(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) **1-0039393**

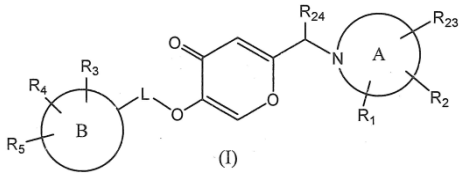
(51)[8] **C07D 405/14**; A61K 31/4155; A61K 31/4709; A61P 35/00; C07D 451/02; C07D 409/14; C07D 413/14; C07D 417/14; A61K 31/4035; C07D 405/06

(13) **B**

(21) 1-2019-02817
(22) 21/12/2017
(86) PCT/FI2017/050926 21/12/2017
(87) WO2018/115591 28/06/2018
(30) 20166024 22/12/2016 FI
(45) 25/04/2024 433
(43) 25/10/2019 379A
(73) ORION CORPORATION (FI)
Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finland
(72) DIN BELLE, David (FI); MÄKELÄ, Mikko (FI); PASSINIEMI, Mikko (FI); PIETIKÄINEN, Pekka (FI); RUMMAKKO, Petteri (FI); TIAINEN, Eija (FI); VAISMAA, Matti (FI); WOHLFAHRT, Gerd (FI).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) DẪN XUẤT PYRAN LÀM CHẤT ỨC CHẾ CYP11A1 (CYTOCHROME P450 MONOOXYGENASE 11A1) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57)



(I)

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{23}, R_{24}, L, A và B là như được xác định ở điểm 1, hoặc các muối dược dụng của nó. Các hợp chất có công thức (I) này hữu ích làm các chất ức chế cytochrome P450 monooxygenaza 11A1 (CYP11A1). Các hợp chất này cũng hữu ích làm thuốc để điều trị các bệnh và tình trạng bệnh phụ thuộc thụ thể steroit, đặc biệt là thụ thể anđrogen, như ung thư tuyến tiền liệt. Các dược phẩm và tổ hợp dược phẩm chứa nó cũng được đề xuất.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hoạt chất có tác dụng trị liệu hữu ích trong điều trị các bệnh và tình trạng bệnh lý phụ thuộc vào thụ thể steroit, đặc biệt là thụ thể anđrogen (AR: androgen receptor), và dược phẩm chứa các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ung thư tuyến tiền liệt là ung thư phổ biến nhất trên thế giới ở đàn ông. Mặc dù tỷ lệ sống sót sau 5 năm của bệnh nhân mắc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú là cao, tiên lượng đối với các bệnh nhân phát triển ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn (CRPC: castration-resistant prostate cancer) trong thời gian 5 năm tiếp theo này là kém.

Trục truyền tín hiệu thụ thể anđrogen (AR: androgen receptor) là quan trọng trong tất cả các giai đoạn của ung thư tuyến tiền liệt. Trong giai đoạn CRPC, bệnh này có đặc trưng là có biểu hiện AR cao, sự khuếch đại AR và sự kích hoạt khó điều chỉnh trục truyền tín hiệu AR bởi anđrogen của mô/khối u còn lại và bởi các hormon steroit khác và các sản phẩm trung gian của quá trình sinh tổng hợp steroit. Do vậy, việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn tiến triển bao gồm phương pháp trị liệu ngăn chặn sản xuất anđrogen (ADT: androgen deprivation therapy) như xử lý bằng hormon bằng cách dùng các chất chủ vận/chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin (GnRH: gonadotropin-releasing hormone) hoặc phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn, chất đối kháng AR hoặc chất ức chế CYP17A1 (như abirateron axetat kết hợp với prednison).

Mặc dù các phương pháp điều trị lúc đầu có thể dẫn đến sự thoái triển bệnh, cuối cùng phần lớn bệnh nhân phát triển bệnh khó điều trị được bằng các liệu pháp hiện có. Lượng progesteron gia tăng ở bệnh nhân được điều trị bằng abirateron axetat đã được giả thiết là một trong các cơ chế kháng. Một vài nghiên cứu lâm sàng và phi lâm sàng đã cho thấy sự điều hòa tăng của các enzym xúc tác quá trình sinh tổng hợp steroit ở giai đoạn muộn của ung thư CRPC. Rất gần đây

đã có công bố rằng 11β-OH androstenedion có thể được chuyển hoá thành 11-ketotestosteron (11-K-T: 11-ketotestosterone) và 11-ketodehyđrotestosteron (11-K-DHT: 11-ketodehydrotestosterone) là các chất có thể gắn kết và kích hoạt AR hiệu quả như testosteron và đihyđrotestosteron. Đã thấy rằng các steroit này được tìm thấy với lượng cao trong huyết tương và mô ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt, điều đó gợi ý rằng các steroit này đóng vai trò làm các chất chủ vận AR trong CRPC. Hơn nữa, đã có đề cập rằng tính kháng ung thư tuyến tiền liệt khi dùng chất ức chế CYP17A1 có thể vẫn là cơ chế phụ thuộc steroit và có đáp ứng với các phương pháp điều trị mà có thể ức chế tiếp quá trình tổng hợp steroit mới (de novo) trong khối u trước CYP17A1, như bằng phương pháp điều trị ức chế CYP11A1 (Cai, C. et al, Cancer Res., 71(20), 6503-6513, 2011).

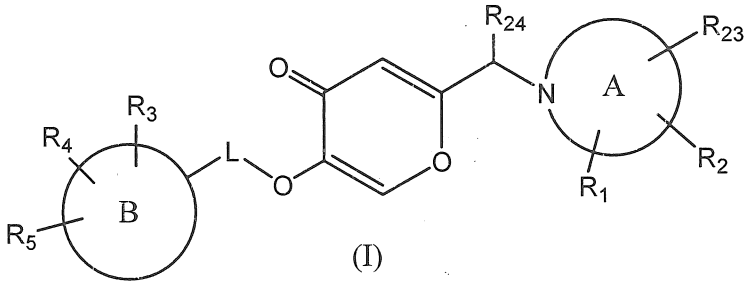
Cytochrome P450 monooxygenaza 11A1 (CYP11A1), còn được gọi là enzym phân cắt mạch bên cholesterol, là monooxygenaza ty thể xúc tác quá trình chuyển hoá cholesterol thành pregnenolon, là tiền chất của tất cả các hormon steroit. Bằng cách ức chế CYP11A1, enzym chính của quá trình sinh tổng hợp steroit nằm trước CYP17A1, có thể đạt được sự phong bế hoàn toàn toàn bộ quá trình sinh tổng hợp steroit. Do vậy, các chất ức chế CYP11A1 có thể có tiềm năng lớn trong việc điều trị ung thư phụ thuộc vào hormon steroit, như ung thư tuyến tiền liệt, ngay cả ở giai đoạn tiến triển của bệnh này, và nhất là ở những bệnh nhân dường như là khó điều trị bằng hormon. Gần đây, người ta đã nhận thấy rằng hợp chất có tác dụng ức chế CYP11A1 ức chế đáng kể sự phát triển khối u in vivo ở mô hình ghép ngoại lai CRPC ở chuột (Oksala, R. et al, Annals of Oncology, (2017) 28 (suppl. 5):Abstract/Poster 28P).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Đã phát hiện ra rằng các hợp chất có công thức (I) là các chất ức chế CYP11A1 tiềm năng. Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất hữu ích làm thuốc trong điều trị các bệnh và tình trạng bệnh lý phụ thuộc vào hormon steroit mong muốn ức chế CYP11A1. Các bệnh và tình trạng bệnh lý như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các ung thư nội tiết và các bệnh như ung thư

tuyến tiền liệt và ung thư vú. Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong điều trị bệnh và tình trạng bệnh lý phụ thuộc AR bao gồm ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):

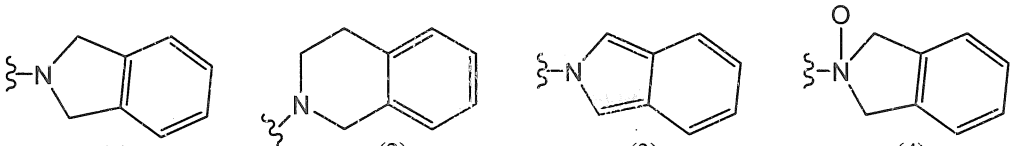


(I)

trong đó:

vòng B là vòng một vòng hoặc hai vòng có 4 tới 10 cạnh chứa 0 tới 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O hoặc S;

vòng A là nhóm bất kỳ trong số các nhóm sau đây:



(1) (2) (3) (4);

L không có mặt hoặc là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-CH_2-$, hoặc trong trường hợp vòng A có công thức (1), L cũng có thể là $-C(O)-CH_2-$;

R_1 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, halogen, xyano, nitro, halo C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkoxy hoặc C_{1-7} alkylthio;

R_2 là hyđro, C_{1-7} alkyl, halogen, hyđroxy, halo C_{1-7} alkyl, nitro, halo C_{1-7} alkoxy hoặc thiol;

hoặc R_1 và R_2 cùng với cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng 1,3-đioxol ngưng tụ;

R_3 là hyđro, halogen, nitro, xyano, oxo, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, hyđroxy C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkoxy, hyđroxy C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylthio, aminocacbonyl C_{2-7} alkenyl, halo C_{1-7} alkylthio, C_{1-7} alkoxycacbonyl C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl C_{2-7} alkenyl, $=NSO_2R_{20}$, $-S(O)-C_{1-7}$ alkyl, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$, $-S(NR_{15})(C_{1-7}$ alkyl), $-C(S)NR_{18}R_{19}$, $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-D-NR_9R_{10}$, $-SO_2R_{11}$, carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý, carboxyclyl C_{1-7}alkyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế

tuỳ ý, heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý hoặc heteroxyclyl C_{1-7}alkyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_4 là hyđro, halogen, hyđroxy, C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkyl hoặc oxo;

R_5 là hyđro, halogen hoặc C_{1-7} alkyl;

R_6 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-O-C(O)C_{1-7} alkyl hoặc heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_8 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkoxy, halo C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl, -C_{1-7} alkyl-O-C(O)-C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-SO_2(C_{1-7} alkyl), -N=S(O)(C_{1-7} alkyl)(C_{1-7} alkyl) hoặc heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_9 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, -SO_2(C_{1-7} alkyl) hoặc -SO_2(C_{3-7} xycloalkyl);

R_{11} là C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, halo C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$, carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý hoặc heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_{12} là hyđro, C_{1-7} alkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl hoặc C_{1-7} alkylcacbonyl;

R_7, R_{10}, R_{13}, R_{18}, và R_{19} độc lập là hyđro, C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{14} là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl hoặc -SO_2R_{21};

R_{15} là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, -SO_2R_{17};

R_{17} là C_{1-7} alkyl hoặc carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_{20} và R_{21} độc lập là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl hoặc carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_{22} là C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{23} là hyđro hoặc oxo;

R_{24} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

D không có mặt hoặc là C_{1-7} alkyl hoặc C_{2-7} alkenyl;

trong đó các phần tử thế tuỳ ý trong mỗi trường hợp có mặt được chọn từ 1 tới 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-7} alkyl, halogen, hyđroxy, C_{1-7} alkoxy, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl hoặc oxo; và

trong đó nhóm heteroxyclyl trong mỗi trường hợp có mặt có 1 tới 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S;

hoặc muối dược dụng của nó;

với điều kiện hợp chất này không phải là hợp chất có công thức:

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(2,5-đimetylphenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(2,4-điclophenyl)metoxy]-2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(3-clophenyl)metoxy]-2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(4-metylphenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(3,4-điclophenyl)metoxy]-2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(3-flophenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-(1-naphtalenylmetoxy)-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[[3-(triflometyl)phenyl]metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(2-clophenyl)metoxy]-2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(2-clo-6-flophenyl)metoxy]-2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(4-clophenyl)metoxy]-2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(4-bromphenyl)metoxy]-2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(2-flophenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(2-metylphenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-(phenylmetoxy)-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[[4-(triflometyl)phenyl] metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

Metyl 4-(((6-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzoat;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(4-flophenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(3,5-đimetoxyphenyl) metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(3-nitrophenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

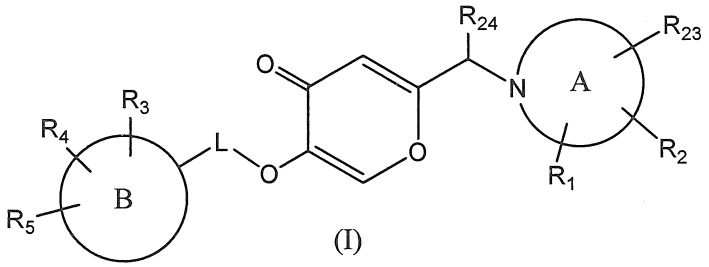
Metyl 5-(((6-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)furan-2-carboxylat;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-(2-phenyletoxy)-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(3-metylphenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on; hoặc

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(4-nitrophenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh và tình trạng bệnh lý phụ thuộc vào thụ thể steroit, đặc biệt là thụ thể anđrogen (AR), bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I):

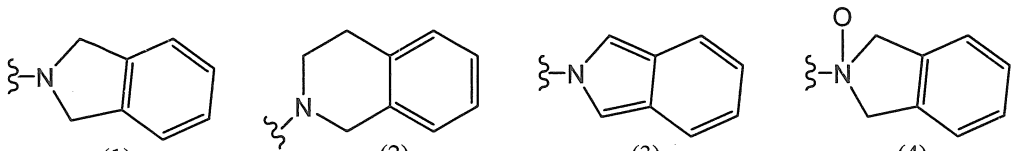


(I)

trong đó:

vòng B là vòng một vòng hoặc hai vòng có 4 tới 10 cạnh chứa 0 tới 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O hoặc S;

vòng A là nhóm bất kỳ trong số các nhóm sau đây:



(1) (2) (3) (4) ;

L không có mặt hoặc là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-CH_2-$, hoặc trong trường hợp vòng A có công thức (1), L cũng có thể là $-C(O)-CH_2-$;

R_1 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, halogen, xyano, nitro, halo C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkoxy hoặc C_{1-7} alkylthio;

R_2 là hyđro, C_{1-7} alkyl, halogen, hyđroxy, halo C_{1-7} alkyl, nitro, halo C_{1-7} alkoxy hoặc thiol;

hoặc R_1 và R_2 cùng với cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng 1,3-đioxol ngưng tụ;

R_3 là hyđro, halogen, nitro, xyano, oxo, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, 7ydroxyl C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkoxy, 7ydroxyl C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylthio, aminocacbonyl C_{2-7} alkenyl, halo C_{1-7} alkylthio, C_{1-7} alkoxycacbonyl C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl C_{2-7} alkenyl, $=NSO_2R_{20}$, $-S(O)-C_{1-7}$ alkyl, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$, $-S(NR_{15})(C_{1-7}$ alkyl), $-C(S)NR_{18}R_{19}$, $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-D-NR_9R_{10}$, $-SO_2R_{11}$, carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý, carboxyclyl C_{1-7}alkyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý, heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý hoặc heteroxyclyl C_{1-7}alkyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_4 là hyđro, halogen, hyđroxy, C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkyl hoặc oxo;

R_5 là hyđro, halogen hoặc C_{1-7} alkyl;

R_6 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, $-C_{1-7}$ alkyl-O-C(O)C_{1-7} alkyl hoặc heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_8 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkoxy, halo C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl, -C_{1-7} alkyl-O-C(O)-C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-SO_2(C_{1-7} alkyl), -N=S(O)(C_{1-7} alkyl)(C_{1-7} alkyl) hoặc heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_9 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, -SO_2(C_{1-7} alkyl) hoặc -SO_2(C_{3-7} xycloalkyl);

R_{11} là C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, halo C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$, carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý hoặc heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_{12} là hyđro, C_{1-7} alkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl hoặc C_{1-7} alkylcacbonyl;

R_7, R_{10}, R_{13}, R_{18}, và R_{19} độc lập là hyđro, C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{14} là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl hoặc -SO_2R_{21};

R_{15} là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, -SO_2R_{17};

R_{17} là C_{1-7} alkyl hoặc carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_{20} và R_{21} độc lập là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl hoặc carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_{22} là C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{23} là hyđro hoặc oxo;

R_{24} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

D không có mặt hoặc là C_{1-7} alkyl hoặc C_{2-7} alkenyl;

trong đó các phần tử thế tuỳ ý trong mỗi trường hợp có mặt được chọn từ 1 tới 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-7} alkyl, halogen, hyđroxy, C_{1-7} alkoxy, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl hoặc oxo; và

trong đó nhóm heteroxyclyl trong mỗi trường hợp có mặt có 1 tới 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S;

hoặc muối dược dụng của nó.

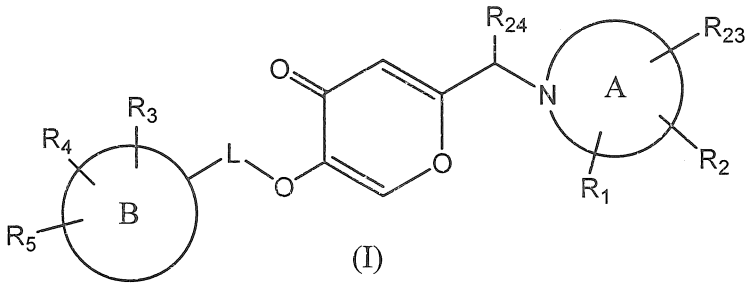
Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) như được xác định ở phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên cùng với chất mang dược dụng.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh và tình trạng bệnh lý phụ thuộc vào thụ thể steroit, đặc biệt là thụ thể anđrogen (AR). Các bệnh và tình trạng bệnh lý như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các ung thư nội tiết và các bệnh như ung thư tuyến tiền liệt và ung thư vú. Phương pháp này bao việc cho đối tượng cần điều trị lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I) như được xác định ở phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất chất dẫn xuất 4*H*-pyran-4-on có công thức (I) hoặc các muối dược dụng của nó hữu ích làm các chất ức chế CYP11A1.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):

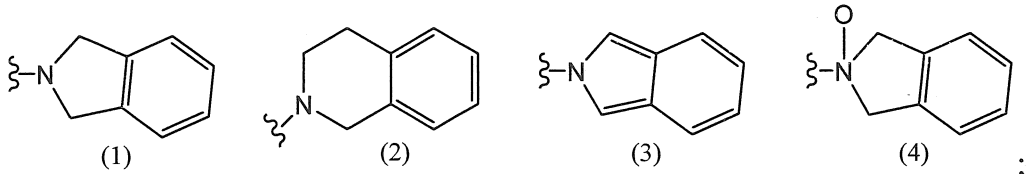


(I)

trong đó:

vòng B là vòng một vòng hoặc hai vòng có 4 tới 10 cạnh chứa 0 tới 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O hoặc S;

vòng A là nhóm bất kỳ trong số các nhóm sau đây:



(1) (2) (3) (4) ;

L không có mặt hoặc là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-CH_2-$, hoặc trong trường hợp vòng A có công thức (1), L cũng có thể là $-C(O)-CH_2-$;

R_1 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, halogen, xyano, nitro, halo C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkoxy hoặc C_{1-7} alkylthio;

R_2 là hyđro, C_{1-7} alkyl, halogen, hyđroxy, halo C_{1-7} alkyl, nitro, halo C_{1-7} alkoxy hoặc thiol;

hoặc R_1 và R_2 cùng với cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng 1,3-đioxol ngưng tụ;

R_3 là hyđro, halogen, nitro, xyano, oxo, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, hyđroxy C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkoxy, hyđroxy C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylthio, aminocacbonyl C_{2-7} alkenyl, halo C_{1-7} alkylthio, C_{1-7} alkoxycacbonyl C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl C_{2-7} alkenyl, $=NSO_2R_{20}$,-S(O)-C_{1-7} alkyl, -S(O)(NR_{14})(R_{22}), -S(NR_{15})(C_{1-7} alkyl), -C(S)$NR_{18}R_{19}$, -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8, -D-NR_9R_{10}, -SO_2R_{11}, carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý, carboxyclyl C_{1-7}alkyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý, heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý hoặc heteroxyclyl C_{1-7}alkyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_4 là hyđro, halogen, hyđroxy, C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkyl hoặc oxo;

R_5 là hyđro, halogen hoặc C_{1-7} alkyl;

R_6 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-O-C(O)C_{1-7} alkyl hoặc heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_8 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkoxy, halo C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl, -C_{1-7} alkyl-O-C(O)-C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-SO_2(C_{1-7} alkyl), -N=S(O)(C_{1-7} alkyl)(C_{1-7} alkyl) hoặc heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_9 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, -SO_2(C_{1-7} alkyl) hoặc -SO_2(C_{3-7} xycloalkyl);

R_{11} là C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, halo C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$, carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý hoặc heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_{12} là hyđro, C_{1-7} alkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl hoặc C_{1-7} alkylcacbonyl;

R_7, R_{10}, R_{13}, R_{18}, và R_{19} độc lập là hyđro, C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{14} là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl hoặc -SO_2R_{21};

R_{15} là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, $-SO_2R_{17}$;

R_{17} là C_{1-7} alkyl hoặc carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_{20} và R_{21} độc lập là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl hoặc carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_{22} là C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{23} là hyđro hoặc oxo;

R_{24} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

D không có mặt hoặc là C_{1-7} alkyl hoặc C_{2-7} alkenyl;

trong đó các phần tử thế tuỳ ý trong mỗi trường hợp có mặt được chọn từ 1 tới 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-7} alkyl, halogen, hyđroxy, C_{1-7} alkoxy, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl hoặc oxo; và

trong đó nhóm heteroxyclyl trong mỗi trường hợp có mặt có 1 tới 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S;

hoặc muối dược dụng của nó;

với điều kiện hợp chất này không phải là hợp chất có công thức:

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(2,5-đimetylphenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(2,4-điclophenyl)metoxy]-2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(3-clophenyl)metoxy]-2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(4-metylphenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(3,4-điclophenyl)metoxy]-2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(3-flophenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-(1-naphtalenylmetoxy)-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[[3-(triflometyl)phenyl]metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(2-clophenyl)metoxy]-2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(2-clo-6-flophenyl)metoxy]-2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(4-clophenyl)metoxy]-2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(4-bromphenyl)metoxy]-2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(2-flophenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(2-metylphenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-(phenylmetoxy)-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[[4-(triflometyl)phenyl] metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

metyl 4-(((6-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzoat;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(4-flophenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(3,5-đimetoxyphenyl) metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(3-nitrophenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

metyl 5-(((6-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)furan-2-carboxylat;

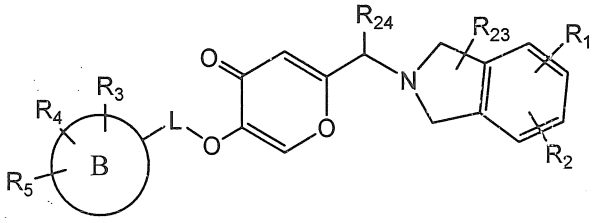
2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-(2-phenyletoxy)-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(3-metylphenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on; hoặc

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(4-nitrophenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on.

Cần phải hiểu rằng liên kết bên trái trong mỗi liên kết L được gắn với vòng B có công thức (I).

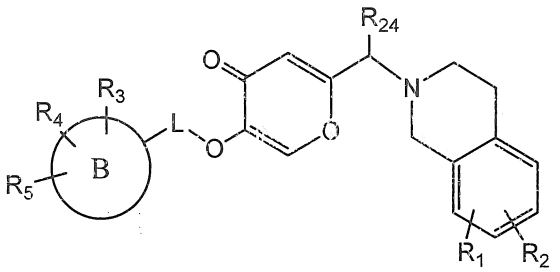
Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (IA):



(IA),

trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{23}, R_{24}, L và B là như được xác định ở phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên đối với công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (IB):

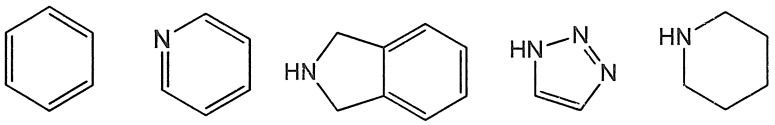


(IB),

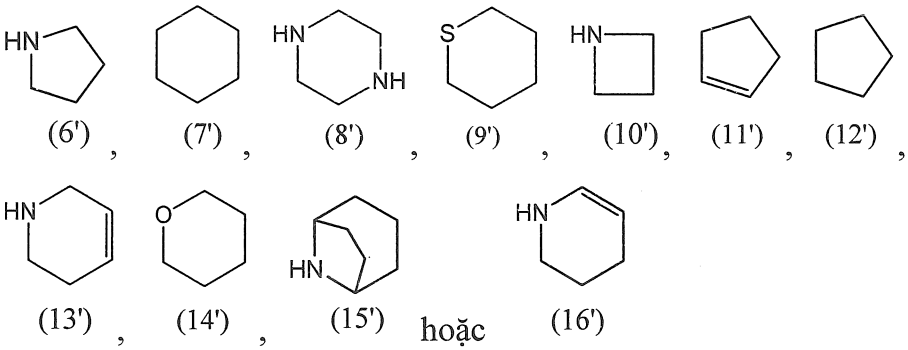
trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{24}, L và B là như được xác định ở phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên đối với công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, đặc biệt được đề xuất là hợp chất có công thức (I) trong đó L là $-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-$, ví dụ, L là $-CH_2-$ hoặc theo một ví dụ khác, L là $-CH_2-CH_2-$.

Theo một phương án, đặc biệt được đề xuất là hợp chất có công thức (I), trong đó vòng B là nhóm bất kỳ trong số các nhóm sau đây:



(1'), (2'), (3'), (4'), (5'),

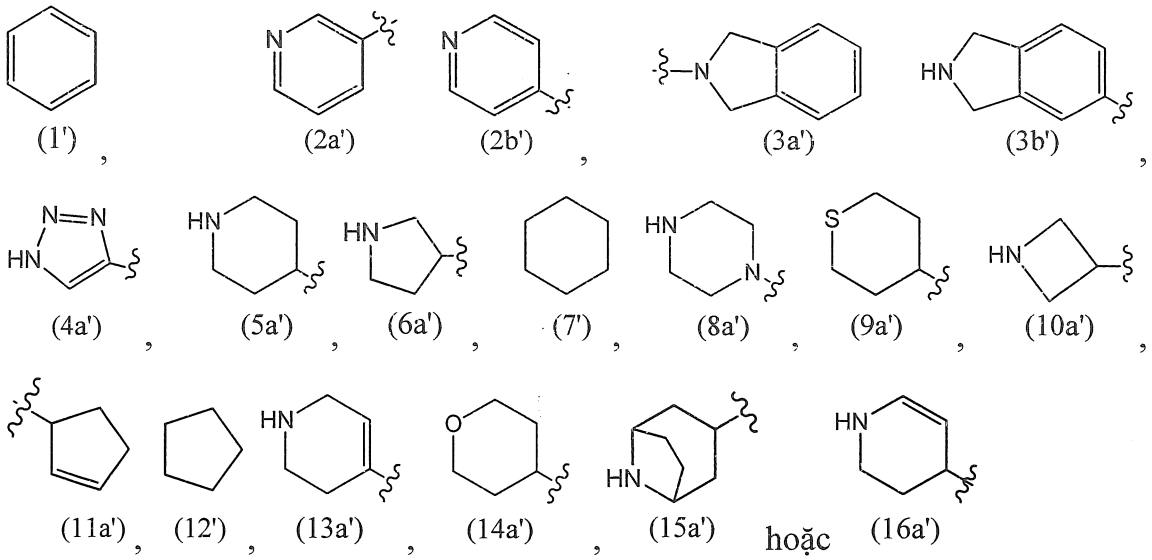


(6') , (7') , (8') , (9') , (10'), (11') , (12') ,

(13') , (14') , (15') hoặc (16')

trong đó R_3, R_4 và R_5, như được xác định ở phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên đối với công thức (I), được gắn vào các vòng B nêu trên.

Trong nhóm con của phương án trên đây là các hợp chất trong đó vòng B là nhóm bất kỳ trong số các nhóm sau đây:



(1') , (2a') (2b') , (3a') (3b') ,

(4a') , (5a') , (6a') , (7') , (8a') , (9a') , (10a') ,

(11a'), (12') , (13a') , (14a') , (15a') hoặc (16a')

và trong đó R_3, R_4 và R_5, như được xác định ở phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên đối với công thức (I), được gắn vào các vòng B nêu trên và trong đó đường cong như sóng biểu thị vị trí gắn với L.

Theo một phương án nữa, đặc biệt sáng chế đề xuất các hợp chất trong đó vòng B là vòng (1'), (5'), (7'), (9'), (13') hoặc (14') như được xác định trên đây.

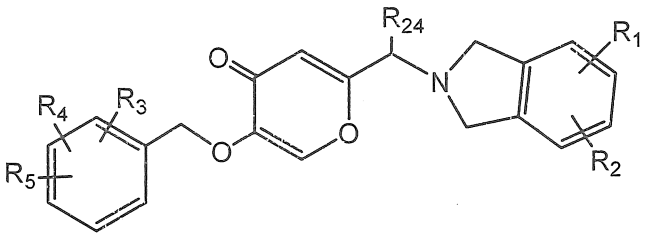
Trong nhóm con của phương án trên đây là các hợp chất trong đó vòng B là nhóm có công thức (1'), (5a'), (7'), (9a'), (13a') hoặc (14a') như được xác định trên đây.

Theo một phương án, đặc biệt sáng chế đề xuất các hợp chất trong đó R_3 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano, C_{1-7} alkylthio, C_{1-7} alkoxycacbonyl C_{2-7} alkenyl, -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8 , -SO_2R_{11}, -D-NR_9R_{10},

-S(O)(NR_{14})(R_{22}), -S(NR_{15})(C_{1-7} alkyl), -C(S)$NR_{18}R_{19}$, carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý, heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý, hoặc heteroxyclyl C_{1-7}alkyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý; trong đó các phần tử thế tuỳ ý trong mỗi trường hợp có mặt được chọn từ 1 tới 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-7} alkyl, halogen, hyđroxy, C_{1-7} alkoxy, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl hoặc oxo, và trong đó nhóm heteroxyclyl trong mỗi trường hợp có mặt có 1 tới 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S.

Theo một phương án, đặc biệt sáng chế đề xuất các hợp chất trong đó R_4 và R_5 là hyđro.

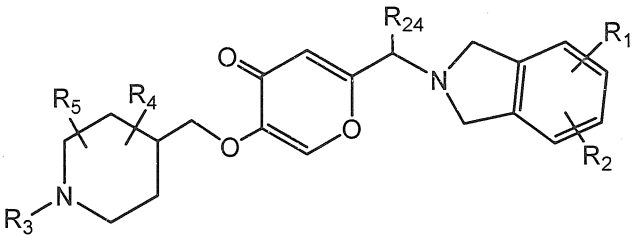
Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (IC):



(IC)

trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 và R_{24} là như được xác định ở phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên đối với công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó.

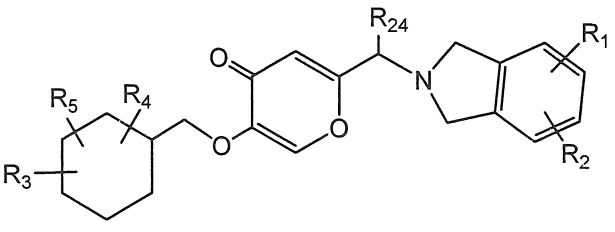
Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (ID):



(ID)

trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 và R_{24} là như được xác định ở phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên đối với công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (IE):



(IE)

trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 và R_{24} là như được xác định ở phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên đối với công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, đặc biệt sáng chế đề xuất các hợp chất như được xác định ở phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên trong đó

R_1 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, halogen, xyano, nitro, halo C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkoxy hoặc C_{1-7} alkylthio;

R_2 là hyđro hoặc halogen;

R_3 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano, thio, C_{1-7} alkoxycacbonyl C_{2-7} alkenyl, -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8 , -SO_2R_{11}, -D-NR_9R_{10}, -S(O)(NR_{14})(R_{22}), -S(NR_{15})(C_{1-7} alkyl), -C(S)$NR_{18}R_{19}$, carboxyclyl có 3 tới 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế hyđroxyl, heteroxyclyl có 4 tới 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế được chọn từ halogen, hyđroxyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl hoặc oxo, hoặc heteroxyclyl C_{1-7}alkyl có 4 tới 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế oxo;

R_4 là hyđro, C_{1-7} alkyl, hyđroxy hoặc halogen;

R_5 là hyđro hoặc halogen;

R_6 là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-O-C(O)C_{1-7} alkyl;

R_7 là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_8 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkoxy, halo C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl, -C_{1-7} alkyl-O-C(O)-C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-SO_2(C_{1-7} alkyl), -N=S(O)(C_{1-7} alkyl)(C_{1-7} alkyl) hoặc heteroxyclyl có 4 tới 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế halogen;

R_9 là C_{1-7} alkylcacbonyl, -SO_2(C_{1-7} alkyl) hoặc -SO_2(C_{3-7} xycloalkyl);

R_{10} là hyđro, C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{11} là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, halo C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$, carboxyclyl có 3 tới 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế được chọn từ halogen hoặc C_{1-7} alkyl, hoặc heteroxyclyl có 4 tới 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế được chọn từ halogen hoặc C_{1-7} alkyl;

R_{12} là C_{1-7} alkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl hoặc

C_{1-7} alkylcacbonyl;

R_{13} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_{14} là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl hoặc $-SO_2R_{21}$;

R_{15} là hyđro, C_{1-7} alkyl, $-SO_2R_{17}$;

R_{17} là C_{1-7} alkyl hoặc carboxyclyl có 3 tới 6 cạnh tuỳ ý được thế bởi 1 tới 2 phần tử thế C_{1-7}alkyl;

R_{18}, và R_{19} độc lập là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_{21} là carboxyclyl có 3 tới 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế C_{1-7}alkyl;

R_{22} là C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{24} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

trong đó nhóm heteroxyclyl trong mỗi trường hợp có mặt có 1 tới 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S;

hoặc muối dược dụng của nó.

Trong một nhóm con là các hợp chất được đại diện bằng công thức (IC) trong đó:

R_1 là hyđro, C_{1-7} alkoxy, halogen, nitro, halo C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkoxy hoặc C_{1-7} alkylthio;

R_2 là hyđro hoặc halogen;

R_3 là C_{2-7} alkenyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano, C_{1-7} alkoxycacbonyl C_{2-7} alkenyl, -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8, $-SO_2R_{11}$, -D-NR_9R_{10}, -S(O)(NR_{14})(R_{22}), -S(NR_{15})(C_{1-7} alkyl), carboxyclyl có 3 tới 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế hyđroxy, hoặc heteroxyclyl có 4 tới 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế được chọn từ halogen hoặc hyđroxy;

R_4 là hyđro, hyđroxy hoặc halogen;

R_5 là hyđro hoặc halogen;

R_6 là C_{1-7} alkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl hoặc -C_{1-7} alkyl-O-C(O)C_{1-7} alkyl;

R_7 là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_8 là C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkyl, -N=S(O)(C_{1-7} alkyl)(C_{1-7} alkyl) hoặc heteroxyclyl có 4 tới 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế halogen;

R_9 là C_{1-7} alkylcacbonyl hoặc -SO_2(C_{1-7} alkyl);

R_{10} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_{11} là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, halo C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$ hoặc heteroxyclyl có 4 tới 6 cạnh;

R_{12} là C_{1-7} alkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl hoặc C_{1-7} alkylcacbonyl;

R_{13} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_{14} là hyđro, C_{1-7} alkyl hoặc C_{1-7} alkylcacbonyl;

R_{15} là hyđro hoặc -SO_2R_{17};

R_{17} là carboxyclyl có 3 tới 6 cạnh tuỳ ý được thế bởi 1-2 phần tử thế C_{1-7} alkyl;

R_{22} là C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{24} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

D không có mặt hoặc là C_{1-7} alkyl hoặc C_{2-7} alkenyl;

trong đó nhóm heteroxyclyl trong mỗi trường hợp có mặt có 1 tới 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S;

hoặc muối dược dụng của nó.

Trong nhóm con của phương án trên đây là các hợp chất trong đó:

R_1 là hyđro, C_{1-7} alkoxy, halogen, nitro, halo C_{1-7} alkyl hoặc halo C_{1-7} alkoxy;

R_2 và R_{10} là hyđro;

R_3 là C_{2-7} alkenyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano, C_{1-7} alkoxycacbonyl C_{2-7} alkenyl, -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8, -SO_2R_{11}, -D-NR_9R_{10}, -S(O)(NR_{14})(R_{22}), -S(NR_{15})(C_{1-7} alkyl), oxazolyl, xyclobutyl tuỳ ý được thế bằng phần tử thế hyđroxy, hoặc oxetanyl tuỳ ý được thế bằng phần tử thế hyđroxy;

R_4 và R_5 là hyđro hoặc halogen;

R_6 là C_{1-7} alkyl hoặc hyđroxy C_{1-7} alkyl;

R_7, R_{13}, R_{14} và R_{24} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_8 là C_{1-7} alkyl, pyroliđinyl, oxetanyl, hoặc azetiđinyl tuỳ ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế halogen,-N=S(O)(C_{1-7} alkyl)(C_{1-7} alkyl);

R_9 là -SO_2(C_{1-7} alkyl);

R_{11} là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, halo C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$, pyroliđinyl, piperiđinyl, azetiđinyl hoặc morpholinyl;

R_{12} là C_{1-7} alkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl hoặc C_{1-7} alkylcacbonyl;

R_{15} là hyđro hoặc -SO_2R_{17};

R_{17} là phenyl tuỳ ý được thế bởi phần tử thế C_{1-7}alkyl;

R_{22} là C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

D không có mặt hoặc là C_{1-7} alkyl hoặc C_{2-7} alkenyl;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo nhóm con khác nữa của phương án trên đây là các hợp chất trong đó:

R_1 là hyđro, C_{1-7} alkoxy, halogen, halo C_{1-7} alkyl hoặc halo C_{1-7} alkoxy;

R_2 và R_{10} là hyđro;

R_3 là hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano, C_{1-7} alkoxycacbonyl C_{2-7} alkenyl, -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8, -SO_2R_{11}, -D-NR_9R_{10}, -S(O)(NR_{14})(R_{22}), -S(NR_{15})(C_{1-7} alkyl), oxazolyl, xyclobutyl tuỳ ý được thế bằng phần tử thế hyđroxy, hoặc oxetanyl tuỳ ý được thế bằng phần tử thế hyđroxy;

R_4 và R_5 là hyđro hoặc halogen;

R_6 là C_{1-7} alkyl;

R_7, R_{13}, R_{14} và R_{24} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_8 là pyroliđinyl, azetiđinyl hoặc -N=S(O)(C_{1-7} alkyl)(C_{1-7} alkyl);

R_9 là -SO_2(C_{1-7} alkyl);

R_{11} là C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$ hoặc pyroliđinyl;

R_{12} là C_{1-7} alkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl hoặc C_{1-7} alkylcacbonyl;

R_{15} là -SO_2R_{17};

R_{17} là phenyl tuỳ ý được thế bởi phần tử thế C_{1-7}alkyl;

R_{22} là C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

D không có mặt hoặc là C_{1-7} alkyl hoặc C_{2-7} alkenyl;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo nhóm con khác nữa của phương án trên đây là các hợp chất trong đó: R_1 là hyđro, halogen, halo C_{1-7} alkyl hoặc halo C_{1-7} alkoxy;

R_2, R_4, R_5 và R_{10} là hyđro;

R_3 là hyđroxy C_{1-7} alkyl, -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8, -SO_2R_{11}, -D-NR_9R_{10}, -S(O)(NR_{14})(R_{22}) hoặc oxetanyl tuỳ ý được thế bằng phần tử thế hyđroxy;

R_6 và R_7 là C_{1-7} alkyl;

R_8 là pyroliđinyl, hoặc -N=S(O)(C_{1-7} alkyl)(C_{1-7} alkyl);

R_9 là -SO_2(C_{1-7} alkyl);

R_{11} là C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$ hoặc pyroliđinyl;

R_{12} là C_{1-7} alkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, hoặc C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl;

R_{13} và R_{14} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_{22} là C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

D là C_{1-7} alkyl hoặc C_{2-7} alkenyl;

hoặc muối dược dụng của nó.

Trong một nhóm con là các hợp chất được đại diện bằng công thức (ID) trong đó:

R_1 là hyđro, C_{1-7} alkyl, xyano, halogen, nitro, halo C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkoxy hoặc C_{1-7} alkylthio;

R_2 là hyđro hoặc halogen;

R_3 là -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8 , -SO_2R_{11} hoặc -C(S)$NR_{18}R_{19}$;

R_4 là hyđro, C_{1-7} alkyl, hyđroxy hoặc halogen;

R_5 là hyđro;

R_6 là C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_7 và R_{24} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_8 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, halo C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-O-C(O)-C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-SO_2(C_{1-7} alkyl) hoặc heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh;

R_{11} là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, halo C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$, carboxyclyl có 3 tới 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1 tới

2 phần tử thế halogen, hoặc heteroxyclyl có 4 tới 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế được chọn từ halogen hoặc C_{1-7} alkyl;

R_{12} và R_{13} là C_{1-7}alkyl;

R_{18}, và R_{19} độc lập là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

D không có mặt;

trong đó nhóm heteroxyclyl trong mỗi trường hợp có mặt có 1 tới 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S.

hoặc muối dược dụng của nó.

Trong nhóm con của phương án trên đây là các hợp chất trong đó:

R_1 là hyđro, C_{1-7} alkyl, halogen, halo C_{1-7} alkyl hoặc halo C_{1-7} alkoxy;

R_2 và R_5 là hyđro;

R_3 là -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8 , -SO_2R_{11}, hoặc -C(S)$NR_{18}R_{19}$, hoặc oxetanyl tuỳ ý được thế bởi phần tử thế hyđroxy;

R_4 là hyđro, C_{1-7} alkyl hoặc halogen;

R_6 là C_{1-7} alkyl;

R_7 là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_8 là C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, halo C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-O-C(O)-C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-SO_2(C_{1-7} alkyl), azetiđinyl, morpholinyl, furanyl hoặc pyroliđinyl;

R_{11} là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, halo C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$, pyroliđinyl, phenyl tuỳ ý được thế bằng phần tử thế halogen, oxetanyl, hoặc pyrazolyl tuỳ ý được thế bằng phần tử thế C_{1-7}alkyl;

R_{12} và R_{13} là C_{1-7}alkyl;

R_{18} và R_{19} độc lập là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_{24} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

D không có mặt;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một nhóm con khác nữa của phương án trên đây là các hợp chất trong đó:

R_1 là hyđro, C_{1-7} alkyl, halogen, halo C_{1-7} alkyl hoặc halo C_{1-7} alkoxy;

R_2, R_5 và R_7 là hyđro;

R_3 là -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8 hoặc -SO_2R_{11};

R_4 là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_6 là C_{1-7} alkyl;

R_8 là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, halo C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, -C_{1-7} alkyl-O-C(O)-C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-SO_2(C_{1-7} alkyl), morpholinyl hoặc pyroliđinyl;

R_{11} là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$, oxetanyl, hoặc pyrazolyl tuỳ ý được thế bằng phần tử thế C_{1-7}alkyl;

R_{12} và R_{13} là C_{1-7}alkyl;

R_{24} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

D không có mặt;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một nhóm con khác nữa của phương án trên đây là các hợp chất trong đó:

R_1 là hyđro, halogen, halo C_{1-7} alkyl hoặc halo C_{1-7} alkoxy;

R_2, R_4, R_5 và R_7 là hyđro;

R_3 là -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8 hoặc -SO_2R_{11};

R_6 , R_{12} và R_{13} là C_{1-7}alkyl;

R_8 là C_{1-7} alkyl hoặc halo C_{1-7} alkyl;

R_{11} là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$ hoặc oxetanyl;

R_{24} là hyđro;

D không có mặt;

hoặc muối dược dụng của nó.

Trong một nhóm con là các hợp chất được đại diện bằng công thức (IE) trong đó:

R_1, R_2, R_4, R_5 và R_{24} là hyđro;

R_3 là hyđro, -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8 , -SO_2R_{11}, -D-NR_9R_{10}, -S(O)(NR_{14})(R_{22}), heteroxyclyl có 4 tới 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử

thế oxo, hoặc heteroxyclyl C_{1-7}alkyl có 4 tới 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế oxo;

R_6, R_{11} và R_{22} là C_{1-7}alkyl;

R_7 là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_8 là C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, hoặc heteroxyclyl có 4 tới 6 cạnh;

R_9 là $-SO_2(C_{1-7}$ alkyl);

R_{10} là hyđro, C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{14} là hyđro hoặc $-SO_2R_{21}$;

R_{21} là carboxyclyl có 3 tới 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1 tới 2 nhóm C_{1-7} alkyl;

D không có mặt hoặc C_{1-7} alkyl;

trong đó nhóm heteroxyclyl trong mỗi trường hợp có mặt có 1 tới 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo nhóm con khác nữa của phương án trên đây là các hợp chất trong đó:

R_1, R_2, R_4, R_5 và R_{24} là hyđro;

R_3 là -D-C(O)-NR_6R_7, $-C(O)R_8$, $-SO_2R_{11}$, -D-NR_9R_{10}, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$, 1,1-đioxiđoisothiazoliđinyl hoặc 1,1-đioxiđoisothiazoliđinyl C_{1-7} alkyl;

R_6, R_{11} và R_{22} là C_{1-7}alkyl;

R_7 là C_{1-7} alkyl;

R_8 là C_{1-7} alkyl hoặc azetiđinyl;

R_9 là $-SO_2(C_{1-7}$ alkyl);

R_{10} là hyđro, C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{14} là $-SO_2R_{21}$;

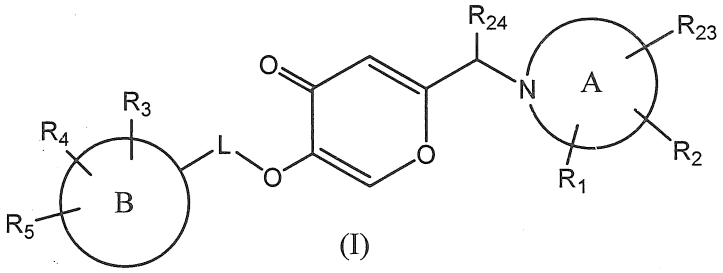
R_{21} là phenyl tuỳ ý được thế bằng phần tử thế C_{1-7}alkyl;

D không có mặt hoặc C_{1-7} alkyl;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) như được xác định ở phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên cùng với chất mang dược dụng.

Theo một phương án nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị các bệnh và tình trạng bệnh lý phụ thuộc vào thụ thể steroit, đặc biệt là thụ thể anđrogen (AR), bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I):

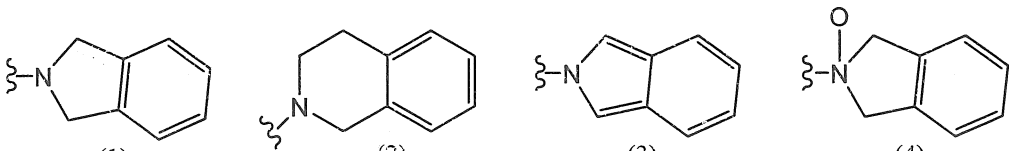


(I)

trong đó:

vòng B là vòng một vòng hoặc hai vòng có 4 tới 10 cạnh chứa 0 tới 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O hoặc S;

vòng A là nhóm bất kỳ trong số các nhóm sau đây:



(1) (2) (3) (4) ;

L không có mặt hoặc là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-CH_2-$, hoặc trong trường hợp vòng A có công thức (1), L cũng có thể là $-C(O)-CH_2-$;

R_1 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, halogen, xyano, nitro, halo C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkoxy hoặc C_{1-7} alkylthio;

R_2 là hyđro, C_{1-7} alkyl, halogen, hyđroxy, halo C_{1-7} alkyl, nitro, halo C_{1-7} alkoxy hoặc thiol;

hoặc R_1 và R_2 cùng với cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng 1,3-đioxol ngưng tụ;

R_3 là hyđro, halogen, nitro, xyano, oxo, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, hyđroxy C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkoxy, hyđroxy C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylthio, aminocacbonyl C_{2-7} alkenyl, halo C_{1-7} alkylthio, C_{1-7} alkoxycacbonyl C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl C_{2-7} alkenyl, $=NSO_2R_{20}$,$-S(O)-C_{1-7}$ alkyl, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$, $-S(NR_{15})(C_{1-7}$ alkyl), $-C(S)NR_{18}R_{19}$, $-D-C(O)NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-D-NR_9R_{10}$, $-SO_2R_{11}$, carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý, carboxyclyl C_{1-7}alkyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ

ý, heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý hoặc heteroxyclyl C_{1-7}alkyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_4 là hyđro, halogen, hyđroxy, C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkyl hoặc oxo;

R_5 là hyđro, halogen hoặc C_{1-7} alkyl;

R_6 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-O-C(O)C_{1-7} alkyl hoặc heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_8 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkoxy, halo C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl, -C_{1-7} alkyl-O-C(O)-C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-SO_2(C_{1-7} alkyl), -N=S(O)(C_{1-7} alkyl)(C_{1-7} alkyl) hoặc heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_9 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, -SO_2(C_{1-7} alkyl) hoặc -SO_2(C_{3-7} xycloalkyl);

R_{11} là C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, halo C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$, carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý hoặc heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_{12} là hyđro, C_{1-7} alkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl hoặc C_{1-7} alkylcacbonyl;

R_7, R_{10}, R_{13}, R_{18}, và R_{19} độc lập là hyđro, C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{14} là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl hoặc -SO_2R_{21};

R_{15} là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, -SO_2R_{17};

R_{17} là C_{1-7} alkyl hoặc carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_{20} và R_{21} độc lập là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl hoặc carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tuỳ ý;

R_{22} là C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{23} là hyđro hoặc oxo;

R_{24} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

D không có mặt hoặc là C_{1-7} alkyl hoặc C_{2-7} alkenyl;

trong đó các phần tử thế tuỳ ý trong mỗi trường hợp có mặt được chọn từ 1 tới 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-7} alkyl, halogen, hyđroxy, C_{1-7} alkoxy, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl hoặc oxo; và

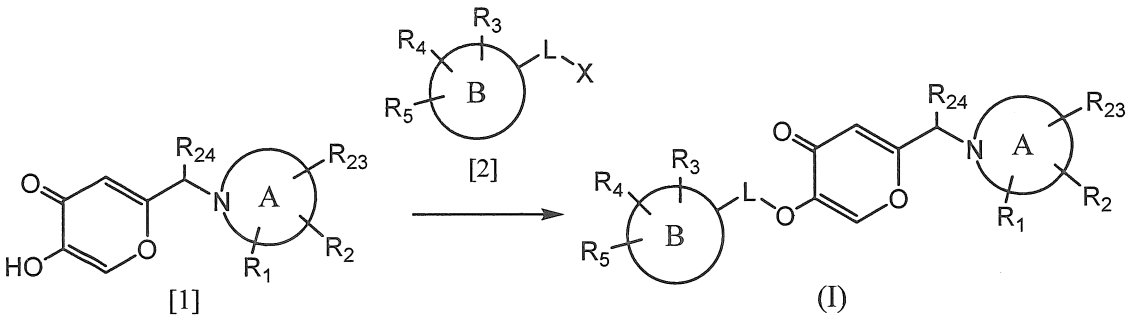
trong đó nhóm heteroxyclyl trong mỗi trường hợp có mặt có 1 tới 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S;
hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý phụ thuộc vào thụ thể steroit là bệnh hoặc tình trạng bệnh lý phụ thuộc vào thụ thể anđrogen bao gồm các ung thư nội tiết và các bệnh, ví dụ, ung thư tuyến tiền liệt hoặc ung thư vú, đặc biệt là ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn (CRPC). Theo một phương án của sáng chế, CRPC cần được điều trị là khó điều trị bằng phương pháp dùng chất ức chế CYP17A1. Theo phương án thực hiện khác, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý phụ thuộc vào thụ thể anđrogen là ung thư nội tiết mà phụ thuộc vào sự hoạt hóa CYP11A1.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng nhiều con đường tổng hợp tương tự với các phương pháp đã biết bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp. Các Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế ví dụ theo cách tương tự hoặc theo các sơ đồ phản ứng sau đây. Một số hợp chất bao gồm hợp chất có công thức (I) có thể thu được bằng cách chuyển hóa các nhóm chức của các hợp chất có công thức (I) khác thu được theo Sơ đồ sau đây, bằng các bước phản ứng đã biết như bước oxy hoá, khủ, thủy phân, axyl hóa, alkyl hóa, amit hóa, amin hóa, sulfonat hóa và các bước khác. Cần lưu ý rằng các nhóm rời chuyển thích hợp, ví dụ, nhóm bảo vệ N, như nhóm t-butoxycacbonyl (t-BOC) hoặc nhóm phenylsulfonyl, có thể được sử dụng theo cách đã biết trong quá trình tổng hợp để cải thiện độ chọn lọc của các bước phản ứng.

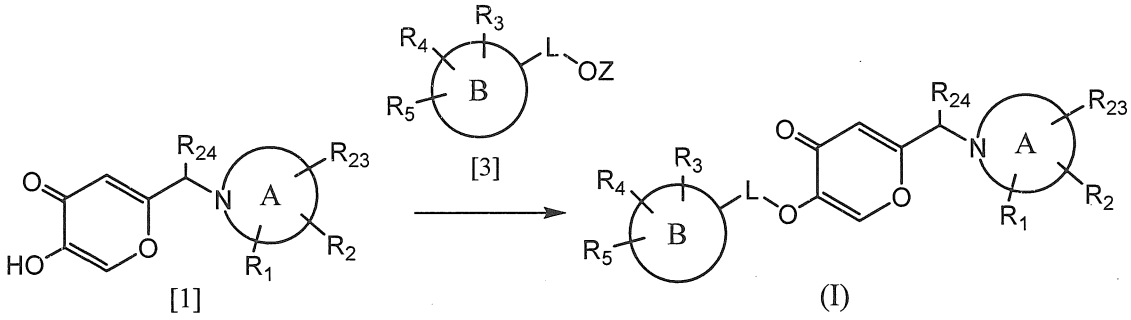
Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế, ví dụ, theo Sơ đồ 1, trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{23}, R_{24}, L, A và B, là như được xác định trên đây, và X là halogen. Theo phương pháp của Sơ đồ 1, dẫn xuất 5-hyđroxy-4H-pyran-4-on có công thức [1] được liên hợp với dẫn xuất vòng B có công thức [2] trong đó halogen hoạt động như là nhóm rời chuyển trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ ở nhiệt độ cao, ví dụ, sử dụng K_2CO_3 trong DMF, K_2CO_3 trong DMSO, NaOH/KOH trong MeOH/EtOH, NaH trong DMF hoặc K_2CO_3 trong THF/1,4-đioxan, để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 1



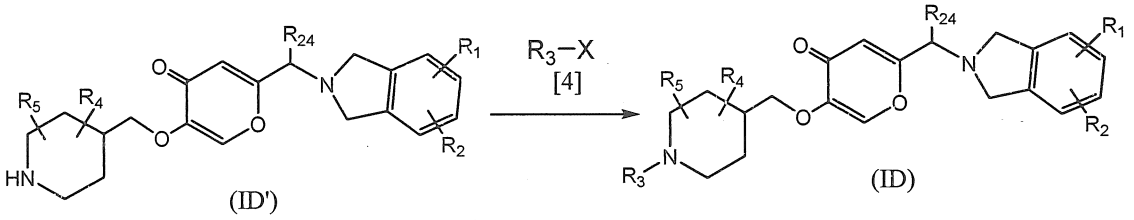
Theo cách khác, các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo Sơ đồ 2, trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{23}, R_{24}, L, A và B, là như được xác định trên đây, và Z là nhóm mesyl hoặc tosyl. Theo một phương pháp của Sơ đồ 2, dẫn xuất 5-hyđroxy-4H-pyran-4-on có công thức [1] được liên hợp với dẫn xuất vòng B có công thức [3], trong đó mesylat hoặc tosylat hoạt động như là nhóm rời chuyển, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ ở nhiệt độ cao, ví dụ sử dụng K_2CO_3 trong DMF, K_2CO_3 trong DMSO, NaOH/KOH trong MeOH/EtOH, NaH trong DMF hoặc K_2CO_3 trong THF/1,4-đioxan, để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 2



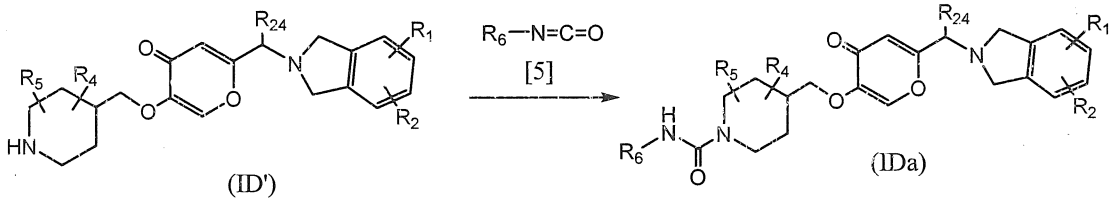
Các hợp chất có công thức (ID) trong đó R_3 được liên hợp với vòng piperiđin thông qua nhóm axyl hoặc sulfonyl, có thể được điều chế, ví dụ, theo Sơ đồ 3, trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 và R_{24} là như được xác định trên đây, và X là halogen. Theo một phương pháp của Sơ đồ 3, hợp chất có công thức (ID') được liên hợp với hợp chất halogen có công thức [4] trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 với sự có mặt của bazơ thích hợp như trietylamin để tạo ra hợp chất có công thức (ID).

Sơ đồ 3



Các hợp chất có công thức (ID) trong đó R_3 là -C(O)-NHR_6, có thể được điều chế, ví dụ, theo Sơ đồ 4, trong đó R_1, R_2, R_4, R_5, R_7 và R_{24} là như được xác định trên đây. Theo một phương pháp của Sơ đồ 4, hợp chất có công thức (ID') được liên hợp với hợp chất izoxyanat có công thức [5] trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 hoặc DMF với sự có mặt của bazơ thích hợp như trietylamin hoặc DIPEA để tạo ra hợp chất có công thức (IDa). Các hợp chất có công thức (ID) trong đó R_3 là -C(S)NHR_{19} có thể được điều chế theo cách tương tự bằng cách sử dụng R_{19}-N=C=S làm chất phản ứng.

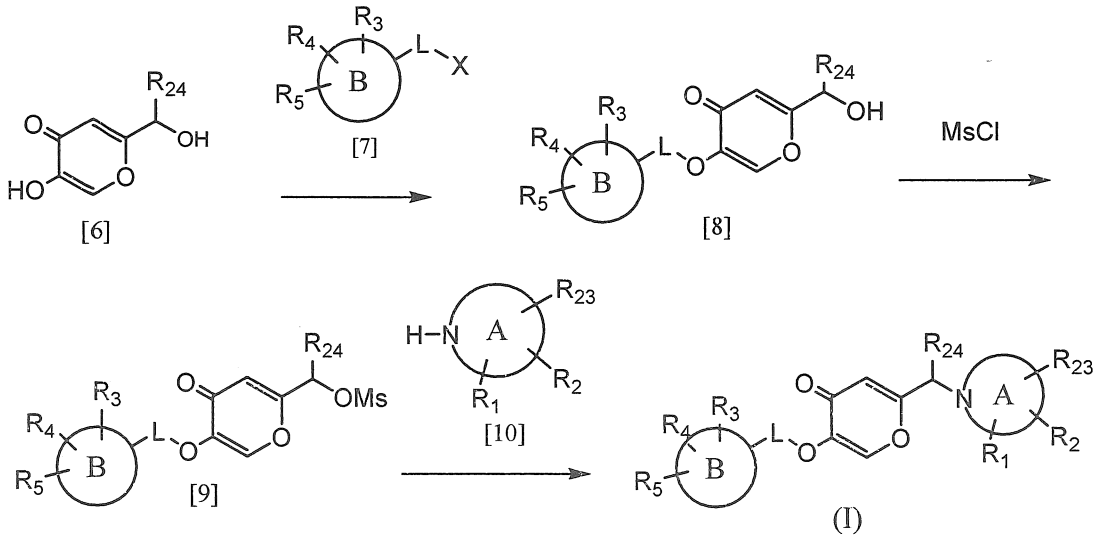
Sơ đồ 4



Các hợp chất có công thức (I) cũng có thể được điều chế theo Sơ đồ 5, trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{23}, R_{24}, L, A và B, là như được xác định trên đây, và X là halogen. Theo một phương pháp của Sơ đồ 5, hợp chất có công thức [6] được liên hợp với hợp chất có công thức [7] trong dung môi thích hợp như DMF với sự có mặt của bazơ như K_2CO_3 ở nhiệt độ cao để tạo ra hợp chất có công thức [8]. Hợp chất có công thức [8] sau đó có thể được phản ứng với metansulfonyl clorua trong dung môi thích hợp như DCM trong điều kiện lạnh với sự có mặt của bazơ thích hợp như trietylamin để tạo ra hợp chất có công thức [9]. Các hợp chất có công thức (I) có thể được thu nhận bằng cách liên hợp hợp chất có công thức [9]

với hợp chất có công thức [10] trong dung môi thích hợp như DMSO hoặc DMF với sự có mặt của bazơ như K_2CO_3 ở nhiệt độ cao.

Sơ đồ 5



Trừ khi có định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được dùng trong bản mô tả này có nghĩa thông thường như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế. Như được sử dụng trong bản mô tả này, sau đây đưa ra định nghĩa sau để tạo thuận lợi cho việc hiểu sáng chế.

Thuật ngữ "đối tượng", như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ người và động vật.

Thuật ngữ "thụ thể steroit" dùng để chỉ thụ thể mà gắn kết với và được hoạt hóa hormon steroit. Ví dụ về thụ thể steroit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các thụ thể anđrogen, glucocorticoit, và progesteron.

Thuật ngữ "ung thư nội tiết" dùng để chỉ sự sinh trưởng không điều hòa được một phần hoặc hoàn toàn của một hoặc nhiều thành phần tế bào của hệ nội tiết, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư của một hoặc nhiều tuyến thượng thận.

Thuật ngữ "halo" hoặc "halogen", như được sử dụng trong bản mô tả này nguyên như vậy hoặc như một phần của nhóm khác, dùng để chỉ clo, brom, flo hoặc iot.

Thuật ngữ "C_{1-7} alkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này nguyên như vậy hoặc như một phần của nhóm khác, dùng để chỉ nhóm hyđrocacbon bão hoà

mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1, 2, 3, 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử cacbon. Ví dụ đại diện về C_{1-7} alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, *iso*-pentyl và *n*-hexyl. Một phương án được ưu tiên của "C_{1-7} alkyl" là C_{1-3} alkyl. Thuật ngữ "C_{1-3} alkyl" dùng để chỉ một phương án được ưu tiên của "C_{1-7} alkyl" có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "C_{2-7} alkenyl", như được sử dụng trong bản mô tả này nguyên như vậy hoặc như một phần của nhóm khác, dùng để chỉ nhóm hyđrocacbon béo có 2, 3, 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử cacbon và có một hoặc một số liên kết đôi. Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, propenyl và xyclohexenyl.

Thuật ngữ "C_{3-7} xycloalkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này nguyên như vậy hoặc như một phần của nhóm khác, dùng để chỉ hyđrocacbon mạch vòng bão hoà nhóm chứa 3, 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử cacbon. Ví dụ đại diện về xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Thuật ngữ "C_{3-7} xycloalkyl C_{1-7} alkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm C_{3-7} xycloalkyl, như được xác định ở bản mô tả này, đính vào phân tử gốc thông qua nhóm C_{1-7} alkyl, như được xác định ở bản mô tả này.

Thuật ngữ "hyđroxy", như được sử dụng trong bản mô tả này nguyên như vậy hoặc như một phần của nhóm khác, dùng để chỉ nhóm –OH.

Thuật ngữ "xyano", như được sử dụng trong bản mô tả này nguyên như vậy hoặc như một phần của nhóm khác, dùng để chỉ nhóm –CN.

Thuật ngữ "carboxy", như được sử dụng trong bản mô tả này nguyên như vậy hoặc như một phần của nhóm khác, dùng để chỉ nhóm –COOH.

Thuật ngữ "cacbonyl", như được sử dụng trong bản mô tả này nguyên như vậy hoặc như một phần của nhóm khác, dùng để chỉ nguyên tử cacbon được liên kết đôi với nguyên tử oxy (C=O).

Thuật ngữ "oxo", như được sử dụng trong bản mô tả này nguyên như vậy hoặc như một phần của nhóm khác, dùng để chỉ nguyên tử oxy được liên kết với nguyên tử khác bằng liên kết đôi (=O).

Thuật ngữ "C_{1-7} alkoxy", như được sử dụng trong bản mô tả này nguyên như vậy hoặc như một phần của nhóm khác, dùng để chỉ C_{1-7} alkyl, như được xác định ở bản mô tả này, được gắn với phân tử gốc thông qua nguyên tử oxy. Ví dụ đại diện về C_{1-7} alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy và *tert*-butoxy.

Thuật ngữ "hyđroxy C_{1-7} alkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ ít nhất nhóm hyđroxy, như được xác định ở bản mô tả này, được gắn với phân tử gốc thông qua nhóm C_{1-7} alkyl, như được xác định ở bản mô tả này. Ví dụ đại diện về hyđroxy C_{1-7} alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hyđroxymetyl, 2,2-đihyđroxyetyl, 1-hyđroxyetyl, 3-hyđroxypropyl, 1-hyđroxypropyl, 1-metyl-1-hyđroxyetyl và 1-metyl-1-hyđroxypropyl.

Thuật ngữ "halo C_{1-7} alkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ ít nhất một nguyên tử halogen, như được xác định ở bản mô tả này, được gắn với phân tử gốc thông qua nhóm C_{1-7} alkyl, như được xác định ở bản mô tả này. Ví dụ đại diện về halo C_{1-7} alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flometyl, điflometyl, triflometyl, 2-cloetyl và 3-brompropyl.

Thuật ngữ "xyano C_{1-7} alkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm xyano, như được xác định ở bản mô tả này, được gắn với phân tử gốc thông qua nhóm C_{1-7} alkyl, như được xác định ở bản mô tả này. Ví dụ đại diện về xyano C_{1-7} alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyanometyl, 1-xyanoetyl, 1-xyanopropyl và 2-xyanopropyl.

Thuật ngữ "halo C_{1-7} alkoxy", như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ ít nhất một nguyên từ halogen, như được xác định ở bản mô tả này, được gắn với phân tử gốc thông qua nhóm C_{1-7} alkoxy, như được xác định ở bản mô tả này.

Thuật ngữ "phenyl C_{1-7} alkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ ít nhất một nhóm phenyl được gắn với phân tử gốc thông qua nhóm C_{1-7} alkyl, như được xác định ở bản mô tả này.

Thuật ngữ "C_{1-7} alkyl cacbonyl", như được sử dụng trong bản mô tả này nguyên như vậy hoặc như một phần của nhóm khác, dùng để chỉ nhóm C_{1-7} alkyl,

như được xác định ở bản mô tả này, được gắn với phân tử gốc thông qua nhóm cacbonyl, như được xác định ở bản mô tả này.

Thuật ngữ "C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này nguyên như vậy hoặc như một phần của nhóm khác, dùng để chỉ ít nhất nhóm C_{1-7} alkoxy, như được xác định ở bản mô tả này, được gắn với phân tử gốc thông qua nhóm C_{1-7} alkyl, như được xác định ở bản mô tả này.

Thuật ngữ "hyđroxy C_{1-7} alkoxy", như được sử dụng trong bản mô tả này nguyên như vậy hoặc như một phần của nhóm khác, dùng để chỉ ít nhất một nhóm hyđroxy, như được xác định ở bản mô tả này, được gắn với phân tử gốc thông qua nhóm C_{1-7} alkoxy, như được xác định ở bản mô tả này.

Thuật ngữ "hyđroxy C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm hyđroxy C_{1-7} alkoxy, như được xác định ở bản mô tả này, được gắn với phân tử gốc thông qua nhóm C_{1-7} alkyl, như được xác định ở bản mô tả này.

Thuật ngữ "heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh" như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhân bão hoà, bão hoà một phần hoặc thơm có 4 tới 10 nguyên tử trong nhân, trong đó 1 tới 4 nguyên tử là nguyên tử dị vòng được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S. Một phương án của "heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh" là "heteroxyclyl có 4 tới 6 cạnh" mà dùng để chỉ nhân bão hoà, bão hoà một phần hoặc thơm với 4-6 nguyên tử trong nhân, trong đó 1 tới 4 nguyên tử là nguyên tử dị vòng được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S. Ví dụ đại diện về nhân dị vòng có 4-10 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhân oxetanyl, azetiđinyl, pyrazolyl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, pyrimiđinyl, pyriđinyl, piperiđinyl, tetrazolyl, piperazinyl, furanyl, morpholinyl, piperiđinyl, pyroliđinyl, thiazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl tetrahyđropyranyl, 1,2,4-oxađiazolyl, oxazolyl, imiđazolyl, inđolyl và 4,5-đihyđroimiđazolyl.

Thuật ngữ "carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh" như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhân bão hoà, bão hoà một phần hoặc thơm có 3 tới 10 nguyên tử trong nhân bao gồm chỉ nguyên tử cacbon. Một phương án về "carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh" là "carboxyclyl có 3 tới 6 cạnh" mà dùng để chỉ nhân bão hoà, bão hoà một phần hoặc nhân thơm có 3 tới 6 nguyên tử trong nhân bao gồm chỉ

nguyên tử cacbon. Ví dụ đại diện về nhân vòng cacbon có 3 tới 10 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhân phenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xyclopentyl, xyclopentenyl và xyclobutyl.

Thuật ngữ "heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh C_{1-7} alkyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm "heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh", như được xác định ở bản mô tả này, được gắn với phân tử gốc thông qua nhóm C_{1-7} alkyl, như được xác định ở bản mô tả này.

Thuật ngữ "carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh C_{1-7} alkyl " như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm "carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh", như được xác định ở bản mô tả này, được gắn với phân tử gốc thông qua nhóm C_{1-7} alkyl, như được xác định ở bản mô tả này.

Thuật ngữ "được thế" như được sử dụng trong bản mô tả này liên quan đến các gốc khác nhau dùng để chỉ, nếu không được xác định khác đi, phần tử thế halogen, như phần tử thế flo, clo, brom, iot, hoặc C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, hyđroxy, amino, nitro, xyano, thiol C_{1-7} alkyl, metylsulfonyl, C_{1-7} alkoxy, halo C_{1-7} alkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl hoặc amino C_{1-7} alkyl. Được ưu tiên là các phần tử thế halogen, C_{1-7} alkyl, hyđroxy, amino, halo C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy và metylsulfonyl. Trong một nhóm các phần tử thế được ưu tiên là 1 tới 2 phần tử thế được chọn từ phần tử thế C_{1-7} alkyl hoặc halogen, đặc biệt là phần tử thế C_{1-3} alkyl hoặc halogen, đặc biệt là phần tử thế metyl, etyl, clo, flo hoặc brom.

Các nhóm "được thế" có thể chứa từ 1 đến 3, tốt hơn là 1 hoặc 2, phần tử thế được đề cập trên đây, nếu không được xác định khác đi.

Các chất đồng phân đối ảnh có hoạt tính quang học hoặc các chất đồng phân không đối quang của các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế ví dụ bằng cách dung giải sản phẩm cuối raxemic theo các phương pháp đã biết hoặc bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu có hoạt tính quang học thích hợp. Tương tự, các hợp chất raxemic có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu raxemic. Việc dung giải các hợp chất raxemic có công thức (I) hoặc nguyên liệu ban đầu raxemic của nó có thể là được thực hiện, ví dụ, bằng cách chuyển hóa hợp chất raxemic thành hỗn hợp muối không đối quang bằng cách cho phản ứng với axit có hoạt tính quang học và sau đó tách các

chất đồng phân không đối quang bằng cách kết tinh. Ví dụ đại diện về các axit có hoạt tính quang học nêu trên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit D-tartric và axit đibenzoyl-D-tartric. Theo cách khác, phương pháp sắc ký không đối xứng có thể được sử dụng để dung giải hỗn hợp raxemic.

Các muối dược dụng là đã biết trong lĩnh vực dược phẩm. Ví dụ không mang tính giới hạn về các muối thích hợp bao gồm các muối của kim loại, các muối amoni, các muối với bazơ hữu cơ, các muối với axit vô cơ, các muối với axit hữu cơ, và các muối với axit amin kiềm hoặc axit. Ví dụ không mang tính giới hạn về các muối kim loại bao gồm các muối kim loại kiềm như muối natri và muối kali; các muối kim loại kiềm thổ như muối canxi, và muối magie. Ví dụ không mang tính giới hạn về các muối với các axit vô cơ hoặc hữu cơ bao gồm clorua, bromua, sulfat, nitrat, phosphat, sulfonat, metan sulfonat, format, tartrat, maleat, xitrat, benzoat, salixilat, ascorbat, axetat, oxalat, fumarat, hemifumarat, và suxinat. Các este dược dụng, khi thích hợp, có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết sử dụng các axit dược dụng là thông thường trong lĩnh vực dược phẩm và các axit giữ được các đặc tính dược lý của dạng tự do. Ví dụ không mang tính giới hạn về các este này bao gồm các este của rượu béo hoặc thơm, ví dụ các este của metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, *tert*-butyl. Các este phosphat và các este cacbonat, cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Định nghĩa của các hợp chất có công thức (I) nêu trên bao gồm toàn bộ các chất đồng vị và chất đồng phân có thể có, như chất đồng phần lập thể, của các hợp chất này, bao gồm chất đồng phân dị hình, ví dụ chất đồng phân *Z* và *E* (chất đồng phân *cis* và *trans* , và các chất đồng phân dị cấu quang học, ví dụ các chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân đối ảnh, và các este tiền dược chất, ví dụ các este phosphat và các este cacbonat.

Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng chuyên gia trong lĩnh vực này các hợp chất theo sáng chế có thể chứa ít nhất một tâm không đối xứng. Do đó, các hợp chất này có thể tồn tại ở dạng có hoạt tính quang học hoặc raxemic. Cần phải hiểu rằng hợp chất có công thức (I) bao gồm dạng raxemic hoặc có hoạt tính quang học bất kỳ, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một phương án thực hiện, các hợp chất này là chất đồng phân (R) tinh khiết. Theo một phương án thực hiện

khác, các hợp chất này là chất đồng phân (S) tinh khiết. Theo một phương án thực hiện khác, các hợp chất này là hỗn hợp của các chất đồng phân (R) và (S). Theo một phương án thực hiện khác, các hợp chất này là hỗn hợp raxemic chứa lượng tương đương các chất đồng phân (R) và (S). Các hợp chất này có thể có hai tâm không đối xứng. Trong các trường hợp như vậy, theo một phương án, các hợp chất này là hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Theo phương án thực hiện khác, các hợp chất theo sáng chế là hỗn hợp chứa của các chất đồng phân đối ảnh. Còn theo một phương án thực hiện khác, các hợp chất này các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Các chất đồng phân đơn lẻ có thể được thu nhận bằng cách sử dụng dạng đồng phân tương ứng của nguyên liệu ban đầu hoặc các chất này có thể được tách ra sau khi điều chế hợp chất cuối cùng theo phương pháp tách thông thường. Để tách các chất đồng phân dị cấu quang học, ví dụ các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang, từ hỗn hợp của chúng có thể sử dụng phương pháp dung giải thông thường, ví dụ phương pháp kết tinh phân đoạn.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể có mặt dưới dạng chất hỗ biến hoặc hỗn hợp cân bằng của chúng trong đó proton của hợp chất dịch chuyển từ một nguyên tử này sang nguyên tử khác. Ví dụ về hiện tượng hỗ biến bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amiđo-imiđo, keto-enol, phenol-keto, oxim-nitroso, nitro-aci, imin-enamin, hỗ biến annular của các dị vòng, và các quá trình tương tự. Các dạng hỗ biến được dự định là được tính đến trong các hợp chất có công thức (I), ngay cả khi có thể chỉ một dạng hỗ biến được mô tả.

Ví dụ về các hợp chất được ưu tiên của một nhóm có công thức (I) bao gồm

Metyl (E)-3-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)phenyl)acrylat (Hợp chất 2);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(pyroliđin-1-ylsulfonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 5);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N-metylbenzensulfonamit (Hợp chất 8);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-đimetylbenzensulfonamit (Hợp chất 10);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N-(2-metoxyetyl)benzensulfonamit (Hợp chất 11);

N-(2-hyđroxyetyl)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N-metylbenzensulfonamit (Hợp chất 12);

N-(2-hyđroxyetyl)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzensulfonamit (Hợp chất 15);

N-etyl-N-(2-hyđroxyetyl)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzensulfonamit (Hợp chất 21);

5-((4-((điflometyl)sulfonyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 22);

N-(2-xyanoetyl)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N-metylbenzensulfonamit (Hợp chất 23);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(oxetan-3-ylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 36);

5-((4-(metylsulfonyl)benzyl)oxy)-2-((5-(triflometoxy)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 37);

2-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-5-((4-(2-hyđroxypropan-2-yl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 44);

2-isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(prop-1-en-2-yl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 47);

5-((4-(2-hyđroxypropan-2-yl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 49);

5-(xyclohexylmetoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 65);

5-((1-(oxetan-3-ylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 69a);

N-((4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)phenyl)sulfonyl)-N-metylaxetamit (Hợp chất 70);

5-((4-(xyclobutansulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 71);

5-((4-(xyclopropylsulfonyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 72);

5-((4-(isobutylsulfonyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 73);

5-((4-(S-metylsulfinimiđoyl)benzyl)oxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 74);

4-({[6-(1,3-đihyđro-2*H*-isoinđol-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl]oxy}-metyl)-*N*-[đimetyl(oxiđo)-λ^6-sulfanyliđen]benzamit (Hợp chất 83);

N-[đimetyl(oxiđo)-λ^6-sulfanyliđen]-4-[({6-[(5-flo-1,3-đihyđro-2*H*-isoinđol-2-yl)metyl]-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl}oxy)metyl]benzamit (Hợp chất 84);

5-((4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 89);

5-((4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-((5-(triflometoxy)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 90);

2-(1-(isoinđolin-2-yl)etyl)-5-((4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 91);

5-((4-(N,S-đimetylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 92);

N-{[4-({[6-(1,3-đihyđro-2*H*-isoinđol-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl]oxy}metyl)phenyl](metyl)-λ^4-sulfanyliđen}-4-metylbenzensulfonamit (Hợp chất 93);

5-((4-(azetiđin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 95);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(propan-2-ylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 103);

5-((5-flo-1-(metylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 104);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(oxazol-2-yl)benzyl)oxy)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 109);

5-((4-(1-hyđroxyxyclobutyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 111);

N-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzyl)metansulfonamit (Hợp chất 113);

5-((4-(3-hyđroxyoxetan-3-yl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 114);

2-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((4-(3-hyđroxyoxetan-3-yl)benzyl)oxy)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 115);

5-((4-(3-hyđroxyoxetan-3-yl)benzyl)oxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 116);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(pyroliđin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 122);

5-((4-(azetiđin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 129);

2-((5-bromoisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((4-(pyroliđin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 130);

N-(tert-butyl)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamit (Hợp chất 131);

4-(((6-isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-điisopropylbenzamit (Hợp chất 134);

4-(((6-((5-cloisoinđolin-2-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-đimetylbenzamit (Hợp chất 137);

4-(((6-((5-metoxyisoinđolin-2-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-đimetylbenzamit (Hợp chất 138);

N,N-đimetyl-4-(((4-oxo-6-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamit (Hợp chất 139);

(E)-3-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)phenyl)-N,N-đimetylacrylamit (Hợp chất 146);

5-((4-(3,3-đifloazetiđin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)-2-((5-metoxyisoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 162);

3,5-điflo-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-đimetylbenzamit (Hợp chất 172);

N-((4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)xyclohexyl)metyl)metansulfonamit (Hợp chất 173);

5-((4-((1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)metyl)xyclohexyl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 176);

5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 184);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 185);

2-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 186);

5-((1-(xyclopropylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 187);

5-((1-(etylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 188);

5-((1-(etylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 189);

5-((1-(xyclopropylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 190);

5-((1-(etylsulfonyl)-4-metylpiperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 192);

2-(1-isoinđolin-2-yl)etyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 195);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 196);

5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-(triflometoxy)isoinđolin-2-yl)metyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 205);

2-((5-metylisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 211);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-(3-(1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)propoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 213);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(pyroliđin-1-cacbonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 215);

5-(((1r,4r)-4-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)xyclohexyl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 216);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-đimetylxyclohexan-1-carboxamit (Hợp chất 217);

N-xyclopropyl-N-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)xyclohexyl)metansulfonamit (Hợp chất 219);

5-((1-butyrylpiperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 221);

5-((1-(2,2-điflopropanoyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 222);

2-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((1-propionylpiperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 224);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-*N*,*N*-đimetylpiperiđin-1-sulfonamit (Hợp chất 225);

5-((1-(xyclopropancacbonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 226);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-*N*-isopropylpiperiđin-1-carboxamit (Hợp chất 229);

4-(((6-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-*N*,*N*-đimetylpiperiđin-1-sulfonamit (Hợp chất 230);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(morpholin-4-cacbonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 232);

5-((4-(azetiđin-1-cacbonyl)xyclohexyl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 234);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(2-(metylsulfonyl)axetyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 238);

5-(((1r,4r)-4-axetylxyclohexyl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 244);

5-((1-propionylpiperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 244a);

2-((5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4-oxo-4H-pyran-2-yl)metyl)isoinđolin-5-carbonitril (Hợp chất 245a);

1-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)piperiđin-1-yl)-4-metylpentan-1,2-đion (Hợp chất 249);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-pivaloylpiperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 251);

2-((4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)piperiđin-1-yl)sulfonyl)axetonitril (Hợp chất 254);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 255);

2-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)piperiđin-1-yl)-2-oxoetyl axetat (Hợp chất 257);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-propionylpiperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 261);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-((2-metoxyetyl)sulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 262);

5-((1-(isobutylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 271);

5-((1-isobutyrylpiperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 272);

4-((6-((5-bromoisoinđolin-2-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yloxy)metyl)benzonitril (Hợp chất 278);

5-((4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 285);

5-((4-(R-metylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 286);

và các chất hỗ biến và các muối dược dụng của chúng.

Ví dụ về các hợp chất được ưu tiên của nhóm có công thức (I) khác bao gồm:

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(metylsulfonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 1);

N,N-đietyl-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzensulfonamit (Hợp chất 4);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(morpholinosulfonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 6);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(piperiđin-1-ylsulfonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 7);

5-((4-(azetiđin-1-ylsulfonyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 9);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N-(2-metoxyetyl)-N-metylbenzensulfonamit (Hợp chất 20);

5-((4-(etylsulfonyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 24);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(isopropylsulfonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 25);

2-((5,6-đifloisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((4-(metylsulfonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 26);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-((2-metoxyetyl)sulfonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 28);

2-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((4-((2-metoxyetyl)sulfonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 29);

5-((1-((5-clothiophen-3-yl)sulfonyl)azetiđin-3-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 30);

5-((4-axetylbenzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 31);

5-((2-flo-4-(metylsulfonyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 34);

5-((4-(4-brom-1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 39);

2-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-5-((4-(2-hyđroxy-2-metyl-propyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 46);

4-(((6-((6-metoxy-3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzonitril (Hợp chất 53);

3-flo-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamit (Hợp chất 56);

3-flo-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-đimetylbenzamit (Hợp chất 61);

2-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((4-(metylsulfonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 63);

2-((5-cloisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((4-(metylsulfonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 64);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 67);

5-((4-(metylsulfonyl)benzyl)oxy)-2-((5-nitroisoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 68);

N-(2-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)phenyl)propan-2-yl)axetamit (Hợp chất 69);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(metylsulfinyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 81);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(metylthio)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 82);

4-(((6-((5,6-đifloisoinđolin-2-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-đimetylbenzamit (Hợp chất 82a);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(S-metylsulfinimiđoyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 85);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 86);

2-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 88);

N-{[4-({[6-(1,3-đihyđro-2*H*-isoinđol-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl]oxy}metyl)phenyl](metyl)oxiđo-λ^6-sulfanyliđen} (Hợp chất 94);

5-((4-(N-etyl-S-metylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 97);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(metylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 98);

5-((1-(etylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 99);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(isopropylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 100);

5-((4-(etylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 101);

5-((4-(etylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 102);

5-((4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 107);

5-((4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 108);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-đimetylbenzamit (Hợp chất 120);

2-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-5-((4-metoxybenzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 121);

4-(((6-((6-flo-3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-đimetylbenzamit (Hợp chất 124);

N,N-đietyl-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamit (Hợp chất 126);

4-(((6-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-đimetylbenzamit (Hợp chất 127);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(piperiđin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 128);

N-(tert-butyl)-4-(((6-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamit (Hợp chất 135);

2-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)phenyl)-N,N-đimetylaxetamit (Hợp chất 136);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N-isopropylbenzamit (Hợp chất 140);

N-Hexyl-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamit (Hợp chất 142);

2-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamiđo)-2-metylpropyl axetat (Hợp chất 143);

N-(2-hyđroxyetyl)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N-metylbenzamit (Hợp chất 147);

5-((4-(3,3-đifloazetiđin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 158);

5-((4-(3,3-đifloazetiđin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)-2-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 161);

2-((5-cloisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((4-(3,3-đifloazetiđin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 163);

5-([1,1'-biphenyl]-4-ylmetoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 164);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(pyriđin-2-yl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 165);

5-((4-(etylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-((5-nitroisoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 168);

N-butyl-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamit (Hợp chất 169);

2,6-điflo-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-đimetylbenzamit (Hợp chất 174);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-(((1R,5S)-8-(metylsulfonyl)-8-azabixyclo-[3,2,1]octan-3-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 177);

5-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)isoinđolin-1-on (Hợp chất 180);

4-(((6-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-*N*,*N*-đimetylpiperiđin-1-carboxamit (Hợp chất 181);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-metyl-1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 191);

N-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-1-oxiđo-tetrahyđro-2H-thiopyran-1-yliđen)-4-metylbenzensulfonamit (Hợp chất 194);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-(2-(1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)etoxy)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 198);

(*R*)-*tert*-butyl 3-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)pyroliđin-1-carboxylat (Hợp chất 199);

(*S*)-*tert*-butyl 3-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)pyroliđin-1-carboxylat (Hợp chất 200);

5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-(metylthio)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 208);

2-((5,7-đihyđro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoinđol-6-yl)metyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 209);

2-((5,6-đifloisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 210);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-(3-(pyriđin-4-yl)propoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 214);

N-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)xyclohexyl)-N-metylmetansulfonamit (Hợp chất 218);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 220);

5-((1-(2,2-điflopropanoyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 223);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-*N*-metyl-xyclohexancarboxamit (Hợp chất 227);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-*N*-metylpiperiđin-1-carboxamit (Hợp chất 228);

5-((1-(azetiđin-1-cacbonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 231);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(oxetan-3-ylsulfonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 233);

5-((4-flo-1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 235);

5-((4-flo-1-(isopropylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 236);

5-((4-flo-1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 237);

N-{[4-({[6-(1,3-đihyđro-2*H*-isoinđol-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl]oxy}metyl)xyclohexyl](metyl)oxiđo-λ^6-sulfanyliđen}-4-metylbenzensulfonamit (Hợp chất 239);

2-((5-cloisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 241);

N-xyclopropyl-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)piperiđin-1-carboxamit (Hợp chất 247);

N-(tert-butyl)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)piperiđin-1-carboxamit (Hợp chất 248);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N-metylpiperiđin-1-carbothioamit (Hợp chất 250);

5-((1-axetylpiperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 252);

5-((1-((4-flophenyl)sulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 256);

5-((1-acryloylpiperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 258);

5-((1-(furan-2-cacbonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 260);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(pyroliđin-1-ylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 267);

5-((1-(azetiđin-1-ylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 268);

Etyl 2-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)piperiđin-1-yl)-2-oxoaxetat (Hợp chất 269);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(isopropylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 270);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 273);

Cis-N-(3-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-xyclopentyl)-metansulfonamit (Hợp chất 276);

2-((5-metylisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((4-(metylsulfonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 279);

5-((4-(metylsulfonyl)benzyl)oxy)-2-((5-(metylthio)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 280);

N-(1-hyđroxy-2-metylpropan-2-yl)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamit (Hợp chất 283);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)piperiđin-1-carbalđehyt (Hợp chất 284);

5-((1-(metylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahyđropyriđin-4-yl)metoxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 291);

và các chất hỗ biến và các muối dược dụng của chúng.

Ví dụ về các hợp chất được ưu tiên của nhóm khác nữa có công thức (I) bao gồm:

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-((triflometyl)thio)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 3);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzensulfonamit (Hợp chất 13);

2-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-5-((4-(metylsulfonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 14);

5-((2-clo-4-(metylsulfonyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 16);

5-((3-flo-4-(metylsulfonyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 17);

5-((2-clo-4-(metylsulfonyl)benzyl)oxy)-2-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 18);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(metylsulfonyl)-2-(triflometyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 19);

2-((4-floisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((4-(metylsulfonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 27);

4-(((6-((4-floisoinđolin-2-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-đimetylbenzamit (Hợp chất 32);

2-((4-floisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((4-(2-hyđroxypropan-2-yl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 33);

5-((1,1-đioxiđotetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 35);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-nitrobenzyl)oxy)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 38);

Etyl 1-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)phenyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (Hợp chất 40);

4-(((6-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzonitril (Hợp chất 41);

2-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-5-((4-metylbenzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 42);

4-(((6-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamit (Hợp chất 43);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzonitril (Hợp chất 45);

4-(((6-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N-metylbenzamit (Hợp chất 48);

3-(((6-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzonitril (Hợp chất 50);

4-(((6-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-3-flobenzonitril (Hợp chất 51);

5-((4-(2-hyđroxypropan-2-yl)benzyl)oxy)-2-((6-metoxy-3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 52);

4-(((6-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-3-flobenzamit (Hợp chất 55);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamit (Hợp chất 57);

5-((4-brombenzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 58);

5-((4-(2-hyđroxypropan-2-yl)benzyl)oxy)-2-((1-metyl-3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 59);

Metyl 4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-benzoat (Hợp chất 60);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N-metylbenzamit (Hợp chất 62);

2-((5,7-đihyđro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoinđol-6-yl)metyl)-5-((4-(metylsulfonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 66);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((6-(triflometyl)pyriđin-3-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 75);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((6-metoxypyriđin-3-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 76);

N,N-đimetyl-4-(((6-((1-metylisoinđolin-2-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamit (Hợp chất 77);

4-(((6-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-2-flo-N,N-đimetylbenzamit (Hợp chất 78);

2-flo-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N-metylbenzamit (Hợp chất 79);

4-(((6-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-2-flo-N-metylbenzamit (Hợp chất 80);

2-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-5-((4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 87);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N-(2-oxo-tetrahyđrothiophen-3-yl)benzamit (Hợp chất 96);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((3-nitrobenzyl)oxy)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 105);

5-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-2-metyl-isoinđolin-1-on (Hợp chất 106);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((2-metoxypyriđin-4-yl)metoxy)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 110);

4-(2-((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)etyl)-*N,N*-đimetylbenzamit (Hợp chất 112);

2-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1*H*)-yl)metyl)-5-((4-(3-hyđroxyoxetan-3-yl)benzyl)oxy)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 117);

2-clo-4-(((6-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzonitril (Hợp chất 118);

4-(((6-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-đimetylbenzamit (Hợp chất 119);

5-((4-(hyđroxymetyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 123);

2-((1-metyl-3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-5-((4-(pyroliđin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 125);

(S)-N,N-đimetyl-4-(((6-((1-metylisoinđolin-2-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamit (Hợp chất 132);

(R)-N,N-đimetyl-4-(((6-((1-metylisoinđolin-2-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamit (Hợp chất 133);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamit (Hợp chất 141);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-vinylbenzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 144);

N-(4-hyđroxybutyl)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamit (Hợp chất 145);

(E)-3-(4-(((6-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)phenyl)-N-metylacrylamit (Hợp chất 148);

2-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-5-((4-(3-hyđroxypiperiđin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 149);

5-((4-(azetiđin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)-2-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 150);

N-(3-hyđroxy-2,2-đimetylpropyl)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamit (Hợp chất 151);

5-((4-(4-hyđroxypiperiđin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 152);

5-(2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 153);

5-(2-(4-(4-clophenyl)piperazin-1-yl)-2-oxoetoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 154);

5-(2-(4-benzylpiperiđin-1-yl)-2-oxoetoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 155);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-(2-oxo-2-(4-(phenylsulfonyl)piperazin-1-yl)etoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 156);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-(2-oxo-2-(4-tosylpiperazin-1-yl)etoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 157);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-(2-(4-(3-(metoxymetyl)pyriđin-2-yl)piperazin-1-yl)-2-oxoetoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 159);

5-((4-(3-hyđroxypiperiđin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 160);

2-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-5-((4-(etylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 166);

6-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-đimetylnicotinamit (Hợp chất 170);

2-flo-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamit (Hợp chất 171);

Metyl (1r,4r)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)-metyl)xyclohexan-1-carboxylat (Hợp chất 178);

2-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 179);

tert-butyl 3-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-pyroliđin-1-carboxylat (Hợp chất 182);

3-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-*N*,*N*-đimetylpyroliđin-1-carboxamit (Hợp chất 183);

5-((3-hyđroxy-1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 193);

tert-butyl 4-(2-((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)etyl)piperiđin-1-carboxylat (Hợp chất 197);

(*S*)-*tert*-butyl 3-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)piperiđin-1-carboxylat (Hợp chất 201);

(*R*)-*tert*-butyl 3-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)piperiđin-1-carboxylat (Hợp chất 202);

tert-butyl 4-((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)piperiđin-1-carboxylat (Hợp chất 203);

5-(2-(1-axetylpiperiđin-4-yl)etoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 206);

5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-nitroisoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 207);

2-((1,1-đimetylisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 212);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(S-metylsulfonimiđoyl)xyclohexyl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 240);

5-((1-imino-1-oxiđohexahyđro-1 λ^6-thiopyran-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 242);

N-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-1-oxiđo-tetrahyđro-2H-1λ^6-thiopyran-1-yliđen)axetamit (Hợp chất 243);

2-((4,5-đifloisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 245);

2-isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-((2,2,2-trifloetyl)sulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 253);

5-((3-aminobenzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 263);

4/5-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-*N*,*N*-đimetyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-carboxamit (Hợp chất 264);

4/5-(((6-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1*H*)-yl)metyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-*N*,*N*-đimetyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-carboxamit (Hợp chất 265);

Cis-*N*-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)xyclopent-2-en-1-yl)xyclopropansulfonamit (Hợp chất 274);

Cis-*N*-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)xyclopent-2-en-1-yl)-3-metylbutanamit (Hợp chất 275);

(*R*)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(metylsulfonyl)pyroliđin-3-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 277);

2-((4-cloisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((4-(metylsulfonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 281);

N-(3-hyđroxypropyl)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamit (Hợp chất 282);

5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-(triflometyl)-2H-isoinđol-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 287);

2-((5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4-oxo-4H-pyran-2-yl)metyl)isoinđolin 2-oxit (Hợp chất 289);

2-((5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4-oxo-4H-pyran-2-yl)metyl)-5-(triflometyl)isoinđolin 2-oxit (Hợp chất 290);

và các chất hỗ biến và các muối dược dụng của chúng.

Ví dụ về các hợp chất trong nhóm được ưu tiên đặc biệt của các hợp chất có công thức (I) bao gồm:

N-etyl-N-(2-hyđroxyetyl)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzensulfonamit (Hợp chất 21);

5-((4-(2-hyđroxypropan-2-yl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 49);

4-({[6-(1,3-đihyđro-2*H*-isoinđol-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl]oxy}-metyl)-*N*-[đimetyl(oxiđo)-λ^6-sulfanyliđen]benzamit (Hợp chất 83);

5-((4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-((5-(triflometoxy)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 90);

2-(1-(isoinđolin-2-yl)etyl)-5-((4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 91);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(pyroliđin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 122);

5-((4-((1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)metyl)xyclohexyl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 176);

5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 184);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 185);

5-((1-(xyclopropylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 187);

5-((1-(etylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 188);

5-((1-(etylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 189);

2-(1-isoinđolin-2-yl)etyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 195);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-(3-(1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)propoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 213);

5-(((1r,4r)-4-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)xyclohexyl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 216);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-đimetylxyclohexan-1-carboxamit (Hợp chất 217);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-*N*,*N*-đimetylpiperiđin-1-sulfonamit (Hợp chất 225);

5-(((1r,4r)-4-axetylxyclohexyl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 244);

5-((1-propionylpiperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 244a);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-propionylpiperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 261);

4-((6-((5-bromoisoinđolin-2-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yloxy)metyl)benzonitril (Hợp chất 278);

và các chất hỗ biến và các muối dược dụng của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho người bệnh với lượng hữu hiệu trị liệu thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 2000mg, phổ biến hơn nằm trong khoảng từ 10 đến khoảng 1500mg, liều hằng ngày tùy thuộc vào tuổi tác, giới tính, thể trọng, tộc người, tình trạng người bệnh, tình trạng cần được điều trị, đường dùng và hoạt chất cần sử dụng. Các hợp chất theo sáng chế có thể là được bào chế thành các dạng liều lượng bằng cách sử dụng các nguyên lý đã biết trong lĩnh vực này. Các hợp chất có thể được dùng cho người bệnh nguyên như vậy hoặc kết hợp với thích hợp các tá dược ở dạng viên nén, thuốc cốm, viên nang, các thuốc đạn, nhũ tương, huyền phù hoặc dung dịch. Việc lựa chọn thành phần thích hợp cho thuốc là công việc thông thường của chuyên gia lĩnh vực kỹ thuật này. Các chất mang, các dung môi, thành phần tạo gel, thành phần tạo phân tán, chất chống oxy hoá, chất màu, chất làm ngọt, các chất thấm ướt thích hợp và các thành phần khác thường được sử dụng trong lĩnh vực này cũng có thể được sử dụng. Chế phẩm chứa hoạt chất có thể được dùng qua đường

ruột hoặc ngoài đường tiêu hóa, việc dùng qua đường miệng là đường được ưu tiên. Hàm lượng của hoạt chất trong chế phẩm này nằm trong khoảng từ từ 0,5 đến 100%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến khoảng 20%, khối lượng của toàn bộ chế phẩm.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho đối tượng dưới dạng hoạt chất đơn lẻ hoặc kết hợp với một trong số nhiều hoạt chất khác để điều trị một bệnh cụ thể.

Trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý phụ thuộc vào thụ thể steroit, như các ung thư nội tiết và các rối loạn bao gồm ung thư tuyến tiền liệt và ung thư vú, kết hợp của các tác nhân trị liệu và/hoặc các điều trị khác (ví dụ,, trị liệu phóng xạ) thường là có lợi. Tác nhân thứ hai (hoặc thứ ba) sẽ được cấp có thể có cơ chế tác động giống hoặc khác tác nhân trị liệu chính.

Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với khác tác nhân điều trị ung thư khác hữu ích trong điều trị ung thư như ung thư tuyến tiền liệt hoặc ung thư vú. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được đóng gói cùng với các chỉ dẫn dùng thuốc là hợp chất sẽ được dùng kết hợp với tác nhân chống ung thư khác và các điều trị khác để điều trị ung thư. Sáng chế còn bao gồm việc dùng kết hợp hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân bổ sung ở dạng kit, ví dụ, trong đó các chất này được đóng gói cùng nhau hoặc được đặt trong bao gói riêng biệt để được bán cùng nhau như là kit, hoặc trong đó các chất này được đóng gói để được bào chế cùng nhau.

Theo một phương án của sáng chế, lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I) được cấp cùng với glucocorticoit và/hoặc mineralocorticoit và, tuỳ ý, một hoặc nhiều tác nhân chống ung thư.

Ví dụ về các glucocorticoit thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hyđrocortison, prednison, prednisolon, metylprednisolon và đexametason. Ví dụ về các mineralocorticoit thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, fludrocortisone, deoxycorticosterone, 11-desoxycortisone và deoxycorticosterone axetat.

Các tác nhân chống ung thư khác tùy ý mà có thể được cấp cùng với hợp chất có công thức (I) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở,

- các chất đối kháng thụ thể anđrogen không steroit (ví dụ, enzalutamid, apalutamid và darolutamid);
- các chất ức chế sinh steroit (ví dụ, các chất ức chế CYP17A1 như abirateron axetat và seviteronel);
- các tác nhân hoá trị liệu (ví dụ, docetaxel và paclitaxel);
- các kháng thụ thể estrogen (ví dụ, tamoxifen và fulvestrant);
- các chất điều biến hệ thống di truyền ngoại gen (ví dụ, chất ức chế BET và chất ức chế HDAC);
- các chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus);
- các chất ức chế AKT (ví dụ, AZ5363);
- các dược phẩm phóng xạ (ví dụ, alpharadin);
- các chất tương tự GnRH/LHRH (như leuprorelin);
- các chất ức chế PI3K (ví dụ, idelalisib); và
- các chất ức chế CDK4/6 (ví dụ, ribocyclib).

Theo một phương án của sáng chế, lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I) được cấp cho đối tượng cần điều trị ngoài lượng hữu hiệu trị liệu của một hoặc nhiều tác nhân chống ung thư được chọn từ nhóm bao gồm:

- các chất đối kháng thụ thể anđrogen không steroit (ví dụ, enzalutamid, apalutamid và darolutamid);
- các chất ức chế sinh steroit (ví dụ, các chất ức chế CYP17A1 như abirateron axetat và seviteronel);
- các tác nhân hoá trị liệu (ví dụ, docetaxel và paclitaxel);
- các kháng thụ thể estrogen (ví dụ, tamoxifen và fulvestrant);
- các chất điều biến hệ thống di truyền ngoại gen (ví dụ, chất ức chế BET và chất ức chế HDAC);
- các chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus);
- chất ức chế AKT (ví dụ, AZ5363);
- các dược phẩm phóng xạ (ví dụ, alpharadin);
- các chất tương tự GnRH/LHRH (như leuprorelin);
- các chất ức chế PI3K (ví dụ, idelalisib); và
- các chất ức chế CDK4/6 (ví dụ, ribocyclib).

Theo một phương án của sáng chế, lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I) được cấp cho đối tượng cần điều trị ngoài lượng hữu hiệu trị liệu của chất ức chế quá trình sinh steroit (ví dụ, chất ức chế CYP17A1). Ví dụ về các chất ức chế CYP17A1 thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, abirateron axetat và seviteronel.

Theo phương án thực hiện khác của sáng chế, lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I) được cấp cho đối tượng cần điều trị ngoài lượng hữu hiệu trị liệu của chất đối kháng thụ thể ađrogen không steroit. Ví dụ về các chất đối kháng thụ thể anđrogen (AR) không steroit thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, enzalutamid, apalutamid và darolutamid.

Theo một phương án thực hiện khác nữa, sáng chế đề xuất tổ hợp dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) và ít nhất một hoạt chất bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm:

- glucocorticoit,
- mineralocorticoit,
- chất ức chế sinh steroit (ví dụ, chất ức chế CYP17A1),
- chất đối kháng thụ thể ađrogen không steroit,
- các tác nhân hoá trị liệu (ví dụ, docetaxel và paclitaxel),
- các kháng thụ thể estrogen (ví dụ, tamoxifen và fulvestrant),
- các chất điều biến hệ thống di truyền ngoại gen (ví dụ, chất ức chế BET và chất ức chế HDAC),
- các chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus);
- chất ức chế AKT (ví dụ, AZ5363);
- các dược phẩm phóng xạ (ví dụ, alpharadin);
- các chất tương tự GnRH/LHRH (như leuprorelin);
- các chất ức chế PI3K (ví dụ, idelalisib); và
- các chất ức chế CDK4/6 (ví dụ, ribocyclib)

để dùng đồng thời, tách biệt hoặc lần lượt.

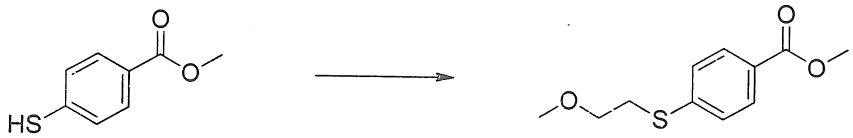
Các tác nhân trị liệu khác nêu trên, khi được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng, ví dụ, với lượng được chỉ định trong Sổ tay

bác sỹ Physicians' Desk Reference (PDR) hoặc như được xác định theo cách khác bởi chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng nhiều con đường tổng hợp theo phương pháp tương tự với phương pháp đã biết trong tài liệu bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp. Sáng chế sẽ được giải thích một cách chi tiết hơn trong các Thử nghiệm và Ví dụ sau đây. Các Thử nghiệm và Ví dụ này được đưa ra chỉ để cho mục đích minh họa và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế đã được xác định trong Yêu cầu bảo hộ.

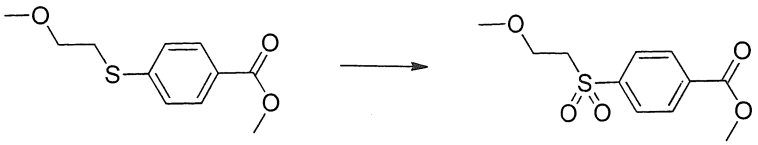
Ví dụ thực hiện sáng chế

Hợp chất trung gian 1: Metyl 4-((2-metoxyetyl)thio)benzoat



Dung dịch gồm metyl 4-mercaptobenzoat (2g, 10,98mmol) trong MeOH (35mL) được bổ sung K_2CO_3 (2,27g, 16,48mmol), tiếp đó là bổ sung 1-brom-2-metoxyetan (1,54g, 16,48mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2,19g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu không màu. ^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,95 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,18 (t, 2H).

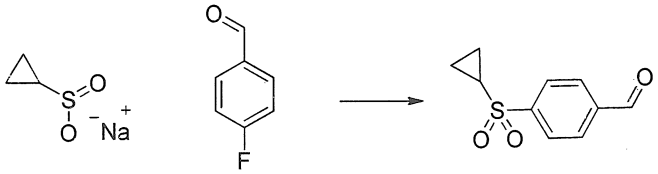
Hợp chất trung gian 2: Metyl 4-((2-metoxyetyl)sulfonyl)benzoat



Dung dịch gồm metyl 4-((2-metoxyetyl)thio)benzoat (2,19g, 9,15mmol) trong DCM (30mL) được bổ sung *m*-CPBA (khoảng 70% hợp chất thử nghiệm, 7,89g, 32,1mmol) ở 0°C trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng dung dịch nước NaOH 10% và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4

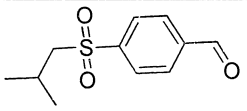
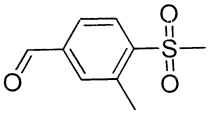
khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 1,86g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 8,22 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,20 (t, 3H).

Hợp chất trung gian 3: 4-(xyclopropylsulfonyl)benzalđehyt

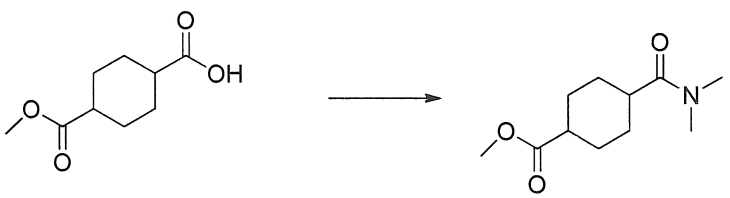


Dung dịch gồm 4-flobenzalđehyt (0,09mL, 0,8mmol) trong DMSO (5mL) được bổ sung muối natri của axit xyclopropansulfinic (0,13g, 1,0mmol). Hỗn hợp phản ứng này được được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 140°C trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 0,15g hợp chất nêu ở đề mục. LC-MS: *m/z* 211,1 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo quy trình được mô tả đối với Hợp chất trung gian 3 từ nguyên liệu ban đầu được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Số	Cấu trúc	LC-MS	Nguyên liệu ban đầu
4		LC-MS: *m/z* 227,2 $(M+H)^+$.	Muối natri của axit iso-butylsulfinic
5		LC-MS: *m/z* 199,2 $(M+H)^+$	Muối natri của axit metansulfinic

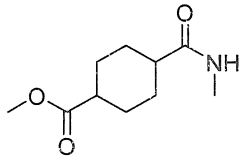
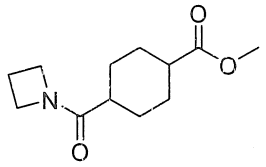
Hợp chất trung gian-6: Metyl 4-(đimetylcarbamoyl)xyclohexan-1-carboxylat



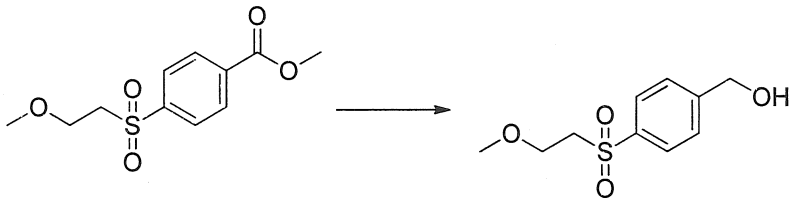
Dung dịch gồm 4-(metoxycacbonyl)xyclohexan-1-axit carboxylic (2,0g, 10,7mmol) trong DCM (25mL) được bổ sung DMF (1 giọt) và oxalyl clorua (2,32mL, 26,8mmol) ở 0°C trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được hoà tan trong DCM (25mL) và được làm lạnh xuống 0°C. Đimetyl amin (30mL) được bổ sung vào dung dịch nêu trên trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS: *m/z* 213 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo quy trình được mô tả đối với Hợp chất trung gian 6 từ nguyên liệu ban đầu được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Số	Cấu trúc	LC-MS	Nguyên liệu ban đầu
7		LC-MS: *m/z* 200,1 $[M+H]^+$	axit 4-(metoxycacbonyl) xyclo-hexan-1-carboxylic và metylamin
8		LC-MS: *m/z* 226,1 $[M+H]^+$	axit 4-(metoxycacbonyl) xyclo-hexan-1-carboxylic và azetiđin

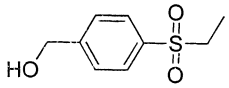
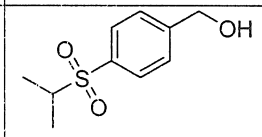
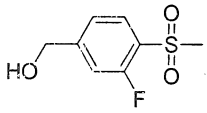
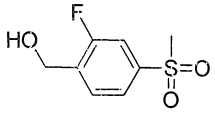
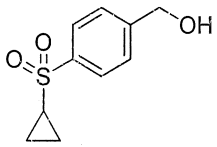
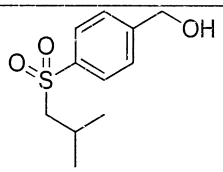
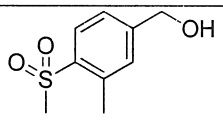
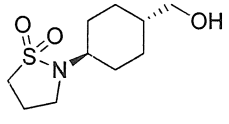
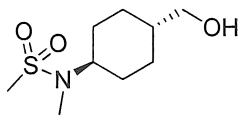
Hợp chất trung gian 9: (4-((2-metoxyetyl)sulfonyl)phenyl)metanol

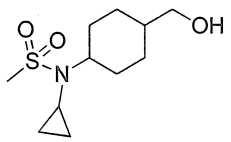
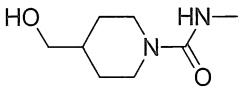
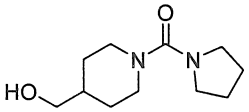
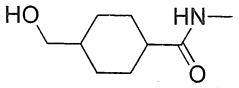
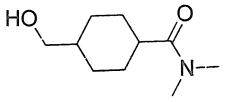
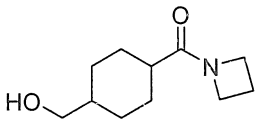
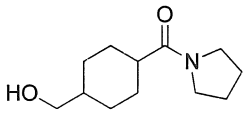


Dung dịch gồm metyl 4-((2-metoxyetyl)sulfonyl)benzoat (1,86g, 6,84mmol) trong EtOH (20mL) được bổ sung $NaBH_4$ (1,3g, 34,24mmol) ở 0°C trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 1,18g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu không màu. ^{1}H-NMR (400 MHz;

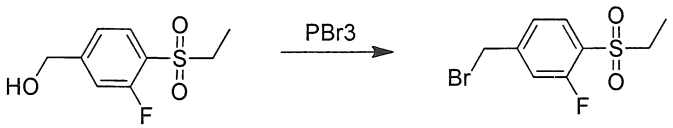
$CDCl_3$): δ 8,91 (d, 2H), 8,55 (d, 2H), 5,0 (t, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,24 (s, 3H).

Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo quy trình được mô tả đối với Hợp chất trung gian 9 từ nguyên liệu ban đầu được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Số	Cấu trúc	LC-MS	Nguyên liệu ban đầu
10		LC-MS: *m/z* 201 $[M+H]^+$	4-(etylsulfonyl)benzalđehyt
11		LC-MS: *m/z* 215 $[M+H]^+$	4-(isopropylsulfonyl)benzalđehyt
12		LC-MS: *m/z* 205,0 $(M+H)^+$	3-flo-4-(metylsulfonyl)benzalđehyt
13		LC-MS: *m/z* 205,2 $(M+H)^+$	2-flo-4-(metylsulfonyl)benzalđehyt
14		LC-MS: *m/z* 213,2 $(M+H)^+$	4-(xyclopropylsulfonyl)benzalđehyt
15		LC-MS: *m/z* 229,2 $(M+H)^+$	4-(isobutylsulfonyl)benzalđehyt
16		LC-MS: *m/z* 201,2 $(M+H)^+$	3-metyl-4-(metylsulfonyl)benzalđehyt
17		LC-MS: *m/z* 234,3 $(M+H)^+$	(1r,4r)-metyl 4-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)xyclohexancarboxylat
18		LC-MS: *m/z* 222,3 $(M+H)^+$	(1r,4r)-metyl 4-(N-metyl-metylsulfonamiđo)xyclohexan carboxylat

19		LC-MS: *m/z* 248,3 $(M+H)^+$	etyl 4-(N-xyclopropylmetylsulfonamiđo)xyclohexancarboxylat
20		LC-MS: *m/z* 173 $(M+H)^+$	etyl 1-(metylcarbamoyl) piperiđin-4-carboxylat
21		MS: *m/z* 213	axit 4-piperiđincarboxylic, 1-(pyroliđinylcacbonyl)-etyl este
22		MS: *m/z* 171	metyl-4-(metylcarbamoyl)xyclohexan-1-carboxylat
23		MS: *m/z* 185	metyl-4-(đimetylcarbamoyl)xyclohexan-1-carboxylat
24		MS: *m/z* 197	metyl 4-(azetiđin-1-cacbonyl)xyclohexan-1-carboxylat
25		MS: *m/z* 212,2	metyl 4-(pyroliđin-1-cacbonyl)xyclohexan-1-carboxylat

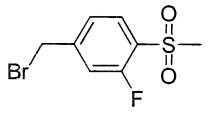
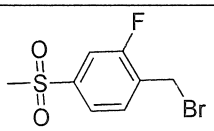
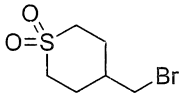
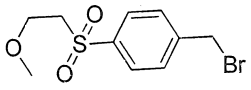
Hợp chất trung gian 26: 4-(bromometyl)-2-flo-1-(etylsulfonyl)benzen



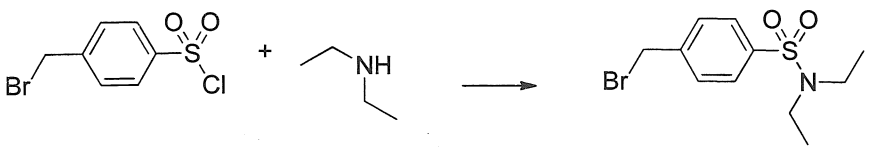
Dung dịch gồm (3-flo-4-(etylsulfonyl)phenyl)metanol (3,90g, 19,11mmol) trong DCM khô (50mL) được bổ sung PBr_3 (3,63mL, 38,23mmol) ở 0°C trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước lạnh, được trung hòa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế

bằng cách sắc ký trên cột để tạo ra 1,72g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ 7,84-7,88 (t, 1H), 7,62-7,65 (d, 1H), 7,53-7,55 (d, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,32 (s, 3H). MS: *m/z* 268 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo quy trình được mô tả đối với Hợp chất trung gian 26 từ nguyên liệu ban đầu được chỉ ra trong bảng dưới đây.

No	Cấu trúc	LC-MS	Nguyên liệu ban đầu
27		LC-MS: *m/z* 268,0 $[M+H]^+$	3-flo-4-(metylsulfonyl)phenyl)metanol
28		LC-MS: *m/z* 268,5 $[M+H]^+$	(2-flo-4-(metylsulfonyl)phenyl)metanol
29		LC-MS: *m/z* 226,3 $[M+H]^+$	4-(hyđroxymetyl)tetrahyđro-2H-thiopyran 1,1-đioxit
30		LC-MS: *m/z* 293 $[M+H]^+$	(4-((2-metoxyetyl)sulfonyl)phenyl)metanol

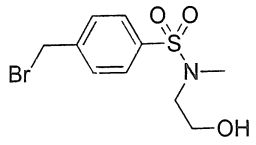
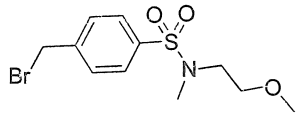
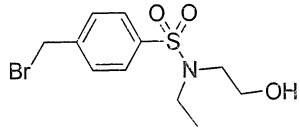
Hợp chất trung gian 31: 4-(bromometyl)-N,N-đietylbenzensulfonamit



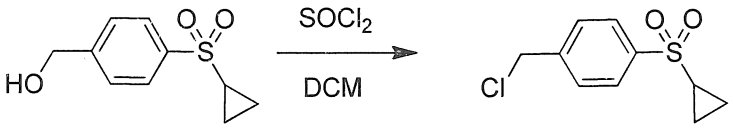
Dung dịch gồm đietylamin (0,05g, 0,74mmol) trong DCM (5mL) ở 0°C được bổ sung 4-(bromometyl)benzensulfonyl clorua (0,2g, 0,74mmol) và TEA (0,1mL, 0,74mmol) ở nhiệt độ trong phòng trước khi khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để tạo ra 0,10g hợp chất nêu ở đề mục, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 1,04 (t, *J*=7,12 Hz,

6H), 3,16 (q, *J*=7,11 Hz, 4H), 4,77 (s, 2H), 7,57 - 7,68 (m, 2H), 7,78 (d, *J*=8,60 Hz, 2H).

Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo quy trình được mô tả đối với Hợp chất trung gian 31 từ nguyên liệu ban đầu được chỉ ra trong bảng dưới đây.

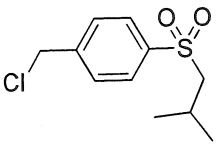
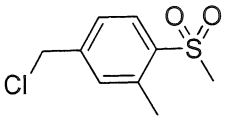
Số	Cấu trúc	LC-MS	Nguyên liệu ban đầu
32		LC-MS: *m/z* 320,1 $(M+H)^+$	2-(metylamino)etanol
33		LC-MS: *m/z* 322,3 $(M+H)^+$	N-(2-metoxyetyl)metylamin
34		LC-MS: *m/z* 323,5 $(M+H)^+$	2-(etylamino)etanol

Hợp chất trung gian 35: 1-(clometyl)-4-(xyclopropylsulfonyl)benzen

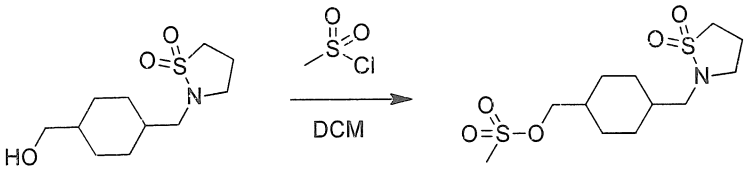


Dung dịch gồm (4-(xyclopropylsulfonyl) phenyl) metanol (0,18g, 0,848mmol) trong DCM (5,0mL) và DMF (0,1mL) được bổ sung nhỏ giọt $SOCl_2$ (1,0mL, 1,5mmol) ở 0°C trước khi hồi lưu trong 2 giờ. Nước được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4, dung môi được làm bay hơi và phần cặn lắng được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để tạo ra 0,17g hợp chất nêu ở đề mục. LC-MS: *m/z* 213,2 $(M+H)^+$

Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo quy trình được mô tả đối với Hợp chất trung gian 35 từ nguyên liệu ban đầu được chỉ ra trong bảng dưới đây.

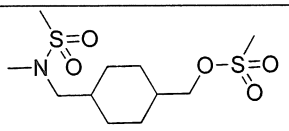
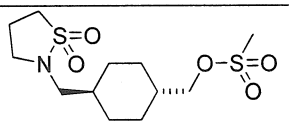
Số	Cấu trúc	LC-MS	Nguyên liệu ban đầu
36		LC-MS: *m/z* 247,2 $(M+H)^+$	(4-(isobutylsulfonyl)phenyl) metanol
37		LC-MS: *m/z* 219,2 $(M+H)^+$	(3-metyl-4-(metylsulfonyl) phenyl)metanol

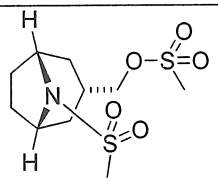
Hợp chất trung gian 38: (4-((1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)metyl)xyclohexyl)metyl metansulfonat



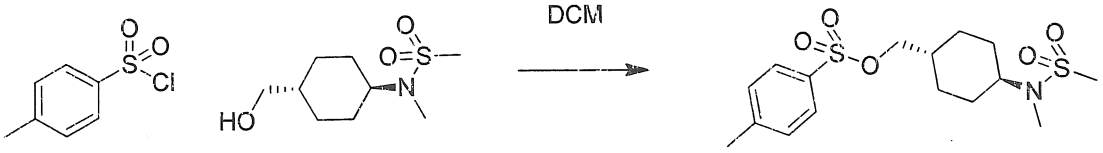
Dung dịch gồm 2-((4-(hyđroxymetyl)xyclohexyl)metyl)isothiazoliđin 1,1-đioxit (1,6g, 6,47mmol) trong DCM (10mL) ở 0°C được bổ sung Et_3N (3,0mL, 19,0mmol), DMAP (0,07g, 0,6mmol), tiếp đó là MsCl (1,4mL, 17,5mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, được làm nguội bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: *m/z* 326,2 $(M+H)^+$

Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo quy trình được mô tả đối với Hợp chất trung gian 38 từ nguyên liệu ban đầu được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Số	Cấu trúc	LC-MS	Nguyên liệu ban đầu
39		LC-MS: *m/z* 300,4 $(M+H)^+$	4-(aminometyl)xyclohexan metanol
40		LC-MS: *m/z* 292,1 $(M+H)^+$	2-(((1r,4r)-4-(hyđroxy-metyl)xyclohexyl)metyl)iso

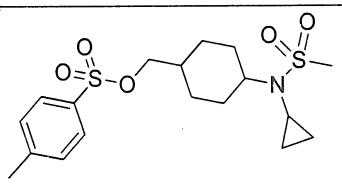
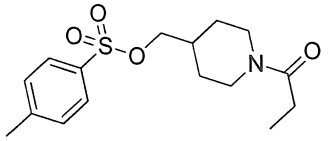
			thiazoliđin 1,1-đioxit
41		LC-MS: *m/z* 298,2 $(M+H)^+$	(1R,3r,5S)-8-azabixyclo-[3,2,1]octan-3-ylmetanol hyđroclorua

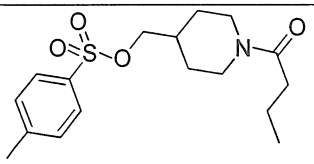
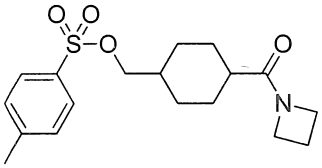
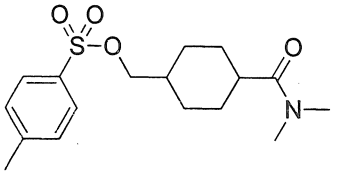
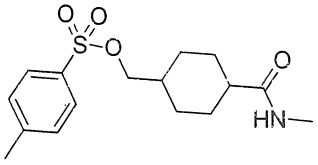
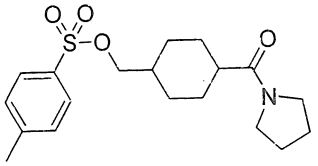
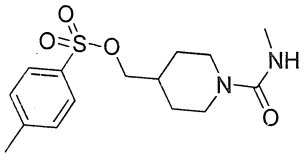
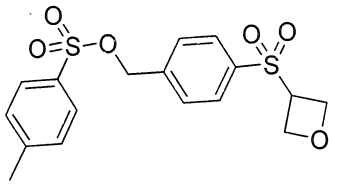
Hợp chất trung gian 42: ((1r,4r)-4-(N-metylmetylsulfonamiđo)xyclohexyl)metyl 4-metylbenzensulfonat



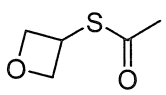
Dung dịch gồm N-((1r,4r)-4-(hyđroxymetyl)xyclohexyl)-N-metylmetansulfonamit (0,302g, 1,365mmol) trong pyriđin (3mL) ở 0°C được bổ sung TsCl (0,31g, 1,6mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ trước khi được làm nguội bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS: *m/z* 375,5 $(M+H)^+$

Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo quy trình được mô tả đối với Hợp chất trung gian 42 từ nguyên liệu ban đầu được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Số	Cấu trúc	LC-MS	Nguyên liệu ban đầu
43		LC-MS: *m/z* 402,4 $(M+H)^+$	N-xyclopropyl-N-(4-(hyđroxymetyl)xyclohexyl)metansulfonamit
44		LC-MS: *m/z* 326,6 $(M+H)^+$	1-(4-(hyđroxymetyl)piperiđin-1-yl)propan-1-on

45		LC-MS: *m/z* 340,2 $(M+H)^+$	1-(4-(hyđroxymetyl)piperiđin-1-yl)butan-1-on
46		LC-MS: *m/z* 351	azetiđin-1-yl(hyđroxylmetyl)xyclohexyl) metanon
47		LC-MS: *m/z* 339	4-(hyđroxymetyl)-*N, N*-đimetylxyclohexancarboxamit
48		LC-MS: *m/z* 325	4-(hyđroxymetyl)-*N*-metyl-xyclohexancarboxamit
49		LC-MS: *m/z* 367	(4-(hyđroxymetyl)xyclohexyl) (pyroliđinyl-1-yl)metanon
50		LC-MS: *m/z* 327	4-(hyđroxymetyl)-N-metylpiperiđin-1-carboxamit
51		LC-MS: *m/z* 383,1	(4-(oxetan-3-ylsulfonyl)phenyl)metanol

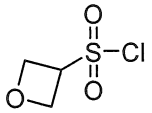
Hợp chất trung gian 52: *S*-(oxetan-3-yl)etanthioat



Dung dịch gồm S-axit etanthioic (10,0g, 54mmol) trong DMF (100mL) được bổ sung 3-iođooxetan (6,82g, 59mmol) trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước lạnh và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2,52g hợp chất nêu ở

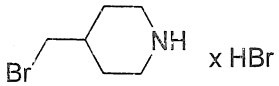
đề mục ở dạng dầu màu vàng. ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ 4,94 (t, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,42 (t, 2H), 2,33 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 53: Oxetan-3-sulfonyl clorua



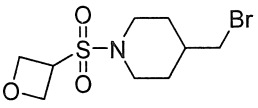
Dung dịch gồm N-closucxinamit (10,0g, 75mmol) trong MeCN (50mL) ở 0°C được bổ sung dung dịch HCl 2N (5mL) và S-(oxetan-3-yl)etanthioat (2,5g, 18mmol) trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, được làm nguội bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết bằng Et_2O. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2,8g hợp chất thô nêu ở đề mục.

Hợp chất trung gian 54: 4-(bromometyl)piperiđin hyđrobromua



Hỗn hợp gồm piperiđin-4-ylmetanol (0,5g, 4,3mmol) và nước HBr (10mL) được gia nhiệt ở 140°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 0,5g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ 3,70 (s, 1H), 3,50 (d, 2H), 3,25 (d, 2H), 2,84-2,93 (m, 2H), 1,86-1,97 (m, 3H), 1,36-1,46 (m, 2H).

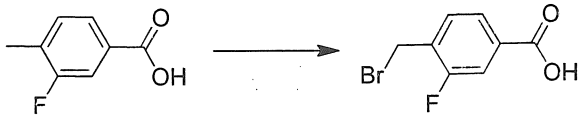
Hợp chất trung gian 55: 4-(bromometyl)-1-(oxetan-3-ylsulfonyl)piperiđin



Dung dịch gồm 4-(bromometyl)piperiđin hyđrobromua (4,16g, 16mmol) trong DCM (200mL) được bổ sung Et_3N (3,23mL, 44mmol) và oxetan-3-sulfonyl clorua (2,3g, 14mmol) trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột silicagel nhờ sử dụng 30% EtOAc trong

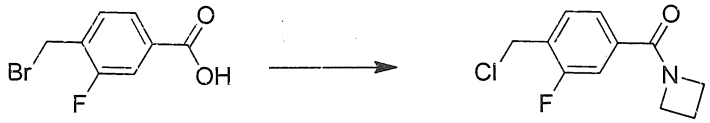
hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,780g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO): δ 4,76-4,80 (m, 1H), 4,67-4,74 (m, 3H), 3,6 (d, 2H), 3,46 (d, 2H), 2,75 (t, 1H), 1,72-1,81 (m, 3H), 1,08-1,23 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 56: axit 4-(bromometyl)-3-flobenzoic



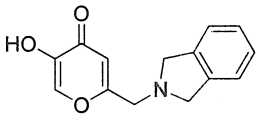
Dung dịch gồm axit 3-flo-4-metylbenzoic (5,0g, 34,67mmol) trong benzen (50mL) được bổ sung benzoyl peroxit (0,8g, 3,46mmol) và NBS (6,0g, 34,6mmol) trước khi gia nhiệt ở 85°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, tiếp đó là hexan và sau đó được làm khô để tạo ra 4,6g hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,8 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 1,79 (s, 2H). MS: *m/z* 231 $[M-H]^+$.

Hợp chất trung gian 57: Azetiđin-1-yl(4-(clometyl)-3-flophenyl)metanon



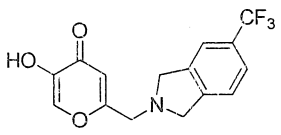
Dung dịch gồm axit 4-(bromometyl)-3-flobenzoic (4,5g, 19,4mmol) trong DCM (60mL) ở 0°C được bổ sung azetiđin hyđroclorua (2,17g, 23,3mmol), DIPEA (17mL, 97,4mmol) và T_3P (17,5mL, 58,4mmol) ở nhiệt độ trong phòng trước khi khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột silicagel nhờ sử dụng 30% EtOAc trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra 1,2g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,49-7,35 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 4,29-4,24 (m, 4H), 2,09 (m, 2H). MS: *m/z* 228 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 58: 5-hyđroxy-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on



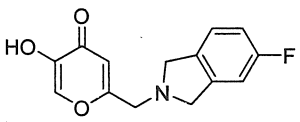
Dung dịch có khuấy gồm 2-(clometyl)-5-hyđroxy-4*H*-pyran-4-on (2,0g, 12,5mmol) trong axetonitril (50mL) được bổ sung DIPEA (3,22mL, 25,0mmol) và isoinđolin (1,78g, 25,0mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, chất rắn đã kết tủa được lọc và được rửa bằng EtOAc. Hợp chất nêu ở đề mục được thu gom ở dạng chất rắn màu nâu nhạt (1,1g). LC-MS: *m/z* 244,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 59: 5-hyđroxy-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4*H*-pyran-4-on



Dung dịch có khuấy gồm 2-(aminometyl)-5-hyđroxy-4*H*-pyran-4-on (5,6g, 17,0mmol) trong axetonitril (40mL) được bổ sung 1,2-bis(bromometyl)-4-(triflometyl)-benzen (2,4g, 17,0mmol) và DIPEA (23,78mL, 136,2mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 90°C cho tới khi phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và phanaf cặn đã tạo ra được khuấy trong EtOAc. Hỗn hợp này được lọc và phần lọc được cô. Hợp chất thô này được tinh chế tiếp bởi HPLC bán điều chế để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,85g). LC-MS *m/z*: 312,1 $(M+H)^+$.

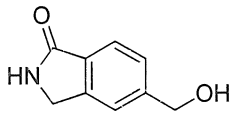
Hợp chất trung gian 60: 2-((5-floisoinđolin-2-yl) metyl)-5-hyđroxy-4*H*-pyran-4-on



Dung dịch gồm 2-(amino metyl)-5-hyđroxy-4*H*-pyran-4-on (14,2g, 63,8mmol) trong toluen (100mL) được bổ sung 1,2-bis-(bromometyl)-4-flobenzen (19,7g, 70,2mmol) và Et_3N (35,8mL, 255mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C cho tới khi phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này

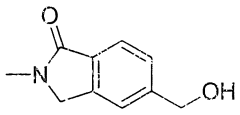
được cô dưới áp suất giảm và phần cặn lắng được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu be (4,60g). LC-MS: *m/z* 262,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 61: 5-(hyđroxymetyl)isoinđolin-1-on



Dung dịch có khuấy gồm metyl 1-oxoisoinđolin-5-carboxylat (4,0g, 20,9mmol) trong THF (120mL) được bổ sung DIBAL-H (1,2M, 87,2mL, 104,6mmol) ở -70°C. Sau hai giờ ở -70°C, hỗn này được để ấm lên 0°C và được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được làm nguội bằng MeOH và nhũ tương được lọc qua đệm Celit®. Phần lọc được cô trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,8 g). LC-MS: *m/z* 164,1 $(M+H)^+$

Hợp chất trung gian 62: 5-(hyđroxymetyl)-2-metylisoinđolin-1-on



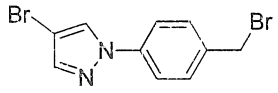
a) Metyl 2-metyl-1-oxoisoinđolin-5-carboxylat

Dung dịch có khuấy gồm metyl 1-oxoisoinđolin-5-carboxylat (5,0g, 26,1mmol) trong DMF (100mL) được bổ sung NaH (thể phân tán 60%, 1,5g, 37,5mmol) ở 0°C. Sau 30 phút ở 0°C, iođometan (2,44mL, 39,2mmol) được bổ sung vào. Hỗn này được để phản ứng ở 0°C. Khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp này được rót vào nước đá và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ đã gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô trong chân không. Hợp chất thô được tinh chế bởi việc rửa bằng pentan/đietyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu nâu nhạt (2,0g). LC-MS: *m/z* 206,1 $(M+H)^+$.

b) 5-(hyđroxymetyl)-2-metylisoinđolin-1-on

Dung dịch có khuấy gồm metyl 2-metyl-1-oxoisoinđolin-5-carboxylat (3,4g, 16,6mmol) trong THF (150mL) được bổ sung MeOH (0,53mL,13,1mmol) và $LiBH_4$ (dung dịch 2,0M, 16,6mL, 33,2mmol) ở 0°C. Sau 3 giờ ở 0°C, dung dịch này được để ấm lên nhiệt độ trong phòng và được khuấy cho tới khi phản ứng hoàn thành. Phản ứng được làm nguội bằng MeOH:H_2O (1:1) và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu nâu nhạt (2,0g). LC-MS *m/z* 178,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 63: 4-brom-1-(4-(bromometyl)phenyl)-1*H*-pyrazol



a) 1-(p-tolyl)-1*H*-pyrazol

Thiết bị phản ứng vi sóng được nạp đồng(II) axetat monohyđrat (0,02g, 0,1mmol), DMF (5mL), pyrazol (0,177g, 2,60mmol), 4-iođotoluen (0,436g, 2,0mmol) và Cs_2CO_3 (1,30g, 4mmol). Dung dịch này được sục khí nitơ trước khi được gia nhiệt dưới sự chiếu xạ vi sóng ở 120°C. Khi phản ứng hoàn thành (LC-MS), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H_2O và EtOAc. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã gộp lại được rửa bằng H_2O, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,26g). LC-MS: *m/z* 159,1 $(M+H)^+$.

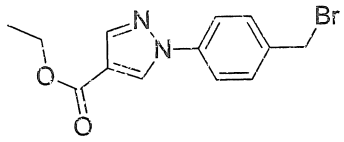
b) 4-brom-1-(p-tolyl)-1*H*-pyrazol

Bình cầu đáy tròn được nạp 1-(p-tolyl)-1*H*-pyrazol (0,26g, 1,64mmol), clorofom (10mL), *N*-bromsucxinimit (0,336g, 1,89mmol) và benzoyl peroxit (0,04g, 0,16mmol). Dung dịch này được sục khí nitơ và được gia nhiệt để hồi lưu. Khi phản ứng hoàn thành (LC-MS), nó được làm nguội bằng nước. Lớp nước được chiết bằng CH_2Cl_2. Các lớp hữu cơ đã gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,409g, hiệu suất thô). LC-MS: *m/z* 237,1 $(M+H)^+$.

c) 4-brom-1-(4-(bromometyl)phenyl)-1*H*-pyrazol

Bình cầu đáy tròn được nạp hợp chất bromua thô từ bước trên (0,40g), clorofom (10mL), *N*-bromsucxinimit (0,345g, 1,94mmol) và benzoyl peroxit (0,041g, 0,17mmol). Dung dịch này được sục khí nitơ và được gia nhiệt để hồi lưu. Khi phản ứng hoàn thành (LC-MS), nó được làm nguội bằng nước. Lớp nước được chiết bằng CH_2Cl_2. Các lớp hữu cơ đã gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,569g, hiệu suất thô). Chất liệu này được sử dụng nguyên như vậy trong bước tiếp theo. LC-MS: *m/z* 315,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 64: Etyl 1-(4-(bromometyl)phenyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat



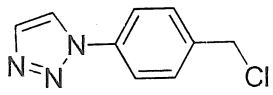
a) Etyl 1-(p-tolyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 4-iođotoluen (0,436g, 2,0mmol), đồng (II) axetat monohyđrat (0,02g, 0,1mmol), 4-etoxycacbonyl pyrazol (0,392g, 2,80mmol) và Cs_2CO_3 (1,30g, 4mmol) trong DMF (5mL) như được mô tả trong bước (a) của Hợp chất trung gian 66. Hợp chất nêu ở đề mục được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột (0,11g). LC-MS: *m/z* 231,3 $(M+H)^+$.

b) Etyl 1-(4-(bromometyl)phenyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat

Bình cầu đáy tròn được nạp etyl 1-(p-tolyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (0,11g, 0,48mmol), axetonitril (4mL), N-bromsucxinimit (0,102g, 0,57mmol) và 2,2'-azobis(2-metylpropionitril) (0,016g, 0,1mmol). Dung dịch này được hồi lưu cho tới khi phản ứng hoàn thành (LC-MS). Phản ứng được làm nguội bằng $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô trong chân không. Chất liệu thô này được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,12g). LC-MS: *m/z* 309,3 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 65: 1-(4-(clometyl)phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol



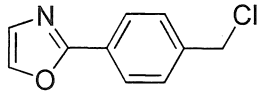
a) (4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)metanol

Lọ nhỏ được nạp rượu p-iođobenzylic (0,234g, 1mmol), DMSO (4mL), L-prolin (0,023g, 0,200mmol), đồng (I) iođua (0,019g, 0,100mmol), natri L-ascorbat (0,040g, 0,200mmol), natri azit (0,098g, 1,500mmol), trimetylsilylaxetylen (0,285mL, 2,000mmol), H_2O (0,5mL) và kali cacbonat (0,207g, 1,500mmol). Khí nitơ được cho đi qua dung dịch này và hỗn hợp này được gia nhiệt tới 80°C. Khi phản ứng hoàn thành (LC-MS), dung dịch amoniac 10% được bổ sung vào, tiếp đó là EtOAc. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã gộp lại được rửa bằng nước, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Chất liệu thô này được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,055g). LC-MS: *m/z* 176,2 $(M+H)^+$.

b) 1-(4-(clometyl)phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol

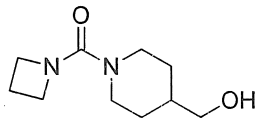
Bình cầu đáy tròn đã được làm khô trong lò được nạp (4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)metanol (0,11g, 0,628mmol) và CH_2Cl_2 (3mL). Một giọt DMF (khoảng 0,05mL), tiếp đó là $SOCl_2$ (0,069mL, 0,94mmol) được bổ sung vào ở 0°C. Dung dịch này được giữ ở 0°C trong 10 phút trước khi để ấm lên nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành (LC-MS), dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn lắng được hoà tan trong $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã gộp lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,049g) LC-MS: *m/z* 194,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 66: 2-(4-(clometyl)phenyl)oxazol



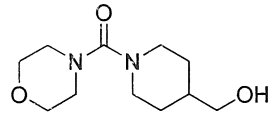
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ (4-(oxazol-2-yl)phenyl)metanol (0,13g, 0,74mmol), $SOCl_2$ (0,081mL, 1,11mmol) và một giọt DMF (khoảng 0,05mL) trong CH_2Cl_2 (3mL) theo quy trình được mô tả trong bước (b) của Hợp chất trung gian 65 (0,122g). LC-MS: *m/z* 194,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 67: Azetiđin-1-yl(4-(hyđroxymetyl)piperiđin-1-yl)metanon



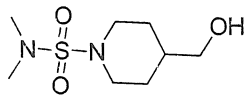
Bình cầu đáy tròn được nạp piperiđin-4-ylmetanol (0,230g, 2mmol), axetonitril (10mL) và *N,N'*-cacbonylđiimiđazol (0,357g, 2,200mmol). Hỗn này được để phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ. DIPEA (0,35mL, 2,0mmol), tiếp đó là azetiđin (0,270mL, 4,00mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt tới 60°C cho tới khi phản ứng hoàn thành (LC-MS). Hỗn hợp tỷ lệ 1:1 chứa $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối và EtOAc được bổ sung vào. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,41g). LC-MS: *m/z* 199,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 68: (4-(hyđroxymetyl)piperiđin-1-yl)(morpholino)metanon



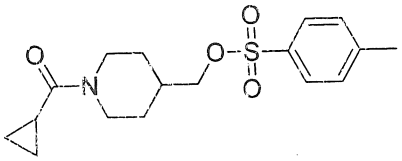
Bình cầu đáy tròn được nạp piperiđin-4-ylmetanol (0,230g, 2mmol), điclometan (10mL), Et_3N (0,5mL, 3,6mmol) và 4-morpholincacbonyl clorua (0,257mL, 2,20mmol) và hỗn này được để phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho tới khi phản ứng hoàn thành (NMR). Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô trước khi bổ sung $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,2g). LC-MS: *m/z* 229,3 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 69: 4-(hyđroxymetyl)-N,N-đimetylpiperiđin-1-sulfonamit



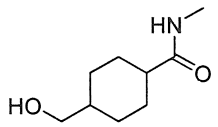
Bình cầu đáy tròn được nạp piperiđin-4-ylmetanol (0,65g, 5,6mmol), CH_2Cl_2 (15mL) và Et_3N (1mL, 7,2mmol). Đimetylsulfamoyl clorua (0,55mL, 5,1mmol) được bổ sung vào ở 0°C, sau đó, dung dịch này được để ấm lên nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành (TCL), dung dịch này được cô trong chân không. Phần cặn lắng được cho đi qua đệm silic oxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng (0,81g). LC-MS: *m/z* 223,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 70: (1-(xyclopropancacbonyl)piperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat



Bình cầu đáy tròn đã được làm khô trong lò được nạp piperiđin-4-yl-metanol (0,346g, 3mmol), CH_2Cl_2 (10mL) và Et_3N (1,67mL, 12mmol). Xyclopropancacbonyl clorua (0,28mL, 3,9mmol) được bổ sung vào ở 0°C. Dung dịch này được để phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Khi việc tạo amit hoàn thành (TCL), p-toluenulfonyl clorua (0,858g, 4,50mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành (LC-MS), dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn lắng được hoà tan trong $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô. Chất liệu thô này được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,548 g). LC-MS: *m/z* 338,4 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 71: 4-(hyđroxymetyl)-*N*-metylxyclohexan-1-carboxamit



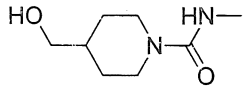
a) Metyl 4-(metylcarbamoyl)xyclohexan-1-carboxylat

Dung dịch gồm axit 4-(metoxycacbonyl) xyclohexan-1-carboxylic (1,2g, 6,4mmol) trong CH_2Cl_2 (25mL) được bổ sung DMF (1 giọt), tiếp đó là $(COCl)_2$ (1,4mL, 16,1mmol) ở 0°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ $(COCl)_2$ dư. Phần cặn lắng được hoà tan trong CH_2Cl_2 (25mL) và được làm lạnh xuống 0°C. $MeNH_2$ (17mL) được bổ sung vào dung dịch nêu trên trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho tới khi phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu (0,5g) LC-MS: *m/z* 200 $(M+H)^+$.

b) 4-(hyđroxymetyl)-*N*-metylxyclohexan-1-carboxamit

Dung dịch gồm metyl-4-(metylcarbamoyl)xyclohexan-1-carboxylat (0,4g, 2,0mmol) trong EtOH (10mL) được bổ sung $NaBH_4$ (0,57g, 20,1mmol) ở 0°C trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho tới khi phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Chất liệu thô này được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất lỏng không màu (0,3g). LC-MS: *m/z* 172 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 72: 4-(hyđroxymetyl)-*N*-metylpiperiđin-1-carboxamit



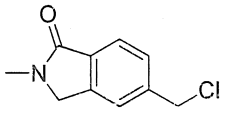
a) Etyl 1-(metylcarbamoyl) piperiđin-4-carboxylat

Dung dịch gồm etyl piperiđin-4-carboxylat (10,6g, 68,0mmol) trong THF (25mL) được bổ sung Et_3N (13,7mL, 136,1mmol) và phenyl metylcarbamat (10,4g, 68,0mmol) trước khi gia nhiệt ở 80°C. Khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng (9,8 g). LC-MS: *m/z* 215 $(M+H)^+$.

b) 4-(hyđroxymetyl)-*N*-metylpiperiđin-1-carboxamit

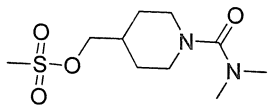
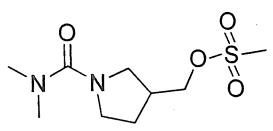
Dung dịch gồm etyl 1-(metylcarbamoyl) piperiđin-4-carboxylat (3,0g, 14,0mmol) trong MeOH (100mL) ở 0°C được bổ sung $NaBH_4$ (4,2g, 112,0mmol) trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho tới khi phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước lạnh và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng khối dính (1,21g). MS: *m/z* 173 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 73: 5-(clometyl)-2-metylisoinđolin-1-on

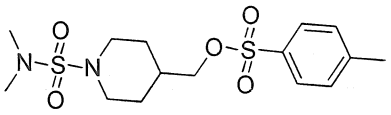


Dung dịch có khuấy gồm 5-(hyđroxymetyl)-2-metylisoinđolin-1-on (2,5g, 14,1mmol) trong CH_2Cl_2 (150mL) được bổ sung Et_3N (8,86mL, 63,5mmol) ở 0°C. MsCl (1,64mL , 21,2mmol) được bổ sung vào và dung dịch này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước và được chiết bằng CH_2Cl_2. Pha hữu cơ đã gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được khử trong chân không. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng đục (500mg). LC-MS: *m/z* 196,1 $(M+H)^+$.

Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 73 từ nguyên liệu ban đầu được chỉ ra trong bảng dưới đây.

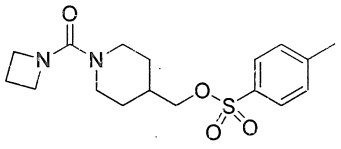
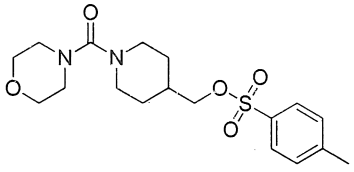
Số	Cấu trúc	LC-MS	Nguyên liệu ban đầu
74		LC-MS: *m/z* 265,3 $(M+H)^+$	4-(hyđroxymetyl)-*N*,*N*-đimetylpiperiđin-1-carboxamit
75		LC-MS: *m/z* 251,3 $(M+H)^+$	3-(hyđroxymetyl)-*N*,*N*-đimetyl-pyroliđin-1-carboxamit

Hợp chất trung gian 76: (1-(N,N-đimetylsulfamoyl)piperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat

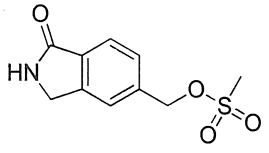


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 4-(hyđroxymetyl)-*N*,*N*-đimetylpiperiđin-1-sulfonamit (0,58g, 2,6mmol), p-toluenulfonyl clorua (0,572g, 3,0mmol) và Et_3N (0,545mL, 3,91mmol) trong CH_2Cl_2 (10mL) theo quy trình được mô tả đối với Hợp chất trung gian 73. Chất liệu thô này được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (0,44g). LC-MS: *m/z* 377,5 $(M+H)^+$.

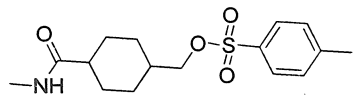
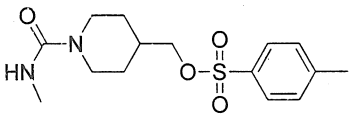
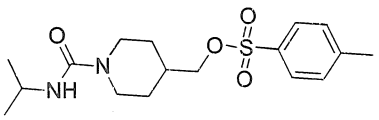
Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 76 từ nguyên liệu ban đầu được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Số	Cấu trúc	LC-MS	Nguyên liệu ban đầu
77		LC-MS: *m/z* 353,4 $(M+H)^+$	Azetiđin-1-yl(4-(hyđroxy-metyl)piperiđin-1-yl)metanon
78		LC-MS: *m/z* 383,4 $(M+H)^+$	(4-(hyđroxymetyl)piperiđin-1-yl)(morpholino)metanon

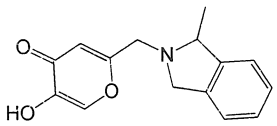
Hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo quy trình được mô tả đối với Hợp chất trung gian 38 từ nguyên liệu ban đầu được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Số	Cấu trúc	LC-MS	Nguyên liệu ban đầu
79		LC-MS: *m/z* 242,1 $(M+H)^+$	5-(hyđroxymetyl)isoinđolin-1-on

Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo quy trình được mô tả đối với Hợp chất trung gian 42 từ nguyên liệu ban đầu được chỉ ra trong bảng dưới đây.

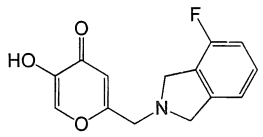
Số	Cấu trúc	LC-MS	Nguyên liệu ban đầu
80		LC-MS: *m/z* 326,3 $(M+H)^+$	4-(hyđroxymetyl)-*N*-metylxyclohexan-1-carboxamit
81		LC-MS: *m/z* 327,3 $(M+H)^+$	4-(hyđroxymetyl)-*N*-metylpiperiđin-1-carboxamit
82		LC-MS: *m/z* 355,3 $(M+H)^+$	4-(hyđroxymetyl)-N-isopropylpiperiđin-1-carboxamit

Hợp chất trung gian 83: 5-hyđroxy-2-((1-metylisoinđolin-2-yl)metyl)-4*H*-pyran-4-on



Dung dịch có khuấy gồm 2,3-đihyđro-1-metyl-1*H*-isoinđol hyđroclorua (480mg, 2,83mmol) trong CH_3CN (10mL) được bổ sung DIPEA (1,77mL, 9,91mmol) và 2-(clometyl)-5-hyđroxy-4*H*-pyran-4-on (453mg, 2,83mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, chất rắn được lọc và được rửa bằng CH_3CN lạnh. Hợp chất nêu ở đề mục được thu gom ở dạng chất rắn màu hồng (235mg). LC-MS: m/z: 258 (M+H)+.

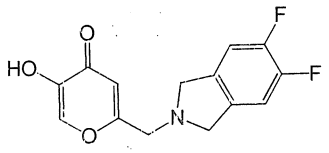
Hợp chất trung gian 84: 2-((4-floisoinđolin-2-yl)metyl)-5-hyđroxy-4*H*-pyran-4-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả đối với Hợp chất trung gian 83 bằng cách sử dụng 4-flo-2,3-đihyđro-1*H*-isoinđol

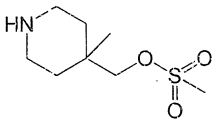
hyđroclorua (2,90g, 16,8mmol), 2-(clometyl)-5-hyđroxy-4*H*-pyran-4-on (2,24g, 14,0mmol), DIPEA (5,2mL, 29,4mmol) và axetonitril (50mL). Hiệu suất: 1,0g. LC-MS: *m/z* 288,6 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 85: 2-((5,6-đifloisoinđolin-2-yl)metyl)-5-hyđroxy-4*H*-pyran-4-on



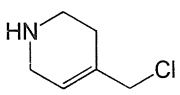
Dung dịch có khuấy gồm 2-(aminometyl)-5-hyđroxy-4*H*-pyran-4-on (2,35g, 16,7mmol) trong CH_3CN (100mL) được bổ sung DIPEA (23,8mL, 136mmol) và 1,2-bis(bromometyl)-4,5-điflo-benzen (5,0g, 16,7mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 90°C. Khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và phần cặn lắng được khuấy trong EtOAc (100mL). Chất rắn màu trắng đã kết tủa được lọc để cho hợp chất nêu ở đề mục (1,10g). LC-MS: m/z: 280 (M+H)+.

Hợp chất trung gian 86: (4-metylpiperiđin-4-yl)metyl metansulfonat trifloaxetat



Dung dịch gồm tert-butyl 4-metyl-4-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)piperiđin-1-carboxylat (1,37g, 4,46mmol) trong DCM (17mL) ở 0°C, axit trifloaxetic (17,2mL, 0,22 mol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút và sau đó được làm bay hơi đến khô. Phần cặn lắng được nghiền hai lần cùng với Et_2O để cho hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (1,2g). LC-MS: *m/z* 208,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 87: 4-(clometyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin trifloaxetat



a) tert-butyl-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-3,6-đihyđropyriđin-1(2*H*)-carboxylat

Dung dịch gồm tert-butyl 4-oxopiperiđin-1-carboxylat (5g, 25,1mmol) trong THF (50mL) ở -78°C được bổ sung LiHMDS (1,0M trong THF, 27,5mL, 27,5mmol) trước khi khuấy trong 30 phút. Dung dịch gồm 1,1,1-triflo-N-phenyl-N-((triflometyl)sulfonyl) metansulfonamit (9,7g, 27,6mmol) trong THF (15mL) được bổ sung vào ở -78°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước đá và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để tạo ra 6,6g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất lỏng nhạt màu. 1H-NMR (400 MHz; DMSO-d6): δ 6,01 (d, 1H), 3,98 (t, 2H), 3,55 (d, 2H), 2,38 (t, 2H), 1,40 (s, 9H).

b) 1-(tert-butyl)4-metyl 3,6-đihyđropyriđin-1,4(2*H*)-đicarboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-3,6-đihyđropyriđin-1(2*H*)-carboxylat (5,6g, 16,8mmol), Et_3N (4,7mL, 33,0mmol) trong DMF (69mL) và MeOH (52mL) được bổ sung PPh_3 (0,2g, 1,0mmol) và $Pd(OAc)_2$ (0,1g, 0,5mmol) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ trước khi khuấy dưới môi trường CO trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để tạo ra 2,0g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất lỏng màu xanh lá cây. 1H-NMR (400 MHz; DMSO-d6): δ 6,85 (d, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,42 (d, 2H), 2,25 (t, 2H), 1,41 (s, 9H).

c) tert-butyl-4-(hyđroxymetyl)-3,6-đihyđropyriđin-1(2*H*)-carboxylat

Dung dịch gồm 1-(tert-butyl)4-metyl-3,6-đihyđropyriđin-1,4(2*H*)-đicarboxylat (1,7g, 7,3mmol) trong DCM (20mL) ở -78 °C được bổ sung DIBAL-H (1,0M trong toluen, 10,5mL, 10,5mmol) trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và được làm nguội bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 1,5g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất lỏng nhớt màu xanh lá cây. LC-MS: m/z 214 (M+H) +.

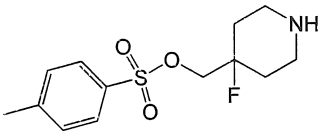
d) tert-butyl-4-(clometyl)-3,6-đihyđropyriđin-1(2*H*)-carboxylat

Dung dịch gồm tert-butyl-4-(hyđroxymetyl)-3,6-đihyđropyriđin-1(2H)-carboxylat (1,3g, 6,3mmol) trong DCM (20mL) ở 0°C được bổ sung Et_3N (1,9mL, 18,0mmol) và TsCl (1,8g, 9,5mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót lên trên đá vụn và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để tạo ra 1,1g hợp chất nêu ở đề mục. 1H-NMR (400 MHz; DMSO-d6): δ 5,85 (d, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,79-3,81 (m, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,05-2,15 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

e) 4-(clometyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin trifloaxetat

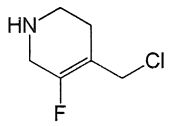
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bởi quy trình được mô tả đối với Hợp chất trung gian 86 bằng cách sử dụng tert-butyl-4-(clometyl)-3,6-đihyđropyriđin-1(2*H*)-carboxylat (0,10g, 0,43mmol), TFA (1,7mL, 22mmol) và DCM (1,6mL). Hiệu suất: 0,076 g. LC-MS: *m/z* 132,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 88: (4-flopiperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat, Trifloaxetat



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bởi quy trình được mô tả đối với Hợp chất trung gian 86 bằng cách sử dụng tert-butyl 4-flo-4-((tosyloxy)metyl)piperiđin-1-carboxylat (0,30g, 0,77mmol), TFA (3mL, 39mmol) và DCM (4,5mL). Hiệu suất: 0,264 g. LC-MS: *m/z* 288,6 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 89: 4-(clometyl)-5-flo-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin trifloaxetat



a) Etyl-1-benzyl-5-flo-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-carboxylat

Dung dịch gồm etyl-1-benzyl-5-hyđroxy-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-carboxylat (25,0g, 84,0mmol) trong DCM (500mL) ở 0°C được bổ sung DAST (33,3mL, 252mmol) trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa lạnh và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để tạo ra 9,8g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu vàng. LC-MS: m/z 264 (M+H)+.

b) Etyl-5-flo-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-carboxylat

Dung dịch gồm etyl-1-benzyl-5-flo-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-carboxylat (9,8g, 37,0mmol) trong DCE (200mL) ở 0°C được bổ sung 1-cloetyl clorofomat (20,0mL, 186mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C và MeOH (200mL) được bổ sung vào trước khi hồi lưu trong 1 giờ. Phần cặn lắng được trung hòa bằng Et_3N đến độ pH 7 và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để tạo ra 4,5g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu nâu. LC-MS: m/z 174 (M+H)+.

c) 1-(tert-butyl)-4-etyl-5-flo-3,6-đihyđropyriđin-1,4(2*H*)-đicarboxylat

Dung dịch gồm etyl-5-flo-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-carboxylat (4,5g, 26,0mmol) trong DCM (100mL) được bổ sung Et_3N (10,8mL, 78,0mmol) và Boc_2O (11,3mL, 52,0mmol) ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn lắng được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để tạo ra 3,5g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất lỏng màu vàng. 1H-NMR (400 MHz; CDCl3): δ 4,27 (q, 2H), 4,12 (d, 2H), 3,48 (d, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,32 (t, 3H).

d) tert-butyl 5-flo-4-(hyđroxymetyl)-3,6-đihyđropyriđin-1(2*H*)-carboxylat

Dung dịch gồm 1-(tert-butyl)-4-etyl-5-flo-3,6-đihyđropyriđin-1,4(2*H*)-đicarboxylat (3,5g, 12,8mmol) trong THF (60mL) được bổ sung LAH (1,0M

trong THF, 12,8mL, 12,8mmol) ở -20°C trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh bằng đá lạnh và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để tạo ra 1,2g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu không màu. 1H-NMR (400 MHz; DMSO-d6): δ 4,76 (t, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,38 (d, 2H), 2,13 (d, 2H), 1,40 (s, 9H).

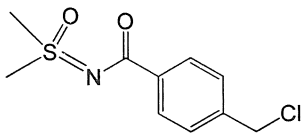
e) tert-butyl 4-(clometyl)-5-flo-3,6-đihyđropyriđin-1(2*H*)-carboxylat

Dung dịch gồm tert-butyl-5-flo-4-(hyđroxymetyl)-3,6-đihyđropyriđin-1(2*H*)-carboxylat (1,2g, 5,1mmol) trong DCM (25mL) ở 0°C được bổ sung Et_3N (2,1mL, 15,0mmol) và TsCl (1,4g, 7,7mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn lắng được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để tạo ra 0,4g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng. 1H-NMR (400 MHz; CDCl3): δ 4,29 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,20 (d, 2H), 1,41 (s, 9H).

f) 4-(clometyl)-5-flo-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin trifloaxetat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bởi quy trình được mô tả đối với Hợp chất trung gian 86 bằng cách sử dụng tert-butyl 4-(clometyl)-5-flo-3,6-đihyđropyriđin-1(2*H*)-carboxylat (0,15g, 0,60mmol), TFA (2,3mL, 30mmol) và DCM (2,5mL). Hiệu suất: 0,147g. LC-MS: *m/z* 150,0 $(M+H)^+$.

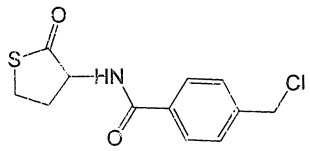
Hợp chất trung gian 90: 4-(clometyl)-*N*-(đimetyloxiđo-λ^4-sulfanyliđen)- benzamit



Hỗn hợp gồm NaH (thể phân tán 60%, 0,063g, 1,6mmol) trong DCM (10mL) dưới môi trường khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung S,S-

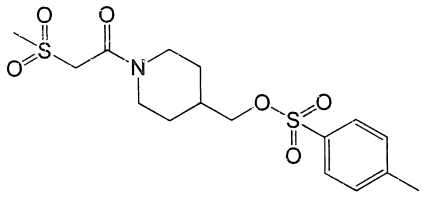
đimetyl-sulfoximin, (0,15g, 1,6mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C và 4-(clometyl)benzoyl clorua (0,30g, 1,6mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục trong 1 giờ. Nước đá được bổ sung vào và sản phẩm được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được rửa bằng NaOH và nước muối, được làm khô và được làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,236g, hiệu suất thô). LC-MS: *m/z* 246,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 91: 4-(clometyl)-N-(2-oxotetrahyđrothiophen-3-yl)benzamit



Dung dịch gồm 4-(clometyl)benzoyl clorua (0,60g, 3,17mmol) trong THF (8mL) DL-homoxystein thiolacton hyđroclorua (0,49g, 3,17mmol) được bổ sung vào dưới môi trường khí nitơ và hỗn hợp này được làm lạnh trong bể nước đá. Et_3N (1,1mL, 7,9mmol) được bổ sung vào và việc trộn được tiếp tục trong 2 giờ. THF được làm bay hơi, nước được bổ sung vào phần cặn lắng và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1M, NaOH 1M và nước muối, được làm khô và được làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,66g, hiệu suất thô). LC-MS: *m/z* 270,2 $(M+H)^+$.

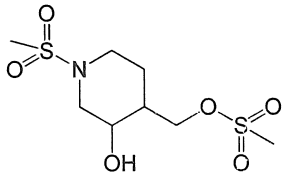
Hợp chất trung gian 92: (1-(2-(metylsulfonyl)axetyl)piperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat



Dung dịch gồm phospho pentaclorua (0,232g, 1,11mmol) trong DCM (6mL) axit metansulfonylaxetic (0,154g, 1,11mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được hồi lưu trong 30 phút. Piperiđin-4-ylmetyl 4-metylbenzensulfonat (0,200g, 0,743mmol) trong DCM (2mL) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng và sau đó, hỗn hợp này được hồi lưu trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng NaOH 0,5M, HCl 1M

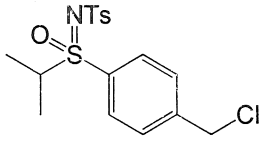
và nước muối, được làm khô và được làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,122g, hiệu suất thô). LC-MS: *m/z* 390,4 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 93: (3-hyđroxy-1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl metansulfonat



Dung dịch gồm 4-(hyđroxymetyl)piperiđin-3-ol (0,070g, 0,53mmol) trong ACN (10mL) ở 0°C được bổ sung K_2CO_3 (0,15g, 1,07mmol) và metansulfonyl clorua (0,122g, 1,07mmol) trong ACN (1ml) trong hai bước. 1mL DMF được bổ sung vào để cho khả năng hoà tan tốt hơn. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được làm bay hơi đến khô để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,10g, hiệu suất thô). LC-MS: *m/z* 288,1 $(M+1)^+$.

Hợp chất trung gian 94: 1-(clometyl)-4-(propan-2-ylsulfonimiđoyl)benzen tosyl



a) 4-(isopropylthio)benzalđehyt

Dung dịch gồm propan-2-thiol (3,3g, 44,9mmol) trong DMSO (100mL) ở 0oC được bổ sung K_2CO3 (11,0g, 80,0mmol) và 4-flobenzalđehyt (5,0g, 40,0mmol) trước khi gia nhiệt ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,4g). LC-MS: *m/z* 181 $(M+1)^+$.

b) (4-(isopropylthio)phenyl)metanol

Dung dịch gồm 4-(isopropylthio)benzalđehyt (6,4g, 35,0mmol) trong MeOH (120mL) được bổ sung $NaBH_4$ (2,0g, 53,0mmol) ở 0oC trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được làm lạnh bằng nước đá lạnh và

được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,5g). LC-MS: *m/z* 183 $(M+1)^+$.

c) (4-(clometyl)phenyl)(isopropyl)sulfan

Dung dịch gồm (4-(isopropylthio)phenyl)metanol (5,5g, 30,0mmol) trong DCM khô (100mL) ở 0°C được bổ sung $SOCl_2$ (3,8g, 33,0mmol) trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được làm nguội bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,7 g). 1H-NMR (400 MHz; DMSO-d6): 7,36 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,38-3,41 (m, 1H), 1,30 (d, 6H).

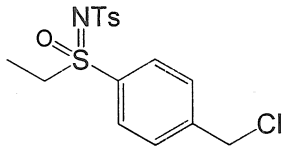
d) N-((4-(clometyl)phenyl)isopropyl)-λ4-sulfanyliđen)-4-metylbenzensulfonamit

Dung dịch gồm (4-(clometyl)phenyl)(isopropyl)sulfan (5,7g, 28,0mmol) trong ACN (100mL) được bổ sung 4-metylbenzensulfonamit (4,8g, 28,0mmol), iođobenzen điaxetat (14,4g, 44,0mmol) và Fe (III) axetylaxetonat (0,7g, 1,9mmol) ở nhiệt độ trong phòng trước khi khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho hợp chất nêu ở đề mục (8,5g). LC-MS: *m/z* 370 $(M+1)^+$.

e) 1-(clometyl)-4-(propan-2-ylsulfonimiđoyl)benzen tosyl

Dung dịch gồm N-((4-(clometyl)phenyl)isopropyl)-λ4-sulfanyliđen)-4-metylbenzensulfonamit (8,0g, 21,0mmol) trong DCM (150mL) được bổ sung *m*-CPBA (70% trong nước, 11,1g, 65,0mmol), K_2CO_3 (11,5g, 84,0mmol) trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho hợp chất nêu ở đề mục (1,1g). LC-MS: *m/z* 384 $(M+1)^+$.

Hợp chất trung gian 95: N-((4-(clometyl)phenyl)(etyl)(oxo)-λ4-sulfanyliđen)-4-metylbenzensulfonamit



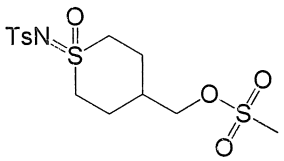
a) N-((4-(clometyl)phenyl)(etyl)-λ4-sulfanyliđen)-4-metylbenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bởi phương pháp được mô tả trong bước (d) của Hợp chất trung gian 94 đi từ (4-(clometyl)phenyl)-(etyl)sulfan (11,0g, 59,1mmol) và 4-metylbenzensulfonamit (10,0g, 59,1mmol). Hiệu suất: 14,8g. LC-MS: *m/z* 356 $(M+1)^+$.

b) N-((4-(clometyl)phenyl)(etyl)(oxo)-λ4-sulfanyliđen)-4-metylbenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bởi phương pháp được mô tả trong bước (e) của Hợp chất trung gian 94 đi từ N-((4-(clometyl)phenyl)(etyl)-λ4-sulfanyliđen)-4-metylbenzensulfonamit (14,5g, 40,0mmol) và *m*-CPBA (70% trong nước, 14,0g, 80,0mmol). Hiệu suất: 7,1 g. LC-MS: m/z 372 (M+H)+.

Hợp chất trung gian 96: 1-oxiđo-1-(tosylimino)tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)metyl metansulfonat



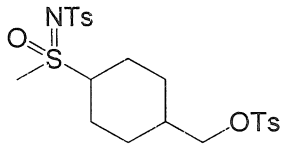
a) [1-({[(4-metylphenyl)sulfonyl]oxy}imino)hexahyđro-1λ^4-thiopyran-4-yl]metyl metansulfonat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bởi phương pháp được mô tả trong bước (d) của Hợp chất trung gian 94 đi từ (tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)metyl metansulfonat (2,1g, 10,0mmol), 4-metylbenzensulfonamit (2,56g, 15,0mmol), iođobenzen điaxetat (5,12g, 16,0mmol) và Fe (III) axetylaxetonat (0,25g, 0,7mmol). Hiệu suất: 0,94 g. LCMS: *m/z* 380,1 $(M+1)^+$.

b) (1-oxiđo-1-(tosylimino)tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)metyl metansulfonat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bởi phương pháp được mô tả trong bước (e) của Hợp chất trung gian 94 đi từ [1-({[(4-metylphenyl)sulfonyl]oxy}imino)hexahyđro-1λ^4-thiopyran-4-yl]metyl metansulfonat (0,86g, 2,27mmol), *m*-CPBA (77 % trong nước, 1,0g, 4,5mmol) và K_2CO_3 (0,94g, 6,8mmol). Hiệu suất: 0,31 g. LC-MS: m/z 396,1 [M+H]+.

Hợp chất trung gian 97: (4-(S-metyl-N-tosylsulfonimiđoyl)xyclohexyl)metyl-4-metylbenzensulfonat



a) (4-(metylthio)xyclohexyl)metanol

Dung dịch gồm metyl-4-(metylthio)xyclohexan-1-carboxylat (6,0g, 31,9mmol) trong THF (100mL) được bổ sung $LiBH_4$ (2,0M trong THF, 40mL, 95,7mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội bằng dung dịch nước NH_4Cl và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho hợp chất nêu ở đề mục. Hiệu suất: 4,0 g. MS: m/z 161 (M+H)+.

b) (4-(metylthio)xyclohexyl)metyl-4-metylbenzensulfonat

Dung dịch gồm (4-(metylthio)xyclohexyl)metanol (4,0g, 29,3mmol) trong DCM (50mL) được bổ sung Et_3N (12mL, 87,9mmol) và TsCl (8,4g, 44,0mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội bằng nước đá và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho hợp chất nêu ở đề mục. Hiệu suất: 7,5g. ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d6): δ 7,78 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 3,83 (d, 2H), 2,89-2,90 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,60 (q, 4H), 1,58 (s, 1H), 1,41 (q, 2H), 1,33 (q, 2H).

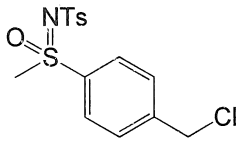
c) (4-(S-metyl-N-tosylsulfinimiđoyl)xyclohexyl)metyl-4-metylbenzensulfonat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bởi phương pháp được mô tả trong bước (d) của Hợp chất trung gian 94 đi từ (4-(metylthio)xyclohexyl)metyl-4-metylbenzensulfonat (5,0g, 15,9mmol), 4-metylbenzensulfonamit (4,0g, 23,8mmol), iođobenzen điaxetat (8,2g, 25,4mmol) và Fe (III)axetylaxetonat (0,36g, 1,1mmol). Hiệu suất: 2,5 g. LC-MS: m/z 484 (M+H)+.

d) (4-(S-metyl-N-tosylsulfonimiđoyl)xyclohexyl)metyl-4-metylbenzensulfonat

Dung dịch gồm (4-(S-metyl-N-tosylsulfinimiđoyl)xyclohexyl)metyl-4-metylbenzensulfonat (1,5g, 3,1mmol) trong etanol:ACN (1:3) (20mL) được bổ sung H_2O_2 (30% trong nước, 0,8mL, 6,8mmol) và K_2CO_3 (2,5g, 18,8mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho hợp chất nêu ở đề mục. LC-MS: m/z 498 (M+H)+.

Hợp chất trung gian 98: N-((4-(clometyl)phenyl)(metyl)(oxo)-λ4-sulfanyliđen)-4-metylbenzensulfonamit



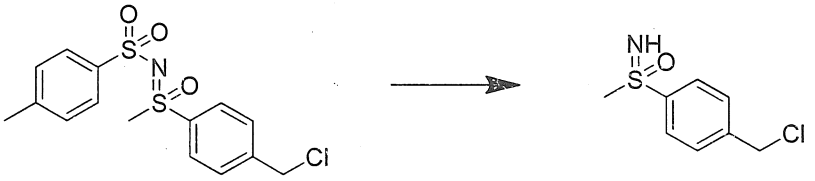
a) N-((4-(clometyl)phenyl)metyl)-λ4-sulfanyliđen)-4-metylbenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bởi phương pháp được mô tả trong bước (d) của Hợp chất trung gian 94 đi từ 4-(metylthio)benzyl clorua (2,5g, 14,5mmol), 4-metylbenzensulfonamit (3,7g, 21,7mmol), iođobenzen điaxetat (7,5g, 23,1mmol) và Fe (III) axetylaxetonat (0,36g, 1,0mmol). Hiệu suất: 3,3g. LC-MS: *m/z* 342,1 $(M+1)^+$.

b) N-((4-(clometyl)phenyl)(metyl)(oxo)-λ4-sulfanyliđen)-4-metylbenzensulfonamit

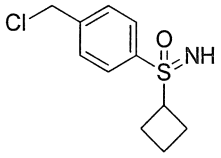
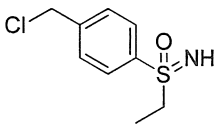
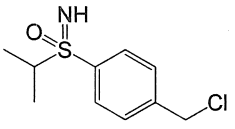
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bởi phương pháp được mô tả trong bước (e) của Hợp chất trung gian 94 đi từ N-((4-(clometyl)phenyl)metyl)-λ4-sulfanyliđen)-4-metylbenzensulfonamit (3,3g, 9,7mmol), *m*-CPBA (77 % trong nước, 4,37g, 19,5mmol) và K_2CO_3 (4,0g, 29mmol). Hiệu suất: 3,0g (chất rắn màu trắng). LC-MS: *m/z* 358,1 (M+H)+.

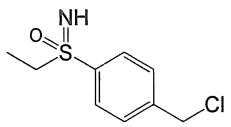
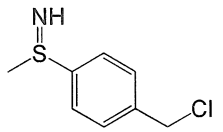
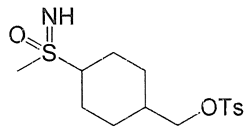
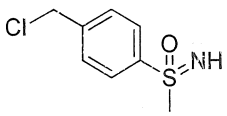
Hợp chất trung gian-99: 1-(clometyl)-4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzen



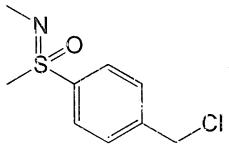
Dung dịch gồm 1-(clometyl)-4-(metylsulfonimiđoyl)benzen tosyl (0,70g, 1,95mmol) trong axit sulfuric (3,0mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước, kiềm hóa bằng cách sử dụng dung dịch NaOH 2M và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LC-MS: *m/z* 205,9 $(M+H)^+$

Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo quy trình được mô tả đối với Hợp chất trung gian 99 từ nguyên liệu ban đầu được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Số	Cấu trúc	LC-MS	Nguyên liệu ban đầu
100		LC-MS: *m/z* 244,4 $(M+H)^+$	1-(clometyl)-4-(S-xyclobutyl-N-(p-tolylsulfonyl)sulfoximin)benzen
101		LC-MS: *m/z* 218,7 $(M+H)^+$	1-(clometyl)-4-(etylsulfon-imiđoyl)benzen tosyl
102		LC-MS: *m/z* 233,2 $(M+H)^+$	1-(clometyl)-4-(propan-2-ylsulfonimiđoyl)benzen tosyl

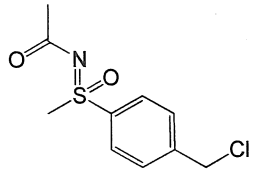
103		LC-MS: m/z 219,1 $(M+H)^+$	N-((4-(clometyl)phenyl)(etyl)(oxo)-λ4-sulfanyliđen)-4-metylbenzensulfonamit
104		LC-MS: m/z 189,0 $(M+H)^+$	N-((4-(clometyl)phenyl)metyl)-λ4-sulfanyliđen)-4-metylbenzensulfonamit
105		LC-MS: m/z 346,7 $(M+H)^+$	(4-(S-metyl-N-tosylsulfon-imiđoyl)xyclohexyl)metyl-4-metylbenzensulfonat
106		LC-MS: *m/z* 205,9 $(M+H)^+$	N-((4-(clometyl)phenyl)(metyl)(oxo)-λ4-sulfanyliđen)-4-metylbenzensulfonamit

Hợp chất trung gian 107: 1-(clometyl)-4-(*N*,*S*-đimetylsulfonimiđoyl)benzen



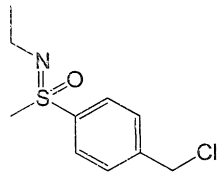
Dung dịch gồm 1-(clometyl)-4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzen (Hợp chất trung gian 107) (0,038g, 0,18mmol) trong DCM (4mL) dưới môi trường khí nitơ được bổ sung trimetyloxonium tetrafloborat (0,041g, 0,28mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Phản ứng được làm nguội bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô, được lọc và được làm bay hơi đến khô để cho hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 0,025g). LC-MS: *m/z* 218,2 $(M+1)^+$.

Hợp chất trung gian 108: 1-(clometyl)-4-(*N*-axetyl-*S*-metylsulfonimiđoyl)benzen



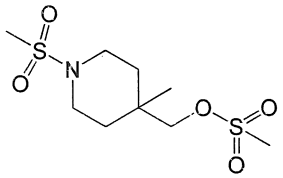
Dung dịch gồm 1-(clometyl)-4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzen (Hợp chất trung gian 106) (0,097g, 0,47mmol) trong DCM (5mL) dưới môi trường khí nitơ được bổ sung Et_3N (0,072g, 0,71mmol), tiếp đó là được làm lạnh xuống 0°C. Axetyl clorua (0,037g, 0,047mmol) được bổ sung vào trước khi khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Phản ứng được làm nguội bằng nước đá và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 0,5M, $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, được làm khô, được lọc và được làm bay hơi đến khô để cho hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 0,162g). LC-MS: *m/z* 246,1 $(M+1)^+$.

Hợp chất trung gian 109: 1-(clometyl)-4-(*N*-etyl-*S*-metylsulfonimiđoyl)benzen



Dung dịch gồm Hợp chất trung gian 108 (0,109g, 0,44mmol) trong DCM (3mL) dưới môi trường khí nitơ ở 0°C được bổ sung phức chất bo-metyl sulfua (0,067g, 0,89mmol) trước khi khuấy trong 4 giờ. MeOH (1mL) và nước (2mL) được bổ sung vào và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô, được lọc và được làm bay hơi đến khô để cho hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 0,055g). LC-MS: *m/z* 232,1 $(M+1)^+$.

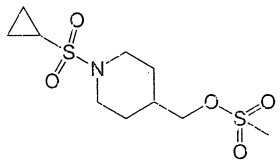
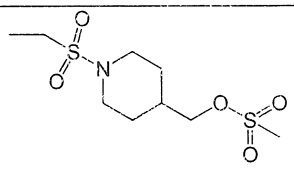
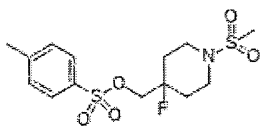
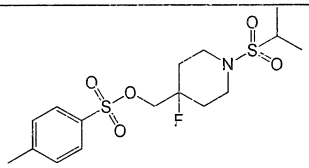
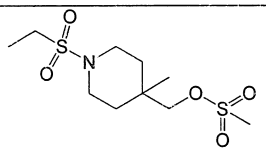
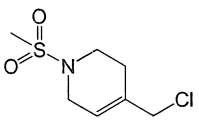
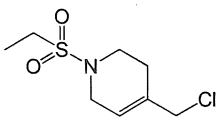
Hợp chất trung gian 110: (4-metyl-1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl metansulfonat

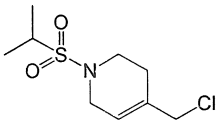
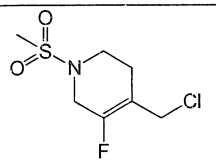
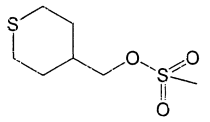


Dung dịch huyền phù gồm (4-metylpiperiđin-4-yl)metyl metansulfonat trifloaxetat (Hợp chất trung gian 86) (0,40g, 1,24mmol) trong DCM (25mL) được bổ sung Et_3N (0,52mL, 3,73mmol) và metansulfonyl clorua (0,096mL, 1,24mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, EtOAc được bổ sung vào và hỗn hợp này được rửa bằng

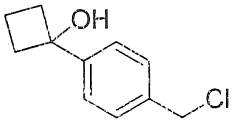
$NaHCO_3$ bão hòa, 0,5 M HCl và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và được làm bay hơi đến khô để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,25g). LC-MS: m/z 286,2 $(M+1)^+$.

Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo quy trình được mô tả đối với Hợp chất trung gian 110 từ nguyên liệu ban đầu được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Số	Cấu trúc	LC-MS	Các nguyên liệu ban đầu
111		LC-MS: m/z 298,3 (M+H)+	Xyclopropansulfonyl clorua; Piperiđin-4-ylmetyl metansulfonat, trifloaxetat
112		LC-MS: m/z 286,3 (M+H)+.	Etansulfonyl clorua; Piperiđin-4-ylmetyl metansulfonat, trifloaxetat
113		LC-MS: m/z 366,1 (M+H)+	Metansulfonyl clorua, Hợp chất trung gian 88
114		LC-MS: m/z 394,7 (M+1)+	Isopropylsulfonyl clorua, Hợp chất trung gian 88
115		LC-MS: m/z 300,3 (M+1)+	Etansulfonyl clorua, Hợp chất trung gian 86
116		LC-MS: m/z 210,1 (M+1)+	Metansulfonyl clorua, tert-butyl-4-(clometyl)-3,6-đihyđropyriđin-1(2*H*)-carboxylat
117		LC-MS: m/z 224,2 (M+1)+	Etansulfonyl clorua, tert-butyl-4-(clometyl)-3,6-đihyđropyriđin-1(2*H*)-carboxylat

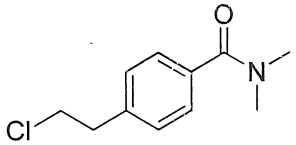
118		LC-MS: m/z 238,1 (M+1)+	Isopropylsulfonyl clorua, tert-butyl-4-(clometyl)-3,6-đihyđropyriđin-1(2*H*)-carboxylat
119		LC-MS: m/z 228,0 (M+1)+	Metansulfonyl clorua, Hợp chất trung gian 89
120		LC-MS: m/z 211,1 (M+1)+	(tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)metanol

Hợp chất trung gian 121: 1-(4-(clometyl)phenyl)xyclobutanol



Dung dịch có khuấy gồm 4-brombenzyl clorua (5,0g, 24,3mmol) trong THF (50mL) được bổ sung *n*-BuLi (18mL, 29,2mmol) và xyclobutanon (2,2mL, 29,2mmol) ở -78°C trước khi khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hoà và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã gộp lại được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Tinh chế bằng cách sắc ký trên cột tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,2g). ^{1}H NMR (Clorofom-d): δ 7,50 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 4,59 (s, 2H), 2,52-2,59 (m, 2H), 2,33-2,41 (m, 2H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,66-1,77 (m, 1H). LC-MS: *m/z* 179 $[(M-H_2O)+H]^+$

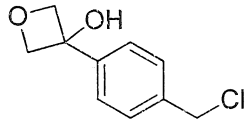
Hợp chất trung gian 122: 4-(2-cloetyl)-*N,N*-đimetylbenzamit



Hỗn hợp đã làm lạnh bằng đá chứa axit *p*-(*beta*-cloetyl)benzoic (0,554g, 3mmol), đimetylamin hyđroclorua (0,306g, 3,75mmol) và trietylamin (2,4mL, 17,22mmol) trong DMF (6mL) được bổ sung nhỏ giọt axit 1-propanphosphonic anhyđrit vòng (50% trong EtOAc, 2,4mL, 4,07mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở

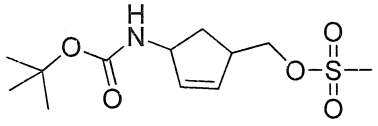
nhiệt độ trong phòng cho tới khi phản ứng hoàn thành (được phân tích bằng LC-MS). Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ đã gộp lại được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,583g), ^{1}HNMR (400 MHz, Clorofom-*d*): δ 7,36-7,41 (m, 2H), 7,23-7,27 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,11 (br s, 3H), 3,09 (t, 2H), 2,99 (br s, 3H); LC-MS: *m/z* 212,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 123: 3-(4-(clometyl)phenyl)oxetan-3-ol



Dung dịch có khuấy gồm 4-brombenzyl clorua (7g, 34,06mmol) trong THF (110mL) được bổ sung *n*-BuLi (2,2 M, 18,60mL, 40,87mmol) và 3-oxetanon (2,94g, 40,87mmol) ở -78°C trước khi khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước đá và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để cho hợp chất thô. Tinh chế bằng cách sắc ký trên cột tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,21g). ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 7,68 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,36 (bs, 1H), 4,75-4,77 (m, 4H), 4,66 (d, 2H); LC-MS *m/z* 181 $[(M-H_2O)+H]^+$

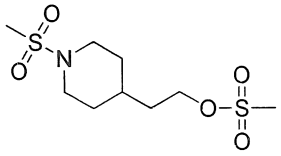
Hợp chất trung gian 124: *cis*-(4-((tert-butoxycacbonyl)-amino)xyclopent-2-en-1-yl)metyl metansulfonat



Dung dịch được làm lạnh bằng nước đá gồm *cis-tert*-butyl (4-(hyđroxymetyl)xyclopent-2-en-1-yl)carbamat (1,0g, 4,69mmol) và trietylamin (1,0mL, 7,17mmol) trong DCM (20mL) được bổ sung metansulfonyl clorua (0,5mL, 6,46mmol) trong DCM (2mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 5 tới 20°C cho tới khi phản ứng hoàn thành (được phân tích bằng LC-MS). Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và dung dịch NH_4Cl bão hoà, được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm để

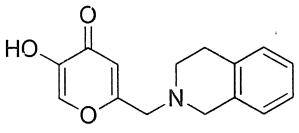
cho hợp chất nêu ở đề mục (1,36g). ^{1}HNMR (400 MHz, Clorofom-*d*): δ 5,77-5,86 (m, 2H), 4,50-4,85 (m, 2H), 4,12-4,23 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,98-3,07 (m, 1H), 2,59 (dt, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,35 (dt, 1H).

Hợp chất trung gian 125: 2-(1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)etyl metansulfonat



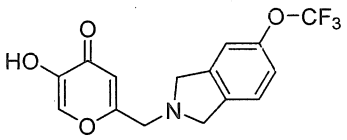
Hỗn hợp gồm 4-piperiđtrong etanol (1,0g, 7,74 mol) và kali cacbonat (3,53g, 25,5mmol) trong ACN khô (20mL) được bổ sung nhỏ giọt metansulfonyl clorua (1,5mL, 19,38mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho tới khi phản ứng hoàn thành (được phân tích bằng LC-MS). Hỗn hợp này được rót vào nước và được khuấy qua đêm. Sản phẩm kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không để cho hợp chất nêu ở đề mục (1,06g). ^{1}H NMR (Clorofom -d): δ 4,30 (t, 2H), 3,78-3,86 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,66 (td, 2H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,74 (q, 2H), 1,56-1,68 (m, 1H), 1,30-1,42 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 126: 2-{[3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl]metyl}-5-hyđroxy-4H-pyran-4-on



Dung dịch có khuấy gồm 2-(clometyl)-5-hyđroxy-4H-pyran-4-on (5,0g, 158,0mmol) trong axetonitril (50mL) được bổ sung DIPEA (15,0mL, 94,92mmol) và 1,2,3,4-tetrahyđroisoquinolen (5,05g, 37,96mmol) ở nhiệt độ trong phòng trước khi khuấy trong 16 giờ. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng EtOAc và được làm khô dưới áp suất giảm để cho hợp chất nêu ở đề mục (2,6g). ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9,06 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,0-7,11 (m, 4H), 6,40 (s, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,81-2,84 (m, 1H), 2,74-2,76 (m, 2H). LC-MS *m/z* 258,2 $(M+H)^+$

Hợp chất trung gian 127: 5-hyđroxy-2-((5-(triflometoxy)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on



a) *tert*-butyl-5-(((metylthio)carbonothioyl)oxy)isoinđolin-2-carboxylat

Dung dịch gồm *tert*-butyl-5-hyđroxyisoinđolin-2-carboxylat (3,0g, 12,7mmol) trong DMF (60mL) được bổ sung NaH (60% trong dầu khoáng, 0,8g, 19,1mmol) ở 0°C trước khi khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung CS_2 (1,0mL, 16,5mmol) trước khi khuấy trong 1 giờ. MeI (1,1mL, 16,5mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội bằng nước đá và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để cho hợp chất nêu ở đề mục (4,4g). ^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,39 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,5 (d, 4H), 2,68 (s, 3H), 1,45 (s, 9H); LC-MS: *m/z* 324 $(M-H)^+$.

b) 5-(triflometoxy)isoinđolin

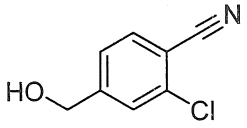
Dung dịch gồm *tert*-butyl-5-(((metylthio)carbonothioyl)oxy)isoinđolin-2-carboxylat (4,4g, 13,5mmol) trong phức chất hyđro-florua pyriđin (31,0mL, 108,0mmol) được bổ sung 1,3-đibrom-5,5-đimetylhyđantoin (11,6g, 40,6mmol) ở 0°C trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội bằng nước đá và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Tinh chế bằng cách sắc ký trên cột tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,3g). ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ 9,36 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,53 (d, 4H); LC-MS: *m/z* 204 $(M+H)^+$.

c) 5-hyđroxy-2-((5-(triflometoxy)isoinđolin-2-yl)metyl)-4*H*-pyran-4-on

Dung dịch gồm 2-(clometyl)-5-hyđroxy-4*H*-pyran-4-on (0,788g, 4,9mmol) trong đioxan (20mL) được bổ sung 5-(triflometoxy)isoinđolin (1,0g, 4,9mmol) và

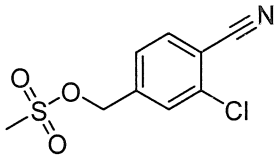
DIPEA (4,5mL, 24,5mmol) ở nhiệt độ trong phòng trước khi khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Tinh chế bằng cách sắc ký trên cột tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,4g). ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ 9,11 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,96 (d, 4H), 3,7 (s, 2H); MS: *m/z* 328 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 128: 2-clo-4-(hyđroxymetyl)benzonitril



Dung dịch gồm 2-clo-4-formylbenzonitril (0,25g, 1,510mmol) trong THF (15mL) được bổ sung natri borohyđrua (0,228g, 6,04mmol) được chia thành 5 mẻ trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt để hồi lưu trong 15 phút. Hỗn hợp này được làm lạnh trong bể nước đá, và dung dịch NH_4Cl bão hoà (5mL) được bổ sung vào dung dịch này, tiếp đó là bổ sung EtOAc (10mL). Hỗn hợp thu được này được lọc qua lớp 5mm của Celit®. Celit® này được rửa bằng EtOAc (10ml), và các lớp hữu cơ đã gộp lại được rửa bằng dung dịch NH_4Cl, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,12g). ^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δppm 7,66 (d, 1H), 7,54 - 7,56 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,78 (s, 2H).

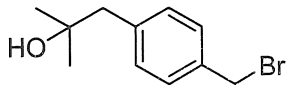
Hợp chất trung gian 129: 3-clo-4-xyanobenzyl metansulfonat



Dung dịch gồm 2-clo-4-(hyđroxymetyl)benzonitril (0,119g, 0,710mmol) và trietylamin (0,109mL, 0,781mmol) trong DCM (2mL) ở nhiệt độ 0 tới 5°C được bổ sung nhỏ giọt metansulfonyl clorua (0,060mL, 0,781mmol) trong DCM (2mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước (15mL) được bổ sung vào, và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước và nước muối,

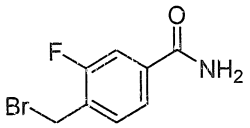
được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,12g). ^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δppm 7,72 (d, 1H), 7,51 - 7,64 (m, 1H), 7,33 - 7,49 (m, 1H), 3,08 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 130: 1-(4-(bromometyl)phenyl)-2-metylpropan-2-ol



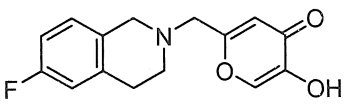
Dung dịch gồm metyl 2-(4-(bromometyl)phenyl)axetat (1g, 4,11mmol) trong THF (10mL) ở -78°C được bổ sung nhỏ giọt dung dịch metylmagie bromua 3M (3,93mL, 11,79mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 2 giờ, ở 0°C trong 4 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch NH_4Cl bão hoà và nước được bổ sung vào, và lớp nước được chiết bằng Et_2O. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,81g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 4,67 - 4,75 (m, 2H), 2,63 - 2,65 (m, 2H), 1,05 (s, 6H).

Hợp chất trung gian 131: 4-(bromometyl)-3-flobenzamit



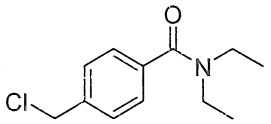
Dung dịch huyền phù gồm 4-(bromometyl)-3-flobenzonitril (1g, 4,67mmol) và nước (0,185mL, 10,28mmol) được bổ sung axit sulfuric (4,58mL, 93mmol) trước khi khuấy ở 100°C trong 1 giờ, được làm nguội xuống 50°C, và rót trên nước đá. Hỗn hợp này được khuấy, và kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô trong lò chân không ở 40°C trong 16 giờ để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,94g). LC-MS: *m/z* 232,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 132: 2-((6-flo-3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-5-hyđroxy-4H-pyran-4-on



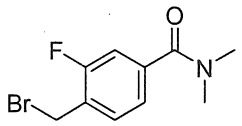
Dung dịch gồm 6-flo-1,2,3,4-tetrahyđroisoquinolin (0,301g, 1,993mmol) và 2-(clometyl)-5-hyđroxy-4H-pyran-4-on (0,32g, 1,993mmol) trong 1,2-đicloetan (5mL) ở 0°C được bổ sung nhỏ giọt TEA (0,972mL, 6,98mmol). Dung dịch này được khuấy ở 60°C trong 3 giờ, và được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho hợp chất nêu ở đề mục (70mg). LC-MS: *m/z* 276,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 133: 4-(clometyl)-N,N-đietylbenzamit



Dung dịch huyền phù gồm natri hyđrua (0,099g, 2,476mmol) và 4-(clometyl)benzamit (0,14g, 0,825mmol) trong DMF (3mL) được bổ sung nhỏ giọt iođoetan (0,664mL, 8,25mmol) trong DMF (2mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 20°C trong 3 giờ và được làm nguội bằng nước để tạo ra chất kết tủa. Phần kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,14g) ^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δppm 7,28 - 7,44 (m, 4H), 4,42 - 4,64 (m, 2H), 3,38 - 3,62 (m, 2H), 3,15 - 3,38 (m, 2H), 1,05 - 1,30 (m, 6H).

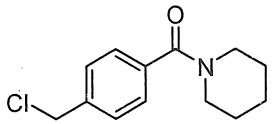
Hợp chất trung gian 134: 4-(bromometyl)-3-flo-N,N-đimetylbenzamit



Dung dịch gồm 4-(bromometyl)-3-flobenzamit (0,2g, 0,862mmol) và NaH (0,103g, 2,59mmol) trong DMF (1mL) ở 0°C được bổ sung iođometan (0,537mL, 8,62mmol) trong DMF (2mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và được rót lên trên nước đá. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên

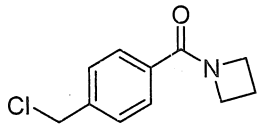
cột để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,10g). ^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δppm 7,39 (t, 1H), 7,08 - 7,17 (m, 2H), 4,38 - 4,51 (m, 2H), 3,10 (br s, 3H), 2,99 (br s, 3H).

Hợp chất trung gian 135: (4-(clometyl)phenyl)(piperiđin-1-yl)metanon



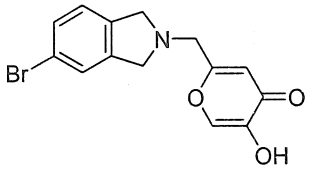
Dung dịch huyền phù gồm 4-(clometyl)benzoyl clorua (0,88g, 4,66mmol) và piperiđin hyđroclorua (0,566g, 4,66mmol) trong DCM (10mL) ở 0°C được bổ sung nhỏ giọt trietylamin (1,363mL, 9,78mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và ở 20°C trong 1 giờ, và được rửa bằng NaOH 1M, HCl 1M, nước muối và nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,98 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 7,48 - 7,52 (m, 2H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,25 (br s, 2H), 1,37 - 1,65 (m, 8 H).

Hợp chất trung gian 136: Azetiđin-1-yl(4-(clometyl)phenyl)metanon



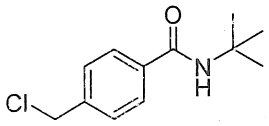
Dung dịch huyền phù gồm 4-(clometyl)benzoyl clorua (2,1g, 9,22mmol) và azetiđin hyđroclorua (0,863g, 9,22mmol) trong DCM (20mL) ở 0°C được bổ sung nhỏ giọt trietylamin (2,70mL, 19,36mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và được rửa bằng NaOH 1M, HCl 1M, nước muối và nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (1,52g). LC-MS: *m/z* 210,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 137: 2-((5-bromoisoinđolin-2-yl)metyl)-5-hyđroxy-4H-pyran-4-on



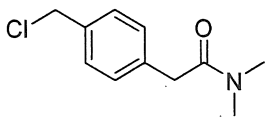
Dung dịch gồm 5-bromoisoinđolin (1,21g, 6,11mmol) và 2-(clometyl)-5-hyđroxy-4H-pyran-4-on (0,981g, 6,11mmol) trong DMF (10mL) ở 0°C được bổ sung nhỏ giọt DIPEA (2,66mL, 15,27mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 2,5 giờ và được rót lên trên nước đá. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,22g). LC-MS: *m/z* 322,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 138: *N*-(*tert*-butyl)-4-(clometyl)benzamit



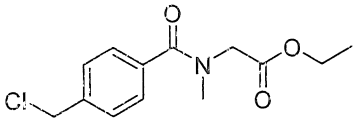
Dung dịch huyền phù gồm axit 4-(bromometyl)phenylaxetic (0,82g, 3,72mmol) và oxalyl clorua (1,351mL, 18,60mmol) được bổ sung một giọt DMF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Lượng dư của oxalyl clorua được làm bay hơi. DCM (15mL) và 2-metylpropan-2-amin hyđroclorua (0,408g, 3,72mmol) được bổ sung vào, tiếp đó là bổ sung DIPEA (1,620mL, 9,30mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gộp lại và được rửa bằng NaOH 1M, HCl 1M và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,85g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 7,76 - 7,78 (m, 2H), 7,47 - 7,50 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 1,37 (s, 9 H).

Hợp chất trung gian 139: 2-(4-(clometyl)phenyl)-N,N-đimetylaxetamit



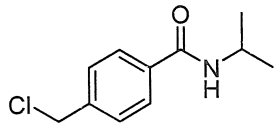
Dung dịch huyền phù gồm axit 4-(bromometyl)phenylaxetic (2g, 8,73mmol) và oxalyl clorua (3mL, 34,9mmol) được bổ sung một giọt DMF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Lượng dư của oxalyl clorua được làm bay hơi. DCM (20mL) và đimetylamin hyđroclorua (0,783g, 9,60mmol) được bổ sung vào, tiếp đó là bổ sung trietylamin (2,74mL, 19,64mmol) trong DCM (5mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 3,5 giờ. Nước (20mL) được bổ sung vào, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gộp lại và được rửa bằng NaOH 1M, HCl 1M và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,64g). LC-MS: *m/z* 212,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 140: Etyl 2-(4-(clometyl)-N-metylbenzamiđo)axetat



Dung dịch huyền phù gồm axit alpha-brom-*p*-toluic (1g, 4,65mmol) và oxalyl clorua (1,35mL, 18,60mmol) được bổ sung một giọt DMF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Lượng dư của oxalyl clorua được làm bay hơi. DCM (40mL) và sarcosin etyl este hyđroclorua (0,714g, 4,65mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C, và DIPEA (2,03mL, 11,63mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,14g). LC-MS: *m/z* 270,2 $(M+H)^+$.

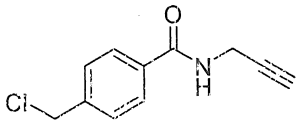
Hợp chất trung gian 141: 4-(clometyl)-N-isopropylbenzamit



Dung dịch huyền phù gồm propan-2-amin hyđroclorua (0,531g, 5,55mmol) và 4-(clometyl)benzoyl clorua (1g, 5,29mmol) trong DCM (20mL) được bổ sung nhỏ giọt TEA (1,659mL, 11,90mmol) dưới môi trường 5°C. Hỗn hợp phản ứng

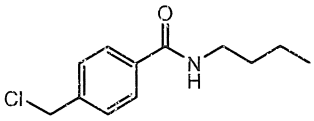
này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này, các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng NaOH 1M, HCl 1M và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (1,05g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 8,23 (br d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,81 - 7,87 (m, 2H), 7,48 - 7,53 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,09 (dt, *J*=7,7, 6,6 Hz, 1H), 1,16 (d, *J*=6,6 Hz, 6H).

Hợp chất trung gian 142: 4-(clometyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamit



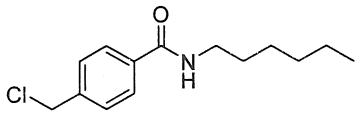
Dung dịch huyền phù gồm prop-2-yn-1-amin hyđroclorua (0,508g, 5,55mmol) và 4-(clometyl)benzoyl clorua (1g, 5,29mmol) trong DCM (20mL) được bổ sung nhỏ giọt TEA (1,659mL, 11,90mmol) dưới môi trường 5°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 45 phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này, các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng NaOH 1M, HCl 1M và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,82g). LC-MS: *m/z* 208,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 143: *N*-butyl-4-(clometyl)benzamit



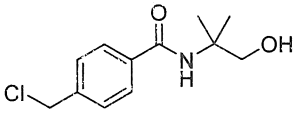
Dung dịch huyền phù gồm butan-1-amin hyđroclorua (0,609g, 5,55mmol) và 4-(clometyl)benzoyl clorua (1g, 5,29mmol) trong DCM (20mL) được bổ sung nhỏ giọt TEA (1,659mL, 11,90mmol) under 5 °C trước khi khuấy ở 0°C trong 45 phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này, các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng NaOH 1M, HCl 1M và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được nghiền cùng với heptan:MTBE để cho hợp chất nêu ở đề mục (1,01g). LC-MS: m/z 226,2 (M+H) +.

Hợp chất trung gian 144: 4-(clometyl)-N-hexylbenzamit



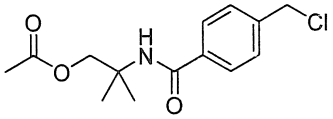
Dung dịch huyền phù gồm 4-(clometyl)benzoyl clorua (1g, 5,29mmol) và hexan-1-amin hyđroclorua (0,765g, 5,55mmol) trong DCM (20mL) được bổ sung nhỏ giọt TEA (1,659mL, 11,90mmol) dưới môi trường 5°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 45 phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này, các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng NaOH 1M, HCl 1M và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (1,24g). LC-MS: *m/z* 254,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 145: 4-(clometyl)-N-(1-hyđroxy-2-metylpropan-2-yl)benzamit



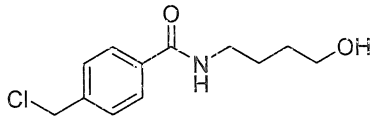
Dung dịch huyền phù gồm 4-(clometyl)benzoyl clorua (0,92g, 4,87mmol) và 2-amino-2-metylpropan-1-ol hyđroclorua (0,64g, 5,11mmol) trong DCM (20mL) được bổ sung nhỏ giọt TEA (1,526mL, 10,95mmol) dưới môi trường 5°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này, các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng NaOH 1M, HCl 1M và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,80g). LC-MS: *m/z* 242,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 146: 2-(4-(clometyl)benzamiđo)-2-metylpropyl axetat



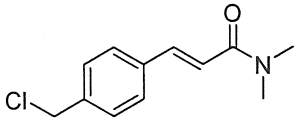
Dung dịch gồm 4-(clometyl)-N-(1-hyđroxy-2-metylpropan-2-yl)benzamit (0,367g, 1,518mmol) trong pyriđin (5mL) ở 0°C được bổ sung nhỏ giọt axetic anhyđrit (0,215mL, 2,277mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 15 phút và tiếp đó ở 20°C trong 2 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân không, và phần cặn lắng được hoà tan trong DCM. Dung dịch này được rửa bằng HCl 1M, $NaHCO_3$ 5% và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,26g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 7,84 (s, 1H), 7,76 - 7,81 (m, 2H), 7,47 - 7,53 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,86 (s, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,36 (s, 6H).

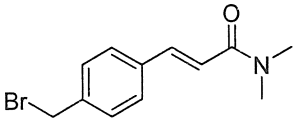
Hợp chất trung gian 147: 4-(clometyl)-N-(4-hyđroxybutyl)benzamit



Dung dịch huyền phù gồm 4-(clometyl)benzoyl clorua (1g, 5,29mmol) và 4-aminobutan-1-ol hyđroclorua (0,664g, 5,29mmol) trong DCM (20mL) được bổ sung nhỏ giọt TEA (1,659mL, 11,90mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này, các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng NaOH 1M, HCl 1M và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi. Đietyl ete được bổ sung vào phần cặn lắng. Hỗn hợp này được khuấy, được lọc, và được làm khô để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,44g). LC-MS: *m/z* 242,2 $(M+H)^+$.

Các sản phẩm trung gian 148 và 149: (*E*)-3-(4-(clometyl)phenyl)-N,N-đimetylacrylamit và (*E*)-3-(4-(bromometyl)phenyl)-N,N-đimetylacrylamit

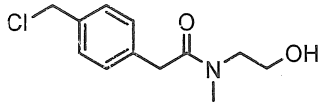




Dung dịch huyền phù gồm axit (E)-3-(4-(bromometyl)phenyl)acrylic (0,76g, 3,15mmol) và oxalyl clorua (1,083mL, 12,6mmol) được bổ sung một giọt DMF. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Lượng dư của oxalyl clorua

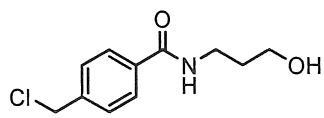
được làm bay hơi. DCM (20mL) và đimetylamin hyđroclorua (0,27g, 3,31mmol) được bổ sung vào, tiếp đó là bổ sung trietylamin (0,989mL, 7,09mmol) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Nước (20mL) được bổ sung vào, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gộp lại và được rửa bằng NaOH 1M, HCl 1M và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục là hỗn hợp chứa (E)-3-(4-(clometyl)phenyl)-N,N-đimetylacrylamit và (E)-3-(4-(bromometyl)phenyl)-N,N-đimetylacrylamit (0,33g). LC-MS: *m/z* 224,2 $(M+H)^+$. LC-MS: *m/z* 270,1 $(M+H).^+$.

Hợp chất trung gian 150: 2-(4-(clometyl)phenyl)-N-(2-hyđroxyetyl)-N-metylaxetamit



Dung dịch huyền phù gồm axit 4-(bromometyl)phenylaxetic (2g, 8,73mmol) và oxalyl clorua (3mL, 34,9mmol) được bổ sung một giọt DMF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Lượng dư của oxalyl clorua được làm bay hơi. DCM (15mL) và *N*-metyl etanolamin HCl (0,974g, 8,73mmol), được bổ sung vào, tiếp đó là bổ sung TEA (2,738mL, 19,64mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gộp lại và được rửa bằng NaOH 1M, HCl 1M và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,23g). LC-MS: *m/z* 242,2 $(M+H)^+$.

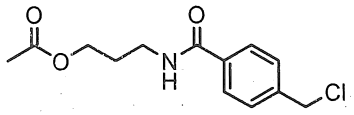
Hợp chất trung gian 151: 4-(clometyl)-*N*-(3-hyđroxypropyl)benzamit



Dung dịch gồm 4-(clometyl)benzoyl clorua (2,97g, 15,71mmol) trong DCM (10mL) được bổ sung 3-amino-1-propanol (1,180g, 15,71mmol) trong DCM (20mL), tiếp đó là bổ sung nhỏ giọt TEA (2,409mL, 17,28mmol) ở 0°C.

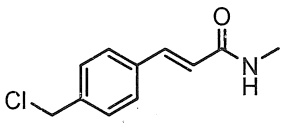
Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 45 phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này, các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng NaOH 1M, HCl 1M và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột tiếp đó là nghiền cùng với đietyl ete để cho hợp chất nêu ở đề mục (1,79g). LC-MS: *m/z* 228,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 152: 3-(4-(clometyl)benzamiđo)propyl axetat



Dung dịch gồm 4-(clometyl)-N-(3-hyđroxypropyl)benzamit (1,79g, 7,86mmol) trong pyriđin (15mL) được bổ sung axetic anhyđrit (1,115mL, 11,79mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 15 phút và ở 20°C trong 30 phút. Dung môi được làm bay hơi, và nước được bổ sung vào phần cặn lắng. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng HCl 1M, nước, $NaHCO_3$ 5% và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (1,29g). LC-MS: *m/z* 270,2 $(M+H)^+$.

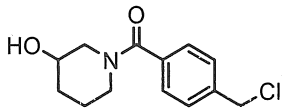
Hợp chất trung gian 155: (E)-3-(4-(clometyl)phenyl)-N-metylacrylamit



Dung dịch huyền phù gồm axit (E)-3-(4-(bromometyl)phenyl)acrylic (1,0g, 4,15mmol) và oxalyl clorua (1,424mL, 16,59mmol) được bổ sung một giọt DMF trước khi khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Lượng dư của oxalyl clorua được làm bay hơi, và DCM (20mL) và metylamin hyđroclorua (0,28g, 4,15mmol) được bổ sung vào, tiếp đó là bổ sung trietylamin (1,301mL, 9,33mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Nước (20mL) được bổ sung vào, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gộp lại và được rửa bằng NaOH 1M, HCl 1M và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4,

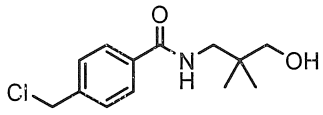
được lọc, được làm bay hơi, và được nghiền thành bột với đietyl ete để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,42g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 8,01 - 8,11 (m, 1H), 7,51 - 7,58 (m, 2H), 7,44 - 7,50 (m, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 1H), 6,52 - 6,69 (m, 1H), 4,71 - 4,79 (m, 2H), 2,68 - 2,75 (m, 3H).

Hợp chất trung gian 156: (4-(clometyl)phenyl)(3-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon



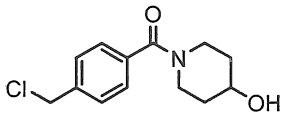
Dung dịch huyền phù gồm 4-(clometyl)benzoyl clorua (1g, 5,29mmol) và piperiđin-3-ol hyđroclorua (0,728g, 5,29mmol) trong DCM (20mL) được bổ sung nhỏ giọt TEA (0,811mL, 5,82mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này, các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng NaOH 1M, HCl 1M và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi. Heptan được bổ sung vào phần cặn lắng tiếp đó khuấy, lọc, và làm khô để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,62g). LC-MS: *m/z* 254,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 157: 4-(clometyl)-*N*-(3-hyđroxy-2,2-đimetylpropyl)benzamit



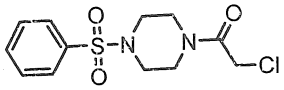
Dung dịch huyền phù gồm 4-(clometyl)benzoyl clorua (2,058g, 10,89mmol) và 3-amino-2,2-đimetylpropan-1-ol hyđroclorua (1,520g, 10,89mmol) trong DCM (25mL) được bổ sung nhỏ giọt TEA (1,669mL, 11,98mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này, các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng NaOH 1M, HCl 1M và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi. Phần cặn lắng được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,67 g). LC-MS: *m/z* 256,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 158: (4-(clometyl)phenyl)(4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon



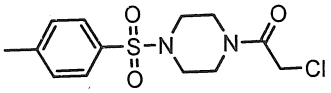
Dung dịch huyền phù gồm 4-(clometyl)benzoyl clorua (3,3g, 17,46mmol) và piperiđin-4-ol hyđroclorua (2,376g, 17,27mmol) trong DCM (35mL) được bổ sung nhỏ giọt TEA (5,41mL, 38,9mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này, các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng NaOH 1M, HCl 1M và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (3,62g). LC-MS: *m/z* 254,3 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 159: 2-clo-1-(4-(phenylsulfonyl)piperazin-1-yl)etanon



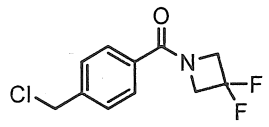
Dung dịch gồm 1-(phenylsulfonyl)piperazin (1g, 4,42mmol) và TEA (1,355mL, 9,72mmol) trong DCM (15mL) được bổ sung cloaxetyl clorua (0,422mL, 5,30mmol) trong DCM (5mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 20°C trong 50 phút, được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (1,12g). LC-MS: *m/z* 303,3 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 160: 2-clo-1-(4-tosylpiperazin-1-yl)etanon



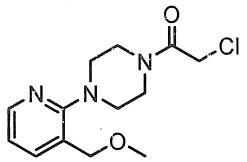
Dung dịch gồm 1-tosylpiperazin (1g, 4,16mmol) và TEA (0,696mL, 4,99mmol) trong DCM (15mL) được bổ sung cloaxetyl clorua (0,397mL, 4,99mmol) trong DCM (5mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 50 phút, được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (1,30g). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 7,59 - 7,66 (m, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,47 - 3,59 (m, 4H), 2,80 - 3,00 (m, 4H), 2,41 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 161: (4-(clometyl)phenyl)(3,3-đifloazetiđin-1-yl)metanon



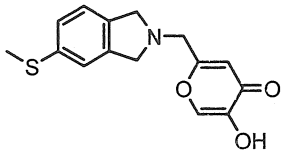
Dung dịch huyền phù gồm 4-(clometyl)benzoyl clorua (1,0g, 5,29mmol) và 3,3-đifloazetiđin hyđroclorua (0,685g, 5,29mmol) in *tert*-butylmetyl ete (15mL) ở 0°C được bổ sung nhỏ giọt trietylamin (1,659mL, 11,90mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Nước được bổ sung đến độ hỗn hợp phản ứng, và pha hữu cơ được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng NaOH 1M, HCl 1M, nước muối và nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và phần lớn các dung môi được làm bay hơi. Đietyl ete và heptan được bổ sung vào, và phần kết tủa được lọc, được rửa bằng heptan và được làm khô để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,9g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 7,67 - 7,73 (m, 2H), 7,51 - 7,57 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,61 - 4,81 (m, 2H), 4,38 - 4,58 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 162: 2-clo-1-(4-(3-(metoxymetyl)pyriđin-2-yl)piperazin-1-yl)etanon



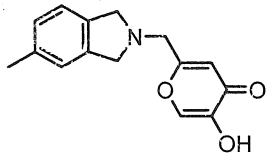
Dung dịch gồm 1-(3-(metoxymetyl)pyriđin-2-yl)piperazin hyđroclorua (0,75g, 3,08mmol) và TEA (0,944mL, 6,77mmol) trong DCM (15mL) được bổ sung cloaxetyl clorua (0,294mL, 3,69mmol) trong DCM (5mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 20°C trong 50 phút, được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,59g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 8,21 (dd, *J*=4,8, 1,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J*=7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J*=7,5, 4,8 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,57 - 3,64 (m, 4H), 3,11 - 3,18 (m, 2H), 3,03 - 3,11 (m, 2H)

Hợp chất trung gian 163: 5-hyđroxy-2-((5-(metylthio)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on



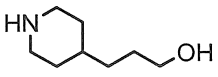
Dung dịch gồm 5-(metylthio)isoinđolin HCl (0,1g, 0,496mmol) và 2-(clometyl)-5-hyđroxy-4H-pyran-4-on (0,080g, 0,496mmol) trong DMSO (1mL) ở 60°C được bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,181mL, 1,041mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 35 phút, và được rót lên trên nước đá. Lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được nghiền cùng với đietyl ete để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,12g). ^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δppm 7,85 (s, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 4,17 - 4,24 (m, 1H), 3,98 - 4,04 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 2,47 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 164: 5-hyđroxy-2-((5-metylisoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on



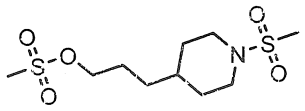
Dung dịch gồm 5-metylisoinđolin (0,207g, 1,557mmol), 2-(clometyl)-5-hyđroxy-4H-pyran-4-on (0,25g, 1,557mmol) và DIPEA (0,298mL, 1,713mmol) trong DMSO (2mL) được khuấy ở 75°C trong 1 giờ, và được rốt lên trên nước. Phần kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,28 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 8,98 - 9,12 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,10 - 7,13 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,97 - 7,02 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,90 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 165: 3-(Piperiđin-4-yl)propan-1-ol, HCl



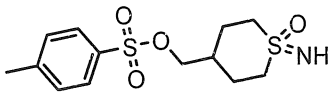
Dung dịch huyền phù gồm 4-pyriđinpropanol (3,29g, 24mmol), platin (IV) oxit (0,545g, 2,400mmol), HCl 37% (6,00mL, 24mmol) và etanol (35mL) được lắc trong thiết bị Parr dưới áp suất khí hyđro 8kPa trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, và phần lọc được làm bay hơi đến khô để cho hợp chất nêu ở đề mục (5,80g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 9,09 - 9,32 (m, 1H), 8,85 - 9,09 (m, 1H), 3,35 - 3,40 (m, 2H), 3,15 - 3,23 (m, 2H), 2,73 - 2,84 (m, 2H), 1,71 - 1,80 (m, 2H), 1,27 - 1,51 (m, 5 H), 1,19 - 1,25 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 166: 3-(1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)propyl metansulfonat



Dung dịch huyền phù gồm 3-(piperiđin-4-yl)propan-1-ol-hyđroclorua (1g, 5,57mmol) và K_2CO_3 (3,31g, 23,93mmol) trong ACN (10mL) được bổ sung nhỏ giọt metansylfonyl clorua (12,92mL, 16,70mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 30°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, và phần lọc được làm bay hơi đến khô. Phần cặn lắng được khuấy trong nước muối, được lọc, được rửa bằng nước muối và nước, và được làm khô để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,68 g). ^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δppm 4,19 - 4,26 (m, 2H), 3,76 - 3,83 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,59 - 2,69 (m, 2H), 1,74 - 1,85 (m, 4H), 1,26 - 1,45 (m, 5 H).

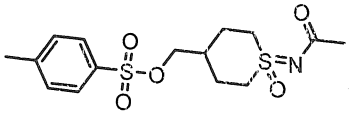
Hợp chất trung gian 167: (1-imino-1-oxiđotetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat



Hỗn hợp chứa (1-oxiđo-1-(tosylimino)tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (0,4g, 0,848mmol) và axit sulfuric (1,260mL, 25,4mmol) được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Đá lạnh được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, tiếp đó điều chỉnh độ pH tới 10 bằng NaOH. Lớp nước được chiết bằng DCM, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,23g). ^{1}H NMR (400 MHz,

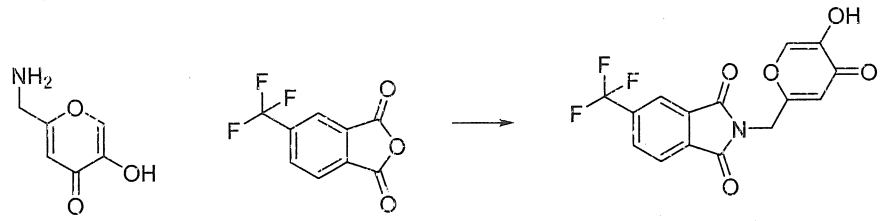
DMSO-d_6) δppm 7,77 - 7,81 (m, 2H), 7,47 - 7,51 (m, 2H), 3,90 - 3,97 (m, 2H), 3,66 (s, 1H), 2,87 - 3,05 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,80 - 1,99 (m, 3H), 1,49 - 1,64 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 168: (1-(axetylimino)-1-oxiđotetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat



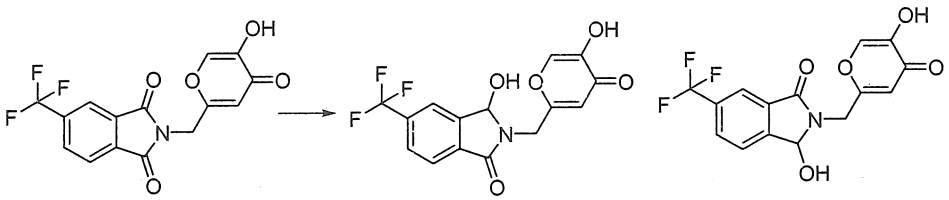
Dung dịch gồm (1-imino-1-oxiđotetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (0,28g, 0,882mmol) và TEA (0,307mL, 2,205mmol) trong DCM (10mL) được bổ sung axetyl clorua (0,069mL, 0,970mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 3 giờ, được rửa bằng HCl 1M, NaOH 1M và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,31g). LC-MS: *m/z* 360,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 169: 2-((5-hyđroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)metyl)-5-(triflometyl)isoinđolin-1,3-đion



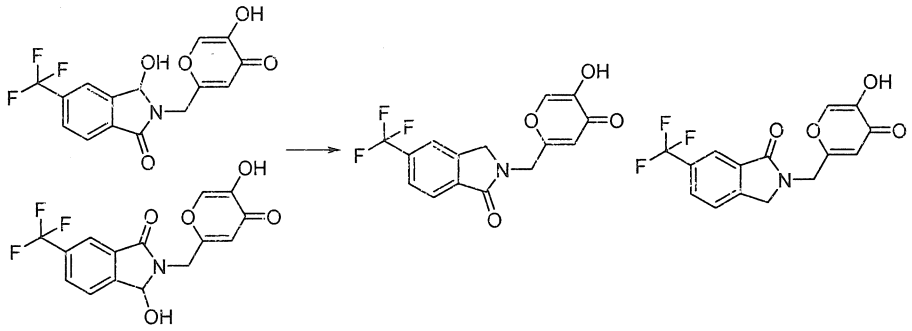
Dung dịch gồm 2-(aminometyl)-5-hyđroxy-4H-pyran-4-on (1,1g, 7,91mmol) và 5-(triflometyl)isobenzofuran-1,3-đion (1,7g, 7,91mmol) trong axit axetic (12mL) được khuấy bằng cách gia nhiệt trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước. Chất kết tủa đã tạo ra được lọc và được làm khô để cho 2,45g hợp chất nêu ở đề mục. LC-MS: *m/z* 340,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 170: Hỗn hợp chứa 3-hyđroxy-2-((5-hyđroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)metyl)-5-(triflometyl)isoinđolin-1-on và 3-hyđroxy-2-((5-hyđroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)metyl)-6-(triflometyl)isoinđolin-1-on



2-((5-hyđroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)metyl)-5-(triflometyl)isoinđolin-1,3-đion 2,82g, 8,31mmol trong metanol (50mL) được xử lý bằng $NaBH_4$ (0,94g, 24,94mmol) ở 0°C trong 1 giờ. Sau khia làm bay hơi dung môi, nước (20mL) được bổ sung vào. Sản phẩm này được chiết EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho 1,2g hỗn hợp nêu ở đề mục. LC-MS: *m/z* 342,1 $(M+H)^+$.

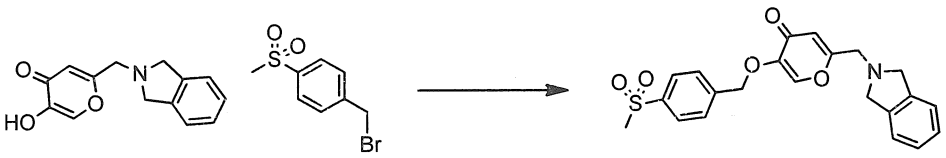
Hợp chất trung gian 171: Hỗn hợp chứa 2-((5-hyđroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)metyl)-5-(triflometyl)isoinđolin-1-on và 2-((5-hyđroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)metyl)-6-(triflometyl)isoinđolin-1-on



Hỗn hợp gồm 3-hyđroxy-2-((5-hyđroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)metyl)-5-(triflometyl)isoinđolin-1-on và 3-hyđroxy-2-((5-hyđroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)metyl)-6-(triflometyl)isoinđolin-1-on (230mg, 0,67mmol) được bổ sung TFAA (5mL) và trietylsilane (0,60mL, 3,81mmol) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, tiếp đó được rót vào nước (10mL) và được kiềm hoá bằng NaOH 2M. Sản phẩm được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho 0,20 g hỗn hợp nêu ở đề mục. LC-MS: *m/z* 326,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 1

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(metylsulfonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 1)



Dung dịch gồm 5-hyđroxy-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (0,20g, 0,82mmol) trong DMF (5mL) được bổ sung 4-metylsulfonylbenzyl bromua (0,20g, 0,82mmol) và K_2CO_3 (0,23g, 1,6mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, nước (10mL) được bổ sung vào và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Các phần chiết đã gộp lại được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4 được lọc và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho 0,21g hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,95-7,98 (m, 2H), 7,62-7,65 (m, 3H), 7,21 (d, 4H), 6,52 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,06 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 413,4 $(M+H)^+$.

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo quy trình được mô tả đối với Hợp chất 1 của Ví dụ 1 đi từ 5-hyđroxy-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on hoặc 5-hyđroxy-2-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4H-pyran-4-on hoặc chất dẫn xuất của chúng và nguyên liệu ban đầu thích hợp khác. Các dữ liệu đặc tả, nguyên liệu ban đầu và các dịch chuyển có thể có về các điều kiện phản ứng (dung môi, bazơ, nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng, phương pháp tinh chế), nếu có, được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Các phương pháp tinh chế được sử dụng:

A = Kết tinh

B = Sắc ký trên cột

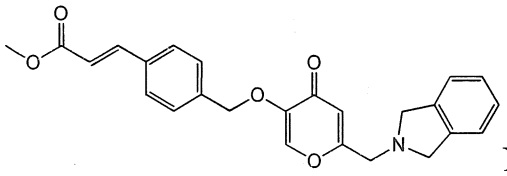
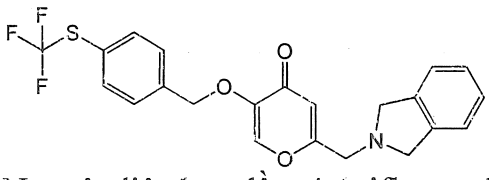
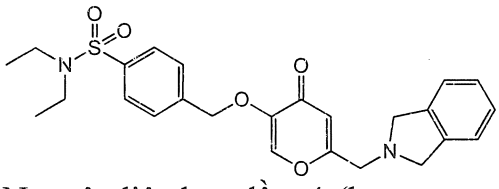
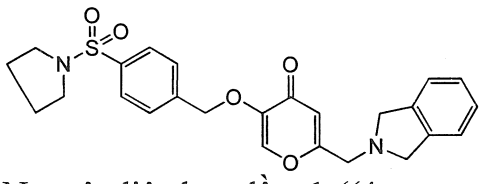
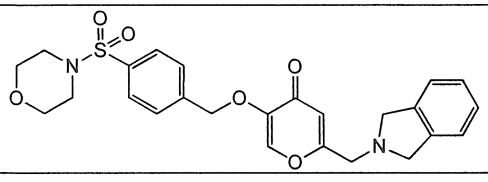
C = Kết tủa trong môi trường nước

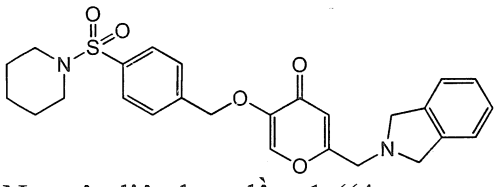
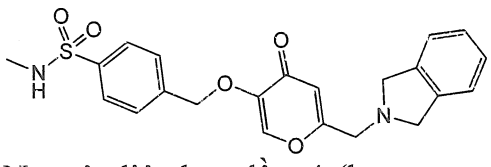
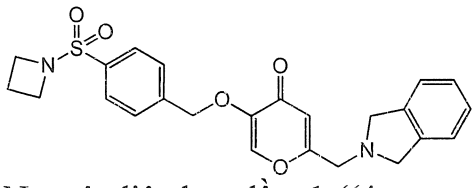
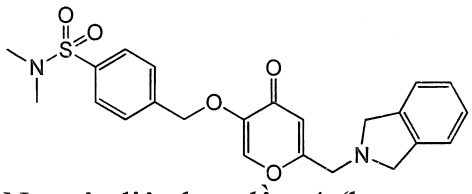
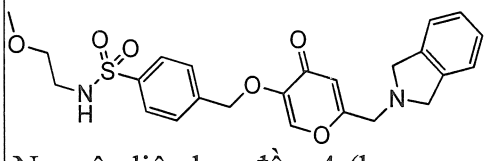
D = HPLC bán điều chế

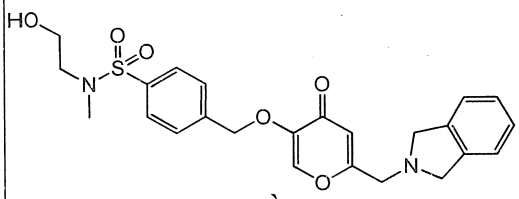
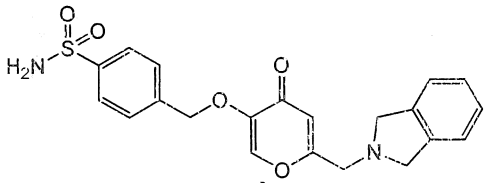
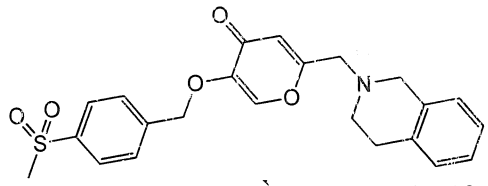
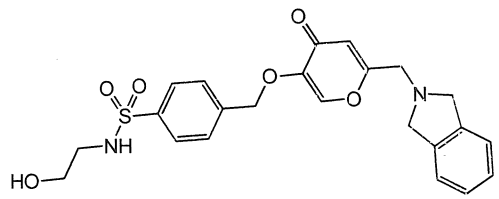
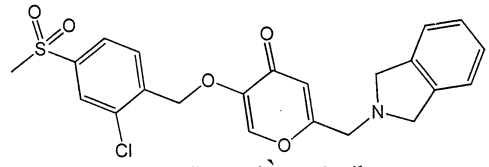
E = Nghiền

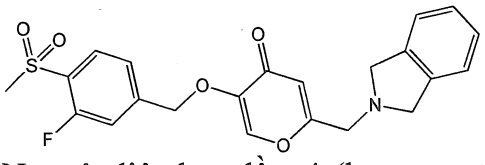
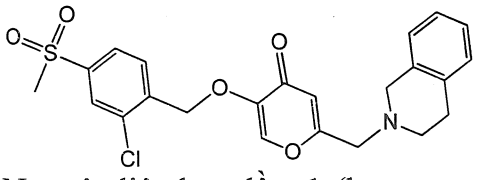
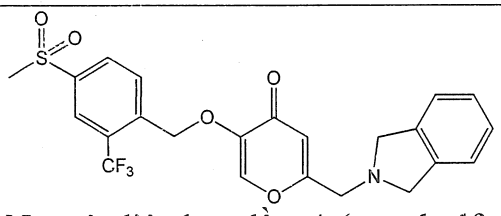
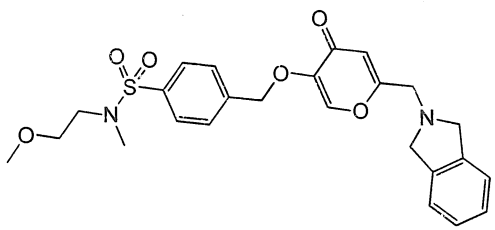
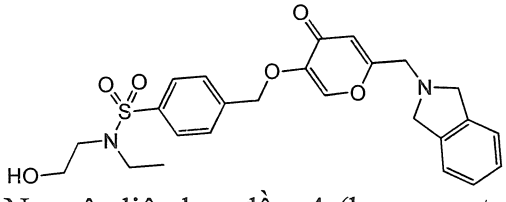
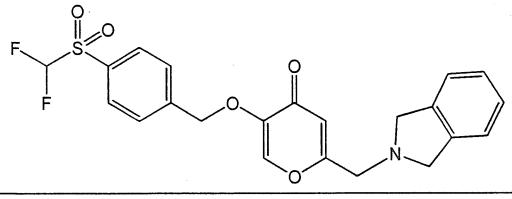
F = Tạo muối

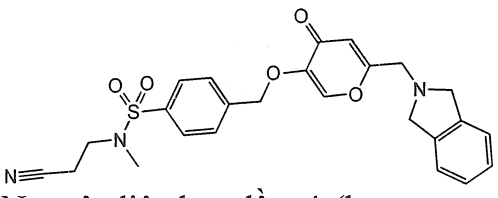
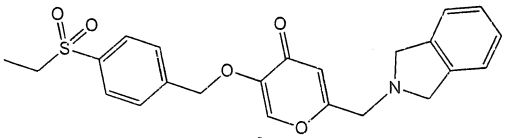
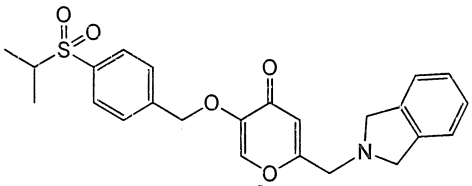
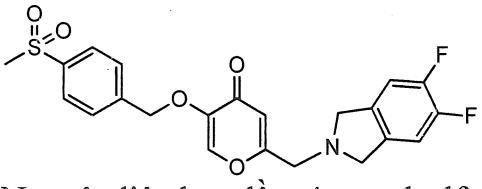
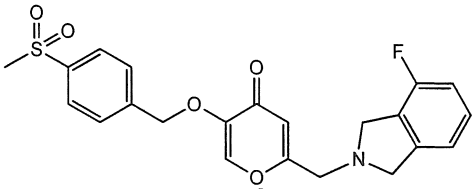
G = Nguyên như vậy

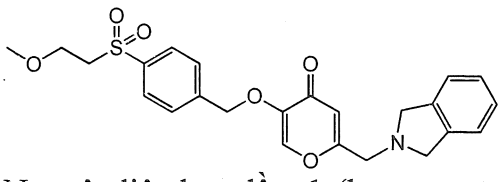
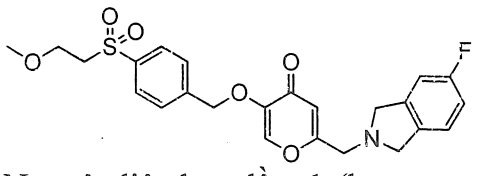
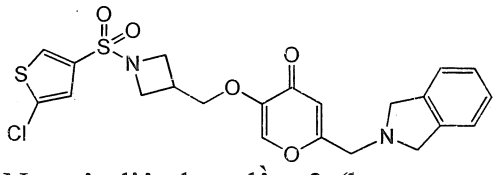
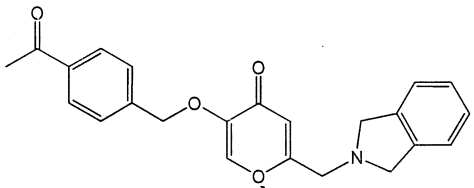
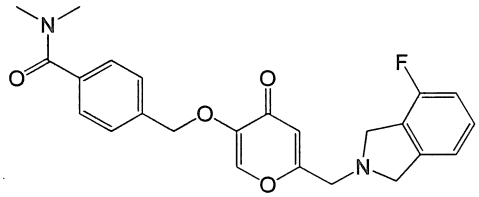
Số	Cấu trúc và nguyên liệu ban đầu	Các điều kiện phản ứng dịch chuyển/^{1}H NMR (400 MHz) / LC-MS
2	 Nguyên liệu ban đầu: metyl-p-bromometylxinamat	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,68 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,17-7,22 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (s, 2H). LC-MS: *m/z* 419,6 $(M+H)^+$.
3	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(triflometyl-thio)benzyl bromua	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,66 (d, 2H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,18-7,26 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,04 (s, 4H). LC-MS: *m/z* 434,3 $(M+H)^+$.
4	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-N,N-đietylbenzensulfonamit	Các điều kiện: THF, 80°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,79-7,83 (m, 2H), 7,62-7,64 (m, 1H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,19-7,22 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,20-3,27 (m, 4H), 1,11-1,16 (m, 6H). LCMS: *m/z* 469,4 $(M+H)^+$.
5	 Nguyên liệu ban đầu: 1-((4-(bromometyl)phenyl)sulfonyl)pyroliđin	Các điều kiện: 80°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,84 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,19-7,25 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,21-3,29 (m, 4H), 1,72-1,82 (m, 4H). LC-MS: *m/z* 467,4 $(M+H)^+$.
6		Các điều kiện: 80°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,77 (br d, 2H), 7,60-7,67 (m, 3H), 7,18-7,25 (m, 4H),

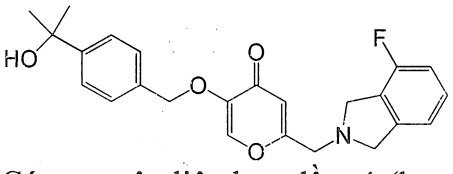
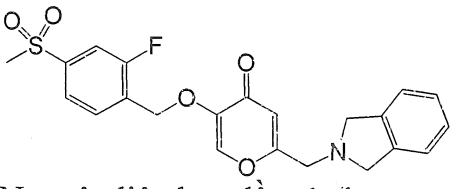
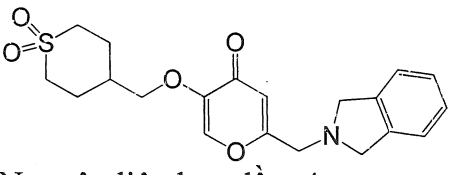
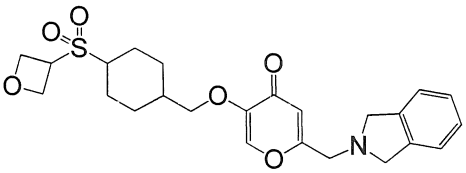
	Nguyên liệu ban đầu: 4-((4-(bromometyl)phenyl)sulfonyl)morpholin	6,53 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,76 (br d, 6H), 3,01 (br s, 4H). LC-MS: *m/z* 483,4 $(M+H)^+$.
7	 Nguyên liệu ban đầu: 1-((4-(bromometyl)phenyl)sulfonyl)piperiđin	Các điều kiện: 80°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,77 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,29-7,38 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,47-4,68 (m, 4H), 4,18 (br s, 2H), 2,95-3,03 (m, 4H), 1,65 (m, 4H), 1,44 (br d, 2H). LC-MS: *m/z* 481,4 $(M+H)^+$.
8	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-N-metylbenzensulfonamit	Các điều kiện: 80°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,85-7,88 (m, 2H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,18-7,22 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,66 (d, 3H). LCMS: *m/z* 427,3 $(M+H)^+$.
9	 Nguyên liệu ban đầu: 1-((4-(bromometyl)phenyl)sulfonyl)azetiđin	Các điều kiện: 80°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,84-7,88 (m, 2H), 7,62-7,67 (m, 3H), 7,20-7,22 (m, 4H), 6,54 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,74-3,85 (m, 6H), 2,09 (m, 2H). LCMS: *m/z* 453,4 $(M+H)^+$.
10	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-N,N-đimetylbenzensulfonamit	Các điều kiện: 80°C. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,27 (s, 1H), 7,77-7,81 (m, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,18-7,26 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,96 (s, 4H), 3,81 (s, 2H), 2,61 (s, 6H). LCMS: *m/z* 441,3 $(M+H)^+$.
11	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-N-(2-metoxyetyl) benzensulfonamit	Các điều kiện: 80°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,85-7,88 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,19-7,22 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 5,08-5,15 (m, 3H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,40 (m,

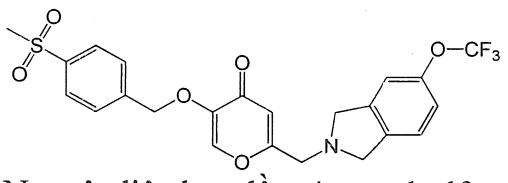
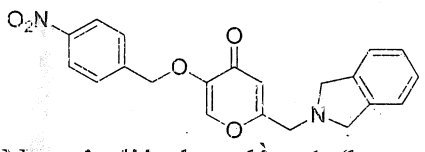
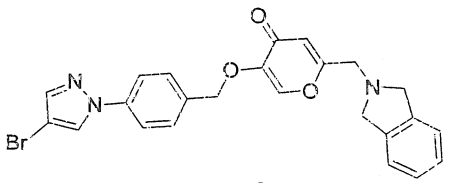
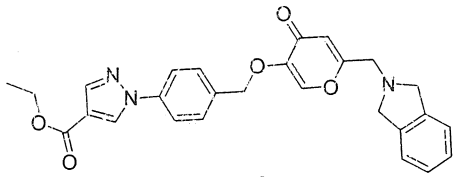
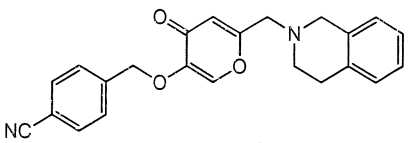
		2H), 3,26 (s, 3H), 3,07-3,15 (m, 2H). LCMS: *m/z* 471,3 $(M+H)^+$.
12	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-N-(2-hyđroxyetyl)-N-metylbenzensulfonamit	Các điều kiện: 80°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,80-7,83 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 7,20-7,22 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,74-3,79 (m, 5H), 3,15-3,20 (m, 3H), 2,85 (s, 3H). LCMS: *m/z* 371,3 $(M+H)^+$.
13	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)benzensulfonamit	Các điều kiện: 80°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,93-7,96 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,21 (d, 4H), 6,52 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H). LCMS: *m/z* 413,3 $(M+H)^+$.
14	 Nguyên liệu ban đầu: 4-metylsulfonylbenzyl bromua	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,96 (d, 2H), 7,61-7,66 (m, 3H), 6,97-7,17 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,80-2,97 (m, 4H). LCMS: *m/z* 426,4 $(M+H)^+$.
15	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-N-(2-hyđroxyetyl)benzensulfonamit	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,85-7,94 (m, 2H), 7,75 (br d, 1H), 7,60 (br d, 2H), 7,23 (br s, 4H), 6,55 (br d, 1H), 5,12 (br d, 2H), 4,06 (br d, 4H), 3,81 (br d, 2H), 3,60 (br d, 2H), 3,38 (br d, 1H), 2,97-3,12 (m, 2H). LCMS: *m/z* 457,4 $(M+H)^+$.
16	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(bromometyl)-2-clo-4-(metylsulfonyl)benzen	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,96-8,00 (m, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,19-7,23 (m, 4H), 6,54 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,07 (s, 3H). LCMS: *m/z* 446,4 $(M+H)^+$.

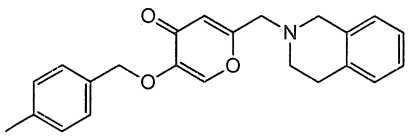
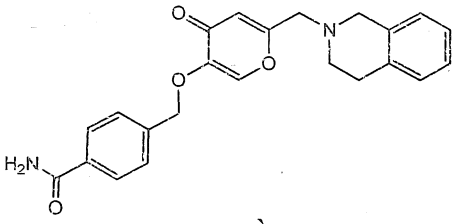
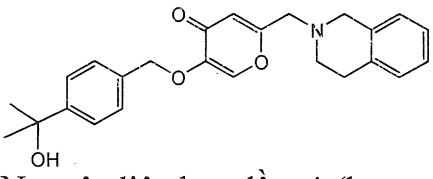
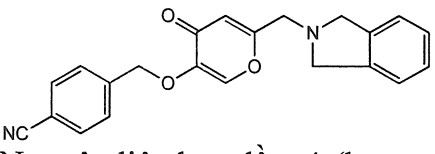
17	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-2-flo-1-(metylsulfonyl)benzen	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,97 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,20-7,22 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,22 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 430,4 $(M+H)^+$.
18	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(bromometyl)-2-clo-4-(metylsulfonyl)benzen	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,97 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 6,96-7,18 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,81-3,06 (m, 4H). LCMS: *m/z* 460,4 $(M+H)^+$.
19	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(metylsulfonyl)-2-(triflometyl)benzyl bromua	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,25 (s, 1H), 8,10-8,20 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,19-7,22 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,10 (s, 3H). LCMS: *m/z* 380,4 $(M+H)^+$.
20	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-N-(2-metoxyetyl)-N-metylbenzensulfonamit	Các điều kiện: 50°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,80 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,18-7,24 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,85 (s, 3H). LCMS: *m/z* 485,6 $(M+H)^+$.
21	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-N-etyl-N-(2-hyđroxyetyl)benzensulfonamit	Các điều kiện: 50°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,82 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,17-7,23 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,23-3,31 (m, 4H), 1,13 (m, 3H). LC-MS: *m/z* 485,6 $(M+H)^+$.
22		Các điều kiện: 50°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,00 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,18-7,24 (m, 4H), 6,54 (s, 1H), 6,05-6,36

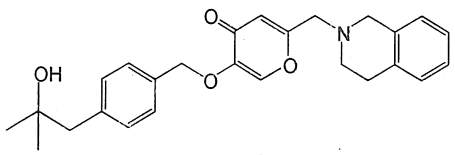
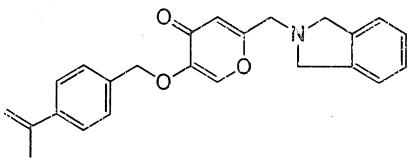
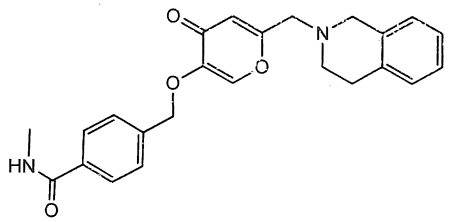
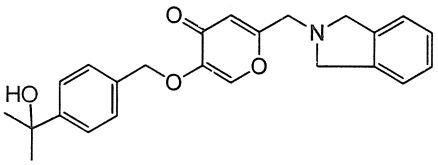
	Nguyên liệu ban đầu: 1-(bromometyl)-4-[(điflometyl)sulfonyl]benzen	(m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,78 (s, 2H). LCMS: *m/z* 448,5 $(M+H)^+$.
23	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-N-(2-xyanoetyl)-N-metylbenzensulfonamit	Các điều kiện: 50°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,80 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,17-7,24 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,67 (m, 2H). LCMS: *m/z* 480,5 $(M+H)^+$.
24	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(bromometyl)-4-(etylsulfonyl)benzen	Các điều kiện: 50°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,90-7,94 (m, 2H), 7,60-7,67 (m, 3H), 7,18-7,24 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,12 (m, 2H), 1,28 (m, 3H). LCMS: *m/z* 426,5 $(M+H)^+$.
25	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(bromometyl)-4-(propan-2-sulfonyl)benzen	Các điều kiện: 50°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,87-7,92 (m, 2H), 7,60-7,65 (m, 3H), 7,18-7,22 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,14-3,24 (m, 1H), 1,30 (d, 6H). LC-MS: *m/z* 440,5 $(M+H)^+$.
26	 Nguyên liệu ban đầu: 4-metylsulfonylbenzyl bromua	Các điều kiện: 50°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,96 (d, 2H), 7,61-7,66 (m, 3H), 7,00 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,99 (s, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,06 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 448,4 $(M+H)^+$.
27	 Nguyên liệu ban đầu: 4-metylsulfonylbenzyl	Các điều kiện: 50°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,94-7,99 (m, 2H), 7,62-7,66 (m, 3H), 7,17-7,26 (m, 1H), 6,87-7,01 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,18 (s, 2H),

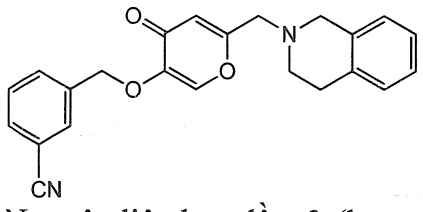
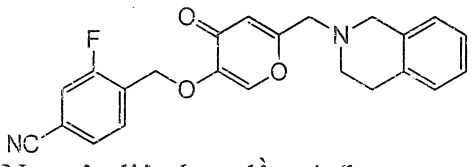
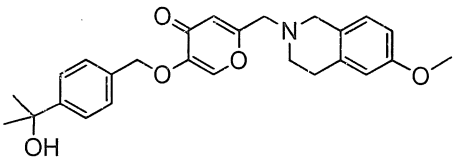
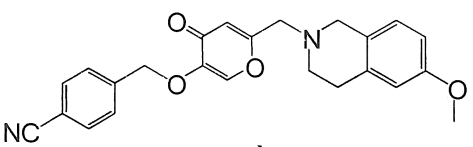
	bromua	4,09 (d, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,06 (s, 3H). LCMS: *m/z* 430,4 $(M+H)^+$.
28	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(bromometyl)-4-((2-metoxyetyl)sulfonyl)benzen	Các điều kiện: 50°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,91-7,95 (m, 2H), 7,60-7,65 (m, 3H), 7,19-7,23 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,71-3,79 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,24 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 456,5 $(M+H)^+$.
29	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(bromometyl)-4-((2-metoxyetyl)sulfonyl)benzen	Các điều kiện: 50°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,93 (d, 2H), 7,60-7,65 (m, 3H), 7,10-7,17 (m, 1H), 6,87-6,94 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,01 (br d, 4H), 3,72-3,78 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,24 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 474,5 $(M+H)^+$.
30	 Nguyên liệu ban đầu: 3-(bromometyl)-1-((5-clothiophen-3-yl)sulfonyl)azetiđin	Các điều kiện: 50°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,63 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,20-7,22 (m, 4H), 7,02 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,05 (s, 4H), 3,98-4,01 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,81-2,97 (m, 1H). LCMS: *m/z* 493,4 $(M+H)^+$.
31	 Nguyên liệu ban đầu: 1-[4-(bromometyl)phenyl]etanon	Các điều kiện: DMSO, 80°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,94-7,99 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,14-7,23 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,75 (s, 2H), 2,61 (d, 3H). LCMS: *m/z* 376,46 $(M+H)^+$.
32		Các điều kiện: 50°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,57 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 4H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,68 (d, J=7,4 Hz, 1H),

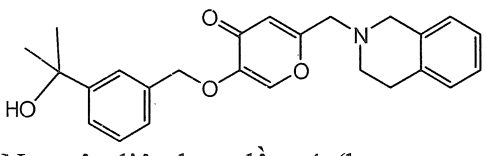
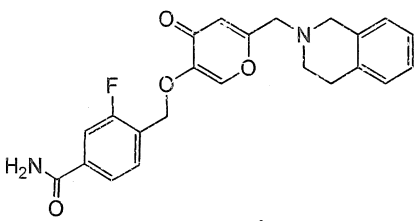
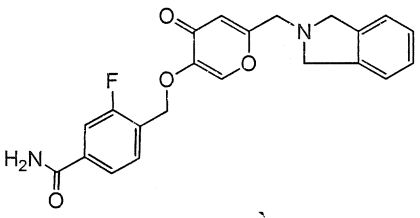
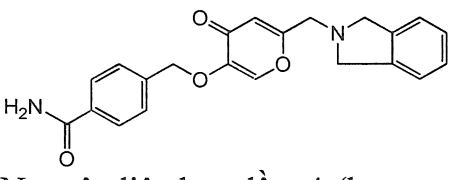
	Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-N,N-đimetyl-benzamit	6,92-6,88 m, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,11-4,05 (m, 4H), 3,76 (d, J=0,52 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,97 (s, 3H); LC-MS: m/z 423,1 (M+1)+.
33	 Các nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-α, α-đimetylbenzenmetanol	Các điều kiện: 50°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,57 (s, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 1H), 6,98 (d, J=7,4 Hz,1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,11-4,05 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,54 (s, 6H); LC-MS: m/z 410,1 (M+1)+.
34	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(bromometyl)-2-flo-4-(metylsulfonyl)benzen	Các điều kiện: B và E (EtOH) ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,79 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,07 (s, 3H); LC-MS: m/z 430,2 (M+1)+.
35	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)tetrahyđro-2H-thiopyran 1,1-đioxit	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,63 (s, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 4,05 (s, 4H), 3,80 (d, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,97 (m, 2H); LC-MS: m/z 390,3 (M+1)+.
36	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-1-(oxetan-3-ylsulfonyl)piperiđin	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,94 (m, 2H), 4,87 (m, 2H), 4,42 (tt, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,88 (br d, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,74 (d, 2H), 2,82 (td, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,38 (br dd, 2H); LC-MS: m/z 461,3 (M+1)+.

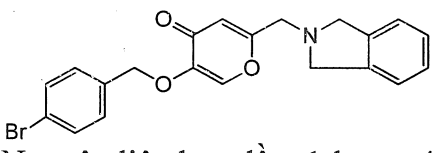
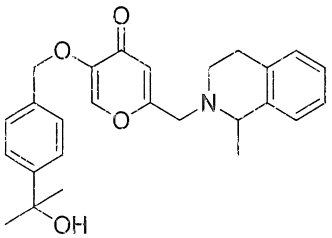
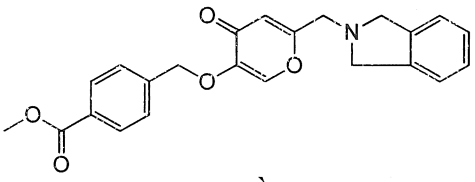
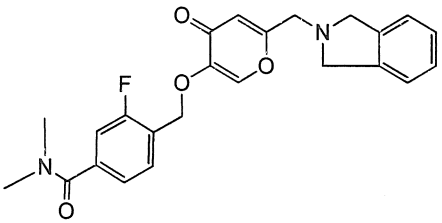
37	 Nguyên liệu ban đầu: 4-metylsulfonylbenzyl bromua	Các điều kiện: DMSO, C và A (EtOH). ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,96 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,06 (s, 3H); LC-MS: m/z 496,4 (M+1)+.
38	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(bromometyl)-4-nitrobenzen	Các điều kiện: 60°C, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) *δ*: 8,21-8,27 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,17-7,24 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H). LC-MS: *m/z* 379,5 $(M+H)^+$.
39	 Nguyên liệu ban đầu: 4-brom-1-(4-(bromometyl)phenyl)-1*H*-pyrazol	^{1}H NMR (Clorofom-d) *δ*: 7,94 (d, 1H), 7,62-7,68 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,75 (s, 2H). LC-MS: *m/z* 478,9 $(M+H)^+$.
40	 Nguyên liệu ban đầu: Etyl 1-(4-(bromometyl)phenyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat	^{1}H NMR (Clorofom-d) *δ*: 8,41 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,68-7,77 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,15-7,24 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,34 (q, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,76 (s, 2H), 1,38 (t, 3H). LC-MS: *m/z* 472,6 $(M+H)^+$.
41	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl) benzonitril	Các điều kiện: MeOH:nước, NaOH, hồi lưu, B và E. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,65-7,70 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,09-7,18 (m, 3H), 6,96-7,02 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,54-3,56 (m, 2H), 2,89-2,96 (m, 2H), 2,80- 2,86 (m, 2H), 1,57 (s, 3H); LC-MS: m/z 373,4

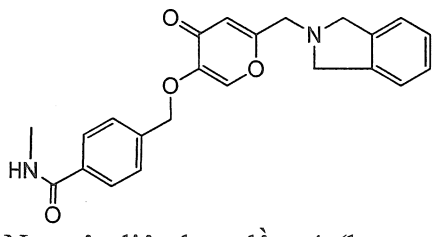
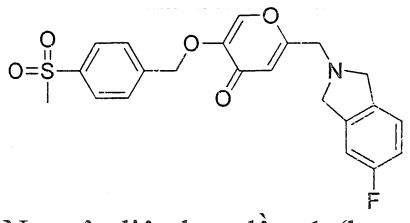
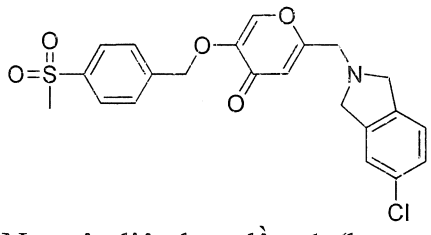
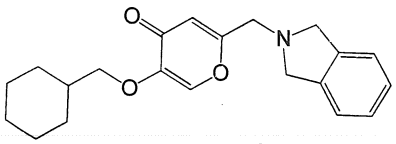
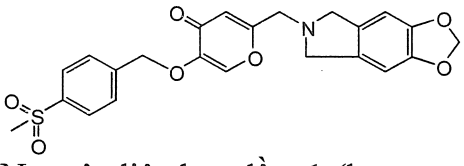
		(M+H) +.
42	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(bromometyl)-4-metylbenzen	Các điều kiện: THF, hồi lưu, B và A . ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,19 (s, 1H), 7,30 (m, J=7,7 Hz, 2H), 7,20 (m, J=7,6 Hz, 2H), 7,07-7,14 (m, 3H), 6,98-7,07 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,60 (br d, 4H), 2,66-2,87 (m, 4H), 2,31 (s, 3H); LC-MS: m/z 362,4 (M+H) +.
43	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl) benzamit	Các điều kiện: THF, hồi lưu, A. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,82 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,08-7,17 (m, 3H), 6,94-7,04 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,98-6,32 (m, 1H), 5,54-5,86 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,88-2,96 (m, 2H), 2,77-2,87 (m, 2H); LC-MS: m/z 391,3 (M+H) +.
44	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-α,α-đimetylbenzenmetanol	Các điều kiện: THF, hồi lưu, B và E. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,56 (s, 1H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,04-7,17 (m, 4H), 6,99 (d, J=6,6 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,87-2,97 (m, 2H), 2,77-2,86 (m, 2H); LC-MS: m/z 406,4 (M+H) +.
45	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl) benzonitril	Các điều kiện: THF, hồi lưu. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δppm 7,64-7,69 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,11-7,23 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H); LC-MS: m/z 359,2 (M+H) +.

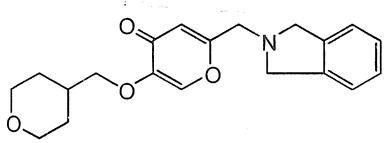
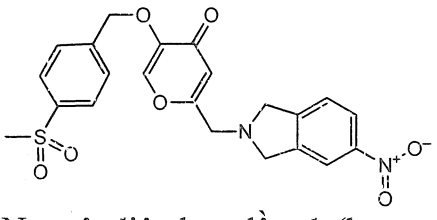
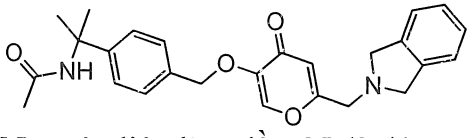
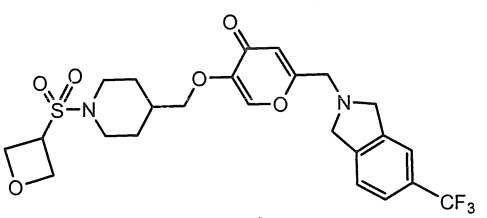
46	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(4-(bromometyl)phenyl)-2-metylpropan-2-ol	Các điều kiện: THF, hồi lưu. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,58 (s, 1H), 7,31- 7,38 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,07-7,17 (m, 3H), 6,99 (d, J=6,6 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,87-2,96 (m, 2H), 2,78- 2,86 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 1,39 (s, 1H), 1,19-1,23 (m, 6 H); LC-MS: m/z 420,4 (M+H) +.
47	 Nguyên liệu ban đầu: 2-(4-(bromometyl)phenyl)propan-2-ol	Các điều kiện: THF, hồi lưu, D. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,55 (s, 1H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,16-7,24 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,05-5,12 (m, 3H), 4,02 (s, 4H), 3,74 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,51-1,68 (m, 2H); LC-MS: m/z 374,8 (M+H) +.
48	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-*N*-metylbenzamit	Các điều kiện: THF/DMF, hồi lưu, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,69-7,82 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,41-7,52 (m, 2H), 7,07-7,18 (m, 3H), 6,93-7,02 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,09-6,24 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,01 (d, J=4,9 Hz, 3H), 2,88-2,96 (m, 2H), 2,79-2,86 (m, 2H); LC-MS: m/z 405,4 (M+H) +.
49	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-α,α-đimetylbenzenmetanol	Các điều kiện: 70°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,56 (s, 1H), 7,49 (m, J=8,4 Hz, 2H), 7,37 (m, J=8,5 Hz, 2H), 7,17-7,23 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,02 (s, 4H), 3,74 (s, 2H), 1,57 (s, 6 H); LC-MS: m/z 392,5 (M+H) +.

50	 Nguyên liệu ban đầu: 3-(bromometyl) benzonitril	Các điều kiện: THF, hồi lưu, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,71 - 7,75 (m, 1H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 1H), 7,09 - 7,25 (m, 3H), 6,96 - 7,05 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,90 - 2,96 (m, 2H), 2,79 - 2,87 (m, 2H); LC-MS: m/z 373,5 (M+H) +.
51	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-3-flobenzamit	Các điều kiện: THF, hồi lưu, C, E và B. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,70-7,75 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,09-7,18 (m, 3H), 6,96-7,03 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,90-2,96 (m, 2H), 2,80-2,87 (m, 2H); LC-MS: m/z 391,3 (M+H) +.
52	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-α,α-đimetylbenzenmetanol	Các điều kiện: THF, hồi lưu, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,56 (s, 1H), 7,26-7,52 (m, 5 H), 6,86-6,93 (m, 1H), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,04-5,14 (m, 2H), 3,72-3,83 (m, 3H), 3,57-3,68 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,86-2,92 (m, 2H), 2,73-2,84 (m, 2H), 1,53-1,59 (m, 6 H); LC-MS: m/z 436,4 (M+H) +.
53	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl) benzonitril	Các điều kiện: THF, hồi lưu, C, E, B và D. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,25 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,60-7,64 (m, 2H), 6,92-6,97 (m, 1H), 6,66-6,71 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,57 (s,

		2H), 3,55 (s, 2H), 2,65-2,86 (m, 4H); LC-MS: m/z 403,3 (M+H) +.
54	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-α,α-đimetylbenzenmetanol	Các điều kiện: 70°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,55-7,61 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,23-7,36 (m, 2H), 7,08-7,17 (m, 3H), 6,95-7,02 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,87-2,97 (m, 2H), 2,76-2,87 (m, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,55-1,59 (m, 6 H); LC-MS: m/z 406,4 (M+H) +.
55	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-3-flobenzamit	Các điều kiện: 70°C, C, B và E. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,65 (s, 1H), 7,52-7,65 (m, 3H), 7,09-7,17 (m, 3H), 6,97-7,02 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,83-6,28 (m, 1H), 5,32-5,77 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,90-2,97 (m, 2H), 2,80-2,87 (m, 2H); m/z 409,3 (M+H) +.
56	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-3-flobenzamit	Các điều kiện: 70°C, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,65 (s, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,54-7,61 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 6,04 (br s, 1H), 5,60 (br s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H); LC-MS: m/z 395,6 (M+H) +.
57	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl) benzamit	^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,23 (s, 1H), 7,96-8,03 (m, 1H), 7,85-7,94 (m, 2H), 7,44-7,54 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,17-7,27 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,95 (s, 4H), 3,79 (s, 2H); LC-MS: m/z 377,6

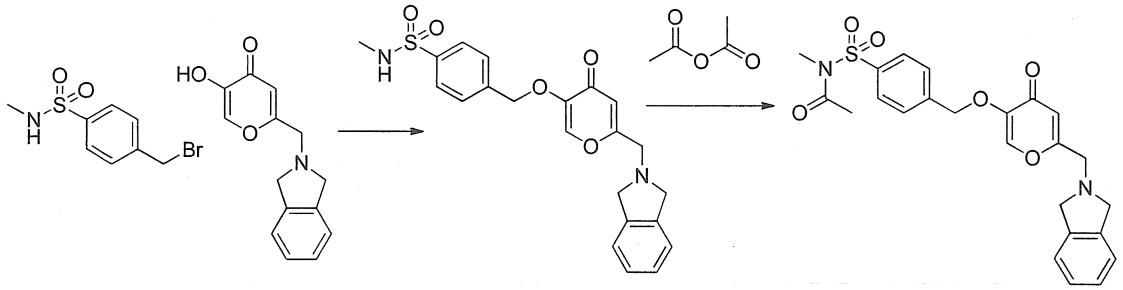
		(M+H) +.
58	 Nguyên liệu ban đầu: 1-brom-4-(clometyl)-benzen	Các điều kiện: 70°C, B và E. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,56 (s, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,16-7,24 (m, 4H), 6,48-6,51 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,74-3,76 (m, 2H); LC-MS: m/z 412,4 (M+H) +.
59	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-α,α-đimetylbenzenmetanol	Các điều kiện: 70°C, E. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,54 (s, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,03-7,18 (m, 4H), 6,54 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,83-3,89 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,09-3,18 (m, 1H), 2,84-2,96 (m, 1H), 2,70-2,83 (m, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,58 (s, 6 H), 1,35-1,40 (m, 3H); LC-MS: m/z 420,5 (M+H) +.
60	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)axit benzoic, metyl este	Các điều kiện: 70°C, D. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,24 (s, 1H), 7,98-8,02 (m, 2H), 7,55-7,59 (m, 2H), 7,16-7,26 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,77-3,83 (m, 2H); LC-MS: m/z 392,3 (M+H) +.
61	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-3-flo-*N,N*-đimetylbenzamit	Các điều kiện: 70°C, D. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,65 (s, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,21-7,23 (m, 4H), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,10 (s, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,11 (br s, 3H), 2,98 (br s, 3H); LC-MS: m/z 423,4 (M+H) +.

62	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-*N*-metylbenzamit	Các điều kiện: 85°C, C. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,37-8,51 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,82-7,88 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,16-7,27 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,95 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 2,73-2,89 (m, 3H); LC-MS: m/z 391,4 (M+H) +.
63	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(bromometyl)-4-(metylsulfonyl)benzen	Các điều kiện: 85°C, C. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,32 (s, 1H), 8,00-8,10 (m, 2H), 7,71-7,81 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 1H), 7,12-7,20 (m, 1H), 7,03-7,11 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,99 (br d, J=13,3 Hz, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,26 - 3,31 (m, 3H); LC-MS: m/z 430,3 (M+H) +.
64	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(bromometyl)-4-(metylsulfonyl)benzen	Các điều kiện: 80°C, A. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,26 (s, 1H), 7,92-8,00 (m, 2H), 7,65-7,73 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,94 (br d, J=6,9 Hz, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,22 (s, 3H); LC-MS: m/z 446,3 (M+H) +.
65	 Nguyên liệu ban đầu: (bromometyl)xyclo-hexan	Các điều kiện: 65 °C, C. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,12 (s, 1H), 7,18-7,26 (m, 4H), 6,37 (s, 1H), 3,95 (s, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,57-3,67 (m, 2H), 1,61-1,81 (m, 6 H), 1,12-1,29 (m, 3H), 0,94-1,07 (m, 2H); LC-MS: m/z 340,7
66	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(bromometyl)-4-(metylsulfonyl)benzen	Các điều kiện: 80°C, D. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,26 (s, 1H), 7,94-7,98 (m, 2H), 7,67-7,71 (m, 2H), 6,82 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,09 (s, 2H),

		3,85 (s, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,22-3,24 (m, 3H); LC-MS: m/z 456,3 (M+H) +.
67	 Nguyên liệu ban đầu: 2*H*- 4-(bromometyl) tetrahyđropyran	Các điều kiện: 140°C, D. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,14-8,15 (m, 1H), 7,18-7,26 (m, 4H), 6,38 (s, 1H), 3,95 (s, 4H), 3,83-3,89 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,66-3,70 (m, 2H), 3,28-3,36 (m, 3H), 1,60-1,68 (m, 2H), 1,22-1,33 (m, 2H); LC-MS: m/z 342,7
68	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(bromometyl)-4-(metylsulfonyl)benzen	Các điều kiện: E và A. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,27 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10-8,14 (m, 1H), 7,93-7,99 (m, 2H), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,07 (s, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,23 (s, 3H); LC-MS: m/z 457,5
69	 Nguyên liệu ban đầu: N-(2-(4-(bromometyl)phenyl)propan-2-yl)axetamit	Các điều kiện: 80°C, D. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,22 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,31-7,33 (m, 4H), 7,19-7,26 (m, 4H), 6,40 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,95 (s, 4H), 3,78-3,80 (m, 2H), 1,82 (s, 2H), 1,53 (s, 6 H); LC-MS: m/z 433,5 (M+H) +.
69a	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(bromometyl)-1-(oxetan-3-ylsulfonyl)piperiđin	Các điều kiện: DMSO, 80°C, B. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,84-4,96 (m, 4H), 4,42 (m, 1H), 4,09 (s, 4H), 3,88 (br d, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,74 (d, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,00-2,09 (m, 1H), 1,97 (br d, 2H), 1,32-1,44 (m, 2H) LC-MS: *m/z* 529,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 2

N-((4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)phenyl)sulfonyl)-N-metylaxetamit (Hợp chất 70)

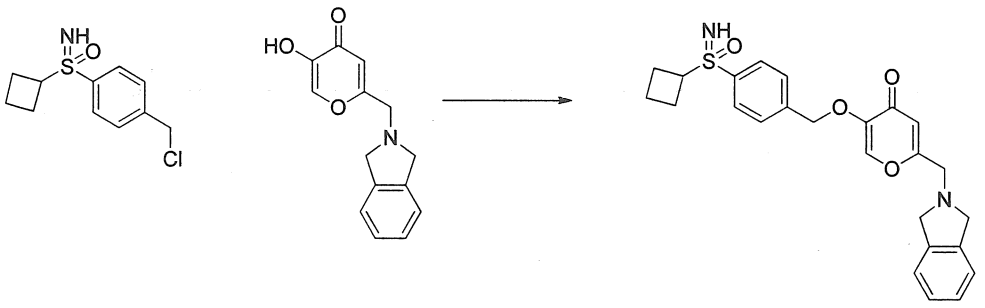


Dung dịch gồm 5-hyđroxy-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (0,36g, 1,5mmol) trong DMF (5mL) được bổ sung 4-metylsulfonylbenzyl bromua (0,40g, 1,5 mmol) và K_2CO_3 (0,41g, 2,9mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, nước (10mL) được bổ sung vào và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Các phần chiết đã gộp lại được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi để cho 0,14 g 4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N-metylbenzensulfonamit.

Dung dịch gồm 4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N-metylbenzensulfonamit (0,02g, 0,05mmol) trong DCM (20mL) được bổ sung axetic anhyđrit (0,24g, 2,4mmol) và kẽm clorua (6,1mg, 0,05mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 60°C trong 0,5 giờ. Nước (5mL) được bổ sung sản phẩm được chiết bằng DCM. Các phần chiết đã gộp lại được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi để cho sản phẩm thô mà nó được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho 0,002 g N-((4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)phenyl)sulfonyl)-N-metylaxetamit. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,88-7,92 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,20-7,23 (m, 4H), 6,54 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 469,5 $(M+H)^+$.

Ví dụ 3

5-((4-(xyclobutansulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 71)



Dung dịch gồm 5-hyđroxy-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (0,11g, 0,46mmol) trong DMSO (4mL) được bổ sung 1-(clometyl)-4-(xyclobutansulfonimiđoyl)benzen (0,14g, 0,55mmol) và K_2CO_3 (0,14g, 1,0mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, nước (10mL) được bổ sung vào và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Các phần chiết đã gộp lại được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho (0,02g) 5-((4-(xyclobutansulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,94 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,18-7,24 (m, 4H), 6,54 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,07 (s, 4H), 3,87-3,95 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,39-2,51 (m, 1H), 2,21-2,33 (m, 1H), 1,89-2,07 (m, 3H)

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo quy trình được mô tả đối với Hợp chất 71 của Ví dụ 3 đi từ 5-hyđroxy-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on hoặc 5-hyđroxy-2-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4H-pyran-4-on hoặc chất dẫn xuất của chúng và nguyên liệu ban đầu thích hợp khác. Các dữ liệu đặc tả, nguyên liệu ban đầu và các dịch chuyển có thể có về các điều kiện phản ứng (dung môi, nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng, phương pháp tinh chế), nếu có, được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Các phương pháp tinh chế được sử dụng:

A = Kết tinh

B = Cột sắc ký

C = Kết tủa trong môi trường nước

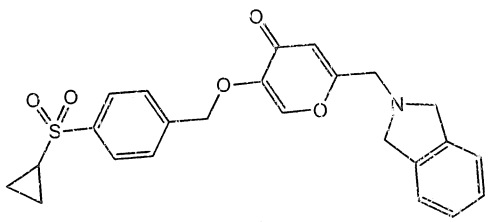
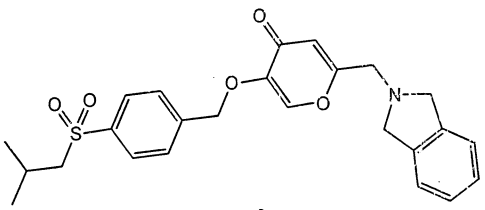
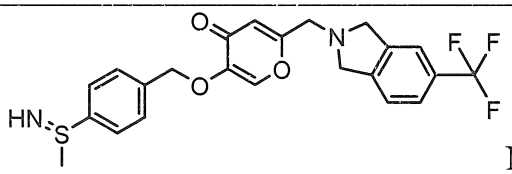
D = HPLC bán điều chế

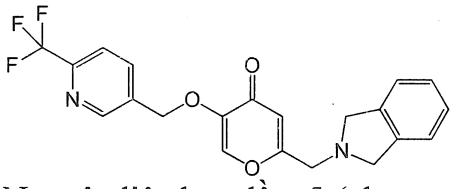
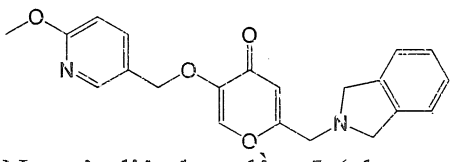
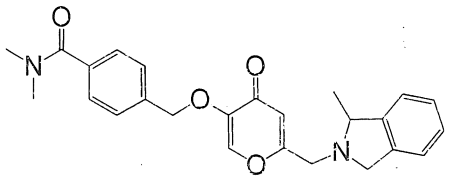
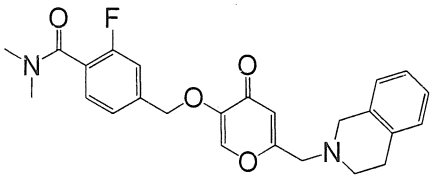
E = Nghiền

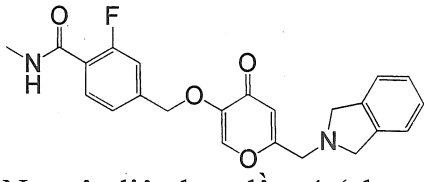
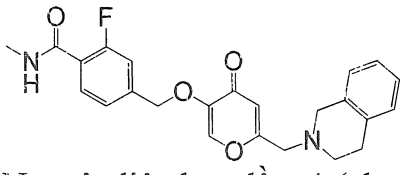
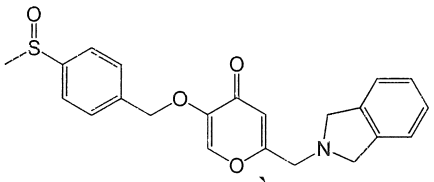
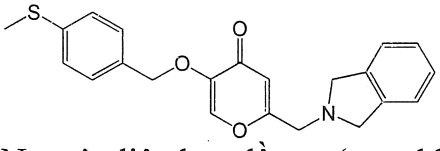
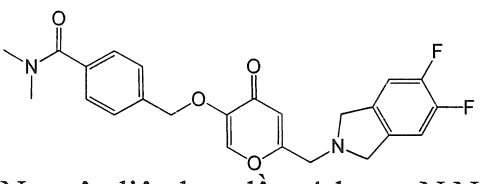
F = Tạo muối

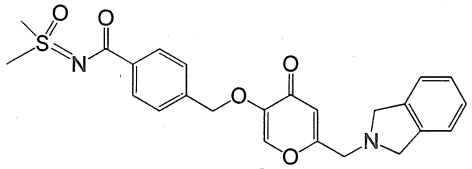
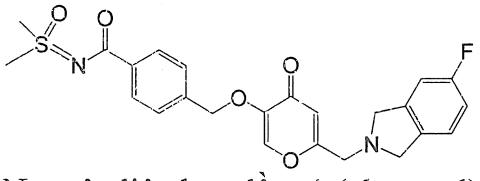
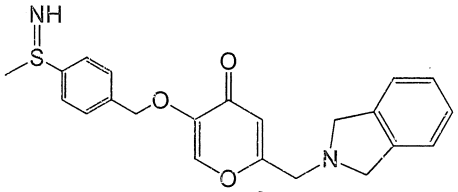
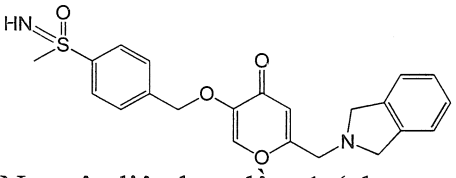
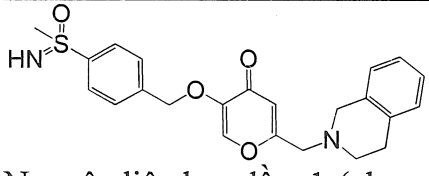
G = Nguyên như vậy

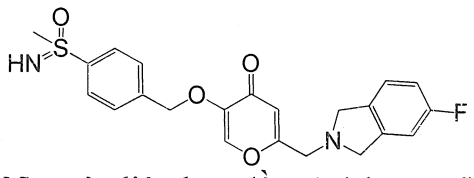
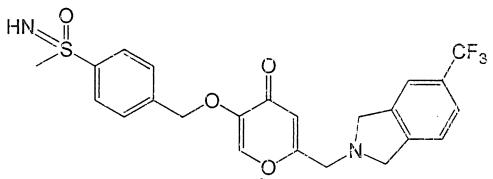
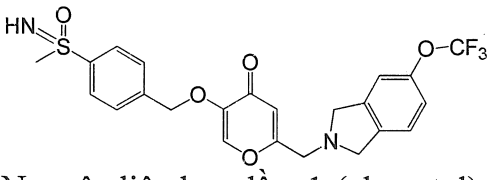
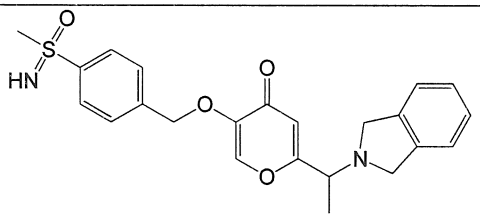
Các phương pháp khác để điều chế: NaOH/KOH trong MeOH/EtOH, NaH trong DMF, K_2CO_3 trong THF/1,4-đioxan.

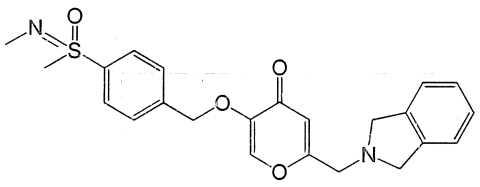
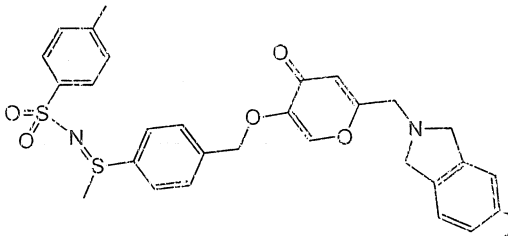
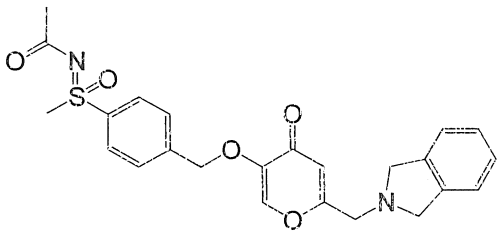
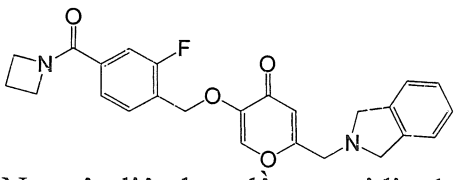
Số	Cấu trúc và nguyên liệu ban đầu	Dịch chuyển các điều kiện phản ứng/^{1}H NMR (400 MHz) / LC-MS
72	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(clometyl)-4-(xyclopropylsulfonyl)benzen	Các điều kiện: DMF, 50°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,89-7,94 (m, 2H), 7,60-7,65 (m, 3H), 7,19-7,23 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,46 (m, 1H), 1,32-1,41 (m, 2H), 1,00-1,09 (m, 2H). LCMS: *m/z* 438,5 $(M+H)^+$.
73	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(clometyl)-4-(isobutylsulfonyl)benzen	Các điều kiện: DMF, 50°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,90-7,95 (m, 2H), 7,61-7,64 (m, 3H), 7,19-7,23 (m, 3H), 7,19-7,23 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,99 (d, 2H), 2,23 (dm, 1H), 1,06 (d, 6H). LC-MS: *m/z* 434,5 $(M+H)^+$.
74	 Nguyên liệu ban đầu: (4-(clometyl)phenyl)(metyl)-λ4-sulfanimin	Các điều kiện: DMSO, 80°C, B. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,57-7,69 (m, 6H), 7,49 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,14 (s, 2H),

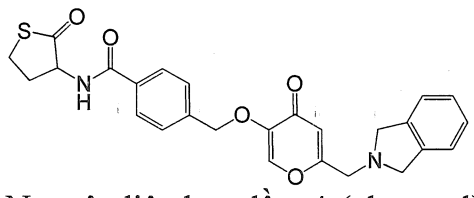
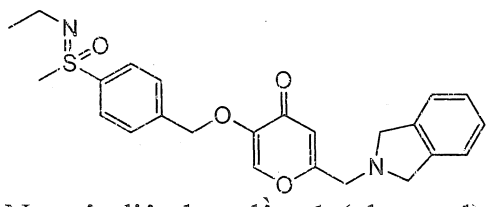
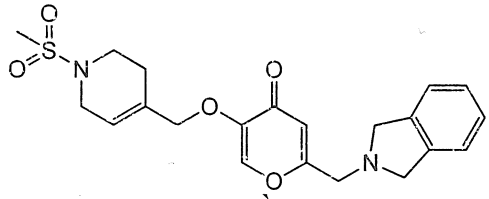
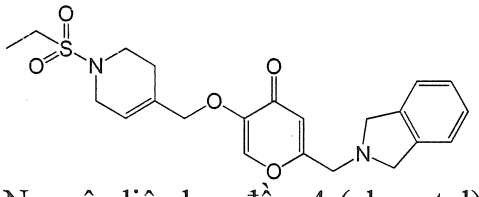
		4,08 (s, 4H), 3,78 (s, 2H), 2,73 (s, 3H)
75	 Nguyên liệu ban đầu: 5-(clometyl)-2-(triflometyl)pyriđin	Các điều kiện: 50°C, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,75-8,74 (m, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,71 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,24-7,19 (m, 4H), 6,54 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,79 (s, 2H); LC-MS: *m/z* 404,4 $(M+2)^+$.
76	 Nguyên liệu ban đầu: 5-(clometyl)-2-metoxypyriđin	Các điều kiện: 50°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,14 (d, 1H), 7,81-7,56 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,23-7,19 (m, 4H), 6,80-6,75 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,94 (s, 3H), 3,75 (s, 2H); LC-MS: *m/z* 365,3 $(M+1)^+$.
77	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-*N*,*N*-đimetylbenzamit	Các điều kiện: 50°C, E (Et_2O). ^{1}H NMR (metanol-d_4) δ: 8,11 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,23 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,22 (d, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,79 (dd, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,44 (d, 3H); LC-MS: *m/z* 419,4 $(M+1)^+$.
78	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-2-flo-N-metylbenzamit	Các điều kiện: 60°C, C và E (Et_2O). ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,08-7,16 (m, 3H), 6,97-7,02 (m, 1H), 6,47-6,57 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,90-2,97 (m, 5H), 2,81-2,86 (m, 2H); LC-

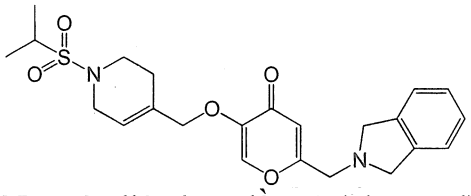
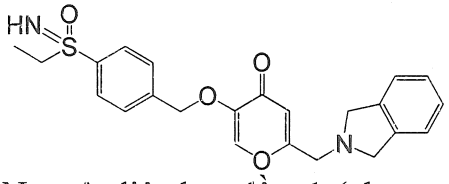
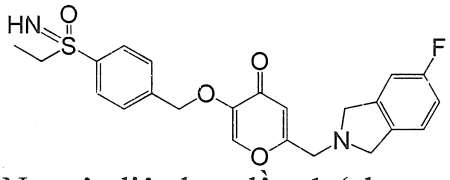
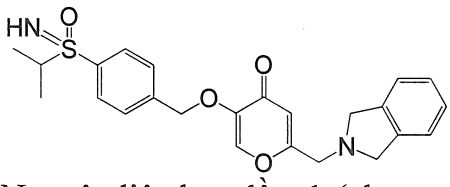
		MS: *m/z* 437,3 $(M+1)^+$.
79	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-2-flo-N-metylbenzamit	Các điều kiện: 60°C, C và E (Et_2O) ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,11 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,21 (m, 4H), 6,72 (br d, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,04 (dd, 3H); LC-MS: *m/z* 409,3 $(M+1)^+$.
80	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-2-flo-N-metylbenzamit	Các điều kiện: 60°C, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,11 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,13 (m, 3H), 6,99 (dd, 1H), 6,72 (br d, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,04 (dd, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,83 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 423,3 $(M+1)^+$.
81	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(clometyl)-4-(metylsulfinyl)benzen	Các điều kiện: 60°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d δ: 7,66 (m, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,21 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,73 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 396,3 $(M+1)^+$.
82	 Nguyên liệu ban đầu: p-(metylthio)benzyl clorua	Các điều kiện: 60°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,55 (s, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,20 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,74 (s, 2H), 2,48 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 380,3 $(M+1)^+$.
82a	 Nguyên liệu ban đầu: 4-brom-N,N-đimetylbenzamit	Các điều kiện: 50°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,56 (s, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,00 (t, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,98 (s, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,97

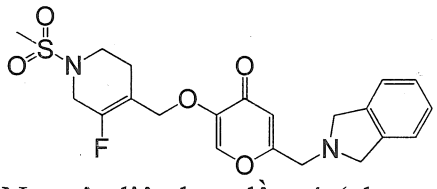
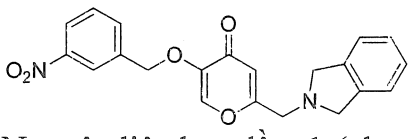
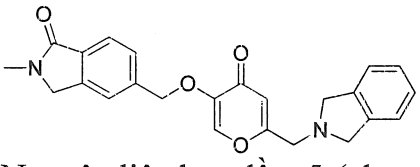
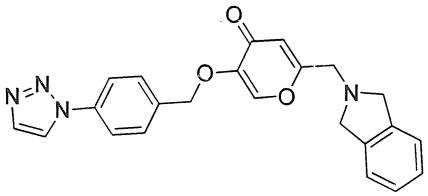
		(s, 3H); LC-MS: *m/z* 441,4 $(M+1)^+$.
83	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-*N*-(đimetyloxiđo-λ^4-sulfanyliđen)benzamit	Các điều kiện: 60°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,12 (d, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,22 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,10 (br s, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,39 (s, 6 H); LC-MS: *m/z* 453,2 $(M+1)^+$.
84	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-*N*-(đimetyloxiđo-λ^4-sulfanyliđen) benzamit	Các điều kiện: 60°C, B và E (EtOH). ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,12 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,13 (dd, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,39 (s, 6 H); LC-MS: *m/z* 471,3 $(M+1)^+$.
85	 Nguyên liệu ban đầu: 4-metyl-*N*-[(*S*)-metyl(4-clometylphenyl)-λ^4-sulfanyliđen] benzensulfonamit	Các điều kiện: 60°C, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,66 (m, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,21 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,66 (s, 1H); LC-MS: *m/z* 396,4 $(M+2)^+$.
86	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(clometyl)-4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzen	Các điều kiện: 60°C, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,02 (m, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,21 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,69 (br s, 1 H); LC-MS: *m/z* 411,3 $(M+1)^+$.
87	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(clometyl)-4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzen	Các điều kiện: 60°C, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,02 (m, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,13 (m, 3H), 6,99 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,71 (s,

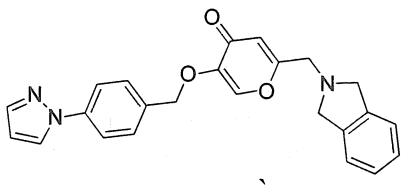
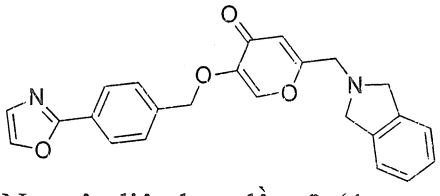
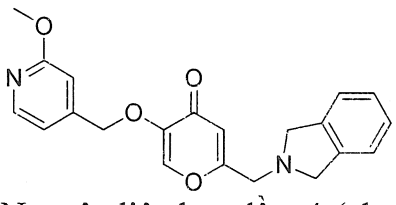
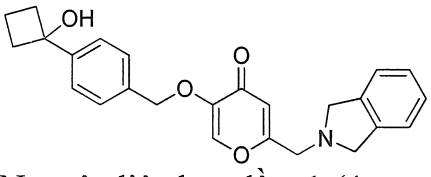
		2H), 3,55 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,69 (br s, 1 H); LC-MS: *m/z* 425,4 $(M+1)^+$.
88	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(clometyl)-4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzen	Các điều kiện: 60°C, C và A (IPA). ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,02 (d, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,13 (dd, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,02 (br s, 2H), 3,99 (br s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,70 (br s, 1 H); LC-MS: *m/z* 429,2 $(M+1)^+$.
89	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(clometyl)-4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzen	Các điều kiện: 60°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,04-8,01 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,09 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,69 (s, 1H); LC-MS: *m/z* 479,3 $(M+1)^+$.
90	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(clometyl)-4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzen	Các điều kiện: C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,03 (d, 2H), 7,58-7,65 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,04 (br d, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,11 (d, 3H), 2,70 (s, 1H); LC-MS: *m/z* 495,3 $(M+1)^+$.
91	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(clometyl)-4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzen	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,03 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,20 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,98 (m, 4H), 3,64 (q, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,7 (br, 1H),

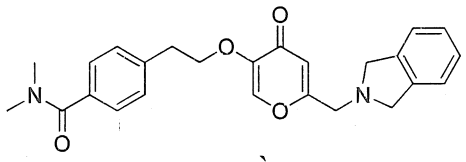
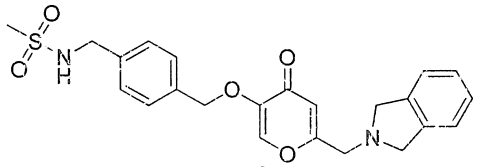
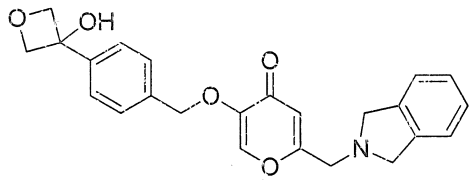
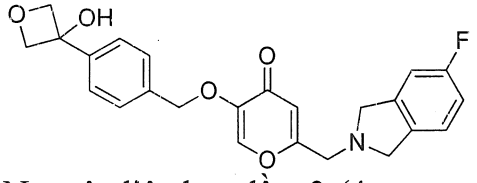
		1,51 (d, 3H); LC-MS: *m/z* 425,3 $(M+1)^+$.
92	 (format) Nguyên liệu ban đầu: *N,S*-đimetyl-*S*-(4-clometylphenyl)sulfoximin	Các điều kiện: 60°C, D. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,08 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,22 (m, 4H), 6,56 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,09 (s, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,63 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 425,4 $(M+1)^+$.
93	 Nguyên liệu ban đầu: N-((4-(clometyl)phenyl)metyl)-λ4-sulfanyliden)-4-metylbenzensulfonamit	Các điều kiện: 60°C, C và E (EtOH). ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,73 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,20 (m, 6 H), 6,52 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,78 (s, 2H), 2,83 (m, 3H), 2,36 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 549,5 $(M+1)^+$.
94	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(clometyl)-4-(*N*-axetyl-*S*-metylsulfonimiđoyl)benzen	Các điều kiện: 60°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,99 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,21 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 453,5 $(M+1)^+$.
95	 Nguyên liệu ban đầu: azetiđin-1-yl(4-(clometyl)-3-flophenyl)metanon	Các điều kiện: 60°C, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,64 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,21 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,26 (m, 4H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,36 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 435,5 $(M+1)^+$.

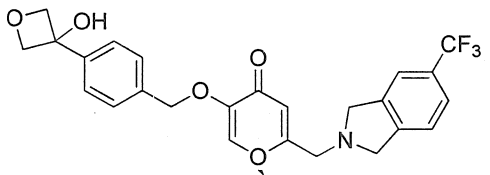
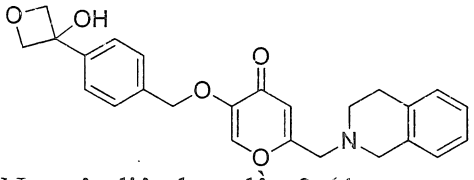
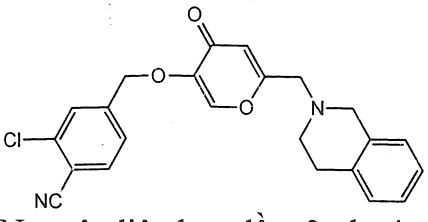
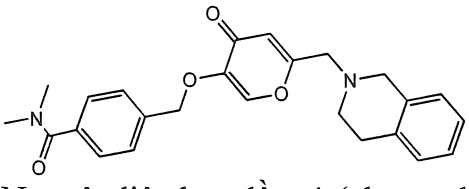
96	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-N-(2-oxotetrahyđrothiophen-3-yl)benzamit	Các điều kiện: 60°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,81 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,21 (s, 4H), 6,61 (br d, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,67 (dt, 1H), 4,03 (s, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,03 (qd, 1 H); LC-MS: *m/z* 477,4 $(M+1)^+$.
97	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(clometyl)-4-(*N*-etyl-*S*-metylsulfonimiđoyl)benzen	Các điều kiện: 60°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,92 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,21 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,08 (m, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,85 (dq, 1H), 1,18 (t, 3H); LC-MS: *m/z* 439,1 $(M+1)^+$.
98	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-1-(metylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin	Các điều kiện: 60°C, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,65 (s, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 5,83 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,82 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,36 (br d, 2H); LC-MS: *m/z* 417,8 $(M+1)^+$.
99	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-1-(etylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin	Các điều kiện: 60°C, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,65 (s, 1H), 7,24-7,18 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 5,83-5,80 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,88-3,85 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,47 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,98 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 2,35-2,30 (m, 2H), 1,36 (t, 3H, J=7,4 Hz); LC-MS: *m/z* 431,9 $(M+1)^+$.

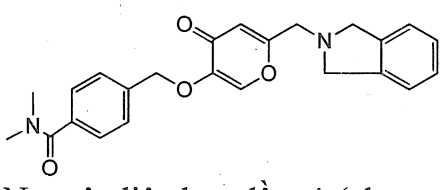
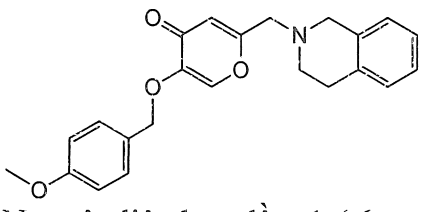
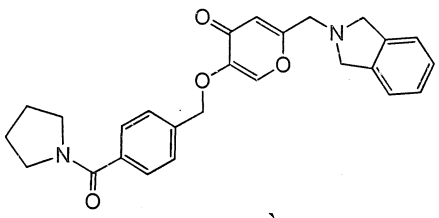
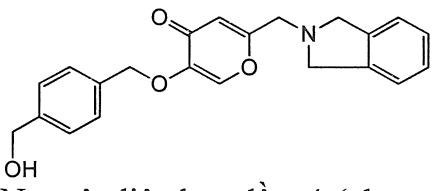
100	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-1-(isopropylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin	Các điều kiện: 60°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,64 (s, 1H), 7,23,7,18 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 5,83-5,80 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,92-3,89 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,50 (t, 2H, J=5,7 Hz), 3,23-3,16 (m, 1H), 2,39-2,29 (m, 2H), 1,34 (d, 6H, J=6,8 Hz); LC-MS: *m/z* 446,0 $(M+1)^+$.
101	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(clometyl)-4-(etylsulfonimiđoyl)benzen	Các điều kiện: 60°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,99-7,96 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,4 (br, 1H) 1,28-1,24 (m, 3H); LC-MS: *m/z* 425,3 $(M+1)^+$.
102	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(clometyl)-4-(etylsulfonimiđoyl)benzen	Các điều kiện: 60°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,99-7,96 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,03-3,98 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,30-3,14 (m, 2H), 2,7 (br, 1H), 1,28-1,24 (m, 3H); LC-MS: *m/z* 443,3 $(M+1)^+$.
103	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(clometyl)-4-(propan-2-ylsulfonimiđoyl)benzen	Các điều kiện: 50°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,97-7,93 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 4H), 6,62 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,06-4,03 (m, 4H), 3,77 (d, 2H, J= 0,52 Hz), 3,29-3,18 (m, 1H), 1,33-1,25 (m, 7H);

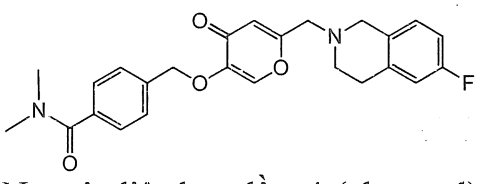
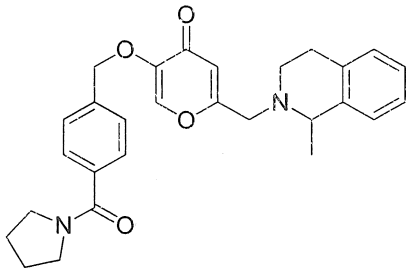
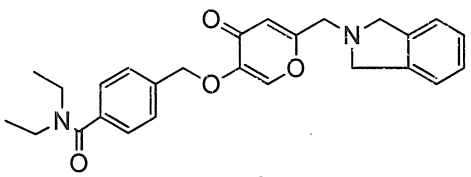
		LC-MS: *m/z* 439,2 $(M+1)^+$.
104	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-5-flo-1-(metylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin	Các điều kiện: 60°C, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,66 (s, 1H), 7,24-7,18 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,88 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,40-2,53 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 435,8 $(M+1)^+$.
105	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(clometyl)-3-nitrobenzen	Các điều kiện: DMF, 60°C, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) *δ*: 8,24-8,32 (m, 1H), 8,20 (br d, 1H), 7,72-7,87 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,21 (s, 4H), 6,53 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H). LC-MS: *m/z* 379,3 $(M+H)^+$.
106	 Nguyên liệu ban đầu: 5-(clometyl)-2-metylisoinđolin-1-on	Các điều kiện: DMF, RT, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) *δ*: 7,83 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,16-7,24 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,20 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 403,4 $(M+H)^+$.
107	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(4-(clometyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol	Các điều kiện: DMF, 60 °C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) *δ*: 8,00 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,17-7,24 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H). LC-MS: *m/z* 401,5 $(M+H)^+$.

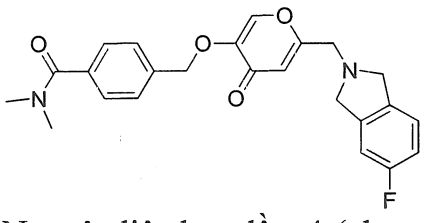
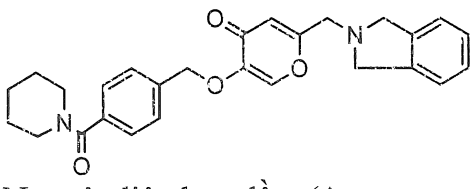
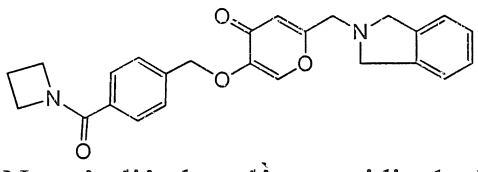
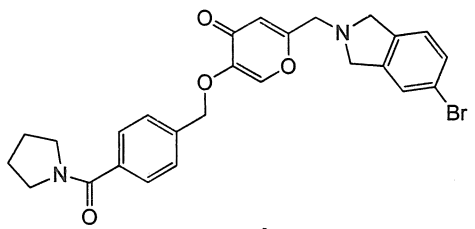
108	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(4-(clometyl)phenyl)-1*H*-pyrazol	Các điều kiện: DMF, 60 °C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) *δ*: 7,93 (d, 1H), 7,67-7,75 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,16-7,23 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 6,45-6,49 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,75 (s, 2H). LC-MS: *m/z* 400,5 $(M+H)^+$.
109	 Nguyên liệu ban đầu: 2-(4-(clometyl)phenyl)oxazol	Các điều kiện: DMF, 60 °C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) *δ*: 8,06 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (d, 4H), 6,51 (s, 1H), 5,09-5,17 (m, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,75 (s, 2H). LC-MS: *m/z* 401,5 $(M+H)^+$.
110	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-2-metoxypyriđin	Các điều kiện: C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) *δ*: 8,16 (dd, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,18-7,24 (m, 4H), 6,89-6,92 (m, 1H), 6,76-6,78 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,94 (s, 3H), 3,76 (d, 2H). LC-MS: *m/z* 365,3 $(M+H)^+$
111	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(4-(clometyl)phenyl)xyclobutanol	^{1}H NMR (Clorofom-d) *δ*: 7,56 (s, 1H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 4H), 6,48 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,01 (s, 4H), 3,73 (d, 2H), 2,49-2,58 (m, 2H), 2,31-2,41 (m, 2H), 1,96-2,06 (m, 1H), 1,62-1,74 (m, 1H). LC-MS: *m/z* 404,4 $(M+H)^+$

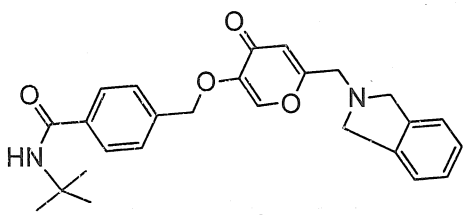
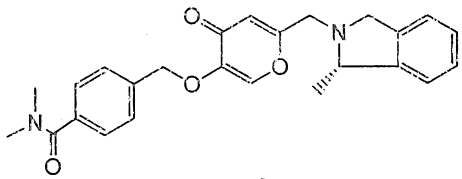
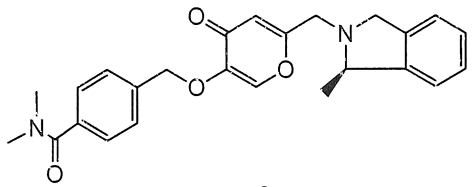
112	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(2-cloetyl)-*N,N*-đimetylbenzamit	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,56 (s, 1H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,17-7,24 (m, 4H), 6,49 (m, 1H), 4,11 (t, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,76 (d, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,10 (br s, 3H), 2,98 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 419,4 $(M+H)^+$
113	 Nguyên liệu ban đầu: N-(4-(clometyl)benzyl)metansulfonamit	Các điều kiện: 60°C, B. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,21 (s, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,35-7,44 (m, 4H), 7,17-7,28 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,17 (d, 2H), 3,96 (s, 4H), 3,80 (s, 2H), 2,86 (s, 3H). LC-MS: m/z 441,8 (M+H)+
114	 Nguyên liệu ban đầu: 3-(4-(clometyl)phenyl)oxetan-3-ol	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,59-7,64 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,88-4,94 (m, 4H), 4,03 (s, 4H), 3,75 (s, 2H), 2,52 (s, 1H). LC-MS: *m/z* 406,5 $(M+H)^+$
115	 Nguyên liệu ban đầu: 3-(4-(clometyl)phenyl)oxetan-3-ol	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60-7,63 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 1H), 6,87-6,94 (m, 2H), 6,49 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,88-4,94 (m, 4H), 4,01 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,74 (d, 2H), 2,52 (s, 1H). LC-MS: *m/z* 424,5 $(M+H)^+$

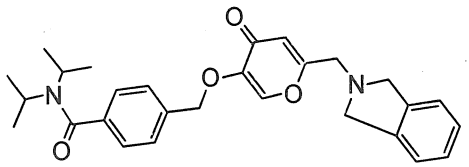
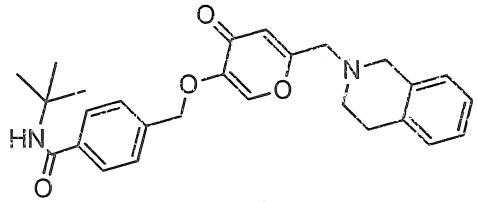
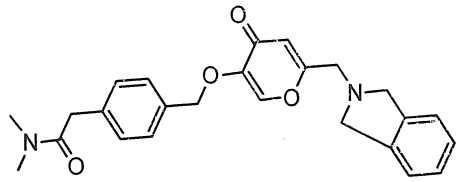
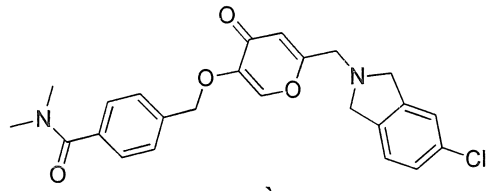
116	 Nguyên liệu ban đầu:3-(4-(clometyl)phenyl)oxetan-3-ol	Các điều kiện: 60°C, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60-7,64 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,44-7,52 (m, 4H), 7,31 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,87-4,95 (m, 4H), 4,07 (s, 4H), 3,77 (s, 2H). LC-MS: *m/z* 474,8 $(M+H)^+$
117	 Nguyên liệu ban đầu:3-(4-(clometyl)phenyl)oxetan-3-ol	Các điều kiện: 60°C, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,59-7,64 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,08-7,16 (m, 3H), 6,97-7,01 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,88-4,94 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,49 (s, 1H). LC-MS: *m/z* 420,8 $(M+H)^+$
118	 Nguyên liệu ban đầu: 3-clo-4-xyanobenzyl metansulfonat	Các điều kiện: THF, hồi lưu, C. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,27 (s, 1H), 8,02 (m, J=7,9 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (m, J=7,9 Hz, 1H), 7,11 (br s, 3H), 6,98-7,08 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,60 (br s, 2H), 2,72-2,92 (m, 4H); LC-MS: m/z 407,7 (M+H) +.
119	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-*N*,*N*-đimetylbenzamit	Các điều kiện: THF, hồi lưu. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,57 (s, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,09-7,18 (m, 3H), 6,96-7,01 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,11 (br s, 3H), 2,95-3,03 (m, 3H), 2,90-2,95 (m, 2H),

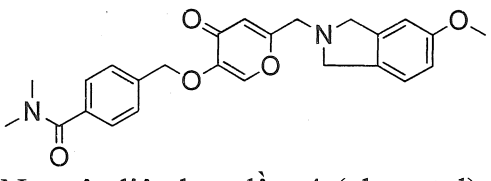
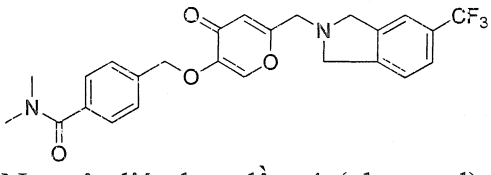
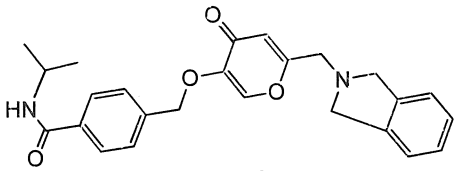
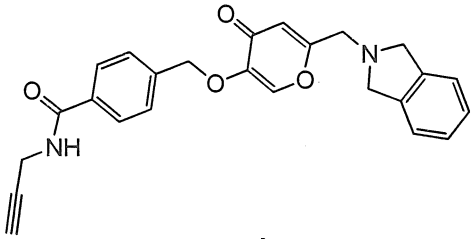
		2,79-2,86 (m, 2H); LC-MS: m/z 419,4 (M+H) +.
120	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-*N*,*N*-đimetylbenzamit	Các điều kiện: THF/DMF, hồi lưu, C. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,24 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,18-7,26 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,96 (s, 4H), 3,80 (s, 2H), 2,98 (br s, 3H), 2,91 (br s, 3H). LC-MS: m/z 405,3 (M+H) +.
121	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(clometyl)-4-metoxybenzen	Các điều kiện: DMF, 70°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δppm 7,54 (s, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,13 (s, 3H), 6,95-7,01 (m, 1H), 6,89 (m, J=8,7 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,87-2,96 (m, 2H), 2,81 (s, 2H); LC-MS: m/z 378,8 (M+H) +.
122	 Nguyên liệu ban đầu: [4-(clometyl)phenyl]-1-pyroliđinyletanon	Các điều kiện: DMF, 70°C, C và E. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8,23 (s, 1H), 7,41-7,59 (m, 4H), 7,13 - 7,31 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,95 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,36 - 3,53 (m, 4H), 1,72 - 1,94 (m, 4H); LC-MS: m/z 431,4 (M+H) +.
123	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl) benzenmetanol	Các điều kiện: B và E. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,19 (s, 1H), 7,32-7,42 (m, 4H), 7,18-7,26 (m, 4H), 6,41 (s, 1H), 5,16-5,28 (m, 1H), 4,86-4,96 (m, 2H), 4,47-4,55 (m,

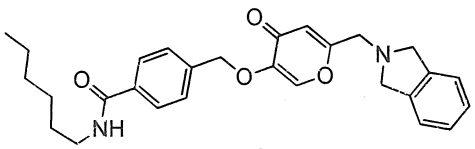
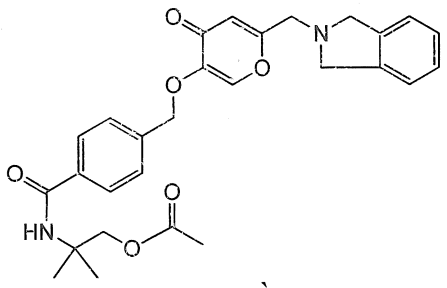
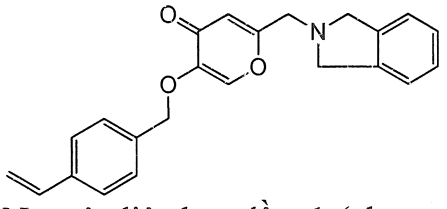
		2H), 3,95 (s, 4H), 3,78 (s, 2H); LC-MS: m/z 364,2 (M+H) +.
124	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-*N,N*-đimetylbenzamit	Các điều kiện: DMF, 70°C, D. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,24 (s, 1H), 7,41-7,49 (m, 4H), 7,03-7,13 (m, 1H), 6,91-6,97 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,59 (s, 4H), 2,98 (br s, 3H), 2,90 (br s, 3H), 2,80-2,87 (m, 2H), 2,71-2,78 (m, 2H); LC-MS: m/z 437,5 (M+H) +.
125	 Nguyên liệu ban đầu: [4-(clometyl)phenyl]-1-pyroliđinylmetanon	Các điều kiện: DMF, 70°C, G. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δppm 7,51-7,54 (m, 3H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,03-7,26 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,61-3,67 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,37-3,45 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 1,93-2,00 (m, 2H), 1,84-1,92 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,38 (d, J=6,7 Hz, 3H); LC-MS: m/z 459,7 (M+H) +.
126	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-*N,N*-đietylbenzamit	Các điều kiện: DMF, 70°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,58 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,36-7,39 (m, 2H), 7,17-7,23 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,54 (br s, 2H), 3,25 (br s, 2H), 1,20-1,30 (m, 3H), 1,06-1,15 (m, 3H); LC-MS: m/z 433,4 (M+H) +.

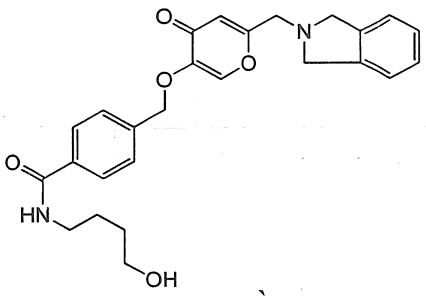
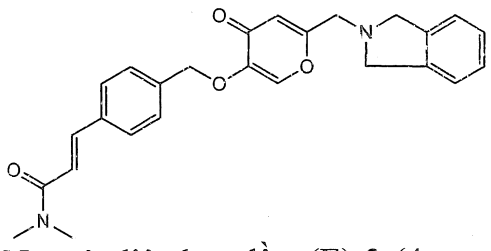
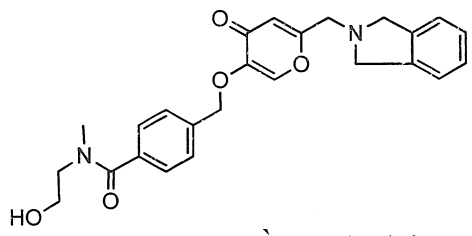
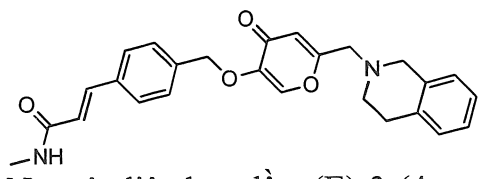
127	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-*N*,*N*-đimetylbenzamit	Các điều kiện: DMF, C. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,24 (s, 1H), 7,41-7,50 (m, 4H), 7,21-7,29 (m, 1H), 6,95-7,15 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,87-4,00 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 2,98 (br s, 3H), 2,91 (br s, 3H); LC-MS: m/z 423,4 (M+H)+.
128	 Nguyên liệu ban đầu: (4-(clometyl)phenyl)(piperiđin-1-yl)metanon	Các điều kiện: DMF, E và B. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,24 (s, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,96 (s, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,46-3,67 (m, 2H), 3,19-3,31 (m, 2H), 1,38-1,65 (m, 6 H); LC-MS: m/z 445,4 (M+H)+.
129	 Nguyên liệu ban đầu: azetiđin-1-yl(4-(clometyl)phenyl)metanon	Các điều kiện: DMF, 70°C, C. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,24 (s, 1H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,43-7,55 (m, 2H), 7,17-7,27 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,23-4,35 (m, 2H), 3,99-4,10 (m, 2H), 3,95 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 2,20-2,30 (m, 2H); LC-MS: m/z 417,4 (M+H)+.
130	 Nguyên liệu ban đầu: [4-(clometyl)phenyl]-1-pyroliđinylmetanon	Các điều kiện: DMF, 85°C, E. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,23 (s, 1H), 7,43-7,57 (m, 5 H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,90-3,98 (m, 4H), 3,42-3,51 (m, 2H), 3,36-

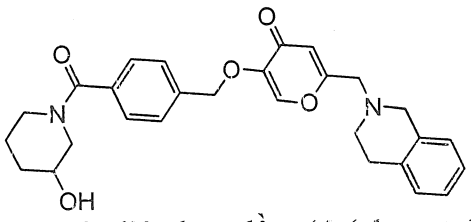
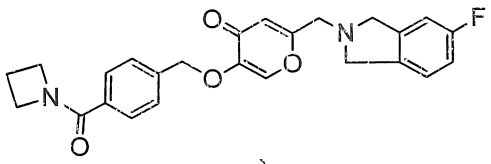
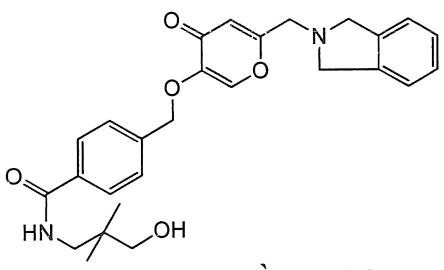
		3,41 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 1,76-1,92 (m, 4H); LC-MS: m/z 510,4 (M+H) +.
131	 Nguyên liệu ban đầu: *N*-(tert-butyl)-4-(clometyl)benzamit	Các điều kiện: DMF, 85°C, B và E. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,21 (s, 1H), 7,79-7,84 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,43-7,58 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,95 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 1,38 (s, 9 H); LC-MS: m/z 433,4 (M+H) +.
132	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-*N*,*N*-đimetylbenzamit	Các điều kiện: DMF, 85°C, E. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,24 (s, 1H), 7,39-7,51 (m, 4H), 7,17-7,26 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,08-4,16 (m, 1H), 3,94-4,04 (m, 2H), 3,70-3,77 (m, 1H), 3,58-3,68 (m, 1H), 2,98 (br s, 3H), 2,90 (br s, 3H), 1,32-1,38 (m, 3H); LC-MS: m/z 463,3 (M+H) +.
133	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-*N*,*N*-đimetylbenzamit	Các điều kiện: DMF, 85°C, E. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,24 (s, 1H), 7,40-7,50 (m, 4H), 7,17-7,26 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,09-4,16 (m, 1H), 3,93-4,05 (m, 2H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,56-3,64 (m, 1H), 2,98 (br s, 3H), 2,90 (br s, 3H), 1,32-1,37 (m, 3H); LC-MS: m/z 419,4 (M+H) +.

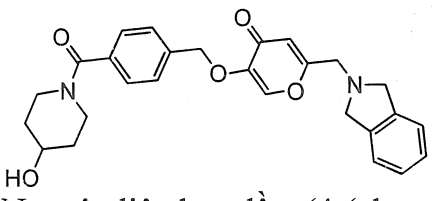
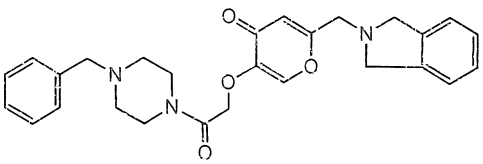
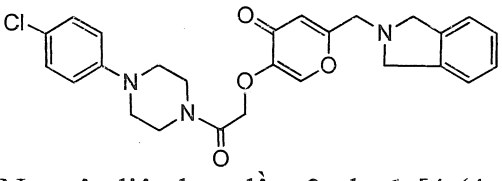
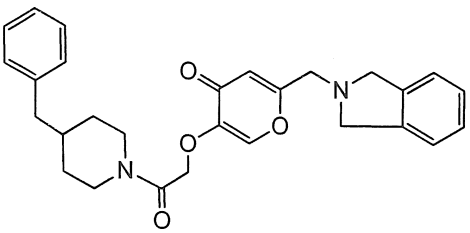
134	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-*N*,*N*-bis(1-metyletyl)benzamit	Các điều kiện: DMF, 85°C, D. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,96 (s, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,61 (br s, 1H), 0,92-1,62 (m, 1 H); LC-MS: m/z 461,2 (M+H) +.
135	 Nguyên liệu ban đầu: *N*-(tert-butyl)-4-(clometyl)benzamit	Các điều kiện: DMF, 85°C, E. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,21 (s, 1H), 7,78-7,89 (m, 2H), 7,73-7,77 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,06-7,17 (m, 3H), 7,01-7,05 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,53-3,68 (m, 4H), 2,76 (s, 4H), 1,38 (s, 9 H); LC-MS: m/z 447,4 (M+H) +.
136	 Nguyên liệu ban đầu: 2-(4-(clometyl)phenyl)-*N*,*N*-đimetylaxetamit	Các điều kiện: DMF, 85°C, E. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,21 (s, 1H), 7,30-7,41 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 6 H), 6,41 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,95 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,97-3,01 (m, 3H), 2,83 (s, 3H); LC-MS: m/z 419,4 (M+H) +.
137	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-*N*,*N*-đimetylbenzamit	Các điều kiện: DMF, 85°C, E. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,24 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,91-3,97 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 2,98 (br s, 3H),

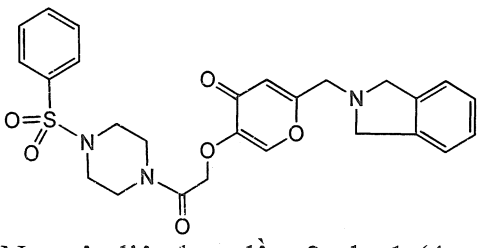
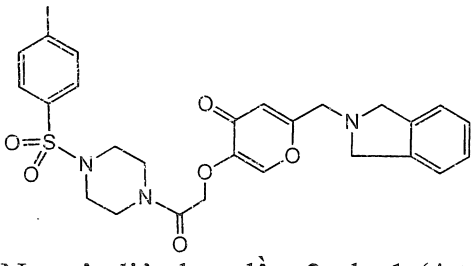
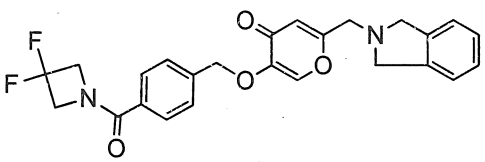
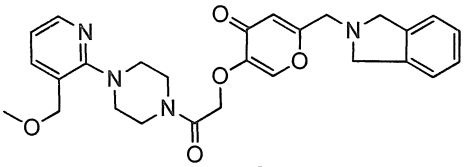
		2,90 (br s, 3H); LC-MS: m/z 439,3 (M+H) +.
138	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-*N*,*N*-đimetylbenzamit	Các điều kiện: DMF, 85°C, C. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,24 (s, 1H), 7,41-7,50 (m, 4H), 7,10-7,16 (m, 1H), 6,81-6,86 (m, 1H), 6,73-6,78 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,84-3,95 (m, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,98 (br s, 3H), 2,91 (br s, 3H); LC-MS: m/z 435,4 (M+H) +.
139	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-*N*,*N*-đimetylbenzamit	Các điều kiện: DMF, 85°C, C. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,24 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 5 H), 6,44 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,82 (s, 2H), 2,98 (br s, 3H), 2,91 (br s, 3H); LC-MS: m/z 473,5 (M+H) +.
140	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-*N*-(1-metyletyl)benzamit	Các điều kiện: DMF, 85°C, C. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,18-8,27 (m, 2H), 7,81-7,92 (m, 2H), 7,43-7,54 (m, 2H), 7,13-7,30 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,03-4,15 (m, 1H), 3,95 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 1,17 (d, J=6,6 Hz, 6 H); LC-MS: m/z 419,3 (M+H) +.
141	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamit	Các điều kiện: DMF, 85°C, E. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,96 (t, J=5,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,85-7,94 (m, 2H), 7,43-7,60 (m, 2H), 7,15-7,29 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 5,02 (s,

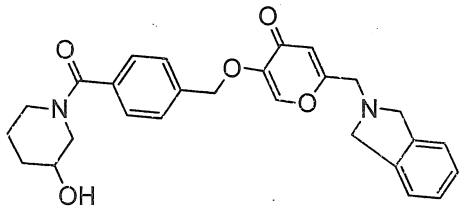
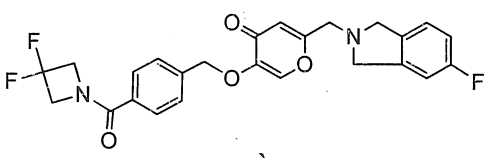
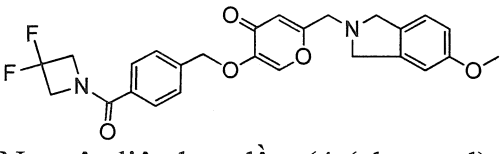
		2H), 4,00-4,12 (m, 2H), 3,95 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,13 (t, J=2,5 Hz, 1 H); LC-MS: m/z 415,4 (M+H) +.
142	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-N-hexylbenzamit	Các điều kiện: DMF. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,73-7,78 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,43-7,51 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 6,07-6,18 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,41-3,48 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 3H), 1,29-1,38 (m, 5 H), 0,86-0,93 (m, 3H); LC-MS: m/z 461,5 (M+H) +.
143	 Nguyên liệu ban đầu: 2-(4-(clometyl)benzamiđo)-2-metylpropyl axetat	Các điều kiện: DMF, G. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,21 (s, 1H), 7,80-7,84 (m, 3H), 7,49 (s, 2H), 7,18-7,28 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,95 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,36 (s, 6 H); LC-MS: m/z 491,5 (M+H) +.
144	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(clometyl)-4-ethenylbenzen	Các điều kiện: DMF, C. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,21 (s, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,14-7,29 (m, 4H), 6,69-6,80 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,82-5,89 (m, 1H), 5,25-5,31 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,95 (s, 4H), 3,79 (s, 2H); LC-MS: m/z 360,4 (M+H) +.

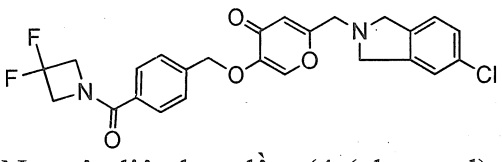
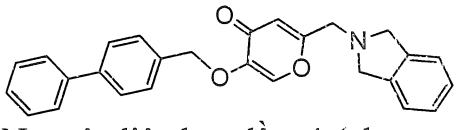
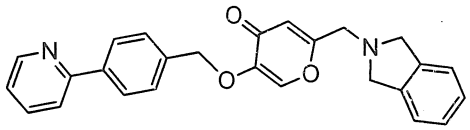
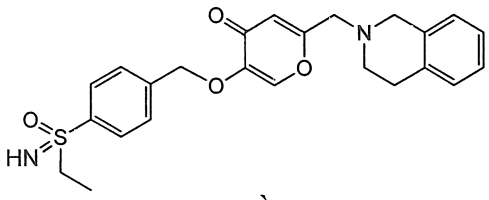
145	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-N-(4-hyđroxybutyl)benzamit	Các điều kiện: DMF, E. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,38-8,57 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,81-7,92 (m, 2H), 7,40-7,59 (m, 2H), 7,16-7,28 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,41 (t, J=5,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,35-3,47 (m, 2H), 3,21-3,31 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 2H); LC-MS: m/z 449,5 (M+H) +.
146	 Nguyên liệu ban đầu: (E)-3-(4-(clometyl)phenyl)-*N,N*-đimetylacrylamit và (E)-3-(4-(bromometyl)phenyl)-*N,N*-đimetylacrylamit	Các điều kiện: DMF, 85°C, C. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,22 (s, 1H), 7,71-7,76 (m, 2H), 7,43-7,50 (m, 3H), 7,17-7,27 (m, 5 H), 6,42 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,95 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,93 (s, 3H); LC-MS: m/z 431,6 (M+H) +.
147	 Nguyên liệu ban đầu: 2-(4-(clometyl)phenyl)-N-(2-hyđroxyetyl)-N-metylaxetamit	Các điều kiện: DMF, 85°C, D. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,19-8,25 (m, 1H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 6 H), 6,41 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,95 (s, 4H), 3,74 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,51-3,55 (m, 2H), 3,45-3,49 (m, 2H), 3,38-3,42 (m, 3H), 3,32-3,37 (m, 3H); LC-MS: m/z 449,5 (M+H)+.
148	 Nguyên liệu ban đầu: (E)-3-(4-(clometyl)phenyl)-*N*-metylacrylamit	Các điều kiện: DMF, E. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,08 (s, 1H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,49 (m, J=8,2 Hz, 2H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,09-7,18 (m, 3H), 6,96-7,02 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,40 (d,

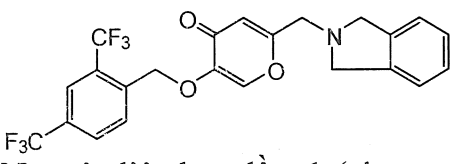
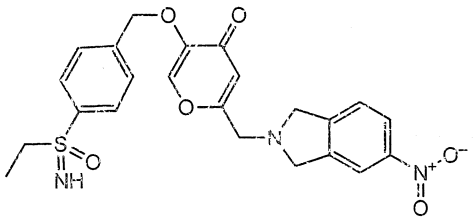
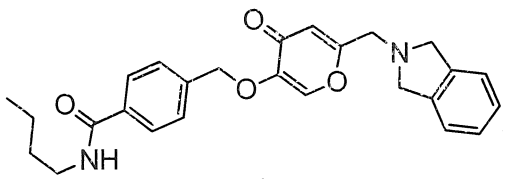
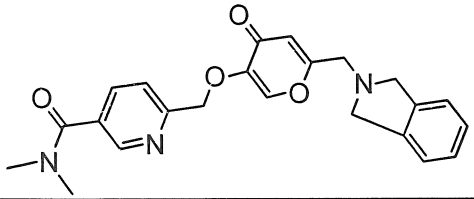
		J=15,6 Hz, 1H), 5,80-5,90 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,90-2,97 (m, 5 H), 2,80-2,89 (m, 2H); LC-MS: m/z 431,6 (M+H) +.
149	 Nguyên liệu ban đầu: (4-(clometyl)phenyl)(3-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon	Các điều kiện: DMF, D. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,58 (s, 1H), 7,40-7,47 (m, 4H), 7,09-7,17 (m, 3H), 6,97-7,02 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,78-4,02 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,89-2,96 (m, 2H), 2,80-2,86 (m, 2H), 1,80-1,97 (m, 2H), 1,66 (s, 5 H); LC-MS: m/z 475,6 (M+H) +.
150	 Nguyên liệu ban đầu: azetiđin-1-yl(4-(clometyl)phenyl)metanon	Các điều kiện: DMF, G. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,64 (s, 1H), 7,62-7,63 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 6,82-7,00 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,20-4,33 (m, 5 H), 4,00 (br d, J=12,4 Hz, 4H), 3,75 (s, 2H), 2,31-2,39 (m, 2H); LC-MS: m/z 435,6 (M+H) +.
151	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-*N*-(3-hyđroxy-2,2-đimetylpropyl)benzamit	Các điều kiện: DMF, D. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,35-8,45 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84-7,88 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,95 (s, 4H), 3,78-3,81 (m, 2H), 3,15-3,17 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 0,82-0,97 (m, 6 H); LC-MS: m/z 463,6 (M+H) +.

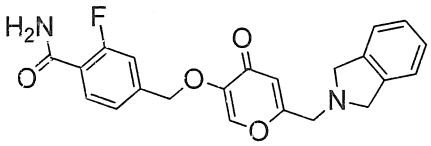
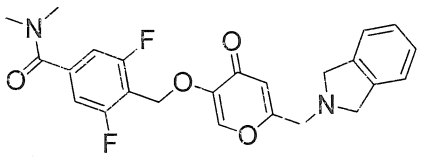
152	 Nguyên liệu ban đầu: (4-(clometyl)phenyl)(4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon	Các điều kiện: DMF, B và E. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,25 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,18-7,27 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,78 (d, J=4,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,71-3,79 (m, 1H), 3,33-3,57 (m, 1H), 3,06-3,31 (m, 2H), 1,78 (br s, 1H), 1,70 (br s, 1H), 1,35 (br s, 2H); LC-MS: m/z 461,6 (M+H) +.
153	 Nguyên liệu ban đầu: 2-clo-1-[4-(phenylmetyl)-1-piperazinyl]etanon	Các điều kiện: DMF, A. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,98 (s, 1H), 7,26-7,35 (m, 5 H), 7,17-7,25 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,52-3,64 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 2,38-2,48 (m, 4H); LC-MS: m/z 460,4 (M+H) +.
154	 Nguyên liệu ban đầu: 2-clo-1-[4-(4-clophenyl)-1-piperazinyl]etanon	Các điều kiện: DMF, C. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,15 (s, 1H), 7,20-7,26 (m, 6 H), 6,96-6,99 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,96 (s, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,59 (br s, 4H), 3,12-3,21 (m, 4H); LC-MS: m/z 480,3 (M+H) +.
155	 Nguyên liệu ban đầu: 2-clo-1-[4-(phenylmetyl)-1-piperiđinyl]etanon	Các điều kiện: DMF, A. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,10 (s, 1H), 7,15-7,31 (m, 9 H), 6,40 (s, 1H), 4,62-4,79 (m, 2H), 4,21-4,35 (m, 1H), 3,95 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,70-3,77 (m, 1H), 2,93 (br s, 1H), 2,51-2,57 (m, 2H),

		1,68-1,82 (m, 1H), 1,48-1,67 (m, 2H), 0,95-1,22 (m, 2H); LC-MS: m/z 459,7 (M+H) +.
156	 Nguyên liệu ban đầu: 2-clo-1-(4-(phenylsulfonyl)piperazin-1-yl)etanon	Các điều kiện: DMF, A. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,88 (s, 1H), 7,71-7,78 (m, 2H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 4H), 6,46 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,67-3,70 (m, 2H), 2,98-3,11 (m, 4H); LC-MS: m/z 510,5 (M+H) +.
157	 Nguyên liệu ban đầu: 2-clo-1-(4-tosylpiperazin-1-yl)etanon	Các điều kiện: DMF, A. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,07 (s, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,17-7,27 (m, 4H), 6,38 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,94 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,53 (br s, 2H), 3,47 (br s, 2H), 2,93 (br s, 2H), 2,87 (br s, 2H), 2,41 (s, 3H); LC-MS: m/z 524,6 (M+H) +.
158	 Nguyên liệu ban đầu: (4-(clometyl)phenyl)(3,3-đifloazetiđin-1-yl)metanon	Các điều kiện: DMF, 85°C, E. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,25 (s, 1H), 7,69-7,76 (m, 2H), 7,46-7,60 (m, 2H), 7,14-7,29 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,38-4,58 (m, 2H), 3,96 (s, 4H), 3,80 (s, 2H); LC-MS: m/z 453,4 (M+H) +.
159	 Nguyên liệu ban đầu: 2-clo-1-(4-(3-(metoxymetyl)pyriđin-2-yl)piperazin-1-	Các điều kiện: DMF, 80°C, D. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,24-8,27 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H),

	yl)etanon	7,19-7,25 (m, 4H), 6,99-7,03 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,10 (s, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,66-3,78 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,14-3,25 (m, 4H); LC-MS: m/z 491,6 (M+H) +.
160	 Nguyên liệu ban đầu: (4-(clometyl)phenyl)(3-hyđroxypiperiđin-1-yl)metanon	Các điều kiện: DMF, 85°C, D. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δppm 7,59 (s, 1H), 7,38-7,49 (m, 4H), 7,16-7,25 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,13-3,64 (m, 3H), 2,45-2,83 (m, 3H), 1,76-2,02 (m, 2H), 1,34-1,74 (m, 2H); LC-MS: m/z 461,5 (M+H) +.
161	 Nguyên liệu ban đầu: (4-(clometyl)phenyl)(3,3-đifloazetiđin-1-yl)metanon	Các điều kiện: DMF, 85°C, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,62-7,68 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,10-7,17 (m, 1H), 6,88-6,94 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,48-4,59 (m, 4H), 3,96-4,04 (m, 4H), 3,75 (s, 2H); LC-MS: m/z 471,5 (M+H)
162	 Nguyên liệu ban đầu: (4-(clometyl)phenyl)(3,3-đifloazetiđin-1-yl)metanon	Các điều kiện: DMF, 85°C, C. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,24 (s, 1H), 7,68-7,78 (m, 2H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,07-7,19 (m, 1H), 6,80-6,87 (m, 1H), 6,73-6,78 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,66-4,91 (m, 2H), 4,38-4,60 (m, 2H), 3,83-3,97 (m, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,72

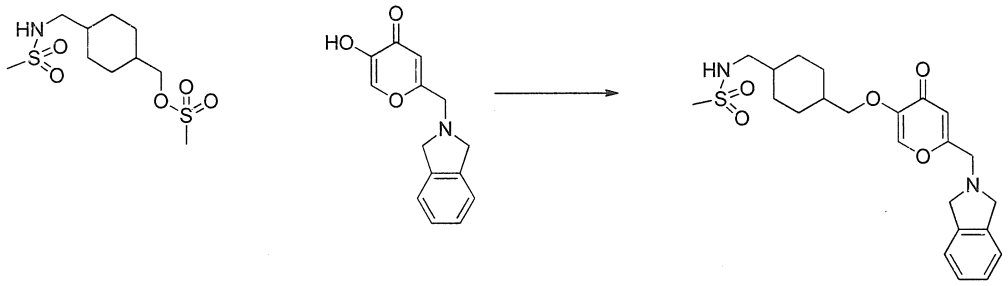
		(s, 3H); LC-MS: m/z 483,5 (M+H) +.
163	 Nguyên liệu ban đầu: (4-(clometyl)phenyl)(3,3-đifloazetiđin-1-yl)metanon	Các điều kiện: DMF, 85°C, C. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,24 (s, 1H), 7,69-7,79 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,69-4,91 (m, 2H), 4,51 (br s, 2H), 3,90-3,99 (m, 4H), 3,77-3,85 (m, 2H); LC-MS: m/z 487,4 (M+H) +.
164	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-1,1'-biphenyl	Các điều kiện: DMF, 85°C, E và A. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,25 (s, 1H), 7,64-7,75 (m, 4H), 7,43-7,54 (m, 4H), 7,33-7,41 (m, 1H), 7,18-7,27 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,96 (s, 4H), 3,80 (s, 2H); LC-MS: m/z 410,7
165	 Nguyên liệu ban đầu: 2-[4-(clometyl)phenyl] pyriđin	Các điều kiện: DMF, 85°C, E. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,64-8,76 (m, 1H), 8,20-8,37 (m, 1H), 8,06-8,19 (m, 2H), 7,95-8,06 (m, 2H), 7,87-7,95 (m, 1H), 7,50-7,70 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,17-7,26 (m, 3H), 6,44 (br s, 1H), 5,03 (br s, 2H), 3,96 (br s, 4H), 3,80 (br s, 2H); LC-MS: m/z 411,3
166	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(clometyl)-4-(etylsulfonimiđoyl)benzen	Các điều kiện: DMF, 80°C, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,95-7,99 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,09-7,17 (m, 3H), 6,98-7,02 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,55

		(s, 2H), 3,12-3,22 (m, 2H), 2,91-2,96 (m, 2H), 2,80-2,87 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 1,23-1,29 (m, 3H); LC-MS: m/z 439,3
167	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(clometyl)-2,4-bis(triflometyl)benzen	Các điều kiện: $CsCO_3$, 1,4-đioxan, hồi lưu. ^1H NMR (metanol-d4) δ: 8,17-8,18 (m, 1H), 8,11-8,14 (m, 1H), 7,99-8,04 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 4H), 6,61 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,88 (s, 2H); LC-MS: m/z 470,7
168	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(clometyl)-4-(etylsulfonimiđoyl)benzen	Các điều kiện: E. ^1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,26 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,10-8,14 (m, 1H), 7,86-7,99 (m, 2H), 7,62-7,66 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,06 (s, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,10-3,16 (m, 2H), 1,06 (t, J=7,4 Hz, 3H); LC-MS: m/z 470,4
169	 Nguyên liệu ban đầu: *N*-Butyl-4-(clometyl) benzamit	Các điều kiện: DMF, 85°C, E. ^1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,39-8,49 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,81-7,90 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,14-7,29 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,95 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,21-3,30 (m, 2H), 1,46-1,55 (m, 2H), 1,28-1,38 (m, 2H), 0,90 (t, J=7,3 Hz, 3H); LC-MS: m/z 433,4 (M+H) +.
170		Các điều kiện: DMF, B và E. ^1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,60 - 8,63 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 - 7,95 (m,

	Nguyên liệu ban đầu: 6-(clometyl)-N,N-đimetylnicotinamit	1H), 7,60 - 7,64 (m, 1H), 7,18 - 7,27 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,96 (s, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,94 (s, 3H); LC-MS: m/z 406,4 (M+H) +.
171	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-2-flobenzamit	Điều kiện: DMF, C. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,25 (s, 1H), 7,62-7,75 (m, 3H), 7,29-7,38 (m, 2H), 7,17-7,29 (m, 3H), 7,04-7,17 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,96-5,05 (m, 2H), 3,85-3,97 (m, 4H), 3,80 (s, 2H); LC-MS: m/z 395,4 (M+H) +.
172	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(clometyl)-3,5-điflo-N,N-đimetylbenzamit	Điều kiện: DMF, C. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,26 (s, 1H), 7,17-7,30 (m, 6 H), 6,44 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,96 (s, 4H), 3,80 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,90 (s, 3H); LC-MS: m/z 441,4 (M+H) +.

Ví dụ 4

N-((4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)xyclohexyl)metyl)metansulfonamit (Hợp chất 173)



Dung dịch gồm 5-hyđroxy-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (0,10g, 0,41mmol) trong DMF (2mL) được bổ sung (4-(metylsulfonamiđometyl)xyclohexyl)metyl metansulfonat (0,14g, 0,45mmol) và K_2CO_3 (0,12g, 0,8mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 2

giờ. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, nước (10mL) được bổ sung vào và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Các phần chiết đã gộp lại được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,06g). ^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δppm 0,92 - 1,11 (m, 4H) 1,40 - 1,63 (m, 2H), 1,78 - 2,00 (m, 4H), 2,91 - 2,99 (m, 5H), 3,65 (d, *J*=6,46 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,03 (s, 4H), 5,04 (br t, *J*=6,31 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,20 (s, 4H), 7,59 (s, 1H).

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo quy trình được mô tả đối với Hợp chất 173 của Ví dụ 4 đi từ 5-hyđroxy-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on hoặc 5-hyđroxy-2-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4H-pyran-4-on hoặc chất dẫn xuất của chúng và nguyên liệu ban đầu thích hợp khác. Các dữ liệu đặc tả, nguyên liệu ban đầu và các dịch chuyển có thể có về các điều kiện phản ứng (dung môi, nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng, phương pháp tinh chế), nếu có, được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Các phương pháp tinh chế được sử dụng:

A = Kết tinh

B = Cột sắc ký

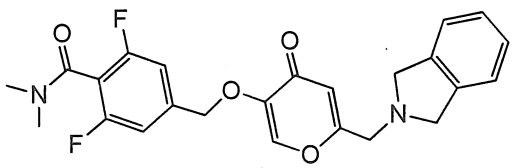
C = Kết tủa trong môi trường nước

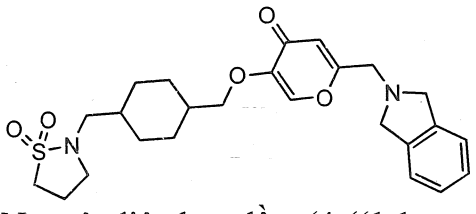
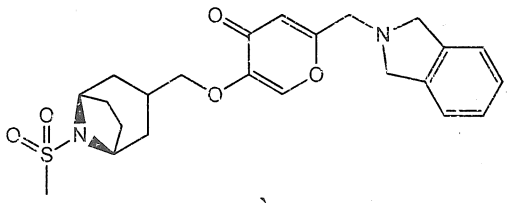
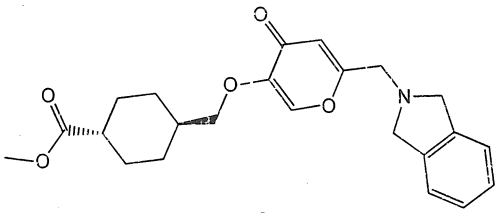
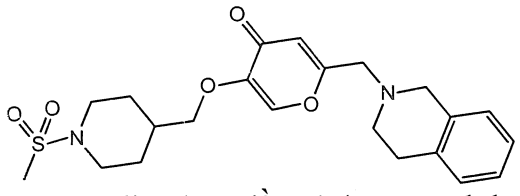
D = HPLC bán điều chế

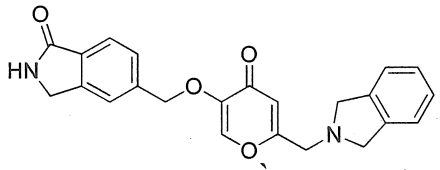
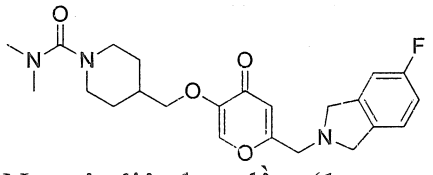
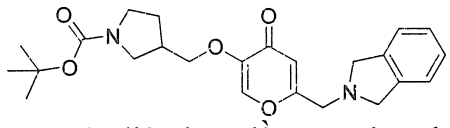
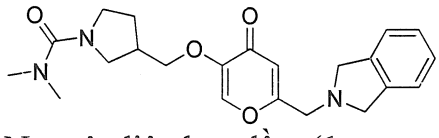
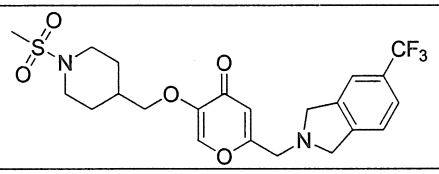
E = Nghiền

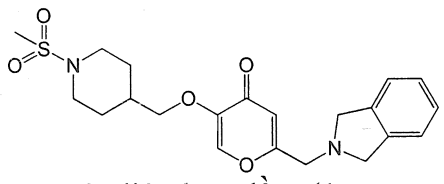
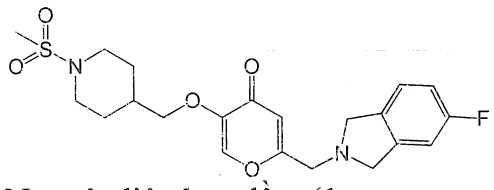
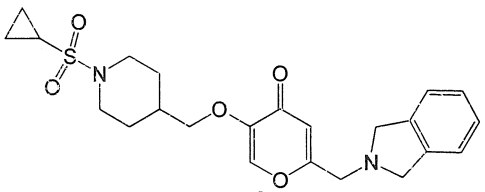
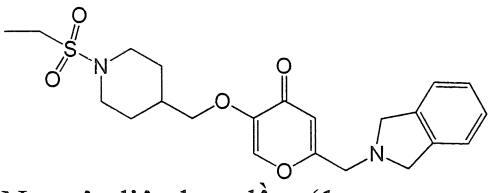
F = Tạo muối

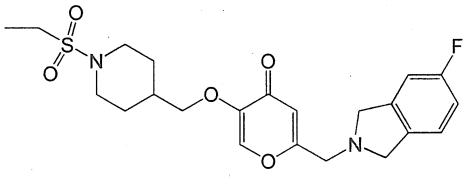
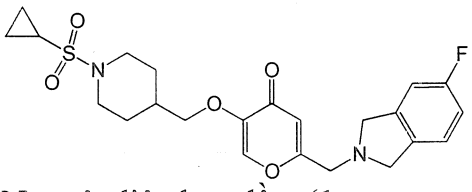
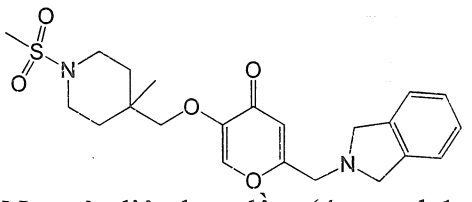
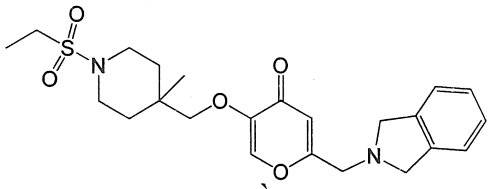
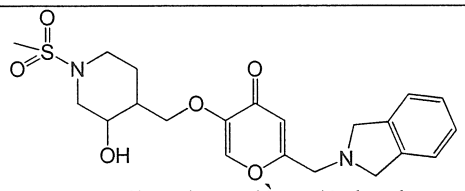
G = Nguyên như vậy

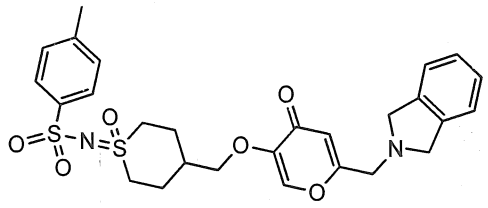
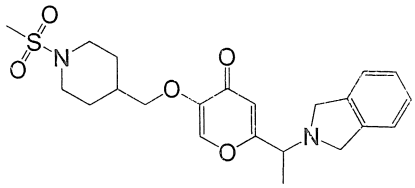
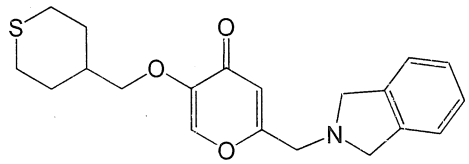
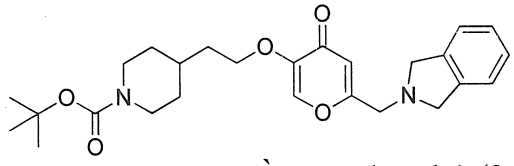
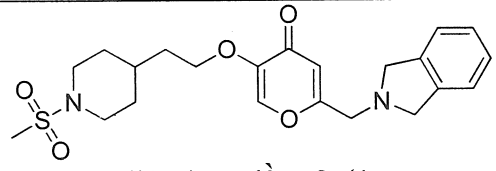
Số	Cấu trúc và nguyên liệu ban đầu	Dịch chuyển các điều kiện phản ứng/^{1}H NMR (400 MHz) / LC-MS
174	 Nguyên liệu ban đầu: 4-	Các điều kiện: 50°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,64 (s, 1H), 7,21 (s, 4H), 7,03 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,78 (s, 1H), 3,77-3,79 (m,

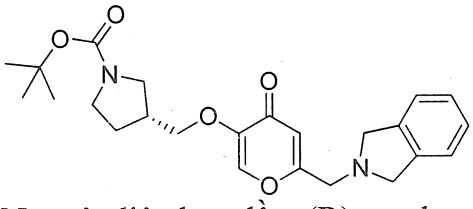
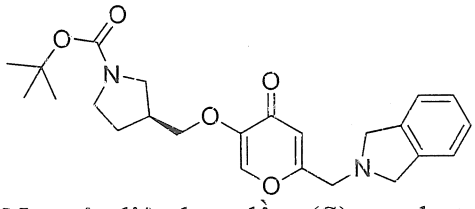
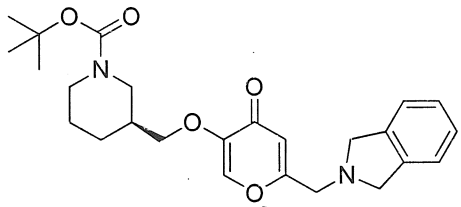
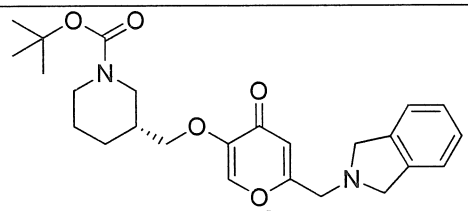
	(đimetylcarbamoyl)-3,5-điflobenzyl metansulfonat	1H), 2,94 (s, 3H). LCMS: *m/z* 44,5 $(M+H)^+$.
176	 Nguyên liệu ban đầu: (4-((1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)metyl)xyclohexyl)metyl metansulfonat	Các điều kiện: 90°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,59 (s, 1H), 7,20 (s, 4H), 6,47 (s, 1H), 4,03 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,67 (d, 2H), 3,10-3,27 (m, 2H), 2,83-2,86 (m, 2H), 2,27-2,39 (m, 2H), 0,88-2,01 (m, 10H). LCMS: *m/z* 473,6 $(M+H)^+$.
177	 Nguyên liệu ban đầu: ((1R,3r,5S)-8-(metylsulfonyl)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)metyl metansulfonat	Các điều kiện: DMSO, 100 °C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,66 (s, 1H), 7,17-7,25 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 4,25 (br s, 2H), 4,09 (s, 4H), 3,90 (d, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,05-2,37 (m, 5H), 1,66-1,82 (m, 4H) LC-MS: *m/z* 445,6$(M+H)^+$.
178	 Nguyên liệu ban đầu: (1r,4r)-metyl 4-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)xyclo-hexancarboxylat	Các điều kiện: DMSO, 100 °C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,61 (s, 1H), 7,23 (br d, 4H), 6,54 (s, 1H), 4,15 (s, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,64-3,71 (m, 4H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,01 (br m, 5H), 1,79-1,92 (m, 1H), 1,38-1,56 (m, 2H), 0,98-1,17 (m, 2H). LCMS: m/z 398,1 (M+H)+.
179	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(metansulphonyl-oxymetyl)-1-metansulphonylpiperiđin	Các điều kiện: DMSO. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,09-7,17 (m, 3H), 6,98-7,01 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,85 (br d, 2H), 3,74 (d, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,91-2,96 (m, 2H), 2,81-2,86 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,00 (br d, 3H), 1,43 (br m, 2H). LCMS: m/z 433,4 (M+H)+.

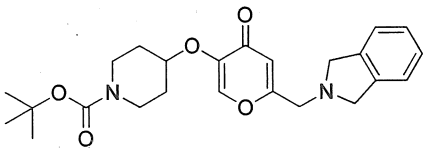
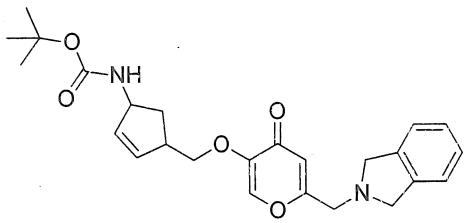
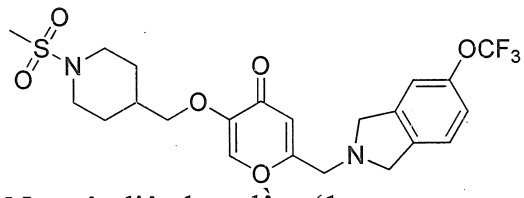
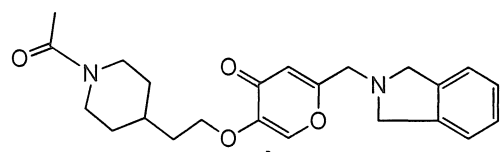
180	 Nguyên liệu ban đầu: (1-oxoisoinđolin-5-yl)metyl metansulfonat	Các điều kiện: RT, E (trong 2-propanol) và B. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,88 (d, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,16-7,24 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 6,15 (br s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,76 (s, 2H). LC-MS: *m/z* 389,4 $(M+H)^+$.
181	 Nguyên liệu ban đầu: (1-(đimetylcarbamoyl)piperiđin-4-yl)metyl metansulfonat	Các điều kiện: 60°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,59 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,85-6,95 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,66-3,74 (m, 4H), 2,82 (s, 6H), 2,78 (br d, 2H), 2,01-2,13 (m, 1H), 1,83-1,90 (m, 2H), 1,23-1,36 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 430,5 $(M+H)^+$.
182	 Nguyên liệu ban đầu: *tert*-butyl 3-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)pyroliđin-1-carboxylat	Các điều kiện: 60°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60-7,67 (m, 1H), 7,21 (d, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,80-3,92 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,58 (br m, 1H), 3,27-3,52 (m, 2H), 3,18 (br m, 1H), 2,65-2,77 (m, 1H), 2,00-2,14 (m, 1H), 1,65-1,88 (m, 1H), 1,44-1,51 (m, 9H). LC-MS: *m/z* 427,5 $(M+H)^+$.
183	 Nguyên liệu ban đầu: (1-(đimetylcarbamoyl)pyroliđin-3-yl)metyl metansulfonat	Các điều kiện: 60°C. ^{1}H NMR (Clorofom -d) δ: 7,61-7,65 (m, 1H), 7,15-7,25 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,81-3,94 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,36-3,50 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,84 (s, 6H), 2,62-2,74 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 1H), 1,74 (m, 1H). LC-MS: *m/z* 398,5 $(M+H)^+$.
184		^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,09 (s, 4H),

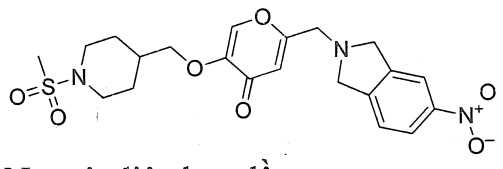
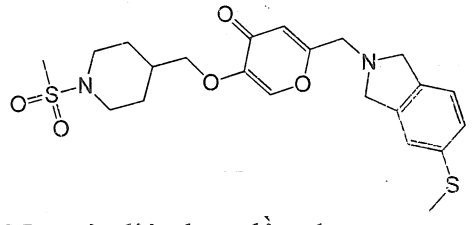
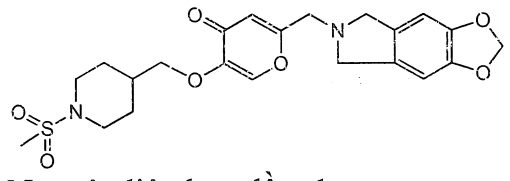
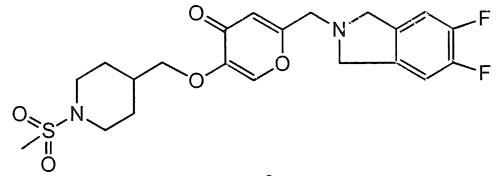
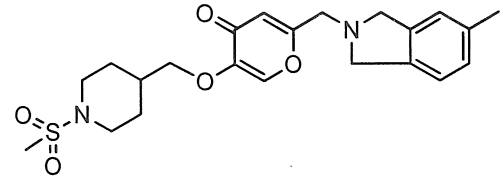
	Nguyên liệu ban đầu: (1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl metansulfonat	3,82-3,90 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,74 (d, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 1,96-2,08 (m, 3H), 1,36-1,49 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 487,5 $(M+H)^+$.
185	 Nguyên liệu ban đầu: (1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl metansulfonat	Các điều kiện: 50-80°C, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,85 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,75 (d, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,69 (td, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,43 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 419,3 $(M+1)^+$.
186	 Nguyên liệu ban đầu: (1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl metansulfonat	Các điều kiện: 60-80oC. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,02 (br s, 2H), 3,99 (br s, 2H), 3,86 (br d, 2H), 3,75 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,69 (br t, 2H), 2,00 (br d, 3H), 1,43 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 437,3 $(M+1)^+$.
187	 Nguyên liệu ban đầu: (1-(xyclopropylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl metansulfonat	Các điều kiện: C và E (Et_2O-EtOH). ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,86 (br d, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,74 (d, 2H), 2,84 (td, 2H), 2,27 (tt, 1H), 2,01 (m, 3H), 1,42 (qd, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,99 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 445,5 $(M+1)^+$.
188	 Nguyên liệu ban đầu: (1-(etylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl metansulfonat	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,86 (br d, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,74 (d, 2H), 2,96 (q, 2H), 2,81 (td, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,37 (m, 5 H); LC-MS: *m/z* 433,3 $(M+1)^+$.

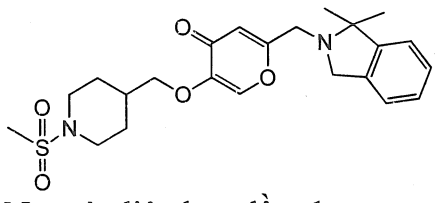
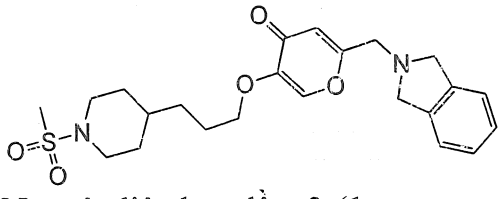
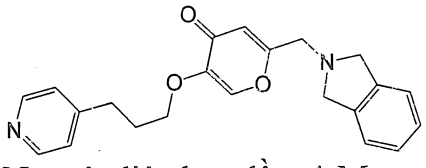
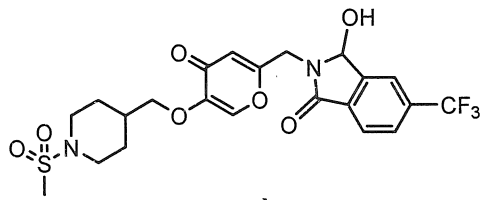
189	 Nguyên liệu ban đầu: (1-(etylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl metansulfonat	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,86 (br d, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,73 (d, 2H), 2,96 (q, 2H), 2,81 (td, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,37 (m, 5 H); LC-MS: *m/z* 451,3 $(M+1)^+$.
190	 Nguyên liệu ban đầu: (1-(xyclopropylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl metansulfonat	Các điều kiện: C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,86 (br d, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,74 (d, 2H), 2,83 (td, 2H), 2,27 (tt, 1H), 2,00 (m, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 0,98 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 463,4 $(M+1)^+$.
191	 Nguyên liệu ban đầu: (4-metyl-1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl metansulfonat	Các điều kiện: DMSO, 80°C, vi sóng. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,63 (s, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,15 (ddd, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,78 (ddd, 2H), 1,62 (ddd, 2H), 1,12 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 433,4 $(M+1)^+$.
192	 Nguyên liệu ban đầu: (1-(etylsulfonyl)-4-metylpiperiđin-4-yl)metyl metansulfonat	Các điều kiện: DMSO, 80°C vi sóng. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,63 (s, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 1,74 (ddd, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,38 (m, 3H), 1,12 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 447,4 $(M+1)^+$.
193	 Nguyên liệu ban đầu: (3-hyđroxy-1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl metansulfonat	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,81 (d, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,55 (d, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,05 (d, 4H), 3,70-3,93 (m, 5 H), 2,50- 2,98 (s, 5 H), 1,4-2,1 (m, 4H), 0,87 (m, 1 H); LC-MS: *m/z* 435,3 $(M+1)^+$.

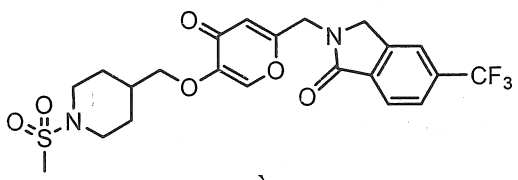
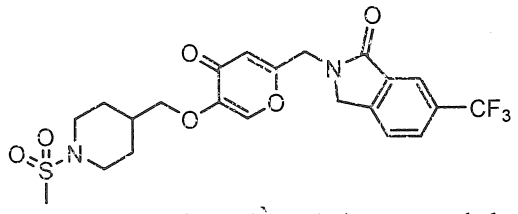
194	 (Format) Nguyên liệu ban đầu: (1-oxiđo-1-(tosyl-imino)tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)metyl metansulfonat	Các điều kiện: 70°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,09 (s, 1H), 7,86 (dd, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,28 (br d, 2H), 7,23 (m, 4H), 6,55 (d, 1H), 4,13 (br d, 4H), 3,91 (br d, 1H), 3,87 (br d, 2H), 3,80 (dd, 2H), 3,72 (br d, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,40 (m, 5 H), 2,32 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,98 (m, 1 H); LC-MS: *m/z* 543,7 $(M+1)^+$.
195	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(metansulphonyl-oxymetyl)-1-metansulphonylpiperiđin	Các điều kiện: DMSO, 60°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,62 (s, 1H), 7,26-7,17 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 4,06-3,95 (m, 4H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,74 (d, 2H), 3,65 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,73-2,66 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 3H), 1,52 (d, 3H), 1,45-1,40 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 433,6 $(M+1)^+$.
196	 Nguyên liệu ban đầu: (tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)metyl metansulfonat	Các điều kiện: DMSO, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,59 (m, 1H), 7,21 (s, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,67 (br d, 2H), 2,67 (m, 4H), 2,20 (br d, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,46 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 358,8 $(M+1)^+$.
197	 Nguyên liệu ban đầu: tert-butyl 4-(2-((metylsulfonyl)oxy)etyl)piperiđin-1-carboxylat	Các điều kiện: DMSO, 60°C, G. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,14 (s, 1H), 7,17-7,26 (m, 4H), 6,38 (s, 1H), 3,95 (s, 4H), 3,88-3,96 (m, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,56-2,82 (m, 2H), 1,53-1,72 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 0,95-1,09)m, 1H). LC-MS: m/z 455,8 (M+H)+
198	 Nguyên liệu ban đầu: 2-(1-	Các điều kiện: DMSO, 60°C, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,61 (1H, s), 7,17-7,24 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,04 (s,

	(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)etyl metansulfonat	4H), 3,94 (s, 2H), 3,76-3,84 (m, 2H), 3,78 (d, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,66 (td, 2H), 1,83-1,90 (m, 2H), 1,68-1,82 (m, 3H), 1,29-1,42 (m, 2H). LC-MS: m/z 433,8 (M+H)+
199	 Nguyên liệu ban đầu: (R)-tert-butyl 3-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)pyroliđin-1-carboxylat	Các điều kiện: DMSO, 60°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,63 (s, 1H), 7,17-7,24 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,80-3,92 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,58 (dd, 1H), 3,27-3,53 (m, 2H), 3,18 (dd, 1H), 2,63-2,80 (m, 1H), 2,01-2,17 (m, 1H), 1,68-1,92 (m, 1H), 1,46 (s, 9H). LC-MS: m/z 427,7 (M+H)+
200	 Nguyên liệu ban đầu: (S)-tert-butyl 3-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)pyroliđin-1-carboxylat	Các điều kiện: DMSO. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,63 (s, 1H), 7,17-7,24 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,80-3,92 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,58 (dd, 1H), 3,27-3,53 (m, 2H), 3,18 (dd, 1H), 2,63-2,80 (m, 1H), 2,01-2,17 (m, 1H), 1,68-1,92 (m, 1H), 1,46 (s, 9H). LC-MS: m/z 427,7 (M+H)+
201	 Nguyên liệu ban đầu: (S)-tert-butyl 3-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)piperiđin-1-carboxylat	Các điều kiện: DMSO. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,63 (s, 1H), 7,17-7,24 (m, 4H), 6,48 (m, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,90-4,02 (br, 1H), 3,75-3,85 (m, 3H), 3,77 (d, 2H), 2,67-3,02 (m, 2H), 1,98-2,11 (m, 1H), 1,82-1,96 (m, 1H), 1,59-1,77 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,31-1,42 (m, 1H). LC-MS: m/z 441,9 (M+H)+
202	 Nguyên liệu ban đầu: (R)-tert-butyl 3-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)piperiđin-1-	Các điều kiện: DMSO, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,63 (s, 1H), 7,17-7,24 (m, 4H), 6,48 (m, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,90-4,02 (br, 1H), 3,75-3,85 (m, 3H), 3,77 (d, 2H), 2,67 -3,02 (m, 2H), 1,98-2,10

	carboxylat	(m, 1H), 1,82-1,96 (m, 1H), 1,6-1,76 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,31-1,42 (m, 1H). LC-MS: m/z 441,7 (M+H)+
203	 Nguyên liệu ban đầu: tert-butyl 4-((metylsulfonyl)oxy)piperiđin-1-carboxylat	Các điều kiện: DMSO. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,71 (s, 1H), 7,18-7,24 (m, 4H), 6,49 (m, 1H), 4,48-4,56 (m, 1H), 4,05 (s, 4H), 3,77-3,85 (m, 2H), 3,78 (d, 2H), 3,15 (ddd, 2H), 1,87-1,96 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). LC-MS: m/z 427,8 (M+H)+
204	 Nguyên liệu ban đầu: cis-(4-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclopent-2-en-1-yl)metyl metansulfonat	Các điều kiện: 60°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d): δ 7,54 (s, 1H), 7,17-7,24 (m, 4H), 6,48 (m, 1H), 6,02 (br d, 1H), 5,80-5,87 (m, 1H), 5,72-5,80 (m, 1H), 4,76-4,91 (m, 1H), 4,03 (s, 4H), 3,73-3,85 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,99-3,08 (br, 1H), 2,5-2,62 (m, 1H), 1,50-1,58 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). LC-MS: m/z 439,5 (M+H)+
205	 Nguyên liệu ban đầu: (1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl metansulfonat	Các điều kiện: DMSO, G. ^{1}H NMR (Clorofom-d): δ 7,60 (s, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,05 (br s, 2H), 4,03 (br s, 2H), 3,92-3,89 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,74 (d, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,69 (td, 2H), 1,96-2,08 (m, 3H), 1,36-1,50 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 504,0 $(M+H)^+$
206	 Nguyên liệu ban đầu: 2-(1-axetylpiperiđin-4-yl)etyl metansulfonat	Các điều kiện: D. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,16-8,28 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,18-7,26 (m, 4H), 6,38 (s, 1H), 3,95 (s, 4H), 3,84-3,90 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,56 - 1,78 (m, 5 H), 0,82-1,22 (m, 2H); LC-MS: m/z

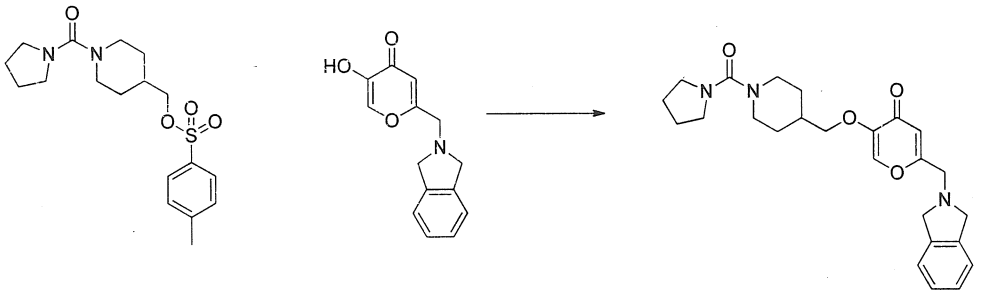
		397,5 (M+H) +.
207	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(metansulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl metansulfonat	Các điều kiện: 85°C, D. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,16 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,10-8,14 (m, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,06 (s, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,70-3,74 (m, 2H), 3,54-3,63 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,66-2,78 (m, 3H), 1,83-1,88 (m, 2H); LC-MS: m/z 464,4 (M+H)+.
208	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(metansulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl metansulfonat	Điều kiện: 85°C. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,15 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 7,07-7,13 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,88-3,95 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,69-3,75 (m, 2H), 3,60-3,62 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 1H), 2,85 (s, 2H), 2,64-2,77 (m, 3H), 2,44-2,46 (m, 3H), 1,81-1,90 (m, 3H), 1,26-1,33 (m, 2H); LC-MS: m/z 465,6
209	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(metansulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl metansulfonat	Các điều kiện: D. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,15 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 3,84 (s, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,70-3,74 (m, 2H), 3,55-3,61 (m, 3H), 2,85 (s, 2H), 2,68-2,76 (m, 2H), 1,78-1,91 (m, 3H), 1,18-1,36 (m, 2H); LC-MS: m/z 463,3 (M+H) +.
210	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(metansulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl metansulfonat	Điều kiện: E. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 6,96-7,04 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 3,99 (s, 4H), 3,80-3,91 (m, 2H), 3,71-3,79 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,64-2,75 (m, 2H), 1,95-2,07 (m, 3H), 1,35-1,50 (m, 2H); LC-MS: m/z 455,4 (M+H) +.
211		Các điều kiện: E. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,15 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,90 (s, 4H), 3,77 (s,

	Nguyên liệu ban đầu: 1-(metansulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl metansulfonat	2H), 3,70-3,74 (m, 2H), 3,55-3,60 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,69-2,76 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,80-1,88 (m, 3H), 1,24-1,35 (m, 2H); LC-MS: m/z 433,7
212	 Nguyên liệu ban đầu: 1-(metansulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl metansulfonat	Điều kiện: DMSO, 100°C, E. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,16 (s, 1H), 7,17-7,24 (m, 4H), 6,39 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,68-3,76 (m, 4H), 3,54-3,64 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,68-2,76 (m, 2H), 1,81-1,88 (m, 3H), 1,27-1,36 (m, 2H), 1,26 (s, 6 H); LC-MS: m/z 447,3
213	 Nguyên liệu ban đầu: 3-(1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)propyl metansulfonat	Điều kiện: DMSO, E. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,13 (s, 1H), 7,18-7,27 (m, 4H), 6,39 (s, 1H), 3,95 (s, 4H), 3,75-3,85 (m, 4H), 3,51-3,57 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,62-2,69 (m, 2H), 1,65-1,82 (m, 5 H), 1,33-1,37 (m, 2H), 1,11-1,20 (m, 2H); LC-MS: m/z 447,8
214	 Nguyên liệu ban đầu: 4-Metansulfonat-4-pyriđinpropanol	Điều kiện: DMSO, D. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,45-8,48 (m, 2H), 8,15-8,17 (m, 2H), 7,19-7,29 (m, 7 H), 6,40 (s, 1H), 3,94-3,97 (m, 5 H), 3,78-3,81 (m, 3H), 2,71-2,76 (m, 2H), 1,97-2,08 (m, 2H); LC-MS: m/z 363,3
214a	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(metansulphonyl-oxymetyl)-1-metansulphonylpiperiđin	Các điều kiện: DMSO, 100°C, B. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,12 (s, 1H), 7,90-8,01 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,97 (d, 1H), 4,39-4,72 (m, 2H), 3,70 (d, 2H), 3,52-3,57 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 1,64-1,90 (m, 5H); LC-MS: *m/z* 517,2$(M+H)^+$.

214b	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(metansulphonyl-oxymetyl)-1-metansulphonylpiperiđin	Các điều kiện: DMF, 90°C, D. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,13 (s, 1H), 7,85-8,06 (m, 3H), 6,36 (s, 1H), 4,66-4,71 (m, 2H), 4,60-4,64 (m, 2H), 3,68 (d, 2H), 3,56 (br d, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,67-2,73 (m, 2H), 1,81 (br d, 3H), 1,21-1,31 (m, 2H) LC-MS: *m/z* 501,2(M+H)$^+$.
214c	 Nguyên liệu ban đầu: 4-(metansulphonyl-oxymetyl)-1-metansulphonylpiperiđin	Các điều kiện: DMF, 90°C, D. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,13 (s, 1H), 7,85-8,06 (m, 3H), 6,36 (s, 1H), 4,66-4,71 (m, 2H), 4,60-4,64 (m, 2H), 3,68 (d, 2H), 3,56 (br d, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,67-2,73 (m, 2H), 1,81 (br d, 3H), 1,21-1,31 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 501,2(M+H)$^+$.

Ví dụ 5

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(pyroliđin-1-cacbonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 215)



Dung dịch gồm 5-hyđroxy-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (0,20g, 0,82mmol) trong DMF (4mL) được bổ sung (1-(pyroliđin-1-cacbonyl)piperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (0,30g, 0,82mmol) và K_2CO_3 (0,25g, 1,8mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Nước (10mL) được bổ sung vào và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Các phần chiết đã gộp lại được rửa bằng nước, được làm

khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,084g). ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,17-7,22 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,75-3,84 (m, 4H), 3,72 (d, 2H), 3,32-3,38 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,00-2,11 (m, 1H), 1,77-1,90 (m, 6H), 1,22-1,36 (m, 2H). LCMS: *m/z* 438,5 $(M+H)^+$.

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo quy trình được mô tả đối với Hợp chất 215 của Ví dụ 5 đi từ 5-hyđroxy-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on và nguyên liệu ban đầu thích hợp khác. Các dữ liệu đặc tả, nguyên liệu ban đầu và các dịch chuyển có thể có về các điều kiện phản ứng (dung môi, nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng, phương pháp tinh chế), nếu có, được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Các phương pháp tinh chế được sử dụng:

A = Kết tinh

B = Cột sắc ký

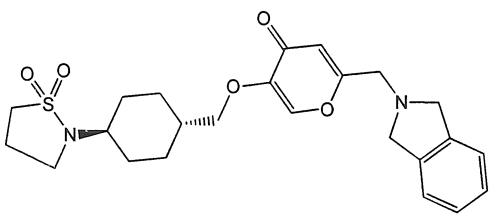
C = Kết tủa trong môi trường nước

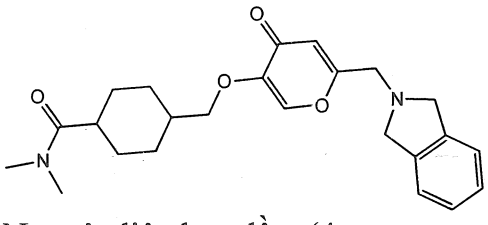
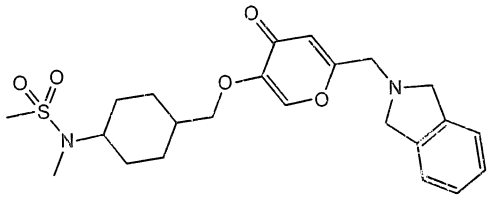
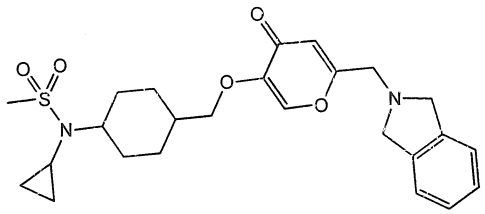
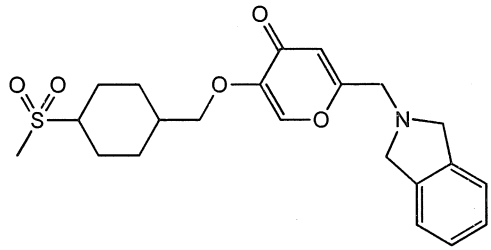
D = HPLC bán điều chế

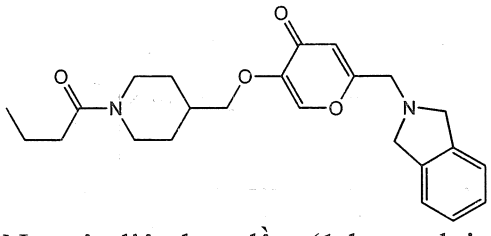
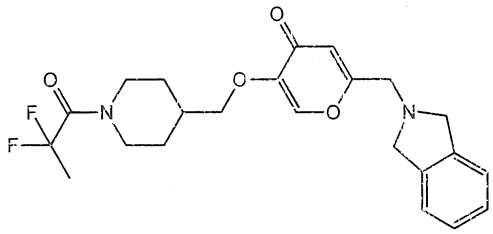
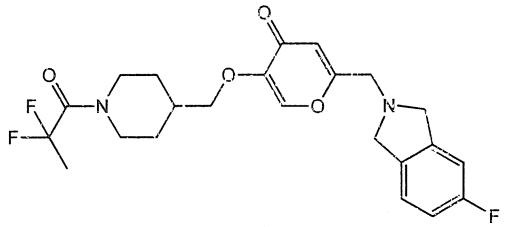
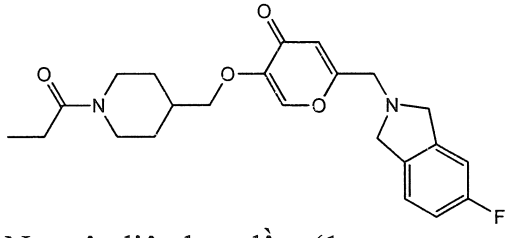
E = Nghiền

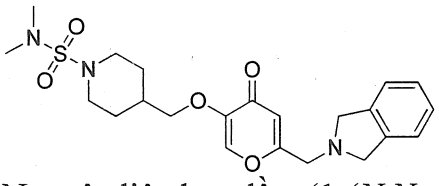
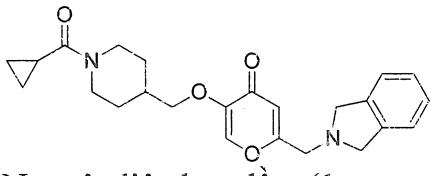
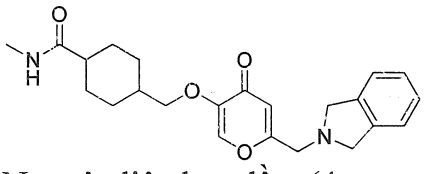
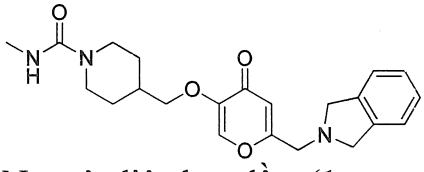
F = Tạo muối

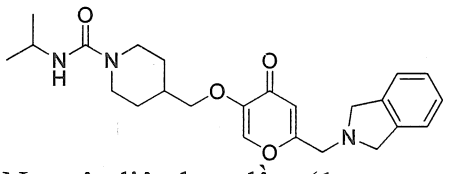
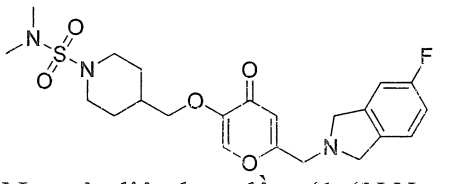
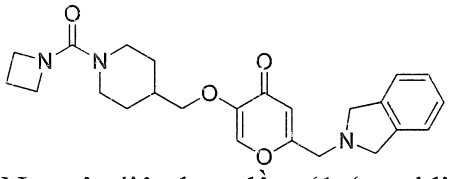
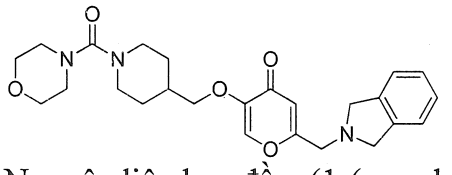
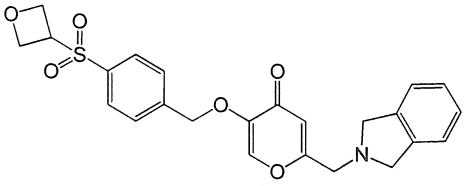
G = Nguyên như vậy

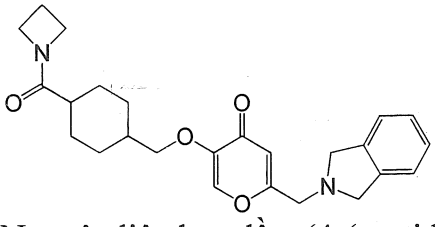
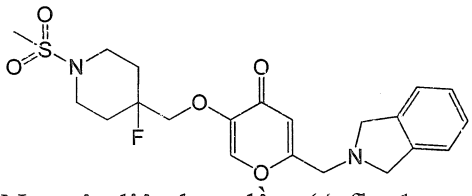
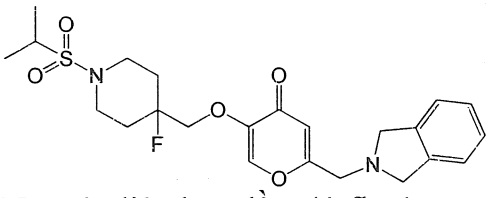
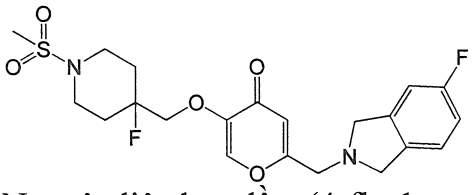
Số	Cấu trúc và nguyên liệu ban đầu	Dịch chuyển các điều kiện phản ứng/^{1}H NMR (400 MHz) / LC-MS
216	 Nguyên liệu ban đầu: ((1r,4r)-4-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)xyclohexyl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Các điều kiện: 90°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,59 (s, 1H), 7,17-7,22 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 4,03 (s, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,65 (d, 2H), 3,36-3,47 (m, 1H), 3,24-3,33 (m, 2H), 3,07-3,15 (m, 2H), 2,28-2,40 (m, 2H), 1,90-2,08 (m, 4H), 1,76-1,91 (m, 1H), 1,41-1,58 (m, 2H), 1,00-1,25 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 460,5 $(M+H)^+$.

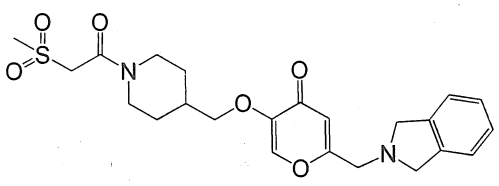
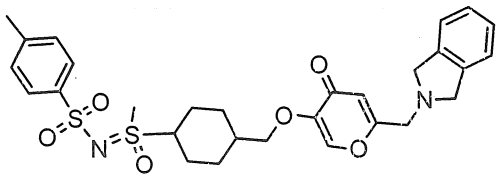
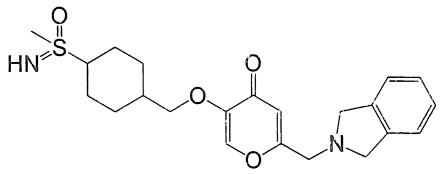
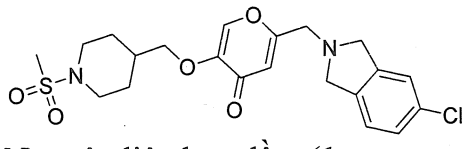
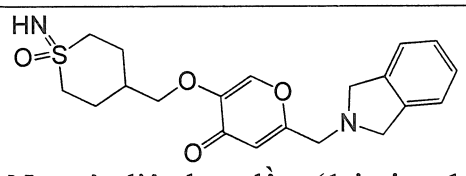
217	 Nguyên liệu ban đầu: (4-(đimetylcarbamoyl)xyclohexyl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Các điều kiện: 90°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,46-7,64 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 4,03 (s, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,69 (d, 2H), 3,02-3,08 (m, 3H), 2,90-2,96 (m, 3H), 2,33-2,55 (m, 1H), 1,78-2,06 (m, 5H), 1,51-1,67 (m, 2H), 1,00-1,26 (m, 2H). LCMS: *m/z* 411,6 $(M+H)^+$.
218	 Nguyên liệu ban đầu: ((1r,4r)-4-(N-metyl-metylsulfonamiđo)xyclohexyl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Các điều kiện: 90°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,57-7,70 (m, 1H), 7,19-7,22 (m, 4H), 6,48 (d, 1H), 4,04 (d, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,66 (d, 2H), 2,82-2,85 (m, 3H), 2,77-2,80 (m, 3H), 1,93-2,13 (m, 3H), 1,76-1,90 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,47-1,61 (m, 2H), 1,08-1,29 (m, 2H). LCMS: *m/z* 447,5 $(M+H)^+$.
219	 Nguyên liệu ban đầu: (4-(N-xyclopropyl-metylsulfonamiđo)xyclohexyl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Các điều kiện: 90°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,65 (s, 1H), 7,19-7,22 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,94 (d, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 1,78-2,08 (m, 10H), 0,91-1,01 (m, 2H), 0,76-0,84 (m, 2H). LCMS: *m/z* 473,53 $(M+H)^+$.
220	 Nguyên liệu ban đầu: (4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Các điều kiện: DMSO. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,61 (s, 1H), 7,19-7,24 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,03-4,07 (m, 4H), 3,84 (d, 2H), 3,76 - 3,79 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,82-2,84 (m, 1H), 2,48 - 2,54 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 2H), 1,92 - 2,03 (m, 3H), 1,63 - 1,76 (m, 2H). LC-MS: m/z 418,2 (M+H)+.

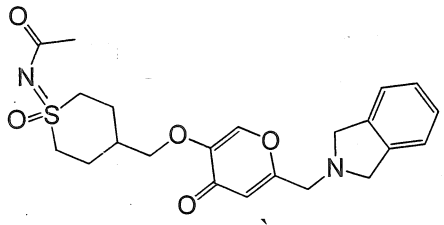
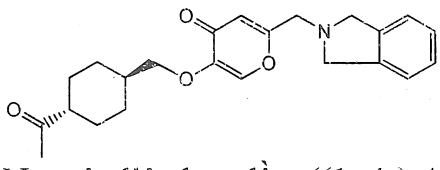
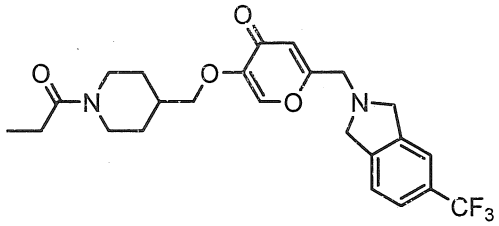
221	 Nguyên liệu ban đầu: (1-butyrylpiperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Các điều kiện: DMSO. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,61 (s, 1H), 7,22 (d, 4H), 6,52 (s, 1H), 4,68 (br d, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,08 (s, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,65-3,78 (m, 2H), 3,00 - 3,10 (m, 1H), 2,54-2,65 (m, 1H), 2,30 -2,35 (m, 2H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,01 (br d, 1H), 1,84 (br d, 1H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,16-1,30 (m, 2H), 0,97 (m, 3H). LC-MS: m/z 411,3 (M+H)+.
222	 Nguyên liệu ban đầu: (1-(2,2-điflo-propanoyl)piperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Các điều kiện: DMSO. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,18-7,23 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,54-4,61 (m, 1H), 4,35 (br d, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,03-3,15 (m, 1H), 2,72 (br m, 1H), 2,11-2,23 (m, 1H), 1,97 (br m, 2H), 1,83 (m, 3H), 1,22-1,40 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 433,3 $(M+H)^+$.
223	 Nguyên liệu ban đầu: (1-(2,2-điflo-propanoyl)piperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Các điều kiện: DMSO. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,59 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,87-6,94 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,57 (br d, 1H), 4,35 (br d, 1H), 4,01 (br d, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 2,99-3,14 (m, 1H), 2,72 (br m, 1H), 2,13-2,25 (m, 1H), 1,96 (br m, 2H), 1,83 (m, 3H), 1,30 (dqd, 2H). LC-MS: *m/z* 451,6 $(M+H)^+$.
224	 Nguyên liệu ban đầu: (1-propionylpiperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Các điều kiện: DMSO. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,63 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,87-6,96 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,67 (br d, 1H), 4,06 (d, 4H), 3,90 (br d, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,64-3,78 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,07-2,19 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,84 (br d, 1H),

		1,19-1,33 (m, 2H), 1,15 (m, 3H). LCMS: *m/z* 415,2 $(M+H)^+$.
225	 Nguyên liệu ban đầu: (1-(*N*,*N*-đimetylsulfamoyl)piperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Các điều kiện: 60°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,17-7,24 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,70-3,76 (m, 4H), 2,81 (s, 6H), 2,77-2,89 (m, 2H), 1,97-2,07 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,38 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 448,6 $(M+H)^+$.
226	 Nguyên liệu ban đầu: (1-(xyclopropancacbonyl)piperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Các điều kiện: 60°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,16-7,24 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,18-4,32 (m, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,73 (br m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,08-2,22 (m, 1H), 2,01-2,08 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,16-1,37 (m, 2H), 0,92-1,01 (m, 2H), 0,74 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 409,5 $(M+H)^+$.
227	 Nguyên liệu ban đầu: (4-(metylcarbamoyl)xyclohexyl)metyl 4-metylbenzensulfonat	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,59 (s, 1H), 7,18-7,23 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,39 (br s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,97 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 2,81 (d, 5H), 1,98-2,13 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,17-1,32 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 397,5 $(M+H)^+$.
228	 Nguyên liệu ban đầu: (1-(metylcarbamoyl)piperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,59 (s, 1H), 7,15-7,23 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,39 (br s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,97 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,71 (d, 2H), 2,75-2,86 (m, 5H), 1,99-2,11 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,25 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 398,5 $(M+H)^+$.

229	 Nguyên liệu ban đầu: (1-(isopropylcarbamoyl)piperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Điều kiện: E (trong Et_2O). ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,59 (s, 1H), 7,17-7,24 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,20 (br d, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,91-3,99 (m, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,72 (d, 2H), 2,72-2,85 (m, 2H), 1,98-2,11 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,20-1,33 (m, 2H), 1,15 (d, 6H). LC-MS: *m/z* 426,6 $(M+H)^+$.
230	 Nguyên liệu ban đầu: (1-(*N*,*N*-đimetylsulfamoyl)piperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Các điều kiện: C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,59 (s, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 6,87-6,95 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,70-3,78 (m, 6H) 2,81 (s, 6H), 2,78-2,88 (m, 2H), 1,97-2,06 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,38 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 466,5 $(M+H)^+$.
231	 Nguyên liệu ban đầu: (1-(azetiđin-1-cacbonyl)piperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,55-7,62 (s, 1H), 7,15-7,25 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,94-4,01 (m, 4H), 3,89 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,70 (d, 2H), 2,69-2,83 (m, 2H), 2,15-2,27 (m, 2H), 1,99-2,12 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,23 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 424,5 $(M+H)^+$.
232	 Nguyên liệu ban đầu: (1-(morpholin-4-cacbonyl)piperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Các điều kiện: C và E. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,59 (s, 1H), 7,16-7,24 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,71-3,78 (m, 4H), 3,64-3,70 (m, 4H), 3,22-3,28 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 1,99-2,12 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,24-1,35 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 454,5 $(M+H)^+$.
233		Các điều kiện: DMSO, C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,92 (m, 2H), 7,66 (m, 3H), 7,21 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,97 (dd, 2H), 4,79 (t,

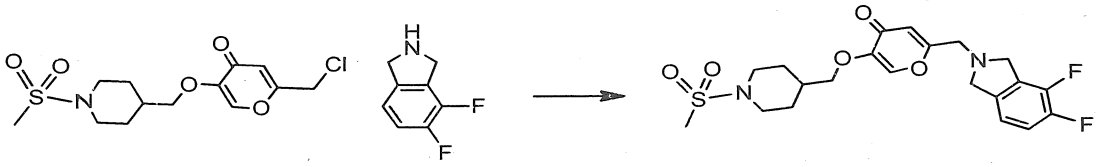
	Nguyên liệu ban đầu: 4-(oxetan-3yl-sulfonyl)benzyl 4-metylbenzensulfonat	2H), 4,45 (tt, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,78 (s, 2H); LC-MS: *m/z* 454,7 $(M+1)^+$.
234	 Nguyên liệu ban đầu: (4-(azetiđin-1-cacbonyl)xyclohexyl)metyl 4-metylbenzensulfonat	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,59 (s, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 3,97- 4,17 (m, 8 H), 3,87 (s, 2H), 3,67-3,78 (m, 2H), 1,50-2,35 (m, 10 H), 1,11 (m, 2H); LC-MS: m/z 423,6 (M+1)+.
235	 Nguyên liệu ban đầu: (4-flo-1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Các điều kiện: DMSO, Cs_2CO_3. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,77 (s, 1H), 7,26-7,18 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 4,09 (d, 2H, J = 19,5 Hz), 4,045 (br s, 4H) 3,779 (s, 2H), 3,75-3,71 (m, 2H), 3,06-2,99 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,99-1,83 (m, 2H); LC-MS: m/z 437,8 (M+1)+.
236	 Nguyên liệu ban đầu: (4-flo-1-(isopropylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Các điều kiện: DMSO, Cs_2CO_3. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,77 (s, 1H), 7,21-7,19 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 4,07 (d, 2H, J=20 Hz), 4,05 (s, 4H), 3,80-3,72 (m, 4H), 3,29-3,16 (m, 3H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,95-1,76 (m, 2H), 1,35 (d, 6H, J=6,8 Hz); LC-MS: m/z 465,7 (M+1)+.
237	 Nguyên liệu ban đầu: (4-flo-1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat;	Các điều kiện: DMSO, Cs_2CO_3. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,77 (s, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,95-9,88 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,09 (d, 2H, 20 Hz), 4,04-3,98 (m, 4H), 3,78-3,71 (m, 4H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,17- 2,07 (m, 2H), 2,00-1,82 (m, 2H); LC-MS: m/z 455,1 (M+1)+.

238	 (tosylat) Nguyên liệu ban đầu: (1-(2-(metylsulfonyl)axetyl)piperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Các điều kiện: 70°C. ^{1}H NMR (metanol-d) δ: 8,10 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,34 (s, 4H), 7,22 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,32-4,63 (m, 9 H), 4,10 (br d, 1H), 3,78 (d, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,77 (td, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,15 (br s, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,29 (m, 1 H); LC-MS: m/z 461,8 (M+1)+.
239	 (format) Nguyên liệu ban đầu: (4-(S-metyl-N-tosylsulfonimiđoyl)xyclohexyl)metyl-4-metylbenzensulfonat	Các điều kiện: 70°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,04 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,22 (m, 4H), 6,50 (m, 1H), 4,08 (m, 4H), 3,83 (m, 4H), 3,33 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,50-2,30 (m, 9 H); LC-MS: m/z 571,8 (M+1)+.
240	 (format) Nguyên liệu ban đầu: (4-(S-metylsulfon-imiđoyl)xyclohexyl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Các điều kiện: 70°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,12 (br, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 4,07 (d, 4H), 3,87 (d, 1H), 3,81 (d, 2H), 3,72 (d, 1H), 2,95 (m, 4H), 1,97-2,38 (m, 5 H), 1,54-1,96 (m, 4H), 1,22 (m, 1 H); LC-MS: m/z 417,3 (M+1)+.
241	 Nguyên liệu ban đầu: (1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Các điều kiện: 85°C, C. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,15 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,93 (br s, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,69-3,75 (m, 2H), 3,54-3,61 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,65-2,77 (m, 3H), 1,78-1,90 (m, 3H), 1,23-1,33 (m, 2H); LC-MS: m/z 453,3
242	 Nguyên liệu ban đầu: (1-imino-1-oxiđotetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Điều kiện: 1,4-đioxan, hồi lưu. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,15 (s, 1H), 7,17-7,27 (m, 4H), 6,39 (s, 1H), 3,95 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,71-3,77 (m, 2H), 3,63-3,69 (m, 1H), 2,96-3,08

		(m, 4H), 2,00-2,09 (m, 3H), 1,64-1,73 (m, 2H)); LC-MS: m/z 389,3
243	 Nguyên liệu ban đầu: (1-(axetylimino)-1-oxiđotetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Điều kiện: D. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,12-8,18 (m, 1H), 7,17-7,27 (m, 4H), 6,39-6,41 (m, 1H), 3,95 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,71-3,77 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,05-2,22 (m, 3H), 1,97 (s, 1H), 1,94 (s, 2H), 1,55-1,84 (m, 2H); LC-MS: m/z 431,3
244	 Nguyên liệu ban đầu: ((1r,4r)-4-axetylxyclohexyl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Điều kiện: F và E. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,20 (s, 1H), 7,33-7,42 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 4,58 (br s, 2H), 3,63-3,68 (m, 1H), 2,29-2,36 (m, 1H), 2,06-2,12 (m, 3H), 1,81-1,95 (m, 4H), 1,62-1,75 (m, 1H), 1,17-1,29 (m, 4H), 1,07-1,11 (m, 2H), 1,00-1,07 (m, 1H), 0,83-0,89 (m, 1 H); LC-MS: m/z 382,7
244a	 Nguyên liệu ban đầu: (1-propionylpiperiđin-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat	Các điều kiện: DMSO, 80°C, B. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,68 (br d, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,89 (br d, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,66-3,77 (m, 2H), 3,50-3,62 (m, 1H), 2,96-3,10 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,31-2,39 (m, 2H), 2,06-2,18 (m, 1H), 1,99 (br d, 1H), 1,79-1,89 (m, 1H), 1,18-1,30 (m, 2H), 1,14 (m, 3H); LC-MS: *m/z* 465,5 $(M+H)^+$.

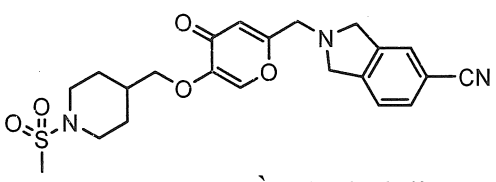
Ví dụ 6

2-((4,5-đifloisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 245)



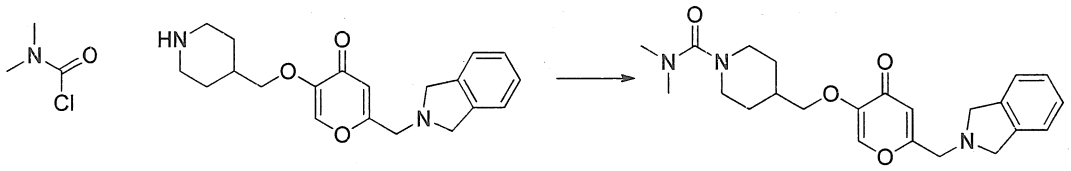
Dung dịch gồm 2-(clometyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (0,15g, 0,45mmol) trong ACN (10mL) được bổ sung 4,5-đifloisoinđolin, HCl (0,08g, 0,45mmol), K_2CO_3 (0,15g, 1,12mmol) và KI (0,07g, 0,45mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, nước (10mL) được bổ sung vào và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Các phần chiết đã gộp lại được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho sản phẩm nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,00-7,07 (m, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,11-4,15 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 3,86 (br d, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,74 (d, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,65-2,73 (m, 1H), 1,97-2,03 (m, 4H).

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo quy trình được mô tả đối với Hợp chất 245 của Ví dụ 6 đi từ 2-(clometyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on và nguyên liệu ban đầu thích hợp khác. Các dữ liệu đặc tả, nguyên liệu ban đầu và các dịch chuyển có thể có về các điều kiện phản ứng (dung môi, nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng, phương pháp tinh chế), nếu có, được chỉ ra trong bảng dưới đây.

245a	 Nguyên liệu ban đầu: isoinđolin-5-carbonitril hyđroclorua	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,05-4,13 (br s, 4H), 3,82-3,90 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,74 (d, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,64-2,74 (m, 2H), 1,96-2,07 (m, 3H), 1,33-1,51 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 444,3 $(M+H)^+$.

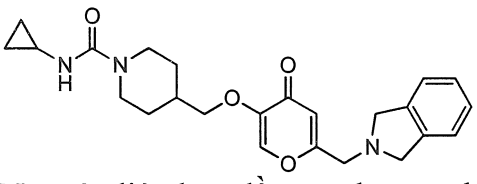
Ví dụ 7

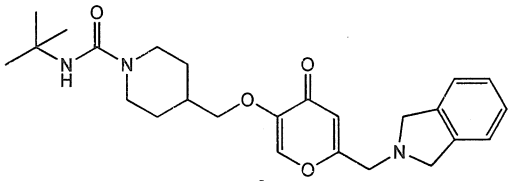
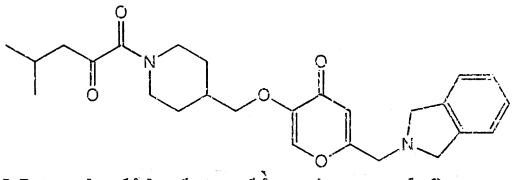
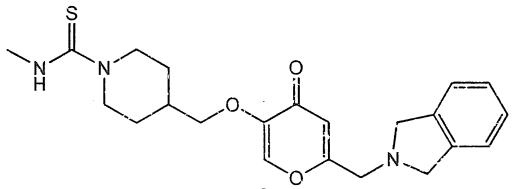
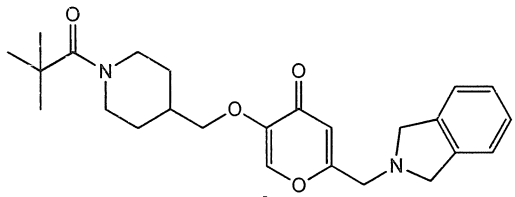
4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-*N*,*N*-đimetylpiperiđin-1-carboxamit (Hợp chất 246)

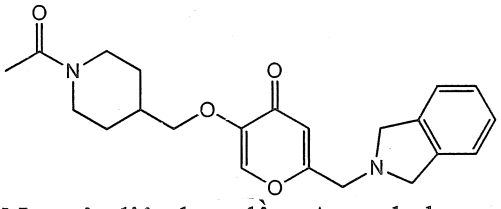
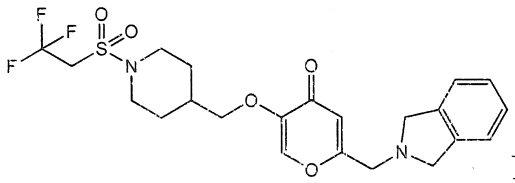
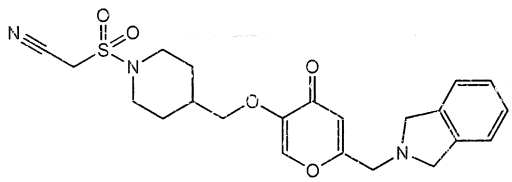
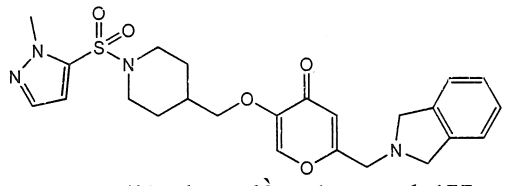
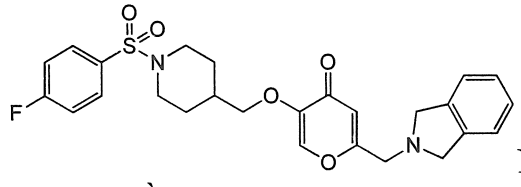


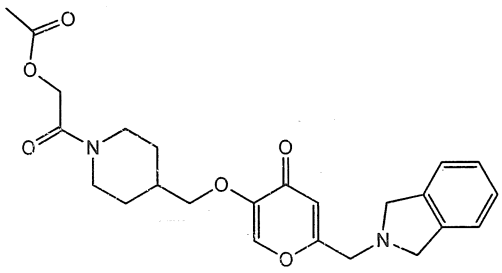
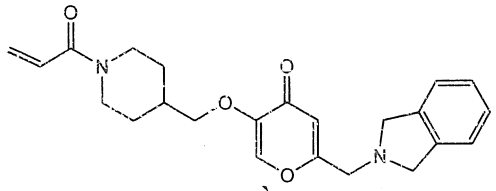
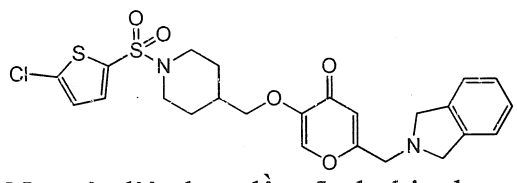
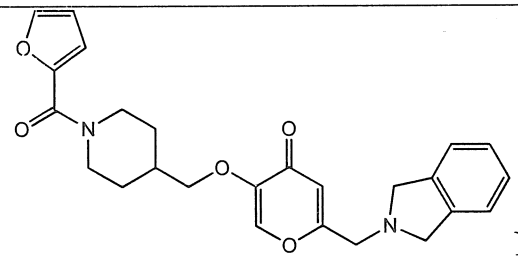
Bình cầu đáy tròn được nạp 2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-(piperiđin-4-ylmetoxy)-4*H*-pyran-4-on trifloaxetat (0,36g), CH_2Cl_2 (3mL), đimetylcarbamoyl clorua (0,10mL, 1,1mmol) và Et_3N (0,4mL, 2,9mmol). Sau 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng chưa hoàn thành (LC-MS), tiếp tục bổ sung thêm đimetylcarbamyl clorua (0,10mL, 1,1mmol) và Et_3N (0,4mL, 2,9mmol). Dung dịch này được cô và tiếp đó $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô. Chất liệu thô này được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,07 g). ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,59 (s, 1H), 7,16-7,24 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,65-3,75 (m, 4H), 2,82 (s, 6H), 2,73-2,81 (m, 2H), 1,97-2,12 (m, 1H), 1,79-1,93 (m, 2H), 1,30 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 412,6 $(M+H)^+$.

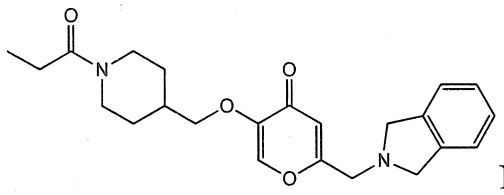
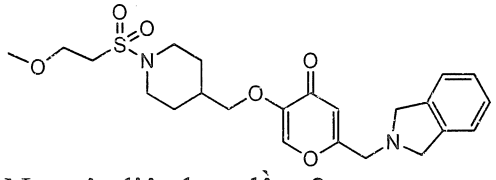
Các hợp chất dưới đây được điều chế theo quy trình được mô tả đối với Hợp chất 246 của Ví dụ 7 đi từ 2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-(piperiđin-4-ylmetoxy)-4*H*-pyran-4-on trifloaxetat và nguyên liệu ban đầu thích hợp khác. Các dữ liệu đặc tả và nguyên liệu ban đầu được chỉ ra trong bảng dưới đây.

No	Cấu trúc và nguyên liệu ban đầu	^{1}H NMR (400 MHz) / LC-MS
247	 Nguyên liệu ban đầu: xyclopropyl izoxyanat	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,59 (s, 1H), 7,17-7,25 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 4,72 (br s, 1H), 4,05 (s, 4H), 3,94 (br d, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,70 (d, 2H), 2,79 (br m, 2H), 2,60-2,68 (m, 1H), 1,96-2,17 (m, 1H), 1,87 (br d, 2H), 1,24 (qd, 2H), 0,68-0,75 (m, 2H), 0,42-0,49 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 341,3 $(M+H)^+$.

248	 Nguyên liệu ban đầu: tert-butylizoxyanat	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,59 (s, 1H), 7,18-7,23 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,92 (br d, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,71 (d, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,97-2,10 (m, 1H), 1,87 (br m, 2H), 1,17-1,31 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 440,3 $(M+H)^+$.
249	 Nguyên liệu ban đầu: 4-metyl-2-oxovaleric axit	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,19-7,23 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,72-3,76 (m, 2H), 2,98-3,15 (m, 2H), 2,62-2,66 (m, 2H), 2,15-2,24 (m, 4H), 1,96 (br d, 2H), 1,23-1,38 (m, 2H), 0,97 (d, 6H) LCMS: *m/z* 453,4 $(M+H)^+$.
250	 Nguyên liệu ban đầu: metyl isothioxyanat	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,63 (s, 1H), 7,14-7,31 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 5,80 (br s, 1H), 4,65 (br d, 2H), 4,09-4,20 (m, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,71 (d, 2H), 3,16 (d, 3H), 2,98-3,12 (m, 2H), 2,05-2,23 (m, 1H), 1,79-2,01 (m, 2H), 1,25-1,42 (m, 2H). LCMS: *m/z* 414,7 $(M+H)^+$.
251	 Nguyên liệu ban đầu: trimetylaxetyl clorua	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,61 (s, 1H), 7,19-7,29 (m, 4H), 6,50-6,62 (m, 1H), 4,47 (br d, 2H), 4,20 (s, 4H), 3,92 (s, 2H), 3,70 (d, 2H), 2,83 (br m, 2H), 2,00-2,21 (m, 1H), 1,92 (br d, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,12-1,27 (m, 2H). LCMS: *m/z* 425,8 $(M+H)^+$.

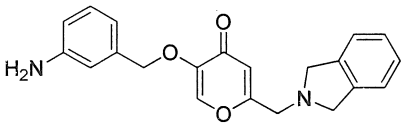
252	 Nguyên liệu ban đầu: Axetyl clorua	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,18-7,23 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,61-4,70 (m, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,85 (br d, 2H), 3,67-3,79 (m, 2H), 3,02-3,13 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 2,51-2,63 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,78-1,88 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 383,2 $(M+H)^+$.
253	 Nguyên liệu ban đầu: 2,2,2-Trifloetansulfonyl clorua	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,61 (s, 1H), 7,21 (d, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,91 (br d, 2H), 3,66-3,79 (m, 7H), 2,89 (m, 2H), 1,93-2,11 (m, 3H), 1,41 (qd, 2H). LC-MS: *m/z* 487,5 $(M+H)^+$.
254	 Nguyên liệu ban đầu: xyanometansulfonyl clorua	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,61 (s, 1H), 7,19-7,22 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 4,01 (br m, 2H), 3,93-3,95 (m, 2H), 3,75-3,79 (m, 4H), 3,06 (m, 2H), 1,96-2,14 (m, 3H), 1,39-1,52 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 444,5 $(M+H)^+$.
255	 Nguyên liệu ban đầu: 1-metyl-1H-pyrazol-5-sulphonyl clorua	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,18-7,24 (m, 4H), 6,69 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,09 (s, 4H), 3,84-3,91 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,74 (d, 2H), 2,55-2,65 (m, 2H), 1,88-2,01 (m, 3H), 1,35-1,49 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 485,5 $(M+H)^+$.
256	 Nguyên liệu ban đầu: 4-flobenzensulfonyl clorua	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,19 (s, 1H), 7,79-7,87 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,32-7,43 (m, 4H), 6,68 (s, 1H), 4,43-4,84 (m, 6H), 3,63-3,71 (m,

		4H), 2,23-2,34 (m, 2H), 1,65-1,86 (m, 3H), 1,20-1,39 (m, 2H). LCMS: *m/z* 499,5 $(M+H)^+$.
257	 Nguyên liệu ban đầu: Acetoxyaxetyl clorua	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,18-7,26 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,73 (d, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,65-3,77 (m, 2H), 3,08 (br m, 1H), 2,58-2,71 (m, 1H), 2,11-2,21 (m, 4H), 1,96-2,07 (m, 1H), 1,87 (br d, 1H), 1,17-1,37 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 441,5 $(M+H)^+$.
258	 Nguyên liệu ban đầu: Acryloyl clorua	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,59 (s, 1H), 7,17-7,24 (m, 4H), 6,53-6,64 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,22-6,30 (m, 1H), 5,61-5,72 (m, 1H), 4,71 (br d, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,73 (br m, 2H), 3,09 (br m, 1H), 2,68 (br m, 1H), 2,08-2,24 (m, 1H), 1,82-2,05 (m, 2H), 1,14-1,37 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 399,5 $(M+H)^+$.
259	 Nguyên liệu ban đầu: 5-clothiophen-2-sulfonyl clorua	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,18-7,22 (m, 4H), 6,98 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,05 (s, 4H), 3,82 (br d, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,72 (d, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,97 (br d, 2H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,44 (qd, 2H). LCMS: *m/z* 521,4 $(M+H)^+$.
260	 Nguyên liệu ban đầu: 2-furoyl clorua	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,61 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,21 (s, 4H), 6,96 (d, 1H), 6,44-6,52 (m, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,70-3,83 (m, 4H), 3,05 (br s, 2H), 2,20 (br d, 1H), 1,98 (br d,

		2H), 1,35 (qd, 2H). LCMS: *m/z* 435,5 $(M+H)^+$.
261	 Nguyên liệu ban đầu: propansulfonyl clorua	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (br s, 1H), 7,21 (br s, 4H), 6,50 (br s, 1H), 4,68 (br d, 1H), 4,05 (br s, 4H), 3,62-3,94 (m, 5H), 3,04 (br m, 1H), 2,59 (br m, 1H), 2,35 (br d, 2H), 1,78-2,18 (m, 3H), 1,06-1,32 (m, 5H). LC-MS: *m/z* 397,6 $(M+H)^+$.
262	 Nguyên liệu ban đầu: 2-metoxyetansulfonyl clorua	^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,61 (s, 1H), 7,18-7,26 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 4,10 (s, 4H), 3,78-3,86 (m, 4H), 3,69-3,78 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 1H), 1,96 (br d, 2H), 1,32-1,45 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 463,4 $(M+H)^+$.

Ví dụ 8

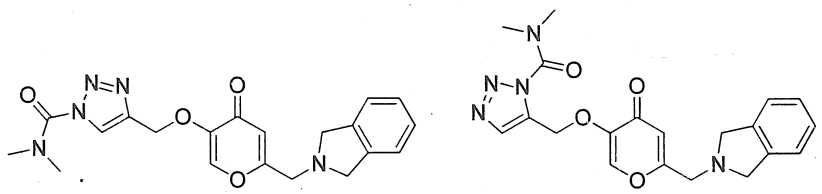
5-((3-aminobenzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 263)



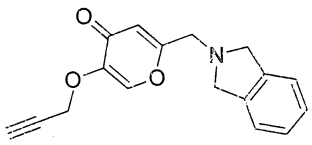
Bình cầu đáy tròn được nạp 2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((3-nitrobenzyl)oxy)-4*H*-pyran-4-on (0,640g, 1,69mmol), MeOH (17mL), amoni clorua (0,226g, 4,23mmol) và bột kẽm (1,10g, 16,9mmol). Hỗn hợp này được hồi lưu cho tới khi phản ứng hoàn thành. Lọc qua đệm Celit®, tiếp đó cô các dịch lọc. Phần cặn lắng được làm phân bố trong nước và EtOAc. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã gộp lại được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,48g). ^{1}H NMR (DMSO-d6) *δ*: 8,14 (s, 1H), 7,17-7,27 (m, 4H), 7,01 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,52 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,95 (s, 4H), 3,79 (s, 2H). LC-MS: m/z 349,4 $(M+H)^+$.

Ví dụ 9

4/5-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-*N*,*N*-đimetyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-carboxamit (Hợp chất 264)

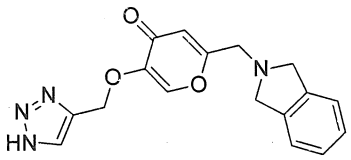


a) 2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)-4*H*-pyran-4-on



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 5-hyđroxy-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (0,487g, 2,0mmol), propargyl clorua (0,6mL, 8,3mmol) và K_2CO_3 (0,553g, 4,0mmol) trong DMF (5mL) ở 50°C theo quy trình của Ví dụ 1, Hợp chất 1. Sau khi làm nguội phản ứng bằng nước, lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã gộp lại được rửa bằng nước, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để cho hợp chất nêu ở đề mục (350mg). LC-MS: *m/z* 282,2 $(M+H)^+$.

b) 5-((1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on



Bình cầu được nạp 2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)-4*H*-pyran-4-on (0,35g, 1,244mmol) và DMSO (3mL). Tiếp đó, aziđotrimetylsilan (0,165mL, 1,244mmol), H_2O (3mL), natri L-ascorbat (0,049g, 0,249mmol) và đồng(II) sulfat pentahyđrat (0,031g, 0,124mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt lên 70°C cho tới khi phản ứng hoàn thành (LC-MS). Hỗn hợp được pha loãng bằng H_2O và các chất rắn được lọc ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã gộp lại được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô. Chất liệu thô này được xử lý đầu tiên

bằng EtOAc và sau đó bằng EtOAc/Et_2O để cho hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất kết tủa (0,056g). LC-MS: *m/z* 325,3.

c) 4/5-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-*N*,*N*-đimetyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-carboxamit (Hợp chất 264)

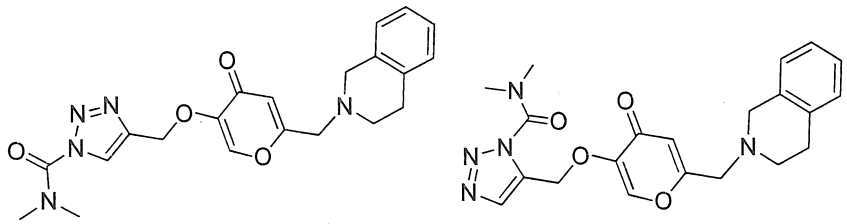
Bình cầu đáy tròn được nạp 5-((1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (0,058g, 0,179mmol), axetonitril (3mL), Et_3N (0,087mL, 0,626mmol), đimetylcarbamyl clorua (0,028mL, 0,304mmol) và DMAP (4,37 mg, 0,036mmol). Dung dịch này được để phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho tới khi hoàn thành (LC-MS). Phản ứng được làm nguội bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô. Chất liệu thô này được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho các hợp chất nêu ở đề mục (40mg).

Chất đồng phân 1 (Hợp chất 264a): ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,93 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,16-7,24 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,22 (br s, 3H), 3,19 (br s, 3H). LC-MS: *m/z* 396,4 $(M+H)^+$.

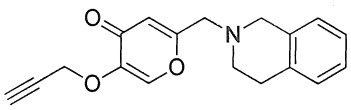
Chất đồng phân 2 (Hợp chất 264b): ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,26 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,16-7,24 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,34 (br s, 3H), 3,19 (br s, 3H). LC-MS: *m/z* 396,4 $(M+H)^+$.

Ví dụ 10

4/5-(((6-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1*H*)-yl)metyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-*N*,*N*-đimetyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-carboxamit (Hợp chất 265)

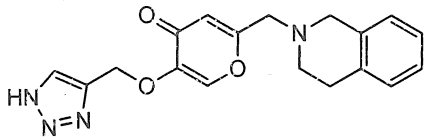


a) 2-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1*H*)-yl)metyl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)-4*H*-pyran-4-on



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 2-{[3,4-đihyđroisoquinolin-2(1*H*)-yl]metyl}-5-hyđroxy-4*H*-pyran-4-on (0,515g, 2,0mmol), propargyl clorua (0,15mL, 2,07mmol), K_2CO_3 (0,553g, 4,0mmol) trong DMF (5mL) ở 50°C theo quy trình của Ví dụ 1, Hợp chất 1. Sau khi làm nguội phản ứng bằng nước, lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã gộp lại được rửa bằng nước, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,45g). LC-MS: *m/z* 296,3 $(M+H)^+$.

b) 5-((1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)metoxy)-2-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1*H*)-yl)metyl)-4*H*-pyran-4-on



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 2-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1*H*)-yl)metyl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)-4*H*-pyran-4-on (0,15g, 0,51mmol), aziđotrimetylsilan (0,067mL, 0,51mmol), natri L-ascorbat (0,020g, 0,10mmol) và đồng (II) sulfat pentahyđrat (0,013g, 0,05mmol) trong DMSO/H_2O (1:1, 4mL) như được mô tả trong bước (b) của Ví dụ 9. Phản ứng được làm nguội bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp nước được điều chỉnh độ pH đến 7 và được chiết bằng EtOAc. Các phần chiết thứ cấp đã gộp lại được rửa bằng nước, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để cho hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 13,35 (br s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,10-7,18 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,91-2,97 (m, 2H), 2,80-2,91 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 339,3 $(M+H)^+$.

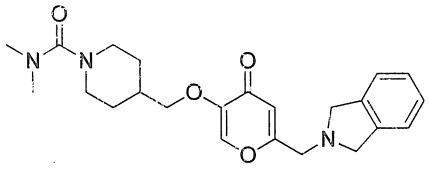
c) 4-(((6-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1*H*)-yl)metyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-*N*,*N*-đimetyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-carboxamit (Hợp chất 265)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 5-((1H-1,2,3-triazol-4-yl)metoxy)-2-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (0,08g,

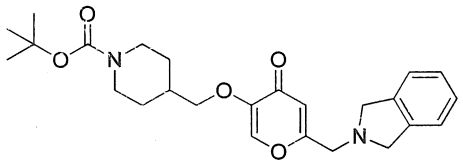
0,236mmol), trietylamin (0,1mL, 0,72mmol), đimetylcarbamyl clorua (0,033mL, 0,36mmol) và DMAP (5,8 mg, 0,05mmol) trong axetonitril (3mL) như được mô tả trong bước (c) của Ví dụ 9. Chất liệu thô này được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,033g). Chất đồng phân chủ yếu (Hợp chất 265a): ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,91-7,94 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,08-7,17 (m, 3H), 6,99 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,33 (br s, 3H), 3,21 (br s, 3H), 2,90-2,97 (m, 2H), 2,80-2,86 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 410,4 $(M+H)^+$.

Ví dụ 11

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-*N*,*N*-đimetylpiperiđin-1-carboxamit (Hợp chất 266)

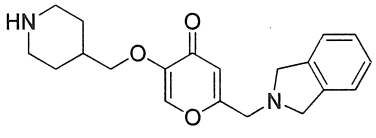


a) *tert*-butyl 4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)piperiđin-1-carboxylat



Hợp chất này được điều chế từ 5-hyđroxy-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (0,73g, 3,0mmol), *tert*-butyl 4-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)piperiđin-1-carboxylat (1,056g, 3,6mmol) và K_2CO_3 (0,871g, 6,3mmol) trong DMF (6mL) ở 80°C theo quy trình của Ví dụ 1. Chất liệu thô này được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,28 g). LC-MS: *m/z* 441,5 $(M+H)^+$.

b) 2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-(piperiđin-4-ylmetoxy)-4*H*-pyran-4-on hyđro clorua

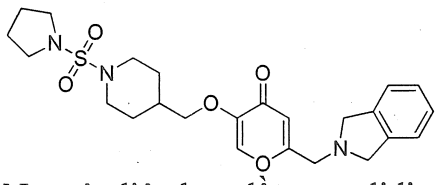
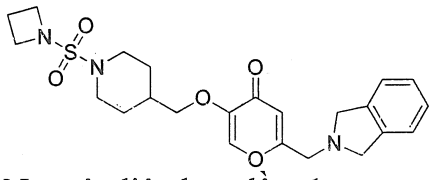
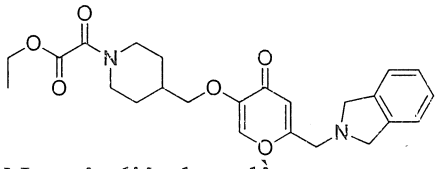
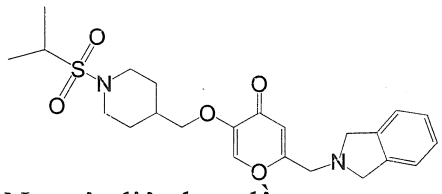
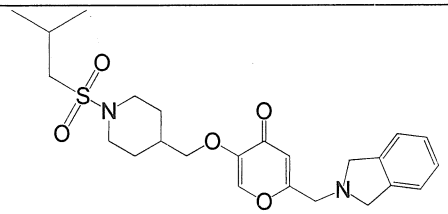


Bình cầu đáy tròn được nạp *tert*-butyl 4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)piperiđin-1-carboxylat (0,28g, 0,64mmol), CH_2Cl_2 (4mL) và axit trifloaxetic (0,5mL, 6,7mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khi sự khử nhóm bảo vệ xảy ra (LC-MS), dung dịch này được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (0,36g). LC-MS: *m/z* 341,4 $(M+H)^+$. Muối HCl của hợp chất nêu ở đề mục có thể được điều chế theo cách tương tự từ *tert*-butyl 4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)piperiđin-1-carboxylat trong dung dịch đã trộn trước gồm axetylclorua (6-7 đương lượng) và metanol. Làm bay hơi đến khô tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối HCl.

c) 4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-*N*,*N*-đimetylpiperiđin-1-carboxamit (Hợp chất 267)

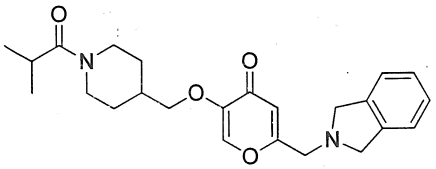
Bình cầu đáy tròn được nạp 2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-(piperiđin-4-ylmetoxy)-4*H*-pyran-4-on trifloaxetat (0,36g), DCM (3mL), đimetylcarbamyl clorua (0,10mL, 1,1mmol) và Et_3N (0,4mL, 2,9mmol). Sau 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng chưa hoàn thành (LC-MS), bổ sung thêm đimetylcarbamyl clorua (0,10mL, 1,1mmol) và Et_3N (0,4mL, 2,9mmol). Dung dịch này được cô trước khi $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô. Chất liệu thô này được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,07 g). ^1H NMR (Clorofom-d) δ: 7,59 (s, 1H), 7,16-7,24 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,65-3,75 (m, 4H), 2,82 (s, 6H), 2,73-2,81 (m, 2H), 1,97-2,12 (m, 1H), 1,79-1,93 (m, 2H), 1,30 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 412,6 $(M+H)^+$.

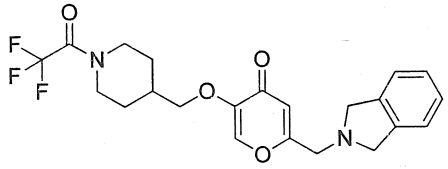
Các hợp chất dưới đây được điều chế theo quy trình của bước (c) của Ví dụ 11 đi từ 2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-(piperiđin-4-ylmetoxy)-4*H*-pyran-4-on hyđro clorua và nguyên liệu ban đầu thích hợp khác. Các dữ liệu đặc tả, nguyên liệu ban đầu và các dịch chuyển có thể có về các điều kiện phản ứng (dung môi, nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng, phương pháp tinh chế), nếu có, được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Số	Cấu trúc và nguyên liệu ban đầu	Dịch chuyển các điều kiện phản ứng / ^{1}H NMR (400 MHz) / LC-MS
267	 Nguyên liệu ban đầu: pyroliđin-1-sulfonyl clorua	Các điều kiện: DMF. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,16-7,24 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,00-4,09 (m, 4H), 3,68-3,78 (m, 6H), 3,28-3,34 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 1,97-2,04 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 6H), 1,38 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 474,5 $(M+H)^+$.
268	 Nguyên liệu ban đầu: 1-azetiđinsulfonyl clorua	Các điều kiện: DMF. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,59 (s, 1H), 7,14-7,24 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,84-3,93 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,75-3,82 (m, 2H), 3,72 (d, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,18-2,28 (m, 2H), 1,96-2,04 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,36 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 460,5 $(M+H)^+$.
269	 Nguyên liệu ban đầu: Etyl clo oxoaxetat	Các điều kiện: DIPEA. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,61 (s, 1H), 7,15-7,26 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 4,33 (q, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,66-3,81 (m, 3H), 3,08-3,19 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,11-2,25 (m, 1H), 1,88-2,04 (m, 2H), 1,36 (t, 3H), 1,27-1,43 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 441,8 $(M+H)^+$.
270	 Nguyên liệu ban đầu: Isopropylsulfonyl clorua	Các điều kiện: 4 giờ. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,87 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,73 (d, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (td, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,94 (br dd, 2H), 1,34 (m, 8 H); LC-MS: m/z 447,2 (M+1)+.
271	 Nguyên liệu ban đầu: Isobutansulfonyl clorua	Các điều kiện: 4 giờ. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,84 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,73 (d, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,29 (dt, 1H), 2,00 (m, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,11 (d, 6 H); LC-MS: m/z 461,2 (M+1)+.

Ví dụ 12

5-((1-isobutyrylpiperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 272) và 2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 273)





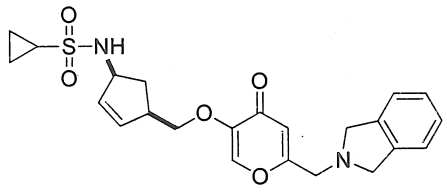
Bình cầu đáy tròn được nạp *tert*-butyl 4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)piperiđin-1-carboxylat (0,16g, 0,36mmol), CH_2Cl_2 (4mL) và axit trifloaxetic (0,32mL, 4,3mmol). Dung dịch này được để phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành (LC-MS), các dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn lắng được hoà tan trong CH_2Cl_2 (4mL) và Et_3N (0,25mL, 4,9mmol). Tiếp đó, isobutyryl clorua (0,057mL, 0,55mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành (LC-MS), các dung môi được làm bay hơi. Phần cặn lắng được làm phân bố trong hai lớp $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đến khô. Chất liệu thô này được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột, tiếp đó là HPLC bán điều chế để cho các hợp chất nêu ở đề mục.

5-((1-isobutyrylpiperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 272) (0,004 g): ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,60 (s, 1H), 7,16-7,25 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,65-4,74 (m, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,91-4,01 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,64-3,75 (m, 2H), 3,05 (br m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,50-2,64 (m, 1H), 1,79-1,89 (m, 2H), 1,17-1,25 (m, 2H), 1,08-1,15 (m, 6H). LC-MS: *m/z* 411,5 $(M+H)^+$.

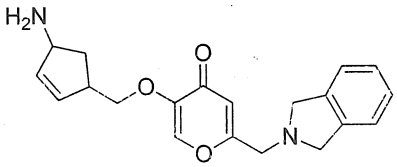
2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 273) (0,079g): ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,61 (s, 1H), 7,16-7,24 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 4,54-4,63 (m, 1H), 4,01-4,11 (m, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,71-3,81 (m, 4H), 3,09-3,23 (m, 1H), 2,74-2,87 (m, 1H), 2,14-2,30 (m, 1H), 1,95-2,11 (m, 2H), 1,26-1,49 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 437,5 $(M+H)^+$.

Ví dụ 13

Cis-N-(4-((((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)xyclopent-2-en-1-yl)xyclopropansulfonamit, Format (Hợp chất 274)



a) *cis* 5-((4-aminoxyclopent-2-en-1-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on đihyđroclorua



Dung dịch huyền phù gồm *cis*-tert-butyl (4-((((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)xyclopent-2-en-1-yl)carbamat (0,250g, 0,57mmol) trong 2-propanol (2,5mL) được bổ sung hyđro clorua (3M trong CPME, 0,653mL, 1,96mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C cho tới khi phản ứng hoàn thành (được phân tích bằng LC-MS). Hỗn hợp này được làm nguội và sản phẩm kết tủa được tách riêng bằng cách lọc. Làm khô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,128 g). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 12,4 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,07 (s, 3H), 7,37 (br, 4H), 6,80 (br s, 1H), 6,07-6,12 (m, 1H), 5,86-5,90 (m, 1H), 4,60 (br, 4H), 4,16-4,27 (br, 1H), 3,84-3,96 (m, 2H), 3,15-3,22 (m, 1H), 2,4-2,54 (m, 3H, partially overlapped by DMSO), 1,67-1,75 (m, 1H).

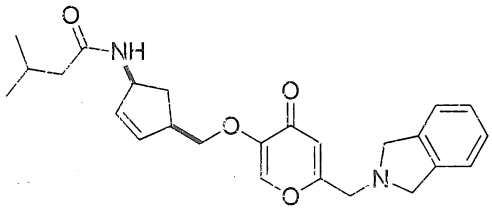
b) *Cis-N*-(4-((((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)xyclopent-2-en-1-yl)xyclopropansulfonamit, Format

Dung dịch huyền phù gồm *cis* 5-((4-aminoxyclopent-2-en-1-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on đihyđroclorua (0,128g, 0,311mmol) và trietylamin (0,167mL, 1,195mmol) trong DCM khô (2mL) được bổ sung xyclopropansulfonyl clorua (35µl, 0,341mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho tới khi phản ứng hoàn thành (được phân tích bằng LC-MS). Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp

suất giảm để cho sản phẩm thô. Tinh chế bằng cách sắc ký trên cột và HPLC bán điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (18,6mg). ^{1}HNMR (400 MHz, Clorofom-*d*): δ 7,56 (s, 1H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,17-7,24 (m, 4H), 6,49 (m, 1H), 4,11 (t, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,76 (d, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,10 (br s, 3H), 2,98 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 419,4 $(M+H)^+$

Ví dụ 14

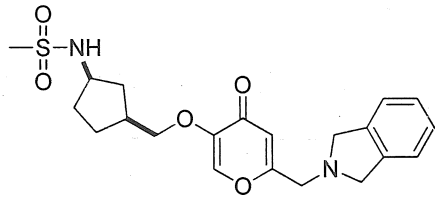
Cis-N-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)xyclopent-2-en-1-yl)-3-metylbutanamit, Format (Hợp chất 275)



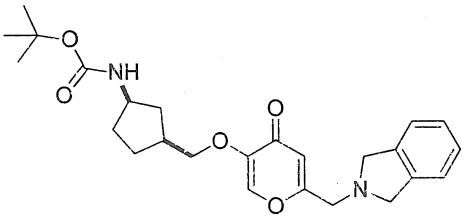
Dung dịch huyền phù gồm *cis* 5-((4-aminoxyclopent-2-en-1-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on đihyđroclorua (0,187g, 0,455mmol), trietylamin (0,209mL, 1,50mmol), và 4-đimetylaminopyriđin (6,1mg, 0,05mmol) trong THF khô (1,5mL) được bổ sung 3-metylbutyryl clorua (91 µl, 0,75mmol) trong THF khô (0,5mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho tới khi phản ứng hoàn thành (được phân tích bằng LC-MS). Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch nước Na_2CO_3 5% và được khuấy trong 10 phút. Các pha được tách và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaOH 5%, nước và nước muối, được làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm để cho sản phẩm thô. Tinh chế bằng cách sắc ký trên cột và HPLC bán điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (39,5mg). ^{1}H NMR (Clorofom-d): δ 8,11 (s, 1H), 7,92 (br d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,18-7,25 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 5,81-5,84 (m, 1H), 5,71-5,75 (m, 1H), 5,21-5,29 (m, 1H), 4,08 (s, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,81 (dd, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,01-3,08 (m, 1H), 2,49-2,60 (m, 1H), 2,24-2,34 (m, 2H), 2,12 (sept, 1H), 1,55-1,63 (m, 1H), 0,96 (d, 3H), 0,92 (d, 3H); LC-MS: *m/z* 423,9 $(M+H)^+$

Ví dụ 15

Cis-N-(3-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-xyclopentyl)-metansulfonamit (Hợp chất 276)

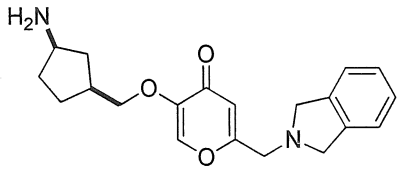


a) *cis-tert*-butyl (3-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)xyclopentyl)carbamat



Hỗn hợp gồm Pd được mang trên than hoạt tính (10% Pd, 0,102g, 0,096mmol) trong metanol (15mL) được bổ sung dung dịch *cis-tert*-butyl (4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)xyclopent-2-en-1-yl)carbamat (0,84g, 1,916mmol) trong metanol (15mL). Hỗn hợp này được khuấy trong môi trường khí hyđro ở nhiệt độ trong phòng cho tới khi phản ứng hoàn thành (được phân tích bằng LC-MS). Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua nút Celit®, và phần lọc được làm bay hơi để cho sản phẩm thô. Tinh chế bằng cách sắc ký trên cột tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,378 g). ^{1}H NMR (Clorofom-d): δ 7,59 (s, 1H), 7,17-7,24 (m, 4H), 6,48 (m, 1H), 5,07 (br, 1H), 3,98-4,08 (m, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,82 (d, 2H), 3,77 (d, 2H), 2,36-2,48 (m, 1H), 2,22-2,32 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,49-1,65 (m, 3H), 1,45 (s, 9H).

b) *cis*-5-((3-aminoxyclopentyl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on



Dung dịch huyền phù gồm *cis-tert*-butyl (3-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)xyclopentyl)carbamat (0,350g, 0,794mmol) trong 2-propanol (4mL) được bổ sung hyđro clorua (3M trong CPME, 0,927mL,

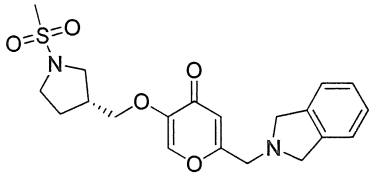
2,78mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C cho tới khi phản ứng hoàn thành (được phân tích bằng LC-MS). Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, được kiềm hoá bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,16g) nó được sử dụng luôn nguyên như vậy trong bước tiếp theo. LC-MS: *m/z* 341,3 $(M+H)^+$

c) *Cis-N*-(3-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-xyclopentyl)-metansulfonamit

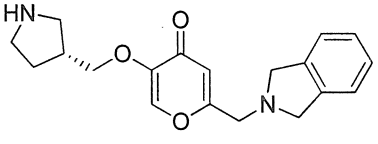
Dung dịch gồm *cis*-5-((3-aminoxyclopentyl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (0,16g, 0,47mmol) và trietylamin (0,131mL, 0,94mmol) trong DCM khô (2,5mL) được bổ sung metansulfonyl clorua (36µl, 0,47mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho tới khi phản ứng hoàn thành (được phân tích bằng LC-MS). Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm để cho sản phẩm thô. Tinh chế bằng cách sắc ký trên cột tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (39mg). ^{1}H NMR (Clorofom-d): δ 7,56 (s, 1H), 7,18-7,24 (m, 4H), 6,53 (br d, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,05-4,13 (m, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,79-3,85 (m, 2H), 3,78 (d, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,43-2,52 (m, 1H), 2,23-2,33 (m, 1H), 1,73-2,01 (m, 4H), 1,69 (td, 1H); LC-MS: *m/z* 463,2 $(M-H)^+$

Ví dụ 16

(*R*)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(metylsulfonyl)pyroliđin-3-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 277)



a) (*R*)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-(pyroliđin-3-ylmetoxy)-4H-pyran-4-on



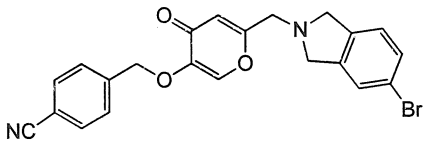
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong bước (b) của Ví dụ 15 đi từ (*R*)-tert-butyl 3-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)pyroliđin-1-carboxylat (0,834g, 1,955mmol) và hyđro clorua (3M trong CPME, 2,28mL, 6,84mmol) trong 2-propanol (10mL). Hợp chất nêu ở đề mục (0,175g) được sử dụng nguyên như vậy trong bước tiếp theo. LC-MS: *m/z* 327,2 $(M+H)^+$

b) (*R*)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(metylsulfonyl)pyroliđin-3-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on

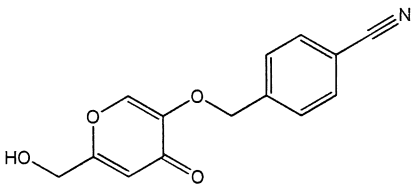
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả trong bước (c) của Ví dụ 15 đi từ (*R*)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-(pyroliđin-3-ylmetoxy)-4H-pyran-4-on (0,175g, 0,536mmol), trietylamin (0,149mL, 1,072mmol), và metansulfonyl clorua (41 µl, 0,536mmol) trong DCM khô (3mL). Tinh chế bằng cách sắc ký trên cột tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (50mg). ^{1}H NMR (Clorofom-d): δ 7,66 (s,1H), 7,18-7,24 (m, 4H), 6,49 (m, 1H), 4,06 (s, 4H), 3,95 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,79 (d, 2H), 3,56 (dd, 1H), 3,45-3,53 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 1H), 3,31 (dd, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,74-2,85 (m, 1H), 2,12-2,23 (m, 1H), 1,83-1,94 (m, 1H); LC-MS: *m/z* 405,2 $(M+H)^+$

Ví dụ 17

4-((6-((5-bromoisoinđolin-2-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yloxy)metyl)benzonitril (Hợp chất 278)



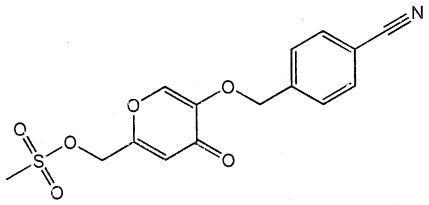
a) 4-((6-(hyđroxymetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yloxy)metyl)benzonitril



Dung dịch gồm 5-hyđroxy-2-(hyđroxymetyl)-4h-pyran-4-on (500mg, 3,52mmol), alpha-brom-p-tolunitril (690mg, 3,52mmol) và kali cacbonat (973mg,

7,04mmol) trong DMF (10mL) được gia nhiệt ở 80°C trong thiết bị phản ứng vi sóng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước. Phần kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,75g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 8,21 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,60 - 7,64 (m, 2H), 6,33 - 6,35 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,30 (s, 2H).

b) (5-(4-xyanobenzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-2-yl)metyl metansulfonat



Dung dịch gồm 4-((6-(hyđroxymetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yloxy)metyl)benzonitril (0,2g, 0,777mmol) và TEA (0,325mL, 2,332mmol) trong DCM (5mL) ở 0°C được bổ sung nhỏ giọt metansulfonyl clorua (0,075mL, 0,972mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 20°C trong 3 giờ, và được rửa bằng $NaHCO_3$ đã bão hoà, 0,HCl 1M và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,14g). ^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δppm 7,66 - 7,70 (m, 2H), 7,64 - 7,66 (m, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 2H), 6,43 - 6,55 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,30 - 5,05 (m, 2H), 3,11 - 3,15 (m, 3H).

c) 4-((6-((5-bromoisoinđolin-2-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yloxy)metyl)benzonitril

Dung dịch gồm 5-bromoisoinđolin (0,07g, 0,353mmol) và (5-(4-xyano-benzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-2-yl)metyl metansulfonat (0,119g, 0,353mmol) và kali cacbonat (0,098g, 0,707mmol) trong DMSO (2mL) được khuấy ở 60°C trong 30 phút. Nước được bổ sung vào, và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được làm bay hơi, và được tinh chế bằng HPLC bán điều chế để cho hợp chất nêu ở đề mục (9mg). ^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-d) δppm 7,66 - 7,70 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 - 7,56 (m, 2H), 7,33 - 7,37 (m, 2H), 7,05 - 7,17 (m,

1H), 6,50 (s, 1H), 5,13 - 5,16 (m, 1H), 3,95 - 4,04 (m, 4H), 3,74 - 3,76 (m, 2H), 1,54 - 1,83 (m, 2H); LC-MS: m/z 437,3 (M+H) +.

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo quy trình của bước (c) của Ví dụ 17 đi từ isoinđolin hoặc chất dẫn xuất của nó và nguyên liệu ban đầu thích hợp khác. Các dữ liệu đặc tả, nguyên liệu ban đầu và các dịch chuyển có thể có về các điều kiện phản ứng (dung môi, nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng, phương pháp tinh chế), nếu có, được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Các phương pháp tinh chế được sử dụng:

A = Kết tinh

B = Cột sắc ký

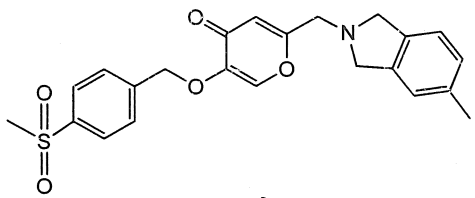
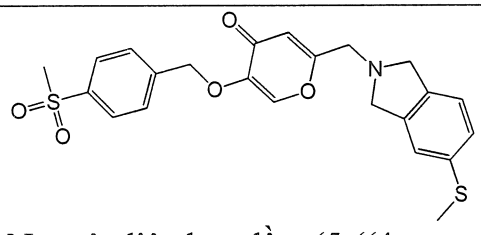
C = Kết tủa trong môi trường nước

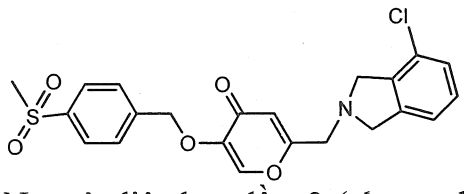
D = HPLC bán điều chế

E = Nghiền

F = Tạo muối

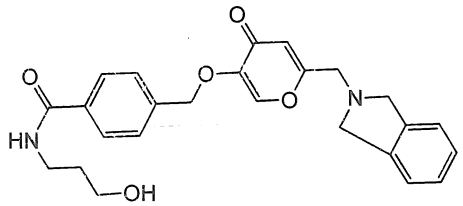
G = Nguyên như vậy

No	Cấu trúc và nguyên liệu ban đầu	Dịch chuyển các điều kiện phản ứng/^{1}H NMR (400 MHz) / LC-MS
279	 Nguyên liệu ban đầu: (5-((4-(metylsulfonyl)benzyl)oxy)-4-oxo-4H-pyran-2-yl)metyl metansulfonat;	Các điều kiện: DMF, 85°C, B. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,26 (s, 1H), 7,94-7,99 (m, 2H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,91 (s, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); LC-MS: m/z 426,3 (M+H) +.
280	 Nguyên liệu ban đầu: (5-((4-(metylsulfonyl)benzyl)oxy)-4-oxo-4H-pyran-2-yl)metyl metansulfonat	Các điều kiện: DMF, 80°C. ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,94-7,98 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,98-4,02 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); LC-MS: m/z 458,6

281	 Nguyên liệu ban đầu: 2-(clometyl)-5-((4-(metylsulfonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on	Các điều kiện: DMF, 70°C, C và D. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,28 (s, 1H), 7,95-7,99 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,22-7,30 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,99-4,10 (m, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,23 (s, 3H); LC-MS: m/z 446,6

Ví dụ 18

N-(3-hyđroxypropyl)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamit (Hợp chất 282)



a) 4-(clometyl)-*N*-(3-hyđroxypropyl)benzamit

Dung dịch gồm 4-(clometyl)benzoyl clorua (2,97g, 15,71mmol) trong DCM (10mL) được bổ sung 3-amino-1-propanol (1,180g, 15,71mmol) trong DCM (20mL), tiếp đó bổ sung nhỏ giọt TEA (2,409mL, 17,28mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 45 phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này, các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng NaOH 1M, HCl 1M và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột tiếp đó là nghiền cùng với đietyl ete để cho hợp chất nêu ở đề mục. LC-MS: *m/z* 228,2 $(M+H)^+$.

b)3-(4-(clometyl)benzamiđo)propyl axetat

Dung dịch gồm 4-(clometyl)-N-(3-hyđroxypropyl)benzamit (1,79g, 7,86mmol) trong pyriđin (15mL) được bổ sung axetic anhyđrit (1,115mL, 11,79mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 15 phút và ở 20°C trong 30 phút. Dung môi được làm bay hơi, và nước được bổ sung vào phần cặn lắng. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng HCl 1M, nước, $NaHCO_3$ 5% và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4,

được lọc, và được làm bay hơi để cho hợp chất nêu ở đề mục. LC-MS: *m/z* 270,2 $(M+H)^+$.

c) 3-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamiđo)propyl axetat

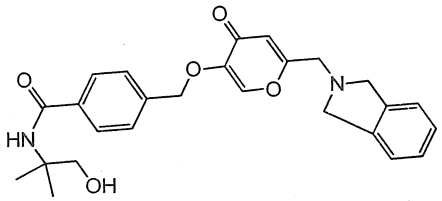
Dung dịch huyền phù gồm 5-hyđroxy-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (0,2g, 0,822mmol), 3-(4-(clometyl)benzamiđo)propyl axetat (0,222g, 0,822mmol) và K_2CO_3 (0,199g, 1,439mmol) trong DMF (2mL) được gia nhiệt ở 80°C trong 30 phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này, và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho hợp chất nêu ở đề mục. LC-MS: *m/z* 477,5 $(M+H)^+$.

d) *N*-(3-hyđroxypropyl)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamit

Dung dịch huyền phù gồm 3-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamiđo)propyl axetat (0,195g, 0,409mmol), K_2CO_3 (0,071g, 0,512mmol) và metanol (5mL) trong DCM (5mL) được khuấy ở 20°C trong 1 giờ trước khi lọc. Phần lọc được làm bay hơi đến khô, và phần cặn lắng được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột tiếp đó là nghiền cùng với hỗn hợp chứa heptan và đietyl ete để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,04g). ^1H NMR (400 MHz, Clorofom-d) δppm 7,74-7,79 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 7,18 - 7,24 (m, 4H), 6,91 - 6,98 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,70 - 3,73 (m, 2H), 3,58 - 3,64 (m, 3H), 1,75 - 1,83 (m, 3H), 1,21 (t, J=7,0 Hz, 1 H); LC-MS: m/z 435,5 (M+H)+.

Ví dụ 19

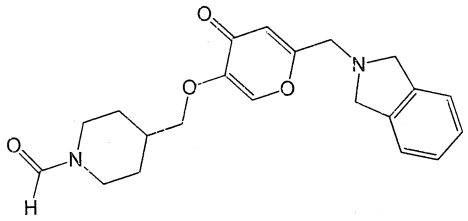
N-(1-hyđroxy-2-metylpropan-2-yl)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamit (Hợp chất 283)



Dung dịch huyền phù gồm 2-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamiđo)-2-metylpropyl axetat (0,284g, 0,579mmol)] K_2CO_3 (0,100g, 0,724mmol) và metanol (5mL) trong DCM (5mL) được khuấy ở 20°C trong 1 giờ trước khi lọc. Phần lọc được làm bay hơi đến khô, và phần cặn lắng được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,12g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 8,21 (s, 1H), 7,78 - 7,84 (m, 2H), 7,51 - 7,58 (m, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,17 - 7,26 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,91 (t, J=6,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,50 (d, J=6,0 Hz, 2H), 1,31 (s, 6 H); LC-MS: m/z 449,5 (M+H) +.

Ví dụ 20

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)piperiđin-1-carbalđehyt, HCl (Hợp chất 284)

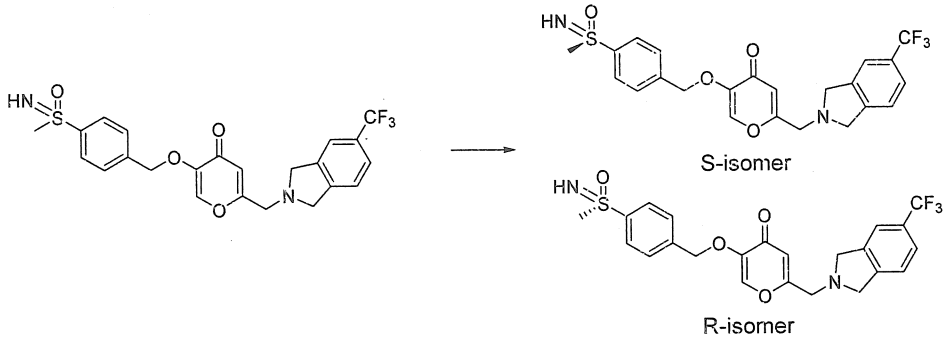


Dung dịch gồm 2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-(piperiđin-4-ylmetoxy)-4H-pyran-4-on (0,13g, 0,382mmol) và metyl format (0,030mL, 0,496mmol) được khuấy trong 30 phút 0°C. Sau đó, hỗn này được để tới 20°C và được khuấy trong 90 phút. Natri hyđroxit (0,04g, 0,095mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. 10mL DCM được bổ sung vào, và các chất rắn được loại ra bằng cách lọc. Dung dịch HCl 1M trong đietyl ete (1mL) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được lọc qua Celit® và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn lắng được xử lý bằng đietyl ete, được lọc, và được làm khô để cho hợp chất nêu ở đề mục (0,1g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 8,22 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,34 - 7,44 (m, 5 H), 6,75 (s, 1H), 6,75 (s, 1H),

4,72 - 4,85 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,15 - 4,23 (m, 1H), 3,70 - 3,74 (m, 3H), 3,01 - 3,11 (m, 1H), 2,59 - 2,72 (m, 1H), 1,95 - 2,09 (m, 1H), 1,72 - 1,85 (m, 2H), 1,01 - 1,22 (m, 3H); LC-MS: m/z 369,2.

Ví dụ 21

5-((4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 285) và 5-((4-(R-metylsulfon-imiđoyl)benzyl)oxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 286)



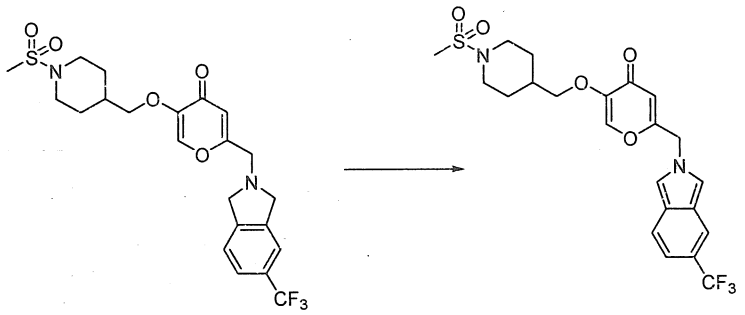
Sự phân giải raxemic gồm 5-((4-(R,S-metylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (0,1g, 0,21mmol) được thực hiện nhờ sử dụng cột Chipak IF, 5 υm, 20 * 250mm và n-hexan, EtOH và DEA làm dung môi rửa giải.

Chất đồng phân S (39,3 mg): ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 8,02 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,09 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,11 (s, 3H).

Chất đồng phân R (43,9 mg) : ^{1}H NMR (Clorofom-d) δ: 7,99-8,08 (m, 1H), 7,99-8,08 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,26-7,27 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,09 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,11 (s, 3H).

Ví dụ 22

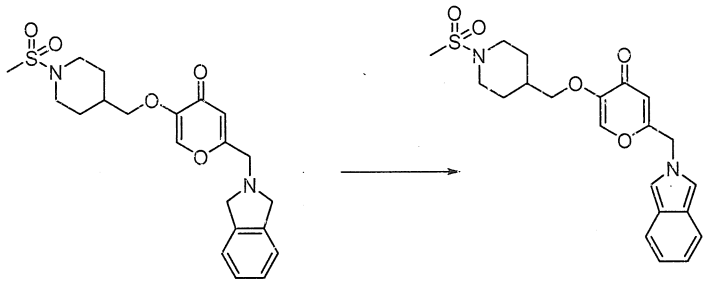
5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-(triflometyl)-2H-isoinđol-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 287)



Dung dịch gồm 5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (0,40g, 0,82mmol) trong đioxan khô (10mL) được bổ sung paladi (II) axetat (0,18g, 0,82mmol) và xyclohexen (0,41mL, 4,11mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 130°C trong 4 giờ. Chất xúc tác được lọc ra. Dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho 0,35g hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (metanol-d_4) δ: 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,68-3,78 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,71-2,80 (m, 2H), 1,88-2,01 (m, 3H), 1,24-1,49 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 487,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 23

2-((2H-isoinđol-2-yl)metyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 288)

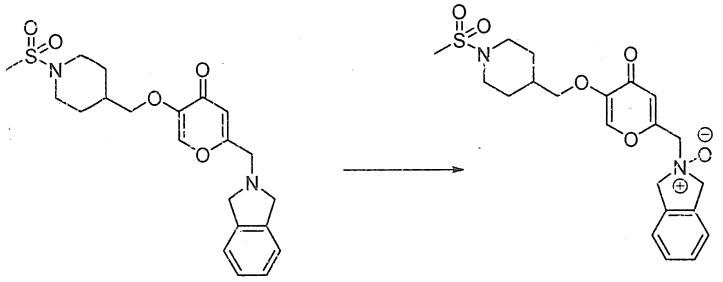


Dung dịch gồm 2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (0,20g, 0,48mmol) trong đioxan khô (15mL) được bổ sung paladi (II) axetat (107 mg, 0,48mmol) và xyclohexen (0,48mL, 4,78mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 130°C trong 4 giờ. Chất xúc tác được lọc ra. Dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho 24,7mg hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,12-8,17

(m, 1H), 7,47 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,68 (d, 2H), 3,55 (br d, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,65-2,74 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 3H), 1,20-1,30 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 416,5 $(M+H)^+$.

Ví dụ 24

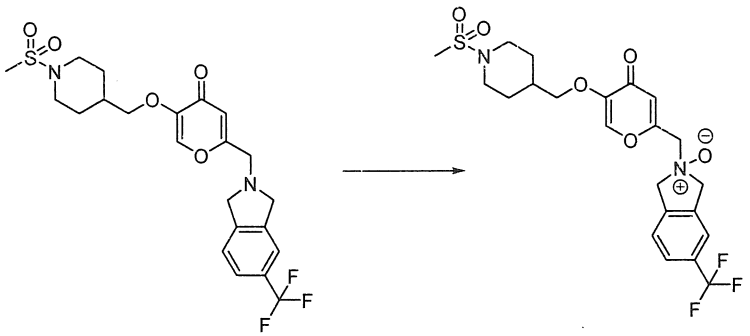
2-((5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4-oxo-4H-pyran-2-yl)metyl)isoinđolin 2-oxit (Hợp chất 289)



Dung dịch gồm 2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (0,10g, 0,24mmol) trong metanol (1mL) được bổ sung axit formic (11,0mg, 0,24mmol) và dung dịch hyđro peroxit 35% trong nước (8,13mg, 0,24mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho 70mg hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10,44 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,05-1,13 (m, 8H). LC-MS: *m/z* 435,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 25

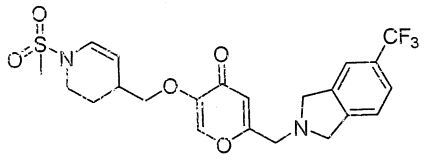
2-((5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4-oxo-4H-pyran-2-yl)metyl)-5-(triflometyl)isoinđolin 2-oxit (Hợp chất 290)



Dung dịch gồm 5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (0,10g, 0,20mmol) trong metanol (2mL) được bổ sung axit formic (47,0mg, 1,02mmol) và dung dịch hyđro peroxit 35% trong nước (0,20g, 2,05mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để cho 43mg hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,24 (br s, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,70 (br d, 1H), 7,59 (br d, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,15-5,27 (m, 2H), 4,76 (br s, 2H), 4,62 (br d, 2H), 3,75 (br d, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,73 (br m, 2H), 1,86 (br d, 3H), 1,24-1,36 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 435,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 26

5-((1-(metylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahyđropyriđin-4-yl)metoxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 291)



a) Etyl piperiđin-4-carboxylat trifloaxetat

Dung dịch gồm 1-(tert-butyl)-4-etyl-piperiđin-1,4-đicarboxylat (20g, 77,8mmol) trong DCM (400mL) được bổ sung nhỏ giọt TFA (200mL) ở 0°C trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 44g hợp chất thô nêu ở đề mục ở dạng dầu màu nâu. Nó được dùng nguyên như vậy trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

b) Etyl-1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-carboxylat

Dung dịch gồm etyl piperiđin-4-carboxylat trifloaxetat (44g, 162,3mmol) trong ACN (400mL) được bổ sung DIPEA (106mL, 649,4mmol) và MsCl (25mL, 327,4mmol) ở 0°C trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời 2 tới 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước (500mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 500mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4 khan), được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh

chế bằng cách sắc ký trên cột silicagel sử dụng 25 % EtOAc trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra 5,6g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng. MS: *m/z* 158 $[M+H]^+$.

c) Etyl-1-(metylsulfonyl)-2-oxopiperiđin-4-carboxylat

Dung dịch gồm etyl-1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-carboxylat (3,6g, 15,3mmol) trong ACN:H_2O (2:5) (14mL) được bổ sung Ruteni(IV) oxit hyđrat (0,2g, 1,5mmol) trong bể nước. Sau 5 phút, natri periođat (6,8g, 32,1mmol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C tới 22°C (nhiệt độ có thể không quá 30°C trong lúc bổ sung). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước, tiếp đó là bổ sung DCM (50mL). Hỗn hợp này được lọc qua đệm Celit®. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô (Na_2SO_4 khan) và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột silicagel sử dụng 20-40% EtOAc trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra 2,3g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng sáng. MS: *m/z* 250 $[M+H]^+$.

d) Etyl-2-hyđroxy-1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-carboxylat

Dung dịch etyl-1-(metylsulfonyl)-2-oxopiperiđin-4-carboxylat (2,26g, 9,0mmol) trong THF khô (100mL) được bổ sung nhỏ giọt DIBAL-H trong toluen (1,5 M trong toluen, 15,1mL, 22,6mmol) ở -78°C trước khi khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà và được chiết bằng EtOAc (3 x 50mL). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4 khan), được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2,1g hợp chất thô nêu ở đề mục ở dạng dầu màu vàng nhạt. Nó được dùng nguyên như vậy trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

e) Etyl-1-(metylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahyđropyriđin-4-carboxylat

Dung dịch gồm etyl-2-hyđroxy-1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-carboxylat (2,1g, 8,3mmol) trong DCM (40mL) được bổ sung nhỏ giọt TFAA (2,9mL, 20,9mmol) ở -78°C và trước khi khuấy trong 6 giờ. Sau đó TEA (24mL,

167,3mmol) được bổ sung vào ở -78 °C trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ và được chiết bằng DCM (3 x 50mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô (Na_2SO_4 khan), được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột silicagel sử dụng 10-20% EtOAc trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra 1,1g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: *m/z* 234 $[M+H]^+$.

f) (1-(metylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahyđropyriđin-4-yl)metanol

Dung dịch etyl 1-(metylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahyđropyriđin-4-carboxylat (0,95g, 4,0mmol) trong THF khô (100mL) được bổ sung nhỏ giọt $LiBH_4$ (3,0M trong THF, 2,7mL, 8,1mmol) ở -40°C trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh bằng đá lạnh và được chiết bằng EtOAc (3 x 50mL). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4 khan), được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 0,77g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu trong suốt. MS: *m/z* 192 $[M+H]^+$.

g) (1-(metylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahyđropyriđin-4-yl)metyl metansulfonat

Dung dịch gồm (1-(metylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahyđropyriđin-4-yl)metanol (0,76g, 3,97mmol) trong ACN (10mL) được bổ sung DIPEA (2,9mL, 15,91mmol) và MsCl (0,6mL, 7,95mmol) ở 0°C trước khi khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước muối (50mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 25mL). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4 khan), được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 1,2 g hợp chất thô nêu ở đề mục. Nó được dùng nguyên như vậy trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: *m/z* 270 $[M+H]^+$.

h) 5-((1-(metylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahyđropyriđin-4-yl)metoxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on

Dung dịch gồm 5-hyđroxy-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (0,5g, 1,6mmol) và (1-(metylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahyđropyriđin-4-

yl)metyl metansulfonat (0,4g, 1,6mmol) in ACN (10mL) được bổ sung Cs_2CO_3 (1,3g, 4,0mmol) trước khi khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (50mL), được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất liệu thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế đảo pha sử dụng Agilent, X Select Hexyl Phenyl (19 x 250) mm, 5 µm, građien 30% tới 70% ACN trong nước chứa 5mM amoni axetat trong nước, RT, 13,5 phút để tạo ra 13,7 mg hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ 8,17 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,96 (q, 1H), 4,07 (s, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,63-3,66 (m, 2H), 3,53-3,57 (m, 1H), 3,40-3,45 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,59-2,68 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 1H), 1,71-1,72 (m, 1H); MS: *m/z* 485 $[M+H]^+$.

Thử nghiệm sinh học

Ức chế CYP11A1

Khả năng của các hợp chất thử nghiệm ức chế sự chuyển hoá cholesterol thành pregnenolon và axit isocaproic được đo được bằng phương pháp được biến đổi từ thử nghiệm giải phóng axit isocaproic (IARA: isocaproic acid release assay) được mô tả bởi Ruangwises et. al. (Biology of Reproduction 1991; 45(1):143-50) chỉ khác là dòng tế bào carcinom vỏ tuyến thượng thận thận H295R của người được sử dụng làm nguồn enzym và quá trình chiết được thực hiện bằng huyền phù than được bao bằng đextran (Isomaa, V. et al., Endocrinology 1982; 111(3):833-843). Dòng tế bào H295R đã được chỉ ra là ức chế toàn bộ các enzym tổng hợp steroit quan trọng. Để xác định nồng độ ức chế tối đa 50% (IC_{50}: half maximal inhibitory concentration) của các hợp chất thử nghiệm đến ức chế CYP11A1, các tế bào này được xử lý trong thời gian ba ngày bằng nồng độ tăng lên của hợp chất thử nghiệm với sự có mặt của 3 nM cholesterol được đánh dấu [24,25-3H] (American Radiolabelled Chemicals). Nồng độ DMSO cuối là 1 %. Môi trường nuôi cấy tế bào được chiết bằng huyền phù than được bao bằng dextran và axit isocaproic đã đánh dấu phóng xạ được xác định bằng cách trộn 100 µl phần dịch nổi trên bề mặt trong 200 µl dung dịch hấp nháy lỏng (OptiPhase SuperMix, Perkin Elmer). Hoạt tính phóng xạ được đo bằng cách sử

dụng máy đếm nhấp nháy Microbeta counter (1450 MicroBeta Trilux, Wallac). Tất cả các hợp chất thử nghiệm được nghiên cứu ở 10 nồng độ với lặp lại hai lần.

Các hợp chất theo sáng chế được sàng lọc trong thử nghiệm được đề cập trên đây và các giá trị IC_{50} của các hợp chất này được đưa vào Bảng 1 dưới đây trong đó "A" dùng để chỉ giá trị IC_{50} nhỏ hơn 150 nM, "B" dùng để chỉ giá trị IC_{50} nằm trong khoảng từ 150 đến 300 nM và "C" dùng để chỉ giá trị IC_{50} nằm trong khoảng từ 301 nM đến 2000 nM.

Bảng 1

Nhóm	Hợp chất số
A	2, 5, 8, 10, 11, 12, 15, 21, 22, 23, 36, 37, 44, 47, 49, 65, 69a, 70, 71, 72, 73, 74, 83, 84, 89, 90, 91, 92, 93, 95, 103, 104, 109, 111, 113, 114, 115, 116, 122, 129, 130, 131, 134, 137, 138, 139, 146, 162, 172, 173, 176, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 192, 195, 196, 205, 211, 213, 215, 216, 217, 219, 221, 222, 224, 225, 226, 229, 230, 232, 234, 238, 244, 244a, 249, 251, 254, 255, 257, 261, 262, 271, 272, 278, 285 và 286
B	1, 4, 6, 7, 9, 20, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 34, 39, 46, 53, 56, 61, 63, 64, 67, 68, 69, 81, 82, 82a, 85, 86, 88, 94, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 107, 108, 120, 121, 124, 126, 127, 128, 135, 136, 140, 142, 143, 147, 158, 161, 163, 164, 165, 168, 169, 174, 177, 180, 181, 191, 194, 198, 199, 200, 208, 209, 210, 214, 218, 220, 223, 227, 228, 231, 233, 235, 236, 237, 239, 241, 247, 248, 250, 252, 256, 258, 260, 267, 268, 269, 270, 273, 276, 279, 280, 283, 284 và 291
C	3, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 27, 32, 33, 35, 38, 40, 41, 42, 43, 45, 48, 50, 51, 52, 55, 57, 58, 59, 60, 62, 66, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 87, 96, 105, 106, 110, 112, 117, 118, 119, 123, 125, 132, 133, 141, 144, 145, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 159, 160, 166, 170, 171, 178, 179, 182, 183, 193, 197, 201, 202, 203, 206, 207, 212, 240, 242, 243, 245, 245a, 253, 263, 264, 265, 274, 275, 277, 281, 282, 287, 289 và 290

Các từ viết tắt

ACN - Axetonitril

DAST - Đietylaminosulfur triflorua

DCE - 1,2-đicloetan

DCM - Điclometan

DEA - Đietanolamin

DIBAL-H - Dung dịch điisobutylnhôm hyđrua

DIPEA - N,N-điisopropyletylamin

DMF - N,N-đimetylformamit

DMSO - Đimetylsulfoxit

DPPA - Điphenylphosphoryl azit

DBU - 1,8-điazabixyclo[5,4,0]undec-7-en

EtOAc - Etyl axetat

EtOH – Etanol

IPA - Rượu isopropylic

LAH - Lithi nhôm hyđrua

LiHMDS - muối hexametyldisilazan lithi TAI Lithi bis(trimetylsilyl)amit

m-CPBA – axit 3-cloperoxy benzoic

MeOH – Metanol

Ms - Metansulfonyl

MTBE – Ete metyl butyl bậc ba

PPh_3 - Triphenylphosphin

$Pd_2(dba)_3$ -Tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi(0)

$Pd(PPh_3)_4$ – Tetrakis(triphenylphosphin)palađi(0)

PPTS - Pyriđinium p-toluenulfonat

rac-BINAP - *rac*-2,2'-bis(điphenylphosphin)-1,1'-binaphtyl

RT - Nhiệt độ trong phòng

rt – Thời gian lưu

TBABr - Tetrabutylamoni bromua

TBAF – Tetrabutylamoni florua

TBME - Metyl *tert*-butyl ete

TBSCl - tert-butylđimetylsilyl clorua

TEA - Trietylamin

TFA –Axit trifloaxetic

TFAA - Trifloaxetic anhyđrit

THF – Tetrahyđrofuran

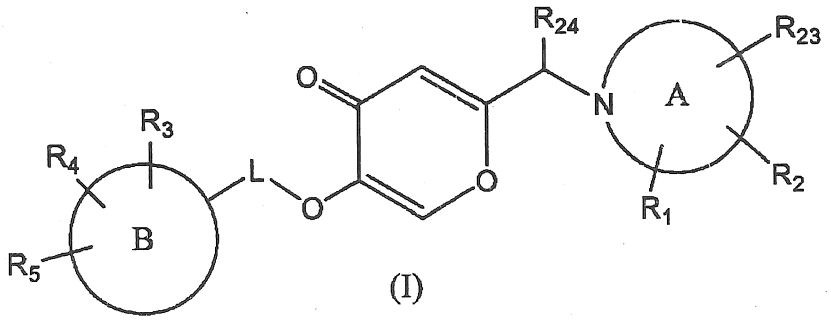
TMEDA – Tetrametyletylenđiamin

Tf – triflometansulfonyl

Ts - *p*-Toluensulfonyl

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I):

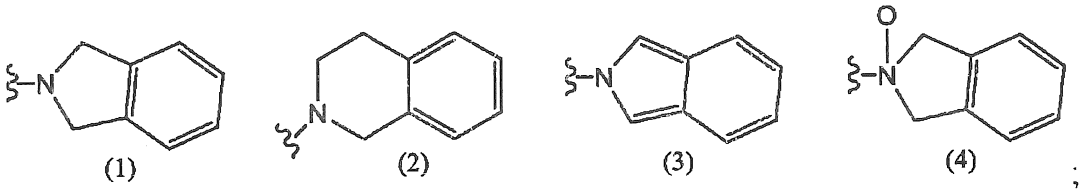


(I)

trong đó:

vòng B là vòng một vòng hoặc vòng hai vòng có 4 tới 10 cạnh chứa 0 tới 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O hoặc S

vòng A là nhóm bất kỳ trong số các nhóm có công thức sau:



(1) (2) (3) (4);

L không có mặt hoặc là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-CH_2-$, hoặc trong trường hợp vòng A có công thức (1), L cũng có thể là $-C(O)-CH_2-$;

R_1 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, halogen, xyano, nitro, halo C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkoxy hoặc C_{1-7} alkylthio;

R_2 là hyđro, C_{1-7} alkyl, halogen, hyđroxy, halo C_{1-7} alkyl, nitro, halo C_{1-7} alkoxy hoặc thiol;

hoặc R_1 và R_2 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng 1,3-đioxol ngưng tụ;

R_3 là hyđro, halogen, nitro, xyano, oxo, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, hyđroxy C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkoxy, hyđroxy C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylthio, aminocacbonyl C_{2-7} alkenyl, halo C_{1-7} alkylthio, C_{1-7} alkoxycacbonyl C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl C_{2-7} alkenyl, $=NSO_2R_{20}$,$-S(O)-C_{1-7}$ alkyl, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$, $-S(NR_{15})(C_{1-7}$ alkyl), $-C(S)NR_{18}R_{19}$, $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-D-NR_9R_{10}$, $-SO_2R_{11}$, carboxyclyl có 3

tới 10 cạnh đã được thế tùy ý, carboxyclyl C_{1-7} alkyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tùy ý, heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tùy ý hoặc heteroxyclyl C_{1-7} alkyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tùy ý;

R_4 là hyđro, halogen, hyđroxy, C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkyl hoặc oxo;

R_5 là hyđro, halogen hoặc C_{1-7} alkyl;

R_6 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-O-C(O)C_{1-7} alkyl hoặc heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tùy ý;

R_8 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkoxy, halo C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl, -C_{1-7} alkyl-O-C(O)-C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-SO_2(C_{1-7} alkyl), -N=S(O)(C_{1-7} alkyl)(C_{1-7} alkyl) hoặc heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tùy ý;

R_9 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, -SO_2(C_{1-7} alkyl) hoặc -SO_2(C_{3-7} xycloalkyl);

R_{11} là C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, halo C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$, carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tùy ý hoặc heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tùy ý;

R_{12} là hyđro, C_{1-7} alkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl hoặc C_{1-7} alkylcacbonyl;

R_7, R_{10}, R_{13}, R_{18}, và R_{19} độc lập là hyđro, C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{14} là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl hoặc -SO_2R_{21};

R_{15} là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, -SO_2R_{17};

R_{17} là C_{1-7} alkyl hoặc carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tùy ý;

R_{20} và R_{21} độc lập là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl hoặc carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tùy ý;

R_{22} là C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{23} là hyđro hoặc oxo;

R_{24} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

D không có mặt hoặc là C_{1-7} alkyl hoặc C_{2-7} alkenyl;

trong đó các phần tử thế tùy ý trong mỗi trường hợp có mặt được chọn từ 1 tới 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-7} alkyl, halogen, hyđroxy, C_{1-7} alkoxy, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl hoặc oxo; và

trong đó nhóm heteroxyclyl trong mỗi trường hợp có mặt có 1 tới 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S;

hoặc muối dược dụng của nó;

với điều kiện hợp chất này không phải klà hợp chất có công thức:

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(2,5-đimetylphenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(2,4-điclophenyl)metoxy]-2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(3-clophenyl)metoxy]-2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(4-metylphenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(3,4-điclophenyl)ınetoxy]-2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(3-flophenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-(1-naphtalenylmetoxy)-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[[3-(triflometyl)phenyl] metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(2-clophenyl)metoxy]-2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(2-clo-6-flophenyl)metoxy]-2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl) metyl]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(4-clophenyl)metoxy]-2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(4-bromphenyl)metoxy]-2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(2-flophenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(2-metylphenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-(phenylmetoxy)-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[[4-(triflometyl)phenyl] metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

metyl 4-(((6-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzoate;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(4-flophenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(3,5-dimetoxyphenyl) metoxy]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(3-nitrophenyl)metoxy]-4H-pyran-4-on;

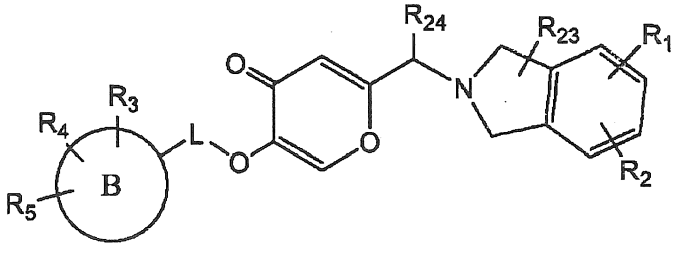
metyl 5-(((6-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)furan-2-carboxylate;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-(2-phenyletoxy)-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(3-metylphenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on; hoặc

2-[(3,4-đihyđro-2(1*H*)-isoquinolinyl)metyl]-5-[(4-nitrophenyl)metoxy]-4*H*-pyran-4-on.

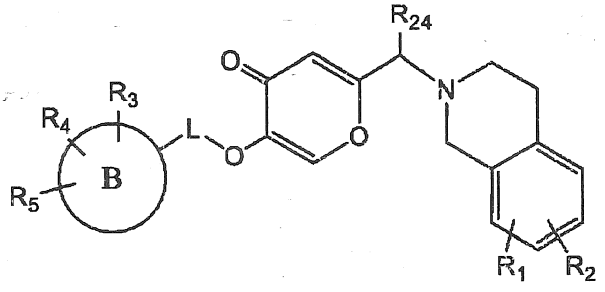
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IA):



(IA),

trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{23}, R_{24}, L và B là như được xác định ở điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IB):

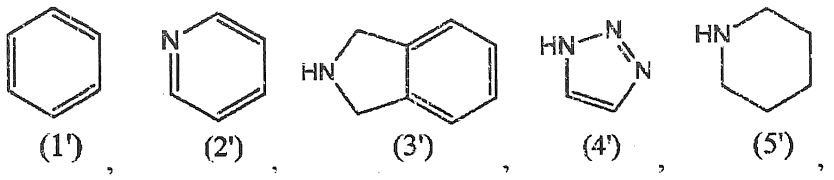


(IB),

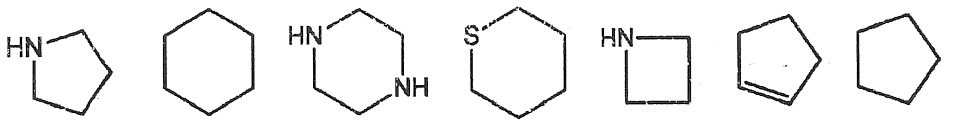
trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{24}, L và B là như được xác định ở điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 3, trong đó L là $-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2$.

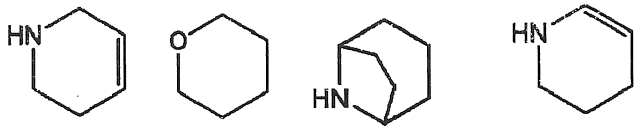
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó vòng B là nhóm bất kỳ trong số các nhóm có công thức sau đây:



(1'), (2'), (3'), (4'), (5'),



(6'), (7'), (8'), (9'), (10'), (11'), (12'),

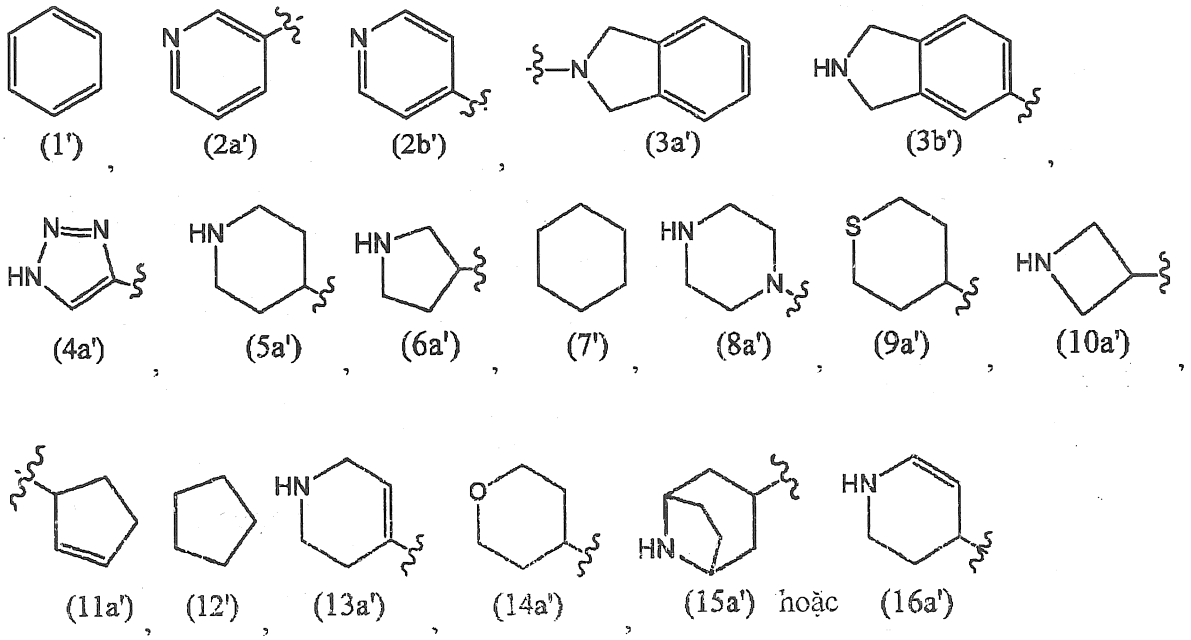


(13'), (14'), (15') hoặc (16')

R_3, R_4 và R_5 được gắn vào các vòng B nêu trên, tùy ý là

trong đó vòng B là

nhóm bất kỳ trong số các nhóm sau đây:



R_3, R_4 và R_5 được gắn vào các vòng B nêu trên và đường lượn sóng thể hiện vị trí gắn vào L; và/hoặc

b) (1'), (5'), (7'), (9'), (13') hoặc (14'); hoặc

c) (1'), (5a'), (7'), (9a'), (13a') hoặc (14a').

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó:

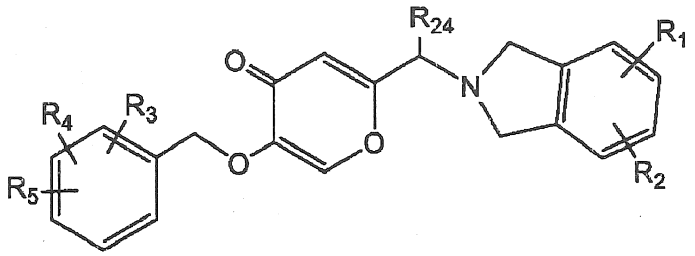
R_3 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano, C_{1-7} alkylthio, C_{1-7} alkoxycacbonyl C_{2-7} alkenyl, -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8, -SO_2R_{11}, -D-NR_9R_{10}, -S(O)(NR_{14})(R_{22}), -S(NR_{15})(C_{1-7} alkyl), -C(S)$NR_{18}R_{19}$, carboxyclyl có 3 tới 10 cạnh đã được thế tùy ý, heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tùy ý, hoặc heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh đã được thế tùy ý C_{1-7} alkyl;

trong đó các phần tử thế tùy ý trong mỗi trường hợp có mặt được chọn từ 1 tới 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-7} alkyl, halogen, hyđroxy, C_{1-7} alkoxy, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl hoặc oxo, và

trong đó nhóm heteroxyclyl trong mỗi trường hợp có mặt có 1 tới 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; và/hoặc

R_4 và R_5 là hyđro.

7. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này có công thức (IC):



(IC)

trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 và R_{24} là như được xác định ở điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, tùy ý là trong đó:

R_1 là hyđro, C_{1-7} alkoxy, halogen, nitro, halo C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkoxy hoặc C_{1-7} alkylthio;

R_2 là hyđro hoặc halogen;

R_3 là C_{2-7} alkenyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano, C_{1-7} alkoxycacbonyl C_{2-7} alkenyl, -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8, -SO_2R_{11}, -D-NR_9R_{10}, -S(O)(NR_{14})(R_{22}), -S(NR_{15})(C_{1-7} alkyl), carboxyclyl có 3 tới 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế hyđroxyl, hoặc heteroxyclyl có 4 tới 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế được chọn từ halogen hoặc hyđroxyl;

R_4 là hyđro, hyđroxy hoặc halogen;

R_5 là hyđro hoặc halogen;

R_6 là C_{1-7} alkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl hoặc -C_{1-7} alkyl-O-C(O)C_{1-7} alkyl;

R_7 là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_8 là C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkyl, -N=S(O)(C_{1-7} alkyl)(C_{1-7} alkyl) hoặc heteroxyclyl có 4 tới 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế halogen;

R_9 là C_{1-7} alkylcacbonyl hoặc -SO_2(C_{1-7} alkyl);

R_{10} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_{11} là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, halo C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$ hoặc heteroxyclyl có 4 tới 6 cạnh;

R_{12} là C_{1-7} alkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl hoặc C_{1-7} alkylcacbonyl;

R_{13} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_{14} là hyđro, C_{1-7} alkyl hoặc C_{1-7} alkylcacbonyl;

R_{15} là hyđro hoặc -SO_2R_{17};

R_{17} là carboxyclyl có 3 tới 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế C_{1-7}

alkyl;

R_{22} là C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{24} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

D không có mặt hoặc là C_{1-7} alkyl hoặc C_{2-7} alkenyl;

trong đó nhóm heteroxyclyl trong mỗi trường hợp có mặt có 1 tới 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; hoặc

ii) R_1 là hyđro, C_{1-7} alkoxy, halogen, nitro, halo C_{1-7} alkyl hoặc halo C_{1-7} alkoxy;

R_2 và R_{10} là hyđro;

R_3 là C_{2-7} alkenyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano, C_{1-7} alkoxycacbonyl C_{2-7} alkenyl, -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8, -SO_2R_{11}, -D-NR_9R_{10}, -S(O)(NR_{14})(R_{22}), -S(NR_{15})(C_{1-7} alkyl), oxazolyl, xyclobutyl tùy ý được thế bằng phần tử thế hyđroxy, hoặc oxetanyl tùy ý được thế bằng phần tử thế hyđroxy;

R_4 và R_5 là hyđro hoặc halogen;

R_6 là C_{1-7} alkyl hoặc hyđroxy C_{1-7} alkyl;

R_7, R_{13}, R_{14} và R_{24} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_8 là C_{1-7} alkyl, pyroliđinyl, oxetanyl, hoặc azetiđinyl tùy ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế halogen,-N=S(O)(C_{1-7} alkyl)(C_{1-7} alkyl);

R_9 là -SO_2(C_{1-7} alkyl);

R_{11} là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, halo C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$, pyroliđinyl, piperiđinyl, azetiđinyl hoặc morpholinyl;

R_{12} là C_{1-7} alkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl hoặc C_{1-7} alkylcacbonyl;

R_{15} là hyđro hoặc -SO_2R_{17};

R_{17} là phenyl tùy ý được thế bằng phần tử thế C_{1-7} alkyl;

R_{22} là C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

D không có mặt hoặc là C_{1-7} alkyl hoặc C_{2-7} alkenyl; hoặc

iii) R_1 là hyđro, C_{1-7} alkoxy, halogen, halo C_{1-7} alkyl hoặc halo C_{1-7} alkoxy;

R_2 và R_{10} là hyđro;

R_3 là hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano, C_{1-7} alkoxycacbonyl C_{2-7} alkenyl, -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8, -SO_2R_{11}, -D-NR_9R_{10}, -S(O)(NR_{14})(R_{22}), -S(NR_{15})(C_{1-7} alkyl), oxazolyl, xyclobutyl tùy ý được thế bằng phần tử thế hyđroxy, hoặc oxetanyl tùy

ý được thế bằng phần tử thế hyđroxy;

R_4 và R_5 là hyđro hoặc halogen;

R_6 là C_{1-7} alkyl;

R_7, R_{13}, R_{14} và R_{24} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_8 là pyroliđinyl, azetiđinyl hoặc -N=S(O)(C_{1-7} alkyl)(C_{1-7} alkyl);

R_9 là -SO_2(C_{1-7} alkyl);

R_{11} là C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$ hoặc pyroliđinyl;

R_{12} là C_{1-7} alkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl hoặc C_{1-7} alkylcacbonyl;

R_{15} là -SO_2R_{17};

R_{17} là phenyl tùy ý được thế bằng phần tử thế C_{1-7} alkyl;

R_{22} là C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

D không có mặt hoặc là C_{1-7} alkyl hoặc C_{2-7} alkenyl; hoặc

iv) R_1 là hyđro, halogen, halo C_{1-7} alkyl hoặc halo C_{1-7} alkoxy;

R_2, R_4, R_5 và R_{10} là hyđro;

R_3 là hyđroxy C_{1-7} alkyl, -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8, -SO_2R_{11}, -D-NR_9R_{10}, -S(O)(NR_{14})(R_{22}) hoặc oxetanyl tùy ý được thế bằng phần tử thế hyđroxy;

R_6 và R_7 là C_{1-7} alkyl;

R_8 là pyroliđinyl, hoặc -N=S(O)(C_{1-7} alkyl)(C_{1-7} alkyl);

R_9 là -SO_2(C_{1-7} alkyl);

R_{11} là C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$ hoặc pyroliđinyl;

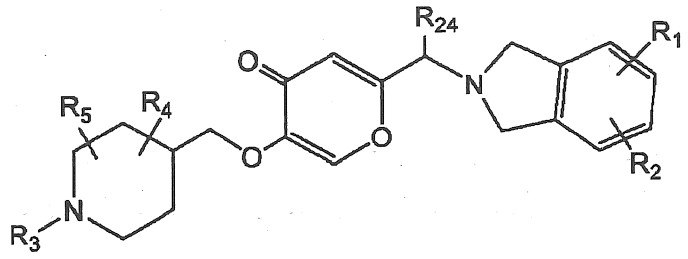
R_{12} là C_{1-7} alkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, hoặc C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl;

R_{13} và R_{14} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_{22} là C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

D là C_{1-7} alkyl hoặc C_{2-7} alkenyl.

8. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này có công thức (ID):



(ID)

trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 và R_{24} là như được xác định ở điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, tùy ý là trong đó:

R_1 là hyđro, C_{1-7} alkyl, xyano, halogen, nitro, halo C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkoxy hoặc C_{1-7} alkylthio;

R_2 là hyđro hoặc halogen;

R_3 is -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8 , -SO_2R_{11}, hoặc -C(S)$NR_{18}R_{19}$;

R_4 là hyđro, C_{1-7} alkyl, hyđroxy hoặc halogen;

R_5 là hyđro;

R_6 là C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_7 và R_{24} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_8 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, halo C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-O-C(O)-C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-SO_2(C_{1-7} alkyl) hoặc heteroxyclyl có 4 tới 10 cạnh;

R_{11} là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, halo C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$, carboxyclyl có 3 tới 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế halogen, hoặc heteroxyclyl có 4 tới 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế được chọn từ halogen hoặc C_{1-7} alkyl;

R_{12} và R_{13} là C_{1-7} alkyl;

R_{18}, và R_{19} độc lập là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

D không có mặt;

trong đó nhóm heteroxyclyl trong mỗi trường hợp có mặt có 1 tới 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; hoặc

ii) R_1 là hyđro, C_{1-7} alkyl, halogen, halo C_{1-7} alkyl hoặc halo C_{1-7} alkoxy;

R_2 và R_5 là hyđro;

R_3 is -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8 , -SO_2R_{11}, hoặc -C(S)$NR_{18}R_{19}$, hoặc oxetanyl tùy ý được thế bằng phần tử thế hyđroxy;

R_4 là hyđro, C_{1-7} alkyl hoặc halogen;

R_6 là C_{1-7} alkyl;

R_7 là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_8 là C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, halo C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-O-C(O)-C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-SO_2(C_{1-7} alkyl), azetiđinyl, morpholinyl, furanyl hoặc pyroliđinyl;

R_{11} là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, halo C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$, pyroliđinyl, phenyl tùy ý được thế bằng phần tử thế halogen, oxetanyl, hoặc pyrazolyl tùy ý được thế bằng phần tử thế C_{1-7} alkyl;

R_{12} và R_{13} là C_{1-7} alkyl;

R_{18}, và R_{19} độc lập là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_{24} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

D không có mặt; hoặc

iii) R_1 là hyđro, C_{1-7} alkyl, halogen, halo C_{1-7} alkyl hoặc halo C_{1-7} alkoxy;

R_2, R_5 và R_7 là hyđro;

R_3 is -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8 hoặc -SO_2R_{11};

R_4 là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_6 là C_{1-7} alkyl;

R_8 là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, halo C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, -C_{1-7} alkyl-O-C(O)-C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-SO_2(C_{1-7} alkyl), morpholinyl hoặc pyroliđinyl;

R_{11} là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$, oxetanyl, hoặc pyrazolyl tùy ý được thế bằng phần tử thế C_{1-7} alkyl;

R_{12} và R_{13} là C_{1-7} alkyl;

R_{24} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

D không có mặt; hoặc

iv) R_1 là hyđro, halogen, halo C_{1-7} alkyl hoặc halo C_{1-7} alkoxy;

R_2, R_4, R_5 và R_7 là hyđro;

R_3 is -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8 hoặc -SO_2R_{11};

R_6 , R_{12} và R_{13} là C_{1-7} alkyl;

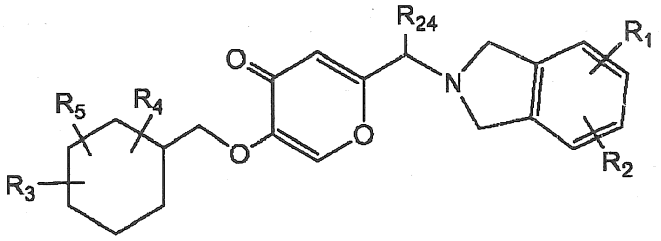
R_8 là C_{1-7} alkyl hoặc halo C_{1-7} alkyl;

R_{11} là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$ hoặc oxetanyl;

R_{24} là hyđro;

D không có mặt.

9. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này có công thức (IE):



(IE)

trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 và R_{24} là như được xác định ở điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, tùy ý là trong đó

R_1, R_2, R_4, R_5 và R_{24} là hyđro;

R_3 là hyđro, -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8 , -SO_2R_{11}, -D-NR_9R_{10}, -S(O)(NR_{14})(R_{22}), heteroxyclyl có 4 tới 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế oxo, hoặc heteroxyclyl có 4 tới 6 cạnh C_{1-7} alkyl tùy ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế oxo;

R_6, R_{11} và R_{22} là C_{1-7} alkyl;

R_7 là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_8 là C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, hoặc heteroxyclyl có 4 tới 6 cạnh;

R_9 là -SO_2(C_{1-7} alkyl);

R_{10} là hyđro, C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{14} là hyđro hoặc -SO_2R_{21};

R_{21} is carboxyclyl có 3 tới 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 tới 2 C_{1-7} alkyl;

D không có mặt hoặc là C_{1-7} alkyl;

trong đó nhóm heteroxyclyl trong mỗi trường hợp có mặt có 1 tới 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S; hoặc

ii) R_1, R_2, R_4, R_5 và R_{24} là hyđro;

R_3 là -D-C(O)-NR_6R_7, -C(O)R_8 , -SO_2R_{11}, -D-NR_9R_{10}, -S(O)(NR_{14})(R_{22}), 1,1-đioxiđoisothiazoliđinyl hoặc 1,1-đioxiđoisothiazoliđinyl C_{1-7} alkyl;

R_6, R_{11} và R_{22} là C_{1-7} alkyl;

R_7 là C_{1-7} alkyl;

R_8 là C_{1-7} alkyl hoặc azetiđinyl;

R_9 là $-SO_2(C_{1-7}$ alkyl);

R_{10} là hyđro, C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{14} là $-SO_2R_{21}$;

R_{21} là phenyl tùy ý được thế bằng phần tử thế C_{1-7} alkyl;

D không có mặt hoặc là C_{1-7} alkyl.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 tới 9, trong đó:

R_1 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, halogen, xyano, nitro, halo C_{1-7} alkyl, halo C_{1-7} alkoxy hoặc C_{1-7} alkylthio;

R_2 là hyđro hoặc halogen;

R_3 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano, C_{1-7} alkylthio, C_{1-7} alkoxycacbonyl C_{2-7} alkenyl, -D-C(O)-NR_6R_7, -$C(O)R_8$, -SO_2R_{11}, -D-NR_9R_{10}, -S(O)(NR_{14})(R_{22}), -S(NR_{15})(C_{1-7} alkyl), -C(S)$NR_{18}R_{19}$, carboxyclyl có 4 tới 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế hyđroxyl, heteroxyclyl có 4 tới 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế được chọn từ halogen, hyđroxyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl hoặc oxo, hoặc heteroxyclyl có 4 tới 6 cạnh C_{1-7} alkyl tùy ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế oxo;

R_4 là hyđro, C_{1-7} alkyl, hyđroxy hoặc halogen;

R_5 là hyđro hoặc halogen;

R_6 là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-O-C(O)C_{1-7} alkyl;

R_7 là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_8 là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-7} alkoxy, halo C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl, C_{1-7} alkoxycacbonyl, -C_{1-7} alkyl-O-C(O)-C_{1-7} alkyl, -C_{1-7} alkyl-$SO_2(C_{1-7}$ alkyl), -N=S(O)(C_{1-7} alkyl)(C_{1-7} alkyl) hoặc heteroxyclyl có 4 tới 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế halogen;

R_9 là C_{1-7} alkylcacbonyl, $-SO_2(C_{1-7}$ alkyl) hoặc $-SO_2(C_{3-7}$ xycloalkyl);

R_{10} là hyđro, C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{11} là C_{1-7} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, halo C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl, -$NR_{12}R_{13}$, carboxyclyl có 3 tới 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế được chọn từ halogen hoặc C_{1-7} alkyl, hoặc heteroxyclyl có 4 tới 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế được chọn từ halogen hoặc C_{1-7} alkyl;

R_{12} là C_{1-7} alkyl, hyđroxy C_{1-7} alkyl, xyano C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl hoặc C_{1-7} alkylcacbonyl;

R_{13} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_{14} là hyđro, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkylcacbonyl hoặc $-SO_2R_{21}$;

R_{15} là hyđro, C_{1-7} alkyl, $-SO_2R_{17}$;

R_{17} là C_{1-7} alkyl hoặc carboxyclyl có 3 tới 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 tới 2 phần tử thế C_{1-7} alkyl;

R_{18}, và R_{19} độc lập là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

R_{21} là carboxyclyl có 3 tới 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 tới 2 C_{1-7} alkyl;

R_{22} là C_{1-7} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R_{24} là hyđro hoặc C_{1-7} alkyl;

trong đó nhóm heteroxyclyl trong mỗi trường hợp có mặt có 1 tới 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S;

hoặc muối dược dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất được chọn trong số các công thức sau:

metyl (E)-3-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)-metyl)phenyl)acrylat (Hợp chất 2);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 5);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N-metyl-benzensulfonamit (Hợp chất 8);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-di-metylbenzensulfonamit (Hợp chất 10);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N-(2-metoxyetyl)benzensulfonamit (Hợp chất 11);

N-(2-hyđroxyetyl)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)-oxy)metyl)-N-metylbenzensulfonamit (Hợp chất 12);

N-(2-hyđroxyetyl)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)-oxy)metyl)benzensulfonamit (Hợp chất 15);

N-etyl-N-(2-hyđroxyetyl)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzensulfonamit (Hợp chất 21);

5-((4-((điflometyl)sulfonyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 22);

N-(2-xyanoetyl)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)-metyl)-N-metylbenzensulfonamit (Hợp chất 23);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((l-(oxetan-3-ylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 36);

5-((4-(metylsulfonyl)benzyl)oxy)-2-((5-(triflometoxy)isoinđolin-2-yl)-metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 37);

2-((3,4-đihyđroisoquinolin-2(1H)-yl)metyl)-5-((4-(2-hyđroxypropan-2-yl)-benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 44);

2-isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(prop-1-en-2-yl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 47);

5-((4-(2-hyđroxypropan-2-yl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 49);

5-(xyclohexylmetoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 65);

5-((1-(Oxetan-3-ylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-(triflometyl)-isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 69a);

N-((4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)phenyl)-sulfonyl)-N-metylacetamit (Hợp chất 70);

5-((4-(xyclobutansulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 71);

5-((4-(xyclopropylsulfonyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 72);

5-((4-(isobutylsulfonyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 73);

5-((4-(S-metylsulfinimidoyl)benzyl)oxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 74);

4-({[6-(1,3-đihyđro-2*H*-isoinđol-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl]oxy}metyl)-*N*-[đimetyl(oxiđo)-λ^6-sulfanyliđen]benzamit (Hợp chất 83);

N-[Đimetyl(oxiđo)-λ^6-sulfanyliđen]-4-[({6-[(5-flo-1,3-đihyđro-2*H*-isoinđol-2-yl)metyl]-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl}oxy)metyl]benzamit (Hợp chất 84);

5-((4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 89);

5-((4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-((5-(triflometoxy)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 90);

2-(1-(isoinđolin-2-yl)etyl)-5-((4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 91);

5-((4-(N,S-đimetylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 92);

N-{[4-({[6-(1,3-đihydro-2*H*-isoinđol-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl]oxy}-metyl)phenyl](metyl)-λ^4-sulfanyliđen}-4-metylbenzensulfonamit (Hợp chất 93);

5-((4-(azetiđin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 95);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(propan-2-ylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 103);

5-((5-Flo-1-(metylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 104);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(oxazol-2-yl)benzyl)oxy)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 109);

5-((4-(1-hyđroxyxyclobutyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 111);

N-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzyl)-metansulfonamit (Hợp chất 113);

5-((4-(3-hyđroxyoxetan-3-yl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 114);

2-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((4-(3-hyđroxyoxetan-3-yl)benzyl)oxy)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 115);

5-((4-(3-hyđroxyoxetan-3-yl)benzyl)oxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 116);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(pyroliđin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on

(Hợp chất 122);
5-((4-(azetiđin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 129);
2-((5-bromisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((4-(pyroliđin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 130);
N-(tert-butyl)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-benzamit (Hợp chất 131);
4-(((6-isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-diiso-propylbenzamit (Hợp chất 134);
4-(((6-((5-cloisoinđolin-2-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-đimetylbenzamit (Hợp chất 137);
4-(((6-((5-Metoxyisoinđolin-2-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-đimetylbenzamit (Hợp chất 138);
N,N-đimetyl-4-(((4-oxo-6-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzamit (Hợp chất 139);
(E)-3-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)phenyl)-N,N-đimetylacrylamit (Hợp chất 146);
5-((4-(3,3-đifloazetiđin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)-2-((5-metoxyisoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 162);
3,5-điflo-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-đimetylbenzamit (Hợp chất 172);
N-((4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)xyclohexyl)metyl)metansulfonamit (Hợp chất 173);
5-((4-((1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)metyl)xyclohexyl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 176);
5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 184);
2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 185);
2-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)-metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 186);

5-((1-(xyclopropylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 187);

5-((1-(etylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 188);

5-((1-(etylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-floisoinđolin-2-yl)-metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 189);

5-((1-(xyclopropylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 190);

5-((1-(etylsulfonyl)-4-metylpiperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-yl-metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 192);

2-(1-isoinđolin-2-yl)etyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 195);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 196);

5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-(triflometoxy)-isoinđolin-2-yl)metyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 205);

2-((5-metylisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)-metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 211);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-(3-(1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)propoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 213);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(pyroliđin-1-cacbonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 215);

5-(((1r,4r)-4-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)xyclohexyl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 216);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-đimetylxyclohexan-1-carboxamit (Hợp chất 217);

N-xyclopropyl-N-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)-metyl)xyclohexyl)metansulfonamit (Hợp chất 219);

5-((1-butyrylpiperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 221);

5-((1-(2,2-điflopropanoyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-

pyran-4-on (Hợp chất 222);

2-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-5-((1-propionylpiperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 224);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-*N*,*N*-di-metylpiperiđin-1-sulfonamit (Hợp chất 225);

5-((1-(xyclopropancacbonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 226);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-*N*-iso-propylpiperiđin-1-carboxamit (Hợp chất 229);

4-(((6-((5-floisoinđolin-2-yl)metyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-*N*,*N*-đimetylpiperiđin-1-sulfonamit (Hợp chất 230);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(morpholine-4-cacbonyl)piperiđin-4-yl)-metoxy)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 232);

5-((4-(azetiđin-1-cacbonyl)xyclohexyl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 234);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(2-(metylsulfonyl)acetyl)piperiđin-4-yl)-metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 238);

5-(((1r,4r)-4-axetylxyclohexyl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 244);

5-((1-propionylpiperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 244a);

2-((5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4-oxo-4H-pyran-2-yl)metyl)isoinđolin-5-carbonitril (Hợp chất 245a);

1-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)piperiđin-1-yl)-4-metylpentan-1,2-đion (Hợp chất 249);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-pivaloylpiperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 251);

2-((4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)piperiđin-1-yl)sulfonyl)acetonitrile (Hợp chất 254);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 255);

2-(4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)piperiđin-1-yl)-2-oxoetyl acetate (Hợp chất 257);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-propionylpiperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 261);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-((2-metoxyetyl)sulfonyl)piperiđin-4-yl)-metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 262);

5-((1-(isobutylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 271);

5-((1-Isobutyrylpiperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 272);

4-((6-((5-bromisoinđolin-2-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yloxy)metyl)benzonitril (Hợp chất 278);

5-((4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 285);

5-((4-(R-metylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 286);

và các chất hỗ biến và các muối dược dụng của chúng.

12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là hợp chất được chọn trong số các công thức sau:

N-etyl-N-(2-hyđroxyetyl)-4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)benzensulfonamit (Hợp chất 21);

5-((4-(2-hyđroxypropan-2-yl)benzyl)oxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 49);

4-({[6-(1,3-đihyđro-2*H*-isoinđol-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl]oxy}metyl)-*N*-[đimetyl(oxiđo)-λ^6-sulfanyliđen]benzamit (Hợp chất 83);

5-((4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-2-((5-(triflometoxy)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 90);

2-(1-(isoinđolin-2-yl)etyl)-5-((4-(S-metylsulfonimiđoyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 91);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((4-(pyroliđin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)-4H-pyran-4-on

(Hợp chất 122);

5-((4-((1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)metyl)xyclohexyl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 176);

5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4*H*-pyran-4-on (Hợp chất 184);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 185);

5-((1-(xyclopropylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 187);

5-((1-(etylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 188);

5-((1-(etylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-floisoinđolin-2-yl)-metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 189);

2-(1-isoinđolin-2-yl)etyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 195);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-(3-(1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)propoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 213);

5-(((1r,4r)-4-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)xyclohexyl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 216);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl)oxy)metyl)-N,N-đimetylxyclohexan-1-carboxamit (Hợp chất 217);

4-(((6-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yl)oxy)metyl)-*N*,*N*-dimetylpiperiđin-1-sulfonamit (Hợp chất 225);

5-(((1r,4r)-4-axetylxyclohexyl)metoxy)-2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 244);

5-((1-propionylpiperiđin-4-yl)metoxy)-2-((5-(triflometyl)isoinđolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 244a);

2-(isoinđolin-2-ylmetyl)-5-((1-propionylpiperiđin-4-yl)metoxy)-4H-pyran-4-on (Hợp chất 261);

4-((6-((5-bromisoinđolin-2-yl)metyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yloxy)metyl)benzonitril (Hợp chất 278);

và các chất hỗ biến và các muối dược dụng của chúng.

13. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 12 cùng với chất mang dược dụng.

14. Tổ hợp dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 12 và ít nhất một hoạt chất bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm:
- các glucocorticoit;
- các mineralocorticoit;
- các chất đối kháng thụ thể anđrogen không steroit;
- các chất ức chế sinh steroit;
- các tác nhân hoá trị liệu;
- các kháng thụ thể estrogen;
- các chất điều biến hệ thống di truyền ngoại gen;
- các chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus);
- các chất ức chế AKT (ví dụ, AZ5363);
- các dược phẩm phóng xạ (ví dụ, alpharadin);
- các chất tương tự GnRH/LHRH (như leuprorelin);
- các chất ức chế PI3K; và
- các chất ức chế CDK4/6;
để dùng đồng thời, tách biệt hoặc lần lượt.