 1-(4-brom-3-fluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 161: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonyl)-2'-(6,7-difluor-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-fluor-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

Bước 1

1-(2,3-Difluor-6-nitro-anilino)-2-methyl-propan-2-ol (6.20 g) được hòa tan trong DMF (84,0 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, N-bromosuccinimide (5,80 g) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Ethyl axetat được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/ethyl axetat) để thu được 1-(4-brom-2,3-difluor-6-nitro-anilino)-2-methyl-propan-2-ol.

Bước 2

1-(4-brom-2,3-difluor-6-nitro-anilino)-2-methyl-propan-2-ol (5.67 g) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong etanol (87.2 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, ammonium chloride (5.67 g), iron (5.67 g), và nước (87.2 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 60°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được cho đi qua tấm Celite và được rửa bằng ethyl axetat. Chất lọc was được cô trong chân không, ethyl axetat được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/ethyl axetat) để thu được 1-(6-amino-4-brom-2,3-difluor-anilino)-2-methyl-propan-2-ol.

Bước 3

1-(6-amino-4-brom-2,3-difluor-anilino)-2-methyl-propan-2-ol (4,36 g) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong nước (28,4 mL) và THF (28,4 mL). Ở 0°C, axit clohydric 12N (28,4 mL) và natri nitrit (1,80 g) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Ethyl axetat được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, và

dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/ethyl axetat) để thu được 1-(5-brom-6,7-diflo-benzotriazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol.

Bước 4

Tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (50 mg) thu được ở bước 3 ở ví dụ 41 và 1-(5-brom-6,7-diflo-benzotriazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (39,9 mg) thu được ở bước 3 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,50 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (2,50 mg), X-phos (4,14 mg), và trikali phosphat (55,3 mg) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 125°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: cloform/metanol) để thu được tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)benzotriazol-5-yl]benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat.

Bước 5

Tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)benzotriazol-5-yl]benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (55,0 mg) thu được ở bước 4 trên đây được hòa tan trong MeOH (1,0 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, axit clohydric 12N (1,0 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch nước natri hydroxit 2N (6,00 mL) và cloform được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 162: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (100 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 37 và 1-(5-brom-6,7-diflo-benzotriazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (85,8 mg) thu được ở bước 3 ở ví dụ 161 được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,934 mL). Ở nhiệt độ trong

phòng, Pd(dba)₂ (5,37 mg), X-phos (8,90 mg), và trikali phosphat (119 mg) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 125°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: cloform/metanol) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)benzotriazol-5-yl]benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)benzotriazol-5-yl]benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (99,8 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong MeOH (1,0 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, axit clohydric 12N (1,0 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch nước natri hydroxit 2N (6,00 mL) và cloform được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 163: Tổng hợp 2'',3-diflo-4''-(2-metoxetyl)-5'-(piperazin-1-cacbonyl)-[1,1':2',1''-terphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl piperazin-1-cacboxylat thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 164: Tổng hợp (R)-5'-(3-aminopiperidin-1-cacbonyl)-2'',3-diflo-4''-(2-metoxetyl)-[1,1':2',1''-terphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl N-[(3R)-3-piperidyl]cacbamat thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 165: Tổng hợp 5'-(4-aminoazepan-1-cacbonyl)-2'',3-diflo-4''-(2-metoxetyl)-[1,1':2',1''-terphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 22 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl N-(azepan-4-yl)cacbamat thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 166: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'',3-diflo-4''-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-[1,1':2',1''-terphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân B

Bước 1

Tert-butyl 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (500 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 41 và 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metylpropan-2-ol (379 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 28 được hòa tan trong 1,4-dioxan (5,9 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (68 mg), X-phos (113 mg), và trikali phosphat (752 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 100°C qua đêm. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)phenyl]benzoat.

Bước 2

Tert-butyl 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)phenyl]benzoat (300 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong THF (0,9 mL). Ở 0°C, axit clohydric 12N (0,9 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, MTBE được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng nước và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất để thu được axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)phenyl]benzoic.

Bước 3

Axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)phenyl]benzoic (10 mg) thu được ở bước 2 trên đây và N-((1R,2R,4S)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2,4-dinitrobenzensulfonamit-chất đồng phân B hydroclorua (10,2 mg) thu được ở bước 3 ở ví dụ 155 được hòa tan trong THF (0,12 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, TEA (0,014 mL) và HATU (18,7 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)phenyl]benzoyl]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2,4-dinitrobenzensulfonamit-chất đồng phân B.

Bước 4

N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)phenyl]benzoyl]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2,4-dinitrobenzensulfonamit-chất đồng phân B (15 mg) thu được ở bước 3 trên đây được hòa tan trong DCM (0,2 mL). Ở 0°C, axit mercaptoaxetic (2 µL) và TEA (8,6 µL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 167: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrolidin-1-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrolidin-3-yl]cacbamat (60 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 37 và 5-brom-6,7-diflo-1-metyl-benzotriazol (41,7 mg) được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,56 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (3,22 mg), X-phos (5,34 mg), và trikali phosphat (71,4 mg) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 125°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: cloform/metanol) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(6,7-diflo-1-metyl-benzotriazol-5-yl)benzoyl]pyrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(6,7-diflo-1-metyl-benzotriazol-5-yl)benzoyl]pyrolidin-3-yl]cacbamat (20 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong TFA (0,40 mL), sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng LCMS, DMSO (1,60 mL) được thêm vào hỗn hợp, và quá trình tinh chế được thực hiện bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 168: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-propyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-6-flo-1-propyl-benzotriazol thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 169: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-(2-metoxetyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 161 được lặp lại bằng cách sử dụng 2,3-diflo-N-(2-metoxetyl)-6-nitro-anilin thay cho 1-(2,3-diflo-6-nitro-anilino)-2-metyl-propan-2-ol để thu được 5-brom-6,7-diflo-1-(2-metoxetyl)benzotriazol.

Bước 2

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 37 được lặp lại bằng cách sử dụng 5-brom-6,7-diflo-1-(2-metoxetyl)benzotriazol thu được ở bước 1 trên đây thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 170: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 37 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-(5-brom-6-flo-indol-1-yl)etanol thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 171: Tổng hợp 5'-((1R,2R,4S)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân B

Bước 1

Tert-butyl 3-(4-xiano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (2,3 g) thu được ở bước 1 ở ví dụ 41 và 1-(5-brom-6-flo-indol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (2,02 g) thu được ở bước 1 ở ví dụ 136 được hòa tan trong 1,4-dioxan (18,1 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (250 mg), X-phos (414 mg), và trikali phosphat (3,46 g) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 100°C qua đêm. Dung môi được chưng cất, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat), và dung môi được chưng cất. Phần cặn được hòa tan trong THF (40,0 mL). Ở 0°C, axit clohydric 12N (30,0 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong 2 giờ. Sau đó, MTBE được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng nước và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất để thu được axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6-flo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indol-5-yl]benzoic.

Bước 2

Axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6-flo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indol-5-yl]benzoic (8 mg) thu được ở bước 1 trên đây và N-((1R,2R,4S)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2,4-dinitrobenzensulfonamit-chất đồng phân B hydroclorua (7,47 mg) thu được ở bước 3 ở ví dụ 155 được hòa tan trong THF (0,30 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, TEA (0,00748 mL) và HATU (13,6 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6-flo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indol-5-yl]benzoyl]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2,4-dinitrobenzensulfonamit-chất đồng phân B.

Bước 3

N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6-flo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indol-5-yl]benzoyl]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2,4-dinitrobenzen sulfonamit-chất đồng phân B (13,8 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong DCM (1,0 mL). Ở 0°C, axit mercaptoaxetic (2,49 µL) và TEA (7,48 µL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cloform và natri hydroxit 4N được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 172: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

5-brom-6,7-diflo-1H-indol (300 mg) được hòa tan trong DMF (4,31 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Cs₂CO₃ (843 mg) và 2,2-dimetyloxiran (0,230 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc, và dung môi được

chưng cất. Etyl axetat được thêm vào, hỗn hợp được rửa tuần tự bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, nước, và nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 1-(5-brom-6,7-diflo-indol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol.

Bước 2

Tert-butyl 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (210 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 41 và 1-(5-brom-6,7-diflo-indol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (196 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (1,65 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (22,8 mg), X-phos (37,8 mg), và trikali phosphat (316 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 100°C qua đêm. Dung môi được chưng cất, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat), và dung môi được chưng cất. Phần cặn được hòa tan trong THF (2,63 mL). Ở 0°C, axit clohydric 12N (2,1 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. MTBE được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng nước và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất để thu được axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indol-5-yl]benzoic.

Bước 3

Axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indol-5-yl]benzoic (30 mg) thu được ở bước 2 trên đây và tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]cacbamat (13,2 mg) được hòa tan trong THF (0,323 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, TEA (0,027 mL) và HATU (49,1 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indol-5-yl]benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat.

Bước 4

Tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indol-5-yl]benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat (40 mg) thu được ở bước 3 trên đây được hòa tan trong MeOH (0,80 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch axit clohydric-1,4-dioxan 4N (0,80 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng trong 1 giờ. Cloform và dung dịch nước natri hydroxit 2N (1,6 mL) được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng nước và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 173: Tổng hợp 5'-(7-amino-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6-flo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indol-5-yl]benzoic (8 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 171 được hòa tan trong THF (0,3 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, tert-butyl N-(3-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)cacbammat (3,80 mg), TEA (0,0075 mL), và HATU (13,6 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng LCMS, dung dịch phản ứng được cô. TFA (0,20 mL) được thêm vào chất cặn, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng LCMS, DMSO (0,8 mL) được thêm vào dung dịch phản ứng, và quá trình tinh chế được thực hiện bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 174: Tổng hợp 5'-(7-amino-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-cacbonyl)-2'',3-diflo-4''-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-[1,1':2',1''-terphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

Axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]benzoic (100 mg) thu được ở bước 2 ở ví dụ 166 được hòa tan trong THF (0,982 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, tert-butyl N-(3-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)cacbammat (52,1 mg), TEA (0,103 mL), và HATU (187 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[3-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]benzoyl]-3-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl]cacbammat.

Bước 2

Tert-butyl N-[3-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]benzoyl]-3-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl]cacbammat (30 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong MeOH (0,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, axit clohydric 12N (0,5 mL) được thêm vào hỗn hợp. Sau khi hỗn hợp được khuấy ở nhiệt

độ trong phòng trong 0,5 giờ, nước và dung dịch nước natri hydroxit 2N (3,0 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được chiết bằng cloform, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 175: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân B

Bước 1

Tert-butyl 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (90 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 41 và 5-brom-6,7-diflo-1-metyl-benzotriazol (68,6 mg) được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,71 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (9,8 mg), X-phos (16 mg), và trikali phosphat (135 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 100°C qua đêm. Dung môi được chưng cất, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat), và dung môi được chưng cất. Phần cặn được hòa tan trong TFA (1,0 mL), sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. MTBE được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng nước và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất để thu được axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(6,7-diflo-1-metyl-benzotriazol-5-yl)benzoic.

Bước 2

Axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(6,7-diflo-1-metyl-benzotriazol-5-yl)benzoic (30 mg) thu được ở bước 1 trên đây và N-((1R,2R,4S)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2,4-dinitrobenzensulfonamit-chất đồng phân B hydroclorua (30,6 mg) thu được ở bước 3 ở ví dụ 155 được hòa tan trong THF (0,367 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, TEA (0,042 mL) và HATU (55,9 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được N-[(1R,3S,4S)-rel-7-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(6,7-diflo-1-metyl-benzotriazol-5-yl)benzoyl]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2,4-dinitrobenzensulfonamit-chất đồng phân B.

Bước 3

N-[(1R,3S,4S)-rel-7-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(6,7-diflo-1-metyl-

benzotriazol-5-yl)benzoyl]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2,4-dinitrobenzensulfonamid-chất đồng phân B (51 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong DCM (0,70 mL). Ở 0°C, axit mercaptoaxetic (5,8 µL) và TEA (29,1 µL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 176: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân B

Bước 1

Tert-butyl 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (2,3 g) thu được ở bước 1 ở ví dụ 41 và 1-(5-brom-6-flo-1H-indazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol (2,03 g) thu được ở bước 1 ở ví dụ 142 được hòa tan trong 1,4-dioxan (18,7 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (250 mg), X-phos (414 mg), và trikali phosphat (3,46 g) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 100°C qua đêm. Dung môi được chưng cất, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat), và dung môi được chưng cất. Phần cặn được hòa tan trong THF (10,0 mL). Ở 0°C, axit clohydric 12N (10,0 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. MTBE được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng nước và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất để thu được axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6-flo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indazol-5-yl]benzoic.

Bước 2

Axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6-flo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indazol-5-yl]benzoic (30 mg) thu được ở bước 1 trên đây và N-((1R,2R,4S)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2,4-dinitrobenzensulfonamid-chất đồng phân B hydroclorua (27,9 mg) thu được ở bước 3 ở ví dụ 155 được hòa tan trong THF (0,34 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, TEA (0,038 mL) và HATU (51,0 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được N-

[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6-flo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indazol-5-yl]benzoyl]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2,4-dinitrobenzensulfonamit-chất đồng phân B.

Bước 3

N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6-flo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indazol-5-yl]benzoyl]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2,4-dinitrobenzen sulfonamit-chất đồng phân B (45 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong DCM (0,58 mL). Ở 0°C, axit mercaptoaxetic (4,9 µL) và TEA (24 µL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 177: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân B

Bước 1

Tert-butyl 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (3,2 g) thu được ở bước 1 ở ví dụ 41 và 1-(5-brom-6,7-diflo-benzotriazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (3,01 g) thu được ở bước 3 ở ví dụ 161 được hòa tan trong 1,4-dioxan (25,2 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (348 mg), X-phos (577 mg), và trikali phosphat (4,81 g) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 100°C qua đêm. Dung môi được chưng cất, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat), và dung môi được chưng cất. Phần cặn được hòa tan trong THF (15,0 mL). Ở 0°C, axit clohydric 12N (15,0 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. MTBE được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng nước và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất để thu được axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)benzotriazol-5-yl]benzoic.

Bước 2

Axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)

benzotriazol-5-yl]benzoic (30 mg) thu được ở bước 1 trên đây và N-((1S,2S,4R)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2,4-dinitrobenzensulfonamid-chất đồng phân B hydroclorua (26,8 mg) thu được ở bước 3 ở ví dụ 155 được hòa tan trong THF (0,33 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, TEA (0,037 mL) và HATU (48,9 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/ethyl axetat) để thu được N-[(1S,2S,4R)-rel-7-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)benzotriazol-5-yl]benzoyl]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2,4-dinitrobenzensulfonamid-chất đồng phân B.

Bước 3

N-[(1S,2S,4R)-rel-7-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)benzotriazol-5-yl]benzoyl]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2,4-dinitrobenzensulfonamid-chất đồng phân B (43 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong DCM (0,54 mL). Ở 0°C, axit mercaptoaxetic (4,5 µL) và TEA (22,7 µL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Ethyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 178: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(3-brom-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(5-brom-6-flo-indazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol thu được ở bước 1 ở ví dụ 142 thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được tert-butyl N-((3-endo)-8-(4'-xyano-3'-flo-6-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)cacbammat.

Bước 2

Tert-butyl N-((3-endo)-8-(4'-xyano-3'-flo-6-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)

-1H-indazol-5-yl-[1,1'-biphenyl]-3-carbonyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)cacbammat (10 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong DMF (0,076 mL). NBS (3,5 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 80°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng DMSO đến 1 mL, và quá trình tinh chế được thực hiện bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 179: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carbonyl)-3-flo-2'-(5-flo-3-metylbenzo[d]isoxazol-6-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

Bước 1

3-brom-4-flophenol (5 g) được hòa tan trong diclometan (114 mL). Ở 0°C, TEA (5,5 mL) được thêm vào hỗn hợp, và axetyl clorua (2,8 mL) được thêm từng giọt vào hỗn hợp. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 20°C trong 30 phút và được pha loãng bằng diclometan (100 mL). Sản phẩm tạo thành được rửa bằng axit clohydric 0,5 N, dung dịch nước natri hydrogen cacbonat bão hòa, và nước muối bão hòa, và dung môi được chưng cất để thu được 3-brom-4-flophenyl axetat.

Bước 2

Phức chất boron triflorua- axit axetic (53 mL) được thêm vào 3-brom-4-flophenyl axetat (6,2 g) thu được ở bước 1 trên đây, sau đó được khuấy ở 155°C trong 14 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến 0°C, và ice được thêm vào hỗn hợp. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước ở 0°C, và làm khô. Chất rắn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 1-(4-brom-5-flo-2-hydroxyphenyl)etanon.

Bước 3

MeOH (30 mL) được thêm vào 1-(4-brom-5-flo-2-hydroxyphenyl)etanon (2.16 g) thu được ở bước 2 trên đây, hydroxylamin hydroclorua (1.29 g), và natri axetat (1,14 g), sau đó được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Nước đá được thêm vào dung dịch phản ứng, và chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô. Chất rắn thu được được hòa tan trong THF (31 mL), và TEA (1,68 mL) và N,N'-cacbonyldiimidazol (1,65 g) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: cloform/etyl axetat) để thu được 6-brom-5-flo-3-metylbenzo[d]isoxazol.

Bước 4

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 41 được lặp lại bằng cách sử dụng 6-brom-5-flo-3-metylbenzo[d]isoxazol thu được ở bước 3 trên đây thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 180: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl)-3-flo-2'-(5-flo-3-metylbenzo[d]isoxazol-6-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 37 được lặp lại bằng cách sử dụng 6-brom-5-flo-3-metylbenzo[d]isoxazol thu được ở bước 3 ở ví dụ 179 thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 181: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-metyl-1H-indazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

Tert-butyl N-((3-endo)-8-(4'-xyano-3'-flo-6-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)cacbammat (69 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 178 được hòa tan trong DMF (0,53 mL), và NBS (38 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và Boc₂O (200 mg) và DMAP (1 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và tiếp đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl ((3-endo)-8-(4'-xyano-3'-flo-6-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)cacbammat.

Bước 2

Tert-butyl ((3-endo)-8-(4'-xyano-3'-flo-6-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)cacbammat (15 mg) thu được ở bước 1 trên đây, trimetylboroxin (7,7 mg), PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (1 mg), và xezi cacbonat (20 mg) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan, sau đó được khuấy ở 125°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng. Dung môi được chưng cất, và axit

trifloaxetic (0,2 mL) được thêm vào chất cặn, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng DMSO đến 1 mL, và quá trình tinh chế được thực hiện bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 182: Tổng hợp 5'-((1R,2S,4S)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2",3-diflo-4"-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-[1,1':2',1"-terphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

Tert-Butyl (1S,3S,4R)-rel-3-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacboxylat (919 mg) được hòa tan trong THF (14,4 mL). Ở 0°C, TEA (1,81 mL) và 2,4-dinitrobenzensulfonyl clorua (1,73 g) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Etyl axetat được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl (1S,3S,4R)-rel-3-[(2,4-dinitrophenyl)sulfonylamino]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacboxylat.

Bước 2

Tert-butyl (1S,3S,4R)-rel-3-[(2,4-dinitrophenyl)sulfonylamino]-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacboxylat (100 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong etyl axetat (1,00 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch axit clohydric-etyl axetat 4N (2,00 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không để thu được N-[(1S,3S,4R)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2,4-dinitrobenzensulfonamit hydroclorua.

Bước 3

Axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl] benzoic (30 mg) thu được ở bước 2 ở ví dụ 166 và N-[(1S,3S,4R)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2,4-dinitrobenzensulfonamit hydroclorua (30,7 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong THF (0,40 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, TEA (0,0420 mL) và HATU (56,0 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được N-[(1S,3S,4R)-rel-7-[3-

(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]benzoyl]-7-azabixclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2,4-dinitrobenzensulfonamit.

Bước 4

N-[(1S,3S,4R)-rel-7-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]benzoyl]-7-azabixclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2,4-dinitrobenzensulfonamit (55 mg) thu được ở bước 3 trên đây được hòa tan trong DCM (0,752 mL). Ở 0°C, axit mercaptoaxetic (6,27 µL) và TEA (31,4 µL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cloform được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit 4N, và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 183: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

Axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indol-5-yl]benzoic (30 mg) thu được ở bước 2 ở ví dụ 172 và tert-butyl N-[(3-endo)-8-azabixclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (16.1 mg) được hòa tan trong THF (0,323 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, TEA (0,027 mL) và HATU (49,1 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indol-5-yl]benzoyl]-8-azabixclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat.

Bước 2

Tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indol-5-yl]benzoyl]-8-azabixclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat (42 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong MeOH (0,84 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch axit clohydric-1,4-dioxan 4N (0,84 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cloform và dung dịch nước natri hydroxit 2N (1,68 mL) được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng nước và được làm khô bằng natri sulfat

khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 184: Tổng hợp 5'-((1R,2S,4S)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 171 được lặp lại bằng cách sử dụng N-[(1R,2S,4S)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-2,4-dinitrobenzensulfonamid hydroclorua thu được ở bước 2 ở ví dụ 182 thay cho N-((1R,2R,4S)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2,4-dinitrobenzensulfonamid-chất đồng phân B hydroclorua để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 185: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 3 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(6,7-diflo-1-metyl-benzotriazol-5-yl)benzoic thu được ở bước 1 ở ví dụ 175 thay cho axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indol-5-yl]benzoic, và sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat hydroclorua thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 186: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-7-metoxi-1H-indazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

5-brom-2,3,4-triflo-benzaldehyt (480 mg) được hòa tan trong 1,2-Dimetoxietan (4,8 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, hydrazin monohydrat (7.68 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Etyl axetat được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 5-brom-6,7-diflo-1H-indazole.

Bước 2

5-brom-6,7-diflo-1H-indazol (97 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong DMF (1,38 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, metanol (0,1 mL), xezi cacbonat (271 mg), 2,2-dimetyloxiran (0,074 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Etyl axetat được thêm vào, hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 1-(5-brom-6-flo-7-metoxi-indazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol.

Bước 3

Tert-butyl 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (45,0 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 41 và 1-(5-brom-6-flo-7-metoxi-indazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (43,8 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,50 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (4,89 mg), X-phos (8,11 mg), và trikali phosphat (67,7 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 100°C qua đêm. Dung môi được chưng cất, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat), và dung môi được chưng cất. Phần cặn được hòa tan trong THF (0,45 mL). Ở 0°C, axit clohydric 12N (0,56 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. MTBE được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau đó, dung môi được chưng cất để thu được axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6-flo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-7-metoxi-indazol-5-yl]benzoic.

Bước 4

Quy trình ở bước 3 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6-flo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-7-metoxi-indazol-5-yl]benzoic thu được ở bước 3 trên đây thay cho axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indol-5-yl]benzoic, và sử dụng tert-butyl ((3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)cacbammat thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]cacbammat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 187: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

5-brom-6,7-diflo-1H-indazol (101 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 186 được hòa tan trong DMF (1,44 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, xezi cacbonat (283 mg) và 2,2-dimetyloxiran (0,077 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 80°C qua đêm. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau đó, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 1-(5-brom-6,7-diflo-indazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol.

Bước 2

Quy trình ở bước 2 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(5-brom-6,7-diflo-indazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol thu được ở bước 1 trên đây thay cho 1-(5-brom-6,7-diflo-indol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 188: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 2 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(5-brom-6,7-diflo-indazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol thu được ở bước 1 ở ví dụ 187 thay cho 1-(5-brom-6,7-diflo-indol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl ((3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)cacamat thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrolidin-3-yl]cacamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 189: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 2 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(5-brom-6-flo-indazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol thu được ở bước 1 ở ví dụ 142 thay cho 1-(5-brom-6,7-diflo-indol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacamat hydroclorua thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrolidin-3-yl]cacamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 190: Tổng hợp (S)-5'-(3-amino-3-metylpyrolidin-1-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 2 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(5-

brom-6-flo-indol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol thu được ở bước 1 ở ví dụ 136 thay cho 1-(5-brom-6,7-diflo-indol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl (S)-(3-methylpyrolidin-3-yl)cacamat thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrolidin-3-yl]cacamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 191: Tổng hợp (S)-5'-(3-amino-3-methylpyrolidin-1-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 3 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)benzotriazol-5-yl]benzoic thu được ở bước 1 ở ví dụ 177 thay cho axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indol-5-yl]benzoic, và sử dụng tert-butyl (S)-(3-methylpyrolidin-3-yl)cacamat thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrolidin-3-yl]cacamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 192: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 3 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)benzotriazol-5-yl]benzoic thu được ở bước 1 ở ví dụ 177 thay cho axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indol-5-yl]benzoic, và sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacamat hydroclorua thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrolidin-3-yl]cacamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 193: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2",3-diflo-4"-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-[1,1':2',1"-terphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 3 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]benzoic thu được ở bước 2 ở ví dụ 166 thay cho axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indol-5-yl]benzoic, và sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacamat hydroclorua thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrolidin-3-yl]cacamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 194: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1H-indazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

5-brom-6-flo-1H-indazol (200 mg) được hòa tan trong DMF (3,1 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, xezi cacbonat (606 mg), và 3-hydroxy-3-metyl-butyl este của axit 4-metylbenzen sulfonic (481 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau đó, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 4-(5-brom-6-flo-indazol-1-yl)-2-metyl-butan-2-ol.

Bước 2

Quy trình ở bước 2 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng 4-(5-brom-6-flo-indazol-1-yl)-2-metyl-butan-2-ol thu được ở bước 1 trên đây thay cho 1-(5-brom-6,7-diflo-indol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl ((3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)cacbammat thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrolidin-3-yl]cacbammat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 195: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 2 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(5-brom-6,7-diflo-indazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol thu được ở bước 1 ở ví dụ 187 thay cho 1-(5-brom-6,7-diflo-indol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat hydroclorua thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrolidin-3-yl]cacbammat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 196: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat hydroclorua thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrolidin-3-yl]cacbammat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 197: Tổng hợp (S)-5'-(3-amino-3-methylpyrrolidin-1-carbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

Quy trình ở bước 2 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(5-brom-6,7-diflo-indazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol thu được ở bước 1 ở ví dụ 187 thay cho 1-(5-brom-6,7-diflo-indol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl (S)-(3-methylpyrrolidin-3-yl)cacamat thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]cacamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 198: Tổng hợp (S)-5'-(3-amino-3-methylpyrrolidin-1-carbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-indol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl (S)-(3-methylpyrrolidin-3-yl)cacamat thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]cacamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 199: Tổng hợp 3-flo-2'-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-5'-(2,7-diazaspiro[3.4]octan-6-carbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

Quy trình ở bước 2 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(5-brom-6-flo-indazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol thu được ở bước 1 ở ví dụ 142 thay cho 1-(5-brom-6,7-diflo-indol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl 2,7-diazaspiro[3.4]octan-2-carboxylat thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]cacamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 200: Tổng hợp 2'-(6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-indol-5-yl)-3-flo-5'-(2,7-diazaspiro[3.4]octan-6-carbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl 2,7-diazaspiro[3.4]octan-2-carboxylat thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]cacamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 201: Tổng hợp 2'-(6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-indol-5-yl)-3-flo-5'-(2,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl 2,8-diazaspiro[3.5]nonan-6-carboxylat thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]cacamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 202: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-

cacbonyl)-3-flo-2'-(5-flo-3-metylbenzo[d]isoxazol-6-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-
chất đồng phân X

Bước 1

Tert-Butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat hydroclorua (36 mg) được hòa tan trong DCM (2,89 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, TEA (40 μ L) và benzyl cloformat (25 μ L) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được chưng cất, và cloform và nước được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được chiết hai lần bằng cloform và được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được benzyl (1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacboxylat.

Benzyl (1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacboxylat thu được là 10 mg/mL dung dịch etanol, và quá trình tách được thực hiện trong điều kiện dưới đây.

Chất đồng phân có thời gian lưu ngắn hơn được gọi là “chất đồng phân X,” và chất đồng phân có thời gian lưu dài hơn được gọi là “chất đồng phân Y.”

Cột: Daicel CHIRALPAK IC 2,0 x 25 cm

Pha động: hexan/2-propanol = 85/15

Lưu lượng dòng: 12,5 mL/phút

Thời gian lưu của mỗi chất đồng phân:

benzyl (1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacboxylat-chất đồng phân X: 16,93 phút

benzyl (1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacboxylat-chất đồng phân Y: 23,82 phút.

Điều kiện phân tích bất đối xứng:

Cột: CHIRALPAK IC 4,6 x 150 mm

Pha động: hexan/2-propanol = 85/15

Lưu lượng dòng: 1,0 mL/phút

Thời gian lưu của mỗi chất đồng phân:

benzyl (1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carboxylat-chất đồng phân X: 6,972 phút

benzyl (1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carboxylat-chất đồng phân Y: 9,895 phút.

Bước 2

Benzyl (1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carboxylat-chất đồng phân X (93 g) thu được ở bước 1 trên đây và Pd/C 10% (10 g) được tạo huyền phù trong metanol (1,0 L). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ trong môi trường hydro (50 psi). Dung dịch phản ứng được lọc, và chất lọc được cô để thu được tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacamat-chất đồng phân X.

Bước 3

Quy trình ở bước 2 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng 6-brom-5-flu-3-methylbenzo[d]isoxazol thu được ở bước 3 ở ví dụ 179 thay cho 1-(5-brom-6,7-diflu-indol-1-yl)-2-methyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacamat-chất đồng phân X thu được ở bước 2 trên đây thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]cacamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 203: Tổng hợp 2'-(6,7-diflu-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-indol-5-yl)-3-flu-5'-(octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2(1H)-carboxylat thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]cacamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 204: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrrolidin-1-carbonyl)-2'-(1-(2-ethyl-2-hydroxybutyl)-6-flu-1H-indazol-5-yl)-3-flu-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

Bước 1

5-brom-6-flu-1H-indazol (300 mg) được hòa tan trong DMF (4,65 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, xezi cacbonat (90,9 mg) và 2,2-diethyloxiran (0,20 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Ethyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được

rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau đó, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/ethyl axetat) để thu được 3-[(5-brom-6-flo-indazol-1-yl)methyl]pentan-3-ol.

Bước 2

Quy trình ở bước 2 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng 3-[(5-brom-6-flo-indazol-1-yl)methyl]pentan-3-ol thu được ở bước 1 trên đây thay cho 1-(5-brom-6,7-diflo-indol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 205: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)-6-flo-1H-indazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 2 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng 3-[(5-brom-6-flo-indazol-1-yl)methyl]pentan-3-ol thu được ở bước 1 ở ví dụ 204 thay cho 1-(5-brom-6,7-diflo-indol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl ((3-endo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)cacbammat thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrolidin-3-yl]cacbammat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 206: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)-6-flo-1H-indazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân X

Quy trình ở bước 2 đến 4 trong ví dụ 172 được lặp lại bằng cách sử dụng 3-[(5-brom-6-flo-indazol-1-yl)methyl]pentan-3-ol thu được ở bước 1 ở ví dụ 204 thay cho 1-(5-brom-6,7-diflo-indol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X thu được ở bước 2 ở ví dụ 202 thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrolidin-3-yl]cacbammat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 207: Tổng hợp axit 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1H-indol-1-yl)axetic -chất đồng phân X

Bước 1

5-brom-6-flo-1H-indol (500 mg) được hòa tan trong DMF (7,79 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, xezi cacbonat (1,67 g) và etyl 2-clo axetat (573 mg) được thêm vào, sau

đó được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Phản ứng dừng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau đó, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được etyl 2-(5-brom-6-flo-indol-1-yl)axetat.

Bước 2

Axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic (2 g) thu được ở bước 2 ở ví dụ 41, và tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X (1,24 g) thu được ở bước 2 ở ví dụ 202 được hòa tan trong THF (21,8 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, TEA (1,52 mL) và HATU (2,28 g) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X.

Bước 3

Tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X (100 mg) thu được ở bước 2 trên đây, và etyl 2-(5-brom-6-flo-indol-1-yl)axetat (69,5 mg) thu được ở bước 1 trên đây được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (0,59 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (8,2 mg), X-phos (13,6 mg) và trikali phosphat (113 mg) được thêm vào hỗn hợp, sau đó được khử khí và thế nitơ. Trong môi trường nitơ, việc khuấy được thực hiện ở nhiệt độ bên ngoài ở 100°C qua đêm. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: cloform/metanol). Phần cặn được hòa tan trong MeOH (1,0 mL), và dung dịch nước natri hydroxit 5N (1,0 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy trong 1 giờ. MTBE được thêm vào hỗn hợp, và lớp nước được chiết. Lớp nước được axit hóa bằng axit clohydric, MTBE được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và tiếp đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được axit 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-

[1,1'-biphenyl]-2-yl-6-flo-1H-indol-1-yl)axetic-chất đồng phân X.

Bước 4

Axetonitril (1,0 mL) và dung dịch axit clohydric-1,4-dioxan 4N (1,0 mL) được thêm vào axit 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl-6-flo-1H-indol-1-yl)axetic-chất đồng phân X (10 mg) thu được ở bước 3 trên đây, sau đó được khuấy trong 30 phút. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 208: Tổng hợp axit 2-(4'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-4''-xyano-2,3''-diflo-[1,1':2',1''-terphenyl]-4-yl)axetic-chất đồng phân X

Quy trình ở bước 3 đến 4 trong ví dụ 207 được lặp lại bằng cách sử dụng methyl 2-(4-brom-3-flophenyl)axetat thay cho etyl 2-(5-brom-6-flo-indol-1-yl)axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 209: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-2'-(7-clo-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril-chất đồng phân X

Bước 1

2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen (1 g) được hòa tan trong THF (12,9 mL). TEA (1,08 mL) và 1-amino-2-metyl-propan-2-ol (0,59 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất để thu được 1-(2-clo-3-flo-6-nitro-anilino)-2-metyl-propan-2-ol.

Bước 2

1-(2-clo-3-flo-6-nitro-anilino)-2-metyl-propan-2-ol (1.3 g) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong DMF (9,9 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, N-bromosuccinimide (1,1 g) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau đó, dung môi được chưng cất. Phần cặn được kết tinh từ IPE:hexan = 1:1, và được rửa hai lần bằng hexan để thu được 1-(4-brom-2-clo-3-flo-6-

nitro-anilino)-2-metyl-propan-2-ol.

Bước 3

1-(4-brom-2-clo-3-flo-6-nitro-anilino)-2-metyl-propan-2-ol (1,6 g) thu được ở bước 2 trên đây, NH₄Cl (1,6 g), và sắt (0,8 g) được tạo huyền phù trong EtOH (7,81 mL) và nước (7,81 mL), sau đó được khuấy ở 60°C qua đêm. MTBE được thêm vào, và hỗn hợp được cho đi qua tấm Celite. MTBE được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi sau đó được chưng cất để thu được 1-(6-amino-4-brom-2-clo-3-flo-anilino)-2-metyl-propan-2-ol.

Bước 4

1-(6-amino-4-brom-2-clo-3-flo-anilino)-2-metyl-propan-2-ol (352 mg) thu được ở bước 3 trên đây được hòa tan trong nước (0,70 mL) và THF (1,76 mL). Ở 0°C, axit clohydric 12N (1,06 mL) và natri nitrit (dung dịch nước (0,3 mL) trong đó 101 mg natri nitrit được hòa tan) được thêm từng giọt vào hỗn hợp, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. MTBE được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi sau đó được chưng cất. IPE:hexan = 1:1 (68 mL) được thêm vào chất cặn, và hợp chất đích được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng IPE:hexan = 1:1 để thu được 1-(5-brom-7-clo-6-flo-benzotriazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol.

Bước 5

Tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X (50 mg) thu được ở bước 2 ở ví dụ 207, và 1-(5-brom-7-clo-6-flo-benzotriazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (37,4 mg) thu được ở bước 4 trên đây được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (0,3 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (4,1 mg), X-phos (6,8 mg), và trikali phosphat (56,7 mg) được thêm vào hỗn hợp. Sau khi thay thế nitor, hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được đặt trong NH-silica gel, và rửa bằng etyl axetat: metanol = 10:1. Dung môi được chưng cất, và axetonitril (1,0 mL) và dung dịch axit clohydric-1,4-dioxan 4N (1,0 mL) được thêm vào chất cặn, sau đó được khuấy trong 10 phút. Dung môi được chưng cất, phần cặn được hòa tan trong DMSO, và quá trình tinh chế được thực hiện

bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 210: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl)-2'-(7-clo-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat thu được ở bước 1 ở ví dụ 37 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 211: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(7-clo-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat thu được ở bước 3 ở ví dụ 41 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 212: Tổng hợp axit 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indazol-3-cacboxylic-chất đồng phân X

Bước 1

Axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6-flo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)indazol-5-yl]benzoic (250 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 176 được hòa tan trong THF (2,24 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, HATU (234 mg), tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat-chất đồng phân X (125 mg) thu được ở bước 2 ở ví dụ 202, và TEA (0,156 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: cloform/metanol) để thu được tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-

xyano-3'-flo-6-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X.

Bước 2

Tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X (289 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong DMF (4,50 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, NBS (120 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(6-(3-brom-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X.

Bước 3

Tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(6-(3-brom-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X (50 mg) thu được ở bước 2 trên đây và $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2,4 mg) được tạo huyền phù trong 1-metyl-2-pyrolidinon (0,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, N,N-dietyletanolamin (0,046 mL) được thêm vào hỗn hợp, và sau khi thay thế CO, hỗn hợp được khuấy ở 125°C trong 1 giờ. Rượu tert-Butyl (0,5 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 2N (0,25 mL) được thêm vào dung dịch phản ứng, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. MTBE được thêm vào hỗn hợp, và lớp nước được tách. Lớp nước được axit hóa bằng axit clohydric, và quá trình chiết được thực hiện bằng MTBE. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Axetonitril (0,5 mL) và dung dịch axit clohydric-1,4-dioxan 4N (0,5 mL) được thêm vào chất cặn, sau đó được khuấy trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được cô, và phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 213: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-clo-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

Axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic (500 mg) thu được ở bước 2 ở ví dụ 41 và tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat hydroclorua (303,5 mg) được hòa tan trong THF (5,45 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, TEA (0,379 mL) và HATU (569,5 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/ethyl axetat) để thu được tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat.

Bước 2

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat thu được ở bước 1 trên đây thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 214: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)-6,7-diflo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân X

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 161 được lặp lại bằng cách sử dụng 3-((2,3-diflo-6-nitro-anilino)metyl]pentan-3-ol thay cho 1-(2,3-diflo-6-nitro-anilino)-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X thu được ở bước 2 ở ví dụ 207 thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbammat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 215: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl)-2'-(1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)-6,7-diflo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-

cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 161 được lặp lại bằng cách sử dụng 3-[(2,3-diflo-6-nitro-anilino)metyl]pentan-3-ol thay cho 1-(2,3-diflo-6-nitro-anilino)-2-metylpropan-2-ol, và sử dụng tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat thu được ở bước 1 ở ví dụ 37 thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 216: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)-6,7-diflo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 161 được lặp lại bằng cách sử dụng 3-[(2,3-diflo-6-nitro-anilino)metyl]pentan-3-ol thay cho 1-(2,3-diflo-6-nitro-anilino)-2-metylpropan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 217: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)-6,7-diflo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 161 được lặp lại bằng cách sử dụng 3-[(2,3-diflo-6-nitro-anilino)metyl]pentan-3-ol thay cho 1-(2,3-diflo-6-nitro-anilino)-2-metylpropan-2-ol, và sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat thu được ở bước 1 ở ví dụ 213 thay cho tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 218: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-clo-1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)-6-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân X

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 3-(aminometyl)pentan-3-ol thay cho 1-amino-2-metylpropan-2-ol để thu được hợp chất

nêu ở đề mục.

Ví dụ 219: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl)-2'-(7-clo-1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)-6-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 3-(aminometyl)pentan-3-ol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat thu được ở bước 1 ở ví dụ 37 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 220: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(7-clo-1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)-6-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 3-(aminometyl)pentan-3-ol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat thu được ở bước 3 ở ví dụ 41 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 221: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-clo-1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)-6-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 3-(aminometyl)pentan-3-ol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat thu được ở bước 1 ở ví dụ 213 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 222: Tổng hợp axit 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-4'-cyano-3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-fluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-indol-3-carboxylic-acid đồng phân X

Bước 1

Axit 3-(4-cyano-3-fluoro-phenyl)-4-[6-fluoro-1-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)indol-5-yl]benzoic (250 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 171 được hòa tan trong THF (2,24 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, HATU (234 mg), tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)carbamate-chất đồng phân X (125 mg) thu được ở bước 2 ở ví dụ 202, và TEA (0,156 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: cloform/metanol) để thu được tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-cyano-3'-fluoro-6-(6-fluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)carbamate-chất đồng phân X.

Bước 2

Tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-cyano-3'-fluoro-6-(6-fluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)carbamate-chất đồng phân X (289 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong DMF (4,50 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, N-iodosuccinimide (120 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Ethyl acetate được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfate khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/ethyl acetate) để thu được tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-cyano-3'-fluoro-6-(6-fluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-iodo-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)carbamate-chất đồng phân X.

Bước 3

Tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-cyano-3'-fluoro-6-(6-fluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-iodo-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)carbamate-chất đồng phân X (20 mg) thu được ở bước 2 trên đây và Pd(PPh₃)₄ (0,92 mg) được tạo huyền phù trong 1-methyl-2-pyrrolidinon (0,2 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, N,N-diethyletanolamine (0,0173 mL) được thêm vào hỗn hợp, và

sau khi thay thế CO, hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Rượu tert-Butyl (0,2 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 2N (0,2 mL) được thêm vào dung dịch phản ứng, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. MTBE được thêm vào hỗn hợp, và lớp nước được tách. Lớp nước được axit hóa bằng axit clohydric, và quá trình chiết được thực hiện bằng MTBE. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Axetonitril (0,5 mL) và dung dịch axit clohydric-1,4-dioxan 4N (0,5 mL) được thêm vào chất cặn, sau đó được khuấy trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được cô, và phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 223: Tổng hợp axit 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-metyl-1H-indazol-3-carboxylic-chất đồng phân X

Bước 1

Tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacamat-chất đồng phân X (350 mg) thu được ở bước 2 ở ví dụ 207, và 5-brom-6-flo-1-metyl-indazol (186 mg) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (2,08 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (28,7 mg), X-phos (47,6 mg), và trikali phosphat (397 mg) được thêm vào hỗn hợp, sau đó được khử khí và thế nitơ. Trong môi trường nitơ, việc khuấy được thực hiện ở nhiệt độ bên ngoài ở 100°C qua đêm. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: cloform/metanol) để thu được tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(6-flo-1-metyl-1H-indazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacamat-chất đồng phân X.

Bước 2

Quy trình ở bước 2 đến 3 trong ví dụ 212 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(6-flo-1-metyl-1H-indazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacamat-chất đồng phân X thu được ở bước 1 trên đây thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacamat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở

đề mục.

Ví dụ 224: Tổng hợp axit 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-metyl-1H-indol-3-cacboxylic-chất đồng phân X

Bước 1

Tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacamat-chất đồng phân X (350 mg) thu được ở bước 2 ở ví dụ 207, và 5-brom-6-flo-1-metyl-indol (185 mg) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (2.08 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (28,7 mg), X-phos (47,6 mg), và trikali phosphat (397 mg) được thêm vào hỗn hợp, sau đó được khử khí và thế nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài ở 100°C qua đêm dưới khí nitơ. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: cloform/metanol) để thu được tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(6-flo-1-metyl-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacamat-chất đồng phân X.

Bước 2

Tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(6-flo-1-metyl-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacamat-chất đồng phân X (209 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong DMF (3,6 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, N-iodosuccinimit (121 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và tiếp đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(6-flo-3-iodo-1-metyl-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacamat-chất đồng phân X.

Bước 3

Tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(6-flo-3-iodo-1-metyl-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacamat-chất đồng phân X (211 mg) thu được ở bước 2 trên đây và PdCl₂(PPh₃)₂ (10,5 mg) được tạo

huyền phù trong 1-metyl-2-pyrolidinon (2,11 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, N,N-dietyletanolamin (0,197 mL) được thêm vào hỗn hợp, và sau khi thay thế CO, hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Rượu tert-Butyl (0,2 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 2N (0,2 mL) được thêm vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. MTBE được thêm vào hỗn hợp, và lớp nước được tách. Lớp nước được axit hóa bằng axit clohydric, và quá trình chiết được thực hiện bằng MTBE. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất để thu được axit 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-azabicyclo[2.2.1] heptan-7-carbonyl)-4'-cyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-metyl-1H-indol-3-carboxylic-chất đồng phân X.

Bước 4

Axetonitril (0,5 mL) và dung dịch axit clohydric-1,4-dioxan 4N (0,5 mL) được thêm vào axit 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-azabicyclo[2.2.1] heptan-7-carbonyl)-4'-cyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-metyl-1H-indol-3-carboxylic-chất đồng phân X (10 mg) thu được ở bước 3 trên đây, sau đó được khuấy trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được cô, và phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 225: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-2'-(1-(2-ethyl-2-hydroxybutyl)-6-flo-1H-indazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

Tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-cyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)carbamate (40 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 213 và 3-[(5-brom-6-flo-indazol-1-yl)methyl]pentan-3-ol (29,2 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 204 được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (0,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (3,3 mg), X-phos (5,5 mg), và trikali phosphat (45,4 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được hòa tan trong axetonitril (0,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch axit clohydric-1,4-dioxan 4N (0,5 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Dung dịch phản ứng được cô, và phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 226: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân X

Bước 1

Metyl 5-brom-4-flo-2-iodo-benzoat (2 g) được hòa tan trong dietyl êtê (55,7 mL). Ở 0°C, dung dịch chứa LiBH₄ 2,0M trong THF (6,13 mL) và MeOH (0,56 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. MTBE được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau đó, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được (5-brom-4-flo-2-iodo-phenyl)metanol.

Bước 2

(5-brom-4-flo-2-iodo-phenyl)metanol (1,39 g) thu được ở bước 1 trên đây và 3,4-dihydro-2H-pyran (0,419 mL) được hòa tan trong CH₂Cl₂ (8,4 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, pyridinium p-toluensulfonic axit (106 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau đó, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 2-[(5-brom-4-flo-2-iodo-phenyl)metoxy]tetrahydropyran.

Bước 3

2-[(5-brom-4-flo-2-iodo-phenyl)metoxy]tetrahydropyran (1,5 g) thu được ở bước 2 trên đây, PdCl₂(PPh₃)₂ (130 mg), và CuI (34 mg) được tạo huyền phù trong THF (18 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, TEA (18 mL) và 2-metyl-3-BUTYN-2-ol (0,42 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 4-[4-brom-5-flo-2-(tetrahydropyran-2-yloxy)metyl]phenyl]-2-metyl-3-butyn-2-ol.

Bước 4

Tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamate-chất đồng phân X (150 mg) thu được ở bước 2 ở ví dụ 207, và 4-[4-bromo-5-fluoro-2-(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]phenyl]-2-methyl-3-butyn-2-ol (129 mg) thu được ở bước 3 trên đây được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (0,89 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (12,3 mg), X-phos (20,4 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/ethyl axetat). Phần cặn được hòa tan trong THF (0,92 mL) và nước (0,46 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, axit p-toluensulfonic monohydrat (6,9 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Ethyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau đó, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/ethyl axetat) để thu được tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4"-cyano-2,3"-difluoro-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butyn-1-yl)-5-(hydroxymethyl)-[1,1':2',1"-terphenyl]-4'-carbonyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl) cacbamate-chất đồng phân X.

Bước 5

Tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4"-cyano-2,3"-difluoro-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butyn-1-yl)-5-(hydroxymethyl)-[1,1':2',1"-terphenyl]-4'-carbonyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl) cacbamate-chất đồng phân X (30 mg) thu được ở bước 4 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,24 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch chứa TBAF 1,0M trong THF (0,14 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. EtOH (0,12 mL) và Pd/C 10% (30 mg) được thêm vào dung dịch phản ứng, và sau khi thay thế hydro, hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được lọc, và chất lọc được cô. Phần cặn được hòa tan trong THF. Ở nhiệt độ trong phòng, TEA (0,013 mL), DMAP (1,1 mg), và Boc₂O (20,4 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Ethyl axetat được thêm vào, hỗn hợp được rửa 5 lần bằng axit phosphoric với nồng độ khoảng 0,5 mol/L, rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau đó, dung môi được chưng cất. Phần cặn được hòa tan trong axetonitril (0,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch axit clohydric-1,4-dioxan 4N (0,5 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng LCMS, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động:

nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 227: Tổng hợp 5'-((S)-3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

Tert-butyl 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (400 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 41, và 4-[4-brom-5-flo-2-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)phenyl]-2-metyl-3-butyn-2-ol (456 mg) thu được ở bước 3 ở ví dụ 226 được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (3,15 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (43,5 mg), X-phos (144 mg), và trikali phosphat (601 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: cloform/metanol). Phần cặn được hòa tan trong THF (1,62 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, nước (0,81 mL), axit p-toluensulfonic monohydrat (12,3 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau đó, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-5-(hydroxymetyl)-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butenyl)phenyl]benzoat.

Bước 2

Tert-butyl 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[2-flo-5-(hydroxymetyl)-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butenyl)phenyl]benzoat (90 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,9 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch chứa TBAF 1,0M trong THF (0,54 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. EtOH (0,30 mL) và Pd/C 10% (90 mg) được thêm vào dung dịch phản ứng, và sau khi thay thế hydro, dung dịch được khuấy ở 70°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được lọc, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat). Phần cặn được hòa tan trong THF (1,0 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, axit clohydric 12N (0,5 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. MTBE được thêm vào hỗn hợp, và quá trình chiết được thực hiện hai lần bằng dung dịch nước natri hydroxit 2N. Lớp nước được axit hóa bằng axit clohydric 2N, và quá trình chiết được thực hiện hai lần bằng MTBE. Lớp hữu cơ

được rửa lần lượt bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất để thu được axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6-flo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1,3-dihydro isobenzofuran-5-yl]benzoic.

Bước 3

Axit 3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-[6-flo-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl]benzoic (10 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong THF (0,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, HATU (9,31 mg), tert-butyl N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]cacbamat (43,5 mg), và TEA (6,2 μ L) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung môi được chưng cất, và MeOH (0,5 mL) và dung dịch axit clohydric-1,4-dioxan 4N (0,5 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 228: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-7-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân X

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 1,3-diflo-2-metyl-4-nitro-benzen thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 229: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl)-3-flo-2'-(5-flo-3-(2-hydroxy-2-metylpropyl)benzo[d]isoxazol-6-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

1-(4-brom-5-flo-2-hydroxyphenyl)etanon (150 mg) thu được ở bước 2 ở ví dụ 179 được hòa tan trong THF (3,2 mL). Ở -25°C, lithi diisopropylamit (1,0 M, dung dịch THF) (3,2 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở -25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến -40°C, và axeton (0,118 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở -40°C trong 1 giờ. Sau khi dung dịch nước axit phosphoric được thêm vào hỗn hợp, etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 1-(4-brom-5-flo-2-hydroxy-phenyl)-3-hydroxy-3-metyl-butan-1-on.

Bước 2

1-(4-brom-5-flo-2-hydroxy-phenyl)-3-hydroxy-3-metyl-butan-1-on (60 mg) thu được ở bước 1 trên đây, hydroxylamin hydroclorua (28,6 mg), và natri axetat (25,4 mg) được hòa tan trong metanol (0,69 mL), sau đó được khuấy ở 60°C qua đêm. MTBE được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được hòa tan trong THF (0,69 mL), và N,N'-cacbonyldiimidazol (36,8 mg), TEA (0,037 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 1-(6-brom-5-flo-1,2-benzooxazol-3-yl)-2-metyl-propan-2-ol.

Bước 3

Quy trình ở bước 1 đến 3 trong ví dụ 37 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(6-brom-5-flo-1,2-benzooxazol-3-yl)-2-metyl-propan-2-ol thu được ở bước 2 trên đây thay cho 1-(4-brom-3-flo-phenyl)-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 230: Tổng hợp 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1H-indol-1-yl)axetamit

Bước 1

Tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat (100 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 213, và etyl 2-(5-brom-6-flo-indol-1-yl)axetat (69,5 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 207 được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (0,59 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (8,2 mg), X-phos (13,6 mg), và trikali phosphat (113 mg) được thêm vào hỗn hợp, sau đó được khử khí và thể nitơ. Trong môi trường nitơ, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài ở 100°C qua đêm. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: cloform/metanol). Phần cặn được hòa tan trong MeOH (1.0 mL), và dung dịch nước natri hydroxit 5N (1,0 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy trong 1 giờ. MTBE được thêm vào hỗn hợp, và lớp nước được chiết. Lớp nước được axit hóa bằng axit clohydric, MTBE được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất để thu được axit 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycacbonyl)

amino)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1H-indol-1-yl)axetic.

Bước 2

Axit 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1H-indol-1-yl)axetic (10 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong THF (0,32 mL). Sau đó, N,N'-cacbonyldiimidazol (5,2 mg) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Dung dịch amoniac 28% (0,06 mL) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Dung môi được chưng cất, và axetonitril (0,2 mL) và dung dịch axit clohydric-1,4-dioxan 4N (0,2 mL) được thêm vào chất cặn, sau đó được khuấy trong 30 phút. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 231: Tổng hợp 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1H-indol-1-yl)-N-metylxetamit

Axit 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1H-indol-1-yl)axetic (10 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 230 được hòa tan trong THF (0,064 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, HATU (6,7 mg), metylamin hydroclorua (2,2 mg), và TEA (6,7 μ L) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung môi được chưng cất, và axetonitril (1,0 mL) và dung dịch axit clohydric-1,4-dioxan 4N (1,0 mL) được thêm vào chất cặn, sau đó được khuấy trong 10 phút. Dung môi được chưng cất, phần cặn được hòa tan trong DMSO, và quá trình tinh chế được thực hiện bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 232: Tổng hợp 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1H-indol-1-yl)-N,N-dimetyl axetamit

Quy trình ở ví dụ 231 được lặp lại bằng cách sử dụng dimetylamin hydroclorua thay cho metylamin hydroclorua để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 233: Tổng hợp 2-(4'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-

cacbonyl)-4"-xyano-2,3"-diflo-[1,1':2',1"-terphenyl]-4-yl)axetamit

Bước 1

Axit 2-(4-brom-3-flo-phenyl)axetic (600 mg) được hòa tan trong THF (10,3 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, HATU (1,08 g), NH₄Cl (275,4 mg), và TEA (1,08 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: cloform/metanol) để thu được 2-(4-brom-3-flo-phenyl)axetamit.

Bước 2

Quy trình ở ví dụ 225 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-(4-brom-3-flo-phenyl)acetamit thu được ở bước 1 trên đây thay cho 3-[(5-brom-6-flo-indazol-1-yl)metyl]pentan-3-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 234: Tổng hợp 2-(4'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4"-xyano-2,3"-diflo-[1,1':2',1"-terphenyl]-4-yl)-N-metylaxetamit

Bước 1

axit 2-(4-brom-3-flo-phenyl)axetic (600 mg) được hòa tan trong THF (10,3 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, HATU (1,08 g), metylamin (theo lý thuyết 9,8 mol/L trong MeOH) (0,525 mL), và TEA (1,08 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: cloform/metanol) để thu được 2-(4-brom-3-flo-phenyl)-N-metyl-axetamit.

Bước 2

Quy trình ở ví dụ 225 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-(4-brom-3-flo-phenyl)-N-metyl-acetamit thu được ở bước 1 trên đây thay cho 3-[(5-brom-6-flo-indazol-1-yl)metyl]pentan-3-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 235: Tổng hợp 2-(4'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4"-xyano-2,3"-diflo-[1,1':2',1"-terphenyl]-4-yl)-N,N-dimetylaxetamit

Bước 1

Axit 2-(4-brom-3-flo-phenyl)axetic (600 mg) được hòa tan trong THF (10,3 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, HATU (1,08 g), dimetylamin hydroclorua (419,9 mg), và TEA (1,08 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung môi được chưng

cất, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: cloform/metanol) để thu được 2-(4-brom-3-flo-phenyl)-N,N-dimetyl-axetamit.

Bước 2

Quy trình ở ví dụ 225 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-(4-brom-3-flo-phenyl)-N,N-dimetyl-acetamit thu được ở bước 1 trên đây thay cho 3-[(5-brom-6-flo-indazol-1-yl)metyl]pentan-3-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 236: Tổng hợp 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-metyl-1H-indol-3-cacboxyamid-chất đồng phân X

Axit 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-metyl-1H-indol-3-cacboxylic-chất đồng phân X (10 mg) thu được ở bước 3 ở ví dụ 224 được hòa tan trong THF (0,32 mL). Sau đó, N,N'-cacbonyldiimidazol (5,2 mg) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Dung dịch amoniac 28% (0,1 mL) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Dung môi được chưng cất, và axetonitril (0,2 mL) và dung dịch axit clohydric-1,4-dioxan 4N (0,2 mL) được thêm vào chất cặn, sau đó được khuấy trong 30 phút. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 237: Tổng hợp 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-N,1-dimetyl-1H-indol-3-cacboxyamid-chất đồng phân X

Axit 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-metyl-1H-indol-3-cacboxylic-chất đồng phân X (10 mg) thu được ở bước 3 ở ví dụ 224 được hòa tan trong THF (0,064 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, HATU (6,7 mg), metylamin hydroclorua (2,2 mg), và TEA (6,7 μ L) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung môi được chưng cất, và axetonitril (0,5 mL) và dung dịch axit clohydric-1,4-dioxan 4N (0,5 mL) được thêm vào chất cặn, sau đó được khuấy trong 10 phút. Dung môi được chưng cất, phần cặn được hòa tan trong DMSO, và quá trình tinh chế được thực hiện bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 238: Tổng hợp 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-4'-cyano-3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-fluoro-N,N,1-trimethyl-1H-indol-3-carboxamide-chất đồng phân X

Quy trình ở ví dụ 237 được lặp lại bằng cách sử dụng dimethylamin hydrochlorua thay cho methylamin hydrochlorua để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 239: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrrolidin-1-carbonyl)-3-fluoro-2'-(6-fluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-7-methyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 ở ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 1,3-difluoro-2-methyl-4-nitro-benzen thay cho 2-clo-1,3-difluoro-4-nitro-benzen, và sử dụng tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-cyano-3-fluoro-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]caramat thu được ở bước 1 ở ví dụ 37 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-cyano-3'-fluoro-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)caramat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 240: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonyl)-3-fluoro-2'-(6-fluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-7-methyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 1,3-difluoro-2-methyl-4-nitro-benzen thay cho 2-clo-1,3-difluoro-4-nitro-benzen, và sử dụng tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-cyano-3-fluoro-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl]caramat thu được ở bước 3 ở ví dụ 41 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-cyano-3'-fluoro-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)caramat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 241: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-3-fluoro-2'-(6-fluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-7-methyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 1,3-difluoro-2-methyl-4-nitro-benzen thay cho 2-clo-1,3-difluoro-4-nitro-benzen, và sử dụng tert-

butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat thu được ở bước 1 ở ví dụ 213 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 242: Tổng hợp axit 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-metyl-1H-indol-3-cacboxylic

Bước 1

Tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat (200 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 213 và 5-brom-6-flo-1-metyl-indol (105.6 mg) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (1,19 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (16,4 mg), X-phos (27,2 mg), và trikali phosphat (226,9 mg) được thêm vào hỗn hợp, sau đó được khử khí và thể nitơ. Trong môi trường nitơ, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài ở 100°C qua đêm. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: cloform/metanol) để thu được tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(6-flo-1-metyl-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat.

Bước 2

Tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(6-flo-1-metyl-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat (209 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong DMF (3,6 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, N-iodosucinimit (121 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và tiếp đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(6-flo-3-iodo-1-metyl-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat.

Bước 3

Tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(6-flo-3-iodo-1-metyl-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat (211 mg) thu được ở bước 2 trên đây và PdCl₂(PPh₃)₂ (10,5 mg) được tạo huyền phù trong 1-metyl-2-pyrolidinon (2,11 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, N,N-dietyletanolamin (0,197 mL) được thêm vào hỗn hợp, và sau khi thay thế CO, hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Rượu tert-Butyl (0,2 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 2N (0,2 mL) được thêm vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. MTBE được thêm vào hỗn hợp, và lớp nước được tách. Lớp nước được axit hóa bằng axit clohydric, và quá trình chiết được thực hiện bằng MTBE. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất để thu được axit 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-metyl-1H-indol-3-cacboxylic.

Bước 4

Axetonitril (0,5 mL) và dung dịch axit clohydric-1,4-dioxan 4N (0,5 mL) được thêm vào axit 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-metyl-1H-indol-3-cacboxylic (10 mg) thu được ở bước 3 trên đây, sau đó được khuấy trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được cô, và phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 243: Tổng hợp 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-N,1-dimetyl-1H-indol-3-cacboxyamid

Quy trình ở ví dụ 237 được lặp lại bằng cách sử dụng axit 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-metyl-1H-indol-3-cacboxylic thu được ở bước 3 ở ví dụ 242 thay cho axit 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-metyl-1H-indol-3-cacboxylic-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 244: Tổng hợp 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-N,N,1-trimetyl-1H-indol-3-cacboxyamid

Quy trình ở ví dụ 237 được lặp lại bằng cách sử dụng axit 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-4'-cyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-metyl-1H-indol-3-carboxylic thu được ở bước 3 ở ví dụ 242 thay cho axit 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-4'-cyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-metyl-1H-indol-3-carboxylic-chất đồng phân X, và sử dụng dimethylamin hydroclorua thay cho methylamin hydroclorua để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 245: Tổng hợp 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-4'-cyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-metyl-1H-indol-3-carboxamid

Quy trình ở ví dụ 236 được lặp lại bằng cách sử dụng axit 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-4'-cyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-metyl-1H-indol-3-carboxylic thu được ở bước 3 ở ví dụ 242 thay cho axit 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-4'-cyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-metyl-1H-indol-3-carboxylic-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 246: Tổng hợp 5'-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-2'-(7-(diflometyl)-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril-chất đồng phân X

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-(diflometyl)-1,3-diflo-4-nitro-benzen thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 247: Tổng hợp 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonyl)-4'-cyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-carbonitril-chất đồng phân X

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 2,6-diflo-3-nitro-benzonitril thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, và sử dụng THF thay cho EtOH để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 248: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrrolidin-1-carbonyl)-2'-(7-(diflometyl)-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-(diflometyl)-1,3-diflo-4-nitro-benzen thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, và sử dụng tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat thu được ở bước 1 ở ví dụ 37 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 249: Tổng hợp (S)-5-(5-(3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 2,6-diflo-3-nitro-benzonitril thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, sử dụng THF thay cho EtOH, và sử dụng tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat thu được ở bước 1 ở ví dụ 37 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 250: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(7-(diflometyl)-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-(diflometyl)-1,3-diflo-4-nitro-benzen thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, và sử dụng tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat thu được ở bước 3 ở ví dụ 41 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 251: Tổng hợp 5-(5-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 2,6-

diflo-3-nitro-benzonitril thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, sử dụng THF thay cho EtOH, và sử dụng tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3'-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacamat thu được ở bước 3 ở ví dụ 41 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacamat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 252: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-(diflometyl)-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-(diflometyl)-1,3-diflo-4-nitro-benzen thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, và sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacamat thu được ở bước 1 ở ví dụ 213 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacamat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 253: Tổng hợp 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 2,6-diflo-3-nitro-benzonitril thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, sử dụng THF thay cho EtOH, và sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacamat thu được ở bước 1 ở ví dụ 213 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacamat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 254: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân X

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 1,2,3-triflo-4-nitro-benzen thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, và sử dụng 1-(aminometyl)xyclobutanol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 255: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrolidin-1-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 1,2,3-triflo-4-nitro-benzen thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, sử dụng 1-(aminometyl)xyclobutanol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrolidin-3-yl]cacbamat thu được ở bước 1 ở ví dụ 37 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 256: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 1,2,3-triflo-4-nitro-benzen thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, sử dụng 1-(aminometyl)xyclobutanol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat thu được ở bước 3 ở ví dụ 41 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 257: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-clo-6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân X

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(aminometyl)xyclobutanol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất

nêu ở đề mục.

Ví dụ 258: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl)-2'-(7-clo-6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(aminometyl)xyclobutanol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat thu được ở bước 1 ở ví dụ 37 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 259: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(7-clo-6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(aminometyl)xyclobutanol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat thu được ở bước 3 ở ví dụ 41 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 260: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-(diflometyl)-6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân X

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-(diflometyl)-1,3-diflo-4-nitro-benzen thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, và sử dụng 1-(aminometyl)xyclobutanol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 261: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl)-2'-(7-(diflometyl)-6-flo-1-

((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-(diflometyl)-1,3-diflo-4-nitro-benzen thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, sử dụng 1-(aminometyl)xyclobutanol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrolidin-3-yl]cacbamat thu được ở bước 1 ở ví dụ 37 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 262: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(7-(diflometyl)-6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-(diflometyl)-1,3-diflo-4-nitro-benzen thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, sử dụng 1-(aminometyl)xyclobutanol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat thu được ở bước 3 ở ví dụ 41 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 263: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-(diflometyl)-6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 2-(diflometyl)-1,3-diflo-4-nitro-benzen thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, sử dụng 1-(aminometyl)xyclobutanol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat thu được ở bước 1 ở ví dụ 213 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]

heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 264: Tổng hợp 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-cacbonitril-chất đồng phân X

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 2,6-diflo-3-nitro-benzonitril thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, và sử dụng 1-(aminometyl)xyclobutanol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 265: Tổng hợp (S)-5-(5-(3-aminopyrolidin-1-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 2,6-diflo-3-nitro-benzonitril thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, sử dụng 1-(aminometyl)xyclobutanol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrolidin-3-yl]cacbammat thu được ở bước 1 ở ví dụ 37 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 266: Tổng hợp 5-(5-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 2,6-diflo-3-nitro-benzonitril thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, sử dụng 1-(aminometyl)xyclobutanol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbammat thu được ở bước 3 ở ví dụ 41 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 267: Tổng hợp 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 2,6-diflo-3-nitro-benzonitril thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, sử dụng 1-(aminometyl)xyclobutanol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat thu được ở bước 1 ở ví dụ 213 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 268: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 1,2,3-triflo-4-nitro-benzen thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, sử dụng 1-(aminometyl)xyclobutanol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat thu được ở bước 1 ở ví dụ 213 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 269: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-clo-6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(aminometyl)xyclobutanol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat thu được ở bước 1 ở ví dụ 213 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-

tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 270: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-7-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân X

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 1,3-diflo-2-metyl-4-nitro-benzen thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, và sử dụng 1-(aminometyl)xyclobutanol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 271: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrolidin-1-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-7-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 1,3-diflo-2-metyl-4-nitro-benzen thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, sử dụng 1-(aminometyl)xyclobutanol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrolidin-3-yl]cacbammat thu được ở bước 1 ở ví dụ 37 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 272: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-7-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 1,3-diflo-2-metyl-4-nitro-benzen thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, sử dụng 1-(aminometyl)xyclobutanol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbammat thu được ở bước 3 ở ví dụ 41 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở

đề mục.

Ví dụ 273: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-brom-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân X

Bước 1

2-brom-1,3-diflo-4-nitro-benzen (3 g) được hòa tan trong THF (31,5 mL). TEA (2,6 mL) và 1-amino-2-metyl-propan-2-ol (1,4 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và tiếp đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 1-(2-brom-3-flo-6-nitro-anilino)-2-metyl-propan-2-ol.

Bước 2

1-(2-brom-3-flo-6-nitro-anilino)-2-metyl-propan-2-ol (1,03 g) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong axit axetic (6,7 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, N-iodosuccinimit (981 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. MTBE và nước được thêm vào hỗn hợp, và quá trình chiết được thực hiện hai lần bằng MTBE. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 1-(2-brom-3-flo-4-iodo-6-nitro-anilino)-2-metyl-propan-2-ol.

Bước 3

1-(2-brom-3-flo-4-iodo-6-nitro-anilino)-2-metyl-propan-2-ol (1,33 g) thu được ở bước 2 trên đây và sắt (1,33 g) được hòa tan trong THF (10,2 mL) và axit clohydric 2N (10,2 mL), sau đó được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. MTBE được thêm vào, và hỗn hợp được cho đi qua tấm Celite. MTBE được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau đó, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 1-(6-amino-2-brom-3-flo-4-iodo-anilino)-2-metyl-propan-2-ol.

Bước 4

1-(6-amino-2-brom-3-flo-4-iodo-anilino)-2-metyl-propan-2-ol (940 mg) thu được ở bước 3 trên đây được hòa tan trong nước (1,88 mL) và THF (4,7 mL). Ở 0°C, axit clohydric 12N (2,82 mL) và dung dịch nước natri nitrit (dung dịch nước thu được bằng cách hòa tan 209 mg natri nitrit trong 0,63 mL nước) được thêm từng giọt vào hỗn hợp, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. MTBE được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau đó, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 1-(7-brom-6-flo-5-iodo-benzotriazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol.

Bước 5

Tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X (50 mg) thu được ở bước 2 ở ví dụ 207 và 1-(7-brom-6-flo-5-iodo-benzotriazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (47.9 mg) thu được ở bước 4 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,3 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, Pd(dba)₂ (4,1 mg), X-phos (6,8 mg), và trikali phosphat (56,7 mg) được thêm vào hỗn hợp. Sau khi thay thế nitơ, hỗn hợp được khuấy ở 90°C qua đêm. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được đặt trong NH-silica gel, và rửa bằng etyl axetat:metanol = 10:1. Dung môi được chưng cất, và axetonitril (1,0 mL) và dung dịch axit clohydric-1,4-dioxan 4N (1,0 mL) được thêm vào chất cặn, sau đó được khuấy trong 10 phút. Dung môi được chưng cất, phần cặn được hòa tan trong DMSO, và quá trình tinh chế được thực hiện bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 274: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl)-2'-(7-brom-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 273 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbammat thu được ở bước 1 ở ví dụ 37 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 275: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(7-brom-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 273 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat thu được ở bước 3 ở ví dụ 41 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 276: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-7-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 209 được lặp lại bằng cách sử dụng 1,3-diflo-2-metyl-4-nitro-benzen thay cho 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen, sử dụng 1-(aminometyl)xyclobutanol thay cho 1-amino-2-metyl-propan-2-ol, và sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat thu được ở bước 1 ở ví dụ 213 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 277: Tổng hợp 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-brom-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 273 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat thu được ở bước 1 ở ví dụ 213 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat-chất đồng phân X để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 278: Tổng hợp 5'-((1R,2R,4S)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-

cacbonyl)-2'-(7-xyclopropyl-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Bước 1

1-(2-brom-3-flo-6-nitro-anilino)-2-metyl-propan-2-ol (975 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 273 được hòa tan trong 1,4-dioxan (10,6 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, diclobis(trixyclohexylphosphin)paladi(II) (234 mg), axit xyclopropyl boronic (464 mg), và trikali phosphat (2,02 g) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 10°C qua đêm. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 1-((2-xyclopropyl-3-flo-6-nitrophenyl)amino)-2-metylpropan-2-ol.

Bước 2

1-((2-xyclopropyl-3-flo-6-nitrophenyl)amino)-2-metylpropan-2-ol (204 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong axetonitril (1,5 mL). Ở nhiệt độ trong phòng, N-bromsucinimit (196 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 1-((4-brom-2-xyclopropyl-3-flo-6-nitrophenyl)amino)-2-metylpropan-2-ol.

Bước 3

1-((4-brom-2-xyclopropyl-3-flo-6-nitrophenyl)amino)-2-metylpropan-2-ol (250 mg) thu được ở bước 2 trên đây và iron (250 mg) được hòa tan trong THF (2,4 mL) và axit clohydric 2N (2,4 mL), sau đó được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được cho đi qua tấm Celite. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau đó, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 1-((6-amino-4-brom-2-xyclopropyl-3-flophenyl)amino)-2-metylpropan-2-ol.

Bước 4

1-((6-amino-4-brom-2-xyclopropyl-3-flophenyl)amino)-2-metylpropan-2-ol (192 mg) thu được ở bước 3 trên đây được hòa tan trong THF (2,0 mL) và axit clohydric 2N (2,0 mL). Dung dịch nước natri nitrit (dung dịch nước thu được bằng cách pha loãng

54 mg natri nitrit trong 0,16 mL nước) được thêm từng giọt vào hỗn hợp, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau đó, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được 1-(5-brom-7-xyclopropyl-6-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol.

Bước 5

Tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat (15 mg) thu được ở bước 1 ở ví dụ 213, và 1-(5-brom-7-xyclopropyl-6-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol (10,5 mg) thu được ở bước 4 trên đây được hòa tan trong 1,4-dioxan (0.2 mL). Pd(dba)₂ (1,2 mg), X-phos (2,0 mg), và trikali phosphat (17 mg) được thêm vào hỗn hợp. Sau khi thay thế nitơ, hỗn hợp được khuấy ở 100°C qua đêm. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được đặt trong NH-silica gel, và rửa bằng etyl axetat:metanol = 10:1. Dung môi được chưng cất, và axetonitril (1,0 mL) và dung dịch axit clohydric-1,4-dioxan 4N (1,0 mL) được thêm vào chất cặn, sau đó được khuấy trong 10 phút. Dung môi được chưng cất, phần cặn được hòa tan trong DMSO, và quá trình tinh chế được thực hiện bằng HPLC pha đảo (pha động: nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 279: Tổng hợp 5'-((1R,2R,4S)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-xyclopropyl-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân X

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 278 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat-chất đồng phân X thu được ở bước 2 ở ví dụ 207 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbammat.

Ví dụ 280: Tổng hợp (S)-5'-(3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl)-2'-(7-xyclopropyl-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 278 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]pyrrolidin-3-yl]cacbamat thu được ở bước 1 ở ví dụ 37 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 281: Tổng hợp 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(7-xyclopropyl-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 278 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl N-[(3-endo)-8-[3-(4-xyano-3-flo-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat thu được ở bước 3 ở ví dụ 41 thay cho tert-butyl ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-xyano-3'-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ so sánh 1: Tổng hợp 4-(2-((3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrimidin-4-yl)benzonitril

Quy trình ở ví dụ 59 được bộc lộ trong tài liệu sáng chế (tài liệu sáng chế) 1 được lặp lại bằng cách sử dụng axit (4-xyanophenyl)boronic thay cho axit (4-xyano-3-flophenyl)boronic, và sử dụng tert-butyl N-[(3-exo)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]cacbamat thay cho 4-Boc-aminopiperidine để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ so sánh 2: Tổng hợp (S)-4-(3-(3-aminopyrrolidin-1-cacbonyl)-5-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril

Bước 1

Quy trình của phương pháp tổng hợp ở sơ đồ C được bộc lộ trong tài liệu sáng chế 3 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(4-flophenyl)etanon như C-1, sử dụng 4-hydrazinobenzonitril thay cho (4-(triflometyl)phenyl)hydrazin, và sử dụng (S)-tert-butyl pyrrolidin-3-yl cacbamat thay cho 1-(4-flophenyl)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-on để thu được (S)-tert-butyl (1-(1-(4-xyanophenyl)-5-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-3-cacbonyl)pyrrolidin-3-yl)cacbamat.

Bước 2

Quy trình ở bước 5 trong ví dụ 1 được lặp lại bằng cách sử dụng (S)-tert-butyl (1-(1-(4-xyanophenyl)-5-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-3-cacbonyl)pyrolidin-3-yl)cacamat thu được ở bước 1 trên đây thay cho tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-(p-tolyl)benzoyl]pyrolidin-3-yl]cacamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ so sánh 3: Tổng hợp 4-(5-(4-flophenyl)-3-(2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-cacbonyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril

Bước 1

Quy trình của phương pháp tổng hợp ở sơ đồ C được bộc lộ trong tài liệu sáng chế 3 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(4-flophenyl)etanon như C-1, sử dụng 4-hydrazinobenzonitril thay cho (4-(triflometyl)phenyl)hydrazin, và sử dụng tert-butyl 2,6-diazaspiro[3.5]nonan-2-cacboxylat thay cho 1-(4-flophenyl)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-on để thu được tert-butyl 6-(1-(4-xyanophenyl)-5-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-3-cacbonyl)-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-2-cacboxylat.

Bước 2

Quy trình ở bước 5 ở ví dụ 1 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl 6-(1-(4-xyanophenyl)-5-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-3-cacbonyl)-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-2-cacboxylat thu được ở bước 1 trên đây thay cho tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-(p-tolyl)benzoyl]pyrolidin-3-yl]cacamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ so sánh 4: Tổng hợp 4-[5-[(3R)-3-aminopiperidin-1-cacbonyl]-2-(3-pyridyl metoxy)phenyl]benzonitril

Bước 1

Quy trình ở bước 1 đến 2 trong ví dụ 9 được lặp lại bằng cách sử dụng axit 3-brom-4-metoxybenzoic thay cho axit 3-brom-4-clo-benzoic, và sử dụng (R)-tert-butyl piperidin-3-yl cacamat thay cho axit tert-butyl N-[(3S)-pyrolidin-3-yl]carbamic để thu được (R)-tert-butyl (1-(4'-xyano-6-metoxy-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)piperidin-3-yl)cacamat.

Bước 2

(R)-tert-butyl (1-(4'-xyano-6-metoxyl-1,1'-biphenyl)-3-cacbonyl)piperidin-3-yl)cacbammat (430 mg) thu được ở bước 1 trên đây được hòa tan trong metylen clorua (10 mL). Ở 0°C, dung dịch chứa BBr₃ 1M trong metylen clorua (2,17 mL) được thêm từng giọt vào hỗn hợp, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch nước natri hydrogen cacbonat bão hòa (17 mL), nước (4 mL), và CH₂Cl₂ (8 mL) được thêm vào, sau đó được khuấy trong 10 phút. Boc₂O (0,2370 g) được thêm vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[(3R)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-hydroxy-benzoyl]-3-piperidyl]cacbammat.

Bước 3

Tert-butyl N-[(3R)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-hydroxy-benzoyl]-3-piperidyl]cacbammat (10 mg) thu được ở bước 2 trên đây được hòa tan trong THF (0,500 mL). Ở 25°C, 3-pyridyl metanol (7 mg), polymer-supported PPh₃ (30 mg), và DMEAD (27,8 mg) được thêm vào, sau đó được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước và tiếp đó bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (pha động: cloform/metanol) để thu được (S)-tert-butyl (1-(4'-xyano-6-(pyridin-3-ylmetoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)piperidin-3-yl)cacbammat.

Bước 4

Quy trình ở bước 5 trong ví dụ 1 được lặp lại bằng cách sử dụng (S)-tert-butyl (1-(4'-xyano-6-(pyridin-3-ylmetoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)piperidin-3-yl)cacbammat thu được ở bước 3 trên đây thay cho tert-butyl N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-(p-tolyl)benzoyl]pyrolidin-3-yl]cacbammat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ so sánh 5: Tổng hợp (S)-(3-aminopyrolidin-1-yl)(4-metyl-4''-(triflometyl)-[1,1':2',1''-terphenyl]-4'-yl) metanon

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 19 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-brom-4-(triflometyl)benzen thay cho 4-brom-2,6-diflo-benzonitril để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ so sánh 6: Tổng hợp 4''-metyl-5'-(3-(pyridin-3-yl)pyrolidin-1-cacbonyl)-[1,1':2',1''-terphenyl]-4-cacbonitril

Quy trình ở bước 1 đến 5 trong ví dụ 1 được lặp lại bằng cách sử dụng 3-(pyrolidin-3-yl)pyridin thay cho tert-butyl N-[(3S)-pyrolidin-3-yl]cacbamat để thu được 4''-metyl-5'-(3-(pyridin-3-yl)pyrolidin-1-cacbonyl)-[1,1':2',1''-terphenyl]-4-cacbonitril.

Ví dụ so sánh 7: Tổng hợp 4-(3-(4-aminopiperidin-1-cacbonyl)-5-(p-tolyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril

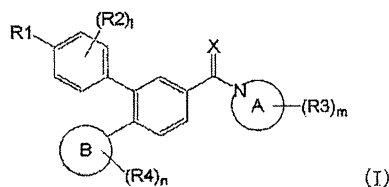
Bước 1

Quy trình của phương pháp tổng hợp ở sơ đồ C bộc lộ trong Công bố đơn quốc tế số WO2015/103060 được lặp lại bằng cách sử dụng 1-(4-metylphenyl)etanon như C-1, sử dụng 4-hydrazinobenzonitril thay cho (4-(triflometyl)phenyl)hydrazin, và sử dụng tert-butyl piperidin-4-yl cacbamat thay cho 1-(4-flophenyl)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-on để thu được tert-butyl (1-(1-(4-xyanophenyl)-5-(p-tolyl)-1H-pyrazol-3-cacbonyl)piperidin-4-yl)cacbamat.

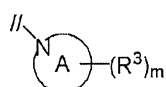
Bước 2

Quy trình ở bước 5 trong ví dụ 1 được lặp lại bằng cách sử dụng tert-butyl (1-(1-(4-xyanophenyl)-5-(p-tolyl)-1H-pyrazol-3-cacbonyl)piperidin-4-yl)cacbamat thu được ở bước 1 trên đây thay cho N-[(3S)-1-[3-(4-xyanophenyl)-4-(p-tolyl)benzoyl]pyrolidin-3-yl]cacbamat để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

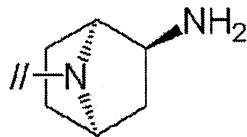
Dưới đây là các hợp chất trong ví dụ 1 đến 281 và ví dụ so sánh 1 đến 7.



Trong bảng dưới đây, nếu cấu trúc:

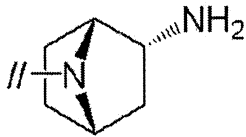


được thể hiện như sau:



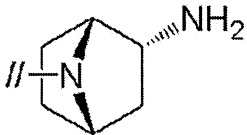
cấu hình
tương đối
raxemat

hoặc

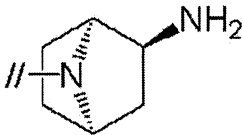


cấu hình
tương đối
raxemat

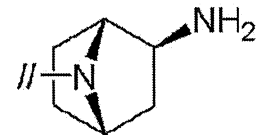
thì hợp chất là hỗn hợp của hợp chất có cấu trúc:



hoặc

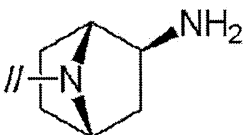


nếu cấu trúc được thể hiện như sau:

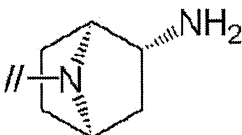


cấu hình tương
đối raxemat

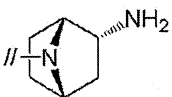
thì hợp chất là hỗn hợp của hợp chất có cấu trúc:



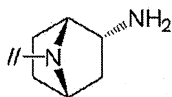
hoặc



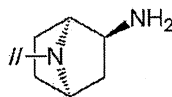
và nếu cấu trúc được thể hiện như sau:



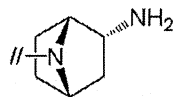
cấu trúc
tương đối
isome-A



cấu trúc
tương đối
isome-B,

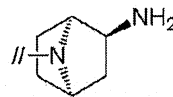


cấu trúc
tương đối
isome-B,



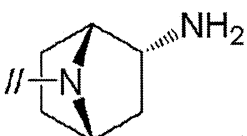
cấu trúc
tương đối
isome-X,

hoặc

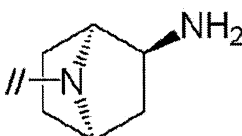


cấu trúc
tương đối
isome-X,

thì hợp chất có một trong các cấu trúc dưới đây:



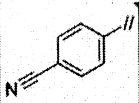
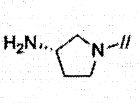
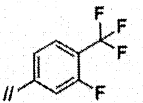
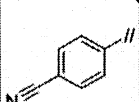
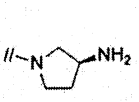
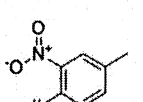
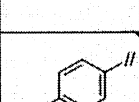
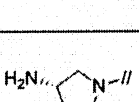
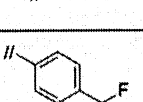
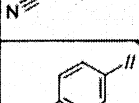
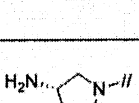
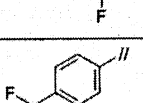
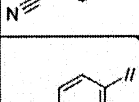
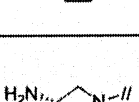
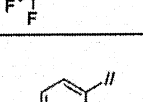
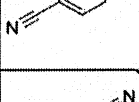
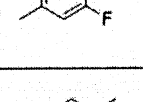
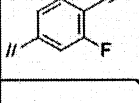
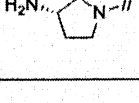
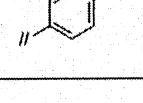
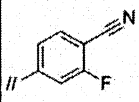
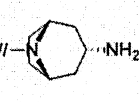
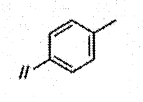
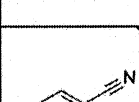
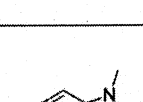
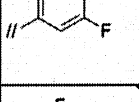
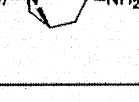
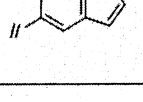
hoặc



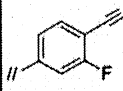
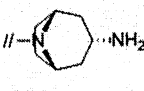
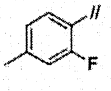
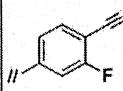
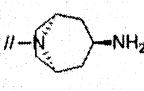
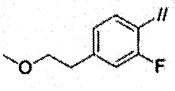
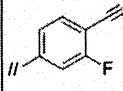
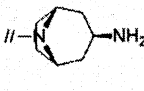
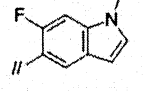
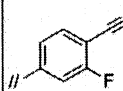
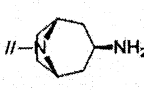
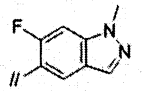
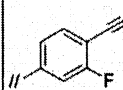
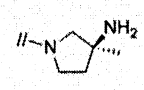
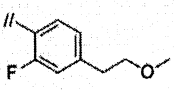
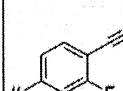
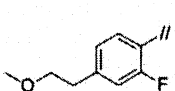
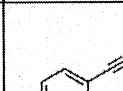
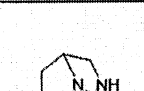
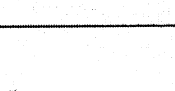
Bảng 1

Ví dụ số	X				MS m/z (M+1)	NMR
1	O				382,4	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,74 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,66-7,61 (1H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,01 (2H, d, J = 7,7 Hz), 3,70-3,40 (4H, m), 3,24-3,13 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,03-1,90 (1H, m), 1,70-1,59 (1H, m).
2	S				398,2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,74 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,52-7,49 (1H, m), 7,45-7,41 (2H, m), 7,32 (2H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,99-3,51 (4H, m), 2,27 (3H, s), 2,15-2,01 (1H, m), 1,83-1,70 (1H, m), 1,31-1,19 (1H, m).
3	O				396,4	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,74 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,49 (2H, s), 7,38 (1H, s), 7,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,1 Hz), 4,38-4,23 (1H, m), 3,73-3,61 (1H, m), 3,18-3,05 (1H, m), 3,01-2,89 (1H, m), 2,87-2,79 (1H, m), 2,27 (3H, s), 1,87-1,64 (4H, m).
4	O				422,5	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,76 (3H, d, J = 8,2 Hz), 7,63 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,10 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,00 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,24 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,12 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,95 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,78 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,51 (2H, s), 2,96 (2H, s), 2,27 (3H, s), 1,86-1,80 (2H, m), 1,71-1,60 (2H, m).
5	O				408,5	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,76 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,67-7,61 (1H, m), 7,58-7,47 (2H, m), 7,35-7,29 (2H, m), 7,14-7,07 (2H, m), 7,00 (2H, d, J = 8,2 Hz), 4,12-4,03 (1H, m), 3,96-3,84 (2H, m), 3,76-3,71 (2H, m), 3,59-3,47 (3H, m), 2,28 (3H, s), 2,19-2,11 (2H, m).
6	O				422,2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,76 (2H, t, J = 4,3 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 18,9, 1,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,11 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,01 (2H, dd, J = 8,2, 2,4 Hz), 3,61-3,47 (4H, m), 2,95 (4H, t, J = 1,7 Hz), 2,28 (3H, s), 1,92-1,72 (4H, m).
7	O				422,3	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,73 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,44 (1H, s), 7,32 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,99 (2H, d, J = 7,7 Hz), 4,65-4,57 (1H, m), 4,19-4,11 (1H, m), 3,47-3,35 (2H, m), 2,26 (2H, s), 2,04-1,44 (8H, m).
8	O				396,1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,76 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,69-7,61 (1H, m), 7,51 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,33-7,32 (2H, m), 7,10 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,01 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,81-3,40 (4H, m), 2,27 (3H, s), 2,03-1,90 (2H, m), 1,44-1,22 (3H, m).
9	O				416,0 418,0	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,74 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,67-7,59 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34-7,23 (3H, m), 7,16-7,10 (2H, m), 3,95-3,45 (5H, m), 2,29 (3H, s), 2,28-2,19 (1H, m), 2,06-1,96 (1H, m).
10	O				416,2 418,1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,72 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,62-7,57 (1H, m), 7,50 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,28 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,17 (2H, d, J = 9,5 Hz), 6,85 (1H, d, J = 7,0 Hz), 3,82-3,52 (5H, m), 2,22 (3H, s), 2,19-2,12 (1H, m), 1,95-1,87 (1H, m).

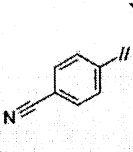
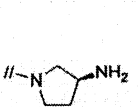
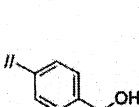
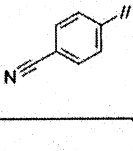
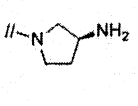
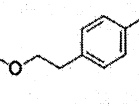
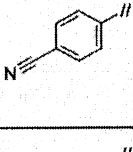
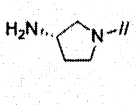
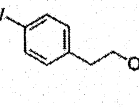
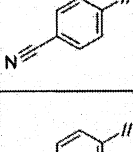
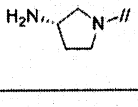
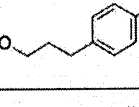
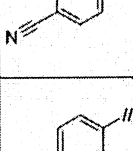
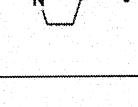
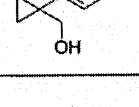
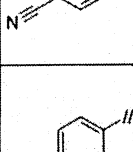
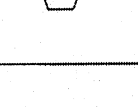
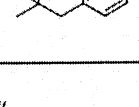
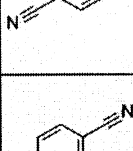
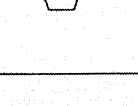
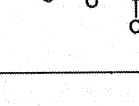
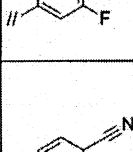
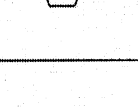
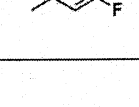
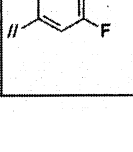
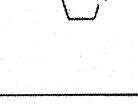
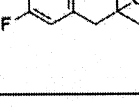
Bảng 2

11	O				454,2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,74 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,66-7,52 (4H, m), 7,35-7,26 (3H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,2 Hz), 3,86-3,47 (5H, m), 2,23-2,10 (1H, m), 1,98-1,87 (1H, m).
12	O				427,2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,80 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,76 (1H, s), 7,73-7,67 (1H, m), 7,66-7,58 (2H, m), 7,43-7,35 (3H, m), 7,31 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,13-4,07 (1H, m), 3,92-3,67 (2H, m), 3,64-3,49 (2H, m), 3,16 (3H, s), 2,28-2,15 (1H, m), 2,02-1,91 (1H, m).
13	O				418,2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,70 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,65-7,59 (1H, m), 7,52 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,87-3,48 (5H, m), 3,14-3,06 (1H, m), 2,22-2,10 (1H, m), 1,99-1,86 (1H, m).
14	O				436,2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,71 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,65-7,58 (3H, m), 7,54 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,33-7,24 (4H, m), 3,83-3,53 (5H, m), 2,23-2,11 (1H, m), 1,98-1,89 (1H, m).
15	O				400,2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,68 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,63-7,56 (1H, m), 7,56-7,49 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,24 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,10 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,85 (1H, d, J = 10,8 Hz), 3,83-3,53 (5H, m), 2,22 (3H, s), 2,19-2,10 (1H, m), 1,98-1,88 (1H, m).
16	O				400,1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,75 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,60 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,33-7,24 (1H, m), 7,07-6,95 (6H, m), 4,02-3,52 (5H, m), 2,22 (3H, s), 2,18-2,11 (1H, m), 1,98-1,87 (1H, m).
17	O				440,2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,80 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,61-7,58 (1H, m), 7,52-7,49 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J = 10,5, 1,4 Hz), 7,12 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,11-7,09 (1H, m), 7,04 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,63-4,57 (1H, m), 4,14-4,06 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,24-2,02 (2H, m), 2,00-1,89 (1H, m), 1,84-1,51 (3H, m), 1,34-1,14 (3H, m).
18	O				479,2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,76 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,62-7,56 (2H, m), 7,51-7,50 (1H, m), 7,44-7,42 (1H, m), 7,41-7,37 (1H, m), 7,35-7,31 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,40 (1H, d, J = 3,1 Hz), 4,65-4,58 (1H, m), 4,22-4,10 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,74-3,72 (1H, m), 2,04-1,19 (8H, m).
19	O				418,1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,71-7,68 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,24-7,13 (4H, m), 7,06 (2H, d, J = 7,9 Hz), 3,90-3,53 (4H, m), 3,49-3,41 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,25-2,16 (1H, m), 1,99-1,93 (1H, m).
20	O				462,1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,80 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,70-7,66 (1H, m), 7,62 (1H, dd, J = 6,6, 1,5 Hz), 7,51 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,33 (1H, d, J = 10,6 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,13-7,08 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,68-3,56 (2H, m), 3,55-3,40 (4H, m), 3,23 (3H, s), 3,22-3,11 (1H, m), 2,81 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,03-1,88 (1H, m), 1,69-1,57 (1H, m).

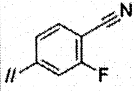
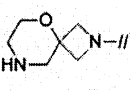
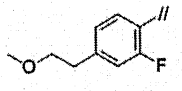
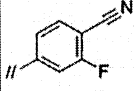
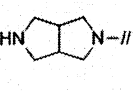
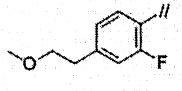
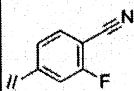
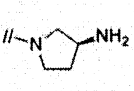
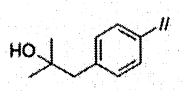
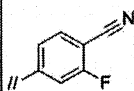
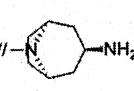
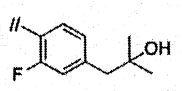
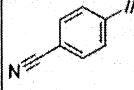
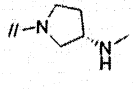
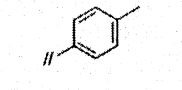
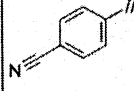
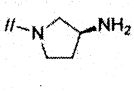
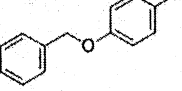
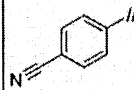
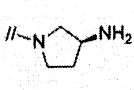
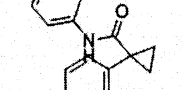
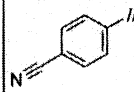
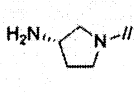
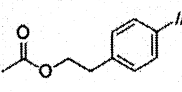
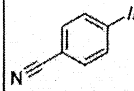
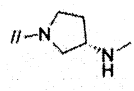
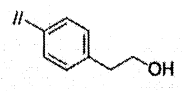
Bảng 3

21	O				458,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,81 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,8; 1,7 Hz), 7,54 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,37 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,21 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,95 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,63-4,57 (1H, m), 4,12-4,05 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,25-2,02 (3H, m), 2,00-1,69 (3H, m), 1,65-1,50 (2H, m), 1,47-1,34 (1H, m).
22	O				502,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,81 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 7,8; 1,7 Hz), 7,56-7,52 (2H, m), 7,35 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,13-7,09 (2H, m), 7,02-6,99 (1H, m), 4,62 (1H, s), 4,10 (1H, s), 3,53 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,40-3,34 (1H, m), 3,23 (3H, s), 2,81 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,33-1,90 (6H, m), 1,70-1,55 (2H, m).
23	O				497,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,76 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 7,8; 1,7 Hz), 7,57-7,50 (3H, m), 7,39-7,34 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,13-7,09 (1H, m), 6,46-6,43 (1H, m), 4,63 (1H, s), 4,15 (1H, s), 3,74 (3H, s), 3,19-3,13 (1H, m), 2,05-1,78 (4H, m), 1,77-1,67 (2H, m), 1,65-1,56 (1H, m), 1,48-1,39 (1H, m).
24	O				498,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,09 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,81-7,75 (2H, m), 7,65 (1H, dd, J = 7,8; 1,7 Hz), 7,60-7,55 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 4,64 (1H, s), 4,14 (1H, s), 3,99 (3H, s), 3,36-3,30 (1H, m), 2,06-1,44 (8H, m).
25	O				476,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,85-7,80 (1H, m), 7,74-7,59 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,35-7,29 (1H, m), 7,26-7,21 (1H, m), 7,11 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,01 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,79-3,44 (6H, m), 3,23 (3H, s), 2,85-2,79 (2H, m), 2,10-1,98 (2H, m), 1,47-1,27 (3H, m).
26	O				502,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,82 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,63 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,57-7,52 (2H, m), 7,34 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,15-7,09 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,63 (1H, s), 4,13 (1H, s), 3,53 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,42-3,36 (1H, m), 3,23 (3H, s), 2,81 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,09-1,45 (8H, m).
27	O				488,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,83-7,78 (1H, m), 7,71-7,48 (3H, m), 7,39-7,31 (1H, m), 7,27-7,21 (1H, m), 7,15-7,08 (2H, m), 7,03-6,98 (1H, m), 4,77-4,47 (1H, m), 4,29-3,95 (1H, m), 3,66-3,38 (4H, m), 3,23 (3H, d, J = 0,9 Hz), 2,99-2,88 (1H, m), 2,81 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,72-2,55 (1H, m), 2,01-1,43 (4H, m).
28	O				516,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,80 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,64-7,61 (1H, m), 7,57-7,52 (2H, m), 7,29-7,26 (1H, m), 7,21 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,2; 1,2 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 7,9; 0,9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,61 (1H, s), 4,40 (1H, s), 4,09 (1H, s), 3,19-3,11 (1H, m), 2,65 (2H, s), 2,11-1,59 (6H, m), 1,58-1,48 (1H, m), 1,41-1,33 (1H, m), 1,04 (6H, s).

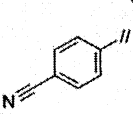
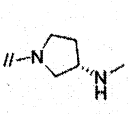
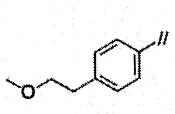
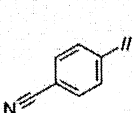
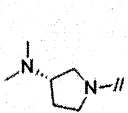
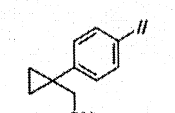
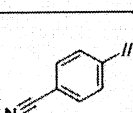
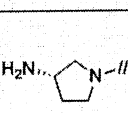
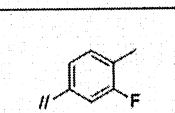
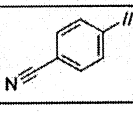
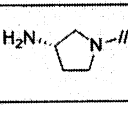
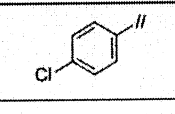
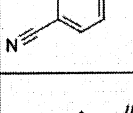
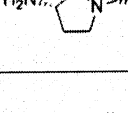
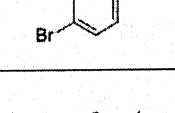
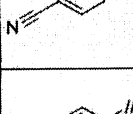
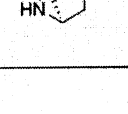
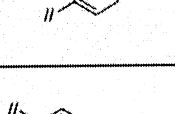
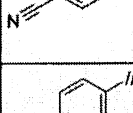
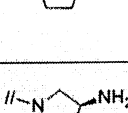
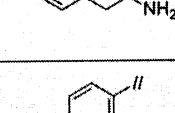
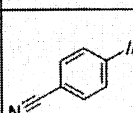
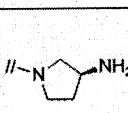
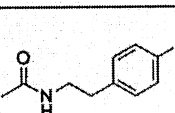
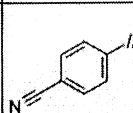
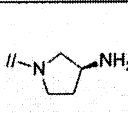
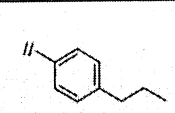
Bảng 4

29	O				398,6	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,67-7,63 (1H, m), 7,54 (1H, dd, J = 10,5; 1,7 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,2 Hz), 5,19 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,47 (2H, d, J = 5,8 Hz), 3,71-3,50 (2H, m), 3,27-3,13 (2H, m), 2,55-2,53 (1H, m), 2,04-1,90 (1H, m), 1,70-1,61 (1H, m).
30	O				426,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,66-7,62 (1H, m), 7,55-7,49 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,68-3,46 (6H, m), 3,22 (3H, s), 3,20-3,12 (1H, m), 2,77 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,02-1,87 (1H, m), 1,69-1,57 (1H, m).
31	O				412,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,66-7,62 (1H, m), 7,55-7,49 (2H, m), 7,35-7,32 (2H, m), 7,13 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,2 Hz), 4,63 (1H, t, J = 5,2 Hz), 3,62-3,56 (2H, m), 3,30-3,14 (4H, m), 2,73-2,66 (2H, m), 2,55-2,53 (1H, m), 2,03-1,90 (1H, m), 1,67-1,59 (1H, m).
32	O				426,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,49-7,38 (2H, m), 7,39-7,30 (1H, m), 7,27-7,14 (2H, m), 7,10-6,98 (2H, m), 6,90-6,67 (4H, m), 4,26-4,08 (1H, m), 3,47-3,11 (5H, m), 2,93-2,75 (2H, m), 2,38-2,14 (2H, m), 1,78-1,44 (2H, m), 1,42-1,27 (2H, m).
33	O				438,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,68 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,63-7,53 (1H, m), 7,46 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,26 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 4,65 (1H, s), 3,92-3,60 (5H, m), 3,09 (2H, s), 2,24-2,08 (1H, m), 2,01-1,86 (1H, m), 0,77 (2H, s), 0,65 (2H, s).
34	O				440,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,63 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,46 (2H, t, J = 10,2 Hz), 7,24 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,04 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,93 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,28 (1H, s), 3,64-3,48 (5H, m), 2,55 (2H, s), 1,98-1,87 (1H, m), 1,65-1,54 (1H, m), 0,96 (6H, s).
35	O				442,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,67-7,61 (1H, m), 7,57-7,51 (2H, m), 7,36-7,30 (2H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 3,96-3,87 (1H, m), 3,85-3,68 (4H, m), 3,66-3,46 (2H, m), 3,27-3,21 (1H, m), 2,59-2,51 (1H, m), 2,29-2,17 (1H, m), 2,04-1,94 (1H, m), 1,13 (3H, d, J = 6,4 Hz).
36	O				418,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,85-7,81 (1H, m), 7,71-7,67 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,38-7,32 (1H, m), 7,24-7,18 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,96 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,12-4,07 (1H, m), 3,92-3,53 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,26-2,17 (1H, m), 2,02-1,91 (1H, m).
37	O				476,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,79 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,70-7,67 (1H, m), 7,63 (1H, dd, J = 6,6; 1,5 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,27 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,21 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,1; 1,5 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,95 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,39 (1H, s), 3,68-3,55 (2H, m), 3,54-3,41 (2H, m), 3,21-3,12 (1H, m), 2,65 (2H, s), 2,03-1,88 (1H, m), 1,70-1,59 (1H, m), 1,04 (6H, s).

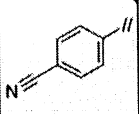
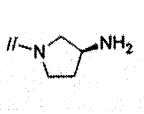
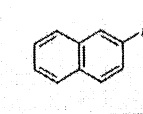
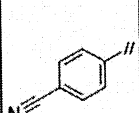
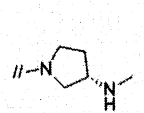
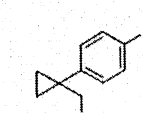
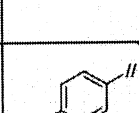
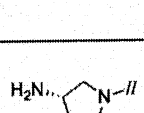
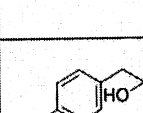
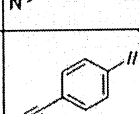
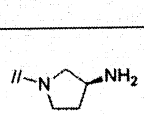
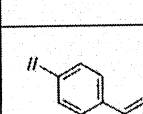
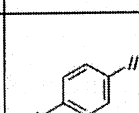
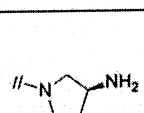
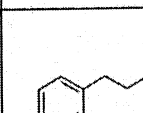
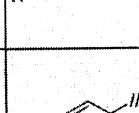
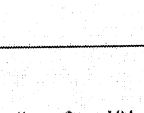
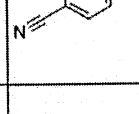
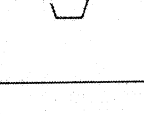
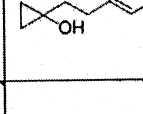
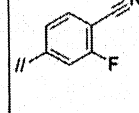
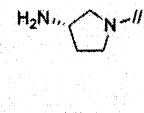
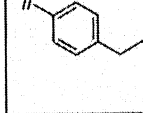
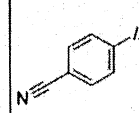
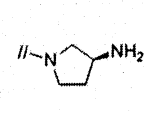
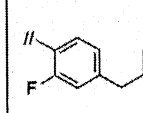
Bảng 5

38	O				504,2	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7,76-7,69 (2H, m), 7,49-7,43 (2H, m), 7,09-6,96 (4H, m), 6,83 (1H, dd, J = 10,8, 0,9 Hz), 4,23 (2H, dd, J = 23,5; 9,2 Hz), 4,10 (2H, s), 3,75-3,64 (2H, m), 3,60 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,35 (3H, s), 3,00 (2H, s), 2,90-2,80 (4H, m).
39	O				488,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,80 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,65 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 10,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,33 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,23 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,14-7,06 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,86-3,64 (2H, m), 3,58-3,47 (4H, m), 3,23 (3H, s), 3,03-2,86 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,77-2,55 (4H, m).
40	O				458,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,82-7,77 (1H, m), 7,69-7,64 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,54 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,27 (1H, d, J = 10,8 Hz), 7,15 (3H, d, J = 7,0 Hz), 7,03 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,74-3,53 (4H, m), 3,52-3,49 (1H, m), 3,22-3,13 (1H, m), 2,63 (2H, s), 2,07-1,97 (1H, m), 1,76-1,67 (1H, m), 1,03 (6H, s).
41	O				516,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,80 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,8; 1,7 Hz), 7,53 (2H, dd, J = 10,8; 4,7 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 10,7; 1,2 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 7,9; 1,2 Hz), 6,96 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,57 (1H, br s), 4,40 (1H, s), 4,05 (1H, br s), 2,65 (2H, s), 2,35-2,21 (2H, m), 2,12-2,03 (1H, m), 1,99-1,81 (3H, m), 1,61-1,47 (3H, m), 1,06 (6H, d, J = 14,6 Hz).
42	O				396,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,71 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,7; 1,5 Hz), 7,50 (1H, s), 7,46 (1H, dd, J = 8,1; 2,6 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,98 (2H, d, J = 7,7 Hz), 3,63-3,44 (3H, m), 3,26-3,07 (2H, m), 2,27-2,16 (6H, m), 1,94-1,85 (1H, m), 1,75-1,68 (1H, m).
43	O				474,5	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,76 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,67-7,61 (1H, m), 7,56-7,50 (2H, m), 7,45-7,30 (7H, m), 7,04 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,93 (2H, d, J = 7,6 Hz), 5,07 (2H, s), 4,17-4,07 (1H, m), 3,91-3,52 (4H, m), 2,26-2,15 (1H, m), 2,00-1,90 (1H, m).
44	O				527,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,96 (1H, s), 7,74 (2H, dd, J = 6,7; 1,8 Hz), 7,67-7,64 (1H, m), 7,54 (4H, tt, J = 12,7; 4,8 Hz), 7,37 (2H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 7,32-7,28 (4H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,07-7,04 (1H, m), 3,68-3,43 (5H, m), 1,99 (1H, d, J = 6,1 Hz), 1,66 (1H, dt, J = 7,0; 2,2 Hz), 1,44 (2H, dd, J = 6,7; 4,3 Hz), 1,12 (2H, dd, J = 6,9; 4,4 Hz).
45	O				454,5	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,73 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,67-7,62 (1H, m), 7,56-7,50 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 6,7 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,2 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,72-3,43 (4H, m), 3,22-3,13 (1H, m), 2,86 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,06-1,88 (4H, m), 1,69-1,58 (1H, m).
46	O				426,5	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,74 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,53 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,03 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,71-3,45 (7H, m), 3,26-3,12 (1H, m), 2,69 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,34-2,19 (3H, m), 2,06-1,90 (1H, m), 1,83-1,72 (1H, m).

Bảng 6

47	O				440,5	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,73 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,56-7,47 (2H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,15 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,03 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,69-3,38 (6H, m), 3,26-3,08 (4H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,32-2,19 (3H, m), 2,04-1,87 (1H, m), 1,81-1,69 (1H, m).
48	O				466,2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,67 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,43 (2H, dd, J = 19,4, 4,8 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,95 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,65-4,53 (1H, m), 3,68-3,38 (5H, m), 3,17-3,08 (1H, m), 2,71-2,58 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,04 (3H, s), 1,99-1,91 (1H, m), 1,74-1,58 (1H, m), 0,76 (2H, s), 0,65 (2H, s).
49	O				400,2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,71 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,62-7,56 (1H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,28 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,11 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,87 (1H, d, J = 10,8 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,6 Hz), 3,86-3,47 (5H, m), 2,21-2,09 (4H, m), 2,00-1,86 (1H, m).
50	O				402,1 404,1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,71 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,64-7,56 (1H, m), 7,54-7,46 (2H, m), 7,33-7,22 (4H, m), 7,07 (2H, d, J = 8,2 Hz), 4,04-3,50 (5H, m), 2,20-2,04 (1H, m), 1,96-1,82 (1H, m).
51	O				446,0 448,0	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,71 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,65-7,57 (1H, m), 7,55-7,46 (2H, m), 7,43 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,78-3,50 (5H, m), 2,17-2,06 (1H, m), 1,92-1,82 (1H, m).
52	O				394,5	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,75 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,67-7,50 (3H, m), 7,33 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,10 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,01 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,79-4,75 (1H, m), 4,51-4,47 (1H, m), 4,06 (1H, d, J = 18,4 Hz), 3,73-3,52 (2H, m), 3,15-3,02 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,04-1,91 (1H, m), 1,82-1,66 (1H, m).
53	O				411,1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,74 (2H, dd, J = 6,6; 2,0 Hz), 7,65 (1H, s), 7,54-7,50 (2H, m), 7,34-7,33 (2H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,59 (5H, ddd, J = 14,0; 4,3; 2,5 Hz), 2,85 (2H, s), 2,69-2,67 (2H, m), 1,70-1,60 (1H, m), 1,24 (1H, s).
54	O				494	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,71 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,63-7,56 (3H, m), 7,53-7,45 (2H, m), 7,26 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,87-3,47 (5H, m), 2,23-2,08 (1H, m), 1,98-1,86 (1H, m).
55	O				453,2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,85-7,79 (1H, m), 7,68 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,61-7,55 (1H, m), 7,52-7,44 (2H, m), 7,27-7,22 (2H, m), 7,06 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,97 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,83-3,52 (5H, m), 3,17-3,12 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,22-2,10 (1H, m), 1,98-1,86 (1H, m), 1,69 (3H, s).
56	O				410,2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,67 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,63-7,55 (1H, m), 7,54-7,45 (2H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,95 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,88-3,48 (5H, m), 2,48-2,44 (2H, m), 2,22-2,08 (1H, m), 1,97-1,86 (1H, m), 1,49 (2H, dd, J = 14,9; 7,3 Hz), 0,80 (3H, t, J = 7,3 Hz).

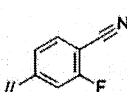
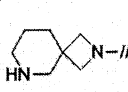
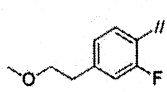
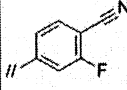
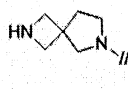
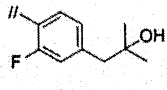
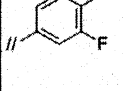
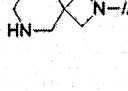
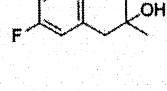
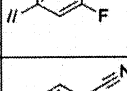
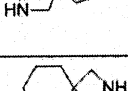
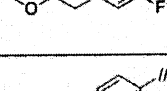
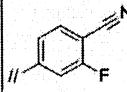
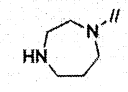
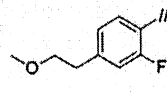
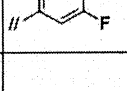
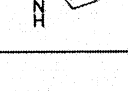
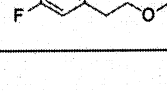
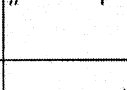
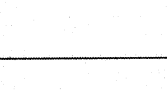
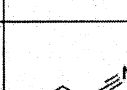
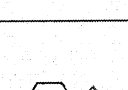
Bảng 7

57	O				418,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,83-7,76 (3H, m), 7,73-7,61 (5H, m), 7,59-7,53 (1H, m), 7,49-7,41 (2H, m), 7,29 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,03-3,55 (5H, m), 2,24-2,12 (1H, m), 1,98-1,88 (1H, m).
58	O				452,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,74 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,53-7,51 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4,67 (1H, t, J = 5,5 Hz), 3,71-3,47 (6H, m), 3,27-3,16 (1H, m), 2,35-2,21 (3H, m), 2,03-1,94 (1H, m), 1,81-1,72 (1H, m), 0,85-0,82 (2H, m), 0,74-0,70 (2H, m).
59	O				438,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,76-7,62 (3H, m), 7,58-7,50 (2H, m), 7,36-7,26 (2H, m), 7,14-7,02 (4H, m), 5,34-5,31 (1H, m), 3,89-3,58 (6H, m), 3,23-3,13 (1H, m), 2,05-1,95 (1H, m), 1,74-1,66 (1H, m), 0,94-0,84 (4H, m).
60	O				422,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,67 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,62-7,55 (1H, m), 7,51-7,43 (2H, m), 7,26 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,03 (4H, dd, J = 28,6; 7,6 Hz), 6,15 (1H, s), 3,68-3,48 (5H, m), 2,01-1,89 (1H, m), 1,79 (3H, s), 1,74 (3H, s), 1,67-1,59 (1H, m).
61	O				454,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,74 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,67-7,61 (1H, m), 7,57-7,49 (2H, m), 7,33 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,11 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,02 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,82-3,56 (4H, m), 3,53-3,47 (1H, m), 3,21-3,13 (1H, m), 2,62-2,55 (2H, m), 2,13-2,03 (1H, m), 1,86-1,75 (1H, m), 1,64-1,57 (2H, m), 1,12 (6H, s).
62	O				452,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,74 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,68-7,62 (1H, m), 7,58-7,51 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,02 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,15-4,08 (1H, m), 3,94-3,55 (4H, m), 3,53-3,48 (2H, m), 3,19-3,14 (1H, m), 2,77-2,69 (2H, m), 2,41-2,39 (2H, m), 2,31-2,17 (1H, m), 2,02-1,94 (1H, m), 0,91-0,89 (2H, m).
63	O				430,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,30 (1H, s), 7,80 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,69-7,64 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,35 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,16 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,05 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,69-3,52 (6H, m), 3,24-3,17 (1H, m), 2,71 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,04-1,93 (1H, m), 1,73-1,63 (1H, m).
64	O				458,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,73-7,63 (3H, m), 7,59 (1H, d, J = 10,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,31 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,20-7,14 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,92 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,70-3,54 (4H, m), 3,52-3,49 (1H, m), 3,24-3,20 (1H, m), 2,64 (2H, s), 2,08-1,96 (1H, m), 1,76-1,66 (1H, m), 1,04 (6H, s).
65	O				472,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,80 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,69-7,64 (1H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,33 (1H, d, J = 10,8 Hz), 7,15-7,09 (3H, m), 7,04 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,70-3,57 (4H, m), 3,54-3,49 (1H, m), 3,24-3,17 (1H, m), 2,63-2,57 (2H, m), 2,07-1,93 (1H, m), 1,77-1,64 (1H, m), 1,64-1,58 (2H, m), 1,12 (6H, s).

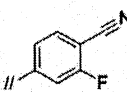
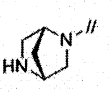
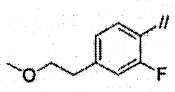
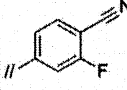
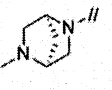
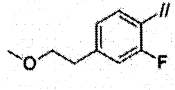
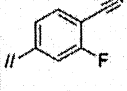
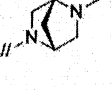
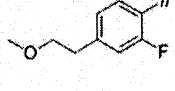
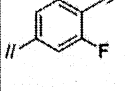
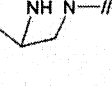
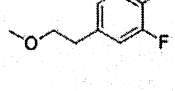
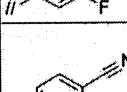
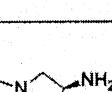
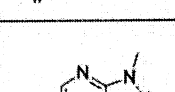
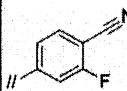
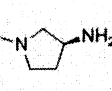
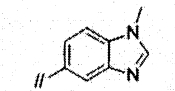
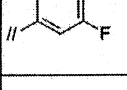
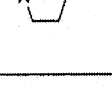
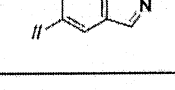
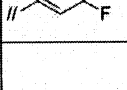
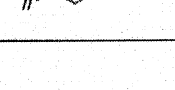
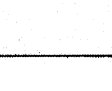
Bảng 8

66	O				452,2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,74 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,67-7,61 (1H, m), 7,56-7,49 (2H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,17 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,03 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,82-3,52 (5H, m), 3,51 (2H, s), 3,21 (3H, s), 2,15-2,01 (1H, m), 1,89-1,75 (1H, m), 0,89-0,78 (4H, m).
67	O				456,2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,73 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,67-7,61 (1H, m), 7,57-7,48 (2H, m), 7,39-7,24 (4H, m), 7,02 (1H, d, J = 7,6 Hz), 3,73-3,53 (4H, m), 3,51 (1H, s), 3,19-3,10 (1H, m), 2,54 (2H, s), 1,72-1,58 (1H, m), 1,48-1,35 (1H, m), 0,83-0,42 (4H, m).
68	O				464,2	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,67-7,61 (1H, m), 7,57-7,48 (2H, m), 7,39-7,33 (3H, m), 7,28 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,16 (1H, s), 3,78-3,54 (4H, m), 3,21-3,13 (1H, m), 2,04-1,95 (1H, m), 1,67-1,58 (1H, m), 0,82-0,70 (4H, m), 0,57-0,42 (4H, m).
69	O				444,1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,81 (1H, s), 7,72-7,47 (3H, m), 7,37-7,31 (1H, m), 7,18 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,13-7,01 (3H, m), 4,29-4,11 (1H, m), 3,88-3,56 (4H, m), 3,52 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,22 (3H, s), 2,79 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,23-2,03 (1H, m), 1,54-1,34 (1H, m).
70	O				430	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,74 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,69-7,63 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,32 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,96 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,70-4,64 (1H, m), 3,72-3,46 (6H, m), 3,26-3,18 (1H, m), 2,74-2,68 (2H, m), 2,08-1,98 (1H, m), 1,78-1,68 (1H, m).
71	O				444,1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,73 (2H, d, J = 6,7 Hz), 7,67-7,64 (1H, m), 7,57 (1H, dd, J = 10,8; 1,4 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,31 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 7,9; 1,2 Hz), 6,97 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,68-3,45 (6H, m), 3,23 (3H, s), 3,21-3,15 (1H, m), 2,80 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,04-1,93 (1H, m), 1,72-1,62 (1H, m).
72	O				440,1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,74 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,55-7,49 (2H, m), 7,34 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,2 Hz), 4,69-4,65 (1H, m), 3,70-3,37 (6H, m), 3,25-3,18 (1H, m), 2,08-1,95 (1H, m), 1,76-1,68 (1H, m), 1,19 (6H, s).
73	O				414,1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,75 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,65 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,58-7,49 (2H, m), 7,33 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,07 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,63 (2H, dt, J = 47,2; 6,2 Hz), 3,72-3,47 (4H, m), 3,27-3,21 (1H, m), 2,95 (2H, dt, J = 25,2; 6,2 Hz), 2,10-1,99 (1H, m), 1,81-1,71 (1H, m).
74	O				488,1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7,84-7,78 (1H, m), 7,71-7,62 (2H, m), 7,56-7,51 (1H, m), 7,36-7,30 (1H, m), 7,25-7,21 (1H, m), 7,13-7,09 (2H, m), 7,03-6,98 (1H, m), 4,09-3,49 (10H, m), 3,22 (3H, s), 2,84-2,78 (2H, m), 2,19-2,10 (2H, m).

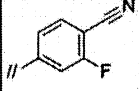
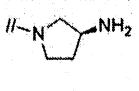
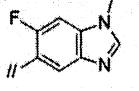
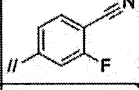
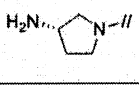
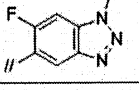
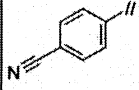
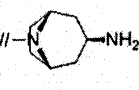
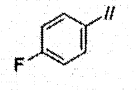
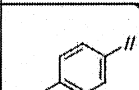
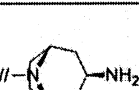
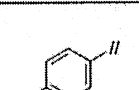
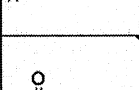
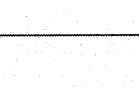
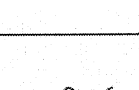
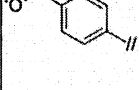
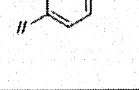
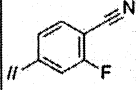
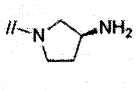
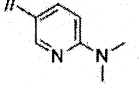
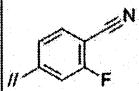
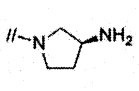
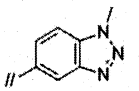
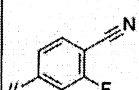
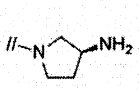
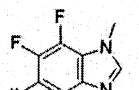
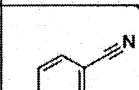
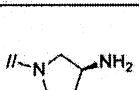
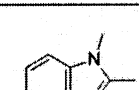
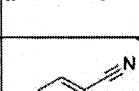
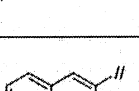
Bảng 9

75	O				502,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,84-7,79 (2H, m), 7,73-7,70 (1H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,25-7,20 (1H, m), 7,11 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,00 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,19 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,10 (1H, d, J = 8,2 Hz), 3,90 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,75 (1H, d, J = 10,1 Hz), 3,55-3,50 (2H, m), 3,25-3,07 (7H, m), 2,88-2,78 (2H, m), 1,86-1,73 (2H, m), 1,67-1,52 (2H, m).
76	O				502,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,82-7,77 (1H, m), 7,72-7,62 (2H, m), 7,57-7,51 (1H, m), 7,29-7,25 (1H, m), 7,22-7,18 (1H, m), 7,16-7,11 (1H, m), 7,09-7,05 (1H, m), 6,98-6,92 (1H, m), 4,40 (1H, s), 3,90-3,44 (6H, m), 2,67-2,64 (2H, m), 2,18-2,06 (2H, m), 2,04-1,90 (2H, m), 1,04 (6H, s).
77	O				516,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,84-7,71 (3H, m), 7,57-7,54 (1H, m), 7,29-7,24 (1H, m), 7,21-7,17 (1H, m), 7,15-7,11 (1H, m), 7,08-7,05 (1H, m), 6,97-6,93 (1H, m), 4,39 (1H, s), 4,14-4,02 (2H, m), 3,85-3,68 (2H, m), 2,95-2,84 (2H, m), 2,71-2,62 (4H, m), 1,78-1,68 (2H, m), 1,52-1,42 (2H, m), 1,04 (6H, s).
78	O				516,2	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 7,64-7,55 (4H, m), 7,22-7,08 (4H, m), 6,92 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,01-3,88 (1H, m), 3,77-3,71 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,63-3,58 (3H, m), 3,47-3,40 (2H, m), 3,23-3,15 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,09-2,01 (2H, m), 1,83-1,65 (4H, m).
79	O				502,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,83-7,00 (9H, m), 3,82 (12H, tt, J = 147,2, 54,5 Hz), 3,24 (3H, d, J = 5,5 Hz), 2,82 (2H, t, J = 6,4 Hz), 1,76 (1H, s), 1,48 (1H, s).
80	O				476,2	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 7,65-7,54 (4H, m), 7,13 (4H, ddd, J = 29,3, 15,0, 6,6 Hz), 6,90 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,02-3,97 (1H, m), 3,90-3,82 (1H, m), 3,74-3,67 (2H, m), 3,59 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,49-3,43 (2H, m), 3,39-3,35 (2H, m), 3,31 (3H, s), 2,85 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,24-2,05 (2H, m).
81	O				488,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,83-7,79 (1H, m), 7,72-7,60 (2H, m), 7,55-7,51 (1H, m), 7,36-7,30 (1H, m), 7,27-7,21 (1H, m), 7,15-7,08 (2H, m), 7,03-6,98 (1H, m), 3,86-3,38 (10H, m), 3,23 (3H, s), 2,85-2,79 (2H, m), 2,38-2,02 (2H, m).
82	O				474,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,82 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,74-7,60 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,39-7,30 (1H, m), 7,24 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,14-7,09 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,57 (1H, s), 4,27 (1H, s), 3,79-3,72 (1H, m), 3,66-3,61 (1H, m), 3,57-3,51 (2H, m), 3,46-3,40 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,21-3,17 (1H, m), 2,84-2,79 (2H, m), 2,14-2,05 (1H, m), 1,90-1,73 (1H, m).
83	O				502,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,81 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,59-7,51 (3H, m), 7,33 (1H, dd, J = 10,7; 1,2 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,00 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,79-3,57 (6H, m), 3,53 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,23 (3H, s), 2,81 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,25-2,17 (2H, m), 2,01-1,81 (4H, m).
84	O				502,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,84-7,79 (2H, m), 7,72 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,33 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,14-7,09 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,15 (2H, s), 3,83 (2H, s), 3,53 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,22 (3H, s), 2,97-2,85 (4H, m), 2,81 (2H, t, J = 6,6 Hz), 1,89-1,63 (4H, m).

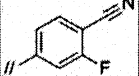
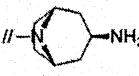
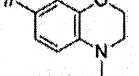
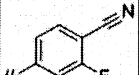
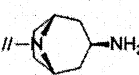
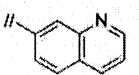
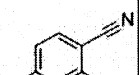
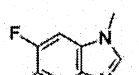
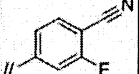
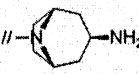
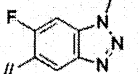
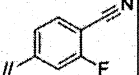
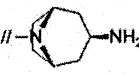
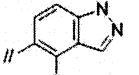
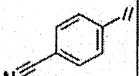
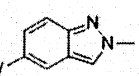
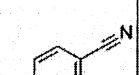
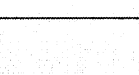
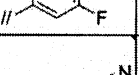
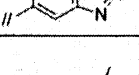
Bảng 10

85	O				474,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,81 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,71-7,62 (2H, m), 7,59-7,51 (1H, m), 7,38-7,30 (1H, m), 7,27-7,22 (1H, m), 7,15-7,08 (2H, m), 7,03-6,98 (1H, m), 4,72 (1H, s), 4,39 (1H, s), 3,86-3,61 (2H, m), 3,56-3,49 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,10-2,93 (2H, m), 2,84-2,79 (2H, m), 1,91-1,60 (2H, m).
86	O				488,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,81 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,74-7,53 (3H, m), 7,38-7,31 (1H, m), 7,24 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,14-7,09 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,76 (1H, s), 4,44 (1H, s), 4,02-3,85 (1H, m), 3,72-3,57 (1H, m), 3,53 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,22 (3H, s), 3,12-2,97 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,63 (3H, s), 2,18-1,91 (2H, m).
87	O				488,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,81 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,75-7,51 (3H, m), 7,34 (1H, t, J = 10,5 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,14-7,08 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,72 (1H, s), 4,39 (1H, s), 3,89-3,59 (2H, m), 3,53 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,22 (3H, s), 3,08-2,90 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,54 (3H, s), 2,16-1,84 (2H, m).
88	O				488,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,80-7,75 (1H, m), 7,55-7,49 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,10 (2H, dt, J = 10,5; 3,8 Hz), 6,97 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,31-4,21 (1H, m), 3,54-3,29 (6H, m), 3,21 (3H, s), 3,00-2,93 (1H, m), 2,79 (2H, t, J = 6,6 Hz), 1,76-1,48 (4H, m).
89	O				443,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,34 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,73-7,58 (5H, m), 7,42-7,33 (1H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,07-7,01 (1H, m), 3,85-3,50 (5H, m), 2,20-2,07 (1H, m), 1,97-1,82 (1H, m).
90	O				441,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,19 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,08 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,68-7,65 (1H, m), 7,61 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,44-7,37 (1H, m), 7,07-6,99 (1H, m), 3,97 (3H, s), 3,86-3,42 (5H, m), 2,23-2,09 (1H, m), 1,99-1,86 (1H, m).
91	O				440,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,23 (1H, s), 7,69 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,66-7,60 (1H, m), 7,54 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,43 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,35-7,28 (1H, m), 7,06-7,00 (1H, m), 6,98-6,91 (1H, m), 3,86-3,53 (8H, m), 2,22-2,10 (1H, m), 1,99-1,89 (1H, m).
92	O				440,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,75-7,71 (1H, m), 7,70-7,66 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,62-7,58 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,37-7,32 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,41-4,12 (4H, m), 3,32-3,24 (1H, m), 3,16 (3H, s), 2,21-2,10 (1H, m), 1,82-1,59 (1H, m).
93	O				440,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,30 (1H, s), 7,75 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,69-7,64 (1H, m), 7,62-7,58 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,44 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,40-7,33 (1H, m), 7,08 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,86 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,13 (3H, s), 3,91-3,40 (4H, m), 3,19-3,09 (1H, m), 2,27-2,17 (1H, m), 2,06-1,93 (1H, m).
94	S				478,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,80 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,57-7,54 (1H, m), 7,51-7,49 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,31 (1H, ddd, J = 10,6; 5,3; 1,4 Hz), 7,24 (1H, td, J = 7,9; 2,4 Hz), 7,10 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,00 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,00-3,56 (4H, m), 3,53 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,32-3,27 (1H, m), 3,23 (3H, s), 2,81 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,18-2,04 (1H, m), 1,85-1,74 (1H, m).

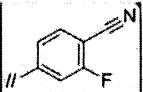
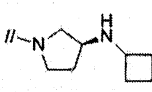
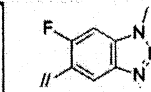
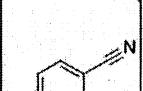
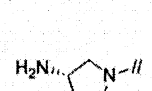
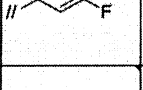
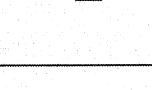
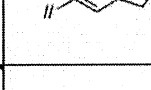
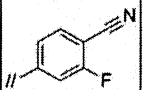
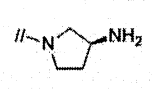
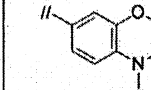
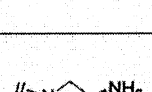
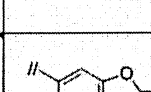
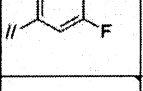
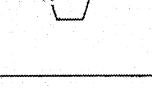
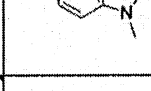
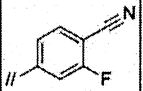
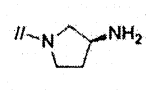
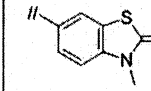
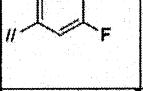
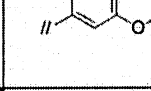
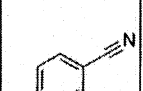
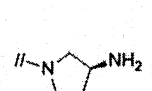
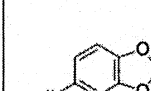
Bảng 11

95	O				458,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,34 (1H, s), 7,78 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,71 (1H, t, J = 6,4 Hz), 7,67-7,63 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,47-7,35 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 7,9 Hz), 3,81 (3H, s), 3,78-3,60 (5H, m), 2,31-2,19 (1H, m), 2,07-1,96 (1H, m).
96	O				459,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,95-8,15 (2H, m), 7,60-7,79 (4H, m), 7,37-7,46 (1H, m), 7,07-7,13 (1H, m), 4,24 (3H, s), 4,09-3,49 (5H, m), 1,95-2,20 (2H, m).
97	O				426,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,30 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,52 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,46 (1H, s), 7,32 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,16-7,09 (3H, m), 4,64-4,52 (1H, m), 4,19-4,07 (1H, m), 3,45-3,37 (1H, m), 2,11-1,40 (8H, m).
98	O				442,2 444,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,30 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,46 (1H, s), 7,35-7,32 (3H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,65-4,58 (1H, m), 4,16-4,08 (1H, m), 3,44-3,38 (1H, m), 2,04-1,47 (8H, m).
99	O				402,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,36 (2H, d, J = 6,7 Hz), 7,90 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,81 (1H, d, J = 13,1 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,64 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,33 (2H, d, J = 6,7 Hz), 7,26 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,95-3,72 (4H, m), 3,51-3,45 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,31-2,21 (1H, m), 2,02-1,93 (1H, m).
100	O				430,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,94-7,86 (3H, m), 7,73-7,65 (1H, m), 7,62-7,54 (2H, m), 7,50-7,43 (1H, m), 7,29-7,22 (1H, m), 7,19-7,14 (1H, m), 3,93-3,57 (5H, m), 3,03 (6H, s), 2,30-2,18 (1H, m), 2,06-1,94 (1H, m).
101	O				441,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,93-7,88 (2H, m), 7,76-7,62 (4H, m), 7,41 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,10-7,05 (1H, m), 4,28 (3H, s), 3,72-3,41 (5H, m), 2,27-2,18 (1H, m), 2,05-1,95 (1H, m).
102	O				476,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,27 (1H, s), 7,80 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,73 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,67 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,48-7,40 (2H, m), 7,16-7,10 (1H, m), 3,98 (3H, s), 3,92-3,44 (5H, m), 2,31-2,20 (1H, m), 2,07-1,96 (1H, m).
103	O				454,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,79-7,73 (1H, m), 7,70-7,65 (1H, m), 7,63-7,55 (2H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,32 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,12-7,07 (1H, m), 6,96-6,91 (1H, m), 3,72 (3H, t, J = 6,7 Hz), 3,67-3,48 (5H, m), 2,54 (3H, s), 1,99 (1H, dd, J = 9,0, 3,8 Hz), 1,67-1,62 (1H, m).
104	O				476,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,91-7,86 (3H, m), 7,81-7,65 (4H, m), 7,57 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,53 (2H, td, J = 6,6, 3,4 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 10,4, 1,2 Hz), 7,16-7,12 (2H, m), 4,65 (1H, s), 4,19 (1H, s), 3,61-3,43 (1H, m), 2,11-1,49 (8H, m).
105	O				495,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,93 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,78-7,61 (5H, m), 7,50-7,43 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 6,7 Hz), 4,65 (1H, s), 4,18 (1H, s), 3,49-3,40 (1H, m), 2,09-1,17 (8H, m).

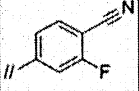
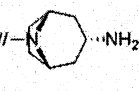
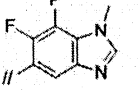
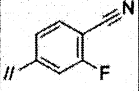
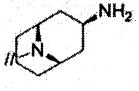
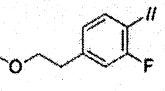
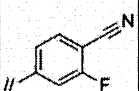
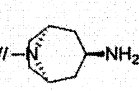
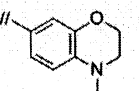
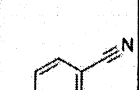
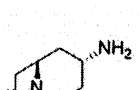
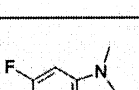
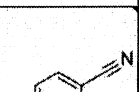
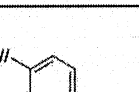
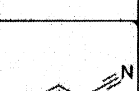
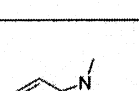
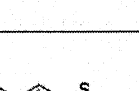
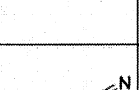
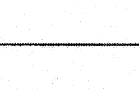
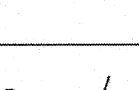
Bảng 12

106	O				497.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,85 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,59-7,38 (4H, m), 7,16 (1H, dd, J = 7,9; 0,9 Hz), 6,58 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,52 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 8,2; 1,8 Hz), 4,61 (1H, s), 4,22-4,13 (3H, m), 3,45-3,40 (1H, m), 3,26-3,22 (2H, m), 2,81 (3H, s), 2,06-1,15 (8H, m).
107	O				477.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,92 (1H, dd, J = 4,3; 1,8 Hz), 8,39-8,35 (1H, m), 7,95-7,88 (2H, m), 7,80-7,73 (2H, m), 7,69 (1H, dd, J = 7,8; 1,7 Hz), 7,59-7,55 (2H, m), 7,50 (1H, dd, J = 10,4; 1,5 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,4; 1,7 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 4,68 (1H, s), 4,25 (1H, s), 3,69-3,57 (1H, m), 2,14-1,56 (8H, m).
108	O				498.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,23 (1H, s), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,65-7,62 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,43-7,38 (2H, m), 7,12 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,65 (1H, s), 4,18 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,39-3,35 (1H, m), 2,11-1,66 (7H, m), 1,58-1,44 (1H, m).
109	O				499.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,14 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,72-7,63 (3H, m), 7,58 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,46 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,1; 1,4 Hz), 4,65 (1H, s), 4,26 (3H, s), 4,16 (1H, s), 3,37-3,33 (1H, m), 2,12-1,46 (8H, m).
110	O				498.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,11 (1H, s), 7,76 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 7,9; 1,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,58 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,5; 7,0 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,64 (1H, s), 4,16 (1H, s), 4,06 (3H, s), 3,42-3,36 (1H, m), 2,08-1,44 (8H, m).
111	O				462.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,32 (1H, s), 7,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,63 (2H, t, J = 5,5 Hz), 7,56 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,45 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 8,9; 1,8 Hz), 4,72-4,65 (1H, m), 4,32-4,22 (1H, m), 4,15 (3H, s), 2,12-1,54 (9H, m).
112	O				544.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,82 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 7,8; 1,7 Hz), 7,56-7,53 (2H, m), 7,35 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,25 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,15-7,10 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,67-4,61 (1H, m), 4,17-4,10 (1H, m), 3,54 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,47-3,45 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,02-2,94 (1H, m), 2,82 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,04-1,31 (8H, m), 1,01 (6H, d, J = 6,1 Hz).
113	O				558.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,81 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 7,8; 1,7 Hz), 7,58-7,54 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,1; 1,4 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,96 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,66-4,61 (1H, m), 4,42-4,38 (1H, m), 4,16-4,10 (1H, m), 3,48-3,43 (1H, m), 3,02-2,93 (1H, m), 2,68-2,65 (2H, m), 2,06-1,32 (8H, m), 1,04 (6H, s), 1,00 (6H, d, J = 5,8 Hz).
114	O				487.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,82-7,63 (6H, m), 7,49-7,40 (1H, m), 7,13 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,27 (3H, s), 3,77-3,57 (5H, m), 2,50-2,49 (2H, m), 1,15 (2H, s), 1,06 (3H, t, J = 6,9 Hz).
115	O				501.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,16-8,14 (1H, m), 7,79-7,72 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,66 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,47-7,43 (1H, m), 7,14-7,12 (1H, m), 4,28 (3H, s), 3,74-3,52 (6H, m), 2,13-2,03 (1H, m), 1,81-1,72 (1H, m), 1,07-0,96 (6H, m).

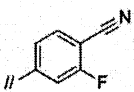
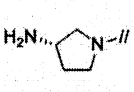
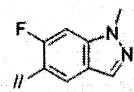
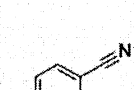
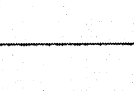
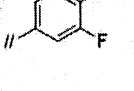
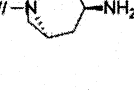
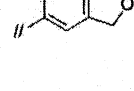
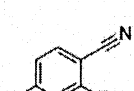
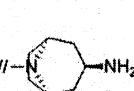
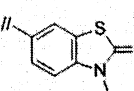
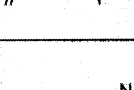
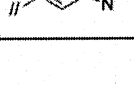
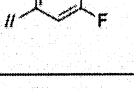
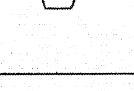
Bảng 13

116	O				513,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,14-8,13 (1H, m), 7,78-7,61 (5H, m), 7,45 (1H, dd, J = 9,9, 4,7 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 4,27 (3H, s), 3,68-3,48 (6H, m), 2,18-1,95 (4H, m), 1,79-1,58 (4H, m).
117	O				441,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,84 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,65-7,60 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,39-7,34 (1H, m), 7,12 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,88 (1H, s), 6,69 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,38 (1H, d, J = 7,9 Hz), 3,93-3,54 (6H, m), 3,20-3,15 (1H, m), 2,82 (2H, t, J = 8,1 Hz), 2,69 (3H, s), 2,30-2,18 (1H, m), 2,06-1,92 (1H, m).
118	O				457,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,86 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,64-7,60 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,42-7,36 (1H, m), 7,17-7,11 (1H, m), 6,58 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,52 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,22-4,17 (2H, m), 3,94-3,53 (4H, m), 3,30-3,21 (3H, m), 2,81 (3H, s), 2,29-2,15 (1H, m), 2,02-1,89 (1H, m).
119	O				457,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,82 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,71-7,67 (1H, m), 7,62-7,57 (2H, m), 7,41 (1H, t, J = 10,7 Hz), 7,22 (1H, s), 7,18 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,13-7,08 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,96-3,56 (4H, m), 3,30-3,26 (3H, m), 3,24-3,17 (1H, m), 2,31-2,18 (1H, m), 2,07-1,95 (1H, m).
120	O				473,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,82 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,69 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,63-7,56 (3H, m), 7,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,11-7,07 (1H, m), 7,07-7,04 (1H, m), 3,84-3,52 (4H, m), 3,31-3,28 (3H, m), 3,28-3,23 (1H, m), 2,21-2,12 (1H, m), 1,94-1,85 (1H, m).
121	O				444,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,85 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,67-7,63 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,42-7,35 (1H, m), 7,14-7,11 (1H, m), 6,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,50 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,25-4,20 (4H, m), 3,98-3,56 (4H, m), 3,30-3,25 (1H, m), 2,33-2,15 (1H, m), 2,07-1,95 (1H, m).
122	O				430,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,83 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,68-7,62 (1H, m), 7,59-7,55 (1H, m), 7,53 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,40-7,34 (1H, m), 7,14-7,10 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,74 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,01 (2H, s), 4,23-3,74 (4H, m), 3,36-3,28 (1H, m), 2,30-2,14 (1H, m), 2,11-1,95 (1H, m).
123	O				497,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,74 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 7,9; 1,8 Hz), 7,55-7,49 (3H, m), 7,37-7,33 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 6,45 (1H, d, J = 3,1 Hz), 4,59 (1H, s), 4,09 (1H, s), 3,75-3,69 (3H, m), 2,22-1,50 (9H, m).
124	O				498,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,09 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,75 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 7,9; 1,8 Hz), 7,58-7,54 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 10,5, 1,4 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,61 (1H, s), 4,10 (1H, s), 3,98 (3H, s), 2,61-2,57 (2H, m), 2,47-2,42 (1H, m), 2,27-1,52 (6H, m).
125	O				499,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,12 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,74 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,69-7,65 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,58 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,44 (2H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 4,64 (1H, s), 4,25 (3H, s), 4,11 (1H, s), 2,34-2,10 (3H, m), 2,07-1,94 (3H, m), 1,93-1,52 (3H, m).

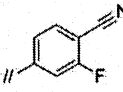
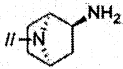
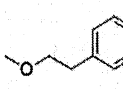
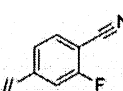
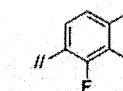
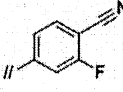
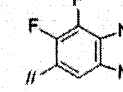
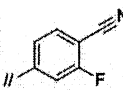
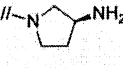
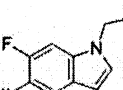
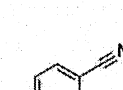
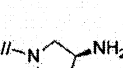
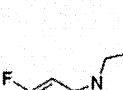
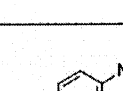
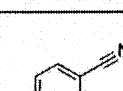
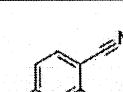
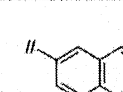
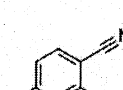
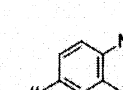
Bảng 14

126	O				516,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,25 (1H, s), 7,76 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,66-7,63 (1H, m), 7,60-7,56 (2H, m), 7,45-7,41 (2H, m), 7,12 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 4,61 (1H, s), 4,10 (1H, s), 3,96 (3H, s), 2,30-2,17 (2H, m), 2,14-2,04 (1H, m), 2,01-1,51 (6H, m).
127	O				516,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,83 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,56 (2H, d, J = 0,9 Hz), 7,48 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 10,5, 1,4 Hz), 7,25 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,13-7,10 (2H, m), 7,04-6,99 (1H, m), 4,78-4,72 (1H, m), 3,97-3,92 (1H, m), 3,54 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,29-3,28 (1H, m), 3,23 (3H, s), 2,82 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,07-1,56 (10H, m).
128	O				497,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,84 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,44 (3H, dt, J = 17,3, 7,9 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,1, 1,4 Hz), 6,59 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,53 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 4,58 (1H, s), 4,20 (2H, t, J = 4,4 Hz), 4,10 (1H, s), 3,24 (2H, t, J = 4,4 Hz), 2,82 (3H, s), 2,40-1,90 (7H, m), 1,60-1,52 (2H, m).
129	O				516,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,82 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,54 (2H, s), 7,48 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,25 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,16-7,08 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,91-4,84 (1H, m), 4,07-4,01 (1H, m), 3,54 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,24 (3H, s), 2,93-2,86 (1H, m), 2,82 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,31-1,96 (3H, m), 1,67-1,50 (4H, m), 1,43-1,24 (3H, m).
130	O				498,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,28 (1H, s), 7,77-7,73 (1H, m), 7,64 (2H, dd, J = 9,8, 7,9 Hz), 7,58 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,42 (2H, d, J = 9,8 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,69 (1H, s), 4,18 (1H, s), 3,80 (3H, s), 2,45-2,28 (3H, m), 2,13-2,02 (2H, m), 1,88-1,80 (2H, m), 1,73-1,59 (2H, m).
131	O				470,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,87 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,79-7,74 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,55-7,46 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,60-6,56 (1H, m), 4,66 (1H, s), 4,17 (1H, s), 3,02 (6H, s), 2,40-2,25 (3H, m), 2,10-2,01 (2H, m), 1,84-1,78 (2H, m), 1,70-1,59 (2H, m).
132	O				523,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,80 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,62-7,55 (2H, m), 7,51 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,36 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,1, 1,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,90 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,58 (1H, s), 4,07 (1H, s), 3,13 (3H, s), 2,25-1,84 (7H, m), 1,63-1,48 (2H, m), 1,07 (6H, s).
133	O				513,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,81 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,62-7,58 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,51 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 10,5, 1,4 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 4,58 (1H, s), 4,07 (1H, s), 3,27-3,24 (3H, m), 2,27-1,84 (7H, m), 1,63-1,48 (2H, m).
134	O				457,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,79-7,73 (1H, m), 7,72-7,66 (1H, m), 7,65-7,59 (1H, m), 7,58-7,49 (2H, m), 7,39-7,32 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,14-7,09 (1H, m), 6,45 (1H, d, J = 3,1 Hz), 3,74 (3H, s), 3,69-3,60 (5H, m), 2,04-1,94 (1H, m), 1,71-1,65 (1H, m).

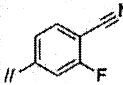
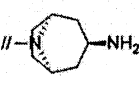
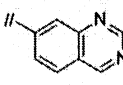
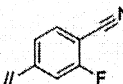
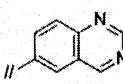
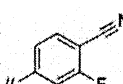
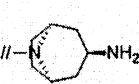
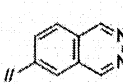
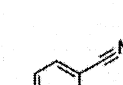
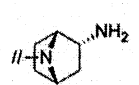
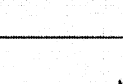
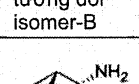
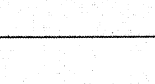
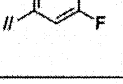
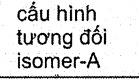
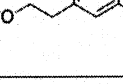
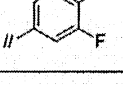
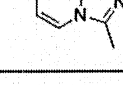
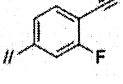
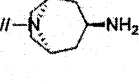
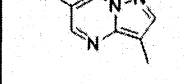
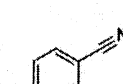
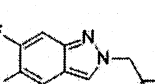
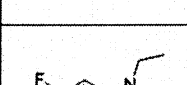
Bảng 15

135	O				458,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,10 (1H, s), 7,81-7,75 (2H, m), 7,71 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,46 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,42-7,38 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,00 (3H, s), 3,79-3,66 (5H, m), 2,16-2,09 (1H, m), 1,88-1,80 (1H, m).
136	O				555,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,74 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,9; 1,8 Hz), 7,58-7,53 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,33 (3H, dd, J = 21,4, 7,0 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 6,45 (1H, d, J = 3,1 Hz), 4,64 (1H, s), 4,62-4,57 (1H, m), 4,13-4,08 (1H, m), 4,02 (2H, s), 2,25-2,14 (2H, m), 2,03-1,86 (3H, m), 1,80-1,68 (1H, m), 1,63-1,51 (2H, m), 1,46-1,33 (1H, m), 1,06 (6H, s).
137	O				468,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,81 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,56-7,50 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,18 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,98 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,99 (2H, s), 4,95 (2H, s), 4,62-4,56 (1H, m), 4,12-4,07 (1H, m), 2,23-2,10 (2H, m), 2,05-1,86 (3H, m), 1,82-1,69 (1H, m), 1,63-1,50 (2H, m), 1,45-1,34 (1H, m).
138	O				541,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,82 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,62 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,58-7,54 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,78-4,71 (1H, m), 4,65-4,58 (1H, m), 4,14-4,08 (1H, m), 2,28-2,19 (1H, m), 2,15-1,90 (3H, m), 1,87-1,70 (2H, m), 1,65-1,52 (3H, m), 1,47 (6H, d, J = 7,0 Hz).
139	O				541,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,13 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,67-7,62 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,1; 1,4 Hz), 4,66-4,59 (1H, m), 4,14-4,08 (1H, m), 2,24-2,05 (4H, m), 2,01-1,86 (3H, m), 1,77 (9H, s), 1,66-1,53 (2H, m).
140	O				428,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,82 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,69 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,45-7,38 (1H, m), 7,23 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,18 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,98 (1H, d, J = 6,4 Hz), 4,99 (2H, s), 4,95 (2H, s), 3,82-3,67 (5H, m), 2,13-2,06 (1H, m), 1,85-1,78 (1H, m).
141	O				491	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,82 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,72-7,69 (1H, m), 7,64 (1H, t, J = 4,7 Hz), 7,54 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,45 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 3,67-3,48 (5H, m), 3,37 (3H, s), 2,02-1,91 (1H, m), 1,69-1,61 (1H, m).
142	O				556,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,10 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,79-7,74 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 7,8; 1,7 Hz), 7,59-7,55 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 10,7; 1,5 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 4,62 (1H, s), 4,60-4,56 (1H, m), 4,26 (2H, s), 4,08-4,05 (1H, m), 2,35-2,21 (2H, m), 2,12-2,06 (1H, m), 1,99-1,83 (3H, m), 1,64-1,48 (3H, m), 1,11 (6H, s).

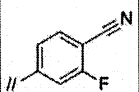
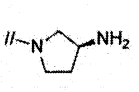
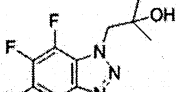
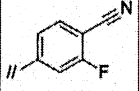
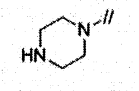
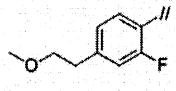
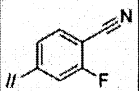
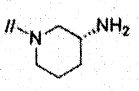
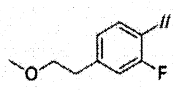
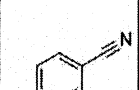
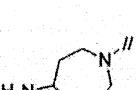
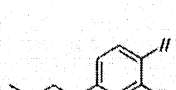
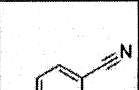
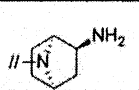
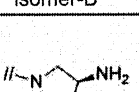
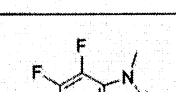
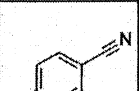
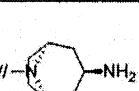
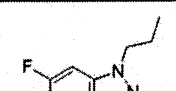
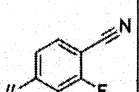
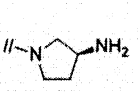
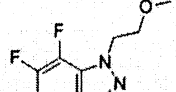
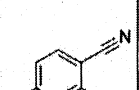
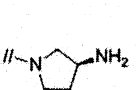
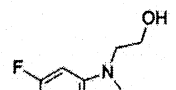
Bảng 16

143	O		 Cấu hình tương đối raxemic		448,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,82 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,73-7,58 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,39-7,33 (1H, m), 7,25 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,16-7,10 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,49-3,86 (3H, m), 3,54 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,23 (3H, s), 2,82 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,22-2,10 (2H, m), 1,89-1,70 (1H, m), 1,64-1,48 (2H, m), 0,91 (1H, dd, J = 12,2; 4,3 Hz).
144	O				476,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,83 (1H, dd, J = 7,9; 7,0 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 7,8; 1,7 Hz), 7,57-7,53 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,13-7,10 (2H, m), 7,03-6,99 (1H, m), 4,59 (1H, s), 4,05 (1H, s), 2,27 (3H, d, J = 1,2 Hz), 2,23-2,09 (3H, m), 2,04-1,85 (3H, m), 1,63-1,49 (3H, m).
145	O				517,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,97 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 7,9; 7,0 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 7,9; 1,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,59 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,61 (1H, s), 4,40 (3H, s), 4,06 (1H, s), 2,24-1,86 (6H, m), 1,66-1,51 (3H, m).
146	O				515,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,74 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,68 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,35 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,30 (2H, d, J = 11,9 Hz), 7,11 (1H, t, J = 4,7 Hz), 6,44 (1H, d, J = 3,1 Hz), 4,62 (1H, s), 4,01 (2H, s), 3,78-3,58 (4H, m), 3,13-2,96 (1H, m), 2,03-1,93 (1H, m), 1,72-1,61 (1H, m), 1,05 (6H, s).
147	O				516,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,10 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,77-7,74 (2H, m), 7,71-7,69 (1H, m), 7,64 (1H, dd, J = 7,8; 1,7 Hz), 7,57-7,57 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,1; 1,7 Hz), 4,61 (1H, s), 4,25 (2H, s), 3,69-3,57 (2H, m), 3,56-3,43 (2H, m), 3,24-3,14 (1H, m), 2,02-1,90 (1H, m), 1,68-1,61 (1H, m), 1,10 (6H, s).
148	O				478,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,97 (2H, s), 8,03-7,98 (2H, m), 7,80-7,74 (2H, m), 7,70 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,57-7,52 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J = 8,1; 1,7 Hz), 4,69-4,62 (1H, m), 4,20-4,13 (1H, m), 2,33-1,91 (7H, m), 1,74-1,53 (2H, m).
149	O				477,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,40-9,31 (1H, m), 8,60-8,53 (1H, m), 8,07-7,95 (2H, m), 7,78-7,68 (4H, m), 7,62 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,39-7,30 (1H, m), 7,09 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,76-4,63 (1H, m), 4,24-4,15 (1H, m), 2,36-1,81 (7H, m), 1,78-1,58 (2H, m).
150	O				477,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,37-9,31 (1H, m), 8,56-8,52 (1H, m), 8,13-8,08 (1H, m), 7,92-7,85 (2H, m), 7,76-7,70 (3H, m), 7,62 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,46-7,40 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,73-4,66 (1H, m), 4,24-4,17 (1H, m), 2,34-2,00 (5H, m), 1,92-1,57 (4H, m).
151	O				477,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,93 (1H, d, J = 4,3 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,94 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,76-7,69 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,60-7,55 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,40 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,74-4,65 (1H, m), 4,25-4,16 (1H, m), 2,31-1,58 (9H, m).

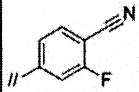
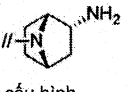
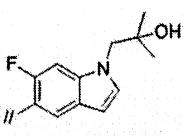
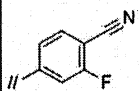
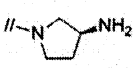
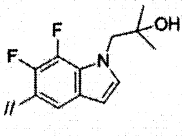
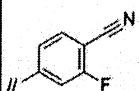
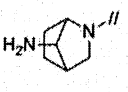
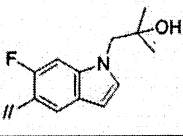
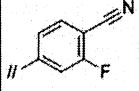
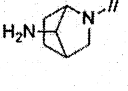
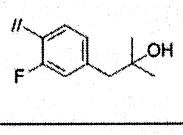
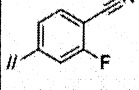
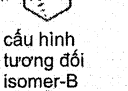
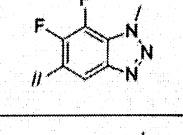
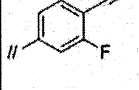
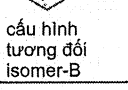
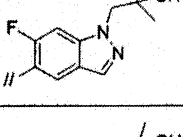
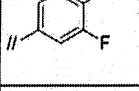
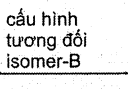
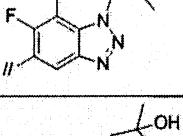
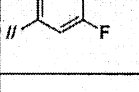
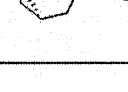
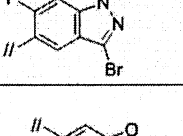
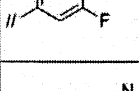
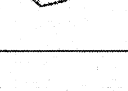
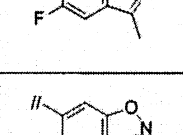
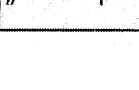
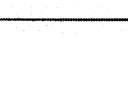
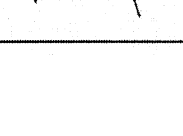
Bảng 17

152	O				478,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,60 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,93 (1H, s), 7,75-7,74 (1H, m), 7,73-7,69 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,58-7,52 (2H, m), 7,45-7,41 (1H, m), 7,15-7,12 (2H, m), 4,72-4,63 (1H, m), 4,22-4,15 (1H, m), 2,13-2,04 (2H, m), 1,88-1,60 (7H, m).
153	O				478,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,32 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,75-7,71 (3H, m), 7,69-7,62 (3H, m), 7,53 (1H, d, J = 10,1 Hz), 7,11-7,09 (1H, m), 4,73-4,65 (1H, m), 4,24-4,15 (1H, m), 2,14-2,01 (3H, m), 1,87-1,65 (6H, m).
154	O				478,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,66 (2H, d, J = 3,4 Hz), 8,20 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,75-7,66 (4H, m), 7,62 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,66-4,58 (1H, m), 4,15-4,07 (1H, m), 2,31-1,88 (7H, m), 1,67-1,50 (2H, m).
155	O		 cấu hình tương đối isomer-B		488,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,81 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,73-7,56 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,35 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,14-7,09 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,42-3,89 (3H, m), 3,53 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,23 (3H, s), 2,81 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,25-2,08 (2H, m), 1,79-1,68 (1H, m), 1,64-1,44 (2H, m), 0,91-0,87 (1H, m).
156	O		 cấu hình tương đối isomer-A		488,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,81 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,73-7,56 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,35 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,15-7,09 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,46-3,85 (3H, m), 3,53 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,23 (3H, s), 2,81 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,21-2,10 (2H, m), 1,79-1,68 (1H, m), 1,64-1,46 (2H, m), 0,93-0,87 (1H, m).
157	O				480,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,87 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,78 (3H, s), 7,65 (2H, s), 7,59-7,51 (3H, m), 7,24 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,67 (1H, s), 4,16 (1H, s), 2,52 (3H, s), 2,34-2,22 (2H, m), 2,14-2,02 (1H, m), 1,89-1,80 (3H, m), 1,76-1,57 (3H, m).
158	O				481,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9,04 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,11 (1H, d, J = 0,6 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,86 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 7,8; 1,7 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 10,4; 1,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,62 (1H, s), 4,08 (1H, s), 2,26 (3H, s), 2,15-1,91 (6H, m), 1,68-1,51 (3H, m).
159	O				556,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,37 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,81-7,75 (2H, m), 7,62 (1H, dd, J = 7,9; 1,8 Hz), 7,58-7,54 (2H, m), 7,41 (1H, dd, J = 10,7; 1,5 Hz), 7,26 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 4,87 (1H, s), 4,59 (1H, s), 4,32 (2H, s), 4,08 (1H, s), 2,28-2,10 (3H, m), 2,02-1,83 (3H, m), 1,63-1,49 (3H, m), 1,11 (6H, s).
160	O				513,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,14 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,77-7,74 (2H, m), 7,62 (3H, ddd, J = 29,6; 12,8; 3,2 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,68 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,61 (1H, s), 4,09 (1H, s), 2,23-1,88 (6H, m), 1,65-1,52 (3H, m), 1,49 (3H, t, J = 7,2 Hz).
161	O				575,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,97 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,67-7,64 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,81 (1H, s), 4,61 (2H, s), 4,57 (1H, s), 4,05 (1H, s), 2,34-2,21 (2H, m), 2,12-2,05 (1H, m), 1,99-1,83 (3H, m), 1,62-1,46 (3H, m), 1,15 (6H, s).

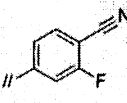
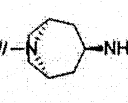
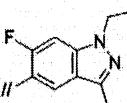
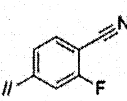
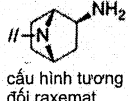
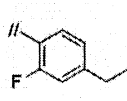
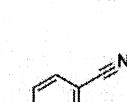
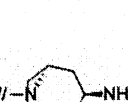
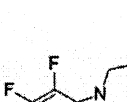
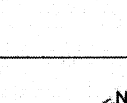
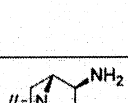
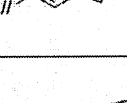
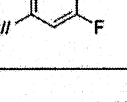
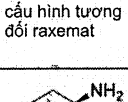
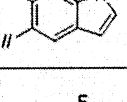
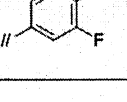
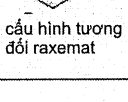
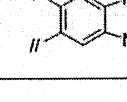
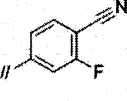
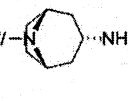
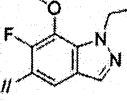
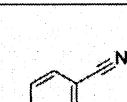
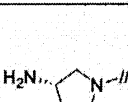
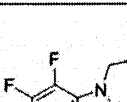
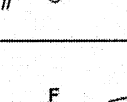
Bảng 18

162	O				535,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,97 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,78-7,64 (4H, m), 7,46 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 4,81 (1H, s), 4,61 (2H, s), 3,69-3,57 (2H, m), 3,55-3,46 (2H, m), 3,23-3,15 (1H, m), 2,04-1,90 (1H, m), 1,68-1,56 (1H, m), 1,15 (6H, s).
163	O				462,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,82 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,63-7,60 (1H, m), 7,57-7,53 (2H, m), 7,34 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,26-7,21 (1H, m), 7,13-7,09 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,76-3,42 (8H, m), 3,23 (3H, s), 3,13-2,92 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 6,7 Hz).
164	O				476,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,82 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 7,8; 1,7 Hz), 7,56-7,52 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,11 (2H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 7,01 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,34-3,71 (2H, m), 3,53 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,23 (3H, s), 3,12-2,94 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 6,7 Hz), 1,99-1,91 (1H, m), 1,81-1,64 (1H, m), 1,56-1,41 (2H, m), 0,88-0,80 (1H, m).
165	O				490,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,81 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,57-7,48 (3H, m), 7,35-7,31 (1H, m), 7,24 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,11 (2H, dd, J = 8,1; 1,4 Hz), 7,01 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,92-3,62 (2H, m), 3,58-3,41 (4H, m), 3,23 (3H, s), 2,81 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,14-2,03 (1H, m), 1,91-1,49 (5H, m), 0,88-0,80 (1H, m).
166	O		 cấu hình tương đối isomer-B		502,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,80 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,68 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,29 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,21 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,46-3,86 (3H, m), 2,65 (2H, s), 2,25-2,10 (2H, m), 1,74-1,49 (4H, m), 1,04 (6H, s), 0,87 (1H, dd, J = 12,2; 4,6 Hz).
167	O				477,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,99-7,96 (1H, m), 7,80-7,73 (2H, m), 7,69-7,67 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,50-7,46 (1H, m), 7,18-7,14 (1H, m), 4,40 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,70-3,64 (2H, m), 3,58-3,48 (2H, m), 3,25-3,16 (1H, m), 2,08-2,04 (1H, m), 1,78-1,74 (1H, m).
168	O				527,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,14 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,77-7,74 (2H, m), 7,68-7,59 (3H, m), 7,45 (1H, dd, J = 10,4; 1,5 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,64-4,60 (3H, m), 4,14-4,07 (1H, m), 2,30-1,87 (9H, m), 1,66-1,55 (2H, m), 0,84 (3H, t, J = 7,3 Hz).
169	O				521,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,99 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,79-7,73 (2H, m), 7,70-7,64 (2H, m), 7,48-7,45 (1H, m), 7,16 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 4,91 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,81 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,69-3,45 (4H, m), 3,18-3,16 (4H, m), 2,01-1,94 (1H, m), 1,68-1,63 (1H, m).
170	O				487,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,75 (1H, dd, J = 7,8; 7,2 Hz), 7,69-7,66 (1H, m), 7,62 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 7,51 (2H, dd, J = 18,9; 7,6 Hz), 7,39-7,35 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 3,1; 0,6 Hz), 4,86 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,15 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,69-3,59 (4H, m), 3,54-3,47 (2H, m), 3,22-3,18 (1H, m), 1,99-1,94 (1H, m), 1,73-1,66 (1H, m).

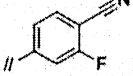
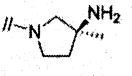
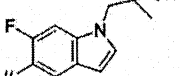
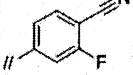
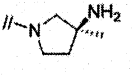
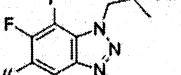
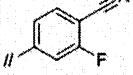
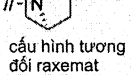
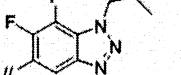
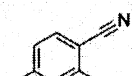
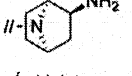
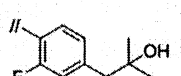
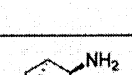
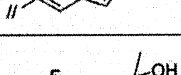
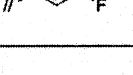
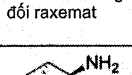
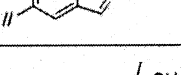
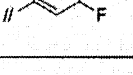
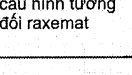
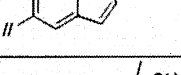
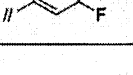
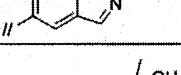
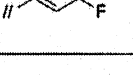
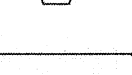
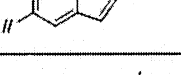
Bảng 19

171	O		 cấu hình tương đối isomer-B		541,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,74 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,61-7,55 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,36-7,29 (3H, m), 7,13 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 6,44 (1H, d, J = 3,4 Hz), 4,62 (1H, s), 4,48-3,87 (5H, m), 2,19-2,14 (2H, m), 1,78-1,73 (1H, m), 1,62-1,49 (2H, m), 1,05 (6H, s), 0,88 (1H, dd, J = 12,1; 4,7 Hz).
172	O				533,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,76 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,71-7,68 (1H, m), 7,66-7,64 (1H, m), 7,59 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,38 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,35-7,30 (2H, m), 7,12 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 6,51 (1H, t, J = 2,4 Hz), 4,70 (1H, s), 4,13 (2H, s), 3,70-3,55 (4H, m), 3,24-3,18 (1H, m), 2,01-1,99 (1H, m), 1,71-1,67 (1H, m), 1,05 (6H, s).
173	O				541,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,76-7,53 (5H, m), 7,50-7,44 (1H, m), 7,35-7,28 (2H, m), 7,15-7,08 (1H, m), 6,44 (1H, t, J = 2,7 Hz), 4,62 (1H, s), 4,30-3,84 (3H, m), 3,78-3,59 (1H, m), 3,20-3,15 (1H, m), 3,09-3,04 (1H, m), 2,25-1,50 (5H, m), 1,05 (6H, dd, J = 12,4; 4,7 Hz).
174	O				502,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,83-7,77 (1H, m), 7,67-7,49 (3H, m), 7,28-7,12 (3H, m), 7,09-7,05 (1H, m), 6,98-6,93 (1H, m), 4,40 (1H, d, J = 3,1 Hz), 4,11-3,72 (1H, m), 3,61-3,48 (1H, m), 3,22-3,16 (1H, m), 3,10-3,03 (1H, m), 2,66 (2H, s), 2,21-1,55 (5H, m), 1,04 (6H, s).
175	O		 cấu hình tương đối isomer-B		503,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,98 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,78 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,75-7,70 (1H, m), 7,63 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,55-7,48 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 4,48-3,88 (6H, m), 2,24-2,12 (2H, m), 1,75-1,51 (3H, m), 0,89 (1H, dd, J = 12,1; 4,7 Hz).
176	O		 cấu hình tương đối isomer-B		542,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,10 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,80-7,74 (2H, m), 7,73-7,67 (1H, m), 7,64-7,56 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,61 (1H, s), 4,49-3,89 (5H, m), 2,26-2,13 (2H, m), 1,81-1,50 (4H, m), 1,10 (6H, s).
177	O		 cấu hình tương đối isomer-B		561,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,97 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,78-7,73 (2H, m), 7,66 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 10,4; 1,2 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 4,81 (1H, s), 4,61 (2H, s), 4,49-3,87 (3H, m), 2,28-2,11 (2H, m), 1,80-1,51 (3H, m), 1,15 (6H, s), 0,89 (1H, dd, J = 11,7; 4,7 Hz).
178	O				635,9	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,64-7,56 (4H, m), 7,51 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,44 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,14 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,64 (1H, s), 4,58 (1H, s), 4,25 (2H, s), 4,06 (1H, s), 2,34-1,85 (6H, m), 1,64-1,44 (2H, m), 1,16-1,15 (1H, m), 1,13-1,08 (6H, m).
179	O				499,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,84 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,78 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,69-7,64 (2H, m), 7,63-7,58 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 4,63-4,57 (1H, m), 4,11-4,02 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,24-1,90 (7H, m), 1,64-1,48 (2H, m).
180	O				459,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,83 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,79 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,74 (1H, t, J = 6,7 Hz), 7,70-7,62 (3H, m), 7,45 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,82-3,49 (5H, m), 2,53 (3H, s), 2,20-2,12 (1H, m), 1,94-1,84 (1H, m).

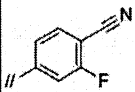
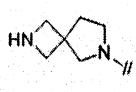
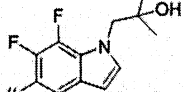
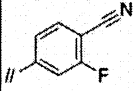
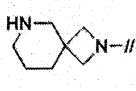
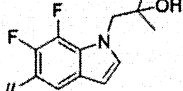
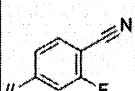
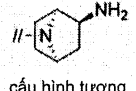
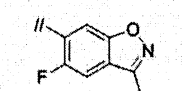
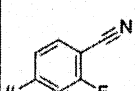
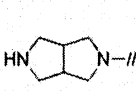
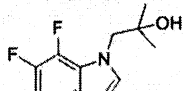
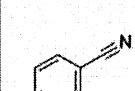
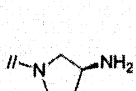
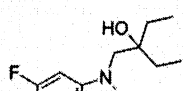
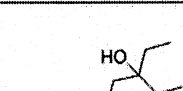
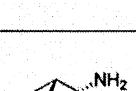
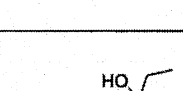
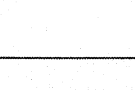
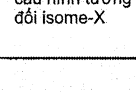
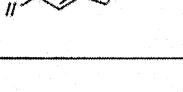
Bảng 20

181	O				570,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,80-7,73 (2H, m), 7,66-7,52 (3H, m), 7,39 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,32 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 4,62-4,55 (2H, m), 4,18-4,11 (2H, m), 4,10-4,03 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,35-1,84 (7H, m), 1,64-1,49 (2H, m), 1,10 (6H, s).
182	O		 cấu hình tương đối raxemat		502,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,83-7,64 (3H, m), 7,51 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,30-7,25 (1H, m), 7,21 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 7,9; 1,2 Hz), 6,95 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,51-3,85 (3H, m), 3,08-2,95 (1H, m), 2,65 (2H, s), 1,82-1,68 (2H, m), 1,36-1,23 (4H, m), 1,04 (6H, s).
183	O				573,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,76 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 7,59 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,56 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,38 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,31 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 6,51 (1H, t, J = 2,4 Hz), 4,70 (1H, s), 4,59 (1H, s), 4,13 (2H, s), 4,09 (1H, s), 2,27-2,11 (3H, m), 2,03-1,85 (4H, m), 1,64-1,48 (2H, m), 1,05 (6H, s).
184	O		 cấu hình tương đối raxemat		541,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,79-7,72 (3H, m), 7,60-7,53 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,37-7,28 (3H, m), 7,14-7,12 (1H, m), 6,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,62 (1H, s), 4,53-3,89 (4H, m), 3,10-3,04 (1H, m), 2,45-2,39 (1H, m), 1,87-1,79 (1H, m), 1,72-1,69 (2H, m), 1,41-1,17 (2H, m), 1,05 (6H, s).
185	O		 cấu hình tương đối raxemat		503	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,98 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,78 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,75-7,70 (1H, m), 7,63 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,55-7,48 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 4,48-3,88 (6H, m), 2,24-2,12 (2H, m), 1,75-1,51 (3H, m), 0,89 (1H, dd, J = 12,1, 4,7 Hz).
186	O				586,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,12 (1H, s), 7,76 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,65-7,59 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,50 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,1; 1,7 Hz), 4,62 (1H, s), 4,58 (1H, s), 4,41 (2H, s), 4,06 (1H, s), 3,72 (3H, d, J = 1,5 Hz), 2,30-2,18 (2H, m), 2,14-2,08 (1H, m), 2,00-1,84 (3H, m), 1,62-1,49 (3H, m), 1,09 (6H, s).
187	O				534,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,19 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,78-7,75 (1H, m), 7,73-7,70 (1H, m), 7,66 (1H, dd, J = 8,5; 1,5 Hz), 7,62-7,58 (2H, m), 7,42-7,39 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,68 (1H, s), 4,33 (2H, s), 3,72-3,59 (4H, m), 3,20-3,15 (1H, m), 2,01-1,94 (1H, m), 1,69-1,63 (1H, m), 1,10 (6H, s).
188	O				574,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,19 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,1; 7,2 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 7,61-7,57 (3H, m), 7,42 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,14-7,11 (1H, m), 4,68 (1H, s), 4,57 (1H, s), 4,33 (2H, s), 4,05 (1H, s), 2,33-2,20 (2H, m), 2,12-2,07 (1H, m), 1,97-1,83 (3H, m), 1,61-1,48 (3H, m), 1,10 (6H, s).
189	O		 cấu hình tương đối raxemat		542,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,10 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,80-7,74 (2H, m), 7,73-7,67 (1H, m), 7,64-7,56 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,61 (1H, s), 4,49-3,89 (5H, m), 2,26-2,13 (2H, m), 1,81-1,50 (4H, m), 1,10 (6H, s).

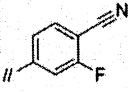
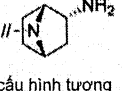
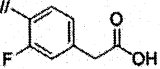
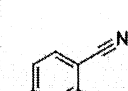
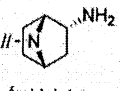
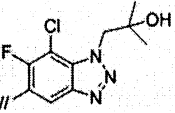
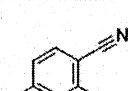
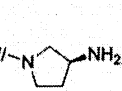
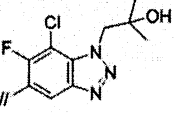
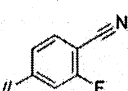
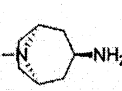
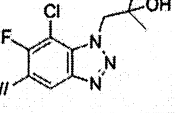
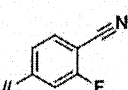
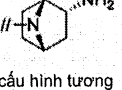
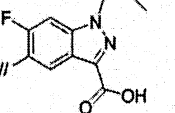
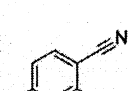
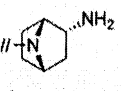
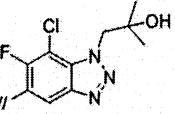
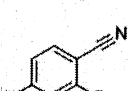
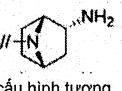
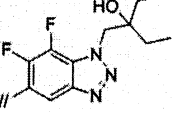
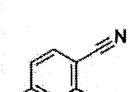
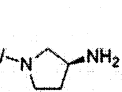
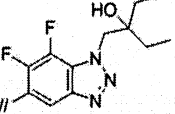
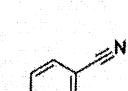
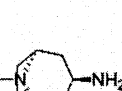
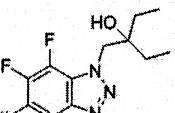
Bảng 21

190	O				529,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,76-7,73 (1H, m), 7,70-7,60 (2H, m), 7,56-7,54 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,35 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,32-7,28 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,44 (1H, d, J = 3,1 Hz), 4,62 (1H, s), 4,01 (2H, s), 3,75-3,50 (4H, m), 1,77-1,73 (2H, m), 1,25-1,16 (3H, m), 1,05 (6H, s).
191	O				549,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,98-7,95 (1H, m), 7,78-7,64 (4H, m), 7,48-7,44 (1H, m), 7,17-7,14 (1H, m), 4,82-4,81 (1H, m), 4,63-4,60 (2H, m), 3,72-3,50 (4H, m), 1,80-1,73 (2H, m), 1,26-1,15 (9H, m).
192	O		 cấu hình tương đối raxemat		561,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,97 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,78-7,73 (2H, m), 7,66 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 10,4; 1,2 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 4,81 (1H, s), 4,61 (2H, s), 4,49-3,87 (3H, m), 2,28-2,11 (2H, m), 1,80-1,51 (3H, m), 1,15 (6H, s), 0,89 (1H, dd, J = 11,7; 4,7 Hz).
193	O		 cấu hình tương đối raxemat		502,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,80 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,68 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,29 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,21 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,46-3,86 (3H, m), 2,65 (2H, s), 2,25-2,10 (2H, m), 1,74-1,49 (4H, m), 1,04 (6H, s), 0,87 (1H, dd, J = 12,2; 4,6 Hz).
194	O				570,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,09 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,79-7,74 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 7,57-7,55 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 4,59 (1H, s), 4,48 (1H, s), 4,42-4,38 (2H, m), 4,08 (1H, s), 2,23-2,12 (3H, m), 1,98-1,87 (5H, m), 1,62-1,51 (3H, m), 1,12 (6H, s).
195	O		 cấu hình tương đối raxemat		560,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,19 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,79-7,75 (1H, m), 7,73-7,70 (1H, m), 7,64-7,57 (3H, m), 7,43 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,1; 1,7 Hz), 4,69 (1H, s), 4,33-3,66 (5H, m), 2,20-2,14 (2H, m), 1,78-1,72 (1H, m), 1,65-1,50 (2H, m), 1,10 (6H, s), 0,93-0,89 (1H, m).
196	O		 cấu hình tương đối raxemat		559,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,76 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,62-7,58 (2H, m), 7,38-7,30 (4H, m), 7,14 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 6,52-6,50 (1H, m), 4,71 (1H, s), 4,44-3,93 (5H, m), 2,19-2,13 (2H, m), 1,78-1,72 (1H, m), 1,64-1,50 (2H, m), 1,04 (6H, s), 0,92-0,88 (1H, m).
197	O				548,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,19 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,79-7,69 (3H, m), 7,64-7,58 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J = 9,9; 4,1 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,1; 1,7 Hz), 4,69 (1H, s), 4,33 (2H, s), 3,75-3,64 (4H, m), 1,80 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,30-1,18 (3H, m), 1,10 (6H, s).
198	O				547,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,76 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,71-7,58 (3H, m), 7,37 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,31-7,29 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J = 8,1; 1,4 Hz), 6,56 (1H, s), 6,52-6,50 (1H, m), 4,71 (1H, s), 4,13 (2H, s), 3,74-3,63 (4H, m), 1,81-1,78 (2H, m), 1,29-1,17 (3H, m), 1,04 (6H, s).
199	O				542,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,10 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,77-7,74 (2H, m), 7,72-7,69 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 12,5; 7,9 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 10,7; 4,6 Hz), 7,40-7,36 (1H, m), 7,13-7,09 (1H, m), 4,61 (1H, s), 4,25 (2H, s), 3,82-3,52 (8H, m), 2,13-2,07 (2H, m), 1,10 (6H, s).

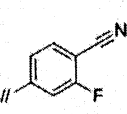
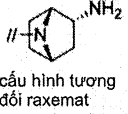
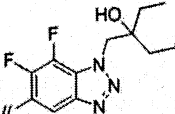
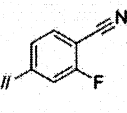
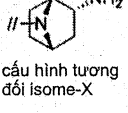
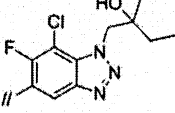
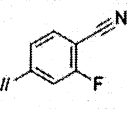
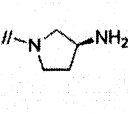
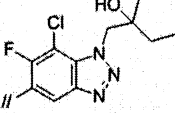
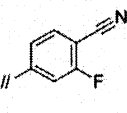
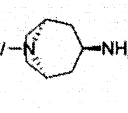
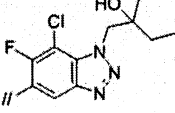
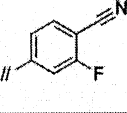
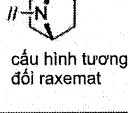
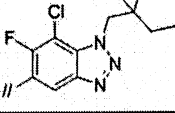
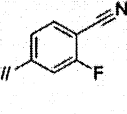
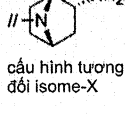
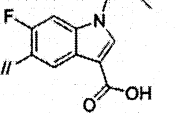
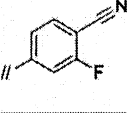
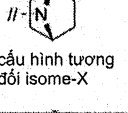
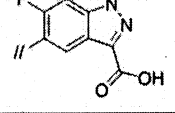
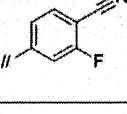
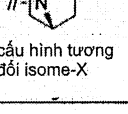
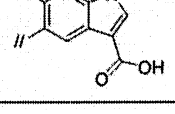
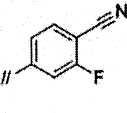
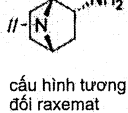
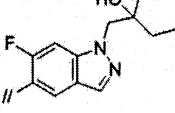
Bảng 22

200	O				559,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,78-7,74 (1H, m), 7,72-7,68 (1H, m), 7,66-7,64 (1H, m), 7,62-7,58 (1H, m), 7,39-7,29 (3H, m), 7,14-7,10 (1H, m), 6,51 (1H, s), 4,71 (1H, s), 4,13 (2H, s), 3,76-3,50 (8H, m), 2,11-2,07 (2H, m), 1,05 (6H, s).
201	O				573,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,82 (1H, dd, J = 7,9; 1,8 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,38 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,34-7,29 (2H, m), 7,12 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 6,52-6,50 (1H, m), 4,71 (1H, s), 4,13-4,04 (4H, m), 3,75 (2H, dd, J = 46,2; 9,9 Hz), 3,25-3,16 (2H, m), 2,86-2,81 (2H, m), 1,73-1,68 (2H, m), 1,47-1,41 (2H, m), 1,04 (6H, s).
202	O		 cấu hình tương đối isome-X		485,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,83 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,78 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,74-7,72 (1H, m), 7,66-7,61 (3H, m), 7,47 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,46-3,90 (2H, m), 3,22-3,16 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,21-2,12 (2H, m), 1,78-1,72 (1H, m), 1,64-1,50 (2H, m), 0,93-0,90 (1H, m).
203	O				559,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,76 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 7,9; 1,8 Hz), 7,62-7,58 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 6,52-6,50 (1H, m), 4,70 (1H, s), 4,13 (2H, s), 3,85-3,70 (4H, m), 3,07-2,75 (6H, m), 1,05 (6H, s).
204	O				544,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,10 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,77-7,74 (2H, m), 7,71-7,68 (1H, m), 7,65-7,63 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 10,5; 2,3 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 4,33 (1H, s), 4,24 (2H, s), 3,68-3,60 (4H, m), 3,21-3,18 (1H, m), 2,04-1,99 (1H, m), 1,74-1,67 (1H, m), 1,38-1,30 (4H, m), 0,85 (6H, t, J = 7,3 Hz).
205	O				584,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,10 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,77-7,74 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 7,9; 1,8 Hz), 7,58-7,55 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 10,7; 1,2 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,1; 1,4 Hz), 4,59 (1H, s), 4,34 (1H, s), 4,24 (2H, s), 4,08 (1H, s), 2,23-2,13 (3H, m), 2,02-1,88 (3H, m), 1,80-1,50 (3H, m), 1,39-1,31 (4H, m), 0,85 (6H, t, J = 7,5 Hz).
206	O		 cấu hình tương đối isome-X		570,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,10 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,77-7,74 (2H, m), 7,72-7,69 (1H, m), 7,62-7,56 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 4,45-3,64 (6H, m), 2,19-2,13 (2H, m), 1,79-1,73 (1H, m), 1,65-1,51 (2H, m), 1,37-1,31 (4H, m), 0,92 (1H, dd, J = 12,1; 4,1 Hz), 0,85 (6H, t, J = 7,3 Hz).
207	O		 cấu hình tương đối isome-X		527,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,75 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,61 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,48 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,38 (1H, d, J = 10,1 Hz), 7,33 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,15 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,43 (1H, d, J = 2,7 Hz), 4,79 (2H, s), 4,46-3,48 (3H, m), 2,24-2,05 (2H, m), 1,80-1,76 (1H, m), 1,69-1,64 (1H, m), 1,57-1,53 (1H, m), 1,06-1,01 (1H, m).

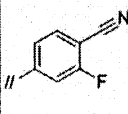
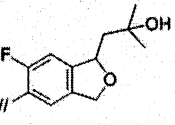
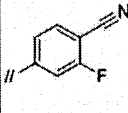
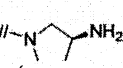
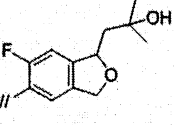
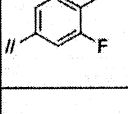
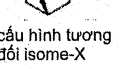
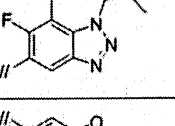
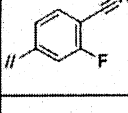
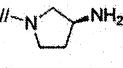
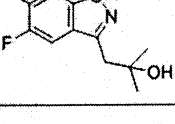
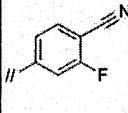
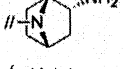
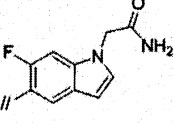
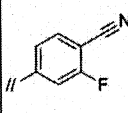
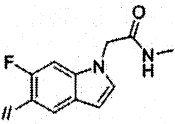
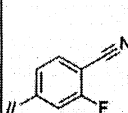
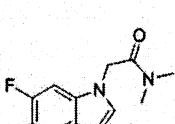
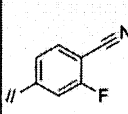
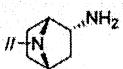
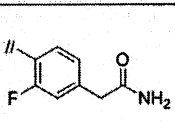
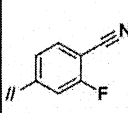
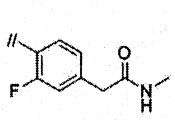
Bảng 23

208	O		 cấu hình tương đối isome-X		488,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,80 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,71-7,68 (1H, m), 7,61-7,58 (1H, m), 7,53 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 10,5, 1,4 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,14-7,11 (2H, m), 7,03 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,43-3,57 (5H, m), 2,49-2,13 (2H, m), 1,78-1,72 (1H, m), 1,59-1,50 (2H, m), 0,90 (1H, dd, J = 11,9; 4,3 Hz).
209	O		 cấu hình tương đối isome-X		577,2 579,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,10 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,74-7,69 (2H, m), 7,63-7,59 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,78 (2H, s), 4,71 (1H, s), 4,41-3,56 (3H, m), 2,18-2,10 (2H, m), 1,75-1,68 (1H, m), 1,60-1,54 (1H, m), 1,51-1,46 (1H, m), 1,13 (6H, s), 0,86 (1H, dd, J = 12,1; 4,7 Hz).
210	O				551,2 553,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,10 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,73-7,68 (2H, m), 7,65-7,61 (2H, m), 7,43-7,40 (1H, m), 7,10 (1H, dd, J = 8,1; 1,4 Hz), 4,78 (2H, s), 4,71 (1H, s), 3,65-3,46 (4H, m), 3,24-3,23 (1H, m), 1,98-1,93 (1H, m), 1,63-1,59 (1H, m), 1,13 (6H, s).
211	O				591,2 593,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,10 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,71 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,62-7,60 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,77 (2H, s), 4,70 (1H, s), 4,53 (1H, s), 4,01 (1H, s), 2,22-2,04 (3H, m), 1,92-1,80 (3H, m), 1,56-1,45 (3H, m), 1,12 (6H, s).
212	O		 cấu hình tương đối isome-X		586,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,10 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,76-7,70 (2H, m), 7,63-7,58 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,67 (1H, s), 4,46-3,50 (5H, m), 2,21-2,12 (2H, m), 1,80-1,74 (1H, m), 1,66-1,60 (1H, m), 1,56-1,51 (1H, m), 1,11 (6H, s), 0,98-0,93 (1H, m).
213	O		 cấu hình tương đối raxemat		577,3 579,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,14 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,78-7,73 (2H, m), 7,68-7,63 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,1; 1,1 Hz), 4,81 (2H, s), 4,75 (1H, s), 4,45-3,82 (3H, m), 2,22-2,12 (2H, m), 1,79-1,73 (1H, m), 1,64-1,59 (1H, m), 1,55-1,50 (1H, m), 1,17 (6H, s), 0,91 (1H, dd, J = 11,7; 4,4 Hz).
214	O		 cấu hình tương đối isome-X		589,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,97 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,79-7,72 (2H, m), 7,66-7,63 (2H, m), 7,49 (1H, dd, J = 10,4; 1,2 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,61 (2H, s), 4,45 (1H, s), 4,33-3,50 (3H, m), 2,21-2,15 (2H, m), 1,79-1,72 (1H, m), 1,64-1,50 (2H, m), 1,44-1,35 (4H, m), 0,91-0,87 (7H, m).
215	O				563,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,97 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,78-7,72 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,47 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,61 (2H, s), 4,46 (1H, s), 3,67-3,43 (4H, m), 3,22-3,16 (1H, m), 2,04-1,90 (1H, m), 1,70-1,62 (1H, m), 1,44-1,35 (4H, m), 0,89 (6H, t, J = 7,5 Hz).
216	O				603,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,97 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,67-7,59 (3H, m), 7,48 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,61 (2H, s), 4,58 (1H, s), 4,46 (1H, s), 4,05 (1H, s), 2,33-2,20 (2H, m), 2,12-2,07 (1H, m), 1,96-1,84 (3H, m), 1,61-1,49 (3H, m), 1,42-1,37 (4H, m), 0,89 (6H, t, J = 7,3 Hz).

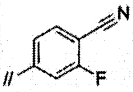
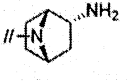
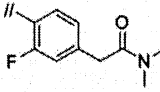
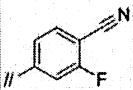
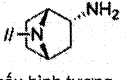
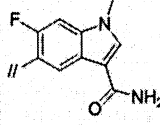
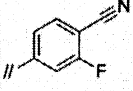
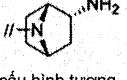
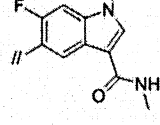
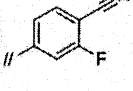
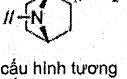
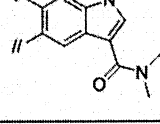
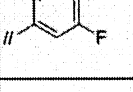
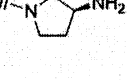
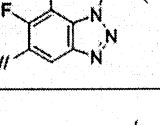
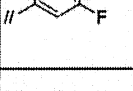
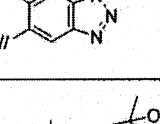
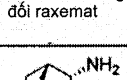
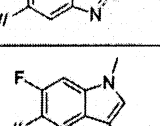
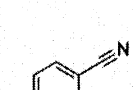
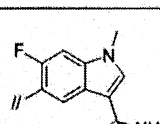
Bảng 24

217	O		 cấu hình tương đối racemat		589,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,97 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,79-7,72 (2H, m), 7,66-7,63 (2H, m), 7,49 (1H, dd, J = 10,4; 1,2 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,61 (2H, s), 4,45 (1H, s), 4,33-3,50 (3H, m), 2,21-2,15 (2H, m), 1,79-1,72 (1H, m), 1,64-1,50 (2H, m), 1,44-1,35 (4H, m), 0,91-0,87 (7H, m).
218	O		 cấu hình tương đối isome-X		605,2 607,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,14 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,79-7,72 (2H, m), 7,67-7,63 (2H, m), 7,50-7,48 (1H, m), 7,15 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,81 (2H, s), 4,45-3,92 (4H, m), 2,22-2,13 (2H, m), 1,79-1,73 (1H, m), 1,64-1,59 (1H, m), 1,55-1,37 (5H, m), 0,93-0,87 (7H, m).
219	O		 cấu hình tương đối isome-X		579,2 581,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,14 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,78-7,72 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,65 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 10,4; 3,7 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,82 (2H, s), 4,37 (1H, s), 3,69-3,49 (4H, m), 3,23-3,20 (1H, m), 2,06-1,97 (1H, m), 1,75-1,67 (1H, m), 1,52-1,35 (4H, m), 0,90 (6H, t, J = 7,3 Hz).
220	O		 cấu hình tương đối isome-X		619,3 621,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,14 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,78-7,74 (1H, m), 7,68-7,59 (3H, m), 7,50-7,47 (1H, m), 7,14 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,82 (2H, s), 4,60 (1H, s), 4,37 (1H, s), 4,07 (1H, s), 2,24-2,13 (3H, m), 2,02-1,88 (3H, m), 1,63-1,38 (7H, m), 0,90 (6H, t, J = 7,5 Hz).
221	O		 cấu hình tương đối racemat		605,2 607,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,14 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,79-7,72 (2H, m), 7,67-7,63 (2H, m), 7,50-7,48 (1H, m), 7,15 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,81 (2H, s), 4,45-3,92 (4H, m), 2,22-2,13 (2H, m), 1,79-1,73 (1H, m), 1,64-1,59 (1H, m), 1,55-1,37 (5H, m), 0,93-0,87 (7H, m).
222	O		 cấu hình tương đối isome-X		585,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,99 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,76-7,68 (2H, m), 7,62-7,58 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,34 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,73 (1H, s), 4,44-3,51 (5H, m), 2,21-2,13 (2H, m), 1,78-1,72 (1H, m), 1,60-1,50 (2H, m), 1,06 (6H, s), 0,89 (1H, dd, J = 12,1; 4,4 Hz).
223	O		 cấu hình tương đối isome-X		528,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,16 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,77-7,70 (2H, m), 7,62-7,60 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,43 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,44-3,50 (6H, m), 2,19-2,14 (2H, m), 1,79-1,74 (1H, m), 1,64-1,59 (1H, m), 1,55-1,50 (1H, m), 0,94-0,90 (1H, m).
224	O		 cấu hình tương đối isome-X		527,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,07 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,77-7,69 (2H, m), 7,62-7,55 (2H, m), 7,41 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,36 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 4,44-3,51 (6H, m), 2,20-2,13 (2H, m), 1,79-1,73 (1H, m), 1,60-1,50 (2H, m), 0,91 (1H, dd, J = 12,2; 4,6 Hz).
225	O		 cấu hình tương đối racemat		570,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,10 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,77-7,74 (2H, m), 7,72-7,69 (1H, m), 7,62-7,56 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 4,45-3,64 (6H, m), 2,19-2,13 (2H, m), 1,79-1,73 (1H, m), 1,65-1,51 (2H, m), 1,37-1,31 (4H, m), 0,92 (1H, dd, J = 12,1; 4,1 Hz), 0,85 (6H, t, J = 7,3 Hz).

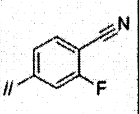
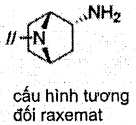
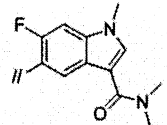
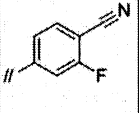
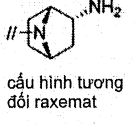
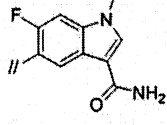
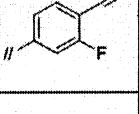
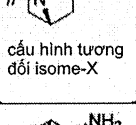
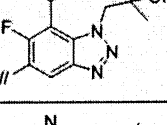
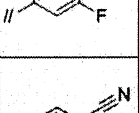
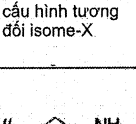
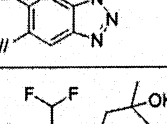
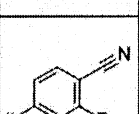
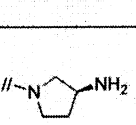
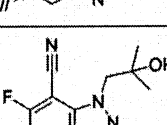
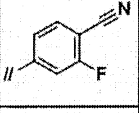
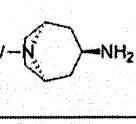
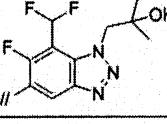
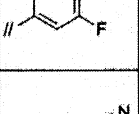
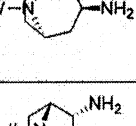
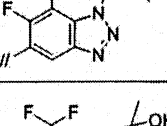
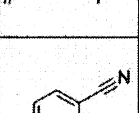
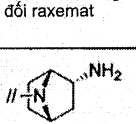
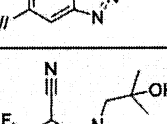
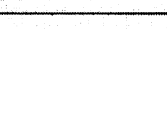
Bảng 25

226	O		 cấu hình tương đối isome-X		544,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,83-7,80 (1H, m), 7,70-7,67 (1H, m), 7,61-7,58 (1H, m), 7,53 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,41-7,38 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,13 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,02 (1H, d, J = 10,1 Hz), 5,30 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,99-4,87 (2H, m), 4,44-3,53 (4H, m), 2,21-2,11 (2H, m), 1,92-1,88 (1H, m), 1,77-1,49 (4H, m), 1,23-1,18 (6H, m), 0,88 (1H, dd, J = 12,1, 4,7 Hz).
227	O		 cấu hình tương đối isome-X		518,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,83-7,80 (1H, m), 7,70-7,67 (1H, m), 7,64-7,62 (1H, m), 7,52 (1H, dd, J = 7,9; 2,1 Hz), 7,37 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,29 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9,8 Hz), 5,30 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,99-4,88 (2H, m), 4,35-4,33 (1H, m), 3,67-3,50 (4H, m), 3,17-3,12 (1H, m), 2,01-1,88 (2H, m), 1,71-1,62 (2H, m), 1,22-1,19 (6H, m).
228	O		 cấu hình tương đối isome-X		557,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,87 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,79-7,68 (2H, m), 7,65-7,56 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,5; 1,5 Hz), 4,78 (1H, s), 4,69 (2H, s), 4,49-3,87 (3H, m), 2,49 (3H, s), 2,24-2,11 (2H, m), 1,81-1,48 (3H, m), 1,20 (6H, s), 0,90 (1H, dd, J = 12,2; 4,3 Hz).
229	O		 cấu hình tương đối isome-X		517,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,81-7,62 (6H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,16-7,13 (1H, m), 4,70 (1H, s), 3,73-3,51 (5H, m), 3,03 (2H, s), 2,03-1,93 (1H, m), 1,70-1,61 (1H, m), 1,18 (6H, s).
230	O		 cấu hình tương đối raxemat		526,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,34 (2H, s), 7,76 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,53 (3H, dd, J = 15,4; 7,5 Hz), 7,40 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,34 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,24 (1H, s), 7,14 (2H, dd, J = 12,8; 6,1 Hz), 6,47 (1H, d, J = 3,4 Hz), 4,76 (2H, s), 4,45-3,94 (3H, m), 2,26-2,14 (2H, m), 1,82-1,70 (1H, m), 1,66-1,46 (2H, m), 0,90 (1H, dd, J = 12,2; 4,6 Hz).
231	O		 cấu hình tương đối raxemat		540,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,03 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,91 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,56-7,48 (2H, m), 7,47-7,38 (2H, m), 7,34 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,20-7,09 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 2,7 Hz), 4,76 (2H, s), 4,48-3,92 (3H, m), 2,61 (3H, d, J = 4,6 Hz), 2,26-2,13 (2H, m), 1,82-1,72 (1H, m), 1,68-1,46 (2H, m), 0,90 (1H, dd, J = 12,1; 4,4 Hz).
232	O		 cấu hình tương đối raxemat		554,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,93 (1H, t, J = 4,1 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,53 (2H, dd, J = 19,1; 7,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,39 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,27 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,15 (2H, dt, J = 13,2; 6,0 Hz), 6,46 (1H, d, J = 3,4 Hz), 5,11 (2H, s), 4,46-3,87 (3H, m), 3,08 (3H, d, J = 12,2 Hz), 2,85 (3H, s), 2,25-2,15 (2H, m), 1,82-1,71 (1H, m), 1,67-1,50 (2H, m), 0,95-0,87 (1H, m).
233	O		 cấu hình tương đối raxemat		487,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,83 (1H, dd, J = 23,7; 7,2 Hz), 7,72-7,56 (1H, m), 7,52 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,33 (3H, ddd, J = 33,5; 19,8; 8,0 Hz), 7,05 (3H, dq, J = 53,3; 15,3 Hz), 4,40-3,87 (3H, m), 3,01 (2H, s), 2,22-2,14 (2H, m), 1,83-1,57 (3H, m), 0,91-0,85 (1H, m).
234	O		 cấu hình tương đối raxemat		501,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,83-7,79 (2H, m), 7,56-7,45 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,12 (2H, td, J = 9,1; 3,7 Hz), 7,00 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,45-4,07 (3H, m), 3,02 (2H, s), 2,58 (3H, d, J = 4,6 Hz), 2,21-2,15 (2H, m), 1,79-1,72 (1H, m), 1,64-1,51 (2H, m), 0,93-0,85 (1H, m).

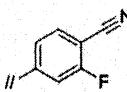
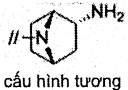
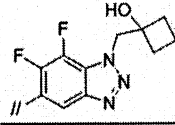
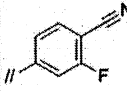
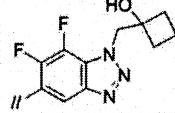
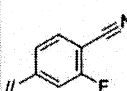
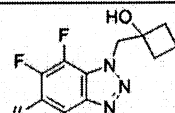
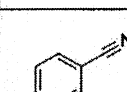
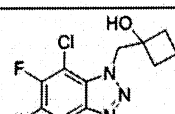
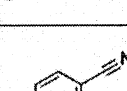
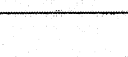
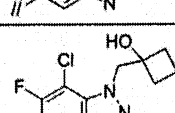
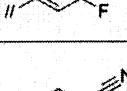
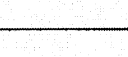
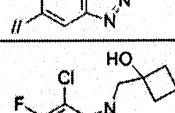
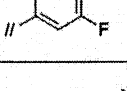
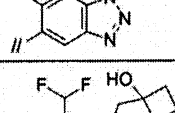
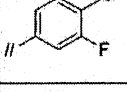
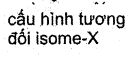
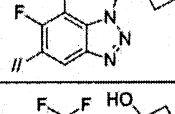
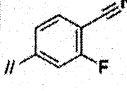
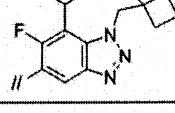
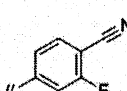
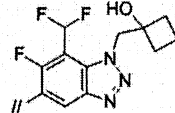
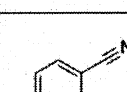
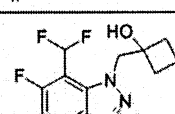
Bảng 26

235	O		 cấu hình tương đối raxemat		515,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,96-7,91 (1H, m), 7,82 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,54 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,49-7,44 (1H, m), 7,35 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,97 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,47-3,89 (3H, m), 3,72 (2H, s), 3,00 (3H, s), 2,84 (3H, s), 2,22-2,13 (2H, m), 1,79-1,72 (1H, m), 1,67-1,48 (2H, m), 0,89 (1H, s).
236	O		 cấu hình tương đối isome-X		526,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,14 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,01 (1H, s), 7,76 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,72-7,69 (1H, m), 7,60 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,40 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,46-3,93 (3H, m), 3,77 (3H, s), 2,25-2,14 (2H, m), 1,81-1,72 (1H, m), 1,67-1,49 (2H, m), 0,93-0,86 (1H, m).
237	O		 cấu hình tương đối isome-X		540,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,13 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,94 (1H, s), 7,92-7,89 (1H, m), 7,78-7,55 (4H, m), 7,39 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,30 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,47-3,91 (3H, m), 3,77 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 4,6 Hz), 2,23-2,15 (2H, m), 1,80-1,74 (1H, m), 1,66-1,50 (2H, m), 0,90 (1H, dd, J = 12,1; 4,7 Hz).
238	O		 cấu hình tương đối isome-X		554,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,83 (1H, s), 7,80-7,75 (2H, m), 7,73-7,68 (1H, m), 7,57 (2H, t, J = 18,3 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 10,7; 1,5 Hz), 7,32 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,48-3,92 (3H, m), 3,80 (3H, d, J = 7,0 Hz), 3,06 (6H, s), 2,25-2,14 (2H, m), 1,80-1,70 (1H, m), 1,65-1,48 (2H, m), 0,90 (1H, t, J = 8,4 Hz).
239	O		 cấu hình tương đối isome-X		531,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,87 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,80-7,64 (3H, m), 7,58 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,44 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 4,78 (1H, s), 4,69 (2H, s), 3,75-3,58 (5H, m), 2,49 (3H, s), 2,04-1,93 (1H, m), 1,74-1,64 (1H, m), 1,20 (6H, s).
240	O		 cấu hình tương đối isome-X		571,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,87 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,75 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,63 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,60-7,55 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,78 (1H, s), 4,69 (2H, s), 4,64-4,56 (1H, m), 4,11-4,04 (1H, m), 2,49 (3H, s), 2,34-2,20 (2H, m), 2,13-2,06 (1H, m), 1,99-1,85 (3H, m), 1,66-1,47 (3H, m), 1,20 (6H, s).
241	O		 cấu hình tương đối raxemat		557,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,87 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,79-7,68 (2H, m), 7,65-7,56 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 4,78 (1H, s), 4,69 (2H, s), 4,49-3,87 (3H, m), 2,49 (3H, s), 2,24-2,11 (2H, m), 1,81-1,48 (3H, m), 1,20 (6H, s), 0,90 (1H, dd, J = 12,2; 4,3 Hz).
242	O		 cấu hình tương đối raxemat		527,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,07 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,77-7,69 (2H, m), 7,62-7,55 (2H, m), 7,41 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,36 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 4,44-3,51 (6H, m), 2,20-2,13 (2H, m), 1,79-1,73 (1H, m), 1,60-1,50 (2H, m), 0,91 (1H, dd, J = 12,2; 4,6 Hz).
243	O		 cấu hình tương đối raxemat		540,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,13 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,94 (1H, s), 7,92-7,89 (1H, m), 7,78-7,55 (4H, m), 7,39 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,30 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,47-3,91 (3H, m), 3,77 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 4,6 Hz), 2,23-2,15 (2H, m), 1,80-1,74 (1H, m), 1,66-1,50 (2H, m), 0,90 (1H, dd, J = 12,1; 4,7 Hz).

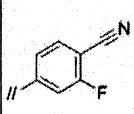
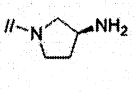
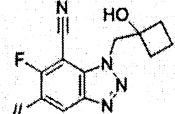
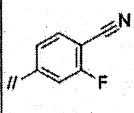
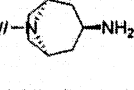
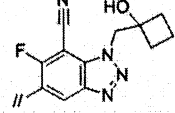
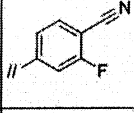
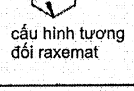
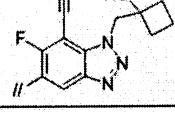
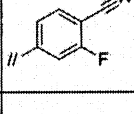
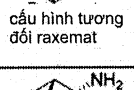
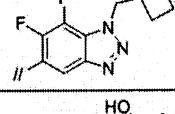
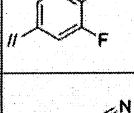
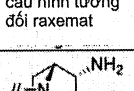
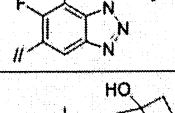
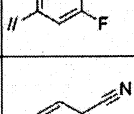
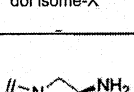
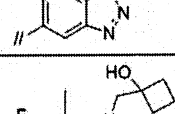
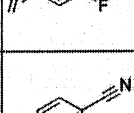
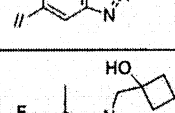
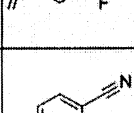
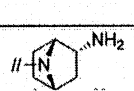
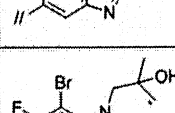
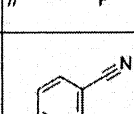
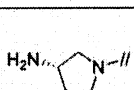
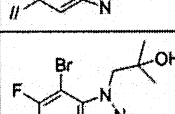
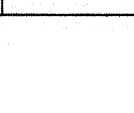
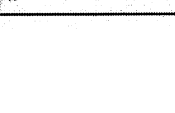
Bảng 27

244	O		 cấu hình tương đối raxemat		554,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,83 (1H, s), 7,80-7,75 (2H, m), 7,73-7,68 (1H, m), 7,57 (2H, t, J = 18,3 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 10,7; 1,5 Hz), 7,32 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,48-3,92 (3H, m), 3,80 (3H, d, J = 7,0 Hz), 3,06 (6H, s), 2,25-2,14 (2H, m), 1,80-1,70 (1H, m), 1,65-1,48 (2H, m), 0,90 (1H, t, J = 8,4 Hz).
245	O		 cấu hình tương đối raxemat		526,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,14 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,01 (1H, s), 7,76 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,72-7,69 (1H, m), 7,60 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,40 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 4,46-3,93 (3H, m), 3,77 (3H, s), 2,25-2,14 (2H, m), 1,81-1,72 (1H, m), 1,67-1,49 (2H, m), 0,93-0,86 (1H, m).
246	O		 cấu hình tương đối isome-X		593,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,40 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,80-7,62 (5H, m), 7,51-7,42 (1H, m), 7,15 (1H, dd, J = 8,1; 1,4 Hz), 5,03 (1H, s), 4,75 (2H, s), 4,48-3,87 (3H, m), 2,27-2,12 (2H, m), 1,81-1,72 (1H, m), 1,68-1,50 (2H, m), 1,16 (6H, s), 0,91-0,86 (1H, m).
247	O		 cấu hình tương đối isome-X		568,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,55 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,80-7,67 (4H, m), 7,53 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 4,83 (1H, s), 4,73 (2H, s), 4,52-3,87 (3H, m), 2,29-2,10 (2H, m), 1,83-1,72 (1H, m), 1,69-1,49 (2H, m), 1,22 (6H, s), 0,95-0,86 (1H, m).
248	O		 cấu hình tương đối isome-X		567,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,40 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,87-7,62 (5H, m), 7,43 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,1; 1,4 Hz), 5,03 (1H, s), 4,75 (2H, s), 3,79-3,60 (5H, m), 2,06-1,92 (1H, m), 1,75-1,62 (1H, m), 1,17 (6H, s).
249	O		 cấu hình tương đối isome-X		542,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,56 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,83-7,66 (4H, m), 7,51 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,22-7,14 (1H, m), 4,83 (1H, s), 4,73 (2H, s), 3,80-3,60 (5H, m), 2,06-1,92 (1H, m), 1,77-1,59 (1H, m), 1,22 (6H, s).
250	O		 cấu hình tương đối isome-X		607,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,41 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,89-7,59 (5H, m), 7,45 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 5,03 (1H, s), 4,75 (2H, s), 4,64-4,56 (1H, m), 4,11-4,02 (1H, m), 2,33-1,84 (6H, m), 1,66-1,46 (3H, m), 1,17 (6H, s).
251	O		 cấu hình tương đối isome-X		582,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,56 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,84-7,76 (1H, m), 7,68 (2H, s), 7,61 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,1; 1,4 Hz), 4,83 (1H, s), 4,73 (2H, s), 4,63-4,55 (1H, m), 4,11-4,02 (1H, m), 2,33-1,82 (6H, m), 1,65-1,46 (3H, m), 1,22 (6H, s).
252	O		 cấu hình tương đối raxemat		593,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,40 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,80-7,62 (5H, m), 7,51-7,42 (1H, m), 7,15 (1H, dd, J = 8,1; 1,4 Hz), 5,03 (1H, s), 4,75 (2H, s), 4,48-3,87 (3H, m), 2,27-2,12 (2H, m), 1,81-1,72 (1H, m), 1,68-1,50 (2H, m), 1,16 (6H, s), 0,91-0,86 (1H, m).
253	O		 cấu hình tương đối raxemat		568,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,55 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,80-7,67 (4H, m), 7,53 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 4,83 (1H, s), 4,73 (2H, s), 4,52-3,87 (3H, m), 2,29-2,10 (2H, m), 1,83-1,72 (1H, m), 1,69-1,49 (2H, m), 1,22 (6H, s), 0,95-0,86 (1H, m).

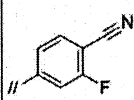
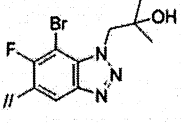
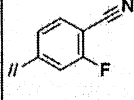
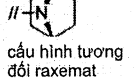
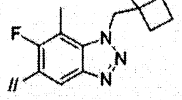
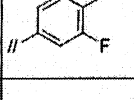
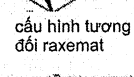
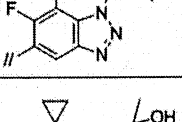
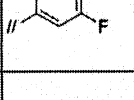
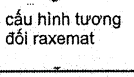
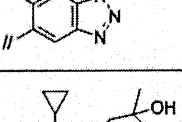
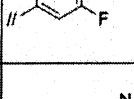
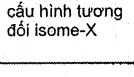
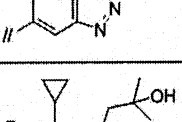
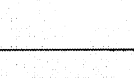
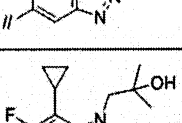
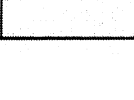
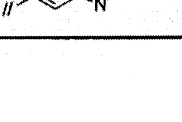
Bảng 28

254	O		 cấu hình tương đối isome-X		573,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,96 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,83-7,61 (4H, m), 7,50 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,43 (1H, s), 4,78 (2H, s), 4,49-3,87 (3H, m), 2,21-1,96 (6H, m), 1,82-1,50 (5H, m), 0,99-0,79 (1H, m).
255	O		 H ₂ N...N-H		547,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,96 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,81-7,72 (2H, m), 7,70-7,63 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,43 (1H, s), 4,78 (2H, s), 3,75-3,59 (5H, m), 2,26-2,17 (2H, m), 2,04-1,91 (3H, m), 1,77-1,59 (3H, m).
256	O		 H ₂ N...N-H		587,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,97 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,69-7,63 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,44 (1H, s), 4,78 (2H, s), 4,62-4,55 (1H, m), 4,07-4,01 (1H, m), 2,32-1,50 (15H, m).
257	O		 cấu hình tương đối isome-X		589,2 591,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,14 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,79-7,63 (4H, m), 7,50 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,38 (1H, s), 4,97 (2H, s), 4,49-3,87 (3H, m), 2,25-1,97 (6H, m), 1,76-1,50 (5H, m), 0,95-0,83 (1H, m).
258	O		 H ₂ N...N-H		563,2 565,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,14 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,78-7,73 (2H, m), 7,71-7,64 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,38 (1H, s), 4,97 (2H, s), 3,68-3,59 (5H, m), 2,31-2,21 (2H, m), 2,10-1,93 (3H, m), 1,76-1,55 (3H, m).
259	O		 H ₂ N...N-H		603,2 605,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,14 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,69-7,59 (3H, m), 7,49 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,38 (1H, s), 4,97 (2H, s), 4,63-4,57 (1H, m), 4,08-4,02 (1H, m), 2,33-1,47 (15H, m).
260	O		 cấu hình tương đối isome-X		605,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,40 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,85-7,59 (5H, m), 7,47 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,77 (1H, s), 4,92 (2H, s), 4,50-3,89 (3H, m), 2,17-1,45 (11H, m), 0,90 (1H, dd, J = 12,1; 4,4 Hz).
261	O		 H ₂ N...N-H		579,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,40 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,82-7,62 (5H, m), 7,44 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,77 (1H, s), 4,92 (2H, s), 3,63-3,39 (5H, m), 2,21-1,66 (8H, m).
262	O		 H ₂ N...N-H		619,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,40 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,84-7,59 (5H, m), 7,46 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,1; 1,4 Hz), 5,78 (1H, s), 4,92 (2H, s), 4,65-4,54 (1H, m), 4,11-4,02 (1H, m), 2,29-1,47 (15H, m).
263	O		 cấu hình tương đối raxemat		605,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,40 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,85-7,59 (5H, m), 7,47 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,77 (1H, s), 4,92 (2H, s), 4,50-3,89 (3H, m), 2,17-1,45 (11H, m), 0,90 (1H, dd, J = 12,1; 4,4 Hz).
264	O		 cấu hình tương đối isome-X		580,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,54 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,91-7,38 (5H, m), 7,19 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 5,56 (1H, s), 4,89 (2H, s), 4,47-3,88 (3H, m), 2,27-1,48 (11H, m), 0,96-0,85 (1H, m).

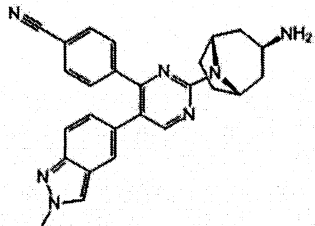
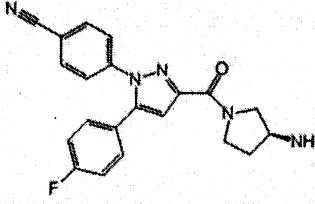
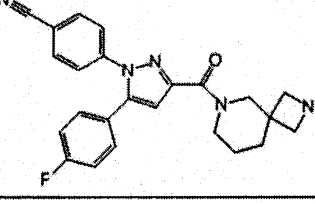
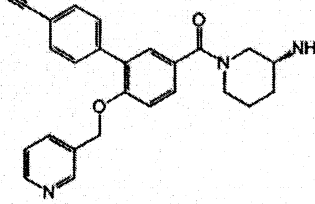
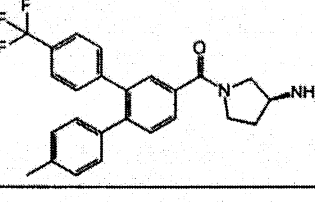
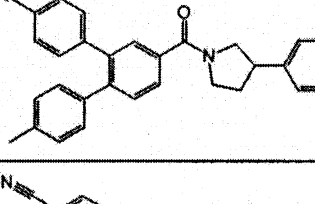
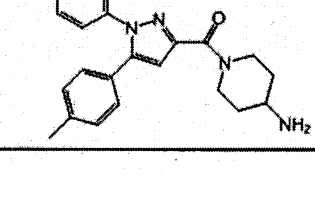
Bảng 29

265	O				554,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,55 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,80-7,68 (4H, m), 7,57-7,49 (1H, m), 7,18 (1H, dd, J = 8,1; 1,4 Hz), 5,55 (1H, s), 4,89 (2H, s), 3,67-3,46 (5H, m), 2,26-1,67 (8H, m).
266	O				594,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,55 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,78 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,70-7,60 (3H, m), 7,53 (1H, dd, J = 10,4; 1,5 Hz), 7,21-7,16 (1H, m), 5,55 (1H, s), 4,89 (2H, s), 4,61-4,55 (1H, m), 4,08-4,02 (1H, m), 2,31-1,50 (15H, m).
267	O		 cấu hình tương đối racemat		580,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,54 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,91-7,38 (5H, m), 7,19 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 5,56 (1H, s), 4,89 (2H, s), 4,47-3,88 (3H, m), 2,27-1,48 (11H, m), 0,96-0,85 (1H, m).
268	O		 cấu hình tương đối racemat		573,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,96 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,83-7,61 (4H, m), 7,50 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,43 (1H, s), 4,78 (2H, s), 4,49-3,87 (3H, m), 2,21-1,96 (6H, m), 1,82-1,50 (5H, m), 0,99-0,79 (1H, m).
269	O		 cấu hình tương đối racemat		589,2 591,4	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,14 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,79-7,63 (4H, m), 7,50 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,38 (1H, s), 4,97 (2H, s), 4,49-3,87 (3H, m), 2,25-1,97 (6H, m), 1,76-1,50 (5H, m), 0,95-0,83 (1H, m).
270	O		 cấu hình tương đối isome-X		569,4	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,86 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,79-7,57 (4H, m), 7,46 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,17-7,14 (1H, m), 5,52 (1H, s), 4,97 (2H, s), 4,45-3,89 (3H, m), 2,54 (3H, s), 2,30-1,96 (6H, m), 1,79-1,51 (5H, m), 0,89 (1H, dd, J = 11,9; 4,6 Hz).
271	O				543,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,86 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,76-7,69 (2H, m), 7,68-7,63 (1H, m), 7,60-7,56 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 5,52 (1H, s), 4,84 (2H, s), 3,68-3,49 (5H, m), 2,52 (3H, s), 2,30-2,24 (2H, m), 2,02-1,93 (3H, m), 1,75-1,60 (3H, m).
272	O				583,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,87 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,75 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 7,8; 1,7 Hz), 7,60-7,53 (2H, m), 7,45 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 7,9; 1,5 Hz), 5,52 (1H, s), 4,84 (2H, s), 4,64-4,54 (1H, m), 4,11-4,01 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,28-1,50 (15H, m).
273	O		 cấu hình tương đối isome-X		621,1 623,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,17 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,80-7,62 (4H, m), 7,47 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,88 (2H, s), 4,74 (1H, s), 4,49-3,86 (3H, m), 2,27-2,12 (2H, m), 1,79-1,50 (3H, m), 1,18 (6H, s), 0,89 (1H, dd, J = 12,4; 4,4 Hz).
274	O				595,1 597,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,21-8,16 (1H, m), 7,78-7,65 (4H, m), 7,45 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 4,88 (2H, s), 4,74 (1H, s), 3,70-3,48 (5H, m), 2,03-1,94 (1H, m), 1,71-1,63 (1H, m), 1,18 (6H, s).

Bảng 30

275	O				635,1 637,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,18 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,68-7,59 (3H, m), 7,46 (1H, dd, J = 10,5, 1,4 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 4,88 (2H, s), 4,74 (1H, s), 4,62-4,55 (1H, m), 4,10-4,02 (1H, m), 2,26-1,88 (6H, m), 1,65-1,47 (3H, m), 1,18 (6H, s).
276	O		 cấu hình tương đối raxemat		569,4	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,86 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,79-7,57 (4H, m), 7,46 (1H, dd, J = 10,5, 1,4 Hz), 7,17-7,14 (1H, m), 5,52 (1H, s), 4,84 (2H, s), 4,45-3,89 (3H, m), 2,54 (3H, s), 2,30-1,96 (6H, m), 1,79-1,51 (5H, m), 0,89 (1H, dd, J = 11,9; 4,6 Hz).
277	O		 cấu hình tương đối raxemat		621,1 623,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,17 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,80-7,62 (4H, m), 7,47 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,88 (2H, s), 4,74 (1H, s), 4,49-3,86 (3H, m), 2,27-2,12 (2H, m), 1,79-1,50 (3H, m), 1,18 (6H, s), 0,89 (1H, dd, J = 12,4; 4,4 Hz).
278	O		 cấu hình tương đối raxemat		583,4	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,99 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,83-7,58 (4H, m), 7,38 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 5,10-4,83 (2H, m), 4,72 (1H, s), 4,53-3,88 (3H, m), 2,29-2,13 (3H, m), 1,80-1,50 (3H, m), 1,15 (6H, s), 1,02-0,96 (2H, m), 0,89 (1H, dd, J = 11,9; 4,6 Hz), 0,53-0,12 (2H, m).
279	O		 cấu hình tương đối isome-X		583,4	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,99 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,83-7,58 (4H, m), 7,38 (1H, dd, J = 10,5; 1,4 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 5,10-4,83 (2H, m), 4,72 (1H, s), 4,53-3,88 (3H, m), 2,29-2,13 (3H, m), 1,80-1,50 (3H, m), 1,15 (6H, s), 1,02-0,96 (2H, m), 0,89 (1H, dd, J = 11,9; 4,6 Hz), 0,53-0,12 (2H, m).
280	O				557,4	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,99 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,76-7,64 (4H, m), 7,36 (1H, dd, J = 10,5; 2,9 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,2; 1,5 Hz), 5,05-4,81 (2H, m), 4,72 (1H, s), 3,70-3,44 (5H, m), 2,26-2,17 (1H, m), 2,11-1,97 (1H, m), 1,78-1,67 (1H, m), 1,15 (6H, s), 1,03-0,95 (2H, m), 0,40-0,16 (2H, m).
281	O				597,5	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,99 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,74 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,68-7,56 (3H, m), 7,37 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,04-4,81 (2H, m), 4,72 (1H, s), 4,65-4,57 (1H, m), 4,13-4,05 (1H, m), 2,24-1,51 (10H, m), 1,15 (6H, s), 1,02-0,94 (2H, m), 0,42-0,16 (2H, m).

Bảng 31

Hợp chất số	Công thức	MS m/z(M+1)	NMR
Ví dụ so sánh 1		436,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,32 (1H, s), 7,78 (2H, dd, J = 6,7, 1,5 Hz), 7,58-7,53 (3H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 8,9, 1,5 Hz), 4,77 (2H, s), 4,16 (3H, s), 3,64-3,50 (1H, m), 2,04 (2H, s), 1,86 (4H, dd, J = 28,4, 9,8 Hz), 1,68 (2H, d, J = 10,7 Hz).
Ví dụ so sánh 2		376,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,00-7,93 (2H, m), 7,55-7,49 (2H, m), 7,40-7,34 (2H, m), 7,32-7,25 (2H, m), 7,09-7,03 (1H, m), 4,11-3,57 (5H, m), 2,20-2,04 (1H, m), 1,93-1,74 (1H, m).
Ví dụ so sánh 3		416,3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,97-7,92 (2H, m), 7,60-7,46 (2H, m), 7,41-7,33 (2H, m), 7,32-7,24 (2H, m), 6,99-6,95 (1H, m), 4,00-3,75 (4H, m), 3,60-3,46 (4H, m), 1,87-1,79 (2H, m), 1,59-1,48 (2H, m).
Ví dụ so sánh 4		413,2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,62 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,90-7,84 (3H, m), 7,73 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,49 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,44 (1H, s), 7,32 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,26 (2H, s), 4,13-3,96 (2H, m), 3,31-3,04 (3H, m), 2,04-1,92 (1H, m), 1,79-1,40 (3H, m).
Ví dụ so sánh 5		425,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,66-7,61 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,48 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,36 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,09 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,02 (2H, d, J = 7,9 Hz), 3,70-3,42 (4H, m), 3,27-3,19 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,03-1,92 (1H, m), 1,72-1,60 (1H, m).
Ví dụ so sánh 6		444,1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8,61-8,52 (1H, m), 8,49-8,43 (1H, m), 7,84-7,68 (4H, m), 7,61-7,56 (1H, m), 7,54-7,47 (1H, m), 7,41-7,30 (3H, m), 7,10 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,05-6,97 (2H, m), 3,76-3,60 (5H, m), 2,50-2,49 (3H, m), 2,30-2,27 (2H, m).
Ví dụ so sánh 7		386,0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7,93 (2H, dd, J = 6,9, 2,0 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,20 (4H, dd, J = 20,4, 8,2 Hz), 6,88 (1H, s), 4,45-4,29 (2H, m), 3,27-3,21 (1H, m), 3,00-2,82 (2H, m), 2,33 (3H, s), 1,85-1,72 (2H, m), 1,31-1,13 (2H, m).

Ví dụ thử nghiệm 1: Đo hoạt tính ức chế LSD1 (in vitro)

Điều kiện để đo hoạt tính ức chế của hợp chất đối với hoạt tính LSD1 được xác định dựa vào tài liệu có sẵn trên trang web của PerkinElmer (U-TRF #38) và sáng chế

của GlaxoSmithKline (WO2012135113).

Để đo hoạt tính ức chế, đầu tiên, các hợp chất theo sáng chế được pha loãng tuần tự trong dimethylsulfoxit (DMSO). Tiếp đó, dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế trong DMSO (nồng độ cuối của DMSO: 5%) và protein LSD1 ở người (Abcam, ab80379) được thêm vào chất đệm phản ứng (25 mM Tris-HCl (pH 7,5), 50 mM KCl, 2 mM CHAPS, 1 mM DTT, 0,02% BSA). Hỗn hợp được ủ trước ở 25°C trong 30 phút. Sau đó, peptit dẫn nhãn biotin H3K4 (Me1) (Anaspec #64355) (nồng độ cuối: 200 nM) được thêm vào hỗn hợp và phản ứng lại trong 60 phút. Tranylxypromin (nồng độ cuối: 3 mM) sau đó được thêm vào hỗn hợp để dừng phản ứng. Sau đó, dung dịch phát hiện chứa kháng thể kháng H3K4 dán nhãn Châu Âu (PerkinElmer, TRF0404) và Streptavidin Alexa Fluor 647 (Thermo Fisher Scientific, S21374) được thêm vào, và hỗn hợp được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cuối cùng, cường độ huỳnh quang dưới ánh sáng kích thích với bước sóng là 337 nm được đo bằng PHERAstar FS (BMG Labtech) với hai bước sóng: 620 nm và 665 nm. Mức độ khử methyl được tính từ tỉ lệ cường độ huỳnh quang ở hai bước sóng, và nồng độ hợp chất mà sự khử methyl bị ức chế đến 50% được định nghĩa là IC50 (nM). Bảng dưới đây thể hiện kết quả.

Bảng 32

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế LSD1 IC50 (nM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế LSD1 IC50 (nM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế LSD1 IC50 (nM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế LSD1 IC50 (nM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế LSD1 IC50 (nM)
1	7,02	42	11,6	85	6,27	127	17,0	174	13,8
3	10,6	45	7,71	86	6,58	128	0,62	175	0,33
4	4,93	46	19,7	87	5,12	130	0,29	176	0,30
5	1,59	47	9,15	89	11,2	131	1,81	177	0,23
6	10,7	48	17,9	90	14,0	132	10,8	178	1,24
7	0,78	49	5,51	91	4,85	133	0,91	179	0,69
8	5,92	51	11,0	92	2,78	134	0,21	180	0,88
9	4,45	52	8,31	93	20,3	135	0,30	181	2,70
10	3,74	53	10,9	94	5,10	136	0,30	182	17,6
11	17,4	54	4,58	95	0,75	137	3,18	183	0,67
12	5,83	55	20,0	96	0,49	138	2,83	184	0,25
13	14,9	56	11,3	97	10,1	139	1,68	185	0,14
14	11,0	57	3,42	98	2,18	140	5,98	186	0,43
15	2,41	58	13,5	100	3,13	141	0,25	187	0,26
16	1,97	59	6,78	101	3,70	142	0,38	188	0,61
17	3,51	60	13,8	102	0,63	143	0,25	189	0,33
18	0,40	61	15,5	103	9,65	144	0,51	190	0,16
19	2,67	62	6,34	104	0,44	145	0,38	191	0,22
20	1,31	63	3,48	105	0,51	146	0,42	192	0,40
21	0,87	64	6,69	106	0,34	147	0,35	193	2,35
22	1,18	65	2,80	107	1,05	148	19,8	194	0,34
23	0,18	66	6,99	108	0,21	150	2,99	195	0,20
24	0,29	67	10,4	109	0,28	151	5,02	196	0,14
25	1,83	68	17,3	110	0,47	155	0,51	197	0,11
26	0,45	69	11,1	111	9,45	156	12,8	198	0,18
27	11,4	70	3,68	112	1,80	158	6,35	199	1,00
28	0,57	71	3,04	113	1,56	159	17,7	200	0,91
29	19,8	72	7,57	114	1,42	160	0,92	201	0,40
30	4,31	73	9,23	115	2,81	161	0,74	202	0,09
31	16,0	74	1,53	116	3,03	162	1,09	203	0,24
32	17,7	75	1,54	117	1,97	164	12,8	204	0,45
33	11,0	76	2,09	118	1,57	165	11,2	205	1,28
34	15,1	77	1,54	119	1,98	166	0,63	206	0,30
35	10,0	78	9,65	120	0,90	167	1,79	207	6,89
36	1,04	79	17,9	121	9,46	168	1,05	208	16,8
37	2,40	80	12,8	122	8,61	169	0,90	209	0,06
38	16,0	81	3,30	123	0,12	170	0,72	210	0,16
39	1,91	82	3,04	124	0,36	171	0,35	211	0,14
40	5,96	83	9,29	125	0,29	172	0,55	213	0,15
41	1,57	84	9,33	126	0,41	173	1,84	214	0,10

Bảng 33

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế LSD1 IC50 (nM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế LSD1 IC50 (nM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế LSD1 IC50 (nM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế LSD1 IC50 (nM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế LSD1 IC50 (nM)
215	0,25	231	0,65	247	0,23	263	0,52	278	0,87
216	0,50	232	0,63	248	0,46	264	0,24	279	0,46
217	0,21	233	4,88	249	0,88	265	0,43	280	2,13
218	0,07	234	2,43	250	0,38	266	0,35	281	2,62
219	0,10	235	2,09	251	0,96	267	0,49	Ví dụ so sánh 1	672
220	0,12	237	0,20	252	0,36	268	0,29	Ví dụ so sánh 2	864
221	0,20	238	2,35	254	0,13	269	0,41	Ví dụ so sánh 3	>1000
222	8,31	239	0,59	255	0,23	270	0,15	Ví dụ so sánh 4	2498
224	0,49	240	0,34	256	0,24	271	0,23	Ví dụ so sánh 5	795
225	0,20	241	0,29	257	0,12	272	0,32	Ví dụ so sánh 6	>1000
226	0,54	242	2,69	258	0,13	273	0,19		
227	11,7	243	0,65	259	0,14	274	0,32		
228	0,11	244	6,54	260	0,14	275	0,21		
229	0,43	245	0,39	261	0,37	276	0,39		
230	0,94	246	0,17	262	0,30	277	0,42		

Kết quả của thử nghiệm chỉ ra rằng hợp chất theo sáng chế ức chế hoạt tính ức chế LSD1.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm ức chế sự phát triển tế bào

Trong điều kiện dưới đây, thử nghiệm ức chế sự phát triển tế bào in vitro được thực hiện đối với tế bào HEL (dòng tế bào gây bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính ở người), tế bào NCI-H1417 (dòng tế bào gây bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ ở người), và tế bào NCI-H146 (dòng tế bào gây bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ ở người).

Tế bào HEL (JCRB, Cat#: JCRB0062), tế bào NCI-H1417 (ATCC, Cat#: CRL-5869), hoặc tế bào NCI-H146 (ATCC, Cat#: HTB-173) được nuôi cấy trong môi trường RPMI1640 chứa FBS 10% (Thermo Fisher Scientific, Cat#: A10491-01) được rắc hạt trong khay vi thể đáy phẳng 96 lỗ (Thermo Fisher Scientific, Cat#: 165305) sao cho mỗi lỗ chứa 1500 tế bào HEL (100 μ L), 5000 tế bào NCI-H1417 (100 μ L), hoặc 1200 tế bào NCI-H146 (100 μ L). Hợp chất theo sáng chế được pha loãng tuần tự trong dimethylsulfoxit (DMSO) để đạt nồng độ mà cao gấp 500 lần nồng độ cuối. Hợp chất theo sáng chế đã được pha loãng tuần tự hoặc dimethylsulfoxit riêng rẽ được cho vào môi trường RPMI1640 chứa FBS 10% để đạt nồng độ mà cao gấp 2 lần nồng độ cuối, và sản phẩm thu được được cho với lượng 100 μ L vào mỗi lỗ của đĩa nuôi cấy chứa tế bào HEL, tế bào NCI-H1417, hoặc tế bào NCI-H146, sao cho nồng độ cuối của hợp chất theo sáng chế là 3000; 1000; 300; 100; 30; 10; 3; 1; 0,3; 0,1; 0,03, và 0,01 nM. Nồng độ

cuối của dimethylsulfoxit được điều chỉnh đến 0,2%. Tế bào với hợp chất theo sáng chế hoặc với dimethylsulfoxit riêng rẽ được nuôi cấy ở 37°C trong máy ủ chứa cacbon dioxid 5% trong 5 ngày (tế bào HEL) hoặc 10 ngày (tế bào NCI-H1417 và tế bào NCI-H146). Sau khi nuôi cấy, đĩa được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và 100 µL dịch nổi được loại bỏ khỏi mỗi lỗ để thu được 100 µL dung dịch nuôi cấy tế bào. Thêm lượng tương ứng CellTiter-Glo 2.0 Assay (Promega, Cat#: G9242) vào mỗi lỗ chứa 100 µL còn lại của dung dịch nuôi cấy tế bào. Khay vi thể được lắc trong máy trộn đĩa trong 1 phút và sau đó được để yên trong bóng tối trong 10 phút. Sau đó, cường độ phát quang của tế bào nhìn thấy được trong mỗi lỗ được đo bằng cách sử dụng máy đọc khay vi thể (PerkinElmer, EnSpire). Tốc độ phát triển tế bào được xác định theo công thức dưới đây, và nồng độ mà ở đó tốc độ phát triển tế bào là 50%, tức là, nồng độ của mỗi hợp chất theo sáng chế mà sự phát triển tế bào bị ức chế 50% (IC₅₀ (nM)) được xác định.

$$\text{Tốc độ phát triển tế bào (\%)} = T/C \times 100$$

T: Cường độ phát quang trong lỗ mà hợp chất theo sáng chế được thêm vào (tính theo giây)

C: Cường độ phát quang trong mỗi lỗ mà dimethylsulfoxit riêng rẽ được thêm vào (tính theo giây)

Bảng dưới đây thể hiện kết quả.

Bảng 34

Thử nghiệm ức chế sự phát triển tế bào: tế bào HEL

Ví dụ số	IC50 (nM)	Ví dụ số	IC50 (nM)	Ví dụ số	IC50 (nM)	Ví dụ số	IC50 (nM)
1	39,8	49	32,1	125	7,57	177	0,38
4	28,8	59	33,0	126	5,39	178	3,57
5	34,5	63	28,3	128	5,70	179	1,52
7	14,8	65	23,9	130	22,2	180	1,16
8	42,7	69	29,9	131	15,2	181	9,06
9	38,7	71	19,5	133	17,7	182	22,4
10	31,7	74	20,4	134	1,06	183	0,54
12	36,7	75	5,78	135	2,37	184	2,26
15	17,3	77	12,6	136	0,90	185	0,68
16	34,3	80	43,6	139	16,9	186	5,30
18	3,55	81	11,7	141	1,50	187	1,99
19	24,4	82	11,1	142	3,86	188	1,95
20	7,73	84	41,7	143	0,95	189	0,59
21	8,34	85	32,2	144	6,37	190	0,41
22	3,51	86	13,4	145	1,61	191	3,91
23	0,73	87	17,4	146	1,15	192	1,11
24	3,56	92	9,91	147	3,04	193	2,31
25	4,72	94	25,4	155	0,83	194	15,5
26	4,83	96	11,0	160	7,03	195	0,45
27	24,7	102	12,8	161	6,88	196	0,33
28	15,7	104	28,8	162	17,7	197	1,0
30	27,1	106	5,74	166	0,62	198	0,43
36	15,4	108	36,4	167	4,05	199	22,0
37	10,1	109	15,1	168	5,29	200	3,72
38	34,0	110	7,41	170	3,44	201	1,55
39	17,4	113	9,00	171	0,090	202	0,24
40	27,2	117	8,54	172	0,47	203	2,48
41	4,98	120	7,60	173	1,65	204	2,14
47	29,3	123	1,39	175	0,20	205	4,95
48	28,9	124	2,84	176	0,20	206	0,40

Bảng 35

Thử nghiệm ức chế sự phát triển tế bào: tế bào HEL

Ví dụ số	IC50 (nM)	Ví dụ số	IC50 (nM)	Ví dụ số	IC50 (nM)	Ví dụ số	IC50 (nM)
209	0,24	232	2,04	258	1,27	278	3,76
210	3,30	234	42,6	259	0,58	279	1,59
211	1,41	235	8,42	260	0,13	280	36,6
213	0,65	237	28,5	261	2,67	281	23,9
214	0,44	238	26,1	262	0,93	Ví dụ so sánh 3	>3000
215	4,91	239	12,5	263	0,39	Ví dụ so sánh 4	>3000
216	4,19	240	4,20	264	0,84	Ví dụ so sánh 5	>3000
217	0,86	241	2,54	265	17,6	Ví dụ so sánh 6	>3000
218	0,22	246	0,37	266	4,63	Ví dụ so sánh 7	1041
219	1,70	247	3,02	267	1,98		
220	1,09	248	6,94	268	0,40		
221	0,49	249	41,6	269	0,29		
222	38,0	250	2,36	270	0,26		
224	46,2	251	23,9	271	4,29		
225	0,69	252	0,77	272	1,52		
226	2,56	253	6,11	273	0,27		
227	23,6	254	0,20	274	3,15		
228	0,68	255	2,73	275	0,99		
229	2,55	256	1,31	276	0,62		
231	13,4	257	0,13	277	0,65		

Bảng 36

Thử nghiệm ức chế sự phát triển tế bào: tế bào NCI-H1417

Ví dụ số	IC50 (nM)	Ví dụ số	IC50 (nM)	Ví dụ số	IC50 (nM)	Ví dụ số	IC50 (nM)
7	28,0	102	4,99	147	1,66	193	6,66
18	4,73	104	49,8	155	2,80	194	5,63
20	17,4	105	11,7	160	9,20	195	0,79
21	32,6	106	6,15	161	2,49	196	0,78
22	8,20	107	18,2	162	4,69	197	0,92
23	0,99	108	3,99	166	1,42	198	0,61
24	0,97	109	1,81	167	4,45	199	4,55
25	13,4	110	3,54	168	7,29	200	1,23
26	3,15	112	20,5	169	8,20	201	2,23
27	22,5	113	13,7	170	2,51	202	0,62
28	4,40	114	30,6	171	0,15	203	2,14
37	19,2	117	38,1	172	0,70	204	1,99
39	22,7	118	29,5	173	3,81	205	6,25
41	6,12	119	23,8	175	0,60	206	0,95
65	47,6	120	15,7	176	0,27	209	0,18
74	20,7	123	3,57	177	0,24	210	1,27
75	14,1	124	9,02	178	3,03	211	0,79
76	43,3	125	8,43	179	3,36	213	0,57
77	16,5	126	5,02	180	3,12	214	0,47
81	26,7	130	8,25	181	4,60	215	2,67
82	26,6	131	30,9	183	1,01	216	4,40
86	26,4	133	17,9	184	2,73	217	1,10
87	49,9	134	6,93	185	1,43	218	0,21
88	40,5	135	9,08	186	5,95	219	1,11
91	30,3	136	2,39	187	1,52	220	1,03
92	26,8	141	2,95	188	1,96	221	0,64
95	11,8	142	3,79	189	0,71	222	41,8
96	7,14	143	4,88	190	0,55	225	1,99
100	42,8	145	3,29	191	1,98	226	5,36
101	53,2	146	1,42	192	0,75	227	26,5

Bảng 37

Thử nghiệm ức chế sự phát triển tế bào: tế bào NCI-H1417

Ví dụ số	IC50 (nM)	Ví dụ số	IC50 (nM)	Ví dụ số	IC50 (nM)	Ví dụ số	IC50 (nM)
228	0,30	247	1,4	262	0,70	277	0,53
229	1,30	248	6,06	263	0,38	278	2,68
230	16,4	249	16,1	264	0,30	279	0,90
231	7,11	250	1,2	265	4,40	280	9,71
232	1,55	251	2,7	266	1,85	281	8,50
233	36,5	252	0,5	267	0,86	Ví dụ so sánh 1	>3000
234	14,8	253	1,47	268	0,30	Ví dụ so sánh 2	>3000
235	6,99	254	0,18	269	0,27	Ví dụ so sánh 3	>3000
236	11,0	255	1,52	270	0,18	Ví dụ so sánh 4	>3000
237	6,63	256	0,94	271	1,42	Ví dụ so sánh 5	>3000
238	10,8	257	0,12	272	0,81	Ví dụ so sánh 6	>3000
239	3,8	258	0,65	273	0,19	Ví dụ so sánh 7	1962
240	2,55	259	0,46	274	1,25		
241	2,89	260	0,13	275	0,59		
246	0,81	261	1,30	276	0,50		

Bảng 38

Thử nghiệm ức chế sự phát triển tế bào: tế bào NCI-H146

Ví dụ số	IC50 (nM)	Ví dụ số	IC50 (nM)	Ví dụ số	IC50 (nM)	Ví dụ số	IC50 (nM)
18	8,13	193	5,33	233	41,4	267	3,14
22	15,0	194	11,3	234	19,1	268	0,94
23	9,33	195	1,26	235	8,12	269	0,53
24	4,04	196	0,82	236	28,5	270	0,37
37	10,1	197	1,62	237	5,14	271	3,08
41	9,76	198	1,10	238	17,7	272	3,17
123	1,39	199	5,45	239	5,39	273	0,63
146	3,15	200	2,31	240	4,81	274	2,23
161	1,09	201	3,25	241	2,89	275	1,78
166	2,37	202	0,73	246	1,32	276	0,89
171	0,19	203	4,73	247	3,84	277	1,81
172	0,52	205	15,1	248	10,3	278	6,18
175	0,16	206	1,09	249	24,7	279	3,36
176	0,27	209	0,22	250	9,30	280	16,8
177	0,11	210	4,26	251	13,2	281	32,3
178	1,22	211	1,40	252	1,48		
179	1,05	213	0,87	253	7,59		
180	0,94	214	2,58	254	0,36		
181	2,93	215	6,99	255	4,41		
182	13,2	216	5,02	256	2,54		
183	0,25	217	1,32	257	0,39		
184	2,51	218	0,33	258	1,83		
185	1,32	219	1,45	259	2,08		
186	3,21	220	1,81	260	0,48		
187	1,06	221	0,94	261	3,35		
188	1,58	225	5,47	262	3,1		
189	0,33	226	10,1	263	0,62		
190	1,17	228	0,51	264	0,96		
191	3,84	229	1,26	265	24,6		
192	0,83	231	16,7	266	17,5		

Kết quả của thử nghiệm này cho thấy rằng hợp chất theo sáng chế ức chế hiệu quả ức chế phát triển tế bào in vitro, và hợp chất theo sáng chế không chỉ ức chế hoạt tính của protein LSD1 tái tổ hợp người mà còn ức chế sự phát triển tế bào ung thư, nên hợp chất theo sáng chế là hữu ích làm thuốc chống khối u.

Ví dụ thử nghiệm 3: Thử nghiệm hiệu quả chống khối u sử dụng tế bào NCI-H146 (Dòng tế bào gây bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ ở người)

Tế bào NCI-H146, tế bào $3,5 \times 10^6$ (100 μL), được cấy dưới da vào chuột BALB/cAJcl-nu/nu, và chuột có thể tích khối u trong khoảng từ 100 đến 300 mm^3 được chia thành các nhóm sao cho các nhóm có thể tích khối u trung bình là giống nhau. Chất dẫn thuốc (hydroxymethylpropylxyluloza 0,5% chứa HCL 0,1N) hoặc mỗi hợp chất trong ví dụ được sử dụng theo đường miệng cho 2 con chuột trong mỗi nhóm. Việc sử dụng được thực hiện một lần một ngày trong 21 ngày liên tiếp (hợp chất trong ví dụ 41) hoặc

28 ngày liên tiếp (hợp chất trong ví dụ 37, 161, 166, 175, 176, và 177). Trục lớn và trục nhỏ của mỗi khối u được đo hai lần một tuần bằng thước đo điện để tính thể tích khối u (TV). Dựa vào thể tích khối u thu được từ đó, tính toán được thể tích khối u tương đối (RTV) và sự thay đổi thể tích khối u tương đối (T/C (%)). TV, RTV, và T/C (%) được tính theo công thức dưới đây.

$$\text{Thể tích khối u TV (mm}^3\text{)} = (\text{trục lớn, mm}) \times (\text{trục nhỏ, mm}) \times (\text{trục nhỏ, mm})/2$$

$$\text{Thể tích khối u tương đối RTV} = \text{TV}/(\text{TV trong ngày phân nhóm})$$

$$\text{T/C (\%)} = (\text{RTV trung bình của nhóm sử dụng})/(\text{RTV trung bình của nhóm sử dụng chất dẫn thuốc}) \times 100.$$

Bảng dưới đây thể hiện kết quả.

Bảng 39

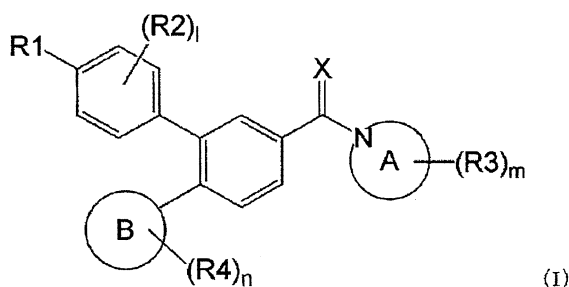
Hợp chất ví dụ số	Liều dùng (mg/kg)	T/C (%)
37	50	22
41	25	19
161	40	14
166	20	19
175	2	41
176	20	27
177	10	22

Ngày đo cuối cùng là ngày tiếp sau ngày sử dụng cuối cùng. Hợp chất theo sáng chế thể hiện hiệu quả chống khối u trên mẫu đánh giá hiệu quả trên đây, và phần trăm trọng lượng cơ thể giảm trong ngày đo cuối cùng là ít hơn 20% trọng lượng cơ thể trước khi sử dụng (ngày 0).

Các kết quả cho thấy rằng hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó ức chế hoạt tính ức chế LSD1 tuyệt vời, thể hiện hiệu quả ức chế sự phát triển tế bào ung thư, có độc tính thấp, và có thể dùng theo đường miệng. Do đó, hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó là hữu ích làm thuốc ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh ung thư.

YÊU CẦU BẢO HỘ

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



trong đó:

vòng A là nhóm dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 14 cạnh vòng đơn, vòng liên kết cầu, hoặc vòng xoắn có 1 đến 3 nguyên tử nitơ, 0 đến 1 nguyên tử lưu huỳnh, và 0 đến 2 nguyên tử oxy là nguyên tử khác loại,

vòng B là hydrocacbon không no có 5 đến 14 cạnh vòng đơn hoặc vòng đôi hoặc nhóm dị vòng không no có 5 đến 14 cạnh vòng đơn hoặc vòng đôi mà có thể được thế bằng oxo, mà có 0 đến 4 nguyên tử nitơ, 0 đến 2 nguyên tử lưu huỳnh, và 0 đến 3 nguyên tử oxy là nguyên tử dị vòng, và có ít nhất một trong số các nguyên tử nitơ, lưu huỳnh và oxy, và

X là O hoặc S,

R1 là nitro hoặc xyano,

R2 là halogen,

R3 là amino, mono- hoặc di(C1-C6 alkyl)amino, (C3-C7 xycloalkyl)amino, hoặc C1-C6 alkyl,

R4 được chọn từ nhóm gồm có halogen, nitro, xyano, cacboxy, C1-C8 alkyl được thế hoặc không được thế, C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, mono- hoặc di(C1-C6 alkyl)amino, và cacbamoyl được thế hoặc không được thế, trong đó khi hai hoặc nhiều nhóm R4 có mặt thì chúng có thể là giống nhau hoặc khác nhau,

trong đó, khi R4 được chọn từ nhóm gồm có C1-C8 alkyl được thế, C2-C6 alkenyl được thế, C1-C6 alkoxy được thế, C3-C7 xycloalkyl được thế, và cacbamoyl được thế, thì phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, cacboxy, C1-C6 alkoxy,

hydroxy, C1-C6 alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng hydroxy, hydrocacbon không no có 5 đến 10 cạnh vòng đơn, cacbamoyl mà không được thế hoặc được thế bằng C1-C6 alkyl hoặc hydrocacbon không no có 5 đến 10 cạnh vòng đơn, (C2-C7 axyl)oxy, amino mà không được thế hoặc được thế bằng C1-C6 alkyl hoặc C2-C7 axyl, C3-C7 xycloalkyl mà không được thế hoặc được thế bằng hydroxy, và (C1-C6 alkoxy)(C1-C6 alkyl), trong đó khi hai hoặc nhiều phần tử thế có mặt, thì các phần tử thế này có thể là giống nhau hoặc khác nhau,

l là số nguyên từ 0 đến 2,

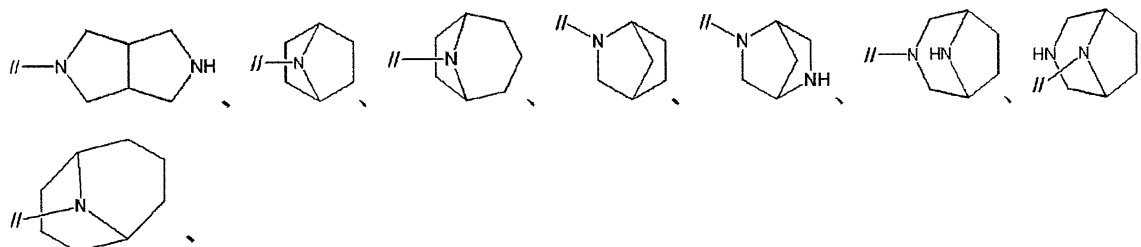
m là số nguyên từ 0 đến 2, và

n là số nguyên từ 0 đến 5,

trong đó khi l là 2, thì hai nhóm R₂ có thể là giống nhau hoặc khác nhau, khi m là 2, thì hai nhóm R₃ có thể là giống nhau hoặc khác nhau, và khi n là 2 đến 5, thì hai đến năm nhóm R₄ có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

2. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, mà thỏa mãn các điều kiện dưới đây trong công thức (I):

vòng A là pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azepanyl, diazepanyl,



2,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 3,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 2,7-diazaspiro[3.5]nonanyl, 2,8-diazaspiro[3.5]nonanyl, 3,7-diazaspiro[3.5]nonanyl, 3,8-diazaspiro[4.4]nonanyl, 3,8-diazaspiro[4.5]decanyl, hoặc 9-oxa-diazaspiro[3.5]nonanyl, và

R₃ là amino, metylamino, etylamino, isopropylamino, dimethylamino, xyclobutylamino, hoặc metyl, trong đó khi hai hoặc nhiều R₃ có mặt, thì các R₃ này có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

3. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, mà thỏa mãn các điều kiện dưới đây trong công thức (I):

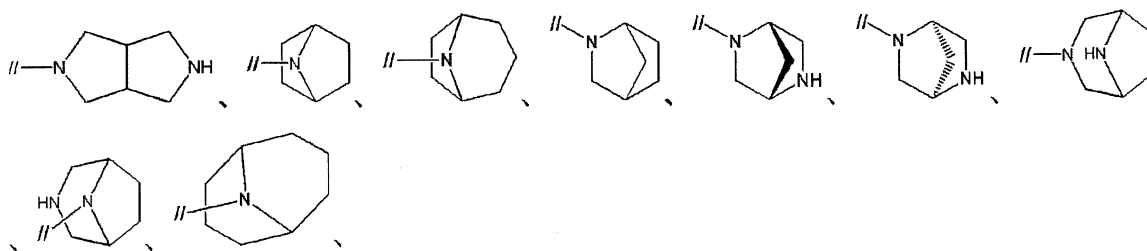
R₄ là halogen, nitro, xyano, cacboxy, C1-C8 alkyl mà có thể được thế bằng halogen,

amino, hydroxy, cacboxy, cacbamoyl, (C1-C6 alkyl)cacbamoyl, (C1-C6 alkyl)cacbonylamino, C1-C6 alkoxy, (C1-C6 alkyl)cacbonyl, C3-C7 xycloalkyl, hydroxy(C3-C7 xycloalkyl), hoặc (C1-C6 alkyl)cacbonyloxy, C2-C6 alkenyl, C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng hydroxy hoặc hydrocacbon không no có từ 5 đến 10 cạnh đơn vòng, C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hydroxy(C1-C4 alkyl), (C1-C4 alkoxy)(C1-C4 alkyl), hydroxy(C3-C7 xycloalkyl), hoặc cacbamoyl được thế (C6-C14 hydrocacbon thơm), mono- hoặc di(C1-C6 alkyl)amino, hoặc cacbamoyl mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl, trong đó khi hai hoặc nhiều R4 có mặt, thì các R4 này có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

4. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó theo điểm 1,

trong đó:

vòng A là pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azepanyl, diazepanyl,



2,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 3,7-diazaspiro[3.4]octanyl, 2,7-diazaspiro[3.5]nonanyl, 2,8-diazaspiro[3.5]nonanyl, 3,7-diazaspiro[3.5]nonanyl, 3,8-diazaspiro[4.4]nonanyl, 3,8-diazaspiro[4.5]decanyl, hoặc 9-oxa-diazaspiro[3.5]nonanyl,

vòng B là phenyl, naphtyl, pyridyl, pyrazolopyridyl, pyrazolopyrimidinyl, indolyl, indolinyl, 2-oxo-indolinyl, indazolyl, benzoimidazolyl, benzoisoxazolyl, benzothiazolyl, benzotriazolyl, imidazopyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, phtalazinyl, 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazolyl, 1,3-dihydroisobenzofuranyl, dihydrobenzooxaziny, benzodioxolyl, dihydrobenzodioxynyl, hoặc 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazolyl,

X là O hoặc S,

R1 là nitro hoặc xyano,

R2 là flo, và có mặt ở vị trí ortho so với R1 trên phenyl,

R3 là amino, metylamino, etylamino, isopropylamino, dimethylamino, xyclobutylamino,

hoặc metyl, trong đó khi hai hoặc nhiều R3 có mặt, thì các R3 này có thể là giống nhau hoặc khác nhau, và

R4 là flo, clo, brom, iôt, nitro, xyano, cacboxy, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, tert-butyl, diflometyl, triflometyl, floetyl, aminoetyl, hydroxymetyl, hydroxyetyl, hydroxypropyl, hydroxydimetyetyl, hydroxymetylpropyl, hydroxymetylbutyl, hydroxyetylbutyl, cacboxymetyl, cacbamoylmetyl, metylcacbamoylmetyl, dimetylcacbamoylmetyl, axetylaminoyetyl, metoxyetyl, hydroxyxyclopropylmetyl, hydroxyxyclopropyleetyl, hydroxyxyclobutylmetyl, metylcacbonyloxyetyl, isobutenyl, metoxy, hydroxypropoxy, xyclopropyl, hydroxymetyl xyclopropyl, metoxymetyl xyclopropyl, hydroxyxyclopropyl xyclopropyl, phenylcacbamoyl xyclopropyl, benzyloxy, dimetylamino, cacbamoyl, metylcacbamoyl, hoặc dimetylcacbamoyl, trong đó khi hai hoặc nhiều R4 có mặt, thì các R4 này có thể là giống nhau hoặc khác nhau, và

n là số nguyên từ 0 đến 3, trong đó khi n là 2 đến 3, thì hai đến ba nhóm R4 này có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

5. Hợp chất được chọn từ nhóm gồm có các hợp chất từ (1) đến (24):

- (1) 4-[5-[(3-exo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril,
- (2) 4-[5-[(3S)-3-aminopyrolidin-1-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril,
- (3) 4-[5-[(3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl]-2-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-flo-benzonitril,
- (4) (S)-5'-(3-aminopyrolidin-1-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril,
- (5) 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril,
- (6) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'',3-diflo-4''-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-[1,1':2',1''-terphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân B,
- (7) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-

1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân B,

(8) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-3-flo-2'-(6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân B,

(9) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân B,

(10) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(6,7-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril,

(11) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-clo-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân X,

(12) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-clo-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril,

(13) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)-6,7-diflo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân X,

(14) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)-6,7-diflo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril,

(15) (S)-5'-(3-aminopyrolidin-1-cacbonyl)-3-flo-2'-(5-flo-3-(2-hydroxy-2-metylpropyl)benzo[d]isoxazol-6-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril,

(16) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-(diflometyl)-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân X,

(17) 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]

triazol-7-cacbonitril-chất đồng phân X,

(18) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-(diflometyl)-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril,

(19) 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(7-clo-6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril,

(20) 5'-((3-endo)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-2'-(7-(diflometyl)-6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril,

(21) 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-cacbonitril-chất đồng phân X,

(22) 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-4'-xyano-3'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-6-flo-1-((1-hydroxyxyclobutyl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-cacbonitril,

(23) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-brom-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril-chất đồng phân X,

(24) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-cacbonyl)-2'-(7-brom-6-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-flo-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril,

và muối của chúng.

6. Chế phẩm ức chế demetylaza đặc hiệu lysin 1 (Lysine-specific demethylase 1 - LSD1) chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1 làm thành phần hoạt tính.

7. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1.

8. Dược phẩm theo điểm 7, kết hợp với chất mang thích hợp để sử dụng theo đường miệng.

9. Thuốc chống khối u chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1 làm thành phần hoạt tính.