



(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)



1-0036053

(51)⁷ C07D 471/08; A61K 31/5386; C07D 498/08; A61P 25/00; A61K 31/4995; A61P 11/00 (13) B

-
- (21) 1-2019-06991 (22) 07/06/2018
(86) PCT/EP2018/064977 07/06/2018 (87) WO 2018/228907 20/12/2018
(30) 17176046.5 14/06/2017 EP; 17193252.8 26/09/2017 EP
(45) 26/06/2023 423 (43) 25/02/2020 383A
(73) 1. BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Germany
2. BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Müllerstr. 178, 13353 Berlin, Germany
(72) DELBECK, Martina (DE); HAHN, Michael (DE); MÜLLER, Thomas (DE);
LUSTIG, Klemens (DE); COLLINS, Karl (GB); LINDNER, Niels (DE); NICOLAI,
Janine (DE); BECK-BROICHSITTER, Moritz (DE); ALBUS, Udo (DE);
GEHRING, Doris (DE); ROSENSTEIN, Björn (DE).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-

- (54) HỢP CHẤT IMIDAZOPYRIMIDIN ĐƯỢC THỂ BẰNG DIAZA HAI VÒNG, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ THUỐC CHỨA HỢP CHẤT NÀY
(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất imidazo[1,2-a]pyrimidin được thể bằng diaza hai vòng, các quy trình điều chế chúng, và thuốc chứa các hợp chất này để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, đặc biệt để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn hô hấp bao gồm các rối loạn hô hấp liên quan đến giấc ngủ như chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ và chứng ngưng thở trung tâm khi ngủ và chứng ngáy.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất imidazo[1,2-a]pyrimidin được thế bằng diaza hai vòng, đến các quy trình điều chế chúng, và thuốc chứa các hợp chất này để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, đặc biệt để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn hô hấp bao gồm các rối loạn hô hấp liên quan đến giấc ngủ như chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ và chứng ngưng thở trung tâm khi ngủ và chứng ngáy.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kênh kali là protein màng có mặt hầu như ở khắp mọi nơi mà có liên quan đến rất nhiều quá trình sinh lý khác nhau. Các quá trình này còn bao gồm việc điều hòa điện thế của màng và tính dễ bị kích thích bởi điện của các tế bào thần kinh và cơ. Kênh kali được chia thành ba nhóm chính khác nhau ở số lượng miền xuyên màng (2, 4 hoặc 6). Nhóm kênh kali trong đó hai miền tạo lỗ xóp được củng cố bằng bốn miền xuyên màng được gọi là kênh K2P. Về mặt chức năng, kênh K2P trung gian, hầu như không phụ thuộc điện áp và thời gian, dòng nền K^+ , và sự đóng góp của chúng vào việc duy trì điện thế màng lúc nghỉ là có tính quyết định. Họ các kênh K2P bao gồm 15 thành viên, được chia thành sáu phân họ, dựa vào tính tương tự về trình tự, cấu trúc và chức năng: TWIK, TREK, TASK, TALK, THIK và TRESK.

Được đặc biệt quan tâm là TASK-1 (KCNK3 hoặc K2P3.1) và TASK-3 (KCNK9 hoặc K2P9.1) của phân họ TASK (*TWIK-related acid-sensitive K^+ channel*). Về mặt chức năng, các kênh này được đặc trưng ở chỗ, trong quá trình duy trì động lực học không phụ thuộc điện áp, chúng có dòng “rò rỉ” hoặc “nền” chảy qua chúng, và chúng đáp ứng với nhiều ảnh hưởng sinh lý và bệnh lý nhờ sự tăng hoặc giảm hoạt động của chúng. Đặc điểm của các kênh TASK là phản ứng nhạy với sự thay đổi về độ pH ngoại bào: các kênh này bị ức chế ở độ pH axit và được hoạt hóa ở độ pH kiềm.

TASK-1 được biểu hiện chủ yếu trong hệ thần kinh trung ương và trong hệ tim mạch. Sự biểu hiện thích hợp của TASK-1 được chứng minh trong não, trong hạch tủy

sống, trong tế bào thần kinh vận động của dây thần kinh hạ thiệt và dây thần kinh sinh ba, trong tim, tiểu thể cảnh, động mạch phổi, động mạch chủ, phổi, tụy, bánh nhau, tử cung, thận, tuyến thượng thận, ruột non và dạ dày, và cả ở tế bào lympho T. TASK-3 được biểu hiện chủ yếu trong hệ thần kinh trung ương. Sự biểu hiện thích hợp của TASK-3 được chứng minh trong não, trong tế bào thần kinh vận động của dây thần kinh hạ thiệt và dây thần kinh sinh ba và trong tế bào biểu mô thần kinh của tiểu thể cảnh và phổi, và cả ở tế bào lympho T. Sự biểu hiện ở mức thấp được phát hiện trong tim, dạ dày, mô tinh hoàn và tuyến thượng thận.

Kênh TASK-1 và TASK-3 đóng vai trò trong việc điều hoà quá trình hô hấp. Cả hai kênh này được biểu hiện trong các tế bào thần kinh hô hấp của trung tâm hô hấp trong cuống não, không kể những nơi khác, trong tế bào thần kinh tạo ra nhịp hô hấp (nhóm hô hấp bụng với phức hợp tiền Böttinger), và trong nhân lục tiết noradrenalin (noradrenergic *Locus caeruleus*), và cả trong tế bào thần kinh giải phóng serotonin của nhân giữa. Do tính phụ thuộc vào độ pH, ở đây kênh TASK có chức năng của một cảm biến mà nó phiên dịch những thay đổi về độ pH ngoại bào thành các tín hiệu tế bào tương ứng [Bayliss *et al.*, *Pflugers Arch.* **467**, 917-929 (2015)]. Cả TASK-1 và TASK-3 cũng được biểu hiện trong tiểu thể cảnh, thụ thể cảm nhận hoá chất ngoại biên để đo độ pH, hàm lượng O₂ và CO₂ của máu và chuyển các tín hiệu đến trung tâm hô hấp trong cuống não để điều hoà việc hô hấp. Đã chứng minh được rằng, chuột thiếu gen TASK-1 có đáp ứng thông khí giảm (tăng tốc độ hô hấp và thể tích khí lưu thông) với tình trạng giảm oxy huyết và tăng cacbon dioxit huyết khi hàm lượng oxy huyết bình thường [Trapp *et al.*, *J. Neurosci.* **28**, 8844-8850 (2008)]. Hơn thế nữa, các kênh TASK-1 và TASK-3 đã được chứng minh trong các tế bào thần kinh vận động của dây thần kinh hạ thiệt, dây thần kinh sọ số XII, mà có vai trò quan trọng trong việc giữ cho đường khí trên mở [Berg *et al.*, *J. Neurosci.* **24**, 6693-6702 (2004)].

Trên mô hình mắc chứng ngưng thở khi ngủ ở lợn được gây mê, việc dùng chất phong bế kênh kali theo đường trong mũi mà chúng phong bế kênh TASK-1 trong khoảng nanomol sẽ dẫn đến ức chế khả năng xẹp của hệ thống cơ hô hấp vùng họng và độ nhạy của phản xạ áp suất âm của đường khí trên. Giả thiết rằng việc dùng chất phong bế kênh kali theo đường trong mũi khử cực cơ quan cảm thụ cơ học trong đường khí

trên và, thông qua việc kích hoạt phản xạ áp lực âm, dẫn đến sự gia tăng hoạt tính của hệ cơ của đường khí trên, nhờ đó làm ổn định đường khí trên và ngăn ngừa sự xẹp. Do tính ổn định này của đường khí trên, việc phong bế kênh TASK có thể vô cùng quan trọng đối với chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ và cả đối với chứng ngáy [Wirth *et al.*, *Sleep* 36, 699-708 (2013); Kiper *et al.*, *Pflugers Arch.* 467, 1081-1090 (2015)].

Chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ (Obstructive sleep apnoea - OSA) là rối loạn hô hấp liên quan đến giấc ngủ được đặc trưng bởi các thời kỳ lặp lại sự tắc nghẽn của đường khí trên. Khi hít vào, tình trạng mở của đường khí trên được bảo đảm bởi sự tương tác của hai lực đối xung. Tác dụng giãn nở của hệ thống cơ của đường khí trên chống lại áp suất âm trong lòng ống, mà làm co thắt lòng ống. Sự co chủ động của cơ hoành và các cơ hô hấp phụ khác tạo ra áp suất âm trong đường khí, do đó, cấu thành lực dẫn động cho việc thở. Độ ổn định của đường khí trên về cơ bản được xác định bởi đặc tính phối hợp và co của các cơ giãn nở của đường khí trên.

Cơ cằm lưỡi (*Musculus genioglossus*) đóng vai trò quyết định trong sinh bệnh học của chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ. Hoạt động của cơ cằm lưỡi tăng lên khi áp suất giảm ở vùng họng hầu theo cơ chế bù giãn nở. Bị kích thích bằng dây thần kinh hạ thiệt, nó đẩy lưỡi thè ra và thụt vào, nhờ đó mở rộng đường khí vùng họng [Verse *et al.*, *Somnologie* 3, 14-20 (1999)]. Việc kéo căng cơ giãn nở của đường khí trên được điều hoà, ngoài các cơ quan khác, thông qua cơ quan cảm thụ cơ học/cảm thụ kéo căng trong khoang mũi/họng [Bouillette *et al.*, *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 46, 772-779 (1979)]. Ở các bệnh nhân đang ngủ mắc chứng ngưng thở nghiêm trọng, khi gây tê tại chỗ, ở đường khí trên, có thể quan sát thấy sự giảm thêm về hoạt động của cơ cằm lưỡi [Berry *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156, 127-132 (1997)]. Các bệnh nhân mắc chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ có tỷ lệ tử vong và mắc bệnh cao do các rối loạn tim mạch như cao huyết áp, nhồi máu cơ tim và đột quỵ [Vrints *et al.*, *Acta Clin. Belg.* 68, 169-178 (2013)].

Trong trường hợp chứng ngưng thở trung tâm khi ngủ, do chức năng não bị suy giảm và sự điều hòa hô hấp bị suy giảm, có sự ức chế từng giai đoạn của việc dẫn động hô hấp. Các rối loạn hô hấp trung tâm dẫn đến việc ngưng hô hấp cơ học, tức là trong

các giai đoạn này, không có hoạt động thở; tạm thời, toàn bộ các cơ hô hấp kể cả cơ hoành ở trạng thái nghỉ. Trong trường hợp ngưng thở trung tâm khi ngủ, không có sự tắc nghẽn ở đường khí trên.

Trong trường hợp ngưng thở đơn thuần, cũng không có sự tắc nghẽn của đường khí trên. Tuy nhiên, do sự co của đường khí trên, tốc độ dòng khí được hít vào và thở ra tăng lên. Điều này, kết hợp với hệ thống cơ thả lỏng, làm cho mô mềm của khoang miệng và họng bị rung theo luồng khí. Sự rung nhẹ này sau đó tạo ra tiếng ngáy điển hình.

Chứng ngáy do tắc nghẽn (hội chứng kháng của đường khí trên, chứng ngáy to, hội chứng giảm hô hấp) gây ra do sự tắc nghẽn từng phần lặp lại của đường khí trên trong khi ngủ. Việc này làm tăng tính kháng của đường khí và do đó, làm tăng việc thở với sự lên xuống đáng kể về áp suất trong ngực. Trong quá trình hít vào, áp suất âm trong ngực có thể đạt đến trị số tương tự với trị số gặp phải do sự tắc nghẽn hoàn toàn đường khí ở chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ. Hậu quả sinh lý bệnh học đối với tim, hệ tuần hoàn và chất lượng giấc ngủ tương ứng với các hậu quả của chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ. Về chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ, sinh bệnh học được giả thiết là cơ chế phản xạ của cơ giãn nở họng bị suy giảm trong thì hít vào khi ngủ. Thông thường, chứng ngáy tắc nghẽn là giai đoạn đầu của chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ [Hollandt *et al.*, *HNO* 48, 628-634 (2000)].

Ngoài ra, kênh TASK còn đóng cả vai trò trong việc gây chết theo chương trình của tế bào thần kinh. Trong mô hình động vật mắc bệnh viêm não tủy tự miễn do glycoprotein của tế bào thần kinh đệm ít gai trong myelin (MOG) gây ra, mô hình động vật mắc bệnh đa xơ cứng, chuột thiếu gen TASK-1 thể hiện sự thoái hoá tế bào thần kinh giảm. Bằng cách ngăn ngừa việc gây chết theo chương trình của tế bào thần kinh, sự ức chế kênh TASK dường như có tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh, và có thể được quan tâm để điều trị rối loạn thoái hoá thần kinh [Bittner *et al.*, *Brain* 132, 2501-2516 (2009)].

Ngoài ra, cũng đã được mô tả rằng, tế bào lympho T biểu hiện kênh TASK-1 và TASK-3 và sự ức chế các kênh này làm giảm việc sản xuất xytokin và sự tăng sinh sau

khi kích thích tế bào lympho T. Việc ức chế chọn lọc kênh TASK trên tế bào lympho T cải thiện tiến trình bệnh trên mô hình động vật mắc bệnh đa xơ cứng. Do đó, việc phong bế kênh TASK cũng có thể quan trọng để điều trị các rối loạn tự miễn [Meuth *et al.*, *J. Biol. Chem.* 283, 14559-14579 (2008)].

Cả TASK-1 và TASK-3 đều được biểu hiện ở tim [Rinné *et al.*, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 81, 71-80 (2015)]. Do TASK-1 được biểu hiện đặc biệt nhiều trong hệ dẫn truyền kích thích tế bào thần kinh và trong tâm nhĩ, kênh này có thể có vai trò trong việc phá vỡ sự dẫn truyền kích thích hoặc khơi mào chứng nhịp nhanh trên thất. Ở tim, TASK-1 dường như góp phần vào dòng nền mà phần này góp phần vào việc duy trì điện thế nghỉ, vào khoảng thời gian điện thế hoạt động và vào sự tái phân cực [Kim *et al.*, *Am. J. Physiol.* 277, H1669-1678 (1999)]. Bằng cách sử dụng tế bào cơ tim người, đã chứng minh rằng, việc phong bế dòng ion TASK-1 dẫn đến hoạt động điện thế dài hơn [Limberg *et al.*, *Cell. Physiol. Biochem.* 28, 613-624 (2011)]. Ngoài ra, với chuột thiếu TASK-1 đã chứng minh được thời gian QT được kéo dài [Decher *et al.*, *Cell. Physiol. Biochem.* 28, 77-86 (2011)]. Do đó, việc ức chế kênh TASK có thể có tầm quan trọng trong điều trị chứng loạn nhịp tim, đặc biệt chứng rung tâm nhĩ.

Trong một số mạch máu nhất định, kênh TASK cũng đóng vai trò trong việc điều hoà trương lực mạch máu. Sự biểu hiện thích đáng của TASK-1 được thông báo ở cơ trơn của động mạch phổi và màng treo ruột. Trong các nghiên cứu về tế bào cơ ở động mạch phổi người, đã thấy rằng TASK-1 có vai trò trong việc điều hoà trương lực mạch máu phổi. TASK-1 có thể có liên quan đến sự co mạch phổi do thiếu oxy và tình trạng nhiễm axit [Tang *et al.*, *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 41, 476-483 (2009)].

Trong các tế bào cuộn tiểu cầu của vỏ thượng thận, TASK-1 có vai trò dẫn truyền kali [Czirjak *et al.*, *Mol. Endocrinol.* 14, 863-874 (2000)].

Có thể là, kênh TASK còn đóng vai trò quan trọng trong việc gây chết tế bào theo chương trình và sinh ung thư. Trong sinh thiết ung thư vú, ung thư ruột kết và ung thư phổi và cả trong ung thư tuyến tiền liệt di căn và trong tế bào u hắc tố, TASK-3 đã được phát hiện là được biểu hiện quá mức rất nhiều [Mu *et al.*, *ung thư Cell* 3, 297-302 (2003); Kim *et al.*, *APMIS* 112, 588-594 (2004); Pocsai *et al.*, *Cell. Mol. Life Sci.* 63,

2364-2376 (2006)]. Sự đột biến điểm tại kênh TASK-3, mà nó tắt chức năng của kênh, đồng thời huỷ bỏ tác dụng tạo khối u (tăng sinh, phát triển khối u, chống việc gây chết tế bào theo chương trình) [Mu *et al.*, *Cancer Cell* 3, 297-302 (2003)]. Việc biểu hiện quá mức TASK-3 và TASK-1 trong dòng tế bào nguyên bào sợi loài gặm nhấm (tế bào C8) ức chế lộ trình gây chết tế bào theo chương trình ngoại bào [Liu *et al.*, *Brain Res.* 1031, 164-173 (2005)]. Do đó, việc phong bế kênh TASK còn có thể thích hợp để điều trị một số rối loạn tạo hình lại.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề cập đến các chất mà chúng tác động dưới dạng các chất phong bế hiệu quả và chọn lọc đối với các kênh TASK-1 và TASK-3 và như vậy, đặc biệt thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn hô hấp bao gồm các rối loạn hô hấp liên quan đến giấc ngủ như chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ và chứng ngưng thở trung tâm khi ngủ và chứng ngáy, và cả các rối loạn khác.

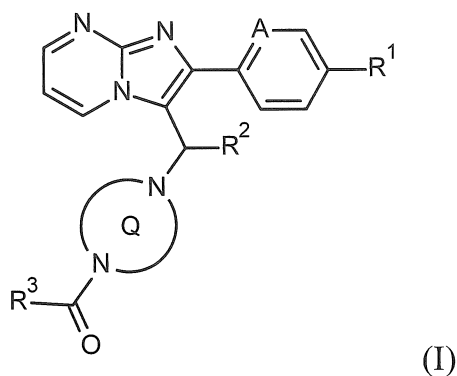
US 2002/0022624-A1 mô tả một số dẫn xuất azaindol bao gồm imidazo[1,2-a]pyridin làm chất đối kháng chất P để điều trị các rối loạn của hệ thần kinh trung ương. WO 02/02557-A2 và WO 2009/143156-A2 bộc lộ các dẫn xuất 2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin mà, ở dạng chất điều biến của các thụ thể GABA_A, cũng thích hợp để điều trị các rối loạn hệ thần kinh trung ương. WO 2011/113606-A1 và WO 2012/143796-A2 bộc lộ dẫn xuất imidazol hai vòng thích hợp để điều trị việc nhiễm khuẩn và các rối loạn viêm. Tài liệu EP 2 671 582-A1 bộc lộ dẫn xuất imidazol hai vòng và việc lựa chọn các ứng dụng trị liệu của chúng làm chất ức chế kênh canxi typ T. WO 2012/130322-A1 mô tả dẫn xuất 2,6-diaryl-3-(piperazinometyl)imidazo[1,2-a]pyridin trong đó, nhờ hoạt tính ức chế HIF-1 của chúng, là đặc biệt thích hợp để điều trị các rối loạn viêm và tăng sinh. WO 2014/187922-A1 bộc lộ các dẫn xuất 2-phenyl-3-(heteroxyclo-metyl)imidazo[1,2-a]pyridin và -imidazo[1,2-a]pyrazin khác nhau mà có thể được sử dụng làm chất ức chế của các chất vận chuyển glucoza (GLUT) để điều trị các rối loạn viêm, tăng sinh, chuyển hóa, thần kinh và/hoặc tự miễn. WO 2015/144605-A1 và WO 2017/050732-A1, ngoài các hợp chất khác, mô tả các hợp chất amin hai vòng được axyl hóa thích hợp làm chất ức chế việc sản xuất autotaxin và axit lysophosphatidic để điều trị các rối loạn khác nhau. WO 2016/084866-A1, WO 2016/085783-A1 và WO 2016/088813-A1 bộc lộ các hợp chất diaza hai vòng được axyl hóa mà, nhờ hoạt tính đối kháng của chúng trên các

thụ thể orexin, có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn thoái hóa thần kinh, thần kinh và tâm thần, các rối loạn tâm thần và các rối loạn ăn uống và giấc ngủ, đặc biệt là tình trạng khó ngủ.

Ngoài ra, hợp chất ethyl 4-[(2-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)methyl]piperazin-1-carboxylat [số đăng ký CAS 1783141-19-4] đã được chỉ rõ bởi *Chemical Abstracts* là chất "thư viện hóa chất" không tham chiếu trong tài liệu; ứng dụng điều trị y học của hợp chất này không được mô tả trong tài liệu này.

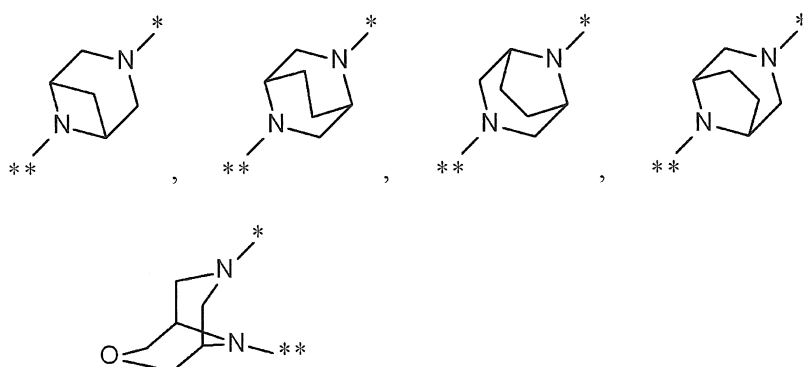
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức chung (I):



trong đó

vòng Q là hệ diaza dị vòng hai vòng có công thức



trong đó * để chỉ liên kết với nhóm CHR^2 liền kề và ** để chỉ liên kết với nhóm carbonyl,

A là CH hoặc N,

R¹ là halogen, xyano, (C₁-C₄)-alkyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl

trong đó, (C₁-C₄)-alkyl có thể được thế tới ba lần bằng flo và xyclopropyl và xyclobutyl có thể được thế tới hai lần bằng flo,

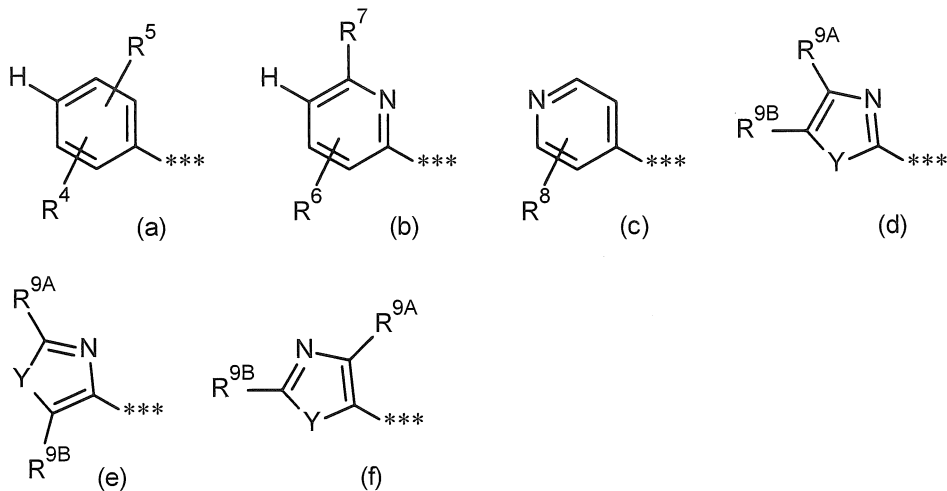
R² là hydro hoặc metyl,

và

R³ là (C₄-C₆)-xycloalkyl trong đó nhóm CH₂ của vòng có thể được thay thế bằng -O-,

hoặc

R³ là nhóm phenyl có công thức (a), nhóm pyridyl có công thức (b) hoặc (c) hoặc nhóm azol có công thức (d), (e) hoặc (f)



trong đó, *** thể hiện liên kết với nhóm carbonyl liền kề và

R⁴ là hydro, flo, clo, brom hoặc metyl,

R⁵ là hydro, flo, clo, brom, xyano, (C₁-C₃)-alkyl hoặc (C₁-C₃)-alkoxy,

trong đó (C₁-C₃)-alkyl và (C₁-C₃)-alkoxy mỗi nhóm có thể được thế tới ba lần bằng flo,

R^6 là hydro, flo, clo, brom hoặc metyl,

R^7 là hydro, (C_1-C_3) -alkoxy, xyclobutyloxy, oxetan-3-yloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy, mono- (C_1-C_3) -alkylamino, di- (C_1-C_3) -alkylamino hoặc (C_1-C_3) -alkylsulfanyl,

trong đó (C_1-C_3) -alkoxy có thể được thế lên đến ba lần bằng flo,

R^8 là hydro, flo, clo, brom, (C_1-C_3) -alkyl hoặc (C_1-C_3) -alkoxy,

R^{9A} và R^{9B} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, flo, clo, brom, (C_1-C_3) -alkyl, xyclopropyl hoặc (C_1-C_3) -alkoxy

trong đó (C_1-C_3) -alkyl và (C_1-C_3) -alkoxy mỗi nhóm có thể được thế tới ba lần bằng flo,

và

Y là O hoặc S,

hoặc

R^3 là nhóm $-OR^{10}$ hoặc $-NR^{11}R^{12}$ trong đó

R^{10} là (C_1-C_6) -alkyl, (C_4-C_6) -xycloalkyl hoặc $[(C_3-C_6)$ -xycloalkyl]metyl,

R^{11} là hydro hoặc (C_1-C_3) -alkyl

và

R^{12} là (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_6) -xycloalkyl, phenyl hoặc benzyl,

trong đó, (C_1-C_6) -alkyl có thể được thế tới ba lần bằng flo,

và

trong đó phenyl và nhóm phenyl trong benzyl có thể được thế tới ba lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm flo,

clo, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, etoxy, triflometoxy và (triflometyl)sulfanyl,

hoặc

R^{11} và R^{12} được gắn kết với nhau và cùng với các nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra vòng pyrrolidin, piperidin, morpholin hoặc thiomorpholin,

và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

Hợp chất theo sáng chế là các hợp chất có công thức (I) và muối, solvat và solvat của muối của chúng, các hợp chất có công thức (I-A), (I-B), (I-C), (I-D) và (I-E) kể ra dưới đây được bao gồm bởi công thức (I) và muối, solvat và solvat của muối của chúng, và các hợp chất kể ra dưới đây dưới dạng các ví dụ thực hiện được bao gồm bởi công thức (I) và muối, solvat và solvat của muối của chúng, nếu các hợp chất kể ra dưới đây được bao gồm bởi công thức (I) không phải là muối, solvat và solvat của muối.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các muối được ưu tiên theo sáng chế là các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của các hợp chất của sáng chế. Cũng nằm trong phạm vi của sáng chế là các muối mà bản thân chúng không phù hợp cho các ứng dụng được, nhưng có thể được sử dụng, ví dụ, để tách, tinh chế hoặc lưu giữ các hợp chất theo sáng chế.

Các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của các hợp chất theo sáng chế bao gồm các muối cộng axit của các axit vô cơ, các axit carboxylic và các axit sulphonic, ví dụ, các muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit toluensulfonic, axit naphthalendisulfonic, axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit succinic, axit fumaric, axit maleic, axit lactic, axit tartric, axit malic, axit xitric, axit gluconic, axit benzoic và axit embonic.

Các solvat trong ngữ cảnh của sáng chế được mô tả là các hợp chất theo sáng chế ở dạng tạo thành phức chất ở trạng thái rắn hoặc lỏng bằng cách phối hợp với các

phân tử dung môi. Các hydrat là dạng đặc biệt của solvat, trong đó sự phối hợp là phối hợp với nước. Các solvat được ưu tiên theo sáng chế là các hydrat.

Các hợp chất theo sáng chế có thể, tùy thuộc vào cấu trúc của chúng, tồn tại dưới dạng đồng phân lập thể khác nhau, nghĩa là dưới dạng chất đồng phân cấu hình hoặc nếu thích hợp dưới dạng chất đồng phân cấu dạng (chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang, bao gồm cả các chất đồng phân atrop). Do đó, sáng chế bao hàm các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang, và hỗn hợp tương ứng của chúng. Các thành phần cấu thành đồng nhất về cấu trúc đồng phân lập thể có thể được tách ra khỏi các hỗn hợp như vậy của các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang theo cách đã biết; các quy trình sắc ký tốt hơn được dùng cho mục đích, nhất là sắc ký HPLC trên các pha tách không đối xứng hoặc đối xứng. Trong trường hợp amin đối xứng làm hợp chất trung gian hoặc sản phẩm cuối, việc tách theo cách khác cũng có thể thông qua các muối đồng phân không đối quang sử dụng các axit carboxylic tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

Nếu các hợp chất theo sáng chế có thể xuất hiện ở dạng hỗn biến, sáng chế cũng bao hàm tất cả các dạng hỗn biến này.

Sáng chế còn bao hàm tất cả các biến thể đồng vị thích hợp của các hợp chất theo sáng chế. Ở đây, biến thể đồng vị của hợp chất của sáng chế được hiểu là một hợp chất, trong đó ít nhất một nguyên tử trong hợp chất của sáng chế được trao đổi bằng một nguyên tử khác có cùng số nguyên tử, nhưng có khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử mà thường thấy hoặc chiếm số lượng áp đảo trong tự nhiên. Ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, brom và iot, như ^2H (đơteri), ^3H (triti), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I và ^{131}I . Các biến thể đồng vị cụ thể của hợp chất theo sáng chế, đặc biệt là các biến thể trong đó một hoặc nhiều đồng vị phóng xạ được đưa vào, có thể có lợi, ví dụ, để kiểm tra cơ chế hoạt động hoặc kiểm tra sự phân bố thành phần hoạt tính trong cơ thể; do khả năng dễ dàng điều chế và phát hiện, đặc biệt là các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị ^3H hoặc ^{14}C là thích hợp cho mục đích này. Ngoài ra, sự kết hợp các chất

đồng vị, ví dụ đơteri, có thể tạo ra những ích lợi điều trị đặc biệt nhờ độ ổn định chuyển hóa của hợp chất cao hơn, ví dụ thời gian bán hủy trong cơ thể dài hơn hoặc liều lượng hoạt chất cần thiết giảm đi; do đó, những cải biến như vậy của hợp chất theo sáng chế trong cũng có thể cấu thành một phương án ưu tiên theo sáng chế. Các biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình thường được sử dụng đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực, ví dụ bằng các phương pháp được mô tả dưới đây và bằng các phương thức được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế, bằng cách sử dụng các những biến đổi đồng vị tương ứng của tác nhân phản ứng và/hoặc hợp chất khởi đầu tương ứng.

Ngoài ra, sáng chế còn bao gồm tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ "tiền dược chất" ở đây chỉ các hợp chất mà bản thân chúng có hoạt tính hoặc không có hoạt tính sinh học, nhưng được chuyển hóa khi ở trong cơ thể, ví dụ, bằng con đường chuyển hóa hoặc thủy phân, thành các hợp chất theo sáng chế.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, trừ khi có quy định khác, các phần tử thể và các gốc được định nghĩa như sau:

Theo ngữ cảnh của sáng chế, (C₁-C₆)-alkyl là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm: metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, neopentyl, *n*-hexyl, 2-hexyl và 3-hexyl.

Theo ngữ cảnh của sáng chế, (C₁-C₄)-alkyl là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm: metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl và *tert*-butyl.

Theo ngữ cảnh của sáng chế, (C₁-C₃)-alkyl là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm: metyl, etyl, *n*-propyl và isopropyl.

(C₁-C₃)-Alkoxy trong ngữ cảnh của sáng chế là gốc alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm: metoxy, etoxy, *n*-propoxy và isopropoxy.

Mono-(C₁-C₃)-alkylamino trong ngữ cảnh của sáng chế là nhóm amino có phần tử thế alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm: metylamino, etylamino, *n*-propylamino và isopropylamino.

Di-(C₁-C₃)-alkylamino trong ngữ cảnh của sáng chế là nhóm amino có hai phần tử thế alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh giống nhau hoặc khác nhau, mỗi phần tử thế có 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm: *N,N*-dimethylamino, *N,N*-diethylamino, *N*-etyl-*N*-methylamino, *N*-metyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-isopropyl-*N*-methylamino, *N,N*-di-*n*-propylamino, *N*-isopropyl-*N*-*n*-propylamino và *N,N*-diisopropylamino.

(C₁-C₃)-Alkylsulfanyl [còn được gọi là (C₁-C₃)-alkylthio] trong ngữ cảnh của sáng chế là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 3 nguyên tử cacbon mà được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử lưu huỳnh. Các ví dụ bao gồm: metylsulfanyl, etylsulfanyl, *n*-propylsulfanyl và isopropylsulfanyl.

(C₃-C₆)-xycloalkyl trong ngữ cảnh của sáng chế là nhóm xycloalkyl bão hòa một vòng có 3 đến 6 nguyên tử cacbon thuộc vòng. Các ví dụ bao gồm: xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

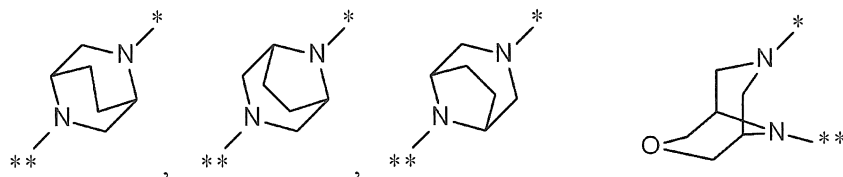
(C₄-C₆)-xycloalkyl theo ngữ cảnh của sáng chế là nhóm xycloalkyl một vòng no có 4 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm: xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Halogen trong ngữ cảnh của sáng chế bao gồm flo, clo, brom và iot. Được ưu tiên là flo, clo hoặc brom.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, tất cả các gốc mà xuất hiện nhiều hơn một lần được xác định một cách độc lập với nhau. Khi các gốc trong hợp chất theo sáng chế được thế, các gốc này có thể được thế một hoặc nhiều lần, trừ khi có quy định khác. Việc thế bằng một phần tử thế hoặc bằng hai phần tử thế giống hoặc khác nhau được ưu tiên. Việc thế bằng một phần tử thế là được đặc biệt ưu tiên.

Trong ngữ cảnh của sáng chế ưu tiên các hợp chất có công thức (I) trong đó

vòng Q là hệ diaza dị vòng hai vòng có công thức



trong đó * để chỉ liên kết với nhóm CHR^2 liền kề và ** để chỉ liên kết với nhóm carbonyl,

A là CH,

R^1 là flo, clo, brom, metyl, isopropyl, *tert*-butyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

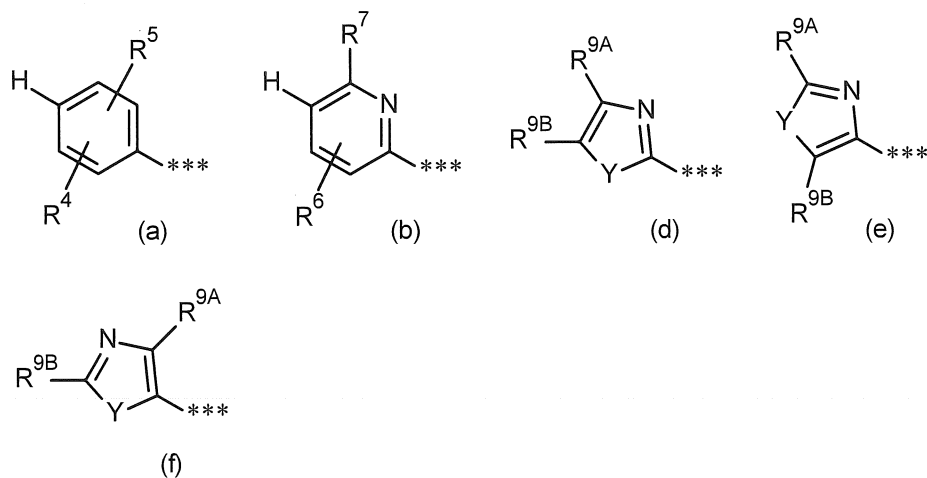
R^2 là hydro,

và

R^3 là xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl

hoặc

R^3 là nhóm phenyl có công thức (a), nhóm pyridyl có công thức (b) hoặc nhóm azol có công thức (d), (e) hoặc (f)



trong đó, *** thể hiện liên kết với nhóm carbonyl liền kề và

R^4 là hydro, flo hoặc clo,

R^5 là flo, clo, xyano, (C_1-C_3) -alkyl, (C_1-C_3) -alkoxy hoặc triflometoxy,

R^6 là hydro, flo, clo, brom hoặc metyl,

R^7 là (C_1-C_3) -alkoxy, xyclobutyloxy hoặc (C_1-C_3) -alkylsulfanyl,

trong đó (C_1-C_3) -alkoxy có thể được thế lên đến ba lần bằng flo,

R^{9A} và R^{9B} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, clo, brom,

(C_1-C_3) -alkyl hoặc xyclopropyl,

trong đó, (C_1-C_3) -alkyl có thể được thế tới ba lần bằng flo,

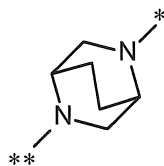
và

Y là O hoặc S,

và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó

vòng Q là hệ diaza dị vòng hai vòng có công thức

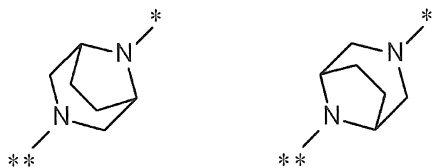


trong đó * để chỉ liên kết với nhóm CHR^2 liền kề và ** để chỉ liên kết với nhóm carbonyl,

và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

Theo một phương án cụ thể nữa, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó

vòng Q là hệ diaza dị vòng hai vòng có công thức

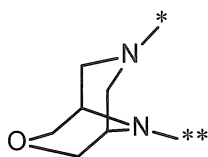


trong đó * để chỉ liên kết với nhóm CHR^2 liền kề và ** để chỉ liên kết với nhóm carbonyl,

và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

Theo một phương án cụ thể nữa, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó

vòng Q là hệ diaza dị vòng hai vòng có công thức



trong đó * để chỉ liên kết với nhóm CHR^2 liền kề và ** để chỉ liên kết với nhóm carbonyl,

và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

Theo một phương án cụ thể nữa, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó

A là CH ,

và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

Theo một phương án cụ thể nữa, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là clo, brom, isopropyl hoặc xyclopropyl,

và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

Theo một phương án cụ thể nữa, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^2 là hydro,

và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

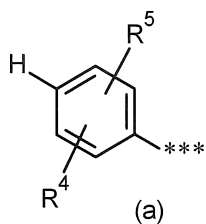
Theo một phương án cụ thể nữa, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^3 là xyclopentyl hoặc xyclohexyl,

và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

Theo một phương án cụ thể nữa, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^3 là nhóm phenyl có công thức (a)



trong đó, *** thể hiện liên kết với nhóm carbonyl liền kề,

R^4 là hydro, flo hoặc clo

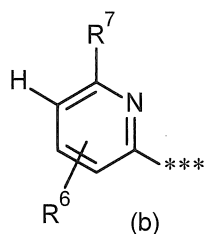
và

R^5 là flo, clo, (C_1-C_3) -alkyl hoặc (C_1-C_3) -alkoxy,

và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

Theo một phương án cụ thể nữa, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^3 là nhóm pyridyl có công thức (b)



trong đó, *** thể hiện liên kết với nhóm carbonyl liền kề,

R^6 là hydro, flo, clo, brom hoặc metyl

và

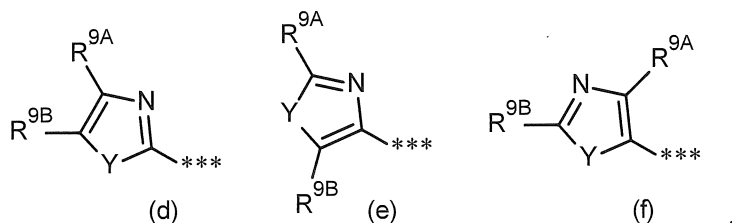
R^7 là (C_1-C_3) -alkoxy, xyclobutyloxy hoặc (C_1-C_3) -alkylsulfanyl,

trong đó (C_1-C_3) -alkoxy có thể được thế lên đến ba lần bằng flo,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối của nó.

Theo một phương án cụ thể nữa, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^3 là nhóm azol có công thức (d), (e) hoặc (f)



trong đó, *** thể hiện liên kết với nhóm carbonyl liền kề,

R^{9A} và R^{9B} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, clo, brom, (C_1-C_3) -alkyl hoặc xyclopropyl,

trong đó, (C₁-C₃)-alkyl có thể được thế tới ba lần bằng flo,

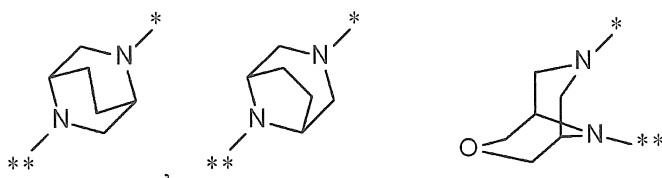
và

Y là O hoặc S,

và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, đặc biệt ưu tiên các hợp chất có công thức (I) trong đó

vòng Q là hệ diaza dị vòng hai vòng có công thức



trong đó * để chỉ liên kết với nhóm CHR² liền kề và ** để chỉ liên kết với nhóm carbonyl,

A là CH,

R¹ là clo, brom, isopropyl hoặc xyclopropyl,

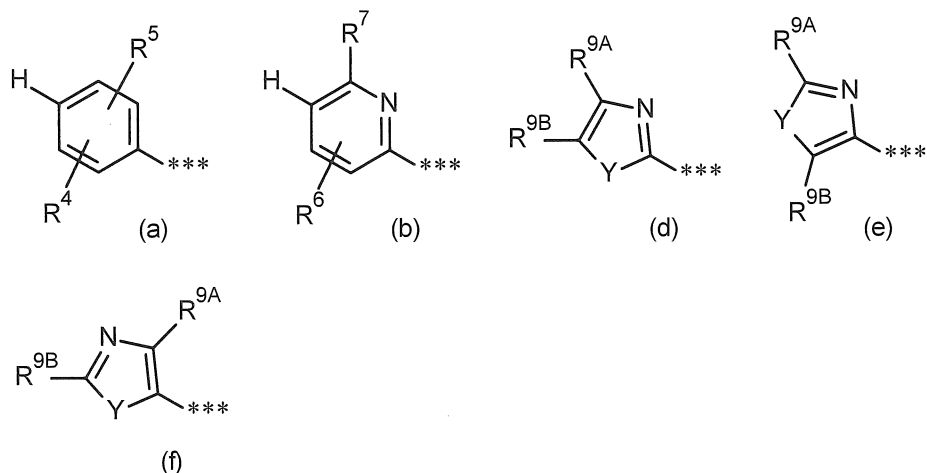
R² là hydro,

và

R³ là xyclopentyl hoặc xyclohexyl,

hoặc

R³ là nhóm phenyl có công thức (a), nhóm pyridyl có công thức (b) hoặc nhóm azol có công thức (d), (e) hoặc (f)



trong đó, $***$ thể hiện liên kết với nhóm carbonyl liền kề và

R^4 là hydro, flo hoặc clo,

R^5 là flo, clo, metyl, isopropyl, metoxy hoặc etoxy,

R^6 là hydro, flo, clo, brom hoặc metyl,

R^7 là metoxy, diflometoxy, triflometoxy, isopropoxy, xyclobutyloxy hoặc metylsulfanyl,

R^{9A} và R^{9B} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, metyl, triflometyl, etyl, isopropyl hoặc xyclopropyl,

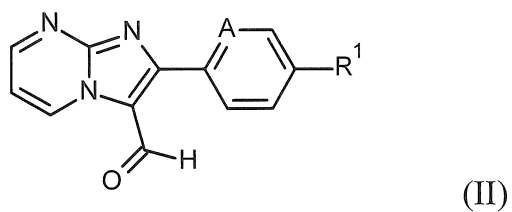
và

Y là O hoặc S,

và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

Định nghĩa về gốc riêng rẽ nêu cụ thể ở dạng kết hợp tương ứng hoặc dạng kết hợp được ưu tiên của các gốc này, độc lập với dạng kết hợp tương ứng của các gốc cụ thể, cũng được thay thế nếu muốn bằng định nghĩa về gốc ở dạng kết hợp khác. Đặc biệt được ưu tiên là các tổ hợp gồm hai hoặc nhiều khoảng được ưu tiên nêu trên.

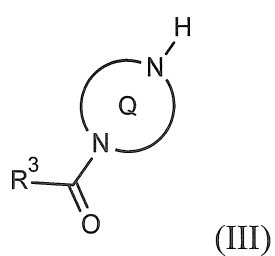
Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, trong đó gốc R^2 là hydro, khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (II)



trong đó A và R¹ có nghĩa như được xác định ở trên

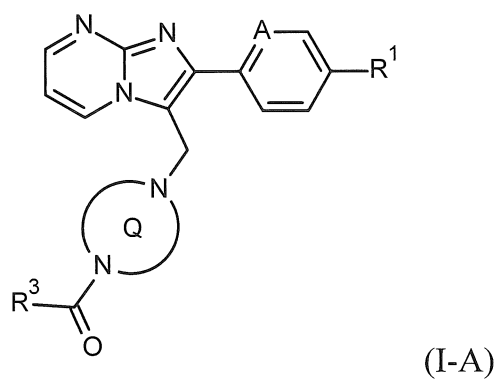
được cho phản ứng với sự có mặt của chất khử thích hợp

[A] với hợp chất có công thức (III)



trong đó R³ và vòng Q có nghĩa như được xác định ở trên

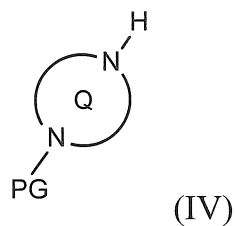
để tạo ra hợp chất có công thức (I-A)



trong đó A, R¹, R³ và vòng Q có nghĩa như được xác định ở trên

hoặc

[B] với hệ diaza dị vòng hai vòng được bảo vệ có công thức (IV)

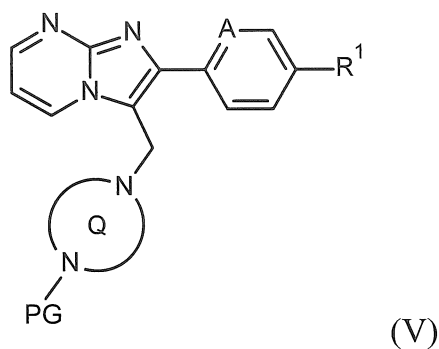


trong đó vòng Q có nghĩa như được xác định ở trên

và

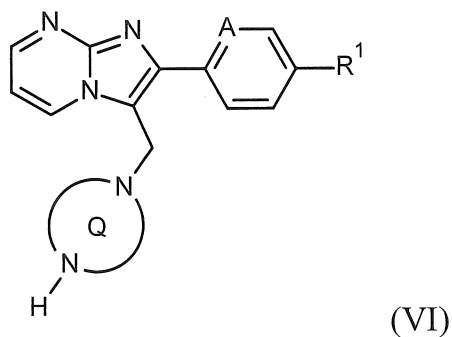
PG là nhóm bảo vệ amino, ví dụ *tert*-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl hoặc (9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl

trước tiên để tạo ra hợp chất có công thức (V)



trong đó A, PG, R¹ và vòng Q có nghĩa như được xác định ở trên,

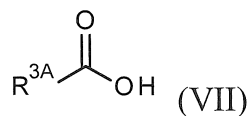
tiếp theo, nhóm bảo vệ PG được tách ra và hợp chất thu được có công thức (VI)



trong đó A, R¹ và vòng Q có nghĩa như được xác định ở trên

sau đó được phản ứng, tùy thuộc vào định nghĩa cụ thể về gốc R³,

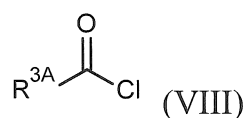
[B-1] với axit carboxylic có công thức (VII)



trong đó

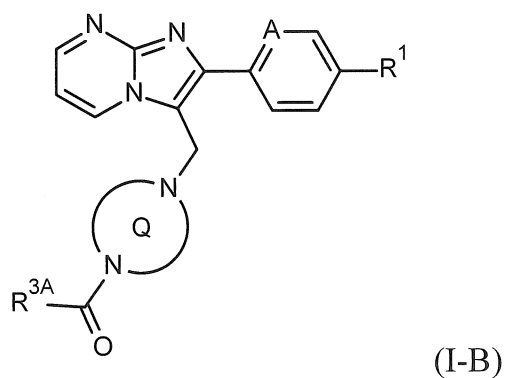
R^{3A} là (C₄-C₆)-xycloalkyl trong đó nhóm CH₂ của vòng có thể được thay thế bằng -O-, hoặc là nhóm phenyl có công thức (a), nhóm pyridyl có công thức (b) hoặc (c) hoặc nhóm azol có công thức (d), (e) hoặc (f), như được mô tả ở trên,

với sự kích hoạt của nhóm chức axit carboxylic trong (VII), hoặc được phản ứng với clorua axit tương ứng có công thức (VIII)



trong đó R^{3A} có nghĩa như được nêu trên đây

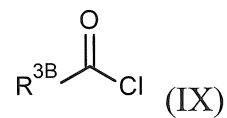
để tạo ra hợp chất có công thức (I-B)



trong đó A, R¹, R^{3A} và vòng Q có nghĩa như được xác định ở trên

hoặc

[B-2] với cloroformat hoặc carbamoyl clorua có công thức (IX)



trong đó

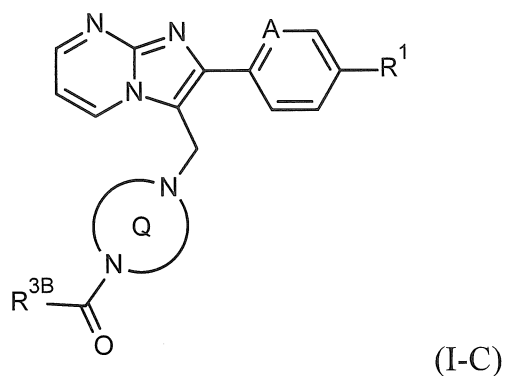
$\text{R}^{3\text{B}}$ là nhóm $-\text{OR}^{10}$ hoặc $-\text{NR}^{11\text{A}}\text{R}^{12}$ trong đó

R^{10} và R^{12} có nghĩa như được xác định ở trên

và

$\text{R}^{11\text{A}}$ có định nghĩa của R^{11} nêu trên, nhưng không phải là hydro,

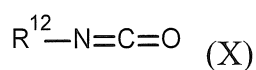
để tạo ra hợp chất có công thức (I-C)



trong đó A, R^1 , $\text{R}^{3\text{B}}$ và vòng Q có nghĩa như được xác định ở trên

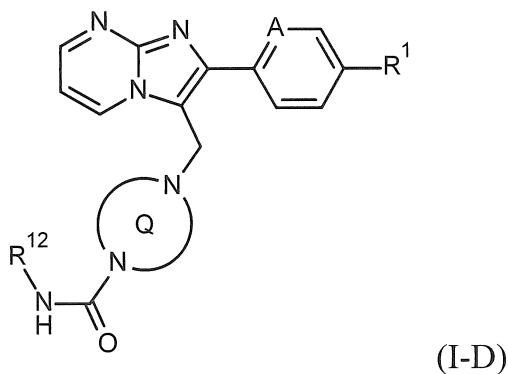
hoặc

[B-3] với isoxyanat có công thức (X)



trong đó R^{12} có nghĩa như được nêu trên đây

để tạo ra hợp chất có công thức (I-D)



trong đó A, R¹, R¹² và vòng Q có nghĩa như được xác định ở trên

và các hợp chất có công thức (I-A), (I-B), (I-C) và (I-D) thu được như vậy được tách tùy ý thành các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang của chúng và/hoặc được chuyển đổi tùy ý bằng (i) các dung môi và/hoặc (ii) axit thích hợp thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối của chúng.

Chất khử thích hợp cho các bước xử lý [A] (II) + (III) → (I-A) và [B] (II) + (IV) → (V) [amin hóa khử] cho các mục đích này là bohydrua kim loại kiềm thông thường như natri bohydrua, natri xyanobohydrua hoặc natri triaxetoxibohydrua; tốt hơn là sử dụng natri triaxetoxibohydrua. Việc bổ sung axit, như cụ thể axit axetic, và/hoặc chất khử nước, ví dụ, rây phân tử hoặc trimetyl orthoformat hoặc trietyl orthoformat, có thể có lợi trong các phản ứng này.

Dung môi thích hợp cho các phản ứng này đặc biệt là rượu như metanol, etanol, *n*-propanol hoặc isopropanol, ete như diisopropyl ete, methyl *tert*-butyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan hoặc 1,2-dimetoxietan, dung môi không proton phân cực như axetonitril hoặc *N,N*-dimetylformamit (DMF) hoặc hỗn hợp các dung môi này; được ưu tiên là sử dụng tetrahydrofuran. Các phản ứng thường được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ 0°C đến +50°C.

Nhóm bảo vệ PG sử dụng trong hợp chất (IV) có thể là nhóm bảo vệ amino chuẩn, ví dụ, *tert*-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Z) hoặc (9*H*-fluoren-9-ylmetoxy)carbonyl (Fmoc); được ưu tiên là sử dụng *tert*-butoxycarbonyl (Boc). Sự tách nhóm bảo vệ trong bước phương pháp [B] (V) → (VI) được thực hiện bằng các phương

pháp đã biết. Do đó, nhóm *tert*-butoxycarbonyl điển hình được tách nhờ xử lý bằng axit mạnh như hydro clorua, hydro bromua hoặc axit trifloaxetic, trong dung môi trơ như dietyl ete, 1,4-dioxan, diclometan hoặc axit axetic. Trong trường hợp benzyloxycarbonyl làm nhóm bảo vệ, nhóm này tốt hơn được loại bỏ bằng quá trình hydro phân với sự có mặt của chất xúc tác paladi thích hợp như paladi trên than hoạt tính. Nhóm (9*H*-fluoren-9-ylmetoxy)carbonyl thường được tách với sự trợ giúp của bazơ amin bậc hai như dietylamin hoặc piperidin [ví dụ, xem trong T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999; P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3rd edition, Thieme, 2005].

Một số hợp chất có công thức (V), nhất là các hợp chất trong đó PG là *tert*-butoxycarbonyl, tương tự cũng có hoạt tính ức chế mạnh đối với TASK-1 và/hoặc TASK-3, và về mặt này cũng được bao gồm trong phạm vi xác định của sáng chế này, tức là các hợp chất có công thức (I).

Bước xử lý [B-1] (VI) + (VII) → (I-B) [hình thành amit] được thực hiện bằng các phương pháp đã biết với sự trợ giúp của chất ngưng tụ hoặc chất hoạt hóa. Các chất thích hợp thuộc loại này là, ví dụ, carbodiimit như *N,N'*-dietyl-, *N,N'*-dipropyl-, *N,N'*-diisopropyl-, *N,N'*-dixyclohexylcarbodiimit (DCC) hoặc *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua (EDC), dẫn xuất phosgen như *N,N'*-carbonyldiimidazol (CDI) hoặc isobutyl cloroformat, hợp chất 1,2-oxazoli như 2-etyl-5-phenyl-1,2-oxazoli 3-sulfat hoặc 2-*tert*-butyl-5-metylisoxazoli perclorat, hợp chất axylamino như 2-etoxycarbonyl-1,2-dihydroquinolin, α -clorenamin như 1-clo-*N,N*,2-trimetylprop-1-en-1-amin, dẫn xuất 1,3,5-triazin như 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua, hợp chất phospho như *n*-propanphosphonic anhydrit (PPA), dietyl xyanophosponat, diphenylphosphoryl azit (DPPA), bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphoryl clorua, benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat hoặc benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)phosphoni hexaflophosphat (PyBOP), hoặc hợp chất uroni như *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni tetraflorurat (TBTU), *O*-(1*H*-6-clobenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni tetraflorurat (TCTU), *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (HBTU) *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni

hexaflophosphat (HATU) hoặc 2-(2-oxo-1-(2*H*)-pyridyl)-1,1,3,3-tetrametyluroni tetraflorurat (TPTU), tùy ý kết hợp với các chất phụ trợ khác như 1-hydroxybenzotriazol (HOBt) hoặc *N*-hydroxysuxinimit (HOSu), và cũng ở dạng bazơ kim loại kiềm cacbonat, ví dụ natri cacbonat hoặc kali cacbonat, hoặc bazơ amin bậc ba như trietylamin, *N,N*-diisopropyletylamin, *N*-metylmorpholin (NMM), *N*-metylpiperidin (NMP), pyridin hoặc 4-*N,N*-dimetylaminopyridin (DMAP). Tác nhân ngưng tụ hoặc tác nhân hoạt hóa được ưu tiên sử dụng là *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU) kết hợp với *N,N*-diisopropyletylamin làm bazơ.

Quy trình khác thông qua carbonyl clorua (VIII) [(VI) + (VIII) → (I-B)] thường được thực hiện với sự có mặt của bazơ như natri cacbonat, kali cacbonat, trietylamin, *N,N*-diisopropyletylamin, *N*-metylmorpholin (NMM), *N*-metylpiperidin (NMP), pyridin, 2,6-dimetylpyridin, 4-*N,N*-dimetylaminopyridin (DMAP), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) hoặc 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU); tốt hơn là sử dụng trietylamin hoặc *N,N*-diisopropyletylamin.

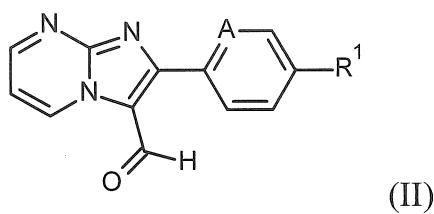
Dung môi trợ thích hợp cho các phản ứng tạo amit này là, ví dụ, ete như dietyl ete, diisopropyl ete, methyl *tert*-butyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan hoặc bis(2-metoxyetyl) ete, hydrocacbon như benzen, toluen, xylen, pentan, hexan hoặc xyclohexan, halohydrocacbon như diclometan, triclometan, cacbon tetraclorea, 1,2-dicloetan, tricloetylen hoặc clobenzen, hoặc dung môi không proton phân cực như axeton, methyl etyl keton, etyl axetat, axetonitril, butyronitril, pyridin, dimetyl sulfoxit (DMSO), *N,N*-dimetylformamit (DMF), *N,N'*-dimetylpropylenure (DMPU) hoặc *N*-metylpyrolidinon (NMP); cũng có thể sử dụng hỗn hợp của các dung môi này. Được ưu tiên là sử dụng diclometan, 1,2-dicloetan, tetrahydrofuran, *N,N*-dimetylformamit hoặc hỗn hợp của các dung môi này. Các phản ứng thường được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ -20°C đến +60°C, tốt hơn từ 0°C đến +40°C.

Quy trình [B-2] (VI) + (IX) → (I-C) [tạo ra uretan hoặc ure được thế] được thực hiện trong các điều kiện phản ứng tương tự về dung môi, bổ sung bazơ và nhiệt độ như được mô tả ở trên để tạo ra amit [B-1] (VI) + (VIII) → (I-B).

Phản ứng [B-3] (VI) + (X) $\rightarrow$ (I-D) tương tự được thực hiện trong một trong số các dung môi trơ hoặc hỗn hợp dung môi liệt kê ở trên ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến +60°C; việc bổ sung bazơ trong phản ứng này tùy ý có thể được phân tán cùng.

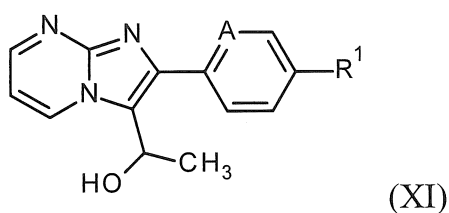
Hợp chất amin (VI) cũng có thể được sử dụng trong các bước xử lý [B-1] (VI) + (VII) hoặc (VIII) $\rightarrow$ (I-B), [B-2] (VI) + (IX) $\rightarrow$ (I-C) và [B-3] (VI) + (X) $\rightarrow$ (I-D) ở dạng muối, ví dụ làm hydroclorua hoặc trifloaxetat. Trong trường hợp này, sự chuyển hóa được thực hiện với sự có mặt của lượng gia tăng thích hợp của bazơ hỗ trợ tương ứng được sử dụng.

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế trong đó gốc R² là methyl có thể thu được bằng cách tiến hành phản ứng giữa carbaldehyt có công thức (II) đã nêu ở trên



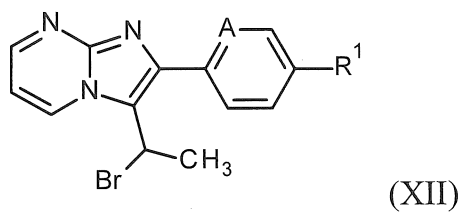
trong đó A và R¹ có nghĩa như được xác định ở trên

đầu tiên với metylmagie bromua để tạo ra rượu bậc hai có công thức (XI)



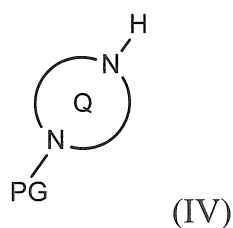
trong đó A và R¹ có nghĩa như được xác định ở trên,

tiếp theo, chuyển đổi hợp chất này với sự trợ giúp của triphenylphosphin và cacbon tetrabromua thành bromua tương ứng có công thức (XII)



trong đó A và R¹ có nghĩa như được xác định ở trên,

sau đó phản ứng với hệ diaza dị vòng hai vòng được bảo vệ có công thức (IV)

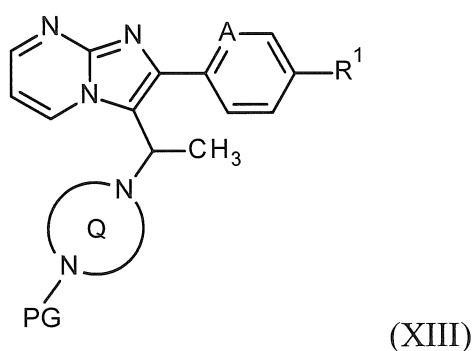


trong đó vòng Q có nghĩa như được xác định ở trên

và

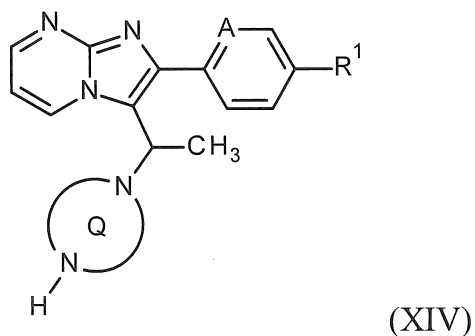
PG là nhóm bảo vệ amino, ví dụ *tert*-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl hoặc (9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl

để tạo ra hợp chất có công thức (XIII)



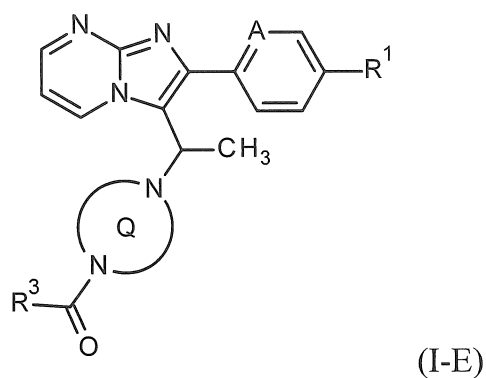
trong đó A, PG, R¹ và vòng Q có nghĩa như được xác định ở trên,

sau đó tách nhóm bảo vệ PG và tiếp theo chuyển đổi hợp chất thu được có công thức (XIV)



trong đó A, R¹ và vòng Q có nghĩa như được xác định ở trên

tùy thuộc vào nghĩa cụ thể của gốc R³ theo một trong các quy trình [B-1], [B-2] và [B-3] mô tả ở trên thành hợp chất đích có công thức (I-E)



trong đó A, R¹, R³ và vòng Q có nghĩa như được xác định ở trên

và tùy ý tách hợp chất nêu sau thành các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang của chúng và/hoặc tùy ý cho chúng phản ứng với các dung môi (i) và/hoặc axit (ii) tương ứng để tạo ra solvat, muối và/hoặc solvat của muối của chúng.

Việc chuyển đổi carbaldehyt (II) bằng metylmagie bromua thành rượu bậc hai (XI) điển hình được thực hiện trong dung môi ete như dietyl ete, diisopropyl ete, metyl *tert*-butyl ete, tetrahydrofuran hoặc hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến +40°C. Sự chuyển đổi sau đó thành bromua (XII) tốt hơn được thực hiện trong các điều kiện êm nhẹ sử dụng tổ hợp chất phản ứng gồm triphenylphosphin và cacbon tetrabromua với sự có mặt của trietylamin làm bazơ ("phản ứng Appel"). Phản ứng tốt hơn được thực hiện trong diclometan làm dung môi trơ trong khoảng nhiệt độ từ -10°C đến +30°C. Đối với phản ứng sau đó với hệ diaza dị vòng hai vòng (IV), bromua

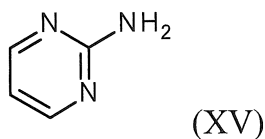
(XII) tốt hơn không được phân tách trước nhưng được sử dụng trực tiếp làm sản phẩm thô trong quy trình một bình với việc thay đổi dung môi. Đối với phản ứng (XII) + (IV) → (XIII) này, dung môi sử dụng tốt hơn là axetonitril, và phản ứng thường diễn ra trong khoảng nhiệt độ từ +20°C đến +60°C.

Các bước xử lý (XIII) → (XIV) và (XIV) → (I-E) sau cùng được thực hiện tương tự như các bước được mô tả ở trên đối với các quy trình [B] (V) → (VI) và [B-1], [B-2] hoặc [B-3].

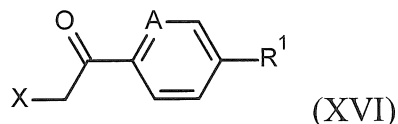
Các quy trình mô tả ở trên có thể được thực hiện tại áp suất khí quyển, áp suất cao hoặc áp suất giảm (ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5 bar); thông thường, mỗi một phản ứng được thực hiện tại áp suất khí quyển.

Bước tách các hợp chất theo sáng chế thành các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang tương ứng có thể, khi thích hợp, tùy ý cũng có thể được thực hiện ở giai đoạn đầu của các hợp chất (III), (IV), (V) hoặc (VI) và (XI), (XIII) hoặc (XIV) tương ứng, được chuyển đổi thêm ở dạng riêng biệt theo các bước xử lý mô tả ở trên. Bước tách các chất đồng phân lập thể như vậy có thể được thực hiện bằng các phương pháp thông thường đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực. Theo ngữ cảnh của sáng chế này, được ưu tiên là sử dụng các phương pháp sắc ký trên các pha tách không đối xứng hoặc đối xứng; trong trường hợp các amin không đối xứng làm hợp chất trung gian hoặc sản phẩm cuối, bước tách theo cách khác có thể được thực hiện thông qua các muối đồng phân không đối quang với sự trợ giúp của các axit carboxylic tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

Về phần của chúng, các hợp chất có công thức (II) có thể được điều chế bằng các quy trình đã biết từ tài liệu chuyên ngành bằng cách ngưng tụ 2-aminopyrimidin (XV)



dưới sự tác động của bazơ với hợp chất có công thức (XVI)

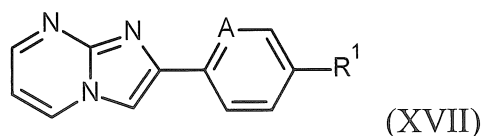


trong đó A và R¹ có nghĩa như được xác định ở trên

và

X là nhóm rời chuyển thích hợp, ví dụ clo, brom hoặc iot

để tạo ra dẫn xuất imidazo[1,2-a]pyrimidin có công thức (XVII)



trong đó A và R¹ được xác định như ở trên

và tiếp theo, formyl hóa các hợp chất này bằng hỗn hợp của *N,N*-dimetylformamit và phospho oxyclohua để tạo ra hợp chất có công thức (II).

Phản ứng ngưng tụ (XV) + (XVI) → (XVII) điển hình được thực hiện trong dung môi rượu như metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol hoặc *n*-butanol, trong ete như dietyl ete, diisopropyl ete, metyl *tert*-butyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan hoặc bis(2-metoxyetyl) ete, trong dung môi không proton lưỡng cực như *N,N*-dimetylformamit (DMF), *N,N'*-dimetylpropylenure (DMPU) hoặc *N*-metylpyrolidinon (NMP), hoặc theo cách khác, trong nước, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ +50°C đến +150°C; dung môi sử dụng tốt hơn là etanol hoặc nước.

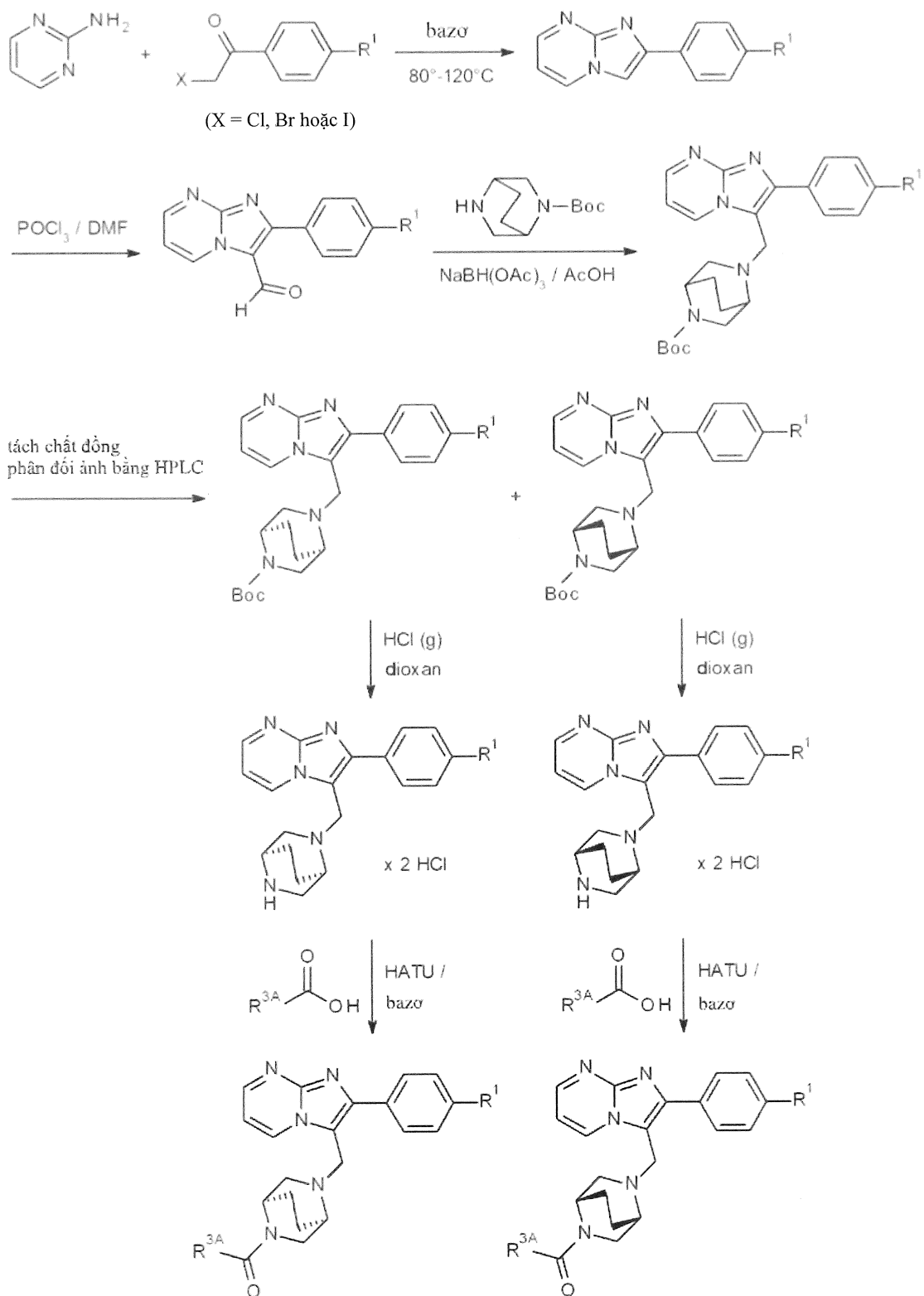
Bazo thích hợp cho phản ứng này đặc biệt là kim loại kiềm bicacbonat hoặc cacbonat như natri bicacbonat hoặc kali bicacbonat hoặc lithi cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat, kim loại kiềm hydroxit như natri hydroxit hoặc kali hydroxit, hoặc cả alumin; tốt hơn là sử dụng natri bicacbonat hoặc natri hydroxit. Một cách tùy ý - nếu nhiệt độ phản ứng được tăng lên một cách thích hợp - phản ứng cũng có thể được thực hiện không cần bổ sung bazo.

Phản ứng formyl hóa chọn lọc vùng (XVII) $\rightarrow$ (II) được thực hiện trong các điều kiện tiêu chuẩn của phản ứng Vilsmaier-Haack bằng cách xử lý (XVII) bằng hỗn hợp tạo sẵn của *N,N*-dimetylformamit và phospho oxyclorea mà nó được sử dụng với lượng dư nhiều và đồng thời cũng dùng làm dung môi. Phản ứng thông thường được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ 0°C đến +100°C.

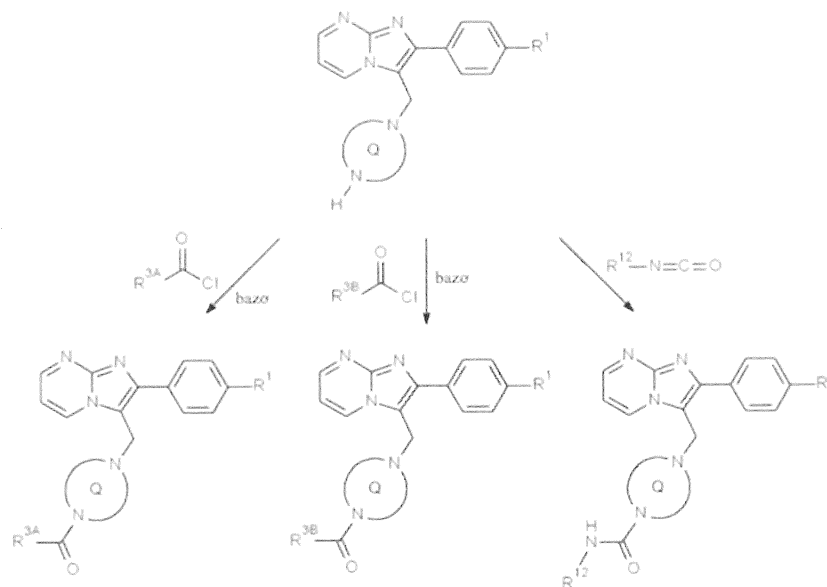
Các hợp chất có công thức (III), (IV), (VII), (VIII), (IX), (X), (XV) và (XVI) có sẵn trên thị trường hoặc được mô tả như trong tài liệu chuyên ngành, hoặc chúng có thể được điều chế theo cách đơn giản từ các hợp chất có sẵn trên thị trường khác bằng các phương pháp đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực và đã biết trong tài liệu chuyên ngành. Nhiều quy trình chi tiết và các tài liệu tham khảo khác thuộc lĩnh vực kỹ thuật này cũng có thể tìm thấy trong phần thực nghiệm, trong mục điều chế các hợp chất ban đầu và các hợp chất trung gian.

Việc điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được minh họa thông qua ví dụ bằng các sơ đồ phản ứng sau:

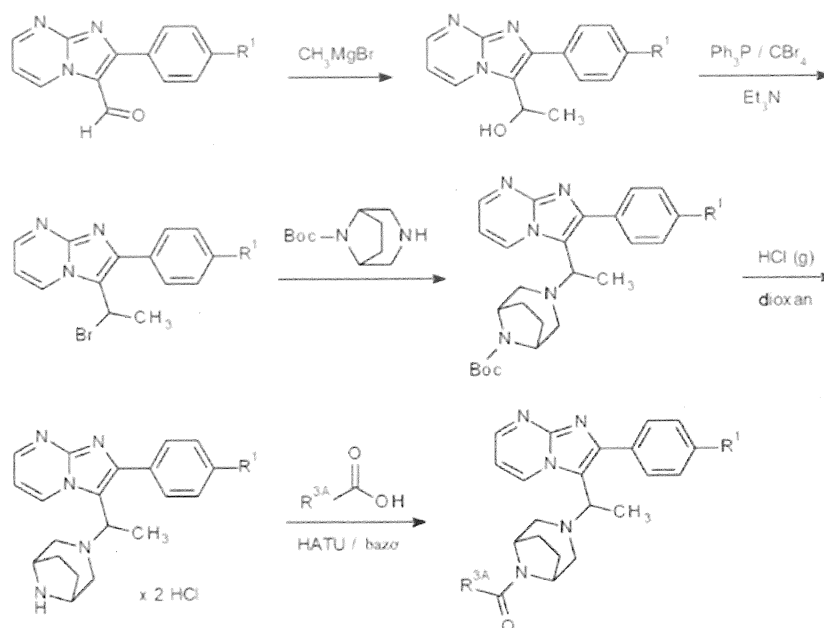
Sơ đồ 1



Sơ đồ 2



Sơ đồ 3



Các hợp chất theo sáng chế có các tính chất dược lý có giá trị và có thể được dùng để phòng ngừa và điều trị các bệnh ở người và động vật.

Các hợp chất theo sáng chế là các chất phong bế hiệu lực và chọn lọc đối với các kênh TASK-1 và TASK-3 và do đó, thích hợp trong điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn và quá trình bệnh lý, nhất là các rối loạn gây ra bởi sự hoạt hóa TASK-1

và/hoặc TASK-3 hoặc bởi TASK-1 và/hoặc TASK-3 được hoạt hóa và các rối loạn thứ phát sau tổn thương gây ra bởi TASK-1 và/hoặc TASK-3.

Đối với các mục đích của sáng chế này, các rối loạn bao gồm cụ thể các rối loạn từ nhóm gồm các rối loạn hô hấp và các rối loạn hô hấp liên quan đến giấc ngủ, như chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ (ở người lớn và trẻ em), chứng ngáy đơn thuần, chứng ngáy tắc nghẽn (hội chứng kháng đường hô hấp trên, chứng ngáy to, hội chứng giảm hô hấp), chứng ngưng thở trung tâm khi ngủ, chứng ngưng thở hỗn hợp khi ngủ, hô hấp kiểu Cheyne-Stokes, chứng ngưng thở khi ngủ tiên phát ở trẻ em, biến cố đe dọa tính mạng rõ ràng, chứng ngưng thở trung tâm khi ngủ do sử dụng thuốc hoặc sử dụng các chất khác, hội chứng giảm thông khí do béo phì, sự dẫn động hô hấp trung tâm bị gián đoạn, đột tử ở trẻ nhỏ, hội chứng giảm thông khí phế nang nguyên phát, chứng ngưng thở và giảm oxy mô sau phẫu thuật, các rối loạn cơ hô hấp, các rối loạn hô hấp sau thông khí kéo dài, các rối loạn hô hấp trong quá trình thích ứng với vùng núi cao, các bệnh hô hấp cấp tính và mãn tính có giảm oxy mô và tăng cacbon dioxit, giảm thông khí phế nang không tắc nghẽn liên quan đến giấc ngủ và hội chứng giảm thông khí phế nang trung tâm bẩm sinh.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn thoái hóa thần kinh như chứng sa sút trí tuệ, chứng sa sút trí tuệ có thể Lewy, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh Pick, bệnh Wilson, liệt trên nhân tiến triển, thoái hóa nền vỏ não, bệnh do protein tau, chứng sa sút trí tuệ tiền đình thái dương và parkinson liên quan với nhiễm sắc thể 17, chứng teo đa hệ thống, chứng mất điều hòa tiểu não-tủy sống, teo cơ tủy sống-hành não kiểu Kennedy, chứng mất điều hòa Friedreich, chứng teo răng cửa nhân đỏ thể nhạt, chứng xơ cứng teo cơ một bên, xơ cứng cột bên nguyên phát, chứng teo cơ tủy sống, bệnh Creutzfeldt-Jakob và các biến thể của bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng loạn dưỡng sợi trục thần kinh ở trẻ em, chứng thoái hóa thần kinh kèm tích tụ sắt trong não, thoái hóa thùy tiền đình thái dương kèm theo hệ ubiquitin proteasome và bệnh não gia đình kèm theo các thể vùi neuroserpin.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn viêm thần kinh và thần kinh miễn dịch của hệ thần kinh trung ương (CNS), ví dụ, bệnh đa xơ cứng (viêm não tủy lan tỏa), viêm tủy ngang, viêm tủy thị thần kinh, viêm não tủy cấp lan tỏa, viêm thần kinh thị giác, viêm màng não, viêm não, bệnh mất myelin và cả các thay đổi viêm mạch máu ở hệ thần kinh trung ương.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn khối u ví dụ như ung thư da, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư đại tràng và ung thư tiền liệt tuyến.

Các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn nhịp tim, ví dụ, loạn nhịp tâm nhĩ và tâm thất, thiếu hụt dẫn truyền như block nhĩ thất độ từ 1 đến 3, loạn nhịp nhanh trên thất, rung nhĩ, cuồng nhĩ, rung thất, cuồng thất, loạn nhịp nhanh thất, nhịp nhanh dạng xoắn đỉnh, ngoại tâm thu nhĩ và thất, ngoại tâm thu bộ nổi nhĩ thất, hội chứng nút xoang bệnh, ngất và nhịp nhanh do vòng vào lại nút nhĩ thất.

Các rối loạn tim mạch khác, trong đó hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa là, ví dụ, suy tim, bệnh tim mạch vành, đau thắt ngực ổn định và không ổn định, áp lực máu cao (cao huyết áp), tăng áp lực động mạch phổi (PAH) và các dạng khác của tăng áp phổi (PH), tăng áp lực động mạch thận, các rối loạn mạch máu ngoại vi và mạch tim, hội chứng Wolff-Parkinson-White, hội chứng mạch vành cấp (ACS), các rối loạn tim tự miễn dịch (viêm màng ngoài tim, viêm nội tâm mạc, viêm van tim, viêm động mạch chủ, bệnh cơ tim), bệnh lý cơ tim phải, phình mạch, sốc như sốc tim, sốc nhiễm khuẩn và sốc phản vệ, ngoài ra, các rối loạn thuyên tắc huyết khối và thiếu máu cục bộ như thiếu máu cục bộ cơ tim, nhồi máu cơ tim, đột quỵ, phì đại tim, cơn thiếu máu thoáng qua và cục bộ, tiền sản giật, các rối loạn viêm tim mạch, có thắt động mạch vành và động mạch ngoại vi, sự hình thành phù ví dụ như phù phổi, phù não, phù thận hoặc phù gây ra bởi suy tim, rối loạn tuần hoàn ngoại vi, tổn thương tái tưới máu, huyết khối động mạch và tĩnh mạch, chứng albumin niệu vi thể, suy cơ tim, rối loạn chức năng nội mô, tổn thương vi mạch và mạch máu lớn (viêm mạch), và cũng để phòng ngừa các tái phát hẹp, ví dụ, sau liệu pháp làm tan huyết khối,

tạo hình mạch qua da trong lòng mạch (PTA), tạo hình mạch vành qua da trong lòng mạch (PTCA), các thao tác ghép tim và nối tắt.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "chứng suy tim" bao gồm cả các dạng cấp tính và mạn tính của chứng suy tim, và cũng bao gồm các loại bệnh có liên quan và cụ thể của chúng, như chứng suy tim mất bù cấp, chứng suy tim bên phải, chứng suy tim bên trái, chứng suy yếu tổng thể, bệnh cơ tim do thiếu máu cục bộ, bệnh giãn cơ tim, chứng phì đại cơ tim, bệnh cơ tim tự phát, những khuyết tật tim bẩm sinh, khuyết tật van tim, chứng suy tim đi kèm với khuyết tật van tim, chứng hẹp van hai lá, chứng thiếu năng van ba lá, chứng hẹp van động mạch chủ, chứng thiếu năng van động mạch chủ, chứng hẹp van ba lá, chứng thiếu năng van ba lá, chứng hẹp van động mạch phổi, chứng thiếu năng van động mạch phổi, khuyết tật van tim kết hợp, chứng viêm cơ tim (viêm cơ tim), viêm cơ tim mạn tính, viêm cơ tim cấp tính, viêm cơ tim do virus, chứng suy tim do đái tháo đường, bệnh cơ tim do rượu, các rối loạn về lưu trữ của tim, và chứng suy tim tâm trương và tâm thu.

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn do hen với mức độ khác nhau với đặc tính liên tục hoặc gián đoạn (hen kháng trị, hen phế quản, hen dị ứng, hen nội tại, hen ngoại sinh, hen gây ra do bụi hoặc thuốc), các dạng viêm phế quản khác nhau (viêm phế quản mạn tính, viêm phế quản do lây nhiễm, viêm phế quản ưa eosin), chứng giãn phế quản, viêm phổi, bệnh phổi của người làm vườn và các rối loạn liên quan, ho và cảm lạnh (ho do viêm mạn tính, ho do khám bệnh hoặc điều trị), viêm niêm mạc mũi (bao gồm viêm mũi có liên quan đến thuốc, viêm mũi vận mạch và viêm mũi dị ứng theo mùa, chằng hạn sốt mùa cỏ khô) và polyp.

Các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn thận, cụ thể là suy giảm chức năng của thận và suy thận. Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "suy giảm chức năng của thận" và "suy thận" bao hàm cả các triệu chứng cấp tính và mạn tính của nó, cũng như các rối loạn thận liên quan đến hoặc gây ra như chứng giảm tưới máu thận, chứng tụt huyết áp trong lọc máu, bệnh nghẽn đường niệu, bệnh tiểu cầu thận, bệnh viêm thận-tiểu-cầu, bệnh viêm thận-tiểu-cầu cấp, chứng

xơ cứng tiểu cầu thận, bệnh ống thận - kẽ thận, các rối loạn thận như bệnh thận bẩm sinh và nguyên phát, chứng viêm thận, rối loạn thận miễn dịch như đào thải ghép thận và rối loạn thận do phức hợp miễn dịch gây ra, bệnh thận do chất độc gây ra, bệnh thận do tác nhân tương phản gây ra, bệnh thận do đái tháo đường và không do đái tháo đường, chứng viêm thận - bể thận, u nang thận, chứng xơ hóa thận, chứng xơ hóa thận gây tăng huyết áp và hội chứng hư thận, có thể được đặc trưng hóa nhờ chẩn đoán ví dụ creatinin thấp bất bình thường và/hoặc bài tiết nước, nồng độ ure, nitơ, kali và/hoặc creatinin trong máu cao bất bình thường, hoạt tính của các enzym thận thay đổi, ví dụ, glutamyl synthetaza, nồng độ molal đồng thẩm áp của nước tiểu hoặc tích nước tiểu thay đổi, lượng albumin vi niệu tăng, mất protein nhiều theo đường tiểu, các tổn thương ở cầu thận và tiểu động mạch, giãn tiểu quản, tăng phosphat huyết và/hoặc cặn lọc máu. Phần mô tả sáng chế cũng bộc lộ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa di chứng của suy thận, ví dụ cao huyết áp, phù phổi, suy tim, tăng ure huyết, thiếu máu, rối loạn điện giải (ví dụ, tăng kali huyết, giảm natri huyết) và rối loạn về xương và chuyển hóa cacbohydrat.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế là thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn của hệ niệu như, ví dụ, hội chứng tuyến tiền liệt lành tính (benign prostate syndrome - BPS), u tuyến tiền liệt lành tính (benign prostate hyperplasia - BPH), phì đại tuyến tiền liệt lành tính (benign prostate enlargement - BPE), chứng tắc nghẽn lối ra của nước tiểu từ bàng quang (bladder outlet obstruction - BOO), các hội chứng đường tiết niệu dưới (lower urinary tract syndromes - LUTS), chứng bàng quang tăng hoạt do thần kinh (neurogenic overactive bladder - OAB), chứng không kiểm chế được (incontinence - UI) như, ví dụ, chứng không kiểm chế tiểu được hỗn hợp, chứng không kiểm chế tiểu són được, chứng không kiểm chế tiểu được khi gắng sức hoặc chứng không kiểm chế tiểu được khi đầy bàng đái (mixed urinary incontinence - MUI, urge urinary incontinence - UUI, stress urinary incontinence - SUI, overflow urinary incontinence - OUI), chứng đau chậu hông, và chứng rối loạn cương dương và chứng rối loạn chức năng tình dục nữ.

Các hợp chất theo sáng chế còn thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn viêm và rối loạn tự miễn ví dụ như rối loạn dạng thấp khớp, rối loạn viêm mắt,

bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS), tổn thương phổi cấp (ALI), thiếu hụt alpha-1-antitrypsin (AATD), khí phế thũng (ví dụ, khí phế thũng do khói thuốc), bệnh xơ nang (CF), nhiễm khuẩn (SIRS), chứng duy đa cơ quan (MODS, MOF), rối loạn viêm ở thận, viêm ruột mãn tính (IBD, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng), viêm tụy, viêm phúc mạc, viêm bàng quang, viêm niệu đạo, viêm tiền liệt tuyến, viêm mào tinh hoàn, viêm buồng trứng, viêm vòi trứng và viêm âm hộ âm đạo, và cũng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn xơ các cơ quan nội tạng, ví dụ như phổi, tim, thận, tủy xương và nhất là gan, các bệnh xơ da và các rối loạn xơ ở mắt. Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "các rối loạn xơ hóa" gồm đặc biệt là các rối loạn như xơ gan, xơ hóa gan, chứng xơ hóa phổi, chứng xơ hóa màng trong tim, bệnh thận, bệnh viêm thận-tiểu-cầu, chứng xơ hóa kẽ thận, tổn thương xơ hóa do sỏi thận đường, chứng xơ hóa tủy xương, chứng xơ hóa phúc mạc và các rối loạn xơ hóa tương tự, bệnh cứng bì, bệnh cứng bì khu trú, u sợi, sẹo lồi, nốt, bệnh vồng mạc do sỏi thận đường, chứng tăng sinh dịch kính - vồng mạc và các rối loạn mô liên kết (ví dụ bệnh sacoid). Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng tương tự để thúc đẩy việc làm lành vết thương, kiểm soát sẹo sau phẫu thuật, ví dụ như sau phẫu thuật tăng nhãn áp và được sử dụng trong thẩm mỹ cho da bị lão hóa hoặc keratin hóa.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa xơ cứng động mạch, giảm chuyển hóa lipit và rối loạn lipit huyết (giảm lipoprotein huyết, tăng triglycerit huyết, tăng lipit huyết, tăng lipit huyết kết hợp, tăng cholesterol huyết, thiếu betalipoprotein huyết, sitosterol huyết), bệnh u vàng, bệnh Tangier, chứng béo, béo phì, rối loạn chuyển hóa (hội chứng chuyển hóa, tăng glucoza huyết, bệnh tiểu đường phụ thuộc insulin, tiểu đường không phụ thuộc insulin, tiểu đường khi mang thai, tăng insulin huyết, kháng insulin, không dung nạp glucoza và biến chứng tiểu đường, như bệnh vồng mạc, bệnh thận và bệnh thần kinh), các bệnh thiếu máu như thiếu máu tan huyết, nhất là hemoglobin niệu như thiếu máu tế bào hình liềm và bệnh thiếu máu vùng biển, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, thiếu máu thiếu sắt, thiếu máu do mất máu cấp, thiếu máu do di chuyển và thiếu máu không tái tạo, các rối loạn ở đường dạ dày - ruột và ổ bụng (viêm lưỡi, viêm lợi, viêm nha chu, viêm thực quản, viêm dạ dày - ruột tăng bạch cầu ái toan, bệnh do tế bào dưỡng bào, bệnh Crohn, viêm đại tràng, viêm trực tràng, ngứa hậu môn, tiêu chảy, bệnh tiêu chảy mỡ, viêm gan,

xơ hóa gan, xơ gan, viêm tụy và viêm túi mật), các rối loạn của hệ thần kinh trung ương (đột quy, động kinh, trầm cảm), rối loạn miễn dịch, rối loạn tuyến giáp (cường giáp), rối loạn trên da (bệnh vẩy nến, mụn trứng cá, bệnh eczema, bệnh viêm da thần kinh, các dạng khác nhau của chứng viêm da, bệnh viêm giác mạc, bệnh da bong nước, bệnh viêm mạch máu, bệnh viêm mô tế bào, bệnh viêm mô mỡ dưới da, bệnh luput ban đỏ, bệnh ban đỏ, bệnh u bạch huyết, bệnh ung thư da, hội chứng Sweet, hội chứng Weber-Christian, sự tạo sẹo, bệnh tạo mụn com, chứng cước chân tay), các bệnh viêm mắt (bệnh sacoid, bệnh viêm mí mắt, bệnh viêm kết mạc, bệnh viêm móng mắt, bệnh viêm màng mạch nhỏ, bệnh viêm màng mạch, bệnh viêm mắt), các bệnh do virus (do các virus cúm, virus adeno và virus corona gây ra, ví dụ, HPV, HCMV, HIV, SARS), các rối loạn ở xương và các khớp và cả rối loạn cơ xương, các tổn thương viêm động mạch (các dạng viêm động mạch khác nhau, như bệnh viêm áo trong động mạch, bệnh viêm áo giữa động mạch, bệnh viêm quanh động mạch, bệnh viêm toàn động mạch, bệnh viêm động mạch thấp khớp, bệnh viêm động mạch biến dạng, bệnh viêm động mạch thái dương, bệnh viêm động mạch não, bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ và bệnh viêm động mạch hạt, và hội chứng Horton, hội chứng Churg-Strauss và bệnh viêm động mạch Takayasu), hội chứng Muckle-Well, bệnh Kikuchi, chứng viêm đa sụn, bệnh cứng bì và cả các rối loạn khác có yếu tố viêm hoặc miễn dịch, ví dụ, bệnh đục thủy tinh thể, chứng suy mòn, chứng loãng xương, bệnh gút, chứng không kiểm chế được, bệnh phong, hội chứng Sezary và hội chứng cận ung thư, các phản ứng đào thải sau khi cấy ghép cơ quan và để làm lành vết thương và tạo mạch, đặc biệt là trong trường hợp các vết thương mạn tính.

Nhờ có các đặc tính của chúng, các hợp chất theo sáng chế tốt hơn thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn hô hấp, nhất là các rối loạn hô hấp liên quan đến giấc ngủ như chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ và chứng ngưng thở trung tâm khi ngủ và chứng ngày đơn thuần và chứng ngáy tắc nghẽn, để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn nhịp tim và cũng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn thoái hóa thần kinh, viêm thần kinh và rối loạn thần kinh miễn dịch.

Các bệnh đã được mô tả rõ ràng nêu trên ở người cũng có thể xuất hiện với nguyên nhân có thể so sánh được ở các động vật có vú khác và có thể được điều trị tương tự ở những động vật này bằng hợp chất theo sáng chế.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ “việc điều trị” hoặc “điều trị” bao gồm việc ức chế, làm chậm, kìm hãm, làm thuyên giảm, làm suy giảm, hạn chế, làm giảm, kiềm chế, đẩy lùi hoặc chữa lành bệnh, tình trạng bệnh lý, rối loạn, tổn thương hoặc vấn đề về sức khỏe, hoặc sự phát triển, tiến trình hoặc sự tiến triển của các tình trạng như vậy và/hoặc các triệu chứng của các tình trạng này. Thuật ngữ “trị liệu” được hiểu là đồng nghĩa với thuật ngữ “điều trị” trong bản mô tả.

Thuật ngữ “phòng ngừa”, “dự phòng” và “ngăn ngừa” được sử dụng đồng nghĩa trong ngữ cảnh theo sáng chế và dùng để chỉ sự tránh khỏi hoặc giảm thiểu nguy cơ bị mắc phải, trải qua, chịu đựng hoặc bị bệnh, tình trạng, rối loạn, chấn thương hoặc vấn đề về sức khỏe, hoặc sự phát triển hoặc sự tiến triển của các tình trạng này và/hoặc triệu chứng của các tình trạng này.

Việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, tình trạng, rối loạn, chấn thương hoặc vấn đề về sức khỏe có thể là một phần hoặc hoàn toàn.

Phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên.

Phần mô tả sáng chế cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên.

Sáng chế cũng đề xuất thuốc chứa ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên.

Phần mô tả sáng chế cũng bộc lộ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên.

Phần mô tả sáng chế cũng bộc lộ quy trình để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, nhất là các rối loạn nêu trên, sử dụng lượng có hiệu quả của ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc, nếu cần, kết hợp với một hoặc nhiều chất có hoạt tính dược lý khác, với điều kiện là sự kết hợp này không dẫn đến các tác dụng phụ không mong muốn và không chấp nhận được. Do đó, sáng chế còn đề xuất thuốc chứa ít nhất một trong số các hợp chất của sáng chế và một hoặc nhiều thuốc khác, đặc biệt là để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn được đề cập trên đây. Ví dụ ưu tiên về tổ hợp hoạt chất thích hợp để dùng cho mục đích này bao gồm:

- chất kích thích hô hấp, ví dụ và tốt hơn là theophyllin, doxapram, nikethamid hoặc caffein;
- chất kích thích tâm thần, ví dụ và tốt hơn là modafinil hoặc armodafinil;
- các dẫn xuất amphetamin và amphetamin, ví dụ và tốt hơn là amphetamin, metamphetamin hoặc metylphenidat;
- chất ức chế tái hấp thu serotonin, ví dụ và tốt hơn là fluoxetin, paroxetin, citalopram, escitalopram, sertralin, fluvoxamin hoặc trazodon;
- tiền chất serotonin, ví dụ và tốt hơn là L-tryptophan;
- chất ức chế tái hấp thu serotonin noradrenalin chọn lọc, ví dụ và tốt hơn là venlafaxin hoặc duloxetine;
- chất chống trầm cảm noradrenergic và serotonergic đặc hiệu, ví dụ và tốt hơn là mirtazapin;
- chất ức chế tái hấp thu noradrenalin chọn lọc, ví dụ và tốt hơn là reboxetin;
- chất chống trầm cảm ba vòng, ví dụ và tốt hơn là amitriptylin, protriptylin, doxepin, trimipramin, imipramin, clomipramin hoặc desipramin;
- chất chủ vận alpha2-adrenergic, ví dụ và tốt hơn là clonidin;
- chất chủ vận GABA, ví dụ và tốt hơn là baclofen;

- chất kích thích thần kinh giao cảm alpha, ví dụ và tốt hơn là xylometazolin, oxymetazolin, phenylephrin, naphazolin, tetrazylin hoặc tramazolin;
- glucocorticoid, ví dụ và tốt hơn là fluticason, budesonid, beclometason, mometason, tixocortol hoặc triamcinolon;
- chất chủ vận thụ thể cannabinoid;
- chất ức chế carboanhydraz, ví dụ và tốt hơn là acetazolamid, methazolamid hoặc diclofenamid;
- chất đối kháng thụ thể opioid và benzodiazepin, ví dụ và tốt hơn là flumazenil, naloxon hoặc naltrexon;
- chất ức chế cholinesteraza, ví dụ và tốt hơn là neostigmin, pyridostigmin, physostigmin, donepezil, galantamin hoặc rivastigmin;
- chất đối kháng *N*-metyl-D-aspartate và glutamate, ví dụ và tốt hơn là amantadin, memantin hoặc sabeluzol;
- chất chủ vận thụ thể nicotin;
- chất đối kháng thụ thể leukotrien, ví dụ và tốt hơn là montelukast hoặc tielukast;
- chất đối kháng thụ thể dopamin, ví dụ và tốt hơn là dromperidon, metoclopramid hoặc benzamid, butyrophenon hoặc dẫn xuất phenothiazin;
- chất kiềm chế thèm ăn, ví dụ và tốt hơn là sibutramin, topiramate, phentermin, chất ức chế lipaza hoặc chất đối kháng thụ thể cannabinoid;
- chất ức chế bơm proton, ví dụ và tốt hơn là pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol hoặc rabeprazol;
- các nitrat hữu cơ và các chất cho NO, ví dụ natri nitroprusit, nitroglycerin, isosorbit mononitrat, isosorbit dinitrat, molsidomin hoặc SIN-1, và NO để hít;

- hợp chất ức chế sự thoái biến guanosin monophosphat vòng (cyclic guanosine monophosphate - cGMP) và/hoặc adenosin monophosphat vòng (cyclic adenosine monophosphate - cAMP), ví dụ các chất ức chế phosphodiesteraza (PDE) 1, 2, 3, 4 và/hoặc 5, đặc biệt là chất ức chế PDE 5 như sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil, dasantafil, avanafil, mirodenafil hoặc lodenafil;
- các chất hoạt hóa không phụ thuộc NO và haem của guanylat xyclaza hòa tan (soluble guanylate cyclase - sGC), đặc biệt như các hợp chất được mô tả trong tài liệu WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 và WO 02/070510;
- chất kích thích không phụ thuộc NO nhưng phụ thuộc haem của guanylat xyclaza hòa tan (sGC), cụ thể như riociguat, vericiguat và các hợp chất được mô tả trong WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 và WO 2012/059549;
- chất tương tự prostacyclin và chất chủ vận thụ thể IP, ví dụ và tốt hơn là iloprost, beraprost, treprostinil, epoprostenol hoặc selexipag;
- chất đối kháng thụ thể endothelin, ví dụ và tốt hơn là bosentan, darusentan, ambrisentan hoặc sitaxsentan;
- hợp chất ức chế elastaza bạch cầu trung tính ở người (HNE), ví dụ và tốt hơn là sivelestat hoặc DX-890 (reltran);
- các hợp chất mà ức chế sự thoái biến và sự biến đổi của chất nền ngoại bào, ví dụ và ưu tiên là các chất ức chế metalloprotease nền (matrix metalloprotease - MMP), đặc biệt là các chất ức chế stromelysin, collagenaza, gelatinaza và aggrecanaza (trong trường hợp này đặc biệt là MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 và MMP-13) và chất ức chế metalloelastaza (MMP-12);
- hợp chất phong bế sự gắn kết của serotonin với các thụ thể của nó, ví dụ và tốt hơn là các chất đối kháng của thụ thể 5-HT_{2B} như PRX-08066;

- các chất đối kháng của các yếu tố sinh trưởng, xytokin và chemokin, ví dụ và tốt hơn là các chất đối kháng của TGF- β , CTGF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 và integrin;
- hợp chất ức chế Rho kinaza, ví dụ và tốt hơn là fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 hoặc BA-1049;
- các hợp chất mà tác động lên sự chuyển hóa năng lượng của tim, ví dụ và ưu tiên là etomoxir, dicloaxetat, ranolazin hoặc trimetazidin;
- hợp chất ức chế dòng thác dẫn truyền tín hiệu, ví dụ và tốt hơn là từ nhóm gồm chất ức chế kinaza, cụ thể là từ nhóm gồm chất ức chế tyrosin kinaza và/hoặc serin/threonin kinaza, ví dụ và tốt hơn là nintedanib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, cediranib, axitinib, telatinib, imatinib, brivanib, pazopanib, vatalanib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, canertinib, lestaurtinib, pelitinib, semaxanib hoặc tandutinib;
- chất chống tắc nghẽn ví dụ, như được sử dụng để điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD) hoặc hen phế quản, ví dụ và tốt hơn là từ nhóm gồm các chất chủ vận dùng theo đường xông hít hoặc hệ thống của thụ thể beta-adrenergic (các chất có tác dụng giống beta) và các chất kháng muscarinergic dùng theo đường xông hít;
- các chất chống viêm, điều biến miễn dịch, ức chế miễn dịch và/hoặc gây độc tế bào, ví dụ và tốt hơn là từ nhóm gồm các corticosteroid dùng theo đường hệ thống hoặc xông hít và cả dimethyl fumarat, fingolimod, glatiramer axetat, β -interferon, natalizumab, teriflunomid, mitoxantron, immunoglobulin, acetylcystein, montelukast, tielukast, azathioprin, xyclophosphamid, hydroxycarbamid, azithromycin, interferon- γ , pirfenidon hoặc etanercept;
- chất chống xơ, ví dụ và tốt hơn là chất đối kháng thụ thể axit lysophosphatidic 1 (LPA-1), chất ức chế CTGF, chất đối kháng IL-4, chất đối kháng IL-13, chất đối kháng TGF- β hoặc pirfenidon;

- các tác nhân chống huyết khối, ví dụ và tốt hơn là từ nhóm gồm chất ức chế kết tụ tiểu cầu, các chất chống đông và tiền tiêu sợi huyết;
- các hoạt chất giảm huyết áp, ví dụ và tốt hơn là từ nhóm gồm chất đối kháng canxi, chất đối kháng angiotensin AII, chất ức chế ACE, chất ức chế vasopectidaza, chất đối kháng endothelin, chất ức chế renin, chất phong bế thụ thể alpha, chất phong bế thụ thể beta, chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid và cả các chất lợi tiểu; và/hoặc
- hoạt chất làm thay đổi quá trình chuyển hóa lipid, ví dụ và tốt hơn từ nhóm gồm chất chủ vận thụ thể thyroid, chất ức chế tổng hợp cholesterol như, ví dụ và tốt hơn là chất ức chế HMG-CoA reductaza hoặc chất ức chế tổng hợp squalen, chất ức chế ACAT, chất ức chế CETP, chất ức chế MTP, các chất chủ vận PPAR-alpha, PPAR-gamma và/hoặc PPAR-delta, chất ức chế hấp thu cholesterol, chất ức chế lipaza, chất hấp phụ axit mật dạng polyme, chất ức chế tái hấp thu axit mật và chất đối kháng lipoprotein(a).

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất chủ vận thụ thể beta-adrenergic, ví dụ và tốt hơn là albuterol, isoproterenol, metaproterenol, terbutalin, fenoterol, formoterol, reproterol, salbutamol hoặc salmeterol.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với các chất kháng muscarinergic, ví dụ và tốt hơn là ipratropium bromua, tiotropium bromua hoặc oxitropium bromua.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với corticosteroid, ví dụ và tốt hơn là prednison, prednisolon, methylprednisolon, triamcinolon, dexamethason, betamethason, beclomethason, flunisolid, budesonid hoặc fluticason.

Chất chống huyết khối tốt hơn được hiểu nghĩa là các hợp chất từ nhóm các chất ức chế kết tụ tiểu cầu, các chất chống đông hoặc các chất tiền tiêu sợi huyết.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế kết tụ tiểu cầu, ví dụ và ưu tiên là aspirin, clopidogrel, ticlopidin hoặc dipyridamol.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế thrombin, ví dụ và ưu tiên là ximelagatran, melagatran, dabigatran, bivalirudin hoặc clexan.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng GPIIb/IIIa, ví dụ và ưu tiên là, tirofiban hoặc abciximab.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế yếu tố Xa, ví dụ và tốt hơn là rivaroxaban, apixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 hoặc SSR-128428.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với heparin hoặc với dẫn xuất heparin có phân tử lượng thấp (low molecular weight - LMW).

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng vitamin K, ví dụ và ưu tiên là coumarin.

Chất làm giảm huyết áp tốt hơn được hiểu nghĩa là các hợp chất từ nhóm gồm chất đối kháng canxi, chất đối kháng angiotensin AII, chất ức chế ACE, chất đối kháng endothelin, chất ức chế renin, chất chặn thụ thể alpha, chất chặn thụ thể beta, chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid, và các chất lợi tiểu.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng canxi, ví dụ và ưu tiên là nifedipin, amlodipin, verapamil hoặc diltiazem.

Trong một phương án ưu tiên theo sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất phong bế thụ thể alpha-1, theo cách ví dụ và ưu tiên là prazosin.

Trong một phương án ưu tiên theo sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất phong bế thụ thể beta, theo cách ví dụ và ưu tiên là propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol hoặc bucindolol.

Trong phương án ưu tiên theo sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất đối kháng angiotensin All, các ví dụ ưu tiên là losartan, candesartan, valsartan, telmisartan hoặc embusartan.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế ACE, ví dụ và ưu tiên là enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril hoặc trandopril.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng endothelin, ví dụ và ưu tiên là bosentan, darusentan, ambrisentan hoặc sitaxsentan.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế renin, ví dụ và ưu tiên là aliskiren, SPP-600 hoặc SPP-800.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng thụ thể mineralocorticoit, ví dụ và ưu tiên là spironolacton, eplerenon hoặc finerenon.

Trong phương án ưu tiên theo sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với thuốc lợi tiểu, ví dụ và ưu tiên là furosemid, bumetanid, torsemid, bendroflumethiazit, clorothiazit, hydroclorothiazit, hydroflumethiazit, methyclothiazit, polythiazit, trichlormethiazit, chlorthalidon, indapamid, metolazon, quinethazon, acetazolamid, dichlorphenamid, methazolamid, glyxerol, isosorbid, mannitol, amilorid hoặc triamteren.

Chất cải biến chuyển hóa lipit tốt hơn được hiểu nghĩa là các hợp chất từ nhóm gồm chất ức chế CETP, chất chủ vận thụ thể tuyến giáp, chất ức chế tổng hợp cholesterol như chất ức chế HMG-CoA reductaza hoặc chất ức chế tổng hợp squalen, chất ức chế ACAT, chất ức chế MTP, các chất chủ vận PPAR-alpha, PPAR-gamma và/hoặc PPAR-delta, chất ức chế hấp thu cholesterol, chất hấp phụ axit mật dạng polyme, chất ức chế tái hấp thu axit mật, chất ức chế lipaza và các chất đối kháng lipoprotein (a).

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế CETP, ví dụ và tốt hơn là torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 hoặc vacxin CETP (Avant).

Theo phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất chủ vận thụ thể tuyến giáp, ví dụ và ưu tiên là D-thyroxin, 3,5,3'-triiodothyronin (T3), CGS 23425 hoặc axitirom (CGS 26214).

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế HMG-CoA reductaza từ nhóm statin, ví dụ và ưu tiên là lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin hoặc pitavastatin.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế quá trình tổng hợp squalen, ví dụ và ưu tiên là BMS-188494 hoặc TAK-475.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế ACAT, ví dụ và ưu tiên là avasimib, melinamit, pactimib, eflucimib hoặc SMP-797.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế MTP, ví dụ và ưu tiên là implitapit, BMS-201038, R-103757 hoặc JTT-130.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất chủ vận PPAR-gamma, ví dụ và ưu tiên là pioglitazon hoặc rosiglitazon.

Trong một phương án ưu tiên theo sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất chủ vận PPAR-delta, theo cách ví dụ và ưu tiên là GW 501516 hoặc BAY 68-5042.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế quá trình hấp thụ cholesterol, ví dụ và ưu tiên là ezetimib, tiquesid hoặc pamaquesit.

Trong phương án ưu tiên theo sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất ức chế lipaza, ví dụ và ưu tiên là orlistat.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất hấp thụ axit mật dạng polyme, ví dụ và ưu tiên là cholestyramin, colestipol, colesolvam, CholestaGel hoặc colestimit.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế quá trình hấp thụ lại axit mật, ví dụ và ưu tiên là các chất ức chế ASBT (= IBAT), ví dụ AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 hoặc SC-635.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng lipoprotein(a), ví dụ và ưu tiên là gemcabene canxi (CI-1027) hoặc axit nicotinic.

Đặc biệt được ưu tiên là tổ hợp của các hợp chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác được lựa chọn từ nhóm gồm chất kích thích hô hấp, chất kích thích hướng thần, chất ức chế tái hấp thu serotonin, các chất chống trầm cảm hệ noradrenergic, serotonergic và ba vòng, các chất kích thích sGC, chất đối kháng thụ thể corticoid khoáng, các thuốc kháng viêm, thuốc điều biến miễn dịch, thuốc ức chế miễn dịch và thuốc gây độc tế bào.

Nếu cần thiết, các chất theo sáng chế cũng có thể được dùng kết hợp với việc sử dụng một hoặc nhiều các thiết bị kỹ thuật hoặc thiết bị hỗ trợ kỹ thuật y tế, với điều kiện việc sử dụng này không dẫn đến các tác dụng phụ không mong muốn và không thể

chấp nhận được. Thiết bị y tế và thiết bị hỗ trợ y tế thích hợp cho các ứng dụng kết hợp như vậy, ví dụ và tốt hơn là:

- các thiết bị để thông khí áp lực đường khí dương, ví dụ và tốt hơn là các thiết bị áp lực đường khí dương tính liên tục CPAP (*continuous positive airway pressure*), thiết bị áp lực đường khí dương hai mức BiPAP (*bilevel positive airway pressure*) và thiết bị thông khí áp lực dương ngắt quãng IPPV (*intermittent positive pressure ventilation*);
- thiết bị kích thích thần kinh của dây thần kinh hạ thiệt;
- dụng cụ hỗ trợ trong miệng, ví dụ và tốt hơn là giá niềng răng hô;
- các van mũi dùng một lần;
- Stent mũi.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất thuốc chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, thường cùng với một hoặc nhiều tá dược trợ, không độc, được dụng, và sử dụng thuốc này cho các mục đích được đề cập trên đây.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tác động toàn thân và/hoặc tác động tại chỗ. Đối với mục đích này, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo cách thích hợp, ví dụ theo đường uống, ngoài đường tiêu hóa, đường phổi, trong phổi (xông), đường mũi, trong mũi, họng, đường lưỡi, dưới lưỡi, đường má miệng, đường trực tràng, đường da, đường qua da, đường kết mạc hoặc đường tai hoặc ở dạng cấy ghép (implant) hoặc đặt stent.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng dùng thích hợp với các đường dùng này.

Dạng dùng thích hợp để dùng qua đường miệng là các dạng dùng mà hoạt động theo như đã biết và giải phóng hợp chất theo sáng chế một cách nhanh chóng và/hoặc theo cách được cải biến và chứa hợp chất theo sáng chế ở dạng tinh thể và/hoặc vô định hình và/hoặc hòa tan, chẳng hạn viên nén (viên nén được bao hoặc không được bao,

chẳng hạn với lớp bao không tan hoặc tan chậm hoặc kháng dịch vị dạ dày giúp điều chỉnh mức giải phóng hợp chất theo sáng chế), viên nén hoặc màng/viên dẹt mà nó phân rã một cách nhanh chóng trong khoang miệng, màng/đông khô, viên nang (chẳng hạn viên nang gelatin cứng hoặc mềm), viên nén được bao đường, cốm, viên tròn, bột, nhũ tương, hỗn dịch, sol khí hoặc dung dịch.

Dùng theo đường ngoài tiêu hóa có thể bỏ qua bước hấp thu (ví dụ, diễn ra theo đường trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong tim, trong cột sống hoặc trong cột sống vùng thắt lưng) hoặc bao gồm bước hấp thu (ví dụ, diễn ra theo đường xông hít, trong cơ, dưới da, trong da, qua da hoặc trong phúc mạc). Dạng dùng thích hợp để dùng theo đường ngoài tiêu hóa bao gồm các chế phẩm tiêm và truyền ở dạng dung dịch, huyền phù, nhũ tương, dạng đông khô hoặc bột vô trùng, không kể các dạng khác.

Thích hợp cho các đường dùng khác là, ví dụ, các dạng dược phẩm để xông hít (bao gồm dụng cụ xông bột, khí dung), dạng nhỏ mũi, dung dịch hoặc dạng phun; viên nén để dùng theo đường lưỡi, dưới lưỡi hoặc miệng má, màng/mảng cấy hoặc viên nang, viên đạn đặt, dạng nhỏ mắt, mỡ tra mắt, dạng rửa mắt, dạng chèn cho mắt, dạng nhỏ tai, dạng phun, dạng bột, dạng rửa hoặc gạc, viên nang âm đạo, huyền phù nước (nước xúc, hỗn hợp lắc), huyền phù ưa mỡ, nhũ tương, vi nhũ tương, mỡ bôi, kem, hệ điều trị theo đường qua da (ví dụ, tấm dán), sữa, hồ nhão, bột, dạng bột bụi, dạng cấy implant hoặc dạng stent.

Dược ưu tiên là dùng qua đường miệng, trong tĩnh mạch, trong mũi và họng.

Trong một phương án, việc dùng là theo đường trong mũi. Trong một phương án, việc dùng theo đường trong mũi được thực hiện với sự trợ giúp của thuốc nhỏ mũi hoặc thuốc xịt mũi. Trong một phương án, việc dùng theo đường mũi được thực hiện với sự trợ giúp của thuốc xịt mũi.

Các hợp chất của sáng chế có thể được chuyển thành các dạng sử dụng đã nêu. Bước này có thể được thực hiện theo cách đã biết, bằng cách trộn với tá dược trợ, không độc, được dùng. Các tá dược này bao gồm

- chất độn và chất mang (ví dụ xenluloza, xenluloza vi tinh thể, ví dụ, Avicel®, lactoza, manitol, tinh bột, canxi phosphat, ví dụ Di-Cafos®),
- nền mỡ (ví dụ vaselin, parafin, triglyxerit, sáp, sáp lông cừu, rượu từ sáp lông cừu, mỡ lông cừu, mỡ ưa nước, polyetylen glycol),
- nền cho dạng đạn đặt (ví dụ, polyetylen glycol, bơ cacao, chất béo rắn),
- các dung môi (ví dụ nước, etanol, isopropanol, glyxerol, propylen glycol, triglyxerit mạch trung bình, dầu béo, polyetylen glycol dạng lỏng, paraffin),
- chất hoạt động bề mặt, chất nhũ hóa, chất phân tán hoặc chất thấm tác nhân (ví dụ natri dodexyl sulfat, lexitin, phospholipit, các rượu béo, ví dụ, Lanette®, este của axit béo với sorbitan ví dụ, Span®, polyoxyetylen este của axit béo với sorbitan ví dụ Tween®, glyxerit của axit béo với polyoxyetylen ví dụ, Cremophor®, este của axit béo với polyoxetylen, ete của rượu béo với polyoxyetylen, este của axit béo với glyxerol, poloxamer ví dụ, Pluronic®),
- các chất đệm, và các axit và bazơ (ví dụ phosphat, cacbonat, axit xitric, axit axetic, axit clohydric, natri hydroxit, amoni cacbonat, trometamol, trietanolamin),
- chất tạo đẳng trương (ví dụ, glucoza, natri clorua),
- chất hấp thụ (ví dụ, silic dioxit nghiền mịn),
- chất làm tăng độ nhớt, chất tạo gel, chất làm đặc hoặc chất kết dính (ví dụ, polyvinylpyrrolidon, metyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, carboxymetyl xenluloza-natri, tinh bột, carbomer, axit polyacrylic, ví dụ Carbopol®, alginat, gelatin),
- chất gây rã (ví dụ, tinh bột cải biến, carboxymetyl xenluloza-natri, natri tinh bột glycolat, ví dụ Explotab®, polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, croscarmeloza-natri, ví dụ AcDiSol®),

- chất điều chỉnh tốc độ dòng, chất làm trơn, chất làm trượt và chất giải phóng khuôn (ví dụ, magie stearat, axit stearic, bột talc, silic oxit tán mịn, ví dụ Aerosil®),
- chất bọc (ví dụ, đường, selac) và chất tạo màng đối với màng hoặc mang khuếch tán có khả năng hòa tan nhanh hoặc có điều chỉnh (ví dụ, polyvinylpyrrolidon, ví dụ Kollidon®, rượu polyvinyl, etyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza phthalat, xenluloza axetat, xenluloza axetat phthalat, polyacrylat, polymetacrylat, ví dụ Eudragit®),
- vật liệu tạo viên nang (ví dụ gelatin, hydroxypropyl metyl xenluloza),
- các polyme (ví dụ, albumin),
- Polyme tổng hợp (ví dụ, polylactit, polyglycolit, polyacrylat, polymetacrylat, ví dụ Eudragit®, polyvinylpyrrolidon, ví dụ Kollidon®, rượu polyvinyl, polyvinyl axetat, polyetylen oxit, polyetylen glycol và copolyme và copolyme khối của chúng),
- chất dẻo hóa (ví dụ, polyetylen glycol, propylen glycol, glyxerol, triacetin, triacetyl xitrat, dibutyl phthalat),
- chất gây thấm,
- chất làm ổn định (ví dụ, chất chống oxy hóa, ví dụ axit ascorbic, natri ascorbat, ascorbyl palmitat, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluen, propyl galat),
- chất bảo quản (ví dụ, paraben, axit sorbic, natri benzoat, thiomersal, benzalkoni clorua, chlorhexidin axetat),
- chất nhuộm (ví dụ, chất màu vô cơ, ví dụ sắt oxit, titan dioxit),
- chất tạo hương, chất làm ngọt, chất điều chỉnh vị và/hoặc mùi.

Nói chung, đã phát hiện rằng, sẽ có lợi nếu dùng theo đường ngoài tiêu hóa với lượng hoạt chất nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1 mg/kg, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,5 mg/kg, thể trọng để thu được hiệu quả. Trong trường hợp dùng theo đường

miệng, liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100mg/kg, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20mg/kg, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10mg/kg thể trọng. Trong trường hợp dùng theo đường trong phổi, lượng hoạt chất thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50 mg mỗi lần xông hít.

Theo một phương án, liều lượng trong trường hợp dùng theo đường trong mũi nằm trong khoảng từ 0,1 μg đến 500 μg mỗi ngày. Theo một phương án khác, liều lượng trong trường hợp dùng trong mũi nằm trong khoảng từ 1 μg đến 250 μg mỗi ngày. Theo một phương án khác, liều lượng trong trường hợp dùng trong mũi nằm trong khoảng từ 1 μg đến 120 μg mỗi ngày. Theo một phương án khác, liều nằm trong khoảng từ 0,1 μg đến 500 μg mỗi ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 1 μg đến 250 μg mỗi ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 1 μg đến 120 μg mỗi ngày, được dùng mỗi ngày một lần qua đường trong mũi trước khi ngủ. Theo một phương án, liều nằm trong khoảng từ 0,1 μg đến 500 μg mỗi ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 1 μg đến 250 μg mỗi ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 1 μg đến 120 μg mỗi ngày, được dùng mỗi ngày một lần với một nửa cho mỗi lỗ mũi. Theo một phương án, liều nằm trong khoảng từ 0,1 μg đến 500 μg mỗi ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 1 μg đến 250 μg mỗi ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 1 μg đến 120 μg mỗi ngày, được dùng mỗi ngày một lần với một nửa cho mỗi lỗ mũi trước khi ngủ.

Tuy nhiên, trong một số trường hợp, có thể cần lượng hoạt chất nằm ngoài khoảng nêu trên, cụ thể là tùy thuộc vào thể trọng, đường dùng, đáp ứng cá nhân với thành phần hoạt tính, bản chất của dạng bào chế và thời gian hoặc khoảng thời gian sử dụng. Do đó, trong một số trường hợp, có thể là đủ nếu sử dụng lượng ít hơn lượng tối thiểu nêu trên, trong khi ở những trường hợp khác, cần phải dùng lượng cao hơn giới hạn trên đã nêu. Trong trường hợp dùng lượng lớn hơn, tốt hơn nên phân chia lượng này thành nhiều liều riêng rẽ dùng trong ngày.

Các ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây sẽ minh họa cho sáng chế. Sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

A. Các ví dụ

Các chữ viết tắt và cụm từ viết tắt:

abs.	tuyệt đối
Ac	axetyl
aq.	nước, dung dịch nước
Boc	<i>tert</i> -butoxycacbonyl
br.	rộng (trong tín hiệu NMR)
Ex.	Ví dụ
Bu	butyl
c	nồng độ
cat.	xúc tác
CI	ion hóa hóa học (trong MS)
d	vạch đôi (trong NMR)
d	(các) ngày
DCI	ion hóa hóa học trực tiếp (trong MS)
dd	cặp vạch đôi (trong NMR)
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
dq	cặp vạch tư (in NMR)
dt	cặp vạch ba (trong NMR)

EI	ion hóa va đập điện tử (trong MS)
eq.	đương lượng
ESI	ion hóa phun điện tử (trong MS)
Et	ethyl
h	giờ
HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroni hexaflophosphat
HOBt	1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao, áp suất cao
iPr	isopropyl
conc.	đậm đặc (trong trường hợp dung dịch)
LC	sắc ký lỏng
LC-MS	phổ khối kết hợp sắc ký lỏng
lit.	tài liệu (tham khảo)
m	đa vạch (trong NMR)
Me	metyl
min	phút
MS	phổ khối
NMR	phổ cộng hưởng từ hạt nhân
Ph	phenyl

Pr	propyl
q	vạch bốn (trong NMR)
quant.	định lượng (trong hiệu suất hóa học)
RP	pha đảo (trong HPLC)
RT	nhiệt độ trong phòng
R _t	thời gian duy trì (trong HPLC, LC-MS)
s	vạch đơn (trong NMR)
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
t	vạch ba (trong NMR)
tBu	<i>tert</i> -butyl
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
UV	phổ cực tím
v/v	tỷ lệ thể tích/thể tích (của dung dịch)
tog.	cùng với

Phương pháp LC-MS và HPLC:

Phương pháp 1 (LC-MS):

Thiết bị: Hệ thống Waters Acquity SQD UPLC; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ m, 50 mm x 1 mm; pha di động A: 1 l nước + 0,25 ml axit formic nồng độ 99%, pha di động B: 1 l axetonitril + 0,25 ml axit formic nồng độ 99%; gradien: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 1,2 phút 5% A $\rightarrow$ 2,0 phút 5% A; nhiệt độ: 50°C; tốc độ dòng: 0,40 ml/phút; phát hiện UV: 208-400nm.

Phương pháp 2 (LC-MS):

Thiết bị MS: Thermo Scientific FT-MS; kiểu dụng cụ UHPLC: Thermo Scientific UltiMate 3000; cột: Waters BEH T3 C18 1,8 μ M, 75 mm x 2,1 mm; pha động A: 1 l nước + axit formic 0,01%, pha động B: 1 l axetonitril + axit formic 0,01%; gradien: 0,0 phút 10% B $\rightarrow$ 2,5 phút 95% B $\rightarrow$ 3,5 phút 95% B; nhiệt độ: 50°C; tốc độ dòng: 0,90 ml/phút; phát hiện UV: 210 nm/khoảng tích hợp tối ưu 210-300 nm.

Phương pháp 3 (LC-MS):

Thiết bị MS: Waters Waters Micromass QM; thiết bị HPLC: Agilent 1100; cột: Agilent ZORBAX C18 mở rộng 3,5 μ M, 50 mm x 3,0 mm; pha động A: 1 l nước + 0,01 mol amoni cacbonat, pha di động B: 1 l axetonitril; gradien: 0,0 phút 98% A $\rightarrow$ 0,2 phút 98% A $\rightarrow$ 3,0 phút 5% A $\rightarrow$ 4,5 phút 5% A; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 1,75ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 4 (LC-MS):

Thiết bị MS: Waters Waters Micromass Quattro Micro; thiết bị HPLC: Waters UPLC Acquity; cột: Waters BEH C18 1,7 μ M, 50 mm x 2,1 mm; pha động A: 1 l nước + 0,01 mol amoni format, pha động B: 1 l axetonitril; gradien: 0,0 phút 95% A $\rightarrow$ 0,1 phút 95% A $\rightarrow$ 2,0 phút 15% A $\rightarrow$ 2,5 phút 15% A $\rightarrow$ 2,51 phút 10% A $\rightarrow$ 3,0 phút 10% A; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 0,5 ml/phút; phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 5 (LC-MS):

Thiết bị: Agilent MS Quad 6150 với HPLC Agilent 1290; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ m, 50 mm x 2,1 mm; pha di động A: 1 l nước + 0,25 ml axit formic nồng độ 99%, pha di động B: 1 l axetonitril + 0,25 ml axit formic nồng độ 99%; gradien: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 0,3 phút 90% A $\rightarrow$ 1,7 phút 5% A $\rightarrow$ 3,0 phút 5% A; tốc độ dòng: 1,20 ml/phút; nhiệt độ: 50°C; phát hiện UV: 205-305 nm.

Phương pháp 6 (LC-MS):

Thiết bị MS: Waters Single Quad MS System; thiết bị HPLC: Waters UPLC Acquity; cột: Waters BEH C18 1,7 μ M, 50 mm x 2,1 mm; pha động A: 1 l nước + 1,0 ml amoniac nồng độ 25%, pha di động B: 1 l axetonitril; gradien: 0,0 phút 92% A $\rightarrow$ 0,1 phút 92% A $\rightarrow$ 1,8 phút 5% A $\rightarrow$ 3,5 phút 5% A; nhiệt độ: 50°C; tốc độ dòng: 0,45 ml/phút; phát hiện UV: 210 nm(208 -400 nm).

Phương pháp 7 (LC-MS):

Thiết bị MS: Waters SQD; dụng cụ đo HPLC: Waters UPLC; cột: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2,1 mm, 1,8 μ m; pha di động A: water + axit formic 0,025%, pha di động B: axetonitril + axit formic 0,025%; gradien: 0,0 phút 98% A $\rightarrow$ 0,9 phút 25% A $\rightarrow$ 1,0 phút 5% A $\rightarrow$ 1,4 phút 5% A $\rightarrow$ 1,41 phút 98% A $\rightarrow$ 1,5 phút 98% A; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 0,60 ml/phút; phát hiện UV: DAD, 210 nm.

Phương pháp 8 (HPLC điều chế):

Thiết bị: Abimed Gilson 305; cột: Reprosil C18 10 μ m, 250 mm x 30 mm; pha động A: nước, pha động B: axetonitril; gradien: 0-3 phút 10% B $\rightarrow$ 3-27 phút 10% B $\rightarrow$ 95% B, 27-34,5 phút 95% B, 34,5-35,5 phút 95% B $\rightarrow$ 10% B, 35,5-36,5 phút 10% B; tốc độ dòng: 50 ml/phút; nhiệt độ trong phòng; UV phát hiện: 210 nm.

Phương pháp 9 (HPLC điều chế):

Thiết bị: Hệ thống Waters Prep LC/MS; cột: XBridge C18 5 μ m, 100 mm x 30 mm; pha di động A: nước, pha di động B: axetonitril; gradien: 0-2 phút 10% B, 2-2,2 phút $\rightarrow$ 30% B, 2,2-7 phút $\rightarrow$ 70% B, 7-7,5 phút $\rightarrow$ 92% B, 7,5-9 phút 92% B; tốc độ dòng: 65 ml/phút + 5 ml amoniac 2% trong nước; nhiệt độ trong phòng; phát hiện UV: 200-400 nm; bơm tại cột (bơm hoàn toàn).

Các chi tiết khác:

Các tỷ lệ phần trăm trong phân mô tả thử nghiệm và ví dụ dưới đây, trừ khi được chỉ định khác, là tỷ lệ phần trăm trọng lượng; các phần là phần trọng lượng. Các tỷ lệ

dung môi, tỷ lệ pha loãng và dữ liệu nồng độ đối với chất lỏng/dung dịch lỏng trong mỗi trường hợp là dựa trên thể tích.

Đặc điểm về độ tinh khiết thường dựa trên tập hợp đỉnh tương ứng trong sắc ký đồ LC/MS, nhưng ngoài ra cũng có thể được xác định với sự hỗ trợ của phổ ^1H NMR. Nếu không chỉ ra độ tinh khiết nào, thì độ tinh khiết thường là $> 95\%$ theo tập hợp đỉnh tự động trong sắc ký đồ LC/MS hoặc độ tinh khiết chứa được xác định một cách rõ ràng.

Hiệu suất thông báo theo % so với lý thuyết thường được hiệu chuẩn về độ tinh khiết nếu độ tinh khiết $< 100\%$ được chỉ ra. Trong các mẻ chứa dung môi hoặc nhiễm dung môi, hiệu suất hình thức có thể là $> 100\%$; trong các trường hợp này hiệu suất không được hiệu chỉnh cho dung môi hoặc độ tinh khiết.

Trong trường hợp khi sản phẩm phản ứng thu được bằng cách nghiền, khuấy hoặc kết tinh lại, thường có thể phân lập được thêm những lượng sản phẩm từ dung dịch nước cái tương ứng bằng cách sắc ký. Tuy nhiên, việc mô tả về quy trình sắc ký không cần được chỉ ra dưới đây trừ khi phần lớn tổng sản phẩm tạo ra chỉ có thể được tách trong bước này.

Điểm nóng chảy và khoảng nóng chảy, nếu được đưa ra, không được hiệu chỉnh.

Phần mô tả về kiểu kết hợp của các tín hiệu ^1H NMR sau đây trong một số trường hợp đã thu được trực tiếp từ đề xuất của ACD SpecManager (ACD/Labs Release 12.00, Product version 12.5) và không nhất thiết được xem xét kỹ lưỡng. Trong một số trường hợp, đề xuất của SpecManager được điều chỉnh thủ công. Các phần mô tả được điều chỉnh hoặc gán thủ công thường dựa trên hình dạng quang học của các tín hiệu cần quan tâm và không nhất thiết tương ứng với ý nghĩa chính xác chặt chẽ về mặt vật lý. Nói chung, độ dịch chuyển hóa học được đưa ra chỉ tâm của tín hiệu cần quan tâm. Trong trường hợp nhiều vạch rộng, khoảng được đưa ra. Các tín hiệu bị che khuất bởi dung môi hoặc nước được gán thủ hoặc không được liệt kê.

Dữ liệu ^1H NMR của các hợp chất trung gian tổng hợp và ví dụ thực hiện cũng có thể được thông báo ở dạng danh sách đỉnh ^1H NMR. Ở đây, đối với mỗi một đỉnh tín hiệu, trước tiên giá trị δ tính bằng ppm và sau đó cường độ tín hiệu ở trong dấu ngoặc

đơn được liệt kê. Các cặp số giá trị δ /cường độ tín hiệu của các đỉnh tín hiệu khác nhau được liệt kê bằng dấu phẩy; do đó, danh sách đỉnh đối với hợp chất có dạng: δ_1 (cường độ₁), δ_2 (cường độ₂), ... , δ_i (cường độ_i), ... , δ_n (cường độ_n).

Cường độ của các tín hiệu rõ nét tương ứng với độ cao của các tín hiệu (tính bằng cm) trong ví dụ về phổ NMR được in ra và thể hiện các tỷ lệ thực của các cường độ tín hiệu so với các tín hiệu khác. Trong trường hợp tín hiệu rộng, một số đỉnh hoặc giá trị trung bình của cường độ tín hiệu và cường độ tương đối của nó có thể được thể hiện trong phép so sánh với tín hiệu cường độ mạnh nhất trong phổ. Danh sách các đỉnh ^1H NMR là tương tự như dữ liệu ^1H NMR in ra thông thường và do đó, thường chứa tất cả các đỉnh được liệt kê trong diễn giải NMR thông thường. Ngoài ra, giống như các bản in ^1H NMR thông thường, danh sách đỉnh có thể bao gồm các tín hiệu dung môi, tín hiệu của chất đồng phân lập thể của hợp chất đích mong muốn, đỉnh của các tạp chất, các đỉnh vệ tinh ^{13}C và/hoặc các dải biên quay. Đỉnh của các chất đồng phân lập thể của hợp chất đích và/hoặc đỉnh của các tạp chất tính trung bình thường có cường độ thấp hơn đỉnh của hợp chất đích (ví dụ, với độ tinh khiết >90%). Các chất đồng phân lập thể và/hoặc tạp chất như vậy có thể là đặc trưng trong quy trình điều chế cụ thể. Do đó, các đỉnh của chúng có thể giúp để nhận diện khả năng mô phỏng quy trình điều chế với việc tham chiếu "các dấu ấn sản phẩm phụ". Chuyên gia tính toán đỉnh của hợp chất đích bằng các phương pháp đã biết (Mestrec, mô phỏng ACD, hoặc sử dụng các giá trị kỳ vọng đánh giá theo thực nghiệm) nếu cần thiết, có thể tách riêng đỉnh của hợp chất đích, tùy ý sử dụng các bộ lọc cường độ bổ sung. Việc tách riêng này có thể tương tự như việc chọn đỉnh cần quan tâm trong diễn giải ^1H NMR thông thường.

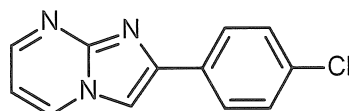
Mô tả chi tiết về việc trình bày dữ liệu NMR ở dạng danh sách đỉnh có thể được tìm thấy trong ấn phẩm "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" (xem trên trang web <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>, Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1st August 2014). Theo thông lệ lựa chọn đỉnh được mô tả trong ấn phẩm Research Disclosure, thông số "chiều cao tối thiểu" có thể được thiết đặt trong khoảng giữa 1% và 4%. Tuy nhiên, tùy thuộc vào kiểu cấu trúc hóa học và/hoặc vào nồng độ của hợp chất cần phân tích, tốt hơn cũng có thể thiết đặt thông số "chiều cao tối thiểu" ở các giá trị <1%.

Tất cả các chất phản ứng hoặc thuốc thử mà việc điều chế chúng không được mô tả một cách rõ ràng dưới đây được mua trên thị trường từ các nguồn dễ tiếp cận theo cách thông thường. Đối với tất cả các chất phản ứng hoặc thuốc thử khác mà việc điều chế chúng không được mô tả dưới đây và không thể mua được trên thị trường hoặc thu được từ những nguồn khác mà không dễ tiếp cận theo cách thông thường, tham khảo các tài liệu đã công bố trong đó quy trình điều chế chúng được mô tả.

Các hợp chất khởi đầu và hợp chất trung gian:

Ví dụ 1A

2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin



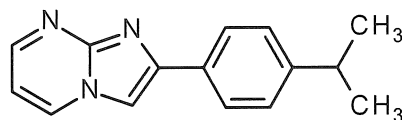
Natri bicarbonat (10,8 g, 128 mmol) được bổ sung vào dung dịch của 2-bromo-1-(4-clophenyl)etanon (20,0 g, 85,7 mmol) và pyrimidin-2-amin (8,96 g, 94,2 mmol) trong 200 ml etanol, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 5 giờ. Tiếp theo, làm lạnh mẻ xuống nhiệt độ 0°C (bể nước đá). Lọc phần kết tủa ra và rửa hai lần bằng hỗn hợp etanol/nước (1:1). Tiếp theo, chất rắn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm ở 40°C qua đêm. Quy trình này tạo ra 15,9 g (69,23 mmol, 80,8% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,25$ phút; $m/z = 230$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 7,07 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,97 (dd, 1H).

Ví dụ 2A

2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin



Natri bicacbonat (0,52 g, 6,22 mmol) được bổ sung vào dung dịch của 2-bromo-1-(4-isopropylphenyl)etanon (1,0 g, 4,15 mmol) và pyrimidin-2-amin (0,43 g, 4,6 mmol) trong 50 ml etanol, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 5 giờ. Tiếp theo, cô hỗn hợp tới trạng thái khô. Phần cặn còn lại được khuấy cùng với dietyl ete và chất rắn còn lại được lọc và làm khô ở nhiệt độ 40°C trong điều kiện áp suất giảm qua đêm. Quá trình này tạo ra 1,15 g sản phẩm đích thô, sản phẩm này được sử dụng trong các phản ứng sau đó không cần tinh chế thêm.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,48$ phút; $m/z = 238$ ($M+H$)⁺.

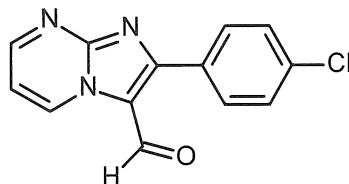
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 1,24 (d, 6H), 2,87-3,00 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,95 (dd, 1H).

Tương tự như các ví dụ 1A và 2A, hợp chất sau được điều chế từ các nguyên liệu khởi đầu xác định:

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
3A	2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin từ 2-bromo-1-(4-bromophenyl)etanon và pyrimidin-2-amin	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 7,07 (dd, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,97 (dd, 1H). LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,34$ phút; $m/z = 274/276$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 4A

2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyt



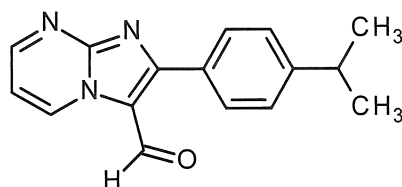
300 ml DMF đầu tiên được nạp và làm lạnh xuống 0°C. Phospho oxyclorea (16 ml, 173 mmol) sau đó được bổ sung từ từ từng giọt. Tiếp theo, dung dịch được làm ấm từ từ lên nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ này trong một giờ nữa. Tiếp theo, 2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin (15,9 g, 69,2 mmol) được bổ sung từng chút một. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 80°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Tiếp theo, làm lạnh mẻ xuống nhiệt độ 0°C (bể nước đá). Chất rắn thu được được lọc bằng cách hút, rửa bằng nước và làm khô trong tủ sấy chân không cao chân không ở 40°C qua đêm. Quy trình này tạo ra 13,75 g (53,36 mmol, 77% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,44$ phút; $m/z = 258$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,46 (dd, 1H), 7,65 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,91 (dd, 1H), 9,83 (dd, 1H), 10,07 (s, 1H).

Ví dụ 5A

2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyt



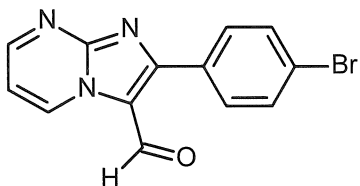
50 ml DMF đầu tiên được nạp và làm lạnh xuống 0°C. Phospho oxyclorea (2,86 ml, 30,66 mmol) sau đó được bổ sung từ từ từng giọt. Tiếp theo, dung dịch được làm ấm từ từ lên nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ này trong một giờ nữa. 2-

(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin (2,91 g, 12,26 mmol) tiếp theo được bổ sung từng chút một. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 80°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Tiếp theo, làm lạnh về xuống nhiệt độ 0°C (bể nước đá). Tiến hành lọc chất rắn thu được bằng cách hút và làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, tinh chế sản phẩm thô thu được hai lần bằng phương pháp sắc ký cột (Biotage Isolera, cột Biotage SNAP-KP-NH, pha di động với gradien xyclohexan/etyl axetat). Quy trình này tạo ra 3 g (11,3 mmol, 92% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,75$ phút; $m/z = 266$ ($M+H$)⁺.

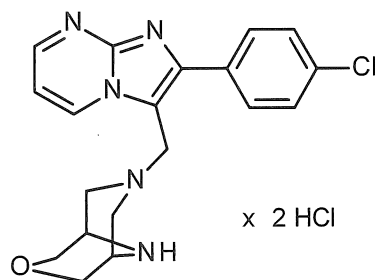
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,27 (d, 6H), 2,92-3,07 (m, 1H), 7,39-7,52 (m, 3H), 7,90 (d, 2H), 8,89 (dd, 1H), 9,83 (dd, 1H), 10,08 (s, 1H).

Tương tự như các ví dụ 4A và 5A, hợp chất sau được điều chế từ nguyên liệu khởi đầu xác định:

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
6A	2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyt  từ 2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,46 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,91 (dd, 1H), 9,83 (dd, 1H), 10,07 (s, 1H). LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,78$ phút; $m/z = 302/304$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 7A

7-([2-(4-chlorophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan dihydroclorua

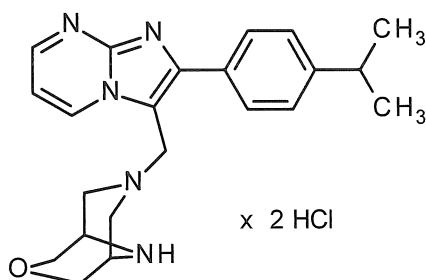


Cùng với khuấy, 12 ml dung dịch hydro clorua 4M trong dioxan được bổ sung vào *tert*-butyl 7-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat (1,52 g, 3,23 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, lọc chất rắn thu được bằng cách hút, rửa lặp đi lặp lại bằng dietyl ete và làm khô trong điều kiện chân không cao ở nhiệt độ 40°C. Quá trình này tạo ra 1,76 g sản phẩm đích.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,71$ phút; $m/z = 370$ (M+H)⁺.

Ví dụ 8A

7-{[2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan dihydroclorua

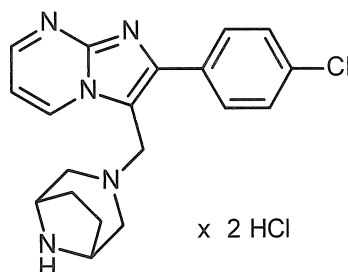


Cùng với khuấy, 2,2 ml dung dịch hydro clorua 4M trong dioxan được bổ sung vào *tert*-butyl 7-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat (420 mg, 0,88 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, lọc chất rắn thu được bằng cách hút, rửa lặp đi lặp lại bằng dietyl ete và làm khô trong điều kiện chân không cao ở nhiệt độ 40°C. Quá trình này tạo ra 430 mg sản phẩm đích.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,87$ phút; $m/z = 378$ (M+H)⁺.

Ví dụ 9A

2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua

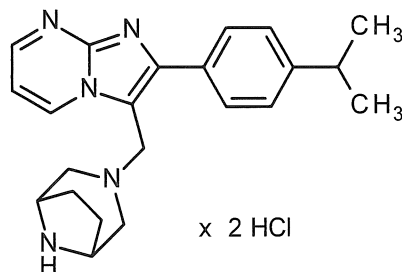


Cùng với khuấy, 15 ml dung dịch hydro clorua 4M trong dioxan được bổ sung vào *tert*-butyl 3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (2,72 g, 6,00 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, lọc chất rắn thu được bằng cách hút, rửa lặp đi lặp lại bằng dietyl ete và làm khô trong điều kiện chân không cao ở nhiệt độ 40°C. Quá trình này tạo ra 3,5 g sản phẩm đích.

LC-MS (Phương pháp 6): $R_t = 1,36$ phút; $m/z = 354$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 10A

3-(3,8-Diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua



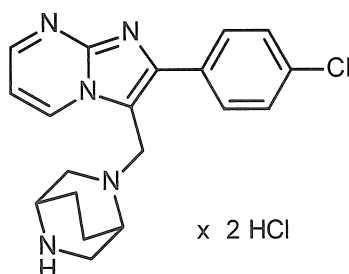
Cùng với khuấy, 2,57 ml dung dịch hydro clorua 4M trong dioxan được bổ sung vào *tert*-butyl 3-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (493 mg, 1,03 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở

nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, cô dung dịch phản ứng đến trạng thái khô và làm khô phần còn lại trong điều kiện chân không cao ở nhiệt độ 40°C. Quá trình này tạo ra 393 mg sản phẩm đích.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,93$ phút; $m/z = 362$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 11A

2-(4-clophenyl)-3-(2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (chất đồng phân đối ảnh 1)

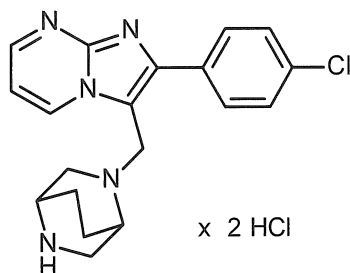


Cùng với khuấy, 7,1 ml dung dịch hydro clorua 4M trong dioxan được bổ sung vào *tert*-butyl 5-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1; 1,29 g, 2,84 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, lọc chất rắn thu được bằng cách hút, rửa lặp đi lặp lại bằng dietyl ete và làm khô trong điều kiện chân không cao ở nhiệt độ 40°C. Quá trình này tạo ra 1,4 g sản phẩm đích.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,79$ phút; $m/z = 354$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 12A

2-(4-clophenyl)-3-(2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (chất đồng phân đối ảnh 2)

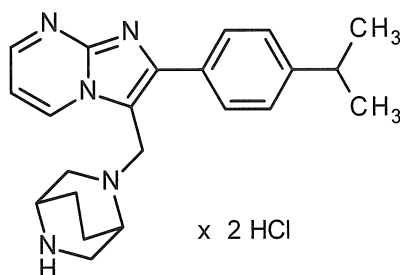


Cùng với khuấy, 3,9 ml dung dịch hydro clorua 4M trong dioxan được bổ sung vào *tert*-butyl 5-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 2; 710 mg, 1,56 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, lọc chất rắn thu được bằng cách hút, rửa lặp đi lặp lại bằng dietyl ete và làm khô trong điều kiện chân không cao ở nhiệt độ 40°C. Quá trình này tạo ra 740 mg sản phẩm đích.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,49$ phút; $m/z = 354$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 13A

3-(2,5-Diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (chất đồng phân đối ảnh 1)

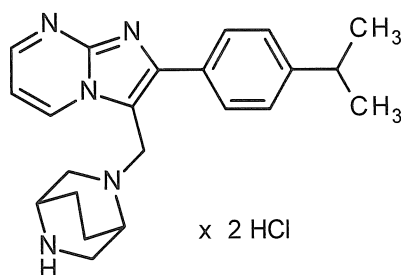


Cùng với khuấy, 4,2 ml dung dịch hydro clorua 4M trong dioxan được bổ sung vào *tert*-butyl 5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1; 774 mg, 1,88 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, lọc chất rắn thu được bằng cách hút, rửa lặp đi lặp lại bằng dietyl ete và làm khô trong điều kiện chân không cao ở nhiệt độ 40°C. Quá trình này tạo ra 850 mg sản phẩm đích.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,54$ phút; $m/z = 362$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 14A

3-(2,5-Diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (chất đồng phân đối ảnh 2)

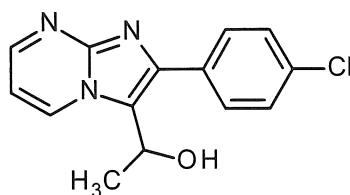


Cùng với khuấy, 4,0 ml dung dịch hydro clorua 4M trong dioxan được bổ sung vào *tert*-butyl 5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 2; 734 mg, 1,59 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, lọc chất rắn thu được bằng cách hút, rửa lặp đi lặp lại bằng dietyl ete và làm khô trong điều kiện chân không cao ở nhiệt độ 40°C. Quá trình này tạo ra 761 mg sản phẩm đích.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,55$ phút; $m/z = 362$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 15A

1-[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]etanol (chất triệt quang)



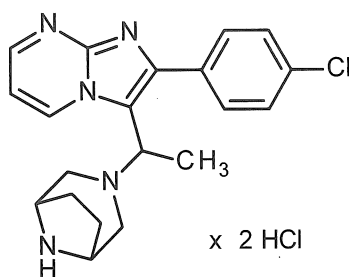
2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (500 mg, 1,94 mmol) được tạo huyền phù trong 5 ml THF. Sau đó, cùng với làm lạnh bằng nước đá, metylmagie bromua trong dietyl ete (3,0 M, 710 μ l, 2,1 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, 4 ml THF khác và thêm metylmagie bromua trong dietyl ete (3,0 M, 237 μ l, 0,7 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, dung dịch nước amoni clorua

được bổ sung, sau đó bằng nước và etyl axetat. Tách riêng pha hữu cơ thu được, rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đến trạng thái khô trong điều kiện áp suất giảm trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được khuấy trong dietyl ete. Chất rắn còn lại được lọc bằng cách hút và làm khô trong tủ sấy chân không cao ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Quy trình này tạo ra 370 mg (1,35 mmol, 70% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,22$ phút; $m/z = 274$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 16A

2-(4-clophenyl)-3-[1-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl)ethyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (chất triệt quang)

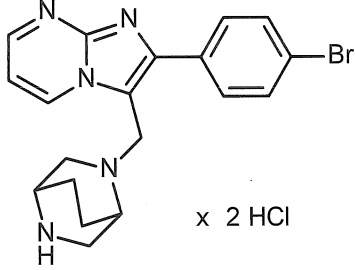
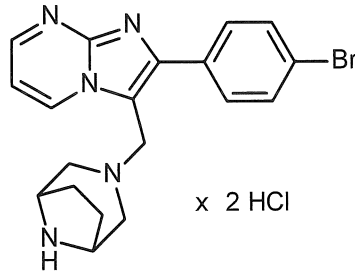


Cùng với khuấy, 0,21 ml dung dịch hydro clorua 4M trong dioxan và 0,2 ml dioxan được bổ sung vào *tert*-butyl 3-{1-[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]ethyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (chất triệt quang; 39,8 mg, 0,09 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, cô dung dịch phản ứng đến trạng thái khô và làm khô phần còn lại trong điều kiện chân không cao ở nhiệt độ 40°C. Quá trình này tạo ra 41 mg sản phẩm đích.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,86$ phút; $m/z = 256/258$ ($M+H$)⁺.

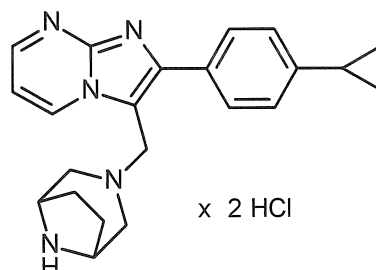
Tương tự như các ví dụ 7A–14A, hợp chất sau đây được điều chế từ nguyên liệu khởi đầu xác định trong mỗi trường hợp:

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
-------	---------------------------------------	-------------------

17A	2-(4-bromophenyl)-3-(2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (chất triệt quang)  từ <i>tert</i>-butyl 5-{[2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (chất triệt quang)	LC-MS (Phương pháp 6): $R_t = 1,65$ phút; $m/z = 398/400$ (M+H)⁺.
18A	2-(4-bromophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua  từ <i>tert</i>-butyl 3-{[2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	LC-MS (Phương pháp 6): $R_t = 1,56$ phút; $m/z = 398/400$ (M+H)⁺.

Ví dụ 19A

2-(4-xyclopropylphenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua



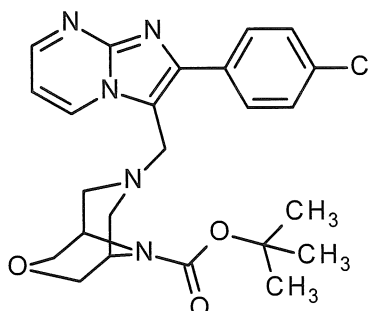
tert-Butyl 3-{[2-(4-xyclopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (720 mg, 1,57 mmol) được hòa tan trong 3 ml dioxan, và 3,92 ml dung dịch hydro clorua 4M trong dioxan được bổ sung cùng với thao tác khuấy. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, cô dung dịch phản ứng đến trạng thái khô và làm khô phần còn lại trong điều kiện chân không ở nhiệt độ 40°C. Quá trình này tạo ra 808 mg sản phẩm đích.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,48$ phút; $m/z = 360$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ thực hiện sáng chế:

Ví dụ 1

tert-Butyl 7-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat



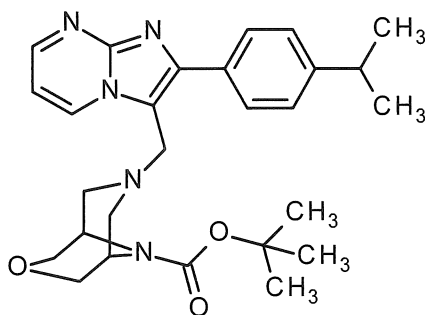
Trong môi trường argon và ở nhiệt độ trong phòng, 2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (1,50 g, 5,82 mmol) được hòa tan trong 25 ml THF, và *tert*-butyl 3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat (1,59 g, 6,99 mmol) và axit axetic (670 μ l, 12 mmol) được bổ sung. Natri triacetoxymethylhydrua (1,85 g, 8,73 mmol) tiếp theo được bổ sung từng chút một, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, nước được bổ sung từ từ và cẩn thận từng giọt (thận trọng: thoát khí), và sau đó etyl axetat được bổ sung. Pha hữu cơ thu được được loại ra và pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfate, lọc và cô đến trạng thái khô trong điều kiện áp suất giảm trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Phần còn lại thu được được kết tinh từ diethyl ete. Các tinh thể tạo ra được lọc bằng cách hút và làm khô trong tủ sấy chân không cao ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Quy trình này tạo ra 1,52 g (3,23 mmol, 56% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,65$ phút; $m/z = 470/472$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,40 (s, 9H), 2,42 (br. d, 2H), 2,87 (br. d, 2H), 3,57 (br. d, 2H), 3,72 (br. dd, 2H), 3,84 (br. d, 2H), 3,92 (s, 2H), 7,08 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,58 (dd, 1H), 9,28 (dd, 1H).

Ví dụ 2

tert-Butyl 7-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat



Trong môi trường argon và ở nhiệt độ trong phòng, 2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (500 mg, 1,89 mmol) được hòa

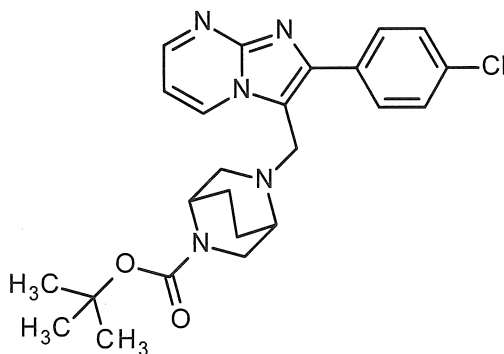
tan trong 10 ml THF, và *tert*-butyl 3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat (516 mg, 2,26 mmol) và axit axetic (220 μ l, 3,77 mmol) được bổ sung. Natri triaxetoxymethydrat (599 mg, 2,83 mmol) tiếp theo được bổ sung từng chút một, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, nước được bổ sung từ từ và cẩn thận từng giọt (thận trọng: thoát khí), và sau đó etyl axetat được bổ sung. Pha hữu cơ thu được được loại ra và pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đến trạng thái khô trong điều kiện áp suất giảm trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột (Biotage Isolera, cột Biotage SNAP-KP-NH; pha di động: gradien xyclohexan/etyl axetat). Quy trình này tạo ra 431 mg (0,9 mmol, 48% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,79$ phút; $m/z = 478$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,25 (d, 6H), 1,40 (s, 9H), 2,39 (br. d, 2H), 2,87 (br. d, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,57 (br. d, 2H), 3,72 (br. dd, 2H), 3,84 (br. d, 2H), 3,95 (s, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,55 (dd, 1H), 9,27 (dd, 1H).

Ví dụ 3

tert-Butyl 5-{[2-(4-chlorophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (chất triệt quang)



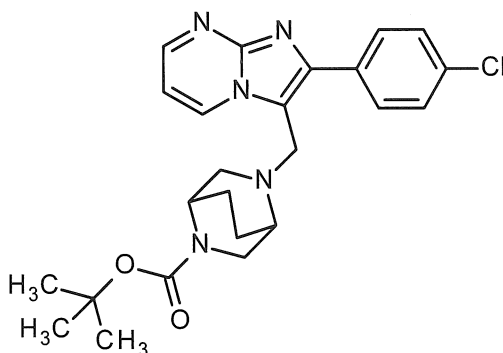
Trong môi trường argon và ở nhiệt độ trong phòng, 2-(4-chlorophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (4,00 g, 15,5 mmol) được hòa tan trong 100 ml THF, và *tert*-butyl 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (3,95 g, 18,6 mmol) và axit axetic (1,8

ml, 31 mmol) được bổ sung. Natri triaxetoxymethydrat (4,93 g, 23,3 mmol) tiếp theo được bổ sung từng chút một, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, *tert*-butyl 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (1,6 g, 7,76 mmol) và natri triaxetoxymethydrat (1,2 g, 5,8 mmol) được bổ sung và dung dịch phản ứng được khuấy thêm một lần nữa ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, nước được bổ sung từ từ và cẩn thận từng giọt (thận trọng: thoát khí), và sau đó etyl axetat được bổ sung. Pha hữu cơ thu được được loại ra và pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên magie sulfate, lọc và cô đến trạng thái khô trong điều kiện áp suất giảm trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột (Biotage Isolera, cột Biotage SNAP-KP-NH; pha di động: gradien xyclohexan/etyl axetat). Quy trình này tạo ra 3,17 g (6,7 mmol, 43% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,55$ phút; $m/z = 454/456$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 4 và ví dụ 5

tert-Butyl 5-{[2-(4-chlorophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (các chất đồng phân đối ảnh 1 và 2)



3,17 g (6,70 mmol) chất triệt quang *tert*-butyl 5-{[2-(4-chlorophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (ví dụ 3) được tách thành các chất đồng phân đối ảnh bằng phương pháp SFC-HPLC điều chế ở pha không đối xứng [cột: Daicel Chiralpak OJ-H, 5 μ m, 250 mm x 30 mm; pha di động: cacbon dioxit/etanol 85:15 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 150 ml/phút; áp suất: 135 ba (8,10³ kPa); phát hiện UV: 210 nm; nhiệt độ: 38°C]:

Ví dụ 4 (chất đồng phân đối ảnh 1):

Hiệu suất: 1,29 g

R_t = 4,15 phút; độ tinh khiết hóa học >99%; >99% ee

[cột: Daicel Chiralpak OJ-H, 3 μ m, 100 mm x 4,6 mm; pha di động: cacbon dioxit/etanol 85:15 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 3 ml/phút; áp suất: 130 bar; nhiệt độ: 40°C; phát hiện UV: 210 nm].

LC-MS (Phương pháp 2): R_t = 1,55 phút; m/z = 454/456 ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,36 (d, 9H), 1,42-1,55 (m, 1H), 1,57-1,73 (m, 2H), 1,79-1,92 (m, 1H), 2,63-2,80 (m, 3H), 3,09-3,17 (m, 1H), 3,47-3,56 (m, 1H), 3,80 (br. d, 1H), 4,18-4,29 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,84-7,93 (m, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,02 (br. d, 1H).

Ví dụ 5 (chất đồng phân đối ảnh 2):

Hiệu suất: 720 mg

R_t = 6,6 phút; độ tinh khiết hóa học >99%; >99% ee

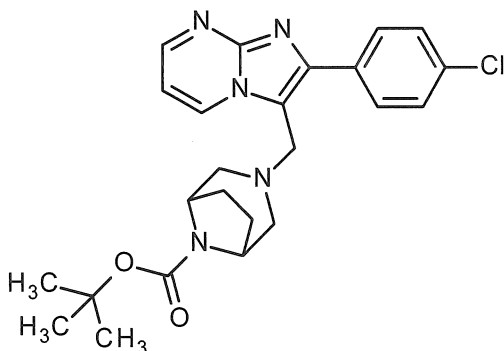
[cột: Daicel Chiralpak OJ-H, 3 μ m, 100 mm x 4,6 mm; pha di động: cacbon dioxit/etanol 85:15 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 3 ml/phút; áp suất: 130 bar; nhiệt độ: 40°C; phát hiện UV: 210 nm].

LC-MS (Phương pháp 2): R_t = 1,56 phút; m/z = 454/456 ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,36 (d, 9H), 1,43-1,55 (m, 1H), 1,57-1,73 (m, 2H), 1,80-1,92 (m, 1H), 2,63-2,80 (m, 3H), 3,14 (br. dd, 1H), 3,47-3,56 (m, 1H), 3,80 (br. d, 1H), 4,18-4,29 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,84-7,94 (m, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,02 (br. d, 1H).

Ví dụ 6

tert-Butyl 3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



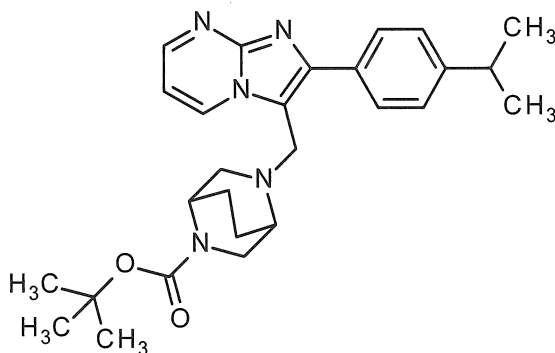
Trong môi trường argon và ở nhiệt độ trong phòng, 2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (1,50 g, 5,82 mmol) được hòa tan trong 25 ml THF, và *tert*-butyl 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (1,48 g, 6,99 mmol) và axit axetic (670 μ l, 12 mmol) được bổ sung. Natri triaxetoxxybohydrua (1,85 g, 8,73 mmol) tiếp theo được bổ sung từng chút một, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, nước được bổ sung từ từ và cẩn thận từng giọt (thận trọng: thoát khí), và sau đó etyl axetat được bổ sung. Pha hữu cơ thu được được loại ra và pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đến trạng thái khô trong điều kiện áp suất giảm trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Phần còn lại thu được được kết tinh từ dietyl ete. Các tinh thể tạo ra được hòa tan trong axetonitril và chất kết tủa còn lại được lọc ra bằng cách hút và làm khô trong tủ sấy chân không cao ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Quy trình này tạo ra 840 mg (1,85 mmol, 32% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 2,06$ phút; $m/z = 454/456$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,39 (s, 9H), 1,64 (br. s, 4H), 2,26 (br. d, 2H), 2,42-2,60 (m, 2H, bị che khuất bởi tín hiệu DMSO), 3,96-4,05 (m, 4H), 7,14 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,03 (dd, 1H).

Ví dụ 7

tert-Butyl 5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (chất triệt quang)

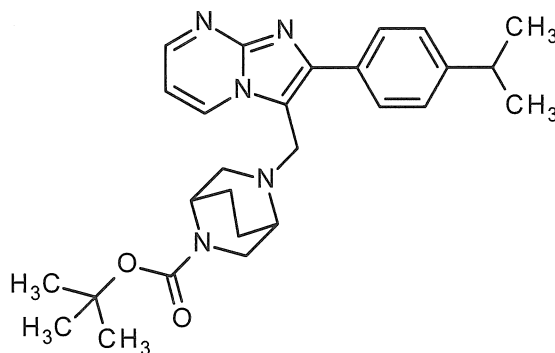


Trong môi trường argon và ở nhiệt độ trong phòng, 2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (1,50 g, 5,65 mmol) được hòa tan trong 20 ml THF, và *tert*-butyl 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (chất triệt quang; 1,44 g, 6,78 mmol) và axit axetic (650 μ l, 11,31 mmol) được bổ sung. Natri triaxetoxibohydrat (1,8 g, 8,48 mmol) tiếp theo được bổ sung từng chút một, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, nước được bổ sung từ từ và cẩn thận từng giọt (thận trọng: thoát khí), và sau đó etyl axetat được bổ sung. Pha hữu cơ thu được được loại ra và pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đến trạng thái khô trong điều kiện áp suất giảm trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột (Biotage Isolera, cột Biotage SNAP-KP-NH; pha di động: gradien xyclohexan/etyl axetat). Quy trình này tạo ra 1760 mg (3,81 mmol, 67% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,71$ phút; $m/z = 462$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 8 và ví dụ 9

tert-Butyl 5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (các chất đồng phân đối ảnh 1 và 2)



1,66 g (3,59 mmol) chất triệt quang *tert*-butyl 5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (ví dụ 7) được tách thành các chất đồng phân đối ảnh bằng phương pháp SFC-HPLC điều chế ở pha không đối xứng [cột: Daicel Chiralpak OX-H (SFC), 5 μ m, 250 mm x 30 mm; pha di động: cacbon dioxit/metanol 62:38 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 80 g /phút; áp suất: 120 ba (8,10³ kPa); phát hiện UV: 210 nm; nhiệt độ: 38°C]:

Ví dụ 8 (chất đồng phân đối ảnh 1):

Hiệu suất: 774 mg

R_t = 4,91 phút; độ tinh khiết hóa học >99%; >99% ee

[cột: Daicel Chiralpak OX-3 (SFC), 3 μ m, 100 mm x 4,6 mm; pha di động: cacbon dioxit/etanol 70:30 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 3 ml/phút; áp suất: 130 bar; nhiệt độ: 40°C; phát hiện UV: 210 nm].

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,85 phút; m/z = 462 ($M+H$)⁺.

$[\alpha]_D^{20}$ = +16,21° (c = 0,270, Metanol).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,25 (d, 6H), 1,36 (2s, 9H), 1,44-1,56 (m, 1H), 1,66 (br. s, 2H), 1,79-1,95 (m, 1H), 2,65-2,83 (m, 3H), 2,89-3,03 (m, 1H), 3,09-3,20 (m, 1H), 3,53 (br. d, 1H), 3,81 (br. d, 1H), 4,24 (s, 2H), 7,10 (dd, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,78 (dd, 2H), 8,56 (dd, 1H), 8,99 (br. d, 1H).

Ví dụ 9 (chất đồng phân đối ảnh 2):

Hiệu suất: 734 mg

$R_t = 6,88$ phút; độ tinh khiết hóa học >99%; >99% ee

[cột: Daicel Chiralpak OX-3 (SFC), 3 μ m, 100 mm x 4,6 mm; pha di động: cacbon dioxit/etanol 70:30 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 3 ml/phút; áp suất: 130 bar; nhiệt độ: 40°C; phát hiện UV: 210 nm].

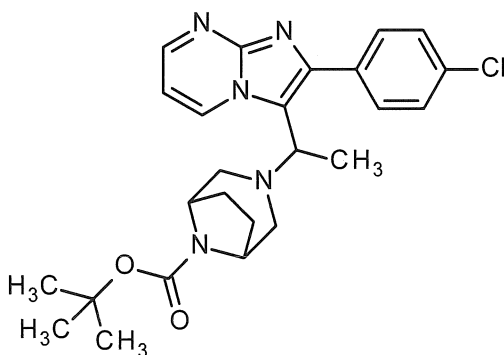
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,85$ phút; $m/z = 462$ ($M+H$)⁺.

$[\alpha]_D^{20} = -15,67^\circ$ ($c = 0,270$, Metanol).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,25 (d, 6H), 1,36 (2s, 9H), 1,44-1,56 (m, 1H), 1,66 (br. s, 2H), 1,79-1,94 (m, 1H), 2,64-2,83 (m, 3H), 2,95 (dt, 1H), 3,09-3,20 (m, 1H), 3,53 (br. d, 1H), 3,81 (br. d, 1H), 4,24 (s, 2H), 7,10 (dd, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,78 (dd, 2H), 8,56 (dd, 1H), 8,99 (br. d, 1H).

Ví dụ 10

tert-Butyl 3-{1-[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]ethyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (chất triệt quang)

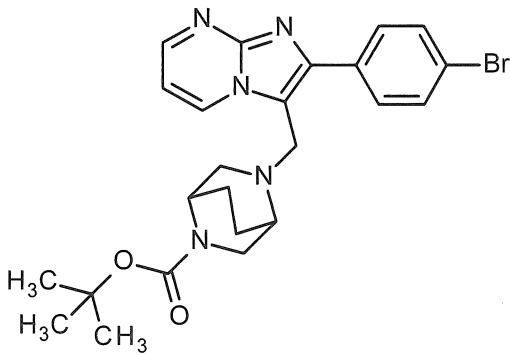


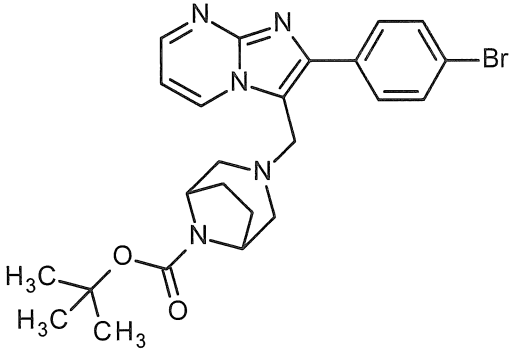
1-[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]etanol (473 mg, 1,73 mmol) và triphenylphosphin (906 mg, 3,46 mmol) đầu tiên được nạp vào trong 10 ml diclometan, và cacbon tetrabromua (1,15 g, 3,46 mmol) được bổ sung từng chút một cùng với làm lạnh (bể nước đá). Triethylamin (480 μ l, 3,5 mmol) tiếp theo được bổ sung, và hỗn hợp

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp được cô bằng cách làm bay hơi và phần còn lại được hòa tan trong 10 ml axetonitril. *tert*-Butyl 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (734 mg, 3,46 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Tiếp theo, hỗn hợp một lần nữa được cô tới trạng thái khô. 400 mg phần cặn còn lại thu được theo cách này được tách trực tiếp thành các thành phần bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 8). Phần còn lại của phần cặn được áp dụng lên silicagel và được tinh chế sơ bộ bằng phương pháp sắc ký cột (Biotage Isolera, cột Biotage SNAP-KP-NH, pha di động với gradien xyclohexan/etyl axetat). Tiếp theo, sản phẩm đã tinh chế sơ bộ theo cách như vậy được tái tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 8). Quy trình này tạo ra 50 mg (0,11 mmol, 6% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 2,14$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 468/470$ $[M+H]^+$.

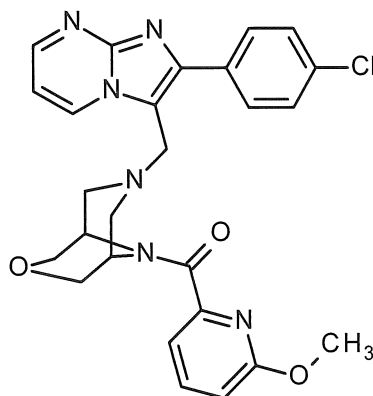
Tương tự như các ví dụ 1-3 và 6-7, hợp chất sau đây được điều chế từ các nguyên liệu khởi đầu xác định trong mỗi trường hợp:

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
11	<i>tert</i>-butyl 5-{[2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (chất triệt quang)  từ <i>tert</i>-butyl 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (chất triệt quang) và 2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyt	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0,149 (0,44), -0,008 (3,64), 0,008 (3,55), 0,146 (0,45), 1,345 (14,48), 1,374 (16,00), 1,402 (4,45), 1,489 (0,55), 1,654 (0,95), 1,859 (0,54), 2,328 (0,58), 2,670 (1,91), 2,709 (1,58), 2,774 (0,64), 3,118 (0,57), 3,146 (0,65), 3,155 (0,60), 3,515 (0,56), 3,774 (0,61), 3,827 (0,68), 4,235 (4,16), 5,754 (5,06), 7,108 (1,24), 7,119 (1,32), 7,125 (1,31), 7,136 (1,29), 7,679 (3,52), 7,700 (4,83), 7,812 (1,99), 7,824 (1,97), 7,833 (1,62), 7,845 (1,39), 8,579 (1,48), 8,584 (1,62), 8,590 (1,53), 8,594 (1,45), 9,013 (1,24), 9,030 (1,21). LC-MS (Phương pháp 2): R_t = 1,68 phút; m/z = 498/500 (M+H)⁺.

12	<i>tert</i>-butyl 3-{[2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat  từ <i>tert</i>-butyl 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat và 2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyt	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,39 (s, 9H), 1,56-1,73 (m, 4H), 2,26 (br. d, 2H), 2,46-2,60 (m, 2H, bị che khuất bởi tín hiệu DMSO), 3,98 (s, 2H), 4,02 (br. s, 2H), 7,14 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,03 (dd, 1H). LC-MS (Phương pháp 5): R_t = 1,42 phút; m/z = 498/500 (M+H)⁺.
----	---	---

Ví dụ 13

(7-{[2-(4-chlorophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]non-9-yl)(6-metoxypyridin-2-yl)metanon



Axit 6-metoxypyridin-2-carboxylic (35,1 mg, 230 μmol) được hòa tan trong 1,5 ml DMF, 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflorophosphat (HATU) (119 mg, 313 μmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong

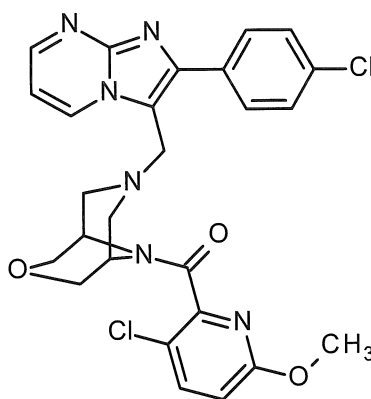
phòng trong 30 phút. Tiếp theo, 7-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan dihydroclorua (100 mg) và *N,N*-diisopropyletylamin (180 μ l, 1,0 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tách trực tiếp thành các thành phần của nó thông qua phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 8). Thu được 74 mg (0,15 mmol, 70% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,48$ phút; $m/z = 505/507$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,46-2,66 (m, 2H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,91 (br. d, 1H), 3,05 (br. d, 1H), 3,66-3,83 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,89 (d, 1H), 3,93-4,03 (m, 2H), 4,20 (br. s, 1H), 4,44 (br. s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,58 (dd, 1H), 9,28 (dd, 1H).

Ví dụ 14

(3-clo-6-metoxypyridin-2-yl)(7-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]non-9-yl)metanon



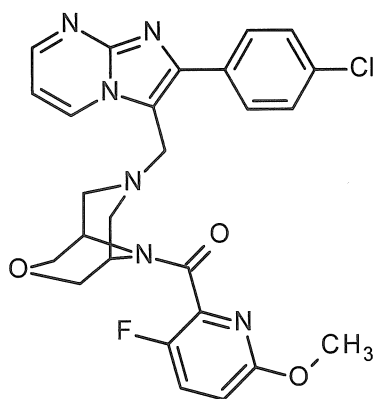
Axit 3-clo-6-metoxypyridin-2-carboxylic (43,1 mg, 230 μ mol) được hòa tan trong 1,5 ml DMF, 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU) (119 mg, 313 μ mol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, 7-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan dihydroclorua (100 mg) và *N,N*-diisopropyletylamin (180 μ l, 1,0 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở

nhệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tách trực tiếp thành các thành phần của nó thông qua phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 8). Thu được 78 mg (0,15 mmol, 70% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,86$ phút; $m/z = 539/541$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 15

(7-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]non-9-yl)(3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)metanon



Axit 3-flo-6-metoxypyridin-2-carboxylic (39,3 mg, 230 μ mol) được hòa tan trong 1,5 ml DMF, 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylrioni hexaflophosphat (HATU) (119 mg, 313 μ mol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, 7-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan dihydroclorua (100 mg) và *N,N*-diisopropyletylamin (180 μ l, 1,0 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tách trực tiếp thành các thành phần của nó thông qua phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 8). Thu được 82 mg (0,16 mmol, 76% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

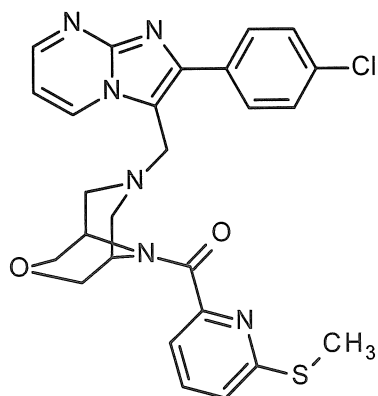
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,82$ phút; $m/z = 523/525$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,45-2,60 (m, 2H, bị che khuất bởi tín hiệu DMSO), 2,90 (br. d, 1H), 3,05 (br. d, 1H), 3,58-3,70 (m, 3H), 3,72-3,84 (m,

1H), 3,80 (s, 3H), 3,89 (d, 1H), 3,98 (s, 2H), 4,45 (br. s, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,80 (t, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,58 (dd, 1H), 9,28 (dd, 1H).

Ví dụ 16

(7-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]non-9-yl)[6-(metylsulfanyl)pyridin-2-yl]metanon



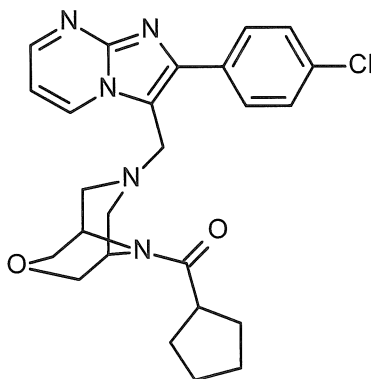
Axit 6-(metylsulfanyl)pyridin-2-carboxylic (38,8 mg, 230 μmol) được hòa tan trong 1,5 ml DMF, 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU) (119 mg, 313 μmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, 7-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan dihydroclorua (100 mg) và *N,N*-diisopropyletylamin (180 μl , 1,0 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tách trực tiếp thành các thành phần của nó thông qua phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 8). Thu được 84 mg (0,16 mmol, 77% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,85 phút; m/z = 521/523 ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,46 (s, 3H), 2,56-2,65 (m, 2H), 2,91 (br. d, 1H), 3,06 (br. d, 1H), 3,65-3,81 (m, 3H), 3,86-4,03 (m, 3H), 4,15 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,40 (dd, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,58 (dd, 1H), 9,28 (dd, 1H).

Ví dụ 17

(7-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]non-9-yl)(xyclopentyl)metanon



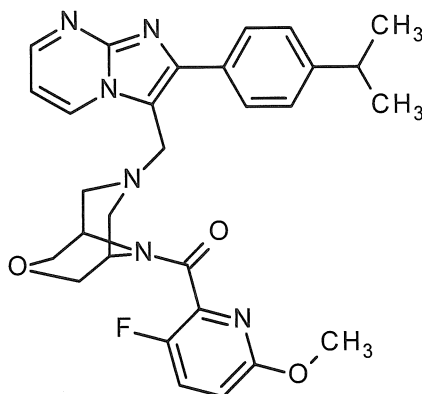
Axit xyclopentancarboxylic (18 μ l, 230 μ mol) được hòa tan trong 1,5 ml DMF, 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU) (119 mg, 313 μ mol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, 7-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan dihydroclorua (100 mg) và *N,N*-diisopropyletylamin (180 μ l, 1,0 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tách trực tiếp thành các thành phần của nó thông qua phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 8). Thu được 72 mg (0,15 mmol, 74% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,81 phút; m/z = 466/468 ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,43-1,81 (m, 8H), 2,31-2,61 (m, 2H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,86-2,97 (m, 3H), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,56-3,63 (m, 1H), 3,77 (dd, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,04 (br. s, 1H), 4,32 (br. s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,27 (dd, 1H).

Ví dụ 18

(3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)(7-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]non-9-yl)metanon



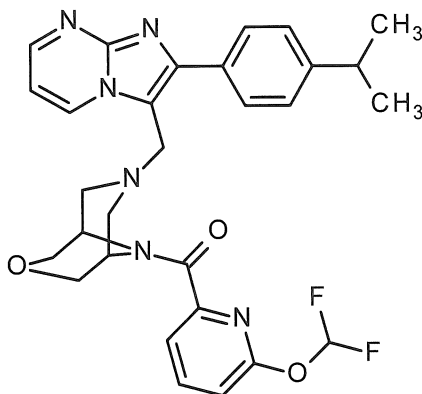
Axit 3-flu-6-metoxypyridin-2-carboxylic (39 mg, 0,23 mmol) được hòa tan trong 1,5 ml DMF, 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU) (117 mg, 0,31 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, 7-{[2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan dihydroclorua (100 mg) và *N,N*-diisopropyletylamin (180 μ l, 1,0 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tách trực tiếp thành các thành phần của nó thông qua phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 8). Thu được 83 mg (0,16 mmol, 76% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,84 phút; m/z = 531 ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,26 (d, 6H), 2,46-2,58 (m, 2H, bị che khuất bởi tín hiệu DMSO), 2,86-3,01 (m, 2H), 3,06 (br. d, 1H), 3,57-3,70 (m, 3H), 3,75 (br. d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,89 (d, 1H), 3,99 (s, 2H), 4,46 (br. s, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,74-7,84 (m, 3H), 8,55 (dd, 1H), 9,26 (dd, 1H).

Ví dụ 19

[6-(Diflometoxy)pyridin-2-yl](7-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]non-9-yl)metanon



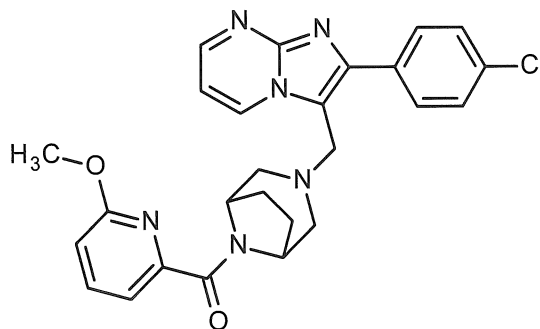
Axit 6-(diflometoxy)pyridin-2-carboxylic (43 mg, 0,23 mmol) được hòa tan trong 1,5 ml DMF, 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU) (117 mg, 0,31 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, 7-{[2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan dihydroclorua (100 mg) và *N,N*-diisopropyletylamin (180 μ l, 1,0 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tách trực tiếp thành các thành phần của nó thông qua phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 8). Thu được 72 mg (0,13 mmol, 61% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 0,89 phút; m/z = 549 ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,25 (d, 6H), 2,45-2,64 (m, 3H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,86-2,99 (m, 2H), 3,05 (br. d, 1H), 3,65-3,79 (m, 3H), 3,89 (d, 1H), 4,00 (s, 2H), 4,09 (br. s, 1H), 4,44 (br. s, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,81 (d, 2H), 8,06 (t, 1H), 8,55 (dd, 1H), 9,28 (dd, 1H).

Ví dụ 20

(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)(6-metoxypyridin-2-yl)metanon



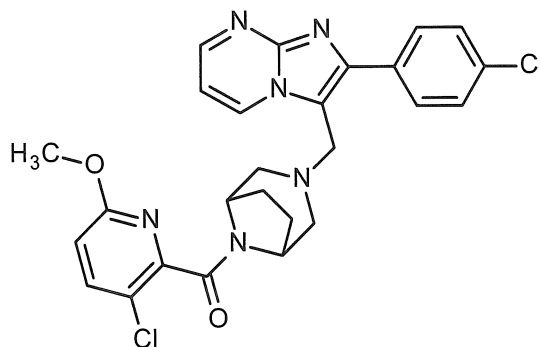
Axit 6-metoxypyridin-2-carboxylic (36,4 mg, 237 μmol) được hòa tan trong 1,5 ml DMF, 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU) (119 mg, 313 μmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (100 mg) và *N,N*-diisopropyletylamin (190 μl , 1,1 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tách trực tiếp thành các thành phần của nó thông qua phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 8). Thu được 79 mg (0,16 mmol, 74% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,76 phút; m/z = 489/491 ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,63-1,84 (m, 4H), 2,45 (br. d, 1H), 2,56-2,65 (m, 2H), 2,73 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,00-4,12 (m, 2H), 4,67 (br. d, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,82 (t, 1H), 7,96 (d, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,06 (dd, 1H).

Ví dụ 21

(3-clo-6-metoxypyridin-2-yl)(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)metanon



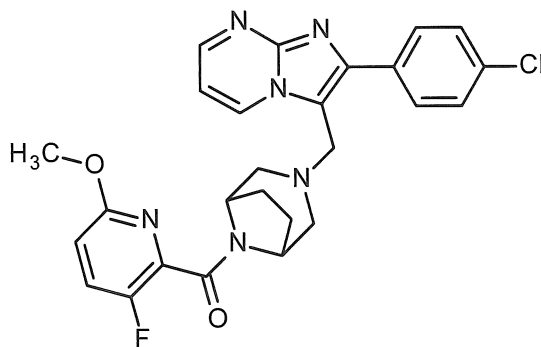
Axit 3-clo-6-metoxypyridin-2-carboxylic (44,5 mg, 237 μmol) được hòa tan trong 1,5 ml DMF, 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroni hexaflorophosphat (HATU) (119 mg, 313 μmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (100 mg) và *N,N*-diisopropyletylamin (190 μl , 1,1 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tách trực tiếp thành các thành phần của nó thông qua phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 8). Thu được 56 mg (0,11 mmol, 49% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,81$ phút; $m/z = 523/524/525$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,62-1,82 (m, 4H), 2,34-2,46 (m, 2H), 2,47-2,59 (m, 1H, bị che khuất bởi tín hiệu DMSO), 2,69-2,78 (m, 1H), 3,62 (br. s, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 4,59 (br. s, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,04 (dd, 1H).

Ví dụ 22

(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)(3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)metanon



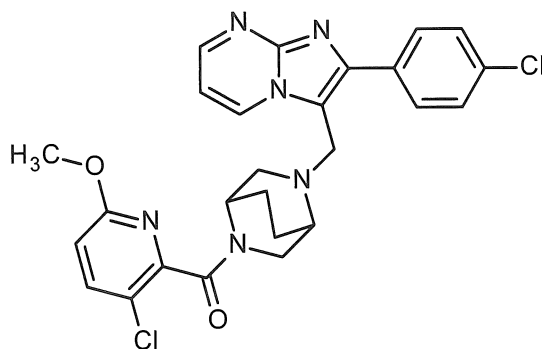
Axit 3-flo-6-metoxypyridin-2-carboxylic (40,6 mg, 237 μmol) được hòa tan trong 1,5 ml DMF, 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflorophosphat (HATU) (123 mg, 324 μmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (100 mg) và *N,N*-diisopropyletylamin (190 μl , 1,1 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tách trực tiếp thành các thành phần của nó thông qua phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 8). Thu được 93 mg (0,18 mmol, 85% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,73$ phút; $m/z = 507/509$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,62-1,83 (m, 4H), 2,44 (br. t, 2H), 2,48-2,58 (m, 1H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,75 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,92 (br. s, 1H), 4,01-4,12 (m, 2H), 4,61 (br. s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,06 (dd, 1H).

Ví dụ 23

(3-clo-6-metoxypyridin-2-yl)(5-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl)metanon (chất đồng phân đối ảnh 1)



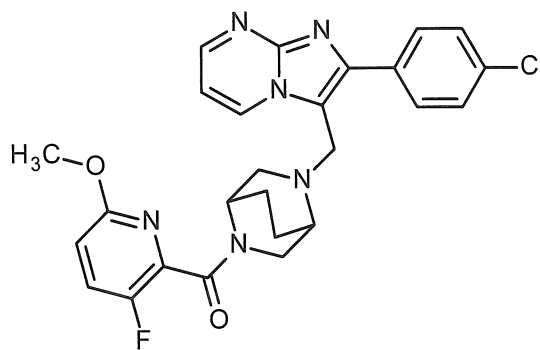
Axit 3-clo-6-metoxypyridin-2-carboxylic (44,5 mg, 237 μmol) được hòa tan trong 1,5 ml DMF, 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroni hexaflophosphat (HATU) (123 mg, 324 μmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, 2-(4-clophenyl)-3-(2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (chất đồng phân đối ảnh 1; 100 mg) và *N,N*-diisopropyletylamin (190 μl , 1,1 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tách trực tiếp thành các thành phần của nó thông qua phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 8). Thu được 87 mg (0,16 mmol, 74% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,62$ phút; $m/z = 523/524/525$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,52-2,00 (m, 4H), 2,57-3,24 (m, 3,75H), 3,35-3,46 (m, 1,25H), 3,70-3,86 (m, 3,75H), 4,20-4,40 (m, 2,25H), 6,84-6,96 (m, 1H), 7,08-7,19 (m, 1H), 7,49-7,61 (m, 2H), 7,79-7,93 (m, 3H), 8,56-8,64 (m, 1H), 8,98-9,07 (m, 1H).

Ví dụ 24

(5-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl)(3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)metanon (chất đồng phân đối ảnh 2)



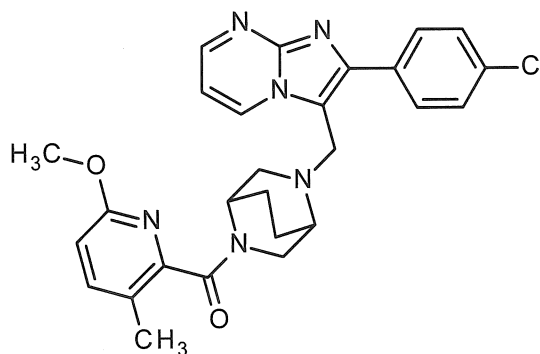
Axit 3-flo-6-metoxypyridin-2-carboxylic (40,6 mg, 237 μ mol) được hòa tan trong 1,5 ml DMF, 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU) (123 mg, 324 μ mol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, 2-(4-clophenyl)-3-(2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (chất đồng phân đối ảnh 2; 100 mg) và *N,N*-diisopropyletylamin (190 μ l, 1,1 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tách trực tiếp thành các thành phần của nó thông qua phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 8). Thu được 84 mg (0,17 mmol, 77% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 6): R_t = 1,52 phút; MS (ESIpos): m/z = 507/509 $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,50-2,00 (m, 4H), 2,62-2,87 (m, 2,25H), 2,92 (br. s, 0,75H), 3,15 (br. d, 0,25H), 3,38-3,50 (m, 1,5H), 3,56 (br. d, 0,25H), 3,70-3,83 (m, 3,75H), 4,20-4,35 (m, 2H), 4,38 (br. s, 0,25H), 6,89-6,99 (m, 1H), 7,07-7,17 (m, 1H), 7,49-7,60 (m, 2H), 7,70-7,83 (m, 1H), 7,84-7,95 (m, 2H), 8,56-8,63 (m, 1H), 8,99-9,09 (m, 1H).

Ví dụ 25

(5-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl)(6-metoxy-3-metylpyridin-2-yl)metanon (chất đồng phân đối ảnh 1)



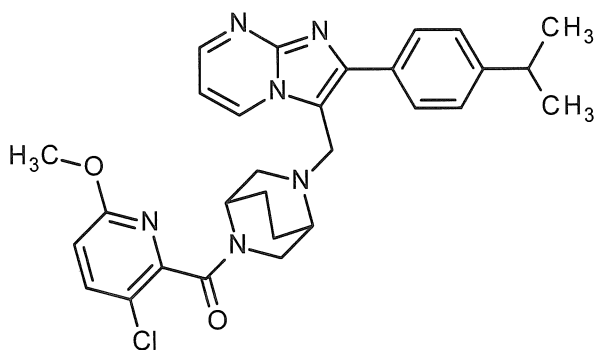
Axit 6-metoxi-3-metylpyridin-2-carboxylic (39,7 mg, 237 μmol) được hòa tan trong 1,5 ml DMF, 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU) (123 mg, 324 μmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, 2-(4-clophenyl)-3-(2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (chất đồng phân đối ảnh 1; 100 mg) và *N,N*-diisopropyletylamin (190 μl , 1,1 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tách trực tiếp thành các thành phần của nó thông qua phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 8). Thu được 25 mg (0,05 mmol, 23% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,55$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 503/505$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,49-1,97 (m, 4H), 2,02-2,12 (m, 3H), 2,58-2,84 (m, 2,25H), 2,91-3,02 (m, 1H), 3,23 (br. s, 0,75H), 3,34-3,45 (m, 1H), 3,65-3,83 (m, 3,75H), 4,19-4,42 (m, 2,25H), 6,71-6,81 (m, 1H), 7,06-7,17 (m, 1H), 7,49-7,65 (m, 3H), 7,82-7,94 (m, 2H), 8,56-8,63 (m, 1H), 8,97-9,08 (m, 1H).

Ví dụ 26

(3-clo-6-metoxypyridin-2-yl)(5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl)metanon (chất đồng phân đối ảnh 2)



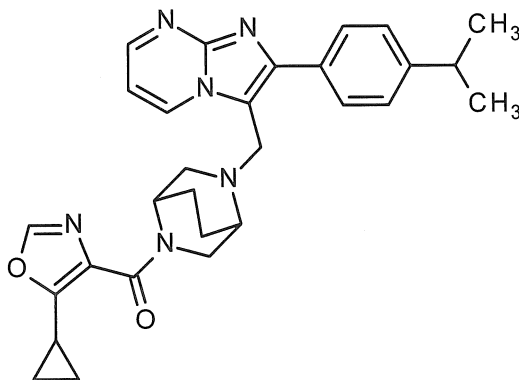
Axit 3-clo-6-metoxypyridin-2-carboxylic (43 mg, 0,21 mmol) được hòa tan trong 1,5 ml DMF, 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU) (121 mg, 0,32 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, 3-(2,5-Diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (chất đồng phân đối ảnh 2; 100 mg) và *N,N*-diisopropyletylamin (190 μ l, 1,1 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tách trực tiếp thành các thành phần của nó thông qua phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 8). Quá trình này tạo ra 82 mg (0,15 mmol, hàm lượng 96%, 70% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở tiêu đề.

LC-MS (Phương pháp 2): R_t = 1,73 phút; m/z = 531/533 ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,20-1,31 (m, 6H), 1,53-2,01 (m, 4H), 2,62 (br. d, 0,75H), 2,69-2,85 (m, 1,5H), 2,89-3,03 (m, 2H), 3,21 (br. s, 0,75H), 3,43 (br. d, 1H), 3,70-3,85 (m, 3,75H), 4,21-4,35 (m, 2H), 4,39 (br. s, 0,25H), 6,85-6,96 (m, 1H), 7,05-7,14 (m, 1H), 7,30-7,43 (m, 2H), 7,70-7,87 (m, 2,75H), 7,90 (d, 0,25H), 8,56 (dd, 1H), 8,95-9,04 (m, 1H).

Ví dụ 27

(5-xyclpropyl-1,3-oxazol-4-yl)(5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl})-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)metanon (chất đồng phân đối ảnh 2)



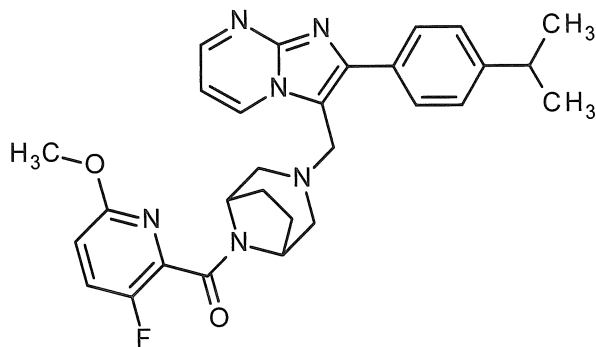
Axit 5-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-carboxylic (32 mg, 0,21 mmol) được hòa tan trong 1,35 ml DMF, 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU) (109 mg, 0,29 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, 3-(2,5-Diazabixcyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidin dihydroclorua (chất đồng phân đối ảnh 2; 90 mg) và *N,N*-diisopropyletylamin (170 μ l, 0,96 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tách trực tiếp thành các thành phần của nó thông qua phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 8). Thu được 67 mg (0,14 mmol, 71% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,51$ phút; $m/z = 497$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,83-0,95 (m, 2H), 0,96-1,08 (m, 2H), 1,25 (d, 6H), 1,51-1,61 (m, 1H), 1,67-1,99 (m, 3H), 2,44-2,57 (m, 0,7H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,57-2,66 (m, 0,3H), 2,73-3,01 (m, 4H), 3,37 (dd, 0,7H), 3,64-3,76 (m, 1H), 4,03 (br. d, 0,3H), 4,23-4,33 (m, 2H), 4,37 (br. s, 0,3H), 4,59 (br. s, 0,7H), 7,06-7,14 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,75-7,83 (m, 2H), 8,12-8,20 (m, 1H), 8,53-8,59 (m, 1H), 8,98-9,06 (m, 1H).

Ví dụ 28

(3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)(3-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixcyclo[3.2.1]oct-8-yl)metanon



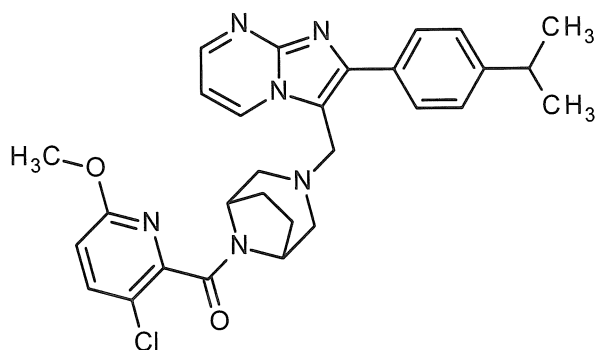
Axit 3-flo-6-metoxypyridin-2-carboxylic (39,2 mg, 0,21 mmol) được hòa tan trong 1,5 ml DMF, 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroni hexaflorophosphat (HATU) (119 mg, 0,31 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, 3-(3,8-Diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (98 mg) và *N,N*-diisopropyletylamin (180 μ l, 1,04 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tách trực tiếp thành các thành phần của nó thông qua phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 8). Thu được 65 mg (0,13 mmol, 61% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 1,22$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 515$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,26 (d, 6H), 1,63-1,86 (m, 4H), 2,44 (br. t, 2H), 2,48-2,60 (m, 1H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,76 (dd, 1H), 2,96 (quin, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,92 (br. s, 1H), 4,00-4,11 (m, 2H), 4,61 (br. s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,83 (d, 2H), 8,57 (dd, 1H), 9,02 (dd, 1H).

Ví dụ 29

(3-clo-6-metoxypyridin-2-yl)(3-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)metanon

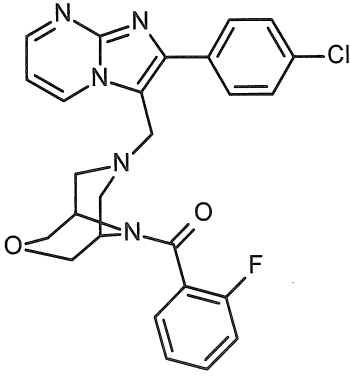
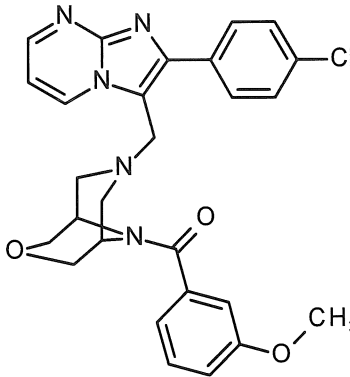


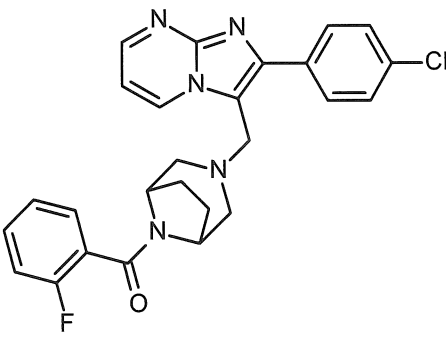
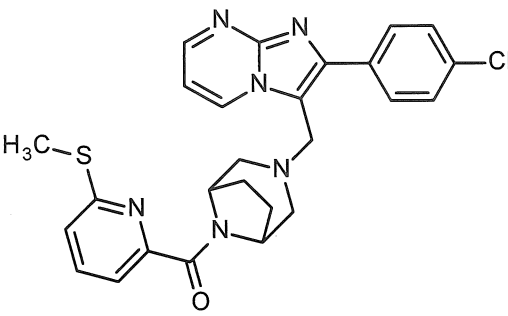
Axit 3-clo-6-metoxypyridin-2-carboxylic (43 mg, 0,23 mmol) được hòa tan trong 1,5 ml DMF, 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU) (118 mg, 0,31 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, 3-(3,8-Diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidin dihydroclorua (98 mg) và *N,N*-diisopropyletylamin (180 μ l, 1,04 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tách trực tiếp thành các thành phần của nó thông qua phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 8). Thu được 67 mg (0,13 mmol, 60% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

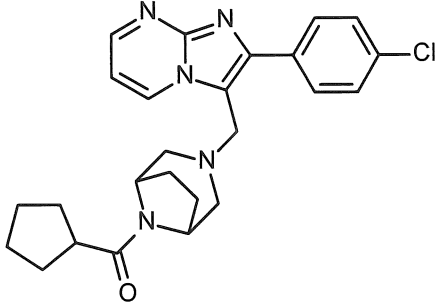
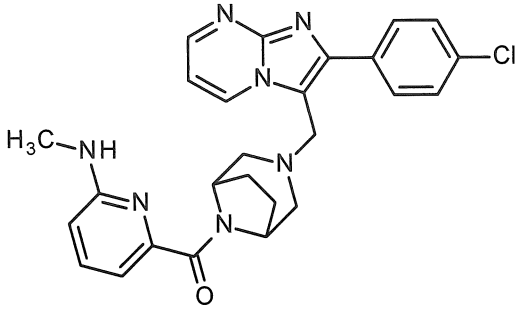
LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 1,27$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 531/533$ $[M+H]^+$.

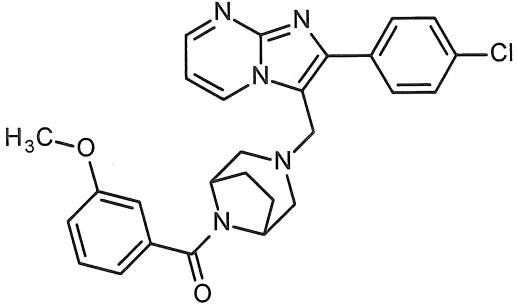
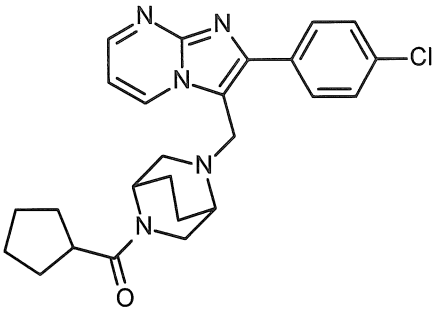
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,26 (d, 6H), 1,63-1,84 (m, 4H), 2,41 (br. t, 2H), 2,46-2,57 (m, 1H, bị che khuất bởi tín hiệu DMSO), 2,75 (br. d, 1H), 2,96 (quin, 1H), 3,63 (br. s, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,00-4,11 (m, 2H), 4,60 (br. s, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 9,01 (dd, 1H).

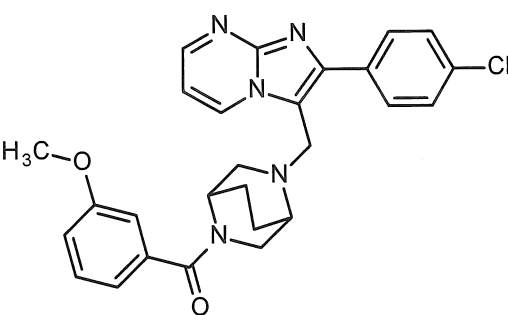
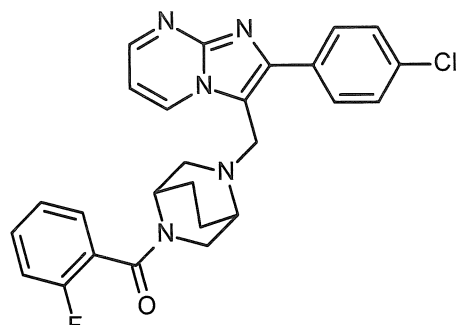
Tương tự như các ví dụ 13-29, hợp chất sau đây được điều chế từ các nguyên liệu khởi đầu xác định trong mỗi trường hợp:

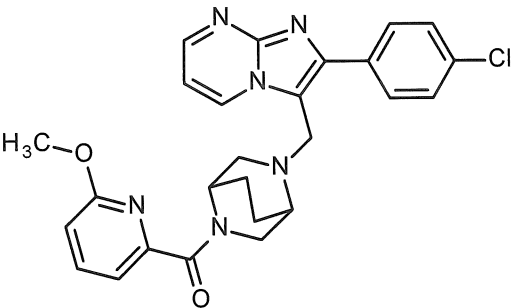
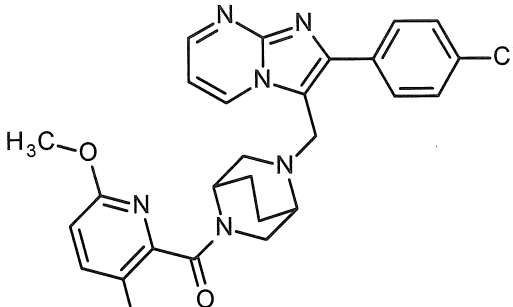
Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
30	(7-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3,3,1]non-9-yl)(2-flophenyl)metanon  từ 7-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3,3,1]nonan dihydroclorua và axit 2-flobenzoic	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,43 (br. d, 1H), 2,47-2,59 (m, 1H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,87 (br. d, 1H), 3,02 (br. d, 1H), 3,37 (br. s, 1H), 3,59 (br. d, 1H), 3,65-3,76 (m, 2H), 3,87 (d, 1H), 3,97 (s, 2H), 4,47 (br. s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,24-7,34 (m, 2H), 7,41-7,53 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,58 (dd, 1H), 9,27 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,53 phút; m/z = 492/494 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
31	(7-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3,3,1]non-9-yl)(3-metoxyphephenyl)metanon  từ 7-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3,3,1]nonan dihydroclorua và axit 3-metoxybenzoic	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,46-2,55 (m, 1H, bị che khuất bởi tín hiệu DMSO), 2,59 (br. d, 1H), 2,86 (br. d, 1H), 2,99 (br. d, 1H), 3,54-3,75 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,85 (d, 1H), 3,98 (s, 2H), 4,39 (br. s, 1H), 6,91-7,12 (m, 4H), 7,36 (t, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,57 (dd, 1H), 9,29 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,53 phút; m/z = 504/506 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

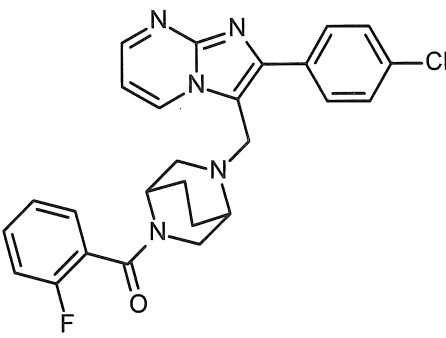
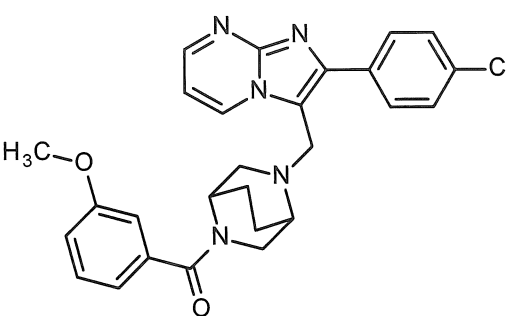
32	(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)(2-flophenyl)metanon  từ 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 2-flobenzoic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,60-1,79 (m, 4H), 2,25 (br. d, 1H), 2,42 (br. d, 1H), 2,47-2,60 (m, 1H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,68 (br. d, 1H), 3,66 (br. s, 1H), 4,04 (s, 2H), 4,59 (br. s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,24-7,32 (m, 2H), 7,40-7,53 (m, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,04 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,73 phút; m/z = 476/478 (M+H)⁺.
33	(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)[6-(metylsulfanyl)pyridin-2-yl]metanon  từ 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 6-(metylsulfanyl)pyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,64-1,83 (m, 4H), 2,40-2,63 (m, 3H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,43 (s, 3H), 2,74 (br. d, 1H), 3,99-4,11 (m, 2H), 4,63 (br. s, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,42 (dd, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,55-8,62 (m, 1H), 9,06 (d, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,86 phút; m/z = 505/507 (M+H)⁺.

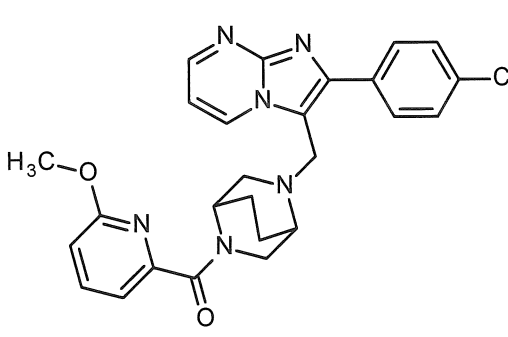
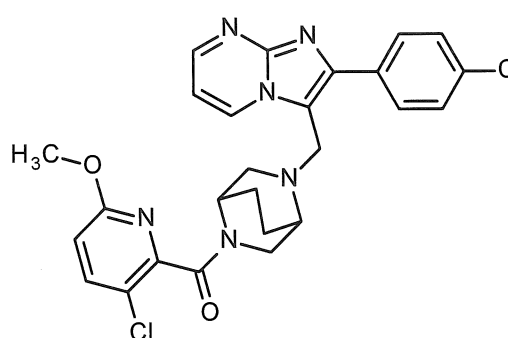
34	(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)(xyclopentyl)metanon  từ 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit xyclopentanecarboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,44-1,66 (m, 7H), 1,66-1,80 (m, 5H), 2,26 (br. d, 2H), 2,47-2,66 (m, 2H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,80-2,92 (m, 1H), 3,94-4,06 (m, 2H), 4,28 (br. s, 1H), 4,41 (br. d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,05 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,83 phút; m/z = 450/452 (M+H)⁺.
35	(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)[6-(metylamino)pyridin-2-yl]metanon  từ 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 6-(metylamino)pyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,63-1,81 (m, 4H), 2,42 (br. d, 1H), 2,47-2,62 (m, 2H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,64-2,75 (m, 1H), 2,67 (d, 3H), 3,97-4,09 (m, 2H), 4,60 (br. s, 1H), 4,76 (br. s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,65 (q, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,05 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,51 phút; m/z = 532/534 (M-H+HCOOH)⁻.

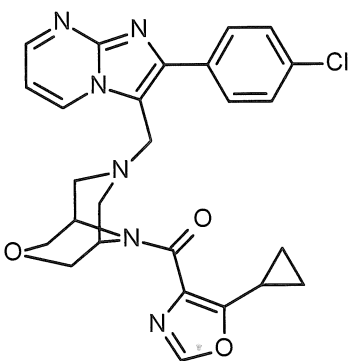
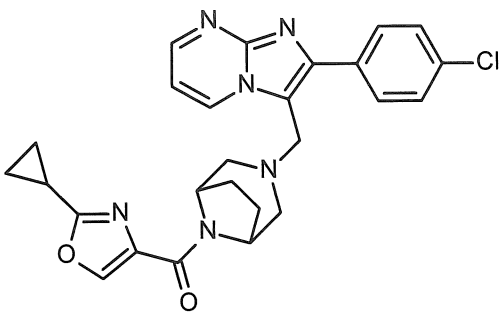
36	(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)(3-metoxypheyl)metanon  từ 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 3-metoxibenzoic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,64-1,80 (m, 4H), 2,30-2,47 (m, 2H), 2,57-2,74 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,92 (br. s, 1H), 4,05 (s, 2H), 4,54 (br. s, 1H), 6,92-7,08 (m, 3H), 7,30 (br. t, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,71 (br. d, 1H), 9,15 (br. d, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,73 phút; m/z = 488/490 (M+H)⁺.
37	(5-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl)(xyclopentyl)metanon (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ 2-(4-clophenyl)-3-(2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1) và axit xyclopentanecarboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,38-1,79 (m, 11H), 1,82-1,96 (m, 1H), 2,63-2,86 (m, 4H), 3,19 (dd, 0,5H), 3,37 (dd, 0,5H), 3,54 (br. d, 0,5H), 3,75 (br. d, 0,5H), 3,93 (br. d, 0,5H), 4,18-4,31 (m, 2,5H), 7,12 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,03 (dt, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,42 phút; m/z = 450/452 (M+H)⁺.

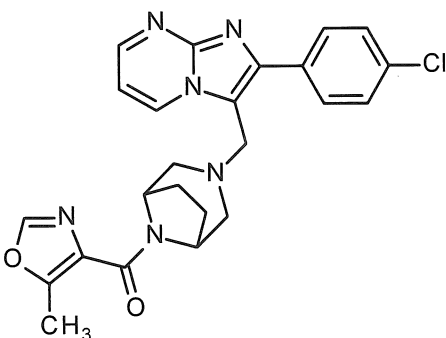
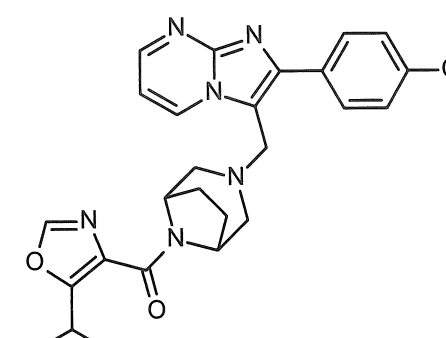
38	(5-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl)(3-metoxypheyl)metanon (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ 2-(4-clophenyl)-3-(2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1) và axit 3-metoxybenzoic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,44-1,99 (m, 4H), 2,61-2,72 (m, 1H), 2,76-2,84 (m, 1H), 2,90 (br. s, 1H), 3,17 (br. d, 0,25H), 3,37 (br. d, 0,75H), 3,53 (br. s, 0,75H), 3,63 (br. d, 0,25H), 3,69-3,82 (m, 3,75H), 4,21-4,34 (m, 2,25H), 6,80-6,88 (m, 1,5H), 6,94-7,06 (m, 1,5H), 7,08-7,17 (m, 1H), 7,26-7,39 (m, 1H), 7,50-7,61 (m, 2H), 7,86-7,96 (m, 2H), 8,55-8,63 (m, 1H), 9,00-9,09 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,46 phút; m/z = 488/490 (M+H)⁺.
39	(5-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl)(2-flophenyl)metanon (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ 2-(4-clophenyl)-3-(2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1) và axit 2-flobenzoic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,47-1,82 (m, 3H), 1,84-1,98 (m, 1H), 2,46-2,57 (m, 0,75H, bị che khuất bởi tín hiệu DMSO), 2,60-2,87 (m, 2,25H), 2,92 (br. s, 0,75H), 3,02 (br. d, 0,25H), 3,42 (br. d, 1H), 3,77 (br. d, 0,75H), 4,20-4,33 (m, 2H), 4,37 (br. s, 0,25H), 7,09-7,17 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 3H), 7,41-7,61 (m, 3H), 7,83-7,95 (m, 2H), 8,56-8,63 (m, 1H), 8,98-9,08 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,49 phút; m/z = 476/478 (M+H)⁺.

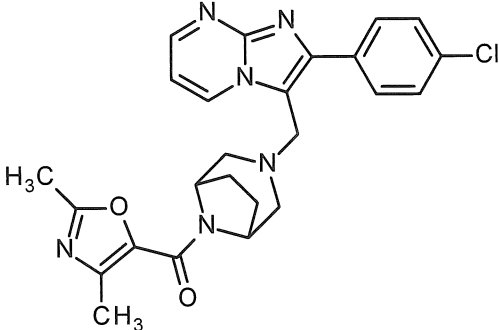
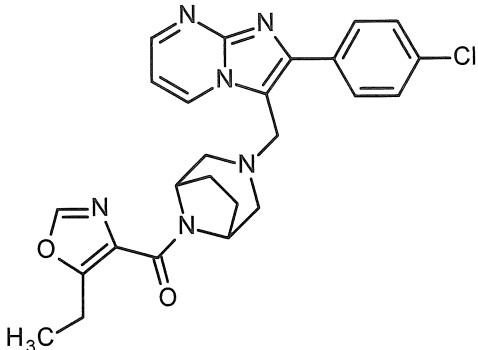
40	(5-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl)(6-metoxypyridin-2-yl)metanon (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ 2-(4-clophenyl)-3-(2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1) và axit 6-metoxypyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,46-1,99 (m, 4H), 2,63-2,73 (m, 1H), 2,80-2,94 (m, 2H), 3,39 (dd, 0,75H), 3,48 (br. d, 0,25H), 3,70-3,83 (m, 3,75H), 3,92 (br. d, 0,25H), 3,98 (br. s, 0,75H), 4,24-4,35 (m, 2H), 4,38 (br. s, 0,25H), 6,84-6,94 (m, 1H), 7,08-7,20 (m, 1,75H), 7,29 (d, 0,25H), 7,49-7,60 (m, 2H), 7,74-7,94 (m, 3H), 8,55-8,62 (m, 1H), 9,00-9,08 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,41 phút; m/z = 489/491 (M+H)⁺.
41	(5-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl)(3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)metanon (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ 2-(4-clophenyl)-3-(2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1) và axit 3-flo-6-metoxypyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,49-2,01 (m, 4H), 2,62-2,87 (m, 2,25H), 2,92 (br. s, 0,75H), 3,15 (br. d, 0,25H), 3,38-3,50 (m, 1,5H), 3,56 (br. d, 0,25H), 3,69-3,84 (m, 3,75H), 4,20-4,35 (m, 2H), 4,38 (br. s, 0,25H), 6,87-6,99 (m, 1H), 7,08-7,17 (m, 1H), 7,49-7,59 (m, 2H), 7,70-7,82 (m, 1H), 7,83-7,95 (m, 2H), 8,56-8,63 (m, 1H), 8,98-9,08 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,51 phút; m/z = 507/509 (M+H)⁺.

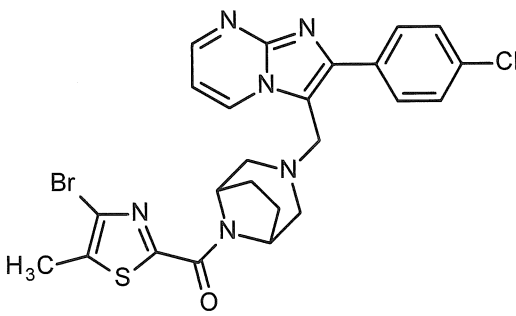
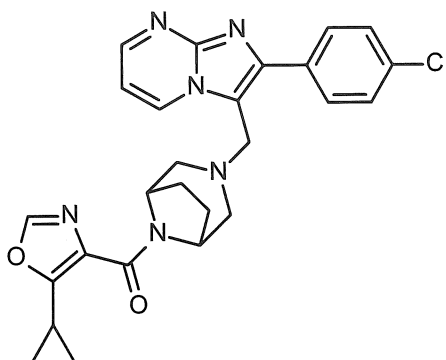
42	(5-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl)(2-flophenyl)metanon (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ 2-(4-clophenyl)-3-(2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2) và axit 2-flobenzoic	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,48-1,83 (m, 3H), 1,83-1,98 (m, 1H), 2,46-2,57 (m, 0,75H, bị che khuất bởi tín hiệu DMSO), 2,60-2,88 (m, 2,25H), 2,92 (br. s, 0,75H), 3,02 (br. d, 0,25H), 3,43 (br. d, 1H), 3,77 (br. d, 0,75H), 4,20-4,34 (m, 2H), 4,38 (br. s, 0,25H), 7,08-7,17 (m, 1H), 7,19-7,40 (m, 3H), 7,41-7,60 (m, 3H), 7,83-7,95 (m, 2H), 8,55-8,63 (m, 1H), 8,97-9,08 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,50 phút; m/z = 476/478 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
43	(5-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl)(3-metoxyphephenyl)metanon (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ 2-(4-clophenyl)-3-(2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2) và axit 3-metoxybenzoic	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,44-1,99 (m, 4H), 2,61-2,72 (m, 1H), 2,74-2,84 (m, 1H), 2,90 (br. s, 1H), 3,17 (br. d, 0,25H), 3,37 (br. d, 0,75H), 3,53 (br. s, 0,75H), 3,63 (br. d, 0,25H), 3,67-3,82 (m, 3,75H), 4,18-4,35 (m, 2,25H), 6,76-6,87 (m, 1,5H), 6,92-7,05 (m, 1,5H), 7,08-7,17 (m, 1H), 7,25-7,39 (m, 1H), 7,49-7,61 (m, 2H), 7,84-7,96 (m, 2H), 8,52-8,63 (m, 1H), 8,98-9,09 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,46 phút; m/z = 488/490 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

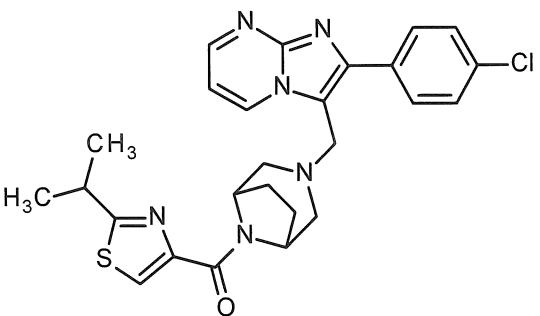
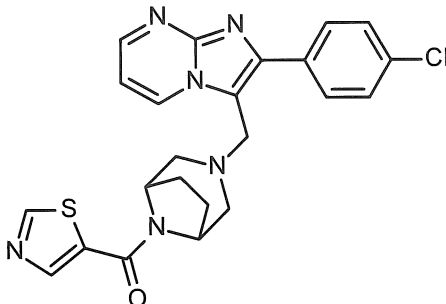
44	(5-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl)(6-metoxypyridin-2-yl)metanon (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ 2-(4-clophenyl)-3-(2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2) và axit 6-metoxypyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,46-1,99 (m, 4H), 2,63-2,74 (m, 1H), 2,80-2,94 (m, 2H), 3,39 (dd, 0,75H), 3,49 (br. d, 0,25H), 3,69-3,83 (m, 3,75H), 3,92 (br. d, 0,25H), 3,98 (br. s, 0,75H), 4,24-4,35 (m, 2H), 4,38 (br. s, 0,25H), 6,84-6,94 (m, 1H), 7,08-7,20 (m, 1,75H), 7,29 (d, 0,25H), 7,48-7,60 (m, 2H), 7,73-7,95 (m, 3H), 8,54-8,63 (m, 1H), 9,00-9,09 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,41 phút; m/z = 489/491 (M+H)⁺.
45	(3-clo-6-metoxypyridin-2-yl)(5-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl)metanon (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ 2-(4-clophenyl)-3-(2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2) và 3-clo-axit 6-metoxypyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,52-2,00 (m, 4H), 2,72 (br. d, 0,75H), 2,73 (br. d, 1H), 2,80 (br. s, 0,5H), 2,94-3,01 (m, 1H), 3,20 (br. s, 0,75H), 3,35-3,47 (m, 1H), 3,70-3,86 (m, 3,75H), 4,20-4,33 (m, 2H), 4,38 (br. s, 0,25H), 6,85-6,97 (m, 1H), 7,08-7,19 (m, 1H), 7,49-7,61 (m, 2H), 7,79-7,94 (m, 3H), 8,56-8,64 (m, 1H), 8,97-9,08 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,63 phút; MS (ESIpos): m/z = 523/524/525 [M+H]⁺.

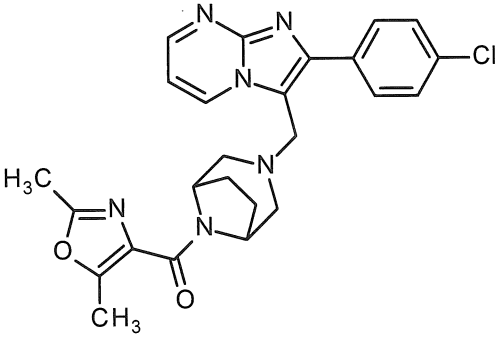
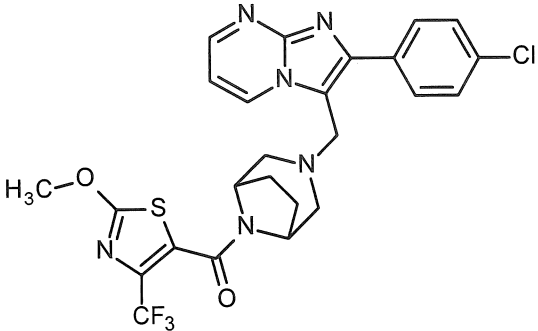
46	(7-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3,3,1]non-9-yl)(5-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl)metanon  từ 7-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3,3,1]nonan dihydroclorua và axit 5-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,88-0,97 (m, 2H), 1,03-1,13 (m, 2H), 2,44-2,65 (m, 3H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,92-3,06 (m, 2H), 3,62-3,73 (m, 2H), 3,77-3,90 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,41 (br. s, 1H), 4,75 (br. s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,59 (dd, 1H), 9,29 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 0,76 phút; MS (ESIpos): m/z = 505/507 [M+H]⁺.
47	(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)(2-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl)metanon  từ 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 2-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,89-0,98 (m, 2H), 1,00-1,09 (m, 2H), 1,57-1,87 (m, 4H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,30-2,42 (m, 2H), 2,58-2,70 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,53 (br. s, 1H), 5,15 (br. s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,59 (dd, 1H), 9,05 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,75 phút; MS (ESIpos): m/z = 489/491 [M+H]⁺.

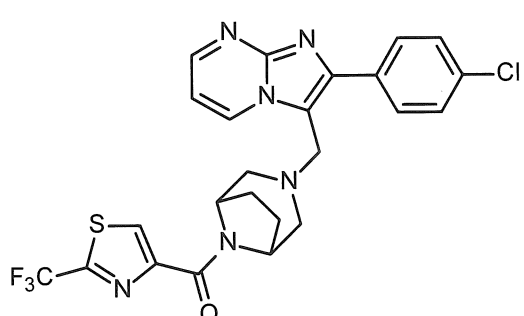
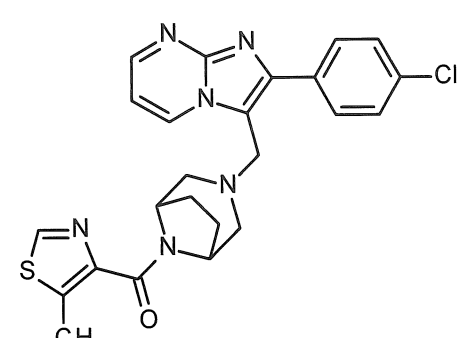
48	(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)(5-metyl-1,3-oxazol-4-yl)metanon  từ 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 5-metyl-1,3-oxazol-4-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,59-1,84 (m, 4H), 2,35-2,44 (m, 2H), 2,52 (s, 3H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,60-2,69 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,57 (br. s, 1H), 5,12 (br. s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,56 (dd, 1H), 9,06 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,59 phút; MS (ESIpos): m/z = 463/465 [M+H]⁺.
49	(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)(5-isopropyl-1,3-oxazol-4-yl)metanon  từ 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 5-isopropyl-1,3-oxazol-4-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,21 (t, 6H), 1,63-1,82 (m, 4H), 2,39 (br. t, 2H), 2,64 (br. t, 2H), 3,62 (quin, 1H), 4,02 (s, 2H), 4,57 (br. s, 1H), 4,97 (br. s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,59 (dd, 1H), 9,05 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,86 phút; MS (ESIpos): m/z = 491/493 [M+H]⁺.

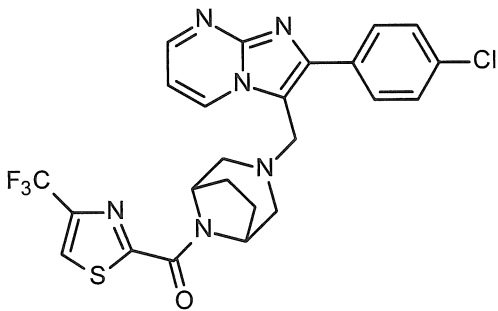
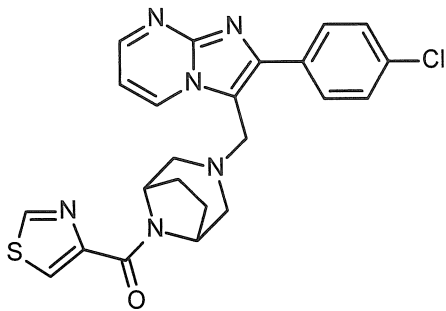
50	(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)(2,4-dimetyl-1,3-oxazol-5-yl)metanon  từ 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 2,4-dimetyl-1,3-oxazol-5-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,74 (br. s, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,34-2,45 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,60-2,70 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,58 (br. s, 2H), 7,17 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,07 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,53 phút; MS (ESIpos): m/z = 477/479 [M+H]⁺.
51	(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)(5-etyl-1,3-oxazol-4-yl)metanon  từ 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 5-etyl-1,3-oxazol-4-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,17 (t, 3H), 1,61-1,83 (m, 4H), 2,39 (br. d, 2H), 2,64 (br. d, 2H), 2,95 (q, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,57 (br. s, 1H), 5,07 (br. s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,59 (dd, 1H), 9,05 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,73 phút; MS (ESIpos): m/z = 477/479 [M+H]⁺.

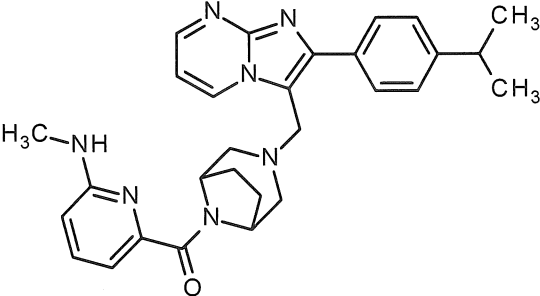
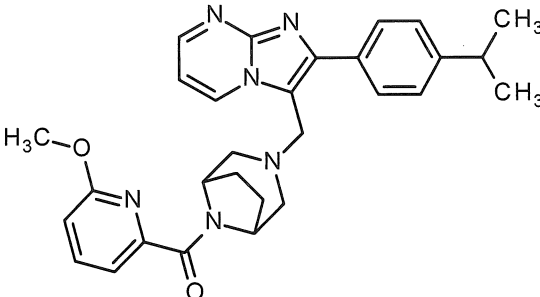
52	(4-bromo-5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)(3-{[2-(4-chlorophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)metanon  từ 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 4-bromo-5-metyl-1,3-thiazol-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,67-1,77 (m, 2H), 1,79-1,91 (m, 2H), 2,39-2,48 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,66 (br. d, 1H), 2,72 (br. d, 1H), 4,04 (s, 2H), 4,57 (br. s, 1H), 5,46 (br. s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,06 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 1,10 phút; MS (ESIpos): m/z = 557/559 [M+H]⁺.
53	(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)(5-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl)metanon  từ 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 5-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,86-0,99 (m, 2H), 1,02-1,13 (m, 2H), 1,61-1,85 (m, 4H), 2,36-2,46 (m, 2H), 2,60-2,75 (m, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,58 (br. s, 1H), 5,12 (br. s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,59 (dd, 1H), 9,06 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 0,91 phút; MS (ESIpos): m/z = 489/491 [M+H]⁺.

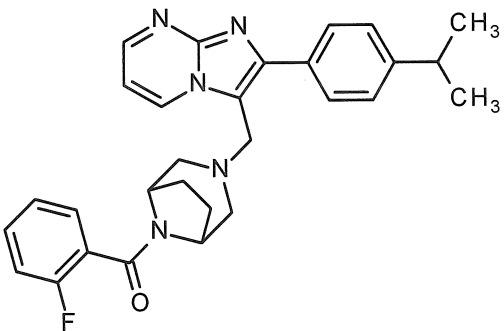
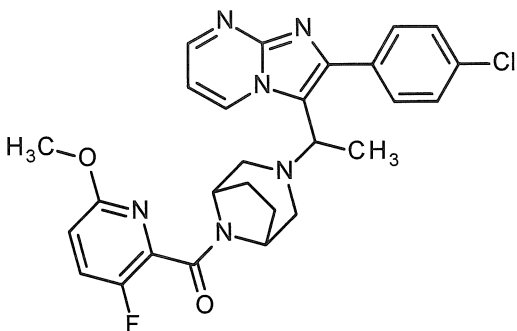
54	(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)(2-isopropyl-1,3-thiazol-4-yl)metanon  từ 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 2-isopropyl-1,3-thiazol-4-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,31 (d, 6H), 1,63-1,85 (m, 4H), 2,40-2,48 (m, 2H), 2,65 (br. d, 2H), 3,23-3,33 (m, 1H, partially obscured by H_2O signal), 4,04 (s, 2H), 4,59 (br. s, 1H), 4,99 (br. s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,59 (dd, 1H), 9,05 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 1,01 phút; MS (ESIpos): m/z = 507/509 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
55	(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)(1,3-thiazol-5-yl)metanon  từ 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 1,3-thiazol-5-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,62-1,94 (m, 4H), 2,39-2,59 (m, 2H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,68 (dd, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,37-4,65 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,60 (dd, 1H), 9,07 (dd, 1H), 9,23 (s, 1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 0,77 phút; MS (ESIpos): m/z = 465/467 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

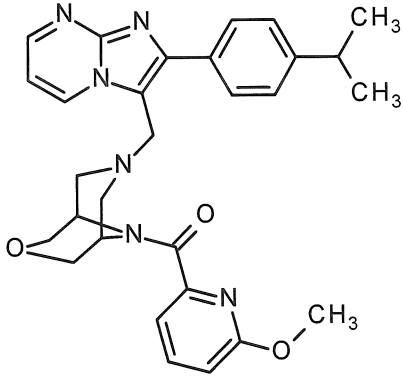
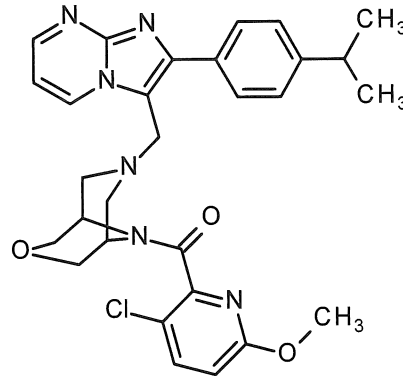
56	(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)(2,5-dimetyl-1,3-oxazol-4-yl)metanon  từ 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 2,5-dimetyl-1,3-oxazol-4-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,60-1,81 (m, 4H), 2,31-2,42 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,63 (br. d, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,54 (br. s, 1H), 5,18 (br. s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,05 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 5): R_t = 1,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 477/479 [M+H]⁺.
57	(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)[2-metoxý-4-(triflometyl)-1,3-thiazol-5-yl]metanon  từ 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 2-metoxý-4-(triflometyl)-1,3-thiazol-5-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,62-1,77 (m, 4H), 2,21-2,40 (m, 2H), 2,63 (br. d, 2H), 3,92 (br. s, 1H), 4,04 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,51 (br. s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,03 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 5): R_t = 1,30 phút; MS (ESIpos): m/z = 563/565 [M+H]⁺.

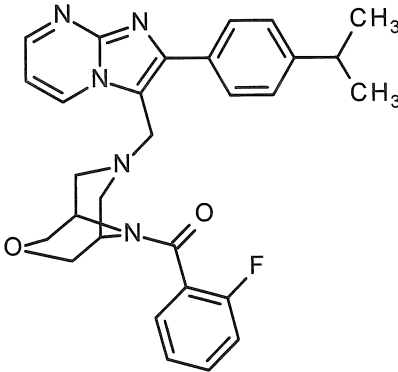
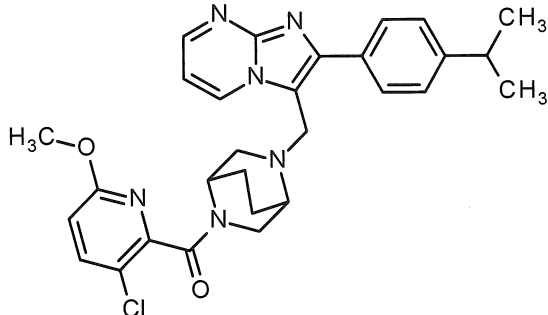
58	(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)[2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-yl]metanon  từ 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,65-1,89 (m, 4H), 2,45 (br. d, 2H), 2,67 (br. t, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,61 (br. s, 1H), 4,74 (br. s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,59 (dd, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,06 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 5): R_t = 1,31 phút; MS (ESIpos): m/z = 533/535 [M+H]⁺.
59	(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)(5-metyl-1,3-thiazol-4-yl)metanon  từ 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 5-metyl-1,3-thiazol-4-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,63-1,79 (m, 4H), 2,34-2,45 (m, 2H), 2,46-2,61 (m, 1H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,55 (s, 3H), 2,68 (dd, 1H), 4,04 (s, 2H), 4,34 (br. s, 1H), 4,60 (br. s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,59 (dd, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,06 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 5): R_t = 1,11 phút; MS (ESIpos): m/z = 479/481 [M+H]⁺.

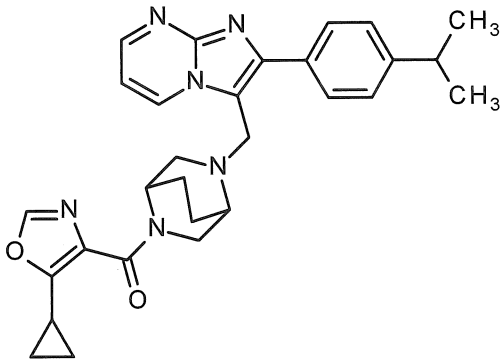
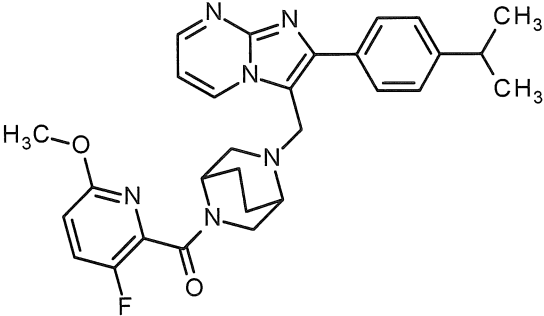
60	(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)[4-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-yl]metanon  từ 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 4-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,68-1,80 (m, 2H), 1,83-1,95 (m, 2H), 2,45 (br. d, 1H), 2,48-2,57 (m, 1H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,65 (br. d, 1H), 2,80 (br. d, 1H), 4,05 (s, 2H), 4,61 (br. s, 1H), 5,43 (br. s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,60 (dd, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,06 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 2,00 phút; MS (ESIpos): m/z = 533/535 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
61	(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)(1,3-thiazol-4-yl)metanon  từ 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 1,3-thiazol-4-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,75 (br. d, 4H), 2,44 (br. t, 2H), 2,66 (br. t, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,62 (br. s, 1H), 5,02 (br. s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,59 (dd, 1H), 9,06 (dd, 1H), 9,15 (d, 1H). LC-MS (phương pháp 5): R_t = 1,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 465/467 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

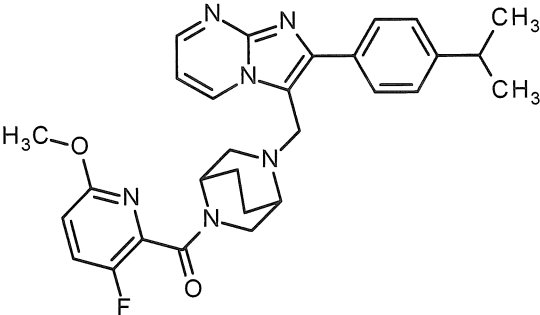
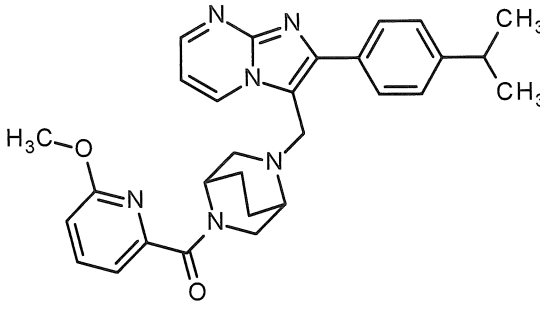
62	(3-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)[6-(methylamino)pyridin-2-yl]metanon  từ 3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 6-(methylamino)pyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,25 (d, 6H), 1,64-1,81 (m, 4H), 2,41 (br. d, 1H), 2,58 (br. s, 1,75H), 2,65-2,76 (m, 4,25H), 2,88-3,01 (m, 1H), 3,98-4,09 (m, 2H), 4,60 (br. s, 1H), 4,76 (br. s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,65 (q, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 8,56 (dd, 1H), 9,02 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,58 phút; MS (ESIpos): m/z = 496 [M+H]⁺.
63	(3-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)(6-metoxypyridin-2-yl)metanon  từ 3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 6-metoxypyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,25 (d, 6H), 1,66-1,84 (m, 4H), 2,44 (br. d, 1H), 2,56-2,66 (m, 2H), 2,74 (dd, 1H), 2,95 (quin, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,99-4,11 (m, 2H), 4,64 (br. s, 1H), 4,69 (br. s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,31-7,40 (m, 3H), 7,77-7,88 (m, 3H), 8,57 (dd, 1H), 9,03 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 5): R_t = 1,24 phút; MS (ESIpos): m/z = 497 [M+H]⁺.

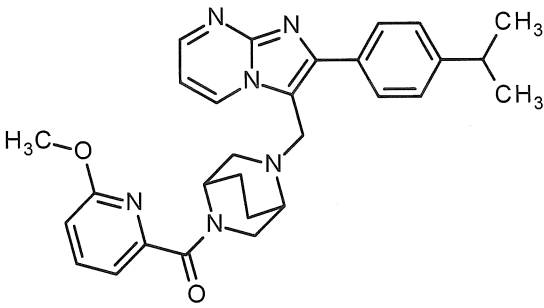
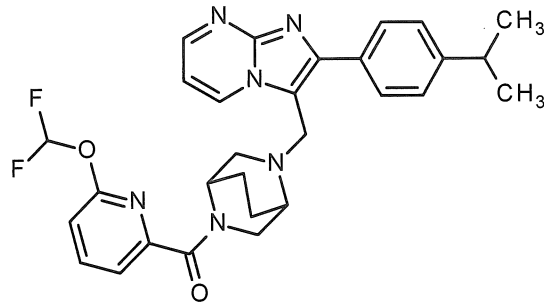
64	(2-flophenyl)(3-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)metanon  từ 3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 2-flobenzoic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,26 (d, 6H), 1,64-1,81 (m, 4H), 2,26 (br. d, 1H), 2,42 (br. d, 1H), 2,58 (br. d, 1H), 2,68 (br. d, 1H), 2,96 (quin, 1H), 3,67 (br. s, 1H), 4,04 (s, 2H), 4,59 (br. s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,41-7,54 (m, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,56 (dd, 1H), 9,01 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 5): R_t = 1,23 phút; MS (ESIpos): m/z = 484 [M+H]⁺.
65	(3-{1-[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]etyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)(3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)metanon (chất triệt quang)  từ 2-(4-clophenyl)-3-[1-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl)etyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (chất triệt quang) và axit 3-flo-6-metoxypyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,41-1,60 (m, 4H), 1,61-1,75 (m, 1H), 1,76-1,90 (m, 1H), 2,01 (br. d, 0,5H), 2,06-2,24 (m, 2,5H), 2,34 (br. d, 1H), 3,12 (br. d, 0,5H), 3,23 (br. dd, 0,5H), 3,59 (s, 1,5H), 3,75 (br. d, 0,5H), 3,85 (s, 1,5H), 4,04 (br. d, 0,5H), 4,07-4,17 (m, 1H), 4,43 (br. d, 0,5H), 4,71 (br. d, 0,5H), 6,89 (dd, 0,5H), 6,98 (dd, 0,5H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,52-7,61 (m, 2H), 7,66-7,84 (m, 3H), 8,53-8,63 (m, 1H), 9,27 (d, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,77 phút; MS (ESIpos): m/z = 521/523 [M+H]⁺.

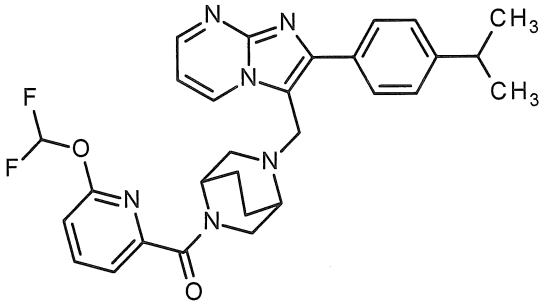
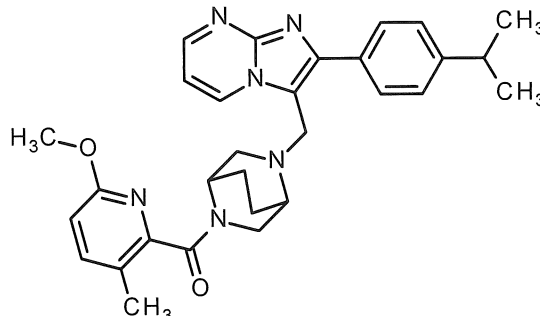
66	(7-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]non-9-yl)(6-metoxypyridin-2-yl)metanon  từ 7-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonan dihydroclorua và axit 6-metoxypyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,25 (d, 6H), 2,44-2,65 (m, 2H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,86-3,00 (m, 2H), 3,05 (br. d, 1H), 3,66-3,82 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,89 (d, 1H), 3,94-4,06 (m, 2H), 4,20 (br. s, 1H), 4,45 (br. s, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,75-7,87 (m, 3H), 8,55 (dd, 1H), 9,28 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 0,82 phút; m/z = 513 (M+H)⁺.
67	(3-clo-6-metoxypyridin-2-yl)(7-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]non-9-yl)metanon  từ 7-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonan dihydroclorua và 3-clo-axit 6-metoxypyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,26 (d, 6H), 2,44-2,57 (m, 2H, bị che khuất bởi tín hiệu DMSO), 2,84-3,00 (m, 2H), 3,06 (br. d, 1H), 3,34 (br. s, 1H, partially obscured by H₂O signal), 3,61-3,75 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,88 (d, 1H), 3,99 (s, 2H), 4,44 (br. s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,55 (dd, 1H), 9,28 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 0,88 phút; m/z = 547/549 (M+H)⁺.

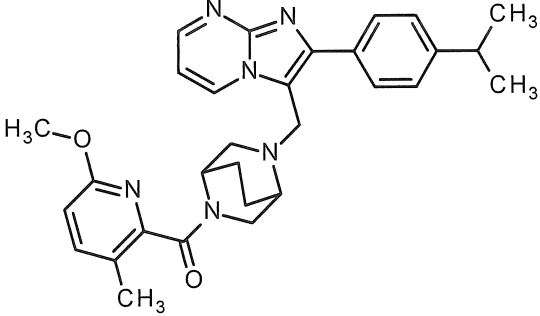
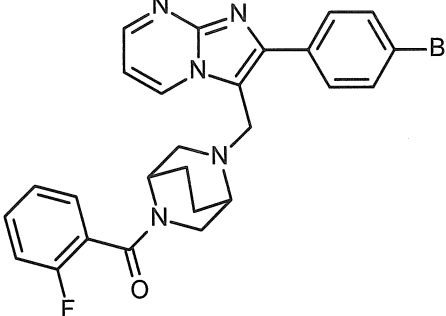
68	(2-flophenyl)(7-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3,3,1]non-9-yl)metanon  từ 7-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3,3,1]nonan dihydroclorua và axit 2-flobenzoic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,26 (d, 6H), 2,41 (br. d, 1H), 2,46-2,58 (m, 1H, bị che khuất bởi tín hiệu DMSO), 2,84-3,06 (m, 3H), 3,37 (br. s, 1H), 3,59 (br. d, 1H), 3,71 (br. t, 2H), 3,87 (d, 1H), 3,99 (s, 2H), 4,47 (br. s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,42-7,54 (m, 2H), 7,79 (d, 2H), 8,55 (dd, 1H), 9,28 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 0,84 phút; m/z = 500 (M+H)⁺.
69	(3-clo-6-metoxypyridin-2-yl)(5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl)metanon (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ 3-(2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1) và 3-clo-axit 6-metoxypyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19-1,31 (m, 6H), 1,52-2,00 (m, 4H), 2,62 (br. dd, 0,75H), 2,70-2,85 (m, 1,5H), 2,89-3,03 (m, 2H), 3,21 (br. s, 0,75H), 3,43 (br. d, 1H), 3,70-3,86 (m, 3,75H), 4,22-4,35 (m, 2H), 4,38 (br. s, 0,25H), 6,85-6,96 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,70-7,86 (m, 2,7H), 7,90 (d, 0,3H), 8,56 (dd, 1H), 8,94-9,04 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,73 phút; m/z = 531/533 (M+H)⁺.

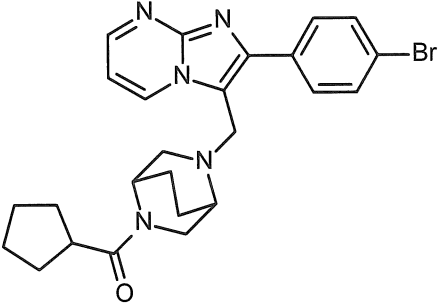
70	(5-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl)(5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)metanon (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ 3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1) và axit 5-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,81-0,95 (m, 2H), 0,96-1,09 (m, 2H), 1,25 (d, 6H), 1,49-1,63 (m, 1H), 1,66-2,00 (m, 3H), 2,44-2,57 (m, 0,7H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,57-2,65 (m, 0,3H), 2,73-3,02 (m, 4H), 3,36 (dd, 0,7H), 3,63-3,76 (m, 1H), 4,04 (br. d, 0,3H), 4,22-4,33 (m, 2H), 4,36 (br. s, 0,3H), 4,59 (br. s, 0,7H), 7,06-7,14 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,75-7,83 (m, 2H), 8,12-8,19 (m, 1H), 8,53-8,60 (m, 1H), 8,98-9,06 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 1,52$ phút; $m/z = 497$ ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
71	(3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)(5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)metanon (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ 3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1) và axit 3-flo-6-metoxypyridin-2-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,20-1,30 (m, 6H), 1,50-2,01 (m, 4H), 2,69 (br. dd, 0,75H), 2,74 (br. s, 0,25H), 2,77-2,88 (m, 1,25H), 2,90-3,01 (m, 1,75H), 3,13 (br. d, 0,25H), 3,39-3,52 (m, 1,5H), 3,61 (d, 0,25H), 3,69-3,84 (m, 3,75H), 4,21-4,35 (m, 2H), 4,36-4,42 (m, 0,25H), 6,88-6,98 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,70-7,83 (m, 3H), 8,52-8,60 (m, 1H), 8,96-9,06 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 1,62$ phút; $m/z = 515$ ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

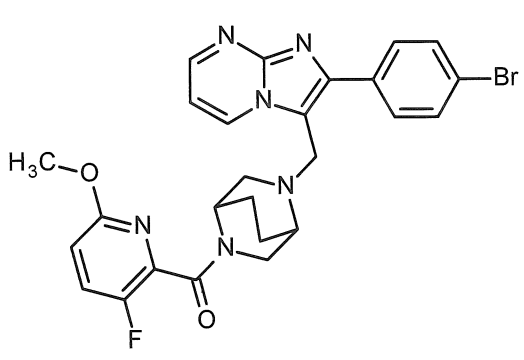
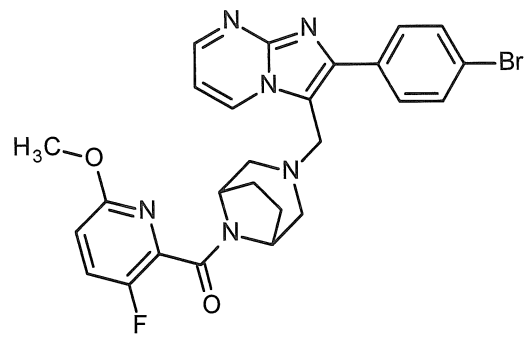
72	(3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)(5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl)metanon (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ 3-(2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2) và axit 3-flo-6-metoxypyridin-2-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,20-1,31 (m, 6H), 1,51-2,01 (m, 4H), 2,69 (br. dd, 0,75H), 2,74 (br. s, 0,25H), 2,77-2,87 (m, 1,25H), 2,89-3,02 (m, 1,75H), 3,14 (br. d, 0,25H), 3,39-3,52 (m, 1,5H), 3,61 (d, 0,25H), 3,69-3,83 (m, 3,75H), 4,21-4,35 (m, 2H), 4,36-4,42 (m, 0,25H), 6,88-6,98 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 1H), 7,30-7,41 (m, 2H), 7,70-7,84 (m, 3H), 8,53-8,60 (m, 1H), 8,96-9,05 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,63 phút; m/z = 515 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
73	(5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl)(6-metoxypyridin-2-yl)metanon (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ 3-(2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1) và axit 6-metoxypyridin-2-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,25 (d, 6H), 1,49-2,01 (m, 4H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,83-3,02 (m, 3H), 3,39 (dd, 0,75H), 3,47 (br. d, 0,25H), 3,70-3,86 (m, 3,75H), 3,93-4,04 (m, 1H), 4,23-4,35 (m, 2H), 4,39 (br. s, 0,25H), 6,84-6,95 (m, 1H), 7,05-7,14 (m, 1H), 7,17 (d, 0,75H), 7,26-7,40 (m, 2,25H), 7,73-7,85 (m, 3H), 8,52-8,60 (m, 1H), 8,97-9,06 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,56 phút; m/z = 497 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

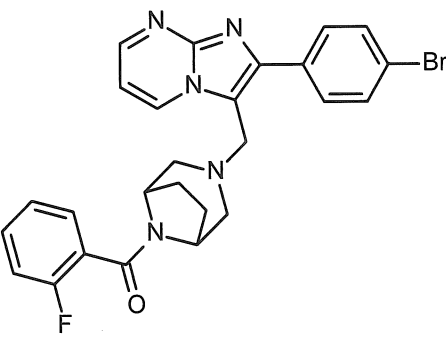
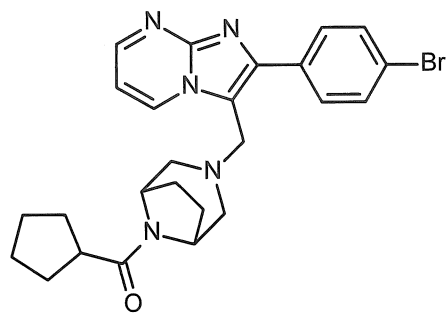
74	(5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)(6-metoxypyridin-2-yl)metanon (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ 3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2) và axit 6-metoxypyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,25 (d, 6H), 1,49-2,01 (m, 4H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,82-3,01 (m, 3H), 3,39 (dd, 0,75H), 3,47 (br. d, 0,25H), 3,70-3,85 (m, 3,75H), 3,93-4,02 (m, 1H), 4,23-4,35 (m, 2H), 4,39 (br. s, 0,25H), 6,84-6,94 (m, 1H), 7,05-7,14 (m, 1H), 7,17 (d, 0,75H), 7,25-7,40 (m, 2,25H), 7,73-7,85 (m, 3H), 8,52-8,60 (m, 1H), 8,97-9,05 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,55 phút; m/z = 497 (M+H)⁺.
75	[6-(diflometoxy)pyridin-2-yl](5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)metanon (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ 3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2) và axit 6-(diflometoxy)pyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,20-1,29 (m, 6H), 1,50-2,01 (m, 4H), 2,71 (dd, 0,75H), 2,75 (br. s, 0,25H), 2,83-3,01 (m, 3H), 3,39 (dd, 0,75H), 3,47 (br. d, 0,25H), 3,73 (d, 0,75H), 3,93 (br. s, 1H), 4,23-4,34 (m, 2H), 4,39 (br. s, 0,25H), 7,05-7,13 (m, 1H), 7,14-7,22 (m, 1H), 7,31-7,41 (m, 2,25H), 7,45 (d, 0,75H), 7,48-7,71 (m, 1H), 7,75-7,82 (m, 2H), 7,97-8,09 (m, 1H), 8,53-8,60 (m, 1H), 8,96-9,05 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,68 phút; m/z = 533 (M+H)⁺.

76	[6-(diflometoxy)pyridin-2-yl](5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl)metanon (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ 3-(2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1) và axit 6-(diflometoxy)pyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,20-1,30 (m, 6H), 1,50-2,01 (m, 4H), 2,71 (dd, 0,75H), 2,75 (br. s, 0,25H), 2,82-3,02 (m, 3H), 3,39 (dd, 0,75H), 3,47 (br. d, 0,25H), 3,73 (d, 0,75H), 3,93 (br. s, 1H), 4,23-4,35 (m, 2H), 4,38 (br. s, 0,25H), 7,05-7,13 (m, 1H), 7,14-7,23 (m, 1H), 7,31-7,41 (m, 2,25H), 7,45 (d, 0,75H), 7,49-7,71 (m, 1H), 7,75-7,83 (m, 2H), 7,97-8,09 (m, 1H), 8,52-8,60 (m, 1H), 8,96-9,07 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,69 phút; m/z = 533 (M+H)⁺.
77	(5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl)(6-metoxy-3-metylpyridin-2-yl)metanon (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ 3-(2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2) và axit 6-metoxy-3-metylpyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,20-1,31 (m, 6H), 1,51-2,00 (m, 4H), 2,03-2,12 (m, 3H), 2,63 (dd, 0,75H), 2,70-2,77 (m, 1H), 2,81 (d, 0,5H), 2,89-3,03 (m, 2H), 3,24 (br. s, 0,75H), 3,42 (br. d, 1H), 3,65-3,84 (m, 3,75H), 4,20-4,34 (m, 2H), 4,37-4,43 (m, 0,25H), 6,71-6,80 (m, 1H), 7,06-7,14 (m, 1H), 7,29-7,41 (m, 2H), 7,54-7,65 (m, 1H), 7,72-7,83 (m, 2H), 8,52-8,60 (m, 1H), 8,95-9,05 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 6): R_t = 1,68 phút; m/z = 511 (M+H)⁺.

78	(5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)(6-methoxy-3-methylpyridin-2-yl)metanon (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ 3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1) và axit 6-methoxy-3-methylpyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19-1,31 (m, 6H), 1,51-2,00 (m, 4H), 2,02-2,14 (m, 3H), 2,63 (dd, 0,75H), 2,69-2,78 (m, 1H), 2,81 (d, 0,5H), 2,89-3,03 (m, 2H), 3,24 (br. s, 0,75H), 3,42 (br. d, 1H), 3,65-3,84 (m, 3,75H), 4,20-4,35 (m, 2H), 4,37-4,43 (m, 0,25H), 6,70-6,80 (m, 1H), 7,06-7,15 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,54-7,64 (m, 1H), 7,72-7,83 (m, 2H), 8,53-8,60 (m, 1H), 8,94-9,05 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 6): R_t = 1,68 phút; m/z = 511 (M+H)⁺.
79	(5-{[2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)(2-flophenyl)metanon (chất triệt quang)  từ 2-(4-bromophenyl)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (chất triệt quang) và axit 2-flobenzoic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,45-2,01 (m, 4H), 2,44-2,57 (m, 0,5H), 2,59-2,86 (m, 2,5H), 2,89-3,07 (m, 1H), 3,36-3,49 (m, 1H), 3,77 (br. d, 0,7H), 4,17-4,43 (m, 2,3H), 7,04-7,19 (m, 1H), 7,18-7,39 (m, 3H), 7,40-7,58 (m, 1H), 7,62-7,75 (m, 2H), 7,76-7,91 (m, 2H), 8,54-8,63 (m, 1H), 8,96-9,07 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,54 phút; m/z = 520/522 (M+H)⁺.

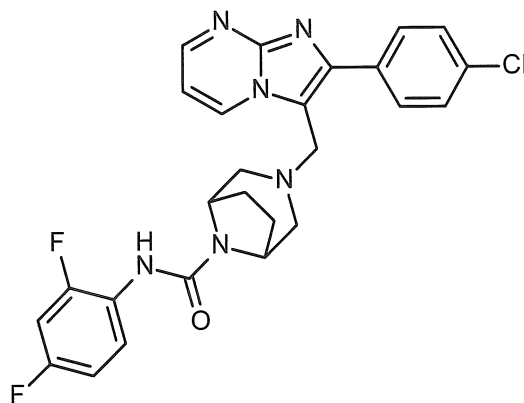
80	(5-{[2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)(xyclopentyl)metanon (chất triệt quang)  từ 2-(4-bromophenyl)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (chất triệt quang) và axit xyclopentanecarboxylic ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0,149 (0,54), -0,008 (4,35), 0,008 (3,57), 0,146 (0,49), 1,468 (2,71), 1,487 (3,20), 1,501 (3,94), 1,516 (4,35), 1,528 (4,98), 1,538 (4,91), 1,552 (4,91), 1,578 (3,45), 1,589 (3,88), 1,605 (4,88), 1,624 (5,35), 1,643 (3,91), 1,685 (3,00), 1,707 (4,06), 1,726 (3,25), 1,750 (1,24), 1,876 (1,41), 2,328 (0,63), 2,646 (0,95), 2,671 (2,30), 2,714 (7,31), 2,746 (4,33), 2,775 (1,34), 2,793 (1,64), 2,822 (3,00), 3,172 (2,01), 3,199 (2,37), 3,359 (1,56), 3,382 (1,69), 3,527 (1,95), 3,558 (1,66), 3,731 (1,41), 3,757 (1,20), 3,926 (2,76), 4,199 (1,20), 4,236 (6,26), 4,243 (9,84), 4,251 (6,91), 4,287 (1,22), 7,110 (4,45), 7,120 (4,69), 7,127 (4,62), 7,138 (4,61), 7,680 (11,67), 7,701 (16,00), 7,815 (8,75), 7,818 (11,65), 7,836 (7,72), 7,839 (7,96), 8,585 (4,37), 8,591 (4,13), 8,595 (4,20), 9,014 (3,08), 9,018 (5,06), 9,023 (2,68), 9,031 (3,23), 9,036 (4,89), 9,040 (2,42). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,45 phút; m/z = 494/496 (M+H)⁺.
----	--

81	(5-{[2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)(3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)metanon (chất triệt quang)  từ 2-(4-bromophenyl)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (chất triệt quang) và axit 3-flo-6-metoxypyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,52-1,99 (m, 4H), 2,67 (dd, 0,75H), 2,72 (br. s, 0,25H), 2,77-2,86 (m, 1,25H), 2,93 (br. s, 0,75H), 3,15 (br. d, 0,25H), 3,43 (dd, 0,75H), 3,48 (br. s, 0,75H), 3,57 (br. d, 0,25H), 3,70-3,83 (m, 3,75H), 4,22-4,34 (m, 2H), 4,36-4,41 (m, 0,25H), 6,89-6,99 (m, 1H), 7,08-7,17 (m, 1H), 7,64-7,88 (m, 5H), 8,57-8,62 (m, 1H), 9,00-9,08 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 2): R_t = 1,55 phút; m/z = 551/553 (M+H)⁺.
82	(3-{[2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)(3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)metanon  từ 2-(4-bromophenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 3-flo-6-metoxypyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,60-1,83 (m, 4H), 2,39-2,58 (m, 3H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,75 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,91 (br. s, 1H), 4,00-4,13 (m, 2H), 4,60 (br. s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,06 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 0,93 phút; m/z = 551/553 (M+H)⁺.

83	(3-{[2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)(2-flophenyl)metanon  từ 2-(4-bromophenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 2-flobenzoic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,64-1,81 (m, 4H), 2,24 (br. d, 1H), 2,42 (br. d, 1H), 2,47-2,60 (m, 1H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,68 (br. d, 1H), 3,66 (br. s, 1H), 4,04 (s, 2H), 4,59 (br. s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,24-7,32 (m, 2H), 7,40-7,55 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,04 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 0,93 phút; m/z = 520/522 (M+H)⁺.
84	(3-{[2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)(xyclopentyl)metanon  từ 2-(4-bromophenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit xyclopentanecarboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,44-1,66 (m, 7H), 1,66-1,80 (m, 5H), 2,26 (br. dd, 2H), 2,46-2,65 (m, 2H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,80-2,91 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 2H), 4,28 (br. s, 1H), 4,37-4,44 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,05 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 0,97 phút; m/z = 494/496 (M+H)⁺.

Ví dụ 85

3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-N-(2,4-diflophenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit



Đầu tiên, 15,5 mg (0,10 mmol) 2,4-diflophenyl isoxyanat được nạp vào trong giếng của đĩa đa hiệu chuẩn 96 giếng và làm lạnh xuống 0°C. Theo cách riêng biệt, 46,3 mg 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua được hòa tan trong 0,8 ml 1,2-dicloetan, 0,052 ml (0,3 mmol) *N,N*-diisopropyletylamin được bổ sung, và hỗn hợp được làm lạnh xuống 8°C. Hai dung dịch được kết hợp trong đĩa đa hiệu chuẩn, rây phân tử 4Å được bổ sung và trước tiên được cho tiến hành khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cho làm ấm lên nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, dung môi được loại bỏ hoàn toàn bằng thiết bị sấy khô ly tâm. Hòa tan phần còn lại trong 0,6 ml DMF và lọc, và dịch lọc được tách thành các thành phần của nó bằng phương pháp LC-MS điều chế bằng một trong các phương pháp sau:

Thiết bị MS: Waters, thiết bị HPLC: Waters; cột: Phenomenex Luna 5 μ C18(2) 100A, AXIA Tech., 50 mm x 21,2 mm; pha di động A: nước, pha di động B: axetonitril, với gradien pha di động; tốc độ dòng: 38,5 ml/phút + 1,5 ml/phút nước axit formic 10%; phát hiện UV: DAD, 210-400 nm

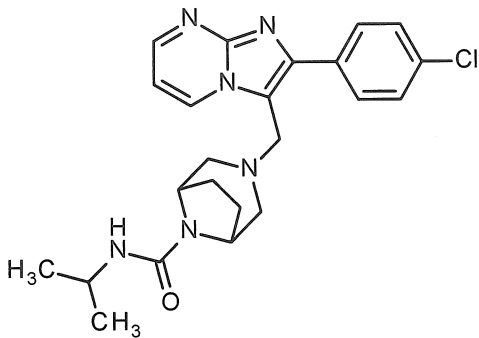
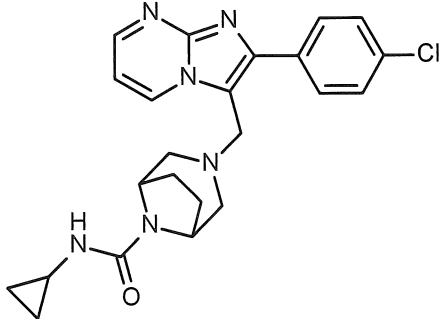
hoặc

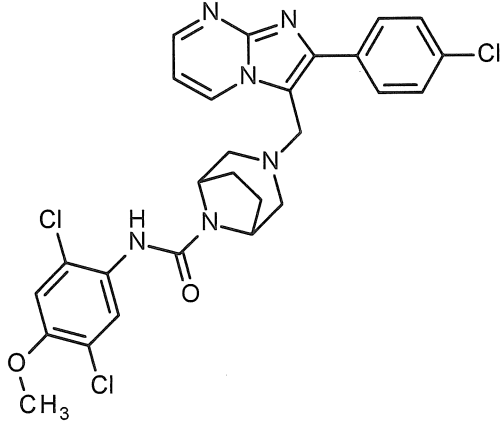
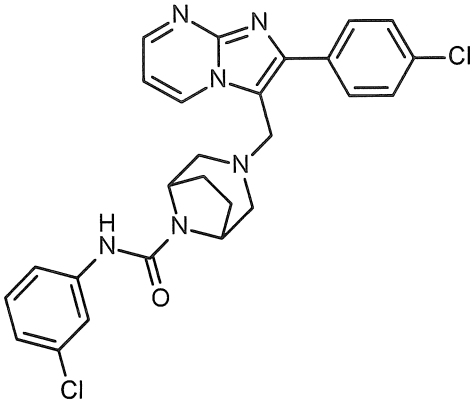
Thiết bị MS: Waters, thiết bị HPLC: Waters; cột: Phenomenex Luna 5 μ C18(2) 100A, AXIA Tech., 50 mm x 21,2 mm; pha di động A: nước, pha di động B: metanol, với gradien pha di động; tốc độ dòng: 38,5 ml/phút + 1,5 ml/phút amoniac 10% trong nước; phát hiện UV: DAD, 210-400 nm.

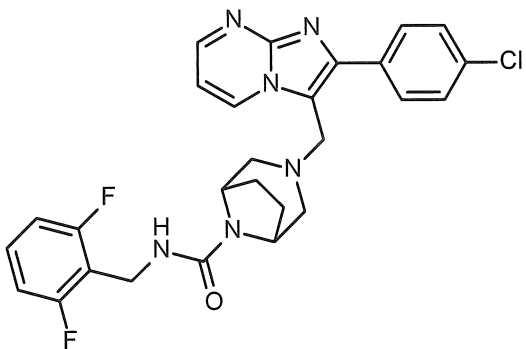
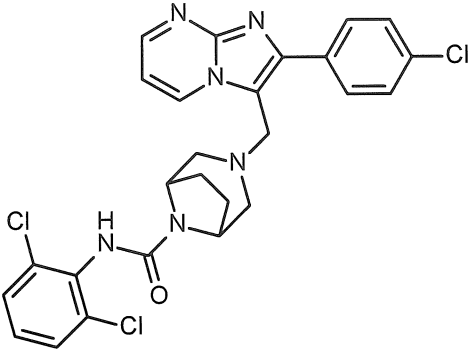
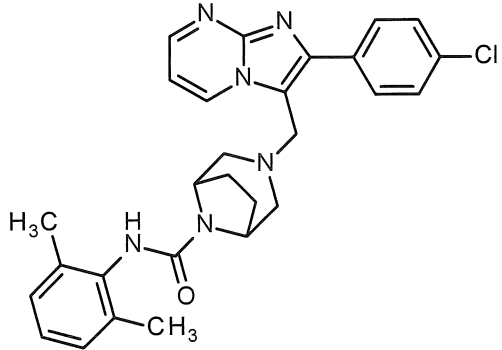
Theo cách này, thu được 17,9 mg (35% so với lý thuyết, độ tinh khiết 100%) hợp chất nêu ở đề mục.

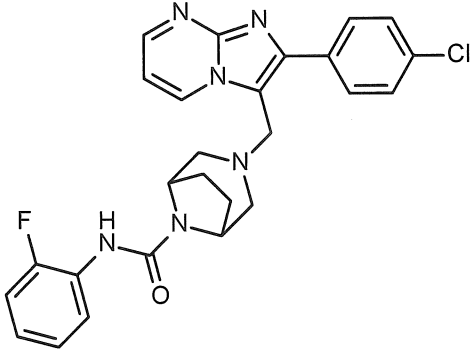
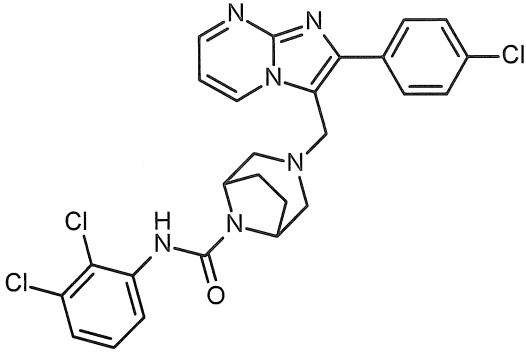
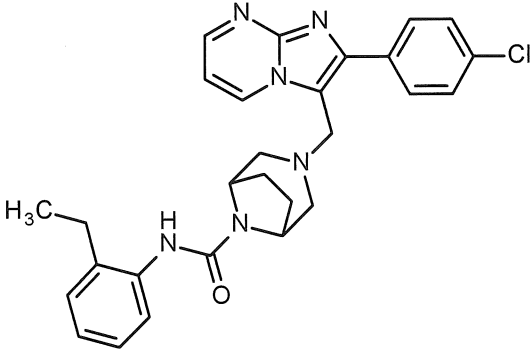
LC-MS (phương pháp 7, ESIpos): $R_t = 1,14$ phút; $m/z = 509$ ($M+H$)⁺.

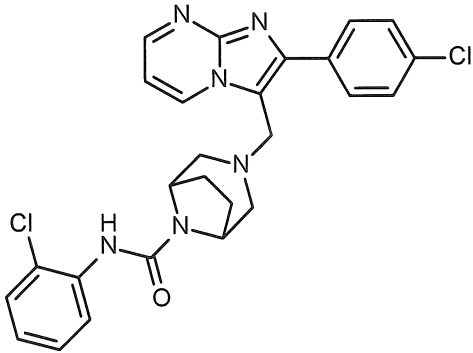
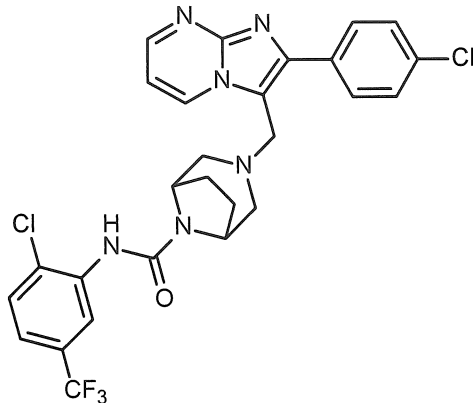
Theo các tổng hợp song song tương tự như ví dụ 85, hợp chất sau đây được điều chế khởi đầu từ 2-(4-clophenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và isoxyanat, carbamoyl clorua hoặc cloroformat thích hợp:

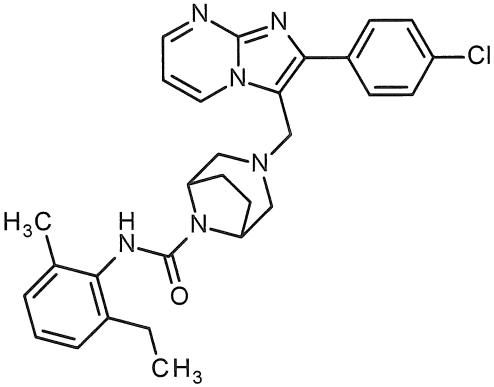
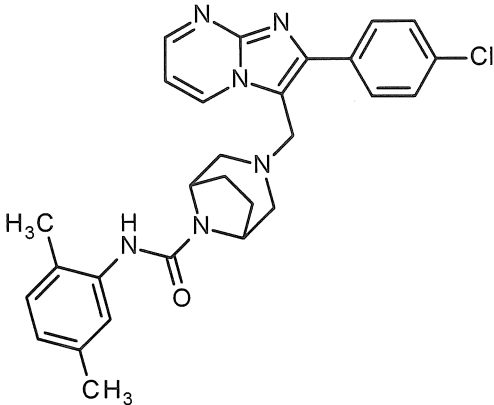
Ví dụ	Tên / cấu trúc (hiệu suất, độ tinh khiết)	LC-MS (phương pháp 7)
86	3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-isopropyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  11,1 mg (90% tinh khiết, 23% theo lý thuyết)	$R_t = 1,03$ phút; $m/z = 439$ [$M+H$]⁺
87	3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-xyclopropyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  900 µg (100% tinh khiết, 2% theo lý thuyết)	$R_t = 0,99$ phút; $m/z = 437$ [$M+H$]⁺

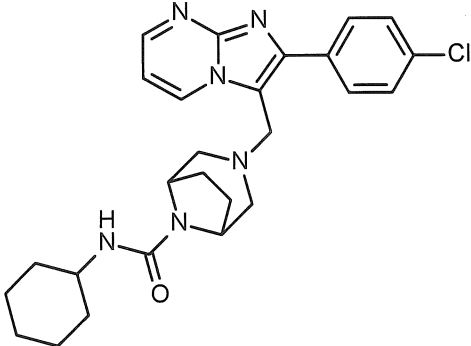
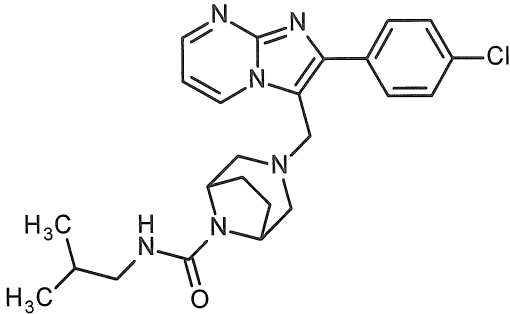
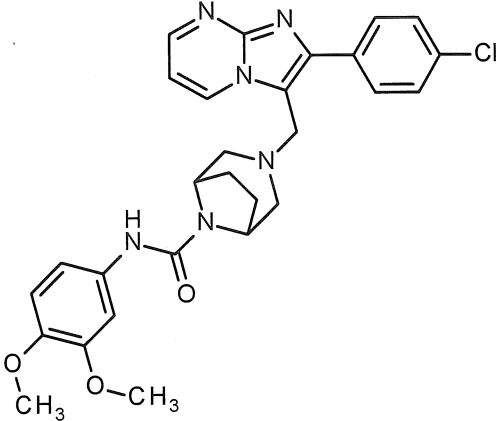
88	3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-(2,5-diclo-4-metoxypheyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  8,3 mg (90% tinh khiết, 13% theo lý thuyết)	$R_t = 1,22$ phút; $m/z = 571$ [M+H]⁺
89	<i>N</i>-(3-clophenyl)-3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  9,7 mg (100% tinh khiết, 19% theo lý thuyết)	$R_t = 1,19$ phút; $m/z = 507$ [M+H]⁺

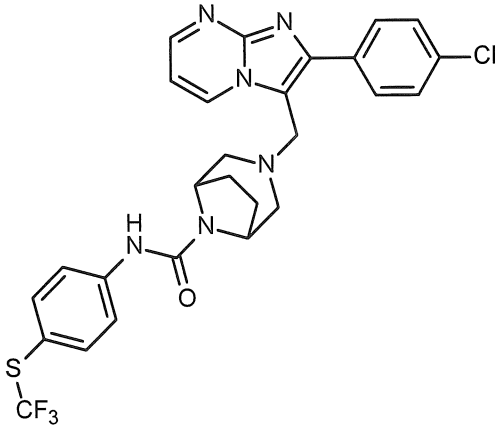
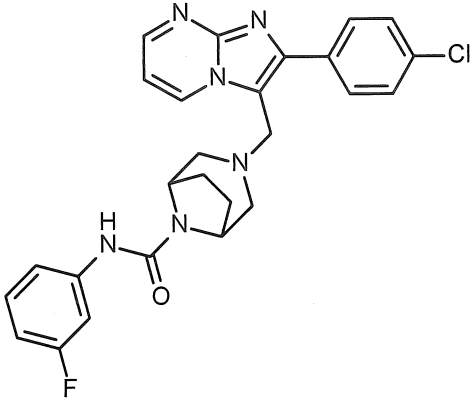
90	3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-N-(2,6-diflobenzyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  17,2 mg (100% tinh khiết, 33% theo lý thuyết)	$R_t = 1,14$ phút; $m/z = 523$ [M+H]⁺
91	3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-N-(2,6-diclophenyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  16,4 mg (98% tinh khiết, 30% theo lý thuyết)	$R_t = 1,15$ phút; $m/z = 541$ [M+H]⁺
92	3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-N-(2,6-dimetylphenyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  18,5 mg (99% tinh khiết, 37% theo lý thuyết)	$R_t = 1,14$ phút; $m/z = 501$ [M+H]⁺

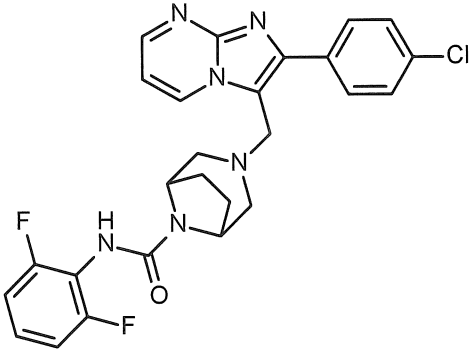
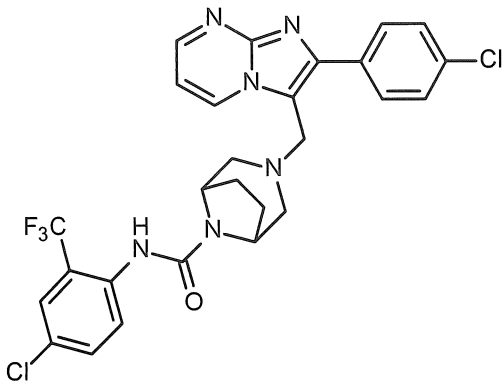
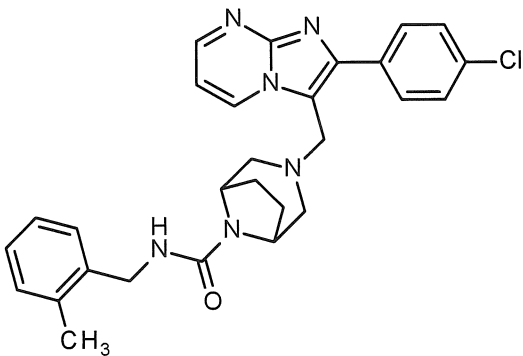
93	3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-(2-flophenyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  24,8 mg (98% tinh khiết, 49% theo lý thuyết)	$R_t = 1,13$ phút; $m/z = 491$ [M+H]⁺
94	3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-(2,3-diclophenyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  20,8 mg (99% tinh khiết, 38% theo lý thuyết)	$R_t = 1,24$ phút; $m/z = 541$ [M+H]⁺
95	3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-(2-etylphenyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  6,0 mg (100% tinh khiết, 12% theo lý thuyết)	$R_t = 1,17$ phút; $m/z = 501$ [M+H]⁺

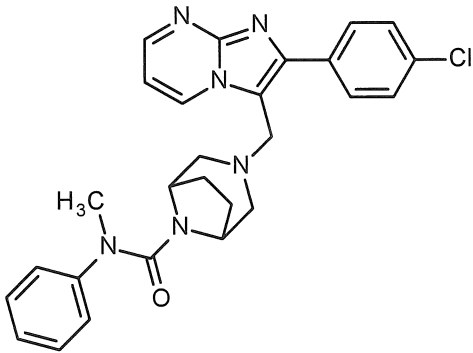
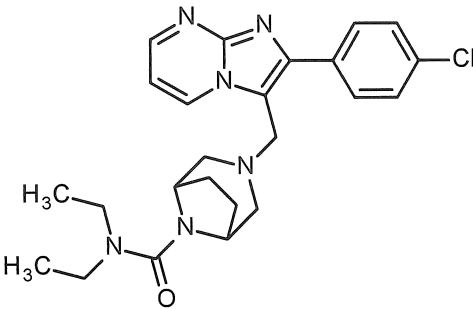
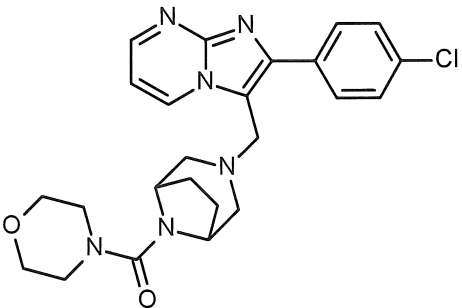
96	<i>N</i>-(2-chlophenyl)-3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  600 µg (100% tinh khiết, 1% theo lý thuyết)	$R_t = 1,17$ phút; $m/z = 507$ [M+H]⁺
97	3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-[2-clo-5-(triflometyl)phenyl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  26,9 mg (99% tinh khiết, 47% theo lý thuyết)	$R_t = 1,29$ phút; $m/z = 575$ [M+H]⁺

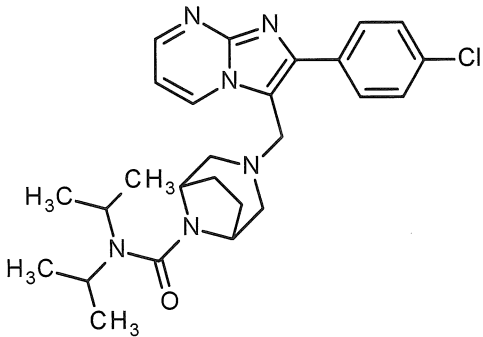
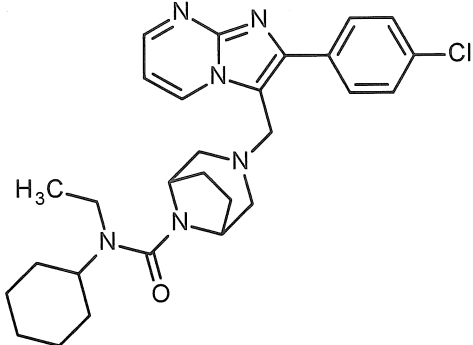
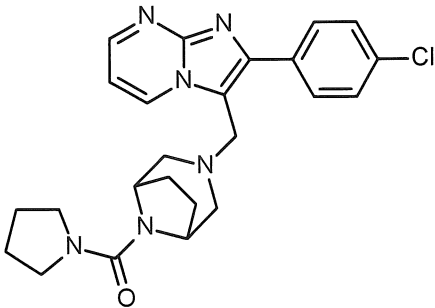
98	3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-(2-etyl-6-metylphenyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  7,8 mg (97% tinh khiết, 15% theo lý thuyết)	$R_t = 1,18$ phút; $m/z = 515$ [M+H]⁺
99	3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-(2,5-dimetylphenyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  16,1 mg (94% tinh khiết, 30% theo lý thuyết)	$R_t = 1,17$ phút; $m/z = 501$ [M+H]⁺

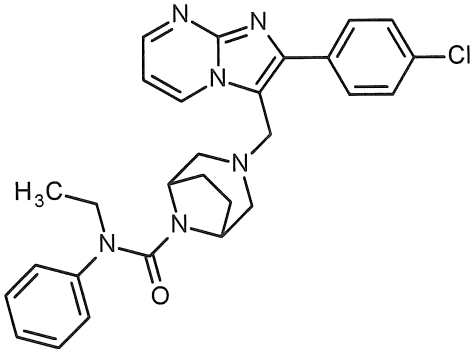
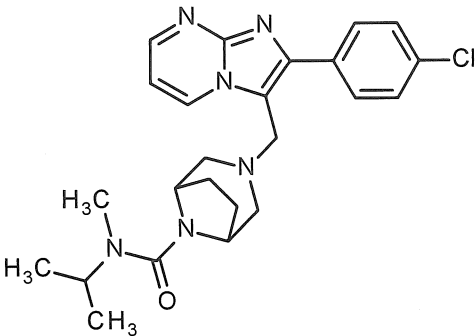
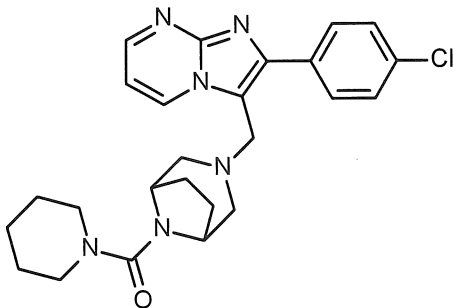
100	3-{[2-(4-Chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-xyclohexyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  27,3 mg (100% tinh khiết, 57% theo lý thuyết)	$R_t = 1,14$ phút; $m/z = 479$ [M+H]⁺
101	3-{[2-(4-Chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-isobutyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  5,1 mg (100% tinh khiết, 11% theo lý thuyết)	$R_t = 1,09$ phút; $m/z = 453$ [M+H]⁺
102	3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-(3,4-dimetoxyphenyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  14,6 mg (90% tinh khiết, 25% theo lý thuyết)	$R_t = 1,07$ phút; $m/z = 533$ [M+H]⁺

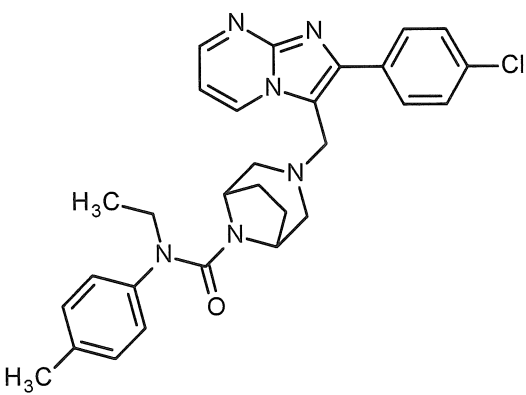
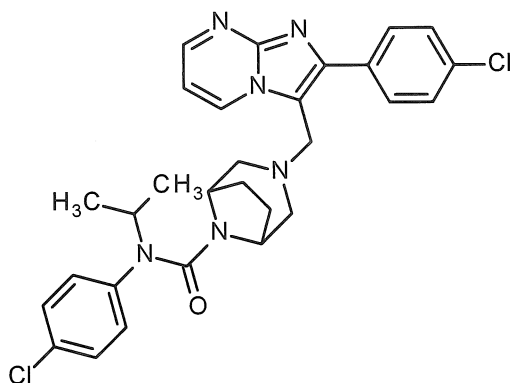
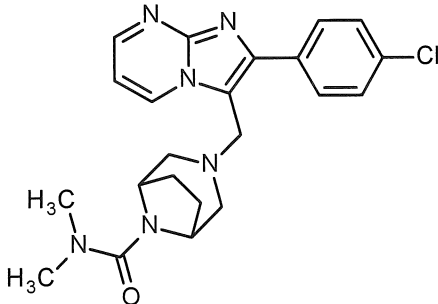
103	3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-N-{4-[(triflometyl)sulfanyl]phenyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  2,0 mg (100% tinh khiết, 3% theo lý thuyết)	$R_t = 1,27$ phút; $m/z = 573$ [M+H]⁺
104	3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-N-(3-flophenyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  26,2 mg (97% tinh khiết, 52% theo lý thuyết)	$R_t = 1,16$ phút; $m/z = 491$ [M+H]⁺

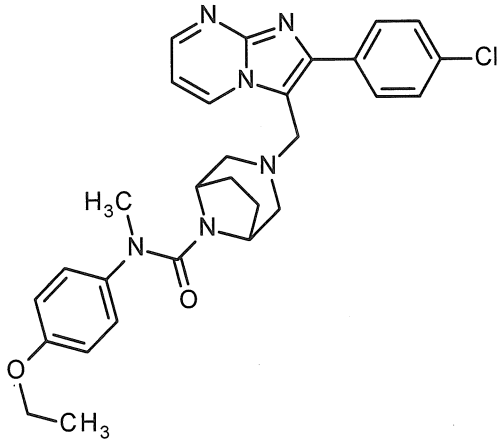
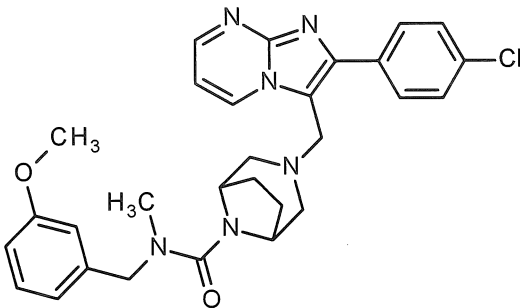
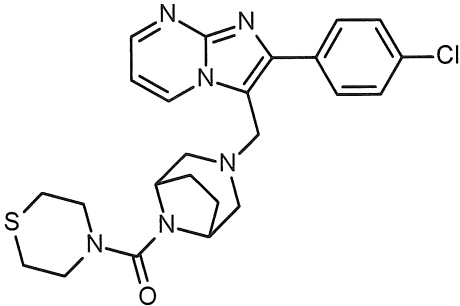
105	3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-(2,6-diflophenyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  12,8 mg (100% tinh khiết, 25% theo lý thuyết)	$R_t = 1,10$ phút; $m/z = 509$ [M+H]⁺
106	3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-[4-clo-2-(triflometyl)phenyl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  20,6 mg (92% tinh khiết, 33% theo lý thuyết)	$R_t = 1,25$ phút; $m/z = 575$ [M+H]⁺
107	3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-(2-metylbenzyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  20,1 mg (100% tinh khiết, 40% theo lý thuyết)	$R_t = 1,16$ phút; $m/z = 501$ [M+H]⁺

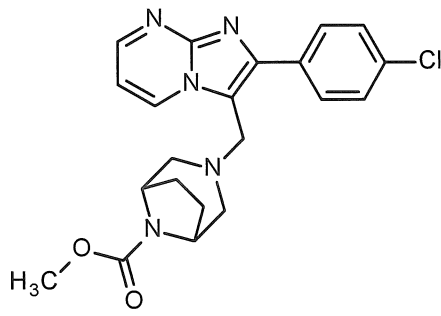
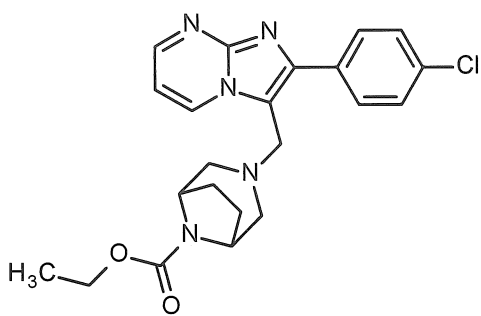
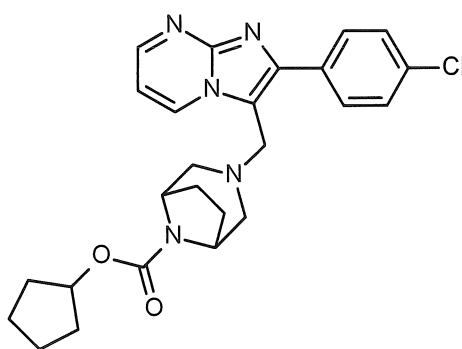
108	3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-metyl-<i>N</i>-phenyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  16,6 mg (100% tinh khiết, 34% theo lý thuyết)	$R_t = 1,22$ phút; $m/z = 487$ [M+H]⁺
109	3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N,N</i>-dietyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  21,3 mg (100% tinh khiết, 47% theo lý thuyết)	$R_t = 1,16$ phút; $m/z = 453$ [M+H]⁺
110	(3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)(morpholin-4-yl)metanon  2,7 mg (100% tinh khiết, 6% theo lý thuyết)	$R_t = 1,03$ phút; $m/z = 467$ [M+H]⁺

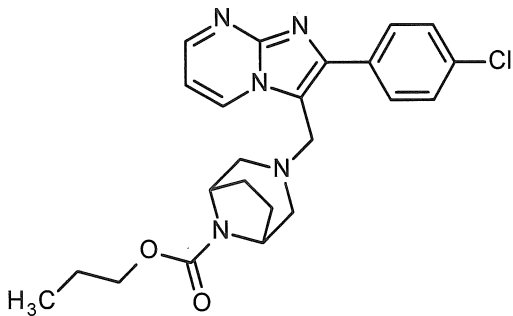
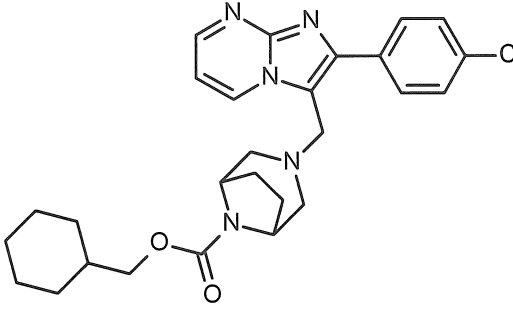
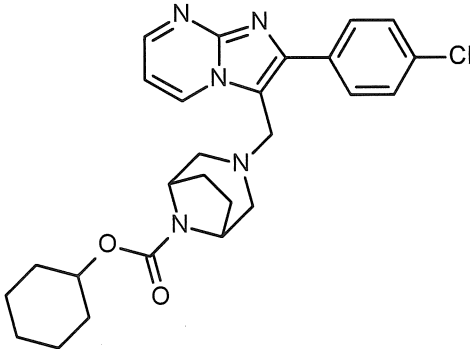
111	3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N,N</i>-diisopropyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  2,4 mg (100% tinh khiết, 5% theo lý thuyết)	$R_t = 1,23$ phút; $m/z = 481$ [M+H]⁺
112	3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-xyclohexyl-<i>N</i>-etyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  16,8 mg (100% tinh khiết, 33% theo lý thuyết)	$R_t = 1,30$ phút; $m/z = 507$ [M+H]⁺
113	(3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)(pyrrolidin-1-yl)metanon  22,8 mg (98% tinh khiết, 50% theo lý thuyết)	$R_t = 1,10$ phút; $m/z = 451$ [M+H]⁺

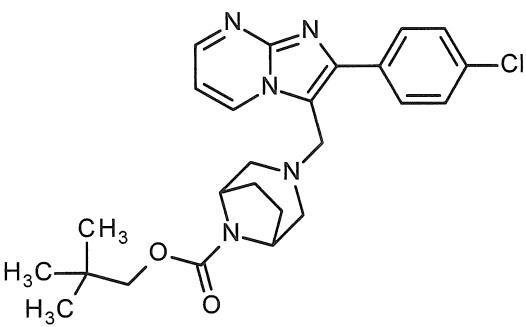
114	3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-etyl-<i>N</i>-phenyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  14,9 mg (100% tinh khiết, 30% theo lý thuyết)	$R_t = 1,25$ phút; $m/z = 501$ [M+H]⁺
115	3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-isopropyl-<i>N</i>-metyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  4,3 mg (100% tinh khiết, 9% theo lý thuyết)	$R_t = 1,14$ phút; $m/z = 453$ [M+H]⁺
116	(3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)(piperidin-1-yl)metanon  3,0 mg (100% tinh khiết, 6% theo lý thuyết)	$R_t = 1,16$ phút; $m/z = 465$ [M+H]⁺

117	3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-etyl-<i>N</i>-(4-metylphenyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  5,2 mg (98% tinh khiết, 10% theo lý thuyết)	$R_t = 1,30$ phút; $m/z = 515$ [M+H]⁺
118	<i>N</i>-(4-chlophenyl)-3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-isopropyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  3,4 mg (100% tinh khiết, 6% theo lý thuyết)	$R_t = 1,33$ phút; $m/z = 549$ [M+H]⁺
119	3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N,N</i>-dimetyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  6,6 mg (100% tinh khiết, 16% theo lý thuyết)	$R_t = 1,05$ phút; $m/z = 425$ [M+H]⁺

120	3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-(4-etoxyphenyl)-<i>N</i>-metyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  35,4 mg (100% tinh khiết, 67% theo lý thuyết)	$R_t = 1,26$ phút; $m/z = 531$ [M+H]⁺
121	3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-<i>N</i>-(3-metoxybenzyl)-<i>N</i>-metyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit  35,0 mg (96% tinh khiết, 63% theo lý thuyết)	$R_t = 1,23$ phút; $m/z = 531$ [M+H]⁺
122	(3-{[2-(4-Cllophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)(thiomorpholin-4-yl)metanon  5,4 mg (100% tinh khiết, 11% theo lý thuyết)	$R_t = 1,13$ phút; $m/z = 483$ [M+H]⁺

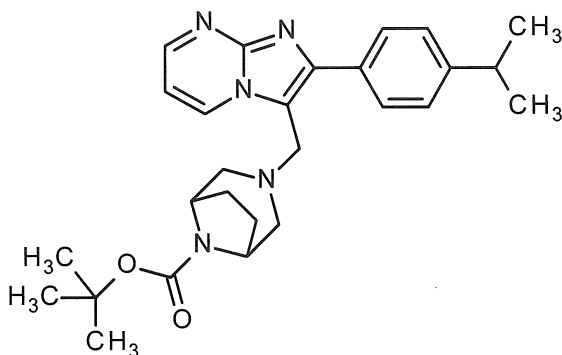
123	metyl 3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat  20,7 mg (100% tinh khiết, 50% theo lý thuyết)	$R_t = 1,10$ phút; $m/z = 412$ [M+H]⁺
124	etyl 3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat  17,8 mg (98% tinh khiết, 41% theo lý thuyết)	$R_t = 1,15$ phút; $m/z = 426$ [M+H]⁺
125	xyclopentyl 3-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat  19,7 mg (100% tinh khiết, 42% theo lý thuyết)	$R_t = 1,26$ phút; $m/z = 466$ [M+H]⁺

126	propyl 3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat  22,5 mg (98% tinh khiết, 50% theo lý thuyết)	$R_t = 1,21$ phút; $m/z = 440$ [M+H]⁺
127	xyclohexylmetyl 3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat  11,7 mg (92% tinh khiết, 22% theo lý thuyết)	$R_t = 1,35$ phút; $m/z = 494$ [M+H]⁺
128	xyclohexyl 3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat  4,0 mg (91% tinh khiết, 8% theo lý thuyết)	$R_t = 1,30$ phút; $m/z = 480$ [M+H]⁺

129	2,2-dimethylpropyl 3-{[2-(4-chlophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat  10,9 mg (96% tinh khiết, 22% theo lý thuyết)	$R_t = 1,29$ phút; $m/z = 468$ $[M+H]^+$
-----	---	---

Ví dụ 130

tert-Butyl 3-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



Trong môi trường argon và ở nhiệt độ trong phòng, 2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (700 mg, 2,64 mmol) được hòa tan trong 14 ml THF, và *tert*-butyl 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (672 mg, 3,17 mmol) được bổ sung. Natri triaxetoxymetana (839 mg, 3,96 mmol) tiếp theo được bổ sung từng chút một, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, nước được bổ sung từ từ và cẩn thận từng giọt (thận trọng: thoát khí), và sau đó etyl axetat được bổ sung. Pha hữu cơ thu được được loại ra và pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đến trạng thái khô trong điều

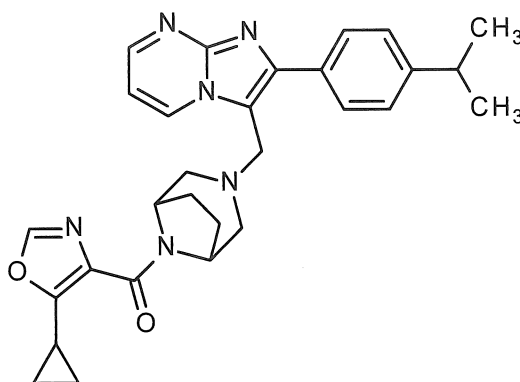
kiện áp suất giảm trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột (Biotage Isolera, cột Biotage SNAP-KP-NH; pha di động: gradien xyclohexan/etyl axetat). Quy trình này tạo ra 896 mg (1,94 mmol, 74% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 2,14$ phút; $m/z = 462$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,25 (d, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,65 (br. s, 4H), 2,26 (br. d, 2H), 2,47-2,60 (m, 2H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,95 (quin, 1H), 3,98 (s, 2H), 4,02 (br. s, 2H), 7,12 (dd, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,56 (dd, 1H), 8,99 (dd, 1H).

Ví dụ 131

(5-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl)(3-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)metanon



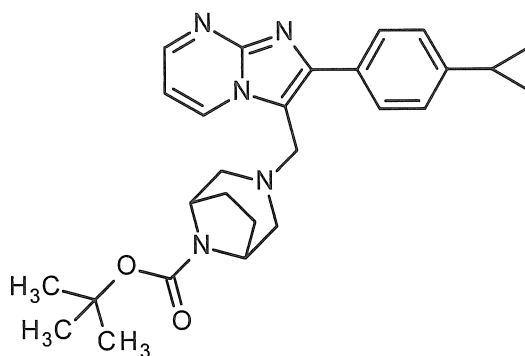
Axit 5-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-carboxylic (39 mg, 0,26 mmol) được hòa tan trong 1,5 ml DMF, 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU) (121 mg, 0,32 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, 3-(3,8-Diazabixyclo[3.2.1]oct-3-ylmetyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua (100 mg) và *N,N*-diisopropyletylamin (190 μ l, 1,06 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tách trực tiếp thành các thành phần của nó thông qua phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 9). Thu được 65 mg (0,13 mmol, 61% so với lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục thu được.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,81$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 497$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,85-0,99 (m, 2H), 1,01-1,13 (m, 2H), 1,25 (d, 6H), 1,63-1,85 (m, 4H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,60-2,74 (m, 3H), 2,88-3,01 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 4,53-4,64 (m, 1H), 5,12 (br. s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,57 (dd, 1H), 9,03 (dd, 1H).

Ví dụ 132

tert-Butyl 3-{[2-(4-cyclopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

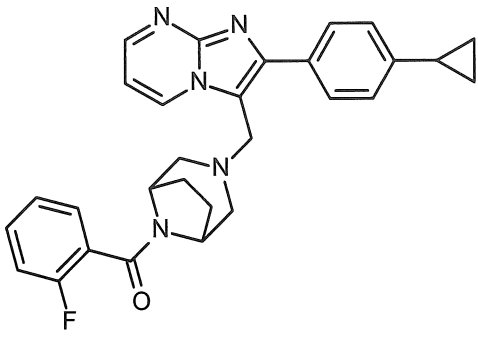


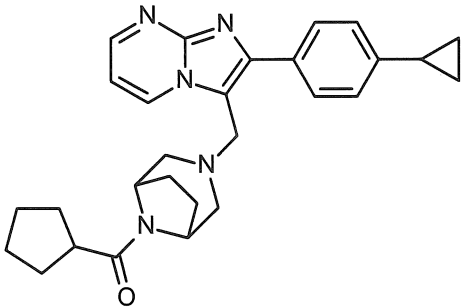
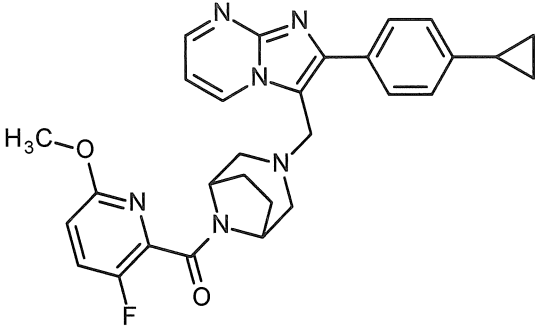
Trong môi trường argon và ở nhiệt độ trong phòng, 1090 mg (2,19 mmol) *tert*-butyl 3-{[2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat đầu tiên được nạp vào trong 15 ml toluen và 3 ml nước trong bình vi sóng thể tích 30 ml và axit cyclopropylboronic (376 mg, 4,37 mmol), kali phosphat (1625 mg, 7,65 mmol), paladi(II) axetat (49 mg, 0,22 mmol) và trixyclohexylphosphin (123 mg, 0,44 mmol) tiếp theo được bổ sung. Tiếp theo, bình vi sóng được đậy kín và hỗn hợp được gia nhiệt tới 120°C và được khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua kieselguhr và phần còn lại được rửa từng chút một bằng etyl axetat. Etyl axetat và nước được bổ sung vào dịch lọc thu được và các pha được tách riêng. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat và cô tới trạng thái khô. Phần còn lại được khuấy với dietyl ete. Sau khi lọc, chất rắn thu được được làm khô trong điều kiện chân không cao qua đêm. Quy trình này tạo ra 667 mg (1,36 mmol, 62% theo lý thuyết) hợp chất đích.

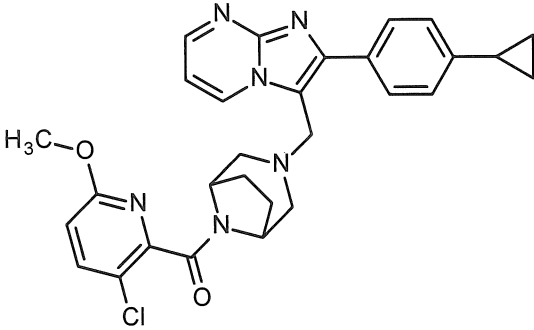
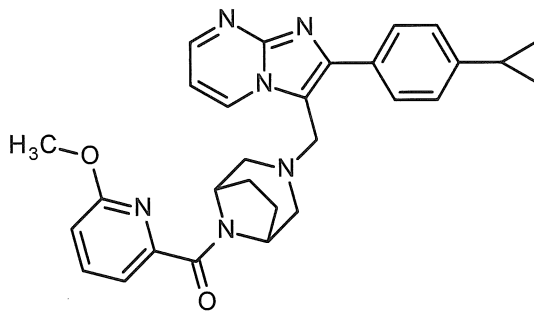
LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 2,00$ phút; $m/z = 460$ ($M+H$)⁺.

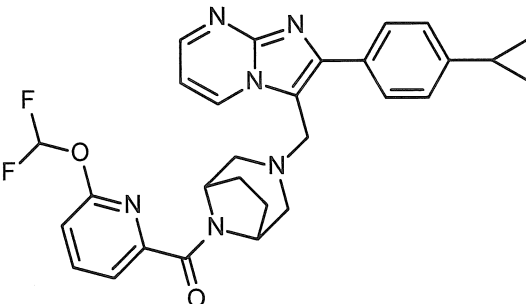
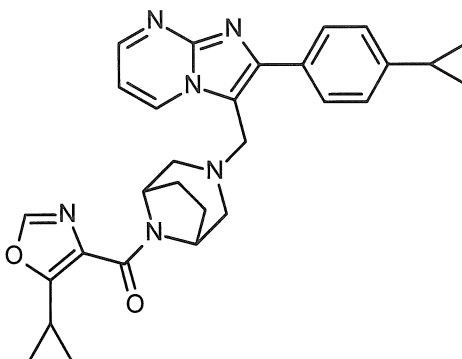
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,69-0,77 (m, 2H), 0,95-1,03 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,65 (br. s, 4H), 1,93-2,03 (m, 1H), 2,24 (br. d, 2H), 2,45-2,61 (m, 2H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,97 (s, 2H), 4,02 (br. s, 2H), 7,11 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 8,55 (dd, 1H), 8,99 (dd, 1H).

Tương tự như các ví dụ 13-29, hợp chất sau đây được điều chế từ các nguyên liệu khởi đầu xác định trong mỗi trường hợp:

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
133	(3-{[2-(4-xyclopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)(2-flophenyl)metanon  từ 2-(4-xyclopropylphenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 2-flobenzoic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,70-0,77 (m, 2H), 0,95-1,02 (m, 2H), 1,65-1,79 (m, 4H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,24 (br. d, 1H), 2,41 (br. d, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,68 (dd, 1H), 3,66 (br. s, 1H), 4,03 (s, 2H), 4,59 (br. s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,25-7,32 (br. s, 1H), 7,41-7,53 (m, 2H), 7,78 (d, 2H), 8,55 (dd, 1H), 9,00 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 1): $R_t = 0,87$ phút; $m/z = 482$ ($M+H$)⁺.

134	xyclopentyl(3-{[2-(4-xyclopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixclo[3.2.1]octan-8-yl)metanon  từ 2-(4-xyclopropylphenyl)-3-(3,8-diazabixclo[3.2.1]octan-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit xyclopentanecarboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68-0,79 (m, 2H), 0,94-1,03 (m, 2H), 1,44-1,68 (m, 7H), 1,68-1,78 (m, 5H), 1,97 (tt, 1H), 2,18-2,30 (m, 2H), 2,53-2,65 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,94-4,03 (m, 2H), 4,28 (br. s, 1H), 4,41 (br. d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 8,56 (dd, 1H), 9,01 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 0,90 phút; m/z = 456 (M+H)⁺.
135	(3-{[2-(4-xyclopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixclo[3.2.1]octan-8-yl)(3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)metanon  từ 2-(4-xyclopropylphenyl)-3-(3,8-diazabixclo[3.2.1]octan-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 3-flo-6-metoxypyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,69-0,78 (m, 2H), 0,95-1,04 (m, 2H), 1,63-1,84 (m, 4H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,43 (br. t, 2H), 2,52-2,57 (m, 1H), 2,76 (dd, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,91 (br. s, 1H), 3,99-4,09 (m, 2H), 4,61 (br. s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,73-7,81 (m, 3H), 8,56 (dd, 1H), 9,01 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 0,86 phút; m/z = 513 (M+H)⁺.

136	(3-clo-6-metoxypyridin-2-yl)(3-{[2-(4-xyclopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)metanon  từ 2-(4-xyclopropylphenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và 3-clo-axit 6-metoxypyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68-0,78 (m, 2H), 0,94-1,03 (m, 2H), 1,62-1,83 (m, 4H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,33-2,44 (m, 2H), 2,45-2,56 (m, 1H), bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,75 (dd, 1H), 3,62 (br. s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,99-4,10 (m, 2H), 4,60 (br. s, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 9,00 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 0,90 phút; m/z = 529/531 (M+H)⁺.
137	(3-{[2-(4-xyclopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)(6-metoxypyridin-2-yl)metanon  từ 2-(4-xyclopropylphenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 6-metoxypyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,65-0,79 (m, 2H), 0,94-1,04 (m, 2H), 1,65-1,82 (m, 4H), 1,93-2,01 (m, 1H), 2,43 (br. d, 1H), 2,55-2,64 (m, 2H), 2,73 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,98-4,09 (m, 2H), 4,63 (br. s, 1H), 4,69 (br. s, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,75-7,85 (m, 3H), 8,56 (dd, 1H), 9,02 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 0,87 phút; m/z = 495 (M+H)⁺.

138	(3-{[2-(4-xyclopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)[6-(diflometoxy)pyridin-2-yl]metanon  từ 2-(4-xyclopropylphenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 6-(diflometoxy)pyridin-2-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68-0,76 (m, 2H), 0,94-1,02 (m, 2H), 1,67-1,83 (m, 4H), 1,92-2,01 (m, 1H), 2,42 (br. d, 1H), 2,53-2,59 (m, 1H), 2,60-2,66 (m, 1H), 2,72 (dd, 1H), 4,04 (s, 2H), 4,57 (br. s, 1H), 4,64 (br. s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,16-7,24 (m, 3H), 7,44 (s, 0,25H), 7,56-7,64 (m, 1,5H), 7,73 (s, 0,25H), 7,79 (d, 2H), 8,05 (t, 1H), 8,57 (dd, 1H), 9,03 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 0,91 phút; m/z = 531 (M+H)⁺.
139	(5-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl)(3-{[2-(4-xyclopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)metanon  từ 2-(4-xyclopropylphenyl)-3-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin dihydroclorua và axit 5-xyclopropyl-1,3-oxazol-4-carboxylic	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,69-0,77 (m, 2H), 0,87-1,01 (m, 4H), 1,02-1,12 (m, 2H), 1,61-1,85 (m, 4H), 1,92-2,01 (m, 1H), 2,39 (br. t, 2H), 2,60-2,74 (m, 3H), 4,01 (s, 2H), 4,59 (br. d, 1H), 5,11 (br. s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,56 (dd, 1H), 9,02 (dd, 1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 0,87 phút; m/z = 495 (M+H)⁺.

B. Đánh giá hiệu quả dược lý

Hoạt tính dược lý của các hợp chất theo sáng chế có thể được minh chứng bằng các nghiên cứu in vitro và in vivo, mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã

biết. Các ví dụ ứng dụng sau đây mô tả hoạt động sinh học của các hợp chất theo sáng chế, mà không giới hạn sáng chế ở những ví dụ này.

B-1. Phân tích điện sinh lý in vitro của kênh TASK-1 và TASK-3 ở người bằng kỹ thuật kẹp điện thế hai điện cực trong noãn bào ếch *Xenopus laevis*

Các noãn bào *Xenopus laevis* được lựa chọn như đã mô tả trong tài liệu khác theo cách minh họa [Decher *et al.*, *FEBS Lett.* **492**, 84-89 (2001)]. Tiếp theo, noãn bào được tiêm dung dịch cRNA mã hoá cho TASK-1 hoặc TASK-3 với lượng từ 0,5 đến 5 ng. Để phân tích điện sinh lý của protein kênh được biểu hiện trong noãn bào, sử dụng kỹ thuật kẹp điện thế hai điện cực [Stühmer, *Methods Enzymol.* **207**, 319-339 (1992)]. Các phép đo được tiến hành như được mô tả trong [Decher *et al.*, *FEBS Lett.* **492**, 84-89 (2001)] ở nhiệt độ trong phòng (21-22°C) sử dụng bộ khuếch đại Turbo TEC 10CD (NPI), ghi ở tần số 2 kHz và lọc bằng 0,4 kHz. Việc dùng các chất được tiến hành bằng cách sử dụng hệ thống truyền dịch nhờ trọng lực. Ở đây, noãn bào được để ở trong buồng đo và được cho tiếp xúc với dòng dung dịch ở tốc độ 10 ml/phút. Mức trong buồng đo được theo dõi và điều chỉnh bằng cách hút dung dịch này ra bằng cách sử dụng pump nhu động.

Bảng 1 dưới đây thể hiện sự ức chế tối đa một nửa, được xác định trong thử nghiệm này, của các kênh TASK-1 và TASK-3 ở người (IC₅₀) bằng các ví dụ thực hiện điển hình theo sáng chế:

Bảng 1

Ví dụ số	TASK-1 IC ₅₀ [nM]	TASK-3 IC ₅₀ [nM]
19	239,4 ± 2,7	774,2 ± 67,1
21	19,2 ± 4,3	32,9 ± 6,0
26	31,2 ± 5,8	140,0 ± 34,6
27	17,9 ± 2,2	367,1 ± 67,6
28	20,5 ± 2,7	6,6 ± 0,8

29	$21,0 \pm 4,1$	$42,7 \pm 8,4$
41	$44,4 \pm 4,4$	$71,8 \pm 15,5$
51	$21,7 \pm 4,6$	$35,9 \pm 8,2$

Từ dữ liệu trong bảng 1, rõ ràng là cả TASK-1 và TASK-3 đều bị phong bế. Do đó, các kết quả trong bảng 1 khẳng định cơ chế tác động của các hợp chất theo sáng chế ở dạng chất ức chế kép TASK-1/3.

B-2. Ức chế TASK-1 và TASK-3 tái tổ hợp *in vitro*

Việc nghiên cứu sự ức chế kênh TASK-1 và TASK-3 tái tổ hợp được tiến hành bằng cách sử dụng tế bào CHO được chuyển nhiễm ổn định. Các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong trường hợp này bằng cách áp dụng 40 mM kali clorua với sự có mặt của thuốc nhuộm nhạy điện áp theo phương pháp được mô tả chi tiết trong các tài liệu tham khảo sau [Whiteaker *et al.*, Validation of FLIPR membrane potential dye for high-throughput screening of potassium channel modulators, *J. Biomol. Screen.* **6** (5), 305-312 (2001); Molecular Devices FLIPR Application Note: Measuring membrane potential using the FLIPR[®] membrane potential assay kit on Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR[®]) systems, <http://www.moleculardevices.com/reagents-supplies/assay-kits/ion-channels/flipr-membrane-potential-assay-kits>]. Hoạt tính của các hợp chất thử nghiệm được xác định theo khả năng của chúng để ức chế sự khử cực trong các tế bào tái tổ hợp bằng 40 mM kali clorua. Nồng độ có thể phong bế một nửa sự khử cực này được gọi là IC₅₀.

Bảng 2 dưới đây liệt kê các giá trị IC₅₀ từ thử nghiệm này được xác định đối với từng ví dụ thực hiện theo sáng chế (một số ở dạng các giá trị trung bình từ nhiều xác định riêng biệt độc lập):

Bảng 2

Ví dụ số	TASK-1 IC ₅₀ [nM]	TASK-3 IC ₅₀ [nM]
----------	---------------------------------	---------------------------------

1	1700	400
4	470	97

5	17000	1300
6	1400	41
7	8600	570
10	2200	130
11	2500	16
12	220	13
13	1500	33
14	7600	170
15	1100	19
16	670	12
17	1200	33
18	910	8,6
19	22000	59
20	160	38
21	140	4,2
22	340	5,2
23	1600	100
24	410	102
25	1100	71
26	1400	16
27	1200	10
28	290	3,2
29	280	1,8
30	3500	85
31	7100	140
32	370	29
33	190	130
34	76	29
35	6700	1500
36	310	80

37	1500	140
38	9600	320
39	1400	160
40	5700	210
41	1500	100
42	1000	340
43	1000	320
44	1000	190
45	1800	120
46	7600	140
47	2800	110
48	400	23
49	260	12
50	3300	430
51	250	8,7
52	1300	52
53	620	19
54	860	13
55	2900	170
56	5600	54
57	6400	57
58	1600	17
59	3000	39
60	670	430
61	3000	640
62	6900	70
63	1700	15
64	1100	8,4
65	3500	670
66	3700	20

67	1200	17
68	9400	87
69	2800	22
70	1900	20
71	14000	110
72	2100	29
73	9100	81
74	3400	61
75	3800	51
76	13000	56
77	720	4,9
78	3800	24
81	820	21
82	670	37
83	250	14
84	93	4,6
85	30000	1000
86	7700	430
89	30000	850
91	20000	410
92	15000	270
93	12000	260
94	30000	160
95	3000	41
97	31000	450
98	9000	160
99	30000	750
100	19000	630
101	19000	510
103	30000	690

104	19000	460
106	30000	89
107	30000	750
108	7000	90
109	24	1,5
110	13000	230
111	6300	290
112	15000	130
113	1100	62
114	6700	140
115	7400	330
116	2700	65
118	19000	220
119	5300	210
120	15000	230
121	12000	120
122	5000	120
123	14000	230
124	790	17
125	230	27
126	280	14
128	2000	110
130	1700	210
131	3500	410
132	1700	410
133	1600	180
134	770	97
135	420	34
136	320	41
137	1100	180

138	3200	290
-----	------	-----

139	4500	470
-----	------	-----

Từ dữ liệu trong bảng 2, rõ ràng là cả TASK-1 và nhất là TASK-3 đều bị phong bế. Do đó, các kết quả trong bảng 2 khẳng định cơ chế tác động của các hợp chất theo sáng chế ở dạng chất ức chế kép TASK-1/3.

B-3. Mô hình động vật mắc chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở lợn

Bằng cách sử dụng áp suất âm tính, có thể khiến cho lợn bị ngạt và do đó, bị ngưng thở đường hô hấp trên ở lợn được gây mê, thở tự phát [Wirth *et al.*, *Sleep* 36, 699-708 (2013)].

Lợn Landrace của Đức được sử dụng làm động vật mẫu. Lợn được gây mê và mở thông khí quản. Một ống thông được gắn vào phần mở và đuôi của khí quản. Bằng cách sử dụng ống nối chữ T, ống thông phần mở được nối trên một chân trước với thiết bị tạo áp suất âm tính và trên chân trước còn lại với ống thông đuôi khí quản. Bằng cách sử dụng ống nối chữ T, ống thông đuôi khí quản được nối với ống thông phần mở và với ống cho phép phá vỡ việc thở tự nhiên của đường hô hấp trên. Bằng cách đóng và mở các ống như vậy có thể làm cho con lợn thay đổi từ cách thở bằng mũi bình thường sang cách thở bằng ống thông đuôi khí quản trong thời gian khi đường hô hấp trên bị tách biệt và được nối với thiết bị tạo áp suất âm tính. Hoạt tính cơ của cơ lưỡi-hầu được ghi bằng điện đồ cơ (electromyogram-EMG).

Vào một số thời điểm nhất định, khả năng bị xẹp của đường hô hấp trên được thử nghiệm bằng cách cho lợn thở bằng ống thông đuôi khí quản và đặt áp suất âm tính là -50, -100 và -150 cm ngọn nước (cm H₂O) vào đường hô hấp trên. Quá trình này làm đường hô hấp trên bị xẹp, mà có thể chính nó làm tắc đường khí và áp suất bị giảm trong hệ thống ống. Thử nghiệm này được tiến hành trước khi dùng chất thử nghiệm và tại các khoảng thời gian nhất định sau khi dùng chất thử nghiệm. Hợp chất thử nghiệm hữu hiệu thoả đáng có thể ngăn ngừa việc bị xẹp của đường hô hấp trong pha hô hấp.

Sau khi đổi từ việc thở bằng mũi sang việc thở qua ống thông đuôi khí quản, không thể đo bất kỳ hoạt tính EMG nào của cơ lưỡi-hầu ở lợn đã được gây mê. Một thử

nghiệm nữa, tiếp theo, xác định áp suất âm tính tại đó bắt đầu hoạt tính EMG. Trị số ngưỡng này, nếu hợp chất thử nghiệm là hữu hiệu, sẽ chuyển dịch sang trị số dương hơn. Tương tự, thử nghiệm được tiến hành trước khi dùng chất thử nghiệm và tại các khoảng thời gian nhất định sau khi dùng chất thử nghiệm. Việc dùng của hợp chất thử nghiệm có thể là trong mũi, trong tĩnh mạch, dưới da, trong màng bụng hoặc trong dạ dày.

C. Các ví dụ thực hiện đối với dược phẩm

Các hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển hóa thành các dạng bào chế dược phẩm như sau:

Viên nén:

Thành phần:

100 mg hợp chất theo sáng chế, 50 mg lactoza (monohydrat), 50 mg tinh bột ngô (tự nhiên), 10 mg polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Germany) và 2 mg magie stearat.

Khối lượng viên nén 212 mg. Đường kính 8 mm, bán kính cong 12 mm.

Sản xuất:

Hỗn hợp gồm hợp chất theo sáng chế, lactoza và tinh bột được tạo hạt với dung dịch PVP 5% trong nước (trọng lượng/trọng lượng). Hạt được làm khô và sau đó, được trộn với magie stearat trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp này được nén ép sử dụng máy tạo viên nén thông thường (xem dạng viên nén trên đây). Giá trị thiết lập được sử dụng cho quá trình nén này là lực nén 15 kN.

Hỗn dịch dùng qua đường miệng:

Thành phần:

1000 mg hợp chất theo sáng chế, 1000 mg etanol (96%), 400 mg Rhodigel® (gôm xanthan từ FMC, Pennsylvania, USA) và 99 g nước.

10 ml hỗn dịch dùng qua đường miệng tương ứng với liều đơn 100 mg hợp chất theo sáng chế.

Sản xuất:

Rhodigel được tạo hỗn dịch trong etanol; hợp chất theo sáng chế được bổ sung vào hỗn dịch này. Nước được bổ sung trong khi khuấy. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng 6 giờ cho tới khi Rhodigel không còn trương phồng.

Dung dịch dùng qua đường miệng:

Thành phần:

500 mg hợp chất theo sáng chế, 2,5 g polysorbat và 97 g polyetylen glycol 400. 20 g dung dịch dùng qua đường miệng tương ứng với liều đơn 100 mg hợp chất theo sáng chế.

Sản xuất:

Hợp chất theo sáng chế được tạo hỗn dịch trong hỗn hợp gồm polyetylen glycol và polysorbat có kèm theo khuấy. Tiếp tục khuấy cho đến khi hợp chất theo sáng chế tan hoàn toàn.

Dung dịch dùng theo đường tĩnh mạch:

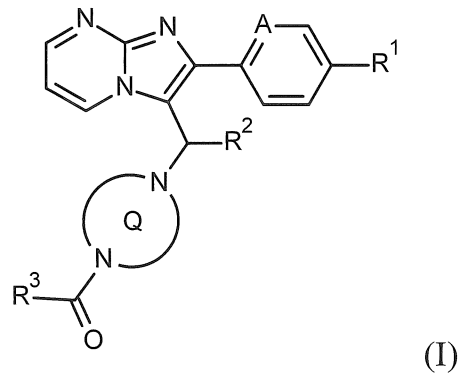
Hợp chất theo sáng chế được hòa tan đến nồng độ thấp hơn độ tan bão hòa trong dung môi chấp nhận được về mặt sinh lý (chẳng hạn dung dịch muối đẳng trương, dung dịch glucoza 5% và/hoặc dung dịch PEG 400 30%). Lọc vô trùng dung dịch này và chuyển vào các lọ thuốc tiêm vô trùng và không chứa chất gây sốt.

Dung dịch dùng qua đường mũi:

Hợp chất của sáng chế được hòa tan đến nồng độ thấp hơn nồng độ bão hòa trong dung môi chấp nhận được về mặt sinh lý (ví dụ nước tinh khiết, dung dịch đệm phosphat, đệm xitrat). Dung dịch này có thể chứa các chất phụ gia khác để đẳng trương hoá, để bảo quản, để điều chỉnh độ pH, để cải thiện độ hoà tan và/hoặc làm ổn định.

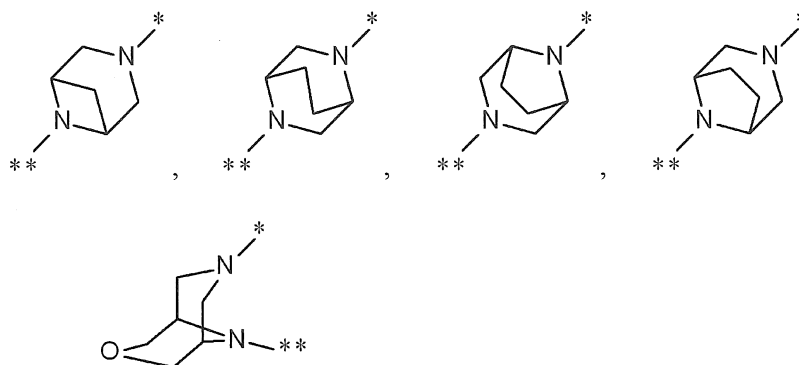
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó

vòng Q là hệ diaza dị vòng hai vòng có công thức



trong đó * để chỉ liên kết với nhóm CHR^2 liền kề và ** để chỉ liên kết với nhóm carbonyl,

A là CH hoặc N,

R^1 là halogen, xyano, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl

trong đó, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl có thể được thế tới ba lần bằng flo và xyclopropyl và xyclobutyl có thể được thế tới hai lần bằng flo,

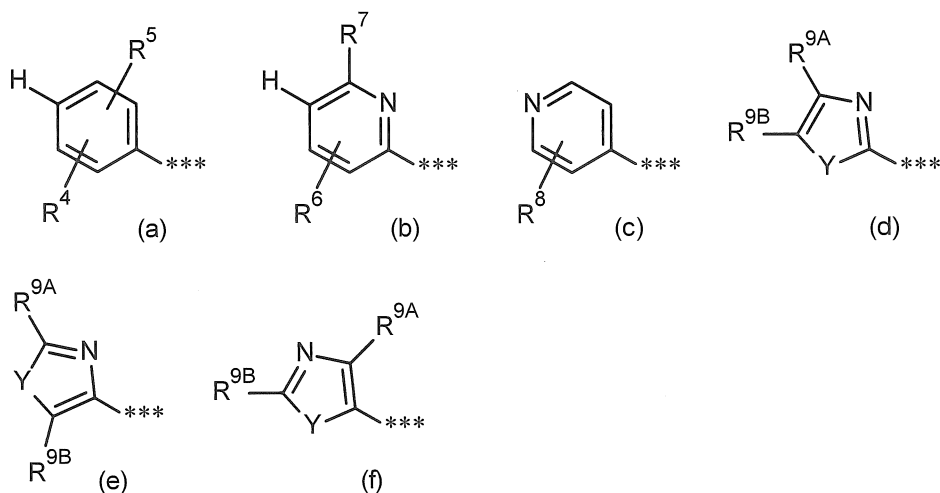
R^2 là hydro hoặc metyl,

và

R^3 là (C₄-C₆)-xycloalkyl trong đó nhóm CH₂ của vòng có thể được thay thế bằng -O-,

hoặc

R^3 là nhóm phenyl có công thức (a), nhóm pyridyl có công thức (b) hoặc (c) hoặc nhóm azol có công thức (d), (e) hoặc (f)



trong đó, *** thể hiện liên kết với nhóm carbonyl liền kề và

R^4 là hydro, flo, clo, brom hoặc metyl,

R^5 là hydro, flo, clo, brom, xyano, (C₁-C₃)-alkyl hoặc (C₁-C₃)-alkoxy, trong đó (C₁-C₃)-alkyl và (C₁-C₃)-alkoxy mỗi nhóm có thể được thế tới ba lần bằng flo,

R^6 là hydro, flo, clo, brom hoặc metyl,

R^7 là hydro, (C₁-C₃)-alkoxy, xyclobutyloxy, oxetan-3-yloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy, mono-(C₁-C₃)-alkylamino, di-(C₁-C₃)-alkylamino hoặc (C₁-C₃)-alkylsulfanyl, trong đó (C₁-C₃)-alkoxy có thể được thế lên đến ba lần bằng flo,

R^8 là hydro, flo, clo, brom, (C₁-C₃)-alkyl hoặc (C₁-C₃)-alkoxy,

R^{9A} và R^{9B} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, flo, clo, brom, (C₁-C₃)-alkyl, xyclopropyl hoặc (C₁-C₃)-alkoxy

trong đó (C₁-C₃)-alkyl và (C₁-C₃)-alkoxy mỗi nhóm có thể được thế tới ba lần bằng flo,

và

Y là O hoặc S,

hoặc

R^3 là nhóm -OR¹⁰ hoặc -NR¹¹R¹² trong đó

R^{10} là (C₁-C₆)-alkyl, (C₄-C₆)-xycloalkyl hoặc [(C₃-C₆)-xycloalkyl]metyl,

R^{11} là hydro hoặc (C₁-C₃)-alkyl

và

R^{12} là (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl, phenyl hoặc benzyl, trong đó, (C₁-C₆)-alkyl có thể được thế tới ba lần bằng flo,

và

trong đó phenyl và nhóm phenyl trong benzyl có thể được thế tới ba lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm flo, clo, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, etoxy, triflometoxy và (triflometyl)sulfanyl,

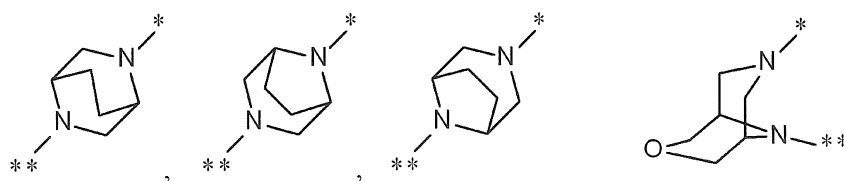
hoặc

R^{11} và R^{12} được gắn kết với nhau và cùng với các nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra vòng pyrrolidin, piperidin, morpholin hoặc thiomorpholin,

và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó

vòng Q là hệ diaza dị vòng hai vòng có công thức



trong đó * để chỉ liên kết với nhóm CHR^2 liền kề và ** để chỉ liên kết với nhóm carbonyl,

A là CH,

R^1 là flo, clo, brom, metyl, isopropyl, *tert*-butyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

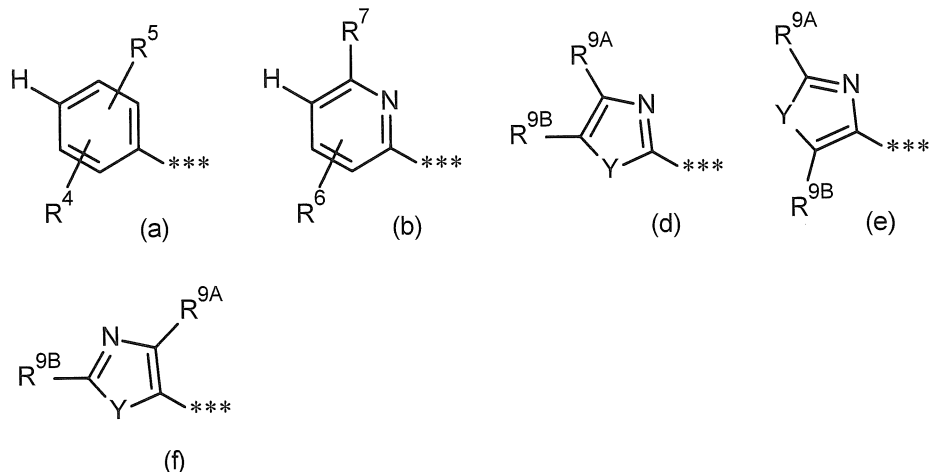
R^2 là hydro,

và

R^3 là xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl

hoặc

R^3 là nhóm phenyl có công thức (a), nhóm pyridyl có công thức (b) hoặc nhóm azol có công thức (d), (e) hoặc (f)



trong đó, $***$ thể hiện liên kết với nhóm carbonyl liền kề và

R^4 là hydro, flo hoặc clo,

R^5 là flo, clo, xyano, (C_1-C_3) -alkyl, (C_1-C_3) -alkoxy hoặc triflometoxy,

R^6 là hydro, flo, clo, brom hoặc metyl,

R^7 là (C_1-C_3) -alkoxy, xyclobutyloxy hoặc (C_1-C_3) -alkylsulfanyl,

trong đó (C_1-C_3) -alkoxy có thể được thế tới ba lần bằng flo,

R^{9A} và R^{9B} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, clo, brom, (C_1-C_3) -alkyl hoặc xyclopropyl,

trong đó, (C_1-C_3) -alkyl có thể được thế tới ba lần bằng flo,

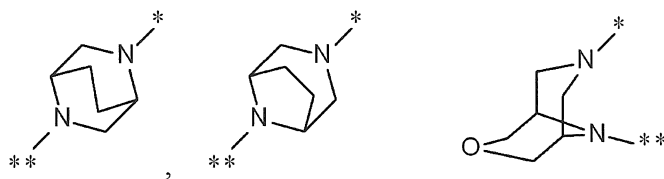
và

Y là O hoặc S,

và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 hoặc 2, trong đó

vòng Q là hệ diaza dị vòng hai vòng có công thức



trong đó * để chỉ liên kết với nhóm CHR^2 liền kề và ** để chỉ liên kết với nhóm carbonyl,

A là CH,

R^1 là clo, brom, isopropyl hoặc xyclopropyl,

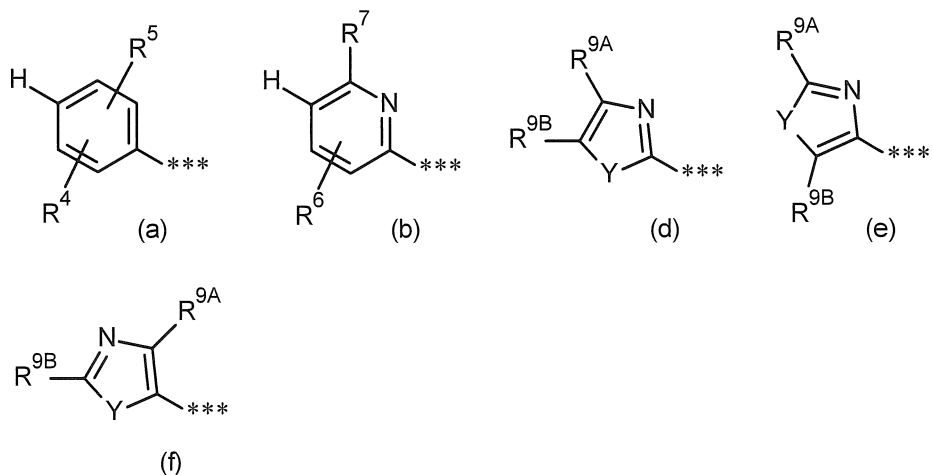
R^2 là hydro,

và

R^3 là xyclopentyl hoặc xyclohexyl,

hoặc

R^3 là nhóm phenyl có công thức (a), nhóm pyridyl có công thức (b) hoặc nhóm azol có công thức (d), (e) hoặc (f)



trong đó, *** thể hiện liên kết với nhóm carbonyl liền kề và

R^4 là hydro, flo hoặc clo,

R^5 là flo, clo, metyl, isopropyl, metoxy hoặc etoxy,

R^6 là hydro, flo, clo, brom hoặc metyl,

R^7 là metoxy, diflometoxy, triflometoxy, isopropoxy, xyclobutyloxy hoặc metylsulfanyl,

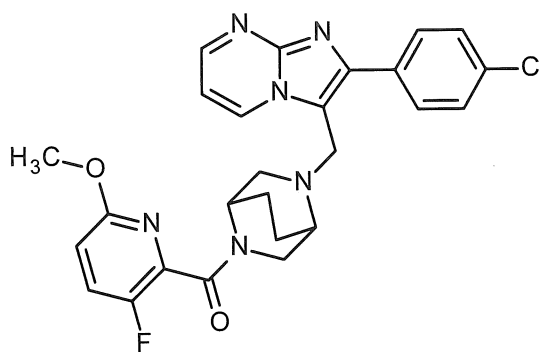
R^{9A} và R^{9B} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, metyl, triflometyl, etyl, isopropyl hoặc xyclopropyl,

và

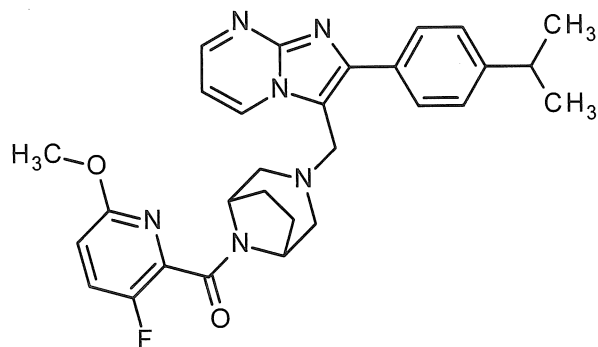
Y là O hoặc S,

và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

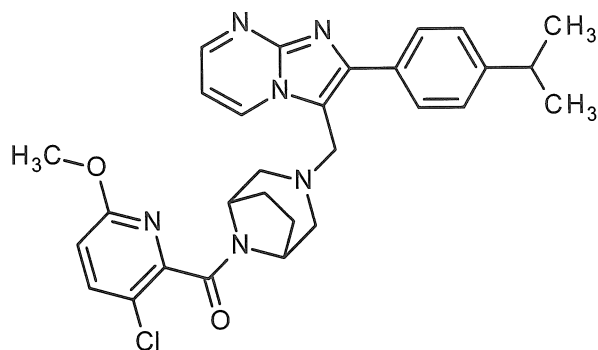
4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (5-{[2-(4-clophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl)(3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)metanon (chất đồng phân đối ảnh 2) có công thức:



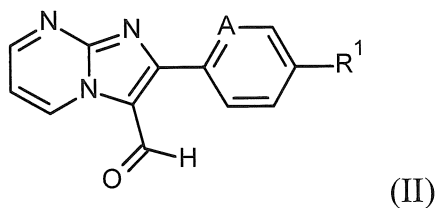
5. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)(3-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)metanon có công thức:



6. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất này là ((3-clo-6-metoxypyridin-2-yl)(3-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)metanon có công thức:



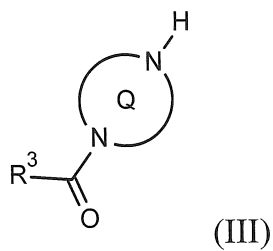
7. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định trong các điểm từ 1 đến 3 trong đó gốc R^2 là hydro, khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (II)



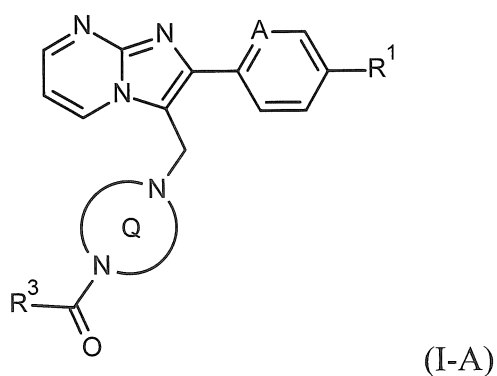
trong đó A và R^1 được xác định như trong các điểm từ 1 đến 3

được cho phản ứng, với sự có mặt của chất khử thích hợp,

[A] với hợp chất có công thức (III)

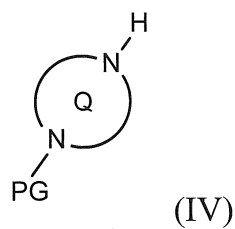


trong đó R^3 và vòng Q được xác định như trong các điểm từ 1 đến 3 để tạo ra hợp chất có công thức (I-A)



trong đó A, R^1 , R^3 và vòng Q có nghĩa như được xác định ở trên hoặc

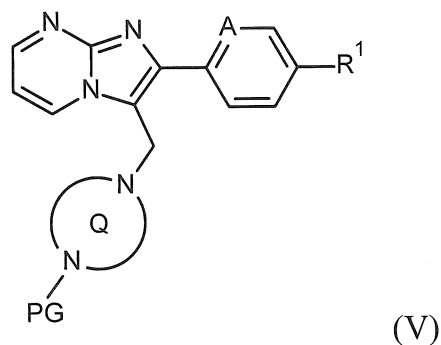
[B] với hệ diaza dị vòng hai vòng được bảo vệ có công thức (IV)



trong đó, vòng Q như được xác định trong các điểm từ 1 đến 3 và

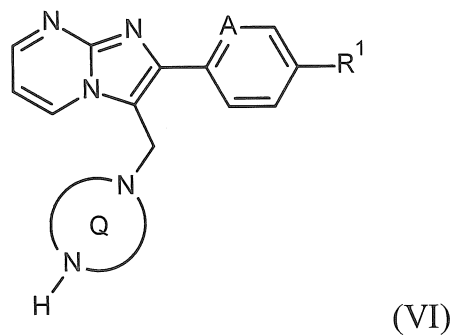
PG là nhóm bảo vệ amino thích hợp, ví dụ *tert*-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl hoặc (9*H*-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl

trước tiên để tạo ra hợp chất có công thức (V)



trong đó A, PG, R¹ và vòng Q có nghĩa như được xác định ở trên,

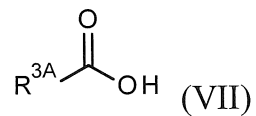
tiếp theo, nhóm bảo vệ PG được tách ra và hợp chất thu được có công thức (VI)



trong đó A, R¹ và vòng Q có nghĩa như được xác định ở trên

sau đó được phản ứng, tùy thuộc vào định nghĩa cụ thể về gốc R³,

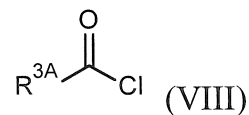
[B-1] với axit carboxylic có công thức (VII)



trong đó

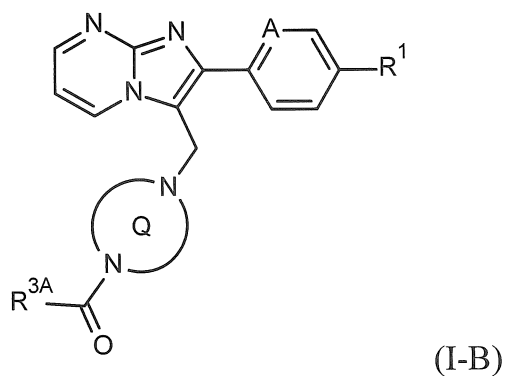
R^{3A} là (C₄-C₆)-xycloalkyl trong đó nhóm CH₂ của vòng có thể được thay thế bằng -O-, hoặc là nhóm phenyl có công thức (a), nhóm pyridyl có công thức (b) hoặc (c) hoặc nhóm azol có công thức (d), (e) hoặc (f), như được mô tả trong các điểm từ 1 đến 3,

với sự kích hoạt của nhóm chức axit carboxylic trong hợp chất có công thức (VII), hoặc được phản ứng với clorua axit tương ứng có công thức (VIII)



trong đó $\text{R}^{3\text{A}}$ có nghĩa như được nêu trên đây

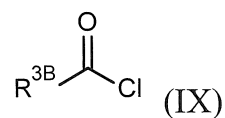
để tạo ra hợp chất có công thức (I-B)



trong đó A, R^1 , $\text{R}^{3\text{A}}$ và vòng Q có nghĩa như được xác định ở trên

hoặc

[B-2] với cloroformat hoặc carbamoyl clorua có công thức (IX)



trong đó

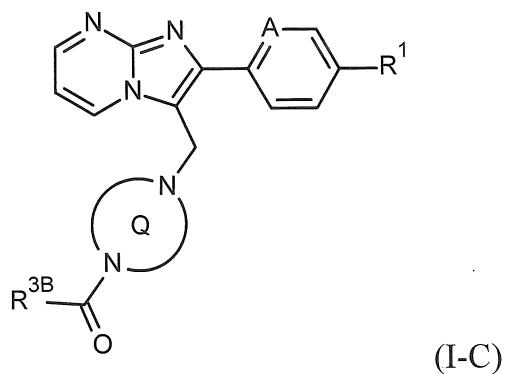
$\text{R}^{3\text{B}}$ là nhóm $-\text{OR}^{10}$ hoặc $-\text{NR}^{11\text{A}}\text{R}^{12}$ trong đó

R^{10} và R^{12} có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 3

và

R^{11A} có nghĩa như được xác định đối với R^{11} như được nêu trong các điểm từ 1 đến 3, nhưng không phải là hydro,

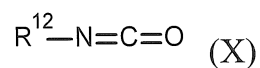
để tạo ra hợp chất có công thức (I-C)



trong đó A, R^1 , R^{3B} và vòng Q có nghĩa như được xác định ở trên

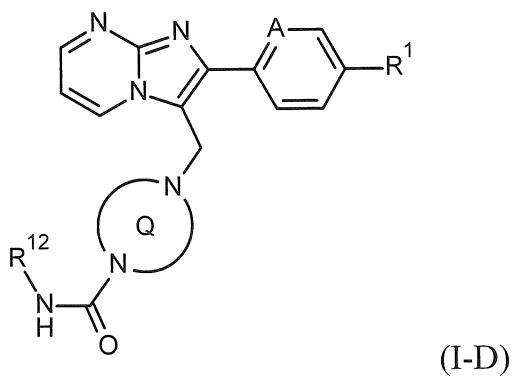
hoặc

[B-3] với isoxyanat có công thức (X)



trong đó R^{12} có nghĩa như được xác định trong các điểm từ 1 đến 3

để tạo ra hợp chất có công thức (I-D)



trong đó A, R^1 , R^{12} và vòng Q có nghĩa như được xác định ở trên

và các hợp chất có công thức (I-A), (I-B), (I-C) và (I-D) thu được như vậy được tách tùy ý thành các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang của chúng và/hoặc được chuyển đổi tùy ý bằng (i) các dung môi và/hoặc (ii) các axit thích hợp thành các solvat, muối và/hoặc solvat của muối của chúng.

8. Thuốc chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 kết hợp với một hoặc nhiều tá dược trợ, không độc, được dụng.

9. Thuốc chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm chất kích thích hô hấp, hợp chất hướng thần kinh, chất ức chế tái hấp thu serotonin, chất chống trầm cảm noradrenalin, serotonin và ba vòng, chất kích thích sGC, chất đối kháng thụ thể corticoid khoáng, thuốc kháng viêm, chất điều biến miễn dịch, chất ức chế miễn dịch và chất gây độc tế bào.