



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0040199

(51)^{2020.01} C07D 413/14; C07D 513/04; A61K 31/444; A61K 31/501; A61K 31/506; A61P 25/00; C07D 401/04; C07D 413/04; C07D 417/04; C07D 417/14; C07D 471/04; C07D 471/08; C07D 487/04; A61K 31/438; A61K 31/439 (13) B

(21) 1-2020-06823

(22) 29/04/2019

(86) PCT/US2019/029561 29/04/2019

(87) WO 2019/212927 07/11/2019

(30) 62/665,091 01/05/2018 US

(45) 25/06/2024 435

(43) 25/02/2021 395

(73) Merck Sharp & Dohme LLC (US)

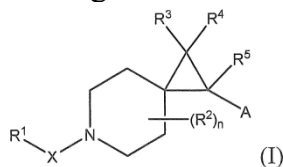
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065, United States of America

(72) CROWLEY, Brendan, M. (US); CAMPBELL, Brian, T. (US); CHOBANIAN, Harry, R. (US); FELLIS, James, I. (US); GUIADEEN, Deodial, G. (US); GRESHOCK, Thomas, J. (US); LEAVITT, Kenneth, J. (US); RADA, Vanessa, L. (US); BELL, Ian, M. (GB).

(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT SPIROPIPERIDIN LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN BIẾN CẤU CỦA THỤ THỂ NICOTINIC AXETYLCHOLIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

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

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

$\alpha 7$ nAChR là kênh ion cửa phổi từ khử nhạy nhanh có khả năng thấm Ca^{2+} cao. Ở não người, $\alpha 7$ nAChR được biểu hiện ở mức cao trong vỏ não và hồi hải mã, các vùng liên quan đến nhận thức, xem ví dụ, Breese *et al. J. Comp. Neurol.* (1997) 387:385-398. Trong các tế bào thần kinh, $\alpha 7$ nAChR được định vị ở cả cấu trúc tiền xináp và hậu xináp, trong đó sự hoạt hóa của thụ thể có thể điều biến sự giải phóng chất truyền thần kinh, khả năng kích thích tế bào thần kinh, và sự truyền tín hiệu nội bào, xem ví dụ, Frazier *et al. J. Neurosci.* (1998) 18:1187-1195.

Chứng suy giảm nhận thức phổ biến trong nhiều bệnh thần kinh và tâm thần, bao gồm bệnh Alzheimer (AD), bệnh tâm thần phân liệt, và bệnh Parkinson, và rối loạn chức năng khi truyền tín hiệu tiết cholin góp phần gây ra chứng suy giảm nhận thức ở các bệnh này, xem ví dụ, Francis *et al. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (1999) 66:137-147. Ví dụ, dấu hiệu cơ bản của sinh bệnh học ở bệnh AD là sự mất các tế bào thần kinh tiết cholin trong nhân hạch nền não trước, trong khi đó việc gia tăng sự truyền cholin thông qua ức chế axetylcholin esteraza là tiêu chuẩn chăm sóc đối với các triệu chứng nhận thức của bệnh AD. Cụ thể hơn đối với $\alpha 7$ nAChR là, gần đây đã chứng minh được rằng enxeniclin, chất chủ vận cục bộ của $\alpha 7$ nAChR, cải thiện nhận thức ở bệnh Alzheimer, xem ví dụ, Moebius H *et al., 67th Annual Meeting. Am. Acad. Neurol.* (AAN) 2015, Abst P7.100. Bằng chứng ám chỉ $\alpha 7$ nAChR trong căn nguyên bệnh của bệnh tâm thần phân liệt bắt nguồn từ các nghiên cứu chứng minh sự biểu hiện trong não giảm đi của $\alpha 7$ nAChR tế bào thần kinh ở các bệnh nhân tâm thần phân liệt và bắt nguồn từ quan sát rằng bệnh tâm thần phân

liệt thường thoáng qua, được tin là một dạng tự chữa. Ngoài ra, các biến thể trong vùng gen khởi động của gen mã hóa $\alpha 7$ nAChR, CHRNA7, mà tác động đến sự biểu hiện của protein $\alpha 7$ nAChR, có liên quan đến các triệu chứng của bệnh tâm thần phân liệt, xem ví dụ, Sinkus *et al. Neuropsychopharmacology* (2015) 96:274-288. Ngoài ra, bằng chứng tích lũy từ các thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra rằng việc hoạt hóa $\alpha 7$ nAChR bằng các chất chủ vận có thể có các tác dụng có lợi đến nhận thức, xem ví dụ, Keefe *et al. Neuropsychopharmacology* (2015) 40:3053-3060 và Bertrand *et al. Pharmacology Reviews* (2015) 67:1025-1073. Do đó, nhắm đích $\alpha 7$ nAChR là chiến lược trị liệu nhằm điều trị chứng suy giảm nhận thức liên quan đến các rối loạn nhận thức khác nhau.

Bệnh Parkinson (PD) là bệnh thoái hóa thần kinh đặc trưng bởi các thiếu hụt tăng dần ở chức năng vận động, như run, vận động chậm, không linh hoạt và phản xạ tư thế bị suy yếu. Phát hiện bệnh lý chính liên quan đến bệnh này là sự thoái hóa các tế bào thần kinh tiết dopamin trong chất đen, dẫn đến sự hao hụt lượng dopamin trong thể vân. L-DOPA là phương pháp điều trị tiêu chuẩn hiện tại cho các triệu chứng vận động ở bệnh PD. Tuy nhiên, việc điều trị mạn tính bằng L-DOPA ở các bệnh nhân PD cũng gây kích thích chứng rối loạn vận động, là một tác dụng phụ của liệu pháp L-DOPA. Loạt bằng chứng mới chỉ ra rằng việc hoạt hóa $\alpha 7$ nAChR làm giảm mạnh chứng rối loạn vận động ở một vài mô hình động vật, xem ví dụ, Zhang *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2014) 351:25-32. Ngoài ra, bằng chứng tích lũy cho thấy rằng việc điều trị sơ bộ bằng chất chủ vận $\alpha 7$ nAChR có thể bảo vệ chống lại sự thoái hóa thần kinh trong các tế bào thần kinh thể vân, đề xuất rằng việc hoạt hóa $\alpha 7$ có thể cũng có các tính chất biến đổi bệnh, xem ví dụ, Suzuki *et al. J. Neurosci. Res.* (2013) 91:462-471. Tóm lại, $\alpha 7$ nAChR là mục tiêu hấp dẫn đối với cả việc cải thiện sự tiến triển của bệnh và kiểm soát chứng rối loạn vận động.

Ngoài sự biểu hiện của nó trong hệ thần kinh trung ương, thì $\alpha 7$ nAChR cũng được biểu hiện rộng rãi trong các tế bào miễn dịch ngoại biên bao gồm đại thực bào, bạch cầu đơn nhân, tế bào đuôi gai, và tế bào B và tế bào T, xem ví dụ, Rosas-Ballina *et al. Science* (2011) 334:98-101. Việc hoạt hóa $\alpha 7$ nAChR ngoại

biên là thiết yếu để ức chế sự giải phóng của các xytokin tiền viêm thông qua con đường kháng viêm tiết cholin, xem ví dụ, Wang *et al. Nature* (2003) 421:384-388. Do đó, $\alpha 7$ nAChR là mục tiêu tiềm năng đối với một vài bệnh viêm như viêm khớp dạng thấp, và chứng xơ vữa động mạch, xem ví dụ, WJ de Jonge *et al. British J. Pharmacol.* (2007) 151:915-929.

Trong những năm gần đây, chất điều biến biến cấu dương (positive allosteric modulator-PAM) chọn lọc $\alpha 7$ đã được đề xuất là phương pháp trị liệu để điều trị chứng suy giảm nhận thức ở bệnh AD, bệnh PD, và bệnh tâm thần phân liệt, cũng như chứng rối loạn vận động do L-DOPA cảm ứng và chứng viêm do L-DOPA cảm ứng. Ngược lại đối với chất chủ vận $\alpha 7$ là hoạt hóa kênh bất kể chất chủ vận nội sinh, PAM làm gia tăng hoạt lực của chất chủ vận nội sinh mà không làm xáo trộn tính nguyên vẹn theo thời gian và không gian khi truyền phát tế bào thần kinh. Có hai nhóm $\alpha 7$ PAM, loại I và loại II, khác nhau dựa trên các tính chất chức năng của việc điều biến. PAM loại I (chẳng hạn như NS1738, xem ví dụ, Timmermann *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2007) 323:294-307) gây ảnh hưởng nổi bật đến dòng đỉnh với ít tác động hoặc không có tác động đến sự khử nhạy thụ thể, trong khi đó PAM loại II (chẳng hạn như PNU120596, xem ví dụ, Hurst *et al. J. Neurosci.* (2005) 25:4396-4405) lại trì hoãn một cách đáng chú ý sự khử nhạy của thụ thể này. Ngoài ra, PAM $\alpha 7$ nAChR có thể có tính chọn lọc cải thiện so với các đích kênh liên quan, có lẽ là thông qua việc gắn kết với các vùng không bảo toàn của thụ thể.

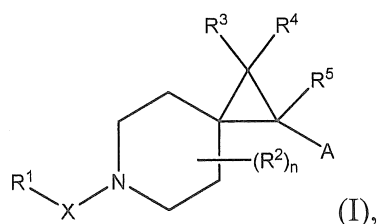
Sáng chế đề cập đến lớp hợp chất mới có sự điều biến biến cấu dương của $\alpha 7$ nAChR.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất mới có công thức I và II và các muối được dụng của chúng. Các hợp chất này có thể hữu ích, dưới dạng hợp chất hoặc các muối được dụng của chúng (khi thích hợp), trong việc điều biến $\alpha 7$ nAChR, ngăn ngừa, điều trị, hoặc cải thiện bệnh, đặc biệt là các rối loạn ở hệ thần kinh trung ương như chứng suy giảm nhận thức ở bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và bệnh tâm thần phân liệt và/hoặc dưới dạng thành phần được phẩm. Để làm thành phần được phẩm, thì các hợp chất này và các muối của chúng có thể là chất có hoạt tính

trị liệu sơ cấp, và, khi thích hợp, thì có thể được kết hợp với các chất trị liệu khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất ức chế axetylcholinesteraza, chất đối kháng của thụ thể NMDA, chất ức chế beta-secretaza, chất chủ vận M4 mAChR hoặc PAM, chất đối kháng mGluR2 hoặc NAM hoặc PAM, chất đối kháng 5-HT6, chất đối kháng của thụ thể histamin H3, chất ức chế PDE4, chất ức chế PDE9, chất ức chế HDAC6, chất chống loạn thần, chất ức chế MAO-B, và levodopa.

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



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

n bằng 0, 1 hoặc 2;

X là $S(O)_2$ hoặc $C(O)$;

R^1 được chọn từ NR^aR^b và R^c ;

R^a được chọn từ H, (C_1-C_4) alkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heterocyclyl, trong đó alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl và heterocyclyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ R^8 ;

R^b là H hoặc (C_1-C_4) alkyl;

R^c là (C_1-C_4) alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng R^9 ; hoặc R^c là heteroaryl, trong đó heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{10} ;

A là vòng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R mỗi nhóm độc lập được chọn từ OH, oxo, NR^6R^7 , CN, alkoxy, halogen, aminoalkyl, hydroxyalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heterocyclyl, trong đó nhóm R này được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heterocyclyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ R^{11} ;

R^2 độc lập là halogen, (C_1-C_4) alkyl, hoặc $O(C_1-C_4)$ alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

hoặc, hai R^2 khi cả hai đều là (C_1-C_4) alkyl và được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon, thì tùy ý có thể kết hợp với nhau để tạo thành vòng xyclopropyl, xyclobutyl, hoặc xyclopentyl hoặc, hai R^2 khi cả hai đều là (C_1-C_4) alkyl và không được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon, thì tùy ý có thể kết hợp với nhau và tạo thành vòng bắc cầu, trong đó xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc vòng bắc cầu này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ OH, halogen, hoặc (C_1-C_4) alkyl;

R^3 là H, halogen hoặc (C_1-C_4) alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

R^4 là H, halogen hoặc (C_1-C_4) alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

hoặc, R^3 và R^4 tùy ý có thể kết hợp với nhau để tạo thành vòng xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl trong đó vòng này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ OH, halogen, hoặc (C_1-C_4) alkyl;

R^5 là H hoặc (C_1-C_4) alkyl;

R^6 là H hoặc (C_1-C_4) alkyl;

R^7 là H hoặc (C_1-C_4) alkyl;

R^8 là OH, (C_1-C_4) alkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxycyl;

R^9 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxycyl;

R^{10} là metyl hoặc hydroxyl;

R^{11} là halogen, OH, oxo, CF_3 , OCF_3 , CN, (C_1-C_6) alkyl, $O(C_1-C_6)$ alkyl, $S(C_1-C_4)$ alkyl, $C=O(C_1-C_4)$ alkyl, $NR^{12}R^{13}$, $(C=O)NR^6R^7$, $(C=O)OR^6$, (C_2-C_4) alkenyl, (C_2-C_4) alkynyl, (C_3-C_6) xycloalkyl, $O(C_3-C_6)$ xycloalkyl, $C=O(C_3-C_6)$ xycloalkyl, aryl, O-aryl, heteroaryl, hoặc heteroxycyl, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl,

heteroaryl, và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, CF₃, OCF₃, OCH₃, CN, OH và oxo;

R¹² là (C₁-C₄)alkyl, heteroxyclyl, xycloalkyl, heteroaryl, aryl, hoặc (C=O)R⁶, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, và OH; và

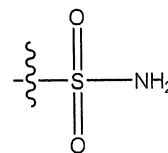
R¹³ là (C₁-C₄)alkyl, heteroxyclyl, xycloalkyl, heteroaryl, aryl, hoặc (C=O)R⁶, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, và OH.

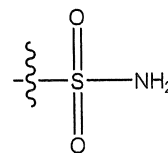
Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và phương pháp bào chế được phẩm này. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ngăn ngừa, điều trị, hoặc cải thiện chứng suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và bệnh tâm thần phân liệt.

Các phương án, khía cạnh và đặc điểm khác của sáng chế sẽ được mô tả hơn nữa hoặc sẽ rõ ràng từ phần mô tả dưới đây, các ví dụ và các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I nêu trên, và các muối được dụng của chúng. Các hợp chất có công thức I và II là chất điều biến biến cấu dương của $\alpha 7$ nAChR.



Theo phương án thứ nhất của sáng chế, -X-R¹ là , và các nhóm còn lại là như được nêu trong công thức tổng quát ở trên.

Theo phương án thứ hai của sáng chế, R² độc lập là metyl, etyl hoặc F, và các nhóm còn lại là như được nêu trong công thức tổng quát ở trên, hoặc như theo phương án thứ nhất.

Theo phương án thứ ba của sáng chế, A là vòng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế bằng 1 nhóm R độc lập được chọn từ OH, oxo, NR⁶R⁷, CN, alkoxy,

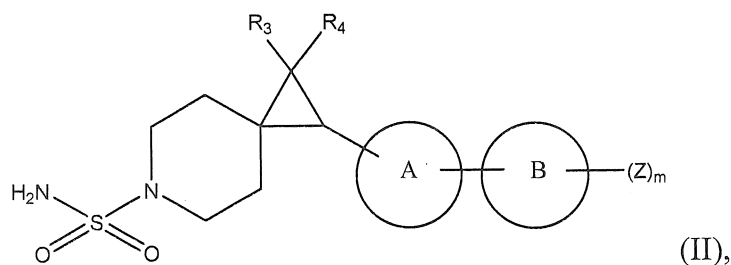
halogen, aminoalkyl, hydroxyalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl, trong đó nhóm R này được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl, còn tùy ý được thể thêm bằng một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ R^{11} , và các nhóm còn lại là như được nêu trong công thức tổng quát ở trên, hoặc như theo phương án thứ nhất và phương án thứ hai.

Theo phương án thứ tư của sáng chế, R là alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, mỗi nhóm này tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ R^{11} , và các nhóm còn lại là như được nêu trong công thức tổng quát ở trên, hoặc như theo phương án thứ nhất, phương án thứ hai và phương án thứ ba.

Theo phương án thứ năm của sáng chế, R là xyclohexyl, phenyl, pyrazolyl, pyridinyl hoặc isoxazolyl, mỗi nhóm này tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ R^{11} , và các nhóm còn lại là như được nêu trong công thức tổng quát ở trên, hoặc như theo các phương án từ phương án thứ nhất đến phương án thứ tư.

Theo phương án thứ sáu của sáng chế, R^3 và R^4 độc lập được chọn từ H, F, và metyl, và các nhóm còn lại là như được nêu trong công thức tổng quát ở trên, hoặc như theo các phương án từ phương án thứ nhất đến phương án thứ năm.

Theo phương án thứ bảy của sáng chế, hợp chất theo sáng chế có công thức (II):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

Z độc lập được chọn từ F, Cl, Br, metyl, metoxy, etyl, etoxy, propyl, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, và xyclopropyl;

vòng A là oxadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, pyrazolyl hoặc imidazolyl;

vòng B là xyclohexyl, phenyl, pyrazolyl, pyridinyl hoặc isoxazolyl;

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

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

Theo phương án thứ tám của sáng chế, hợp chất theo sáng chế có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, trong đó;

m bằng 0, 1 hoặc 2;

Z độc lập được chọn từ F, Cl, Br, metyl, metoxy, etyl, etoxy, propyl, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, và xyclopropyl;

vòng A là oxadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, hoặc thiazolyl;

vòng B là phenyl, pyrazolyl, pyridinyl hoặc isoxazolyl; và

cả R³ và R⁴ đều là H, hoặc cả R³ và R⁴ đều là F.

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

(1*R*)-1-{5-[2-Metyl-5-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(2,5-Dimetylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

4,4-Diflo-1-{3-[3-(2,2,2-trifloetoxi)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang C;

1-{3-[3-(Diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-flo-6-
azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang E;

(1*R*)-1-{3-[4-Flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-
azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-{3-[4-Flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-metyl-6-
azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang D;

(1*R*)-1-{2-[3-(Triflometoxy)phenyl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-
6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[4-Metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-
yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-[5-(1,4-Dimetyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-
azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-{5-[2-(Diflometoxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-diflo-6-
azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-[3-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1-diflo-6-
azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-{3-[1-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-
yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-{5-[2-(Diflometoxy)-5-metylpyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-
diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-{5-[1-metyl-4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,2,4-
oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{1-[3-(Triflometoxy)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-
6-sulfonamit;

(2*R*)-2-[5-(1-Xyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1-diflo-
6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*S*)-2-[5-(1-Xcyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-[5-(6,7-Dihydro-4*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]thiazin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-{5-[1-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(2-metyl-2,4,5,6-tetrahydroxyclopenta[*c*]pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1,1-Diflo-2-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-(metylsulfonyl)-6-azaspiro[2.5]octan;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(1,3,4-trimetyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[4-(3-Xcyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-{2-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,3-oxazol-4-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-[5-(1-Xcyclopropyl-4-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-[5-(5-*Cl*-2-metoxi-phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-(metylsulfonyl)-6-azaspiro[2.5]octan, enantiomer A;

(1*R*)-1-[5-(1-Etyl-5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(3-Xcyclopropyl-5-metylisoxazol-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-{5-[1-Xcyclopropyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-[5-(2-Xcyclopropyl-5-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-[2-(3-Xcyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-oxazol-4-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

2-[3-(2,5-Dimethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1-diflo-6-(methylsulfonyl)-6-azaspiro[2.5]octan;

(1*R*)-1-[5-(2-Methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-[5-(2,5-Dimethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-{2-[2-(Diflometoxy)pyridin-4-yl]-1,3-oxazol-4-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1,1-Diflo-2-{1-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1,1-Diflo-2-{5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-thiadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[3-(5-Clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{3-[5-Flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{3-[3-(Diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-[3-(3-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-[3-(2,4-Diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-{3-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-[3-(5-Clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-[(pyridin-2-ylmetyl)sulfonyl]-6-azaspiro[2.5]octan;

1-[3-(5-Clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-(thiophen-3-ylsulfonyl)-6-azaspiro[2.5]octan;

1-[3-(5-Clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylmetyl)sulfonyl]-6-azaspiro[2.5]octan;

1-[3-(5-Clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-[(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)sulfonyl]-6-azaspiro[2.5]octan;

1-[3-(5-Clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-[(2-phenyletyl)sulfonyl]-6-azaspiro[2.5]octan;

4-({1-[3-(5-Clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]oct-6-yl} sulfonyl)-2,1,3-benzoxadiazol;

6-({1-[3-(5-Clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]oct-6-yl} sulfonyl)-1,3-benzothiazol;

4-({1-[3-(5-Clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]oct-6-yl} sulfonyl)-5-hydroxy-3-metyl-1,2,3-oxadiazol-3-ium trifloaxetat;

N-tert-Butyl-1-[3-(5-clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxamit;

1-[3-(5-Clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-*N*-xyclohexyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxamit;

1-[3-(5-Clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-[3-(5-Clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-*N*-(isothiazol-5-ylmethyl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxamit;

N-Benzyl-1-[3-(5-clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxamit;

1-[3-(5-Clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-(metylsulfonyl)-6-azaspiro[2.5]octan;

1-{3-[2-(Metylamino)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-{3-[2-(Pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

2-[3-(3,5-Dimetylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[3-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-[3-(3-Xyclopropyl-5-metylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-(3-Xyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-[3-(2-metylpyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-{3-[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-{3-[2-(Diflometoxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-[3-(1-*X*cyclopropyl-4-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-[3-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-7-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{3-[5-*X*cyclopropyl-3-(triflometyl)isoxazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-[3-(5-*Clo*-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-[3-(1-*X*cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-{3-[3-*X*cyclopropyl-5-(triflometyl)isoxazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-{3-[5-*X*cyclopropyl-3-(triflometyl)isoxazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1,1-Diclo-2-{3-[4-*flo*-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[3-(Triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(5-*Clo*-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(2-*X*yanophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-(Diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[4-(Triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[5-Bromo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[4-Clo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-(Diflometoxy)-4-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[4-Clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[3-(Diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-Flo-6-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(4-Metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[4-(Diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(2,4-Diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[4-Flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-(Triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-(2,2,2-Trifloetoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(2,4-Dimetylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-(Triflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-
azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[5-Flo-2-(triflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-
azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[5-Clo-2-(triflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-
azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[4-(2-Hydroxypropan-2-yl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-
azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-(Diflometoxy)-4-flophenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-
azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(2,4,5-Trimethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-
azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-[5-(2-Xyclopropylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-
azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(5-Flo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-
azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(1-Xyclopropyl-3-metyl-1*H*-indol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-
azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(2-Metylpyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-
6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[3-(Propan-2-yl)xyclobutyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-
azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-Flo-6-(triflometyl)benzyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-
azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-Flo-5-(triflometyl)benzyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-
azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(2,6-Dimethylbenzyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(3-Methylcyclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[1-(2-Clophenyl)ethyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[5-Flo-2-(triflometyl)benzyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[1-(2,5-Diflophenyl)cyclobutyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(Spiro[2.5]oct-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[4-Flo-2-(triflometyl)benzyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(4-Flo-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-(5-{1-[3-(Triflometyl)phenyl]cyclopropyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(3-Phenylcyclobutyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(3,6-Dimethylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[6-(Triflometyl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-(2,2,2-Trifloetoxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[3-Methyl-6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(Spiro[3.3]hept-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(1-Ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[1-(2,2,2-Trifloetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[4-(Triflometyl)-1,3-oxazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(4-Ethyl-1,3-oxazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[1-(2,2,2-Trifloetyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(4,5-Dimethylisoxazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[3-(Triflometyl)isoxazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(1-Xyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-(1*H*-Imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

- (1*R*)-1-{5-[1-Metyl-4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-{5-[2-(Xyclopropyloxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-[5-(1-Xyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-[5-(1-*tert*-Butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(3-metylimidazo[1,2-*a*]pyridin-7-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-[5-(3-Xyclopropyl-1-etyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-1,1-Diflo-2-{5-[1-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-{5-[1-*tert*-Butyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-[5-(1-Xyclopropyl-4-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-[5-(5,6-Dihydro-4*H*-pyrrolo[1,2-*b*]pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(1-metyl-1,4,5,6-tetrahydroxyclopenta[*c*]pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-{5-[1-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-{5-[1-Xyclopropyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-[5-(2-Xyclopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-indazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-{5-[1-Xyclopropyl-4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-[5-(3-Xyclopropylpyridazin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(3-Xyclopropylpyridazin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-{5-[2-(propan-2-yloxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(1,4-Dimetyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(4*H*-pyrazolo[1,5-*c*][1,3]thiazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-{5-[1-Xyclopropyl-5-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-{5-[3-Xyclopropyl-5-(triflometyl)isoxazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(pyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[4-(Triflometyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-(Triflometyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-(2,2,2-Trifloetoxy)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[5-(2,2,2-Trifloetoxy)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-Metyl-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[1-(Propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[6-(2,2,2-Trifloetoxy)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(1-Xyclopropyl-4-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(2-Metyl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-indazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(2-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-indazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-{5-[3-(triflometyl)isoxazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-(5-{3-[5-(Triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(2-Phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(5,6,7,8-Tetrahydronaphtalen-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-(1*H*-Pyrrol-1-yl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(4'-Flobiphenyl-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-(1-Xyanoxyclopropyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-(Pyrimidin-2-yl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-(1*H*-Pyrazol-1-yl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[3-(2,2,2-Trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[4-Flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[3-(Triflometyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[3-(Triflometoxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(2,5-Diflophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(5-Flo-2-metylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-(2,2,2-Trifluoroethoxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

(1*R*)-1-{5-[2-(2,2,2-Trifluoroethoxy)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

(1*R*)-1-[5-(2-Methylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

(1*R*)-1-{5-[4-Fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

(1*R*)-1-{5-[3-(Difluoromethoxy)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

(1*R*)-1-[5-(3-Cyclopropyl-5-methylisoxazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

(1*R*)-1-[5-(3-Cyclopropyl-5-methylisoxazol-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

(2*R*)-1,1-Difluoro-2-[5-(2-methylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

(2*R*)-1,1-Difluoro-2-[5-(2-methylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

(1*R*)-1-(4-Phenyl-1,3-oxazol-2-yl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

(1*R*)-1-[2-(3-Cyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

(1*R*)-1-[1-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

(2*R*)-2-[2-(3-Cyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

(2*R*)-2-{3-[2-(Difluoromethoxy)pyridin-4-yl]isoxazol-5-yl}-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

(2*R*)-2-[4-(3-*X*cyclopropylisoxazol-4-yl)-1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-(3'-*X*cyclopropyl-3,4'-biisoxazol-5-yl)-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-{4-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,3-oxazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*S*)-1-[3-(5-*C*lo-2-metoxypheñyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*S*)-1,1-Diflo-2-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*S*)-2-(3-*X*cyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*S*)-1,1-Diflo-2-[3-(3-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*S*)-1,1-Diflo-2-[5-(2-metylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(2-metylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-{3-[3-(Diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-{3-[3-(Diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

4,4-Diflo-1-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-[3-(2,5-Dimetylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,4-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

4-Methyl-1-{3-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

1-[3-(3-cyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-fluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

1-[3-(3-cyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-fluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

1-[3-(3-cyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-fluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

1-[3-(3-cyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-fluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

1-[3-(3-cyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-fluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

2-[3-(3-cyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1,4-trifluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

2-[3-(3-cyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1,4-trifluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

2-[3-(3-cyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1,4-trifluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

2-[3-(3-cyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1,4-trifluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

1,1,4-Trifluoro-2-{3-[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

1,1,4-Trifluoro-2-{3-[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

1,1,4-Trifluoro-2-{3-[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

1,1-Diflo-2-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-thiadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-Flo-2-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-{3-[4-Flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-2-metyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

2-{3-[4-Flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1,1-dimetyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1,1-Diflo-2-{5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]isothiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-[5-(5-Clo-2-metoxypheyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-(metylsulfonyl)-6-azaspiro[2.5]octan;

1,1-Diflo-2-[5-(piperidin-1-yl)-1,2,4-thiadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1,1-Diflo-2-[5-(piperidin-1-yl)-1,2,4-thiadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

3'-[5-(2,5-Dimetylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2',2'-diflo-3-azaspiro[bixyclo[3.2.1]octan-8,1'-xyclopropane]-3-sulfonamit; và

2-[5-(2,5-Dimetylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-5-metyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit.

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

(a) Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc II và chất mang được dụng.

(b) Dược phẩm theo (a), còn chứa chất trị liệu thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế axetylcholinesteraza như donepezil, rivastigmin, và galantamin; các chất đối kháng của thụ thể NMDA như memantin; các chất ức chế beta-secretaza như verubexestat, và AZD3293; các chất chủ vận M4 mAChR hoặc PAM; các chất đối kháng mGluR2 hoặc NAM hoặc PAM; các chất đối kháng 5-

HT6 như idalopirdin, RVT-101, AVN-101, AVN322, SUVN-502, và SYN-120; các chất đối kháng của thụ thể histamin H3 như S38093; các chất ức chế PDE4 như HT0712; các chất ức chế PDE9 như BI40936; các chất ức chế HDAC6; các chất chống loạn thần; các chất ức chế LRRK2; các chất ức chế MAO-B; và levodopa.

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

(d) Tổ hợp được mà là (i) hợp chất có công thức I hoặc II và (ii) chất trị liệu thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế axetylcholinesteraza như donepezil, rivastigmin, và galantamin; các chất đối kháng của thụ thể NMDA như memantin; các chất ức chế beta-secretaza như verubexestat, và AZD3293; các chất chủ vận M4 mAChR hoặc PAM; các chất đối kháng mGluR2 hoặc NAM hoặc PAM; các chất đối kháng 5-HT6 như idalopirdin, RVT-101, AVN-101, AVN322, SUVN-502, và SYN-120; các chất đối kháng của thụ thể histamin H3 như S38093; các chất ức chế PDE4 như HT0712; các chất ức chế PDE9 như BI40936; các chất ức chế HDAC6; các chất chống loạn thần; các chất ức chế LRRK2; các chất ức chế MAO-B; và levodopa trong đó mỗi trong số hợp chất có công thức I hoặc II và chất trị liệu thứ hai được sử dụng với lượng mà khiến tổ hợp này hữu hiệu để điều trị chứng suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, hoặc bệnh tâm thần phân liệt.

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

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

(g) Sử dụng hợp chất có công thức I hoặc II trong bào chế thuốc để điều trị chứng suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và bệnh tâm thần phân liệt ở đối tượng cần điều trị.

(h) Phương pháp điều trị chứng suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và bệnh tâm thần phân liệt và/hoặc làm giảm khả năng hoặc độ nghiêm trọng của các triệu chứng của chứng suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và bệnh tâm thần phân liệt ở đối tượng cần điều trị, bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I hoặc II.

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

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

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

(l) Phương pháp điều trị chứng suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và bệnh tâm thần phân liệt và/hoặc làm giảm khả năng hoặc độ nghiêm trọng của các triệu chứng của chứng suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và bệnh tâm thần phân liệt ở đối tượng cần điều trị, bao gồm việc cho đối tượng này dùng được phẩm theo (a), (b), hoặc (c) hoặc tổ hợp theo (d) hoặc (e).

Theo các phương án của các hợp chất và muối đề cập ở trên, cần hiểu rằng mỗi phương án có thể được kết hợp với một hoặc nhiều phương án khác, đến phạm vi sao cho sự kết hợp đó mang đến một hợp chất hoặc muối ổn định và nhất quán với phần mô tả của các phương án này. Cũng cần hiểu rằng các phương án của được phẩm và phương pháp được đề cập như theo các mục từ (a) đến (l) ở trên được hiểu là bao gồm tất cả các phương án của các hợp chất và/hoặc muối, bao gồm các phương án có được từ sự kết hợp các phương án.

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

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

PDE9 như BI40936; các chất ức chế HDAC6; các chất chống loạn thần; các chất ức chế LRRK2; các chất ức chế MAO-B; và levodopa.

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

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “vòng heteroaryl có 5 cạnh” dùng để chỉ vòng có 5 cạnh không no ổn định chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S. Vòng heteroaryl có 5 cạnh nằm trong phạm vi của định nghĩa này bao gồm, nhưng không giới hạn ở: furanyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, và triazolyl.

Theo một phương án khác, “vòng heteroaryl có 5 cạnh” là furanyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, và triazolyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "dùng" và các biến thể của từ này (chẳng hạn như, "dùng" hợp chất) khi đề cập đến hợp chất theo sáng chế có nghĩa là cung cấp hợp chất này cho đối tượng cần điều trị. Khi hợp chất theo sáng chế được cung cấp kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất khác (chẳng hạn như, các chất ức chế cholinesteraza như donepezil, rivastigmin, và galantamin), "việc dùng" và mỗi trong các biến thể của từ này được hiểu là bao gồm việc dùng đồng thời và tuần tự của hợp chất hoặc muối và các chất khác.

Thuật ngữ “alkenyl” dùng để chỉ gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết đôi cacbon với cacbon. Lên tới bốn liên kết đôi cacbon-cacbon có thể có mặt. Vì thế, “C₂-C₆ alkenyl” có nghĩa là gốc alkenyl có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Vì thế, “C₂-C₄ alkenyl” có nghĩa là gốc alkenyl có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Nhóm alkenyl bao gồm etenyl, propenyl, butenyl, 3-metylbutenyl và v.v.. Theo một phương án, nhóm

alkenyl ở dạng mạch thẳng. Theo một phương án khác, nhóm alkenyl được phân nhánh.

Thuật ngữ “alkyl” dùng để chỉ nhóm hydrocarbon béo có một trong các nguyên tử hydro của nó được thay thế bằng liên kết. Nhóm alkyl có thể ở dạng mạch thẳng hoặc phân nhánh. Nhóm alkyl chứa từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon [(C₁-C₈)alkyl] hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon [(C₁-C₆)alkyl] hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon [(C₁-C₄)alkyl]. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về nhóm alkyl bao gồm metyl (Me), etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, và tert-butyl. Theo một phương án, nhóm alkyl ở dạng mạch thẳng. Theo một phương án khác, nhóm alkyl được phân nhánh.

Khi “alkyl” được thế, thì “alkyl” này bao gồm alkyl, O-alkyl, S-alkyl và (C=O)-alkyl.

Thuật ngữ “alkynyl” dùng để chỉ gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết ba cacbon với cacbon. Lên đến ba liên kết ba cacbon-cacbon có thể có mặt. Vì thế, “C₂-C₆ alkynyl” có nghĩa là gốc alkynyl có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Vì thế, “C₂-C₄ alkynyl” có nghĩa là gốc alkynyl có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Nhóm alkynyl bao gồm etynyl, propynyl, butynyl, 3-metylbutynyl và v.v.. Theo một phương án, nhóm alkynyl ở dạng mạch thẳng. Theo một phương án khác, nhóm alkynyl được phân nhánh.

Thuật ngữ “aryl” dùng để chỉ hệ vòng có một vòng cacbon và nhiều vòng cacbon bất kỳ trong đó các vòng dạng vòng cacbon riêng lẻ trong hệ đa vòng được ngưng tụ hoặc được gắn vào nhau thông qua liên kết đơn và trong đó ít nhất một vòng là vòng thơm. Các nhóm aryl thích hợp bao gồm phenyl, indanyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, và biphenyl. Hệ vòng aryl có thể bao gồm, khi thích hợp, chỉ dẫn về giá trị biến thiên mà một nguyên tử vòng cụ thể được gắn vào. Trừ khi có quy định khác, các phần tử thế đối với hệ vòng aryl có thể được gắn vào nguyên tử vòng bất kỳ, với điều kiện việc gắn này dẫn đến việc tạo thành hệ vòng ổn định.

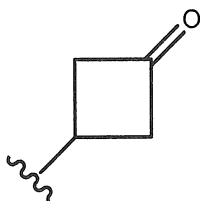
Theo một phương án, “aryl” là phenyl.

Khi “aryl” được thế, “aryl” này bao gồm aryl và O-aryl.

Thuật ngữ "chế phẩm" được dự định là bao gồm sản phẩm chứa các thành phần cụ thể, cũng như sản phẩm bất kỳ thu được nhờ kết hợp các thành phần cụ thể này.

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

Thuật ngữ "xycloalkyl" như được sử dụng trong bản mô tả, dùng để chỉ hệ vòng không thơm có một vòng cacbon và nhiều vòng cacbon bất kỳ chứa từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng [(C₃-C₁₀)xycloalkyl], hoặc từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon trong vòng [(C₃-C₆)xycloalkyl] trong đó các vòng dạng vòng cacbon riêng lẻ trong hệ đa vòng được ngưng tụ, bao gồm dạng ngưng tụ vòng xoắn, hoặc được gắn vào nhau thông qua liên kết đơn. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về xycloalkyl một vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, bixyclo[4.1.0]heptyl, spiro[2.4]heptyl, spiro[3.3]heptyl, spiro[2.5]octyl, và xycloheptyl. Nguyên tử cacbon trong vòng của nhóm xycloalkyl có thể được chức hóa dưới dạng nhóm cacbonyl. Ví dụ minh họa về nhóm xycloalkyl này (còn được đề cập đến trong bản mô tả này là nhóm “xycloalkanoyl”) bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, xyclobutanoyl:



Khi “xycloalkyl” được thế, thì “xycloalkyl” này bao gồm xycloalkyl, O-xycloalkyl và (C=O)-xycloalkyl.

Theo một phương án, “xycloalkyl” là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu" như được sử dụng trong bản mô tả có nghĩa là lượng của hợp chất hoạt tính hoặc được chất đem lại đáp ứng sinh học hoặc y học

trong mô, toàn thân, động vật hoặc người mà được tìm kiếm bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ đa khoa hoặc nhà lâm sàng khác. Theo một phương án, lượng hữu hiệu này là "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" để làm dịu một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đang được điều trị. Theo một phương án khác, lượng hữu hiệu là "lượng hữu hiệu để phòng ngừa bệnh" để làm giảm độ nghiêm trọng hoặc khả năng của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý. Thuật ngữ này còn bao gồm ở đây là lượng hợp chất hoạt tính đủ để điều biến hoạt tính $\alpha 7$ nAChR và từ đó đem lại đáp ứng đang được tìm kiếm (tức là, "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh"). Khi hợp chất hoạt tính (tức là, thành phần hoạt tính) được dùng dưới dạng muối, thì khi đề cập đến lượng thành phần hoạt tính là chỉ dạng axit tự do hoặc bazơ tự do của hợp chất.

Thuật ngữ "halogen" (hoặc "halo") dùng để chỉ các nguyên tử trong số flo, clo, brom và iot (còn được gọi là floro (F), cloro (Cl), bromo (Br), và iodo (I)).

Thuật ngữ "heteroaryl" như được sử dụng trong bản mô tả, dùng để chỉ hệ vòng có một vòng hoặc nhiều vòng bất kỳ chứa từ 5 đến 14 nguyên tử vòng, trong đó từ 1 đến 4 nguyên tử vòng độc lập là O, N, hoặc S và các nguyên tử vòng còn lại là nguyên tử cacbon, và trong đó ít nhất một vòng là vòng thơm. Theo một phương án, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 nguyên tử vòng. Theo một phương án khác, nhóm heteroaryl có một vòng và có 5 hoặc 6 nguyên tử vòng. Theo một phương án khác, nhóm heteroaryl có hai vòng và có 9 hoặc 10 nguyên tử vòng. Nhóm heteroaryl thường được nối thông qua nguyên tử cacbon trong vòng nhưng có thể được nối thông qua nguyên tử khác cacbon với điều kiện việc này tạo ra hợp chất ổn định, và nguyên tử nitơ bất kỳ của heteroaryl có thể tùy ý được oxy hóa thành N-oxit tương ứng. Thuật ngữ "heteroaryl" cũng bao gồm nhóm heteroaryl, như được định nghĩa ở trên, mà được ngưng tụ với vòng benzen. Thuật ngữ "heteroaryl" cũng bao gồm hệ vòng có nhiều vòng đã ngưng tụ bất kỳ chứa ít nhất một nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N, O, và S, trong đó ít nhất một vòng của hệ vòng có nhiều vòng đã ngưng tụ là vòng thơm. Ví dụ, thuật ngữ "heteroaryl hai vòng có từ 9 đến 10 cạnh" bao gồm vòng dạng vòng khác loại có 5 cạnh không thơm mà được ngưng tụ với vòng benzen hoặc vòng pyridyl. Các ví dụ không giới

hạn phạm vi của sáng chế về các heteroaryl bao gồm benzimidazolyl, benzimidazolonyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, carbazolyl, carbolinyl, cinnolinyl, furanyl, imidazolyl, indolinyl, indolyl, indolaziny, indazolyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, naphthpyridinyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridopyridinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl, tetrazolyl, tetrazolopyridyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl, dihydrobenzoimidazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, dihydrobenzoxazolyl, dihydroindolyl, dihydroquinolinyl, metylendioxybenzoyl và dạng tương tự, và tất cả các dạng đồng phân của chúng. Thuật ngữ “heteroaryl” còn dùng để chỉ các gốc heteroaryl no một phần như, ví dụ, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl và gốc tương tự, với điều kiện chúng chứa ít nhất một vòng thơm. Theo một phương án, nhóm heteroaryl là heteroaryl có 5 cạnh. Theo một phương án khác, nhóm heteroaryl là heteroaryl có 6 cạnh. Theo một phương án khác, nhóm heteroaryl bao gồm nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh được ngưng tụ với vòng benzen.

Theo một phương án, “heteroaryl” là benzimidazolyl, benzimidazolonyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, carbazolyl, carbolinyl, cinnolinyl, furanyl, imidazolyl, indolinyl, indolyl, indolaziny, indazolyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, naphthpyridinyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridopyridinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl, tetrazolyl, tetrazolopyridyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, hoặc triazolyl.

Theo một phương án khác, “heteroaryl” là carbazolyl, carbolinyl, cinnolinyl, furanyl, imidazolyl, indolinyl, indolyl, indolaziny, indazolyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, naphthpyridinyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridopyridinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl, tetrazolyl, tetrazolopyridyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, hoặc triazolyl.

Theo một phương án khác, “heteroaryl” là furanyl, imidazolyl, indolyl, indolyl, indolaziny, indazolyl, isoindolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, hoặc triazolyl.

Thuật ngữ “vòng khác loại” hoặc “heterocycl” như được sử dụng trong bản mô tả được dự định nghĩa là vòng khác loại không thơm có từ 3 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S, và bao gồm các nhóm một vòng hoặc hai vòng (được ngưng tụ, được bắc cầu hoặc vòng xoắn). Các ví dụ khác về “heterocycl” bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất sau: oxazolin, isoxazolin, oxetanyl, tetrahydropyranyl, azetidiny, 1,4-dioxanyl, hexahydroazepiny, piperazinyl, piperidiny, pyrrolidiny, morpholiny, thiomorpholiny, dihydrofuranyl, dihydroimidazolyl, dihydroisooxazolyl, dihydroisothiazolyl, dihydrooxadiazolyl, dihydrooxazolyl, dihydropyrazinyl, dihydropyrazolyl, dihydropyridiny, dihydropyrimidiny, dihydropyrrolyl, dihydrotetrazolyl, dihydrothiadiazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothienyl, dihydrotriazolyl, tetrahydrofuranyl, và tetrahydrothienyl, và các N-oxit của chúng. Việc gắn phân tử thể heterocycl có thể diễn ra thông qua nguyên tử cacbon hoặc thông qua nguyên tử khác loại.

Theo một phương án, “vòng khác loại” hoặc “heterocycl” là oxazolin, isoxazolin, oxetanyl, tetrahydropyranyl, azetidiny, 1,4-dioxanyl, hexahydroazepiny, piperazinyl, piperidiny, pyrrolidiny, morpholiny, hoặc thiomorpholiny.

Theo một phương án, “vòng khác loại” hoặc heterocycl” là dihydrofuranyl, dihydroimidazolyl, dihydroisooxazolyl, dihydroisothiazolyl, dihydrooxadiazolyl, dihydrooxazolyl, dihydropyrazinyl, dihydropyrazolyl, dihydropyridiny, dihydropyrimidiny, dihydropyrrolyl, dihydrotetrazolyl, dihydrothiadiazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothienyl, dihydrotriazolyl, tetrahydrofuranyl, hoặc tetrahydrothienyl.

Thuật ngữ “được dụng” có nghĩa là các thành phần của được phẩm phải tương thích với nhau và không có hại đối với đối tượng nhận chúng.

Thuật ngữ “ngăn ngừa” như được sử dụng trong bản mô tả đối với bệnh Alzheimer hoặc các bệnh thần kinh khác, dùng để chỉ việc làm giảm khả năng tiến triển bệnh.

Thuật ngữ "đối tượng" (còn được đề cập đến trong bản mô tả này là "bệnh nhân"), như được sử dụng trong bản mô tả, dùng để chỉ động vật, tốt hơn là động vật có vú, tốt nhất là người.

Thuật ngữ “được thể” có nghĩa là một hoặc nhiều hydro trên nguyên tử định ra được thay thế bằng cách chọn từ nhóm được chỉ định, với điều kiện hóa trị bình thường của nguyên tử định ra trong các điều kiện hiện có không bị vượt quá, và phép thế này tạo ra hợp chất ổn định. Trừ khi được nêu trái ngược một cách rõ ràng, thì cho phép thế bởi phần tử thế được nêu trên nguyên tử bất kỳ với điều kiện phép thế này được cho phép theo phương diện hóa học và tạo ra hợp chất ổn định. Việc kết hợp các phần tử thế và/hoặc các giá trị biến thiên chỉ được cho phép nếu việc kết hợp này tạo ra hợp chất ổn định. Hợp chất "ổn định" là hợp chất mà có thể được điều chế và phân lập và có cấu trúc và tính chất giữ được hoặc có thể được khiến cho giữ được trạng thái gần như không thay đổi trong một khoảng thời gian đủ để cho phép sử dụng hợp chất này cho các mục đích được mô tả ở đây (chẳng hạn như, dùng để trị liệu hoặc phòng ngừa bệnh cho đối tượng).

Theo một phương án khác có công thức I, X là $S(O)_2$.

Theo một phương án khác có công thức I, X là $C(O)$.

Theo một phương án khác có công thức I, R^1 là NR^aR^b .

Theo một phương án khác có công thức I, R^1 là R^c .

Theo một phương án khác có công thức I, R^a là H, $(C_1-C_4)alkyl$, hoặc $(C_3-C_6)xycloalkyl$, trong đó $alkyl$ này tùy ý được thế bằng phenyl, pyridinyl, hoặc isothiazolyl.

Theo một phương án khác có công thức I, R^a là H hoặc $(C_1-C_4)alkyl$.

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

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

Theo một phương án khác có công thức I, R^b là H hoặc metyl.

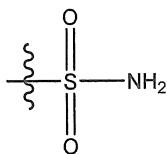
Theo một phương án khác có công thức I, R^b là H.

Theo một phương án khác có công thức I, R^c là (C₁-C₄)alkyl, thienyl, pyrazolyl, benzoxadiazolyl, benzothiazolyl, hoặc oxadiazolyl, trong đó thienyl, pyrazolyl, benzoxadiazolyl, và oxadiazolyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều metyl hoặc hydroxyl, và trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng pyridinyl, tetrahydropyranyl, isothiazolyl, hoặc phenyl.

Theo một phương án khác có công thức I, R^c là metyl.

Theo một phương án khác có công thức I, -X-R¹ là -(C=O)-R¹.

Theo một phương án khác có công thức I, -X-R¹ là



Theo một phương án khác có công thức I hoặc II, A (hoặc vòng A) là oxadiazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, furanyl, thienyl, triazolyl, hoặc pyrrolyl.

Theo một phương án khác có công thức I hoặc II, A (hoặc vòng A) là oxadiazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, hoặc imidazolyl.

Theo một phương án khác có công thức I hoặc II, A (hoặc vòng A) là oxadiazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, hoặc thiadiazolyl.

Theo một phương án khác có công thức I hoặc II, A (hoặc vòng A) là oxadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, hoặc thiazolyl.

Theo một phương án khác có công thức I, các nhóm R được chọn từ OH, oxo, NR⁶R⁷, CN, alkoxy, halogen, aminoalkyl, hydroxyalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl, trong đó R này được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl, còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R¹¹.

Theo một phương án khác có công thức I, nhóm R độc lập được chọn từ NR^6R^7 , CN, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkoxy}$, halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{xycloalkyl}$, phenyl, indanyl, tetrahydronaphtalenyl, pyrazolyl, pyridinyl, oxazolyl, isoxazolyl, tetrahydroxyclopentapyrazolyl, imidazopyridinyl, indolyl, tetrahydropyrazolopyridinyl, dihydropyrrolopyrazolyl, pyridazinyl, pyrazolothiazolyl, và piperidinyl, trong đó alkoxy, alkyl, xycloalkyl, indanyl, tetrahydronaphtalenyl, pyrazolyl, pyridinyl, oxazolyl, isoxazolyl, tetrahydroxyclopentapyrazolyl, imidazopyridinyl, indolyl, tetrahydropyrazolopyridinyl, dihydropyrrolopyrazolyl, pyridazinyl, pyrazolothiazolyl, và piperidinyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^{11} .

Theo một phương án khác có công thức I, R được chọn từ $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{xycloalkyl}$, phenyl, indanyl, tetrahydronaphtalenyl, pyrazolyl, pyridinyl, oxazolyl, isoxazolyl, tetrahydroxyclopentapyrazolyl, imidazopyridinyl, indolyl, tetrahydropyrazolopyridinyl, dihydropyrrolopyrazolyl, pyridazinyl, pyrazolothiazolyl, và piperidinyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^{11} .

Theo một phương án khác có công thức I, R là xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl, pyrazolyl, pyridinyl hoặc isoxazolyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, metyl, metoxy, etyl, etoxy, propyl, CF_3 , CH_2CF_3 , OCH_3 , OCHF_2 , OCH_2CF_3 , xyclopropyl, NR^6R^7 và CN.

Theo một phương án khác có công thức I, R được chọn từ phenyl, pyrazolyl, pyridinyl và isoxazolyl, trong đó phenyl, pyrazolyl, pyridinyl và isoxazolyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, metyl, metoxy, etyl, etoxy, propyl, CF_3 , CH_2CF_3 , OCH_3 , OCHF_2 , OCH_2CF_3 , xyclopropyl, NR^6R^7 và CN.

Theo một phương án khác có công thức I, n bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một phương án khác có công thức I, n bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án khác có công thức I, n bằng 0.

Theo một phương án khác có công thức I, R^2 độc lập là halogen hoặc (C_1-C_4) alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

hoặc, hai R^2 khi cả hai đều là (C_1-C_4) alkyl và được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon, thì tùy ý có thể kết hợp với nhau để tạo thành xyclopropyl, xyclobutyl, hoặc vòng xyclopentyl hoặc, khi cả hai đều là (C_1-C_4) alkyl và không được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon, thì tùy ý có thể kết hợp với nhau và tạo thành vòng bắc cầu, trong đó xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc vòng bắc cầu này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ OH, halogen, hoặc (C_1-C_4) alkyl.

Theo một phương án khác có công thức I, R^2 độc lập là halogen, metyl hoặc etyl, trong đó metyl hoặc etyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

hoặc, hai R^2 khi cả hai đều là metyl hoặc etyl và được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon, thì tùy ý có thể kết hợp với nhau để tạo thành xyclopropyl, xyclobutyl, hoặc vòng xyclopentyl hoặc, khi cả hai đều là metyl hoặc etyl và không được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon, thì tùy ý có thể kết hợp với nhau và tạo thành vòng bắc cầu.

Theo một phương án khác có công thức I, R^2 là F, hoặc metyl.

Theo một phương án khác có công thức I hoặc II, R^3 là H, F hoặc metyl.

Theo một phương án khác có công thức I hoặc II, R^4 là H, F hoặc metyl.

Theo một phương án khác có công thức I hoặc II, R^3 và R^4 tùy ý có thể kết hợp với nhau để tạo thành xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc vòng xyclohexyl trong đó vòng này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ OH, halogen, hoặc (C_1-C_4) alkyl.

Theo một phương án khác có công thức I hoặc II, R^3 và R^4 tùy ý có thể kết hợp với nhau để tạo thành xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc vòng xyclohexyl.

Theo một phương án khác có công thức I, R^5 là H hoặc metyl.

Theo một phương án khác có công thức I, R⁵ là H.

Theo một phương án khác có công thức I, R⁶ là H hoặc Me.

Theo một phương án khác có công thức I, R⁷ là H hoặc Me.

Theo một phương án khác có công thức I, R⁸ là OH, (C₁-C₄)alkyl, phenyl, pyridinyl, hoặc isothiazolyl.

Theo một phương án khác có công thức I, R⁸ là phenyl, pyridinyl, hoặc isothiazolyl.

Theo một phương án khác có công thức I, R⁹ là pyridinyl, tetrahydropyranyl, hoặc phenyl.

Theo một phương án khác có công thức I, R¹⁰ là metyl hoặc hydroxyl.

Theo một phương án khác có công thức I, R¹¹ là halogen, OH, oxo, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, S(C₁-C₄)alkyl, C=O(C₁-C₄)alkyl, NR¹²R¹³, (C=O)NR⁶R⁷, (C=O)OR⁶, (C₂-C₄)alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, C=O(C₃-C₆)xycloalkyl, aryl, O-aryl, heteroaryl, hoặc heteroxycyl, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxycyl này tùy ý độc lập được thế bằng một hoặc nhiều halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, CF₃, OCF₃, OCH₃, CN, OH và oxo.

Theo một phương án khác có công thức I, R¹¹ là F, Cl, Br, OH, NR¹²R¹³, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, phenoxy, phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, pyrolyl, hoặc imidazolyl, trong đó alkyl, xycloalkyl, phenoxy, phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, pyrolyl, và imidazolyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, CN, và OH, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo.

Theo một phương án khác có công thức I, R¹¹ là F, Cl, Br, OH, NR¹²R¹³, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)alkyl, O(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, O(C₃-C₆)xycloalkyl, phenoxy, phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, pyrolyl, hoặc imidazolyl, trong đó alkyl, xycloalkyl, phenoxy, phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, pyrolyl, và imidazolyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử

thể độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, CN, và OH, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều flo.

Theo một phương án khác có công thức I, R¹¹ là F, Cl, Br, metyl, metoxy, etyl, etoxy, propyl, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCHF₂, OCH₂CF₃, xyclopropyl, NR¹²R¹³, hoặc CN.

Theo một phương án khác có công thức I, R¹¹ là F, Cl, Br, metyl, metoxy, etyl, etoxy, propyl, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, hoặc xyclopropyl.

Theo một phương án khác có công thức I, R¹² là H hoặc (C₁-C₄)alkyl.

Theo một phương án khác có công thức I, R¹³ là H hoặc (C₁-C₄)alkyl.

Theo một phương án khác có công thức II, m bằng 0, 1, 2, hoặc 3.

Theo một phương án khác có công thức II, m bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một phương án khác có công thức II, m bằng 0 hoặc 1.

Trong các hợp chất có công thức I hoặc II, các nguyên tử có thể có độ giàu đồng vị tự nhiên của chúng, hoặc một hoặc nhiều nguyên tử có thể được làm giàu nhân tạo trong chất đồng vị cụ thể có cùng số nguyên tử, nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối được tìm thấy nhiều trong tự nhiên. Sáng chế dự định bao gồm tất cả các biến thể đồng vị thích hợp của các hợp chất có công thức I hoặc II. Ví dụ, các dạng đồng vị khác nhau của hydro (H) bao gồm proti (¹H) và đơteri (²H hoặc D). Proti là chất đồng vị hydro nổi bật có trong tự nhiên. Việc làm giàu cho đơteri có thể đạt được một số lợi ích trị liệu, như gia tăng thời gian bán rã *in vivo* hoặc làm giảm các yêu cầu về liều lượng, hoặc có thể tạo ra hợp chất hữu ích làm tiêu chuẩn để đặc trưng hóa các mẫu sinh phẩm. Hợp chất được làm giàu đồng vị trong công thức I hoặc công thức II có thể được điều chế mà không cần thử nghiệm quá mức bằng các kỹ thuật thông thường đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc bằng các quy trình tương tự như các quy trình được mô tả trong các Sơ đồ và Ví dụ ở đây bằng cách sử dụng các chất phản ứng và/hoặc chất trung gian được làm giàu đồng vị thích hợp.

Trừ khi được nêu trái ngược một cách rõ ràng, tất cả các khoảng được trích dẫn ở đây đều mang tính toàn bộ. Ví dụ, vòng heteroaryl được mô tả là chứa từ "1 đến 3 nguyên tử khác loại" nghĩa là vòng này có thể chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại. Cũng cần hiểu rằng khoảng bất kỳ được trích dẫn ở đây bao gồm tất cả các khoảng con nằm trong khoảng đó trong phạm vi của nó. Các dạng được oxy hóa của nguyên tử khác loại N và S cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng nguyên tử cacbon trong các phân tử hữu cơ có thể thường được thay thế bằng nguyên tử silic để thu được các hợp chất ổn định tương tự. Ví dụ, nguyên tử cacbon trong các nhóm alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl, có thể thường được thay thế bằng nguyên tử silic để thu được hợp chất ổn định. Tất cả các hợp chất này nằm trong phạm vi của sáng chế.

Khi giá trị biến thiên bất kỳ (ví dụ, R) xuất hiện nhiều hơn một lần trong hợp phần bất kỳ hoặc trong công thức I hoặc trong công thức khác bất kỳ thể hiện và mô tả hợp chất theo sáng chế, thì định nghĩa của nó về từng trường hợp xuất hiện không phụ thuộc vào định nghĩa của nó trong mọi trường hợp xuất hiện khác. Ngoài ra, việc kết hợp các phân tử thể và/hoặc giá trị biến thiên chỉ được cho phép nếu việc kết hợp này tạo ra hợp chất ổn định.

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

Một số hợp chất nhất định theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng chất hỗn biến. Đối với các mục đích của sáng chế, khi đề cập đến hợp chất có công thức I hoặc II là đề cập đến hợp chất này về bản chất, hoặc đến chất hỗn biến bất kỳ trong số các chất hỗn biến của nó về bản chất, hoặc đến hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hai chất hỗn biến.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có tính hữu ích trong việc ngăn ngừa, điều trị, hoặc cải thiện bệnh Alzheimer. Các hợp chất này cũng có thể hữu ích trong

ngăn ngừa, điều trị, hoặc cải thiện các bệnh khác được điều tiết bởi $\alpha 7$ nAChR, như bệnh tâm thần phân liệt, bệnh rối loạn giấc ngủ, bệnh Parkinson, chứng tự kỷ, hội chứng mất đoạn gen rất nhỏ, các bệnh viêm, các rối loạn đau (bao gồm cơn đau cấp tính, cơn đau do viêm và cơn đau thần kinh) và các rối loạn nhận thức (bao gồm chứng suy giảm nhận thức nhẹ). Các tình trạng bệnh lý khác mà có thể được ngăn ngừa, điều trị, hoặc cải thiện bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm chứng tăng huyết áp phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease -COPD), bệnh hen, chứng tiểu tiện không tự chủ, bệnh glucôm, Trisomy 21 (Hội chứng Down), bệnh động mạch não nhiễm bột, bệnh sa sút trí tuệ thoái hóa, chứng chảy máu não di truyền kèm thoái hóa dạng bột kiểu Dutch (Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type-HCHWA-D), bệnh Creutzfeld-Jakob, rối loạn prion, bệnh xơ cứng teo cơ cột bên, bệnh liệt trên nhân tiền triển, chấn thương đầu, đột quỵ, bệnh viêm tụy, bệnh viêm cơ thể vùi, các chứng thoái hóa dạng bột ngoại biên khác, bệnh tiểu đường, bệnh thận, bệnh ung thư, và chứng xơ vữa động mạch.

Theo các phương án được ưu tiên, hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích trong ngăn ngừa, điều trị, hoặc cải thiện bệnh Alzheimer, rối loạn nhận thức, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn đau và rối loạn giấc ngủ. Ví dụ, các hợp chất này có thể hữu ích để ngăn ngừa bệnh sa sút trí tuệ thuộc kiểu Alzheimer, cũng như để điều trị bệnh sa sút trí tuệ giai đoạn sớm, giai đoạn giữa hoặc giai đoạn muộn thuộc kiểu Alzheimer.

Các tình trạng bệnh hoặc rối loạn tâm thần phân liệt tiềm ẩn mà hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích đối với chúng bao gồm một hoặc nhiều tình trạng bệnh lý hoặc bệnh sau: bệnh tâm thần phân liệt hoặc rối loạn tâm thần bao gồm bệnh tâm thần phân liệt (hoang tưởng ảo giác, không trật tự, giảm trương lực hoặc không biệt hóa), rối loạn tâm thần phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc, rối loạn hoang tưởng, rối loạn tâm thần ngắn hạn, rối loạn tâm thần chia sẻ, rối loạn tâm thần do tình trạng y tế tổng quát và rối loạn tâm thần do chất cảm ứng hoặc do thuốc cảm ứng (phenxycyclidin, ketamin và các thuốc gây mê phân ly khác, amphetamin và các thuốc kích thích thần kinh khác và cocain), rối loạn tâm thần kết hợp với rối loạn

cảm xúc, rối loạn tâm thần phản ứng ngắn hạn, rối loạn tâm thần phân liệt cảm xúc, rối loạn "phổ tâm thần phân liệt" như rối loạn phân liệt hoặc rối loạn nhân cách phân liệt, hoặc ồm yếu liên quan đến rối loạn tâm thần (như rối loạn trầm cảm chính, rối loạn (lưỡng cực) hưng trầm cảm, bệnh Alzheimer và hội chứng căng thẳng sau sang chấn tâm lý), bao gồm cả các hội chứng tích cực và tiêu cực của bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn tâm thần khác; rối loạn nhận thức bao gồm bệnh sa sút trí tuệ (liên quan đến bệnh Alzheimer, chứng thiếu máu cục bộ, bệnh sa sút trí tuệ nhiều ổ, sang chấn tâm lý, các vấn đề về mạch hoặc đột quy, bệnh HIV, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh Pick, bệnh Creutzfeldt-Jacob, giảm oxy huyết chu sinh, các tình trạng y tế tổng quát khác hoặc lạm dụng chất); mê sảng, rối loạn quên hoặc giảm nhận thức do tuổi già.

Do đó, theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến phương pháp để ngăn ngừa, điều trị, hoặc cải thiện bệnh tâm thần phân liệt hoặc rối loạn tâm thần bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị bệnh dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế. Hiện tại, văn bản xét duyệt của tài liệu Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) xuất bản lần thứ tư nêu ra một công cụ chẩn đoán mà bao gồm bệnh tâm thần phân liệt hoang tưởng ảo giác, không trật tự, giảm trương lực hoặc không biệt hóa và rối loạn tâm thần do chất cảm ứng. Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "bệnh tâm thần phân liệt hoặc rối loạn tâm thần" bao gồm việc điều trị các rối loạn tinh thần đó như được mô tả trong DSM-IV-TR. Người có hiểu biết trung bình sẽ nhận ra rằng có các danh pháp, khoa phân loại bệnh và hệ thống phân loại thay thế nhau đối với các rối loạn tinh thần, và các hệ thống này liên quan đến quy trình xử lý y tế và khoa học. Do đó, thuật ngữ "bệnh tâm thần phân liệt hoặc rối loạn tâm thần" được dự định là bao gồm các rối loạn tương tự được mô tả trong các nguồn chẩn đoán khác.

Tình trạng bệnh lý giấc ngủ hoặc rối loạn giấc ngủ tiềm ẩn mà hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích đối với chúng bao gồm tăng cường chất lượng giấc ngủ; cải thiện chất lượng giấc ngủ; tăng khả năng duy trì giấc ngủ; gia tăng giá trị mà được tính từ thời gian đối tượng ngủ chia cho thời gian đối tượng cố gắng ngủ; giảm tình

trạng ngủ muộn hoặc bắt đầu giấc ngủ muộn (thời gian cần để buồn ngủ); giảm các khó khăn trong việc buồn ngủ; tăng khả năng ngủ liên tục; giảm số lần tỉnh giấc trong khi ngủ; giảm tình trạng tỉnh vào đêm; giảm thời gian cần để thức dậy sau khi bắt đầu ngủ lần đầu; gia tăng tổng thời gian ngủ; giảm tình trạng giấc ngủ rời rạc; thay đổi thời gian, tần suất hoặc khoảng thời gian của các đợt ngủ REM; thay đổi thời gian, tần suất hoặc khoảng thời gian của các đợt ngủ sóng chậm (tức là giai đoạn 3 hoặc 4); gia tăng số lượng và phần trăm ngủ giai đoạn 2; thúc đẩy giấc ngủ sóng chậm; tăng cường hoạt tính EEG-delta trong khi ngủ; gia tăng sự tỉnh táo vào ban ngày; làm giảm tình trạng ngủ gà gật ban ngày; điều trị hoặc làm giảm tình trạng ngủ quá nhiều vào ban ngày; chứng mất ngủ; chứng ngủ lịm; chứng ngủ rũ; giấc ngủ bị gián đoạn; chứng ngưng thở khi ngủ; chứng thao thức; chứng rung giật cơ về đêm; gián đoạn giấc ngủ REM; mệt mỏi sau chuyến bay; mất cân bằng giấc ngủ do đổi ca ở công nhân; chứng loạn giấc ngủ; chứng hoảng loạn khi ngủ; chứng mất ngủ liên quan đến trầm cảm; rối loạn cảm xúc/tâm trạng; cũng như chứng mộng du và đái dầm; và bệnh rối loạn giấc ngủ liên quan đến tuổi tác; bệnh Alzheimer gia tăng khi hoàng hôn; các tình trạng bệnh lý liên quan đến nhịp tim cũng như các rối loạn tinh thần và thể chất liên quan đến việc di chuyển qua các vùng thời gian và đến việc xoay vòng chế độ đổi giờ làm việc; các tình trạng bệnh lý do thuốc mà gây ra sự giảm giấc ngủ REM như là một tác dụng phụ; các triệu chứng được bộc lộ bởi giấc ngủ không hồi tỉnh và chứng đau cơ hoặc chứng ngưng thở khi ngủ liên quan đến các mất cân bằng hô hấp trong khi ngủ; và các tình trạng bệnh lý do chất lượng giấc ngủ giảm đi.

Các rối loạn đau mà hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích đối với chúng bao gồm cơn đau thần kinh (như đau thần kinh sau zona, chấn thương dây thần kinh, "đau", chẳng hạn như, đau âm hộ, đau chi ảo, đau chân răng, bệnh đau thần kinh do tiểu đường, bệnh đau một dây thần kinh do sang chấn tâm lý, bệnh đau nhiều dây thần kinh); hội chứng đau trung ương (có thể là do tổn thương bất kỳ thực thể ở mức độ bất kỳ của hệ thần kinh); hội chứng đau sau phẫu thuật (chẳng hạn như, hội chứng sau phẫu thuật ngực, hội chứng sau phẫu thuật mở ngực, đau chân răng); đau xương và khớp (bệnh viêm xương khớp); đau do chuyển động lặp đi lặp lại; đau răng; đau do ung thư; đau cân cơ (tổn thương cơ, đau cơ xơ hóa); đau trong thời kỳ

phẫu thuật (phẫu thuật tổng quát, bệnh phụ khoa); đau mạn tính; đau bụng kinh, cũng như đau liên quan đến chứng đau thắt ngực, và cơn đau do viêm do các nguyên nhân khác nhau (chẳng hạn như bệnh viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp, bệnh thấp khớp, chứng viêm bao gân và bệnh gút); đau đầu; đau nửa đầu và đau đầu cụm; chứng tăng cảm đau nguyên phát; chứng tăng cảm đau thứ phát; loạn cảm đau nguyên phát; loạn cảm đau thứ phát; hoặc cơn đau khác do sự cảm thụ trung ương.

Các tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn tiềm ẩn có thành phần viêm mạnh mà hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích đối với chúng bao gồm một hoặc nhiều tình trạng bệnh lý hoặc bệnh sau: bệnh tiểu đường (chứng viêm toàn thân ở bệnh tiểu đường có dấu hiệu ở việc gia tăng cytokin trong máu chẳng hạn như IL-6 và TNF α mà có thể dẫn đến sự kháng insulin); bệnh hen; chứng viêm khớp; chứng xơ nang; nhiễm trùng; bệnh viêm loét đại tràng; bệnh viêm ruột; chứng xơ vữa động mạch; chứng viêm thần kinh liên quan đến bệnh thoái hóa thần kinh (chẳng hạn như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Creutzfeldt-Jacob, bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương, bệnh thoái hóa vỏ não hạch đáy, bệnh Pick, bệnh liệt trên nhân tiền triền, tổn thương não do sang chấn tâm lý, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng teo cơ cột bên).

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa hoặc cải thiện chứng rối loạn vận động và bảo vệ để không bị thoái hóa thần kinh ở các tế bào thần kinh thể vân trong bệnh Parkinson. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để làm giảm sự dung nạp và/hoặc phụ thuộc vào việc điều trị đau bằng opioit, và để điều trị hội chứng cai nghiện chẳng hạn như, rượu, opioit, và cocain.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng dưới dạng muối dược dụng. Thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ muối có độ hiệu nghiệm của hợp chất gốc và không phải dạng không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác (chẳng hạn như, không độc và cũng không gây hại cho đối tượng nhận chúng). Các muối thích hợp bao gồm muối cộng axit mà có thể, ví dụ, được tạo ra bằng cách trộn dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế với dung dịch chứa axit dược dụng như axit clohydric,

axit sulfuric, axit axetic, axit trifloaxetic, hoặc axit benzoic. Nhiều hợp chất theo sáng chế mang gốc axit, trong trường hợp đó các muối được dùng thích hợp của chúng có thể bao gồm muối kim loại kiềm (chẳng hạn như, muối natri hoặc muối kali), muối kim loại kiềm thổ (chẳng hạn như, muối canxi hoặc muối magie), và các muối được tạo thành với các phối tử hữu cơ thích hợp như muối amoni bậc bốn. Ngoài ra, trong trường hợp nhóm axit (-COOH) hoặc nhóm rượu có mặt, thì este được dùng có thể được sử dụng để làm thay đổi độ hòa tan hoặc đặc tính thủy phân của hợp chất này.

Các muối cộng axit lấy ví dụ bao gồm axetat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactat, maleat, metansulfonat ("mesylat"), naphtalensulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salixylat, succinat, sulfat, tartrat, thioxyanat, toluensulfonat (còn được biết đến là tosylat) và dạng tương tự. Ngoài ra, các axit thường được coi là thích hợp để tạo ra các muối hữu ích về mặt dược lý từ các hợp chất được bazơ được mô tả trong, ví dụ, P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1):1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) - 33:201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; và trong *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. trên trang web của họ).

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

Đối với các mục đích là ngăn ngừa, điều trị, hoặc cải thiện chứng suy giảm nhận thức ở bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh tâm thần phân liệt, chứng rối loạn vận động do L-DOPA cảm ứng, và chứng viêm, thì các hợp chất theo sáng chế, tùy ý dưới dạng muối, có thể được dùng bằng phương thức bất kỳ mà tạo ra sự tiếp xúc giữa hoạt chất với điểm tác động của chất đó. Chúng có thể được dùng bằng một hoặc nhiều phương tiện thông thường sẵn có để sử dụng kết hợp với các dược phẩm, dưới dạng các chất trị liệu đơn lẻ hoặc trong tổ hợp của các chất trị liệu. Chúng có thể được dùng một mình, nhưng thường được dùng với chất mang được chọn trên cơ sở đường dùng được chọn và thực tiễn dược lý tiêu chuẩn. Các hợp chất theo sáng chế có thể, ví dụ, được dùng bởi một hoặc nhiều đường sau: qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (bao gồm các kỹ thuật tiêm dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, tiêm trong xương ức hoặc kỹ thuật truyền), bằng cách xông hít (như ở dạng xịt), hoặc qua trực tràng, dưới dạng đơn vị liều lượng của dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất và chất mang, chất hỗ trợ và chất dẫn thuốc được dùng không độc thông thường. Các dược phẩm dạng lỏng thích hợp để dùng qua đường miệng (chẳng hạn như, hỗn dịch, siro, cồn ngọt và dạng tương tự) có thể được bào chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể sử dụng môi trường bình thường bất kỳ như nước, glycol, dầu, rượu và dạng tương tự. Các dược phẩm dạng rắn thích hợp để dùng qua đường miệng (chẳng hạn như, bột, viên tròn, viên nang và viên nén) có thể được bào chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể sử dụng các tá dược rắn như tinh bột, đường, cao lanh, chất làm trơn, chất liên kết, chất phân rã và chất tương tự. Các dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được bào chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và thường sử dụng nước vô trùng làm chất mang và tùy ý các thành phần khác, như chất hỗ trợ hòa tan. Các dung dịch tiêm có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này trong đó chất mang này chứa dung dịch nước muối, dung dịch glucoza hoặc dung dịch chứa hỗn hợp của nước muối và glucoza. Phần mô tả thêm về các phương pháp thích hợp để sử dụng trong bào chế dược phẩm theo sáng chế và về các thành phần thích hợp để sử dụng trong các dược phẩm này được nêu trong Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition (ed. A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990).

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

Như được lưu ý ở trên, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp ngăn ngừa, điều trị, hoặc cải thiện chứng suy giảm nhận thức ở bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh tâm thần phân liệt, chứng rối loạn vận động do L-DOPA cảm ứng, và chứng viêm bằng các hợp chất theo sáng chế kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu và dược phẩm chứa các hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất trị liệu được chọn từ nhóm bao gồm chất chống bệnh Alzheimer, ví dụ, các chất ức chế beta-secretaza; các chất chủ vận M1 mAChR hoặc PAM; các chất chủ vận M4 mAChR hoặc PAM; các chất đối kháng mGluR2 hoặc NAM hoặc PAM; các phối tử hoặc chất hoạt hóa ADAM 10; chất ức chế gama-secretaza, như LY450139 và TAK 070; chất điều biến gama secretaza; chất ức chế phosphoryl hóa tau; chất ức chế vận chuyển glyxin; chất chủ vận LXR β ; chất điều biến cấu dạng ApoE4; chất đối kháng NR2B; chất điều biến thụ thể androgen; chất ngăn chặn sự hình thành A β oligome; chất chủ vận 5-HT4, như PRX-03140; chất đối kháng 5-HT6, như GSK 742467, SGS-518, FK-962, SL-65.0155, SRA-333 và xaliproden; chất đối kháng 5-HT1a, như lecozotan; chất ức chế p25/CDK5; chất đối kháng của thụ thể

NK1/NK3; chất ức chế COX-2; chất ức chế LRRK2; chất ức chế HMG-CoA reductaza; NSAID bao gồm ibuprofen; vitamin E; kháng thể kháng bột amyloid (bao gồm kháng thể đơn dòng kháng bột amyloid được làm giống như của người), như bapineuzumab, ACC001, CAD106, AZD3102, H12A11V1; các hợp chất kháng viêm như (R)-flurbiprofen, nitroflurbiprofen, ND-1251, VP-025, HT-0712 và EHT-202; các chất chủ vận PPAR gama, như pioglitazon và rosiglitazon; chất đối kháng của thụ thể CB-1 hoặc chất chủ vận ngược của thụ thể CB-1, như AVE1625; các kháng sinh như doxyxyclin và rifampin; chất đối kháng của thụ thể N-metyl-D-aspartat (NMDA), như memantin, neramexan và EVT101; các chất ức chế cholinesteraza như galantamin, rivastigmin, donepezil, tacrin, phenserin, ladostigil và ABT-089; chất kích thích bài tiết hormon tăng trưởng như ibutamoren, ibutamoren mesylat, và capromorelin; các chất đối kháng của thụ thể histamin H3 như ABT-834, ABT 829, GSK 189254 và CEP16795; chất chủ vận AMPA hoặc chất điều biến AMPA, như CX-717, LY 451395, LY404187 và S-18986; chất ức chế PDE IV, bao gồm MEM1414, HT0712 và AVE8112; chất chủ vận ngược GABA_A; chất ức chế GSK3 β , bao gồm AZD1080, SAR502250 và CEP16805; chất chủ vận nicotin ở tế bào thần kinh; chất chủ vận M1 chọn lọc; chất ức chế HDAC; và phối tử kinaza điều hòa ái lực vi ống (microtubule affinity regulating kinase-MARK); hoặc các dược chất khác mà ảnh hưởng đến thụ thể hoặc enzym mà làm tăng hiệu quả, độ an toàn, thuận tiện, hoặc làm giảm các tác dụng phụ không mong muốn hoặc độc tính không mong muốn của các hợp chất theo sáng chế.

Các ví dụ về tổ hợp của các hợp chất theo sáng chế bao gồm các tổ hợp với các chất dùng để điều trị bệnh tâm thần phân liệt, ví dụ, kết hợp với chất giảm đau, thuốc ngủ, chất chống lo âu, các chất chống loạn thần, chất chống lo lắng, xyclopyrolon, imidazopyridin, pyrazolopyrimidin, các thuốc an thần liều nhỏ, các chất chủ vận và chất đối kháng melatonin, chất tiết melatonin, benzodiazepin, barbiturat, chất đối kháng 5HT-2, và chất tương tự, như: adinazolam, alobarbitol, alonimit, aiprazolam, amisulprua, amitriptylin, amobarbital, amoxapin, aripiprazol, bentazepam, benzoctamin, brotizolam, bupropion, busprion, butabarbital, butalbital, capurua, carbocloral, cloral betain, cloral hydrat, clomipramin, clonazepam, cloperidon, clorazepat, clordiazepoxit, cloretat, clopromazin, clozapin, xyprazepam,

desipramin, dexclamol, diazepam, dicloralphenazon, divalproex, diphenhydramin, doxepin, estazolam, ethclorvynol, etomidat, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, fluphenazin, flurazepam, fluvoxamin, fluoxetin, fosazepam, glutethimit, halazepam, haloperidol, hydroxyzin, imipramin, lithi, lorazepam, lormetazepam, maprotilin, mecloqualon, melatonin, mephobarbital, meprobamat, metaqualon, midaflur, midazolam, nefazodon, nisobamat, nitrazepam, nortriptylin, olanzapin, oxazepam, paraldehyt, paroxetin, pentobarbital, perlapin, perphenazin, phenelzin, phenobarbital, prazepam, prometazin, propofol, protriptylin, quazepam, quetiapin, reclazepam, risperidon, roletamit, secobarbital, sertralin, suproelon, temazepam, thioridazin, thiothixen, tracazolat, tranlyxypromain, trazodon, triazolam, trepipam, trixetamit, triclofos, trifluoperazin, trimetozin, trimipramin, uldazepam, venlafaxin, zaleplon, ziprasidon, zolazepam, zolpidem, và các muối của chúng, và các tổ hợp của chúng, và các dạng tương tự, hoặc hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với việc sử dụng các phương pháp vật lý như với liệu pháp ánh sáng hoặc kích thích điện.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với levodopa (có hoặc không có chất ức chế decarboxylaza ngoài não chọn lọc như carbidopa hoặc benserazit), chất chống tiết cholin như biperiden (tùy ý dưới dạng hydroclorua hoặc muối lactat của nó) và trihexyphenidyl (benzhexol) hydroclorua; chất ức chế COMT như entacapon, chất ức chế MAO-B, chất chống oxy hóa, chất đối kháng của thụ thể A2a adenosin, chất chủ vận tiết cholin, chất đối kháng của thụ thể NMDA, chất đối kháng của thụ thể serotonin và chất chủ vận của thụ thể dopamin như alentemol, bromocriptin, fenoldopam, lisurit, naxagolit, pergolit và pramipexol. Cần phải hiểu rằng chất chủ vận dopamin này có thể ở dạng muối được dùng, ví dụ, alentemol hydrobromua, bromocriptin mesylat, fenoldopam mesylat, naxagolit hydroclorua và pergolit mesylat.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất từ phenothiazin, thioxanthen, dibenzazepin dạng vòng khác loại, butyrophenon, diphenylbutylpiperidin và các nhóm indolon của chất an thần. Các ví dụ thích hợp về phenothiazin bao gồm clopromazin, mesoridazin,

thioridazin, axetophenazin, fluphenazin, perphenazin và trifluoperazin. Các ví dụ thích hợp về thioxanthen bao gồm clorprothixen và thiothixen. Một ví dụ về dibenzazepin là clozapin. Một ví dụ về butyrophenon là haloperidol. Một ví dụ về diphenylbutylpiperidin là pimozit. Một ví dụ về indolon là molindolon. Các chất an thần khác bao gồm loxapin, sulpirit và risperidon. Cần phải hiểu rằng các chất an thần này khi được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế có thể có dạng muối được dùng, ví dụ, clopromazin hydroclorua, mesoridazin besylat, thioridazin hydroclorua, axetophenazin maleat, fluphenazin hydroclorua, flurphenazin enathat, fluphenazin decanoat, trifluoperazin hydroclorua, thiothixen hydroclorua, haloperidol decanoat, loxapin succinat và molindon hydroclorua. Perphenazin, clorprothixen, clozapin, haloperidol, pimozit và risperidon thường được sử dụng ở dạng không phải muối. Vì thế, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với axetophenazin, alentemol, aripiprazol, amisuiprit, benzhexol, bromocriptin, biperiden, clopromazin, clorprothixen, clozapin, diazepam, fenoldopam, fluphenazin, haloperidol, levodopa, levodopa với benserazid, levodopa với carbidopa, lisurit, loxapin, mesoridazin, molindolon, naxagolit, olanzapin, pergolit, perphenazin, pimozit, pramipexol, quetiapin, risperidon, sulpirit, tetrabenazin, frihexyphenidyl, thioridazin, thiothixen, trifluoperazin hoặc ziprasidon.

Các ví dụ về tổ hợp của các hợp chất theo sáng chế bao gồm các tổ hợp với các chất dùng để điều trị cơn đau, ví dụ, chất chống viêm không steroid, như aspirin, diclofenac, duflunisal, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indometaxin, ketoprofen, ketorolac, naproxen, oxaprozin, piroxicam, sulindac và tolmetin; chất ức chế COX-2, như xelecoxib, rofecoxib, valdecoxib, 406381 và 644784; chất chủ vận CB-2, như 842166 và SAB378; chất đối kháng VR-1, như AMG517, 705498, 782443, PAC20030, V114380 và A425619; chất đối kháng của thụ thể bradykinin B1, như SSR240612 và NVPSAA164; chất chặn và chất đối kháng kênh natri, như VX409 và SPI860; chất ức chế nitric oxit synthaza (NOS) (bao gồm chất ức chế iNOS và nNOS), như SD6010 và 274150; chất đối kháng điểm glyxin, bao gồm lacosamit; chất chủ vận nicotin ở tế bào thần kinh như ABT 894; chất đối kháng NMDA, như AZD4282; chất mở kênh kali; chất đối kháng của thụ thể AMPA/kainat; chất chặn kênh canxi, như ziconotit và NMED160; chất điều biến IO

của thụ thể GABA-A (chẳng hạn như, chất chủ vận của thụ thể GABA- A); chất ức chế metaloproteaza cơ chất (MMP); chất tan huyết; chất giảm đau opioit như codein, fentanyl, hydromorphon, levorphanol, meperidin, metadon, morphin, oxycodon, oxymorphon, pentazoxin, propoxyphen; yếu tố ức chế ưa thần kinh (neutrophil inhibitory factor-NIF); pramipexol, ropinirol; chất chống tiết cholin; amantadin; chất ức chế monoamin oxidaza B15 ("MAO-B"); chất chủ vận hoặc chất đối kháng của thụ thể 5HT; chất đối kháng mGlu5, như AZD9272; chất chủ vận alpha, như AGN XX/YY; chất chủ vận nicotin ở tế bào thần kinh, như ABT894; chất chủ vận hoặc chất đối kháng của thụ thể NMDA, như AZD4282; chất đối kháng NK1; chất ức chế tái hấp thụ serotonin chọn lọc ("selective serotonin reuptake inhibitor-SSRI") và/hoặc chất ức chế tái hấp thụ serotonin và norepinephrin chọn lọc (selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor-"SSNRI"), như duloxetine; thuốc chống trầm cảm ba vòng, chất điều biến norepinephrin; lithi; valproat; gabapentin; pregabalin; rizatriptan; zolmitriptan; naratriptan và sumatriptan.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với các hợp chất hữu ích để tăng cường chất lượng giấc ngủ và ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh rối loạn giấc ngủ và mất cân bằng giấc ngủ, bao gồm chẳng hạn như, chất giảm đau, thuốc ngủ, chất chống lo âu, các chất chống loạn thần, chất chống lo lắng, kháng histamin, benzodiazepin, barbiturat, xyclopyrrolon, chất đối kháng orexin, chất đối kháng alpha-1, chất chủ vận GABA, chất đối kháng 5HT-2 bao gồm chất đối kháng 5HT-2A và chất đối kháng 5HT-2A/2C, chất đối kháng histamin bao gồm chất đối kháng histamin H3, chất chủ vận ngược histamin H3, imidazopyridi, thuốc an thần liều nhỏ, chất chủ vận và chất đối kháng melatonin, chất tiết melatonin, các chất đối kháng orexin khác, chất chủ vận orexin, chất chủ vận và chất đối kháng prokineticin, pyrazolopyrimidin, chất đối kháng kênh canxi kiểu T, triazolopyridin, và các hợp chất tương tự, như: adinazolam, allobarbitol, alonimit, alprazolam, amitriptylin, amobarbital, amoxapin, armodafinil, APD-125, bentazepam, benzoctamin, brotizolam, bupropion, busprion, butabarbital, butalbital, capromorelin, capurit, carbocloral, cloral betain, cloral hydrat, clordiazepoxit, clomipramin, clonazepam, cloperidon, clorazepat, cloretat, clozapin, conazepam,

xyprazepam, desipramin, dexclamol, diazepam, dicloralphenazon, divalproex, diphenhydramin, doxepin, EMD-281014, eplivanserin, estazolam, eszopiclon, ethclorinol, etomidat, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamin, fluoxetin, fosazepam, gaboxadol, glutethimit, halazepam, hydroxyzin, ibutamoren, imipramin, indiplon, lithi, lorazepam, lormetazepam, LY-156735, maprotilin, MDL-100907, mecloqualon, melatonin, mephobarbital, meprobamat, metaqualon, metyprylon, midaflur, midazolam, modafinil, nefazodon, NGD-2-73, nisobamat, nitrazepam, nortriptylin, oxazepam, paraldehyt, paroxetin, pentobarbital, perlavin, perphenazin, phenelzin, phenobarbital, prazepam, prometazin, propofol, protriptylin, quazepam, ramelteon, reclazepam, roletamit, secobarbital, sertralin, suproclon, TAK-375, temazepam, thioridazin, tiagabin, tracazolat, tranylxypromain, trazodon, triazolam, trepipam, trixetamit, triclofos, trifluoperazin, trimetozin, trimipramin, uldazepam, venlafaxin, zaleplon, zolazepam, zopiclon, zolpidem, và các muối của chúng, và các tổ hợp của chúng, và các dạng tương tự, hoặc các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với việc sử dụng các phương pháp vật lý như với liệu pháp ánh sáng hoặc kích thích điện.

Các hợp chất theo sáng chế hữu ích để điều trị bệnh sa sút trí tuệ từ mức độ vừa đến nghiêm trọng thuộc kiểu Alzheimer một mình hoặc kết hợp với chất đối kháng của thụ thể NMDA, như memantin, hoặc kết hợp với chất ức chế axetylcholinesteraza (AChEI) như donepezil.

Các hợp chất theo sáng chế hữu ích để điều trị bệnh sa sút trí tuệ mức độ nhẹ đến vừa thuộc kiểu Alzheimer một mình hoặc kết hợp với galantamin, rivastigmin, hoặc donepezil.

Các hợp chất theo sáng chế hữu ích để điều trị bệnh sa sút trí tuệ liên quan đến bệnh Parkinson một mình hoặc kết hợp với rivastigmin.

Các hợp chất theo sáng chế hữu ích để điều trị chứng run lắc khi vận động ở bệnh nhân có bệnh Parkinson tiên triển một mình hoặc kết hợp với carbidopa và levodopa.

Khi dùng liệu pháp kết hợp theo sáng chế cho bệnh nhân, thì các chất trị liệu trong tổ hợp này, hoặc được phẩm hoặc chế phẩm chứa các chất trị liệu này, có thể

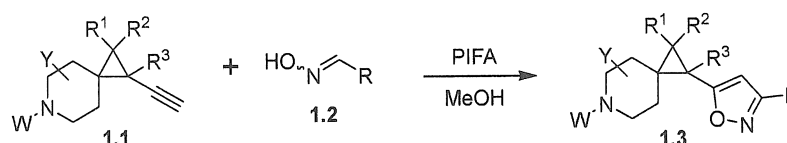
được dùng theo thứ tự bất kỳ như, ví dụ, tuần tự, đồng thời, cùng nhau, cùng lúc và cách dùng tương tự. Các lượng hoạt tính khác nhau trong liệu pháp kết hợp này có thể là các lượng khác nhau (các lượng liều lượng khác nhau) hoặc các lượng giống nhau (các lượng liều lượng giống nhau). Các hợp chất theo sáng chế và chất trị liệu bổ sung có thể có mặt ở các lượng cố định (lượng liều lượng) trong đơn vị liều lượng đơn lẻ (chẳng hạn như, viên nang, viên nén và dạng tương tự).

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

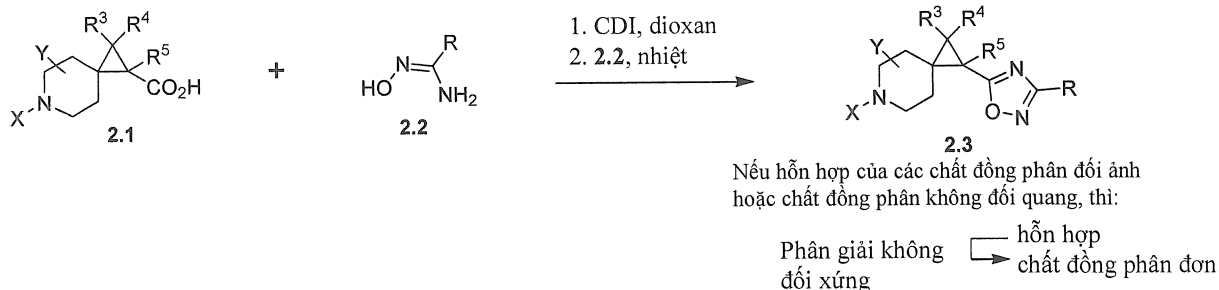
Sáng chế cũng bao gồm quy trình tạo ra các hợp chất có công thức I hoặc II. Các hợp chất theo sáng chế có thể dễ dàng được điều chế theo các sơ đồ phản ứng và ví dụ sau đây, hoặc các cải biến của chúng, bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu dễ có sẵn, các chất phản ứng và các quy trình tổng hợp thông thường. Trong các phản ứng này, cũng có thể tận dụng các biến thể mà bản thân chúng đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, nhưng không được đề cập chi tiết hơn. Ngoài ra, các phương pháp khác để điều chế hợp chất theo sáng chế sẽ dễ dàng rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dựa vào các sơ đồ phản ứng và ví dụ dưới đây. Trừ khi có quy định khác, tất cả các giá trị biến thiên là như được định nghĩa ở trên. Các sơ đồ phản ứng và ví dụ dưới đây chỉ nhằm minh họa sáng chế và thực tế của nó.

Nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 1, trong đó alkyn **1.1** tham gia vào phản ứng cộng vòng [3+2] với nitril oxit (được tạo thành *in situ* bằng cách xử lý oxim **1.2** bằng PIFA) để thu được isoxazol **1.3**. Các tiền chất nitril oxit khác, như nitroalkan hoặc clooxim, có thể được sử dụng để tác động đến quá trình biến đổi này.

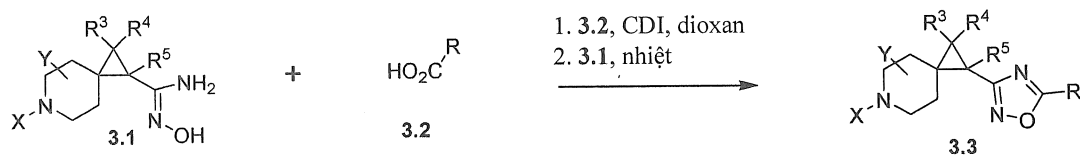
Sơ đồ 1



Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế khác có thể được điều chế theo Sơ đồ 2, trong đó axit **2.1** được cho phản ứng với CDI trong dioxan và sau đó được xử lý bằng amit oxim **2.2** trong dioxan ở nhiệt độ gia tăng để thu được sản phẩm **2.3**. Các chất phản ứng liên hợp khác, như EDC và HOAt, và các dung môi, như toluen, dicloetan, hoặc DMSO, có thể được sử dụng trong quá trình biến đổi này. Nếu sản phẩm **2.3** là hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang, thì hỗn hợp này có thể được tách bằng phương pháp sắc ký không đối xứng. Theo cách khác, các hợp chất **2.1** và **2.2** có thể được sử dụng dưới dạng các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang đơn lẻ để thu được sản phẩm **2.3** được làm giàu trong chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang đơn lẻ. Các phương pháp khác để tạo ra oxadiazol cũng có thể được sử dụng, như cho este tương ứng của axit **2.1** phản ứng với amit oxim **2.2** khi có mặt kali cacbonat (hoặc các bazơ khác) trong etanol (hoặc các dung môi khác) ở nhiệt độ gia tăng hoặc bằng cách cho axit **2.1** phản ứng với amit oxim **2.2** khi có mặt EDC và HOAt sau đó một là bổ sung T3P vào hỗn hợp phản ứng này hoặc xử lý chất trung gian đã được phân lập bằng TBAF trong THF.

Sơ đồ 2

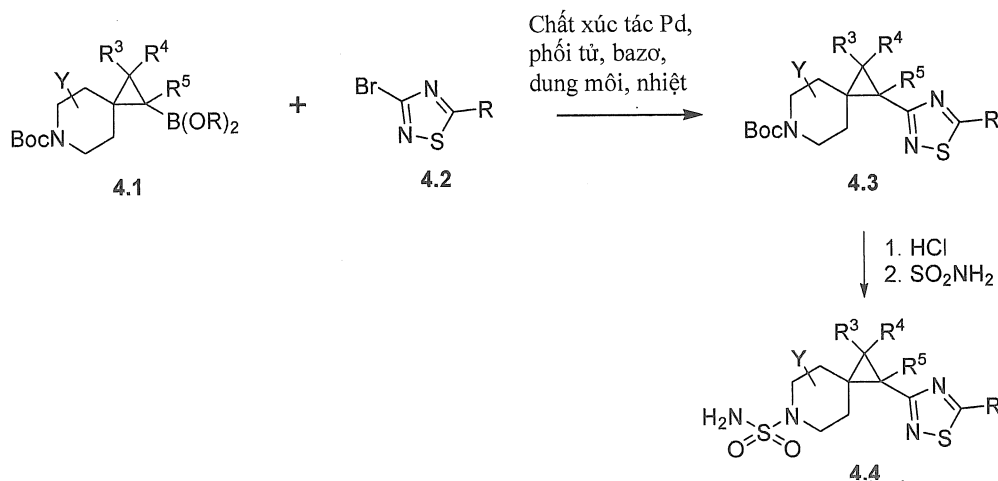
Theo cách tương tự, một số hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 3, trong đó chất trung gian xyclopropan **3.1** mang amit oxim. Axit **3.2** được cho phản ứng với CDI trong dioxan và sau đó được xử lý bằng amit oxim **3.1** và được để ấm đến nhiệt độ gia tăng để thu được sản phẩm **3.3**.

Sơ đồ 3

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 4, trong đó boronic este (hoặc axit boronat hoặc dẫn xuất của axit boronic) **4.1** được cho phản ứng với heteroaryl bromua (hoặc clorua, iodua, triflat, hoặc tosylat) **4.2** trong điều kiện xúc tác bằng paladi để thu được sản phẩm **4.3**. Các chất xúc tác khác nhau (bao gồm các kim loại khác như niken), các phối tử, bazơ, và dung môi có thể được sử dụng trong phản ứng này. Các heteroaryl halogenua có sáu và năm cạnh khác (như 5-clo-1,2,4-thiadiazol) có thể được sử dụng thay cho hợp chất **4.2**. Sau đó, carbamat **4.3** được xử lý bằng HCl để loại bỏ nhóm bảo vệ Boc và piperidin thu được được cho phản ứng với sulfamid để thu được sản phẩm **4.4**. Các chất phản ứng sulfamyl hóa khác có thể được sử dụng trong quá trình biến đổi này (chẳng hạn như *tert*-butyl (closulfonyl)carbamate). Nếu sản phẩm **4.4** là hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang, thì hỗn hợp này có thể được tách bằng phương pháp sắc ký không đối xứng. Theo cách khác, các hợp chất **4.1** và **4.2** có thể được sử dụng dưới dạng các chất đồng phân đối ảnh hoặc các

chất đồng phân không đối quang đơn lẻ để thu được sản phẩm 4.4 được làm giàu trong chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang đơn lẻ.

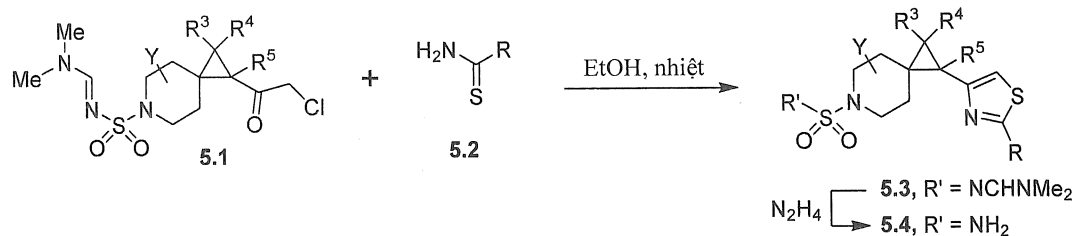
Sơ đồ 4



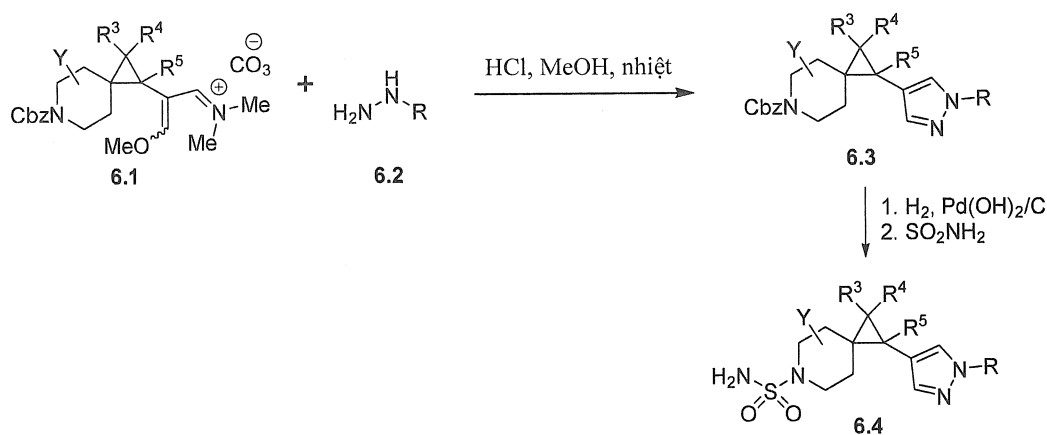
Nếu hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang, thì:

Phân giải không đối xứng $\xrightarrow{\text{hỗn hợp}}$ chất đồng phân đơn

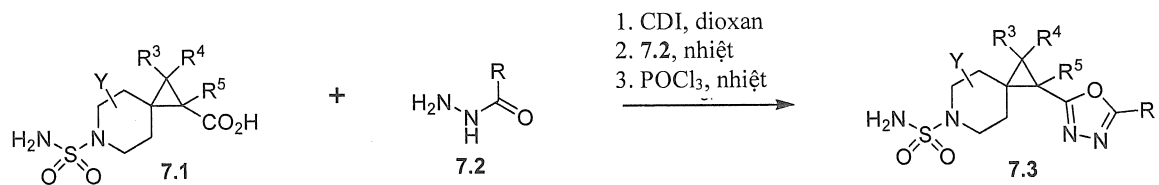
Các hợp chất theo sáng chế khác có thể được điều chế theo Sơ đồ 5, trong đó haloketon 5.1 được cho phản ứng với thioamit 5.2 trong ethanol ở nhiệt độ gia tăng để thu được thiazol 5.3. Các axit Lewis mềm và các halogenua và dung môi khác cũng có thể được sử dụng để tác động đến quá trình biến đổi này. Ngoài ra, chất phản ứng khử nước có thể được sử dụng để hoàn thành việc tạo ra vòng khác loại sau khi liên hợp hợp chất 5.1 và hợp chất 5.2 và amin bazơ có thể được bao gồm để càn hóa axit được tạo thành trong phản ứng. Biến thể của hợp chất 5.2 trong đó thioamit được thay thế bằng amidin có thể được sử dụng để tạo ra imidazol tương ứng, mà sau đó có thể được *N*-alkyl hóa bằng cách xử lý bằng alkyl halogenua khi có mặt bazơ. Nhóm bảo vệ dimethylformamidin sau đó có thể được loại bỏ bằng cách xử lý bằng hydrazin để thu được sản phẩm 5.4.

Sơ đồ 5

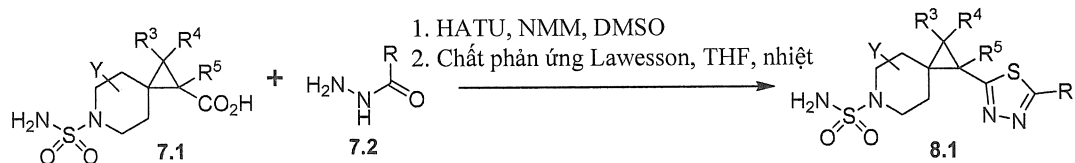
Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 6, trong đó muối imini **6.1** được cho phản ứng với hydrazin **6.2** khi có mặt HCl trong metanol ở nhiệt độ gia tăng, để thu được pyrazol **6.3**. Sau đó pyrazol **6.3** được xử lý bằng hydro khi có mặt paladi hydroxit trên cacbon để loại bỏ nhóm bảo vệ carboxybenzyl sau đó đến phản ứng của piperidin thu được với sulfamid để thu được sản phẩm **6.4**.

Sơ đồ 6

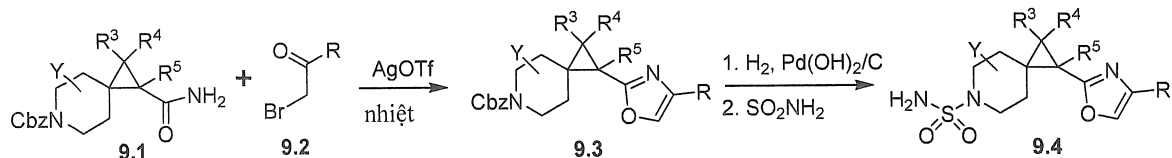
Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 7, trong đó axit **7.1** được cho phản ứng với CDI trong 1,4-dioxan và sau đó được xử lý bằng axyl hydrazit **7.2** ở nhiệt độ gia tăng, sau đó đến khử nước amit thu được bằng cách xử lý bằng phospho(V) oxyclorua ở nhiệt độ gia tăng để thu được sản phẩm **7.3**. Các chất phản ứng liên hợp khác và các điều kiện khác có thể được sử dụng để tác động đến quá trình biến đổi này. Ngoài ra, các chất phản ứng khử nước khác, như chất phản ứng Burgess hoặc triflic anhydrit, có thể được sử dụng cho quá trình biến đổi này.

Sơ đồ 7

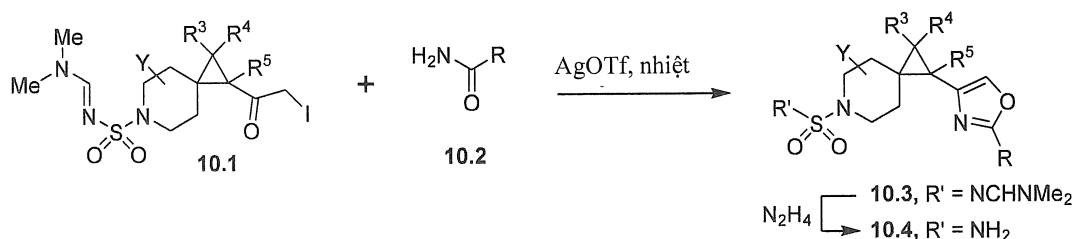
Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 8, trong đó axit 7.1 được cho phản ứng với axyl hydrazit 7.2 khi có mặt HATU và NMM. Các chất phản ứng liên hợp khác và các điều kiện khác có thể được sử dụng để tác động đến quá trình biến đổi này. Sau đó, amit thu được được xử lý bằng chất phản ứng Lawesson và được để ấm đến nhiệt độ gia tăng để thu được sản phẩm thiadiazol 8.1. Các chất phản ứng thionat hóa khác, như P₄S₁₀ và hexametyldisiloxan hoặc hexametyldisilathian, và dung môi, như 1,4-dioxan, có thể được sử dụng cho quá trình biến đổi này. Ngoài ra, chất phản ứng khử nước, như PTSA, có thể được sử dụng để hoàn thành việc tạo ra vòng khác loại sau khi thionat hóa.

Sơ đồ 8

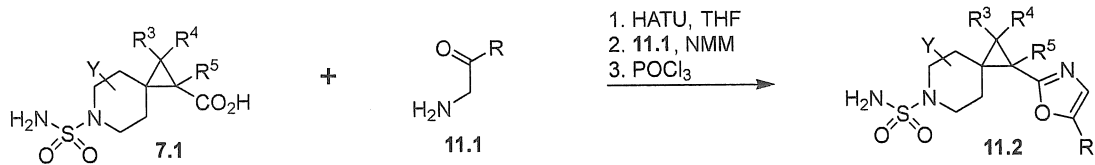
Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 9, trong đó amit 9.1 được cho phản ứng với haloketon 9.2 khi có mặt bạc triflometansulfonat ở nhiệt độ gia tăng để thu được oxazol 9.3. Các axit Lewis mềm khác, như bo triflorua dietyl eterat, và halogenua, như clorua hoặc ioda, có thể được sử dụng để tác động đến quá trình biến đổi này. Ngoài ra, chất phản ứng khử nước có thể được sử dụng để hoàn thành việc tạo ra oxazol sau khi liên hợp các hợp chất 9.1 và 9.2. Như trong Sơ đồ 6, trình tự hai bước sau đó có thể được sử dụng để thu được sulfamit 9.4.

Sơ đồ 9

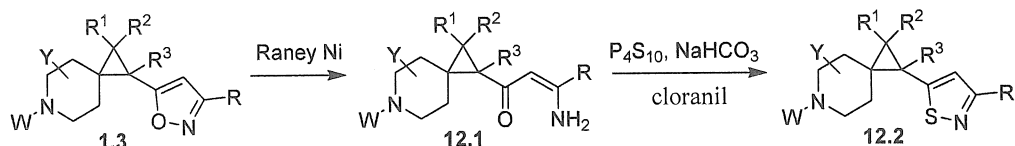
Hợp chất oxazol đồng phân vùng khác theo sáng chế có thể được điều chế một cách tương tự theo Sơ đồ 10, trong đó haloketon **10.1** được cho phản ứng với amit **10.2** khi có mặt bạc triflometansulfonat ở nhiệt độ gia tăng để thu được oxazol **10.3**. Các axit Lewis mềm và các halogenua khác và dung môi cũng có thể được sử dụng để tác động đến quá trình biến đổi này. Ngoài ra, chất phản ứng khử nước có thể được sử dụng để hoàn thành việc tạo ra vòng khác loại sau khi liên hợp các hợp chất **10.1** và **10.2** và amin bazơ có thể được bao gồm để càn hóa axit được tạo thành trong phản ứng. Sau đó, nhóm bảo vệ dimethylformamidin có thể được loại bỏ bằng cách xử lý bằng hydrazin để thu được sản phẩm **10.4**.

Sơ đồ 10

Các hợp chất theo sáng chế khác có thể được điều chế theo Sơ đồ 11, trong đó axit **7.1** được cho phản ứng với HATU trong tetrahydrofuran và sau đó được xử lý bằng amino keton **11.1** sau đó đến khử nước đóng vòng amit thu được bằng cách xử lý bằng phospho(V) oxyclorea để thu được sản phẩm **11.2**. Các chất phản ứng liên hợp và khử nước và các điều kiện khác có thể được sử dụng để tác động đến quá trình biến đổi này.

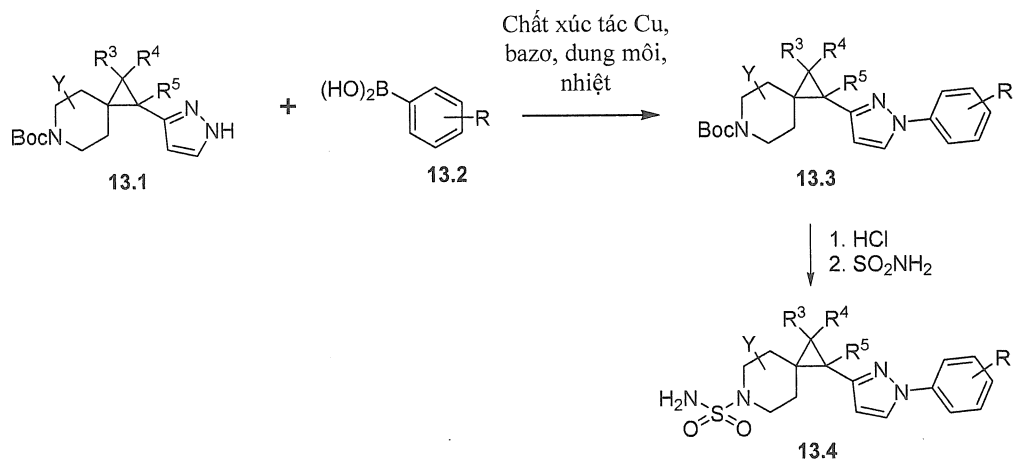
Sơ đồ 11

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 12, trong đó isoxazol **1.3** được xử lý bằng Raney niken để thu được vinylog amit **12.1**. Sau đó vinylog amit **12.1** có thể được cho phản ứng với P_4S_{10} khi có mặt cloranil và natri bicacbonat để thu được isothiazol **12.1**. Các chất phản ứng thionat hóa khác, như chất phản ứng Lawesson, có thể được sử dụng trong quá trình biến đổi này.

Sơ đồ 12

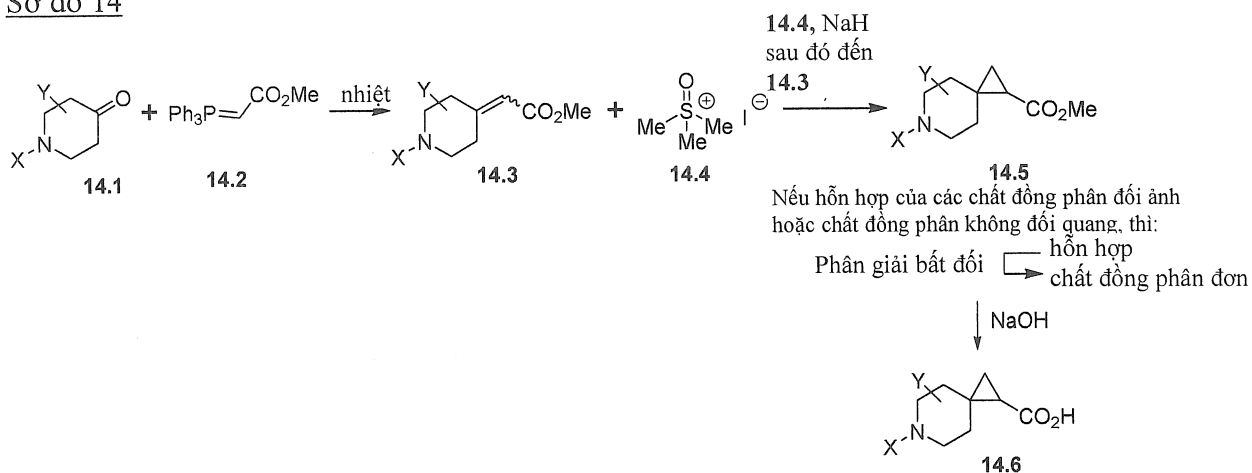
Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 13, trong đó pyrazol **13.1** được cho phản ứng với axit aryl boronic **13.2** trong điều kiện đồng xúc tác khi có mặt oxy để thu được sản phẩm **13.3**. Theo cách khác, aryl hoặc heteroaryl halogenua có thể được sử dụng thay cho **13.2** cùng với chất xúc tác paladi hoặc chất xúc tác đồng khi có mặt bazơ và phối tử thích hợp, trong môi trường khí trơ, để thu được sản phẩm tương tự như sản phẩm **13.3**. Sau đó, carbamat **13.3** được xử lý bằng HCl để loại bỏ nhóm bảo vệ Boc và piperidin thu được được cho phản ứng với sulfamit để thu được sản phẩm **13.4**. Các chất phản ứng sulfamyl hóa khác có thể được sử dụng trong quá trình biến đổi này (chẳng hạn như *tert*-butyl (closulfonyl)carbamate, sau đó là loại bỏ nhóm Boc bằng HCl).

Sơ đồ 13



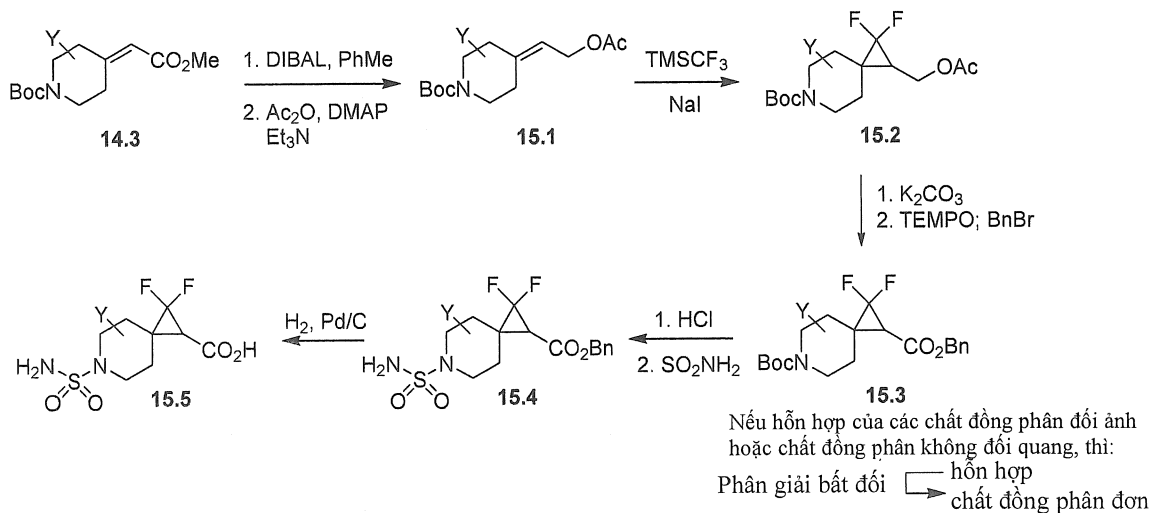
Các chất trung gian như 14.6 theo sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 14, bắt đầu bằng phản ứng olefin hóa Wittig của keton 14.1 bằng cách cho phản ứng với phosphoran 14.2 ở nhiệt độ gia tăng để thu được sản phẩm 14.3. Sau đó, este không no ở α, β 14.3 được cho phản ứng với ylit tạo thành bằng cách xử lý tiền chất 14.4 với natri hydrua để thu được xyclopropan 14.5. Các bazơ khác, như kali *tert*-butoxit, có thể được sử dụng trong quá trình biến đổi này. Theo cách khác, hợp chất 14.1 có thể được chuyển hóa thành olefin tận cùng tương ứng bằng cách xử lý bằng metyltriphenylphosphoran và sau đó được cho phản ứng với etyl diazoacetat khi có mặt chất xúc tác rodi, đồng, hoặc paladi để thu được chất tương tự etyl este của hợp chất 14.5. Olefin có ba và bốn nhóm thế có thể được sử dụng trong quá trình biến đổi sau này để thu được xyclopropan có mức độ thế cao hơn. Các phối tử không đối xứng có thể được sử dụng trong các phản ứng xen carben vào này (như (*R,R*)-(-)-2,2'-isopropylidenbis(4-*tert*-butyl-2-oxazolin), sử dụng khi có mặt đồng(I) triflat) để thu được các sản phẩm được làm giàu đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang. Sau đó, xyclopropan 14.5 được xà phòng hóa bằng cách xử lý với natri hydroxit để thu được axit 14.6.

Sơ đồ 14



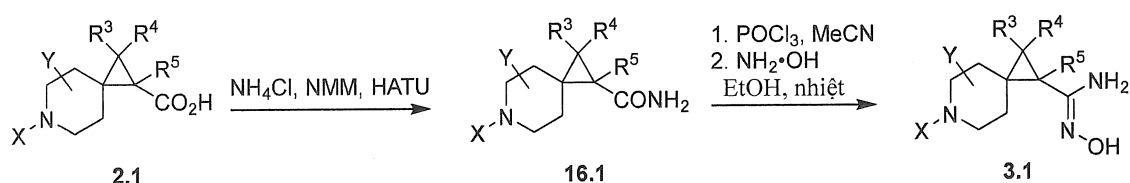
Các chất trung gian như 15.5 theo sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 15, bắt đầu bằng phản ứng khử este chưa no ở α, β 14.3 bằng cách xử lý bằng DIBAL sau đó đến phản ứng chuyển hóa rượu allylic thu được thành axetat tương ứng 15.1 bằng cách cho phản ứng với anhydrit axetic khi có mặt DMAP và triethylamin. Các chất phản ứng khử khác, chất phản ứng axetyl hóa, và bazơ có thể được sử dụng trong quá trình biến đổi này. Sau đó, allylic axetat 15.1 có thể được difloxycyclopropanat hóa bằng cách xử lý bằng (trimetylsilyl)triflometan khi có mặt natri iodua để thu được difloxycyclopropan 15.2. Các nguồn diflocarben khác (như (bromodiflometyl)trimetylsilan hoặc natri clodifloaxetat) và chất khơi mào (như muối tetralkylamoni) có thể được sử dụng trong quá trình biến đổi này. Việc loại bỏ nhóm axetat của hợp chất 15.2 có thể được thực hiện bằng cách xử lý bằng kali cacbonat và rượu thu được được oxy hóa thành axit tương ứng bằng cách cho phản ứng với TEMPO. Sau đó, axit này có thể được chuyển hóa thành benzyl este 15.3 bằng cách xử lý bằng benzyl bromua. Sau đó, este 15.3 có thể được xử lý bằng HCl để loại bỏ nhóm Boc và cho piperidin thu được phản ứng với sulfamid để thu được sản phẩm 15.4. Việc loại bỏ benzyl este có thể được thực hiện bằng cách xử lý bằng paladi trên cacbon khi có mặt hydro để thu được axit 15.5.

Sơ đồ 15



Các chất trung gian như **3.1** theo sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 16. Trình tự này bắt đầu bằng axit **2.1**, mà được chuyển hóa thành amit **16.1** bằng cách liên hợp với amoni clorua khi có mặt HATU và NMM (các chất phản ứng liên hợp và bazơ khác cũng có thể được sử dụng cho phản ứng này). Sau đó, amit **16.1** được khử nước bằng POCl₃ (các chất phản ứng khử nước khác cũng có thể được sử dụng) sau đó là xử lý nitril thu được bằng hydroxylamin để thu được amit oxim **3.1**.

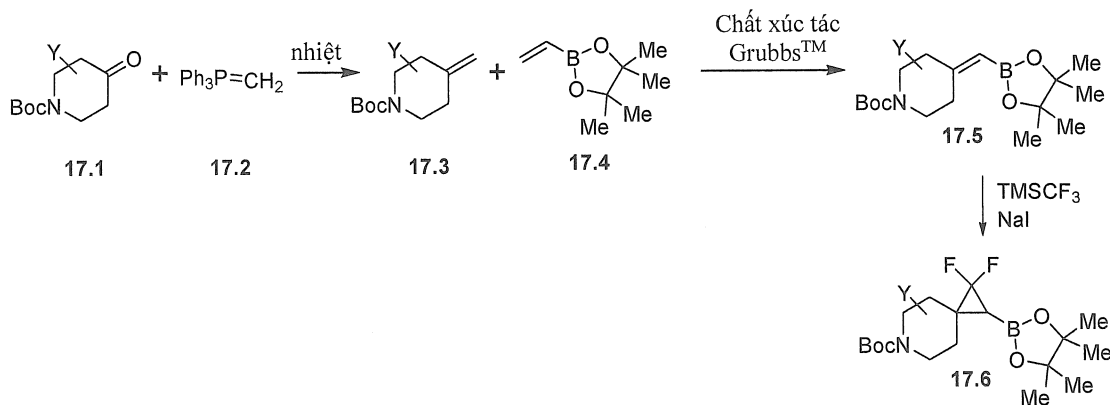
Sơ đồ 16



Các chất trung gian như **17.6** theo sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 17, bắt đầu bằng phản ứng olefin hóa Wittig của keton **17.1** bằng cách cho phản ứng với phosphoran **17.2** ở nhiệt độ gia tăng để thu được olefin tận cùng **17.3**. Sau đó, alken **17.3** được cho phản ứng với vinyl boronat **17.4** khi có mặt chất xúc tác GrubbTM, thế hệ thứ 2, để thu được vinyl boronat **17.5**. Các chất xúc tác chuyển vị chéo khác (như chất xúc tác Zhan hoặc chất xúc tác Hoveyda-Grubbs) có thể được sử dụng trong quá trình biến đổi này. Sau đó, vinyl boronat **17.5** có thể được difloxycyclopropanat hóa bằng cách xử lý bằng (trimetylsilyl)triflometan khi có mặt

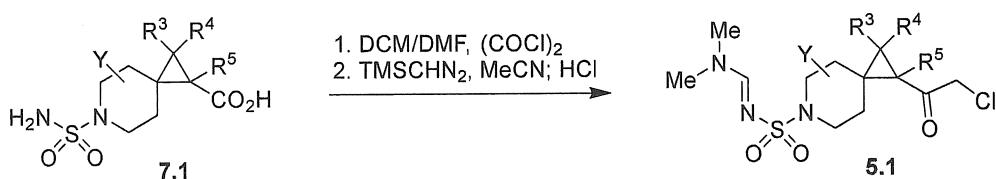
natri iodua để thu được difloxycyclopropan **17.6**. Các nguồn diflocarben khác (như (bromodiflometyl)trimetylsilan hoặc natri clodifloaxetat) và chất khơi mào (như các muối tetraalkylamoni) có thể được sử dụng trong quá trình biến đổi này.

Sơ đồ 17



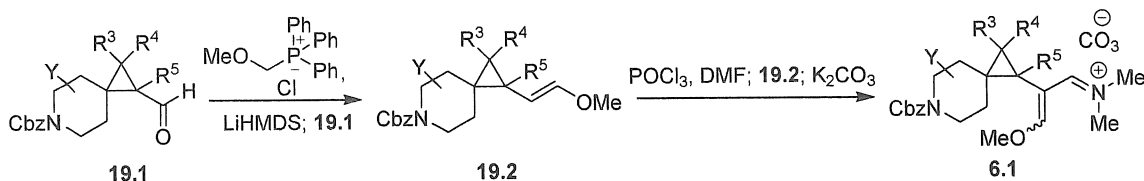
Các chất trung gian như **5.1** theo sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 18, trong đó dung dịch chứa axit **7.1** trong diclometan và *N,N*-dimetylformamit được xử lý bằng oxalyl clorua để thu được axyl clorua tương ứng. Sau đó, axyl clorua này được cho phản ứng với (trimetylsilyl)diazometan sau đó là HCl để thu được cloketon **5.1**. Cloketon này có thể được chuyển hóa thành iodua tương ứng bằng cách xử lý bằng natri iodua trong axeton.

Sơ đồ 18



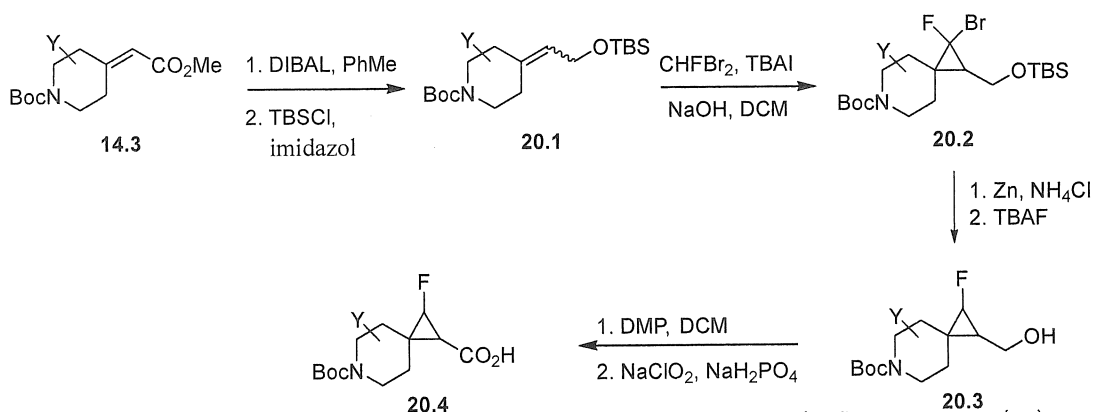
Các chất trung gian như **6.1** theo sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 19. Trình tự này bắt đầu bằng việc xử lý (metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua bằng LiHMDS và sau đó cho ylit thu được phản ứng với aldehyt **19.1** để thu được enol ete **19.2**. Sau đó, enol ete **19.2** có thể được bổ sung vào chất phản ứng Vilsmeier-Haack được tạo ra từ trước (được tạo thành bằng cách xử lý DMF bằng POCl₃) để thu được muối imini **6.1**.

Sơ đồ 19



Các chất trung gian như **20.4** theo sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 20, bắt đầu bằng phản ứng khử của este chưa no ở α,β **14.3** bằng cách xử lý bằng DIBAL sau đó là phản ứng chuyển hóa của rượu allylic thu được thành silyl ete tương ứng **20.1** bằng cách cho phản ứng với TBSCl khi có mặt imidazol. Các chất phản ứng khử khác, chất phản ứng silat hóa, và bazơ có thể được sử dụng trong quá trình biến đổi này. Sau đó, allylic silyl ete **20.1** có thể được bromofloxycyclopropanat hóa bằng cách xử lý bằng dibromo(flo)metan khi có mặt TBAI và natri hydroxit để thu được bromofloxycyclopropan **20.2**. Khử bromofloxycyclopropan **20.2** bằng cách xử lý bằng Zn khi có mặt amoni clorua sau đó có thể đến khử bảo vệ silyl ete bằng cách cho phản ứng với TBAF để thu được rượu floxycyclopropanic **20.3**. Phản ứng oxy hóa hai bước của rượu **20.3** có thể được thực hiện trước tiên bằng cách xử lý bằng DMP sau đó đến phản ứng của aldehyt thu được với natri clorua để thu được axit **20.4**.

Sơ đồ 20

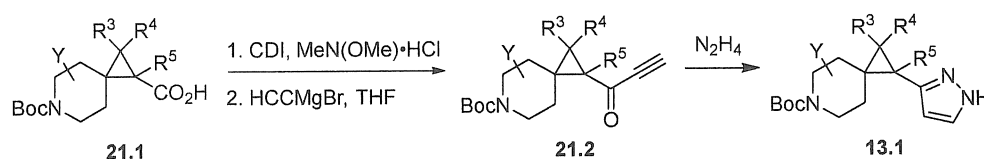


Nếu hỗn hợp của các chất đồng phân đối ánh hoặc chất đồng phân không đối quang, thì:
Phân giải không đối xứng → hỗn hợp chất đồng phân đơn

Các chất trung gian như **13.1** theo sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 21. Trình tự này bắt đầu bằng việc xử lý axit **21.1** với CDI và cho axyl imidazol thu

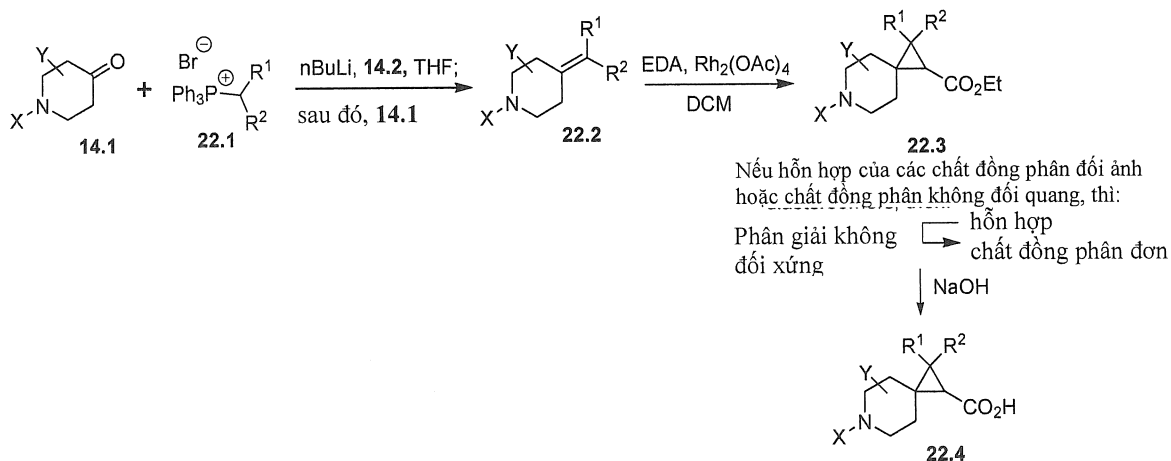
được phản ứng với *N,O*-dimethylhydroxylamin hydroclorua để thu được Weinreb amit tương ứng. Sau đó, Weinreb amit có thể được xử lý bằng etynylmagie bromua để thu được alkynyl keton **21.2**. Sau đó, alkynyl keton **21.2** có thể được xử lý bằng hydrazin để thu được pyrazol **13.1**.

Sơ đồ 21



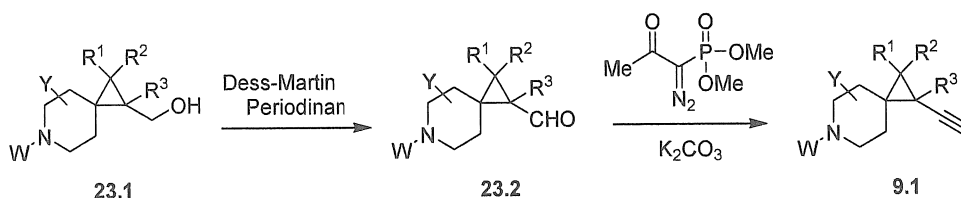
Các chất trung gian như **22.4** theo sáng chế có thể được điều chế theo Sơ đồ 22, mà bắt đầu bằng việc xử lý triphenylphosphoni bromua **22.1** với *n*-butyllithi và phản ứng của ylit thu được với piperidinon **14.1** để thu được alken **22.2**. Sau đó, alken **22.2** có thể được cho phản ứng với etyl diazoacetat khi có mặt rodi axetat để thu được xyclopropan **22.3**. Các kim loại khác, như đồng hoặc paladi, có thể được sử dụng trong quá trình biến đổi này. Các phối tử không đối xứng có thể được sử dụng trong các phản ứng xen carben vào này (như (*R,R*)-(-)-2,2'-isopropylidenbis(4-*tert*-butyl-2-oxazolin), dùng khi có mặt đồng(I) triflat) để thu được các sản phẩm được làm giàu đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang. Sau đó xyclopropan **22.3** được xà phòng hóa bằng cách xử lý bằng natri hydroxit để thu được axit **22.4**.

Sơ đồ 22



Các chất trung gian như alkyn **1.1** có thể được điều chế theo Sơ đồ 23. Rượu **23.1** có thể được oxy hóa bằng cách xử lý bằng Dess-Martin periodinan để thu được aldehyt **23.2**. Các chất phản ứng oxy hóa khác (như chất phản ứng Collin, PCC, hoặc PDC) có thể được sử dụng trong các phản ứng biến đổi này. Sau đó, aldehyt **23.2** có thể được cho phản ứng với dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat khi có mặt kali cacbonat để thu được alkyn **9.1**. Các bazơ khác có thể được sử dụng trong quá trình biến đổi này.

Sơ đồ 23



Cần hiểu rằng các hợp chất và các chất trung gian của các Sơ đồ phản ứng nêu trên có thể được sử dụng làm các chất trung gian tổng hợp trong các Sơ đồ khác gồm các chất trung gian tương tự để tạo ra các hợp chất thay thế theo sáng chế.

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

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

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được nêu để sáng chế có thể được hiểu đầy đủ hơn. Các ví dụ này chỉ mang tính minh họa và không nên được hiểu là làm giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ. Trong đó hỗn hợp racemic được tạo ra, các chất đồng phân đối ảnh có thể được tách bằng cách sử dụng các điều kiện phân giải không đối xứng SFC pha đảo hoặc pha thường sau khi phân lập các thành phẩm hoặc tại chất trung gian thích hợp, sau đó là xử lý các chất đồng phân đơn lẻ một cách riêng rẽ. Cần hiểu rằng các phương pháp thay thế cũng có thể được sử dụng trong quy trình tổng hợp các chất trung gian chủ chốt này và các ví dụ. Các phương pháp không đối xứng (chẳng hạn như xúc tác không đối xứng, hỗ trợ) có thể được sử dụng khi có thể và thích hợp. Việc lựa chọn chính xác chất phản ứng, dung môi, nhiệt độ, và các điều kiện phản ứng khác, tùy thuộc vào bản chất của sản phẩm được dự định.

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

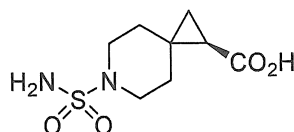
Ac	Axetyl
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitril
Aq	Chứa nước
Ar	Aryl
B ₂ (Pin) ₂	bis(pinacolato)dibor
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BOP	(benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphoni hexafluorophosphat
Br	Rộng
BSA	Albumin huyết thanh bò
Bu	Butyl
Ca	Khoảng (xấp xỉ)
CAN	Amoni xeri(IV) nitrat
Cbz	Carboxybenzyl
CDI	1,1'-cacbonyldiimidazol
D	Bội đôi
DABCO	Diazabicyclo[2.2.2]octan
DAST	(diethylamino)lưu huỳnh triflorua
DBa	Dibenzylidenacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCE	1,2-dichloroetan
DCM	Dichlorometan

Dd	Bội đôi của bội đôi
DIBAL	Diisobutylnhôm hydrua
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
DMA	<i>N,N</i> -dimetylxetamit
DMAP	4-(dimetylamino)pyridin
DMEM	Môi trường Eagle được cải biến Dulbecco (Glucose cao)
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit
DMF-DMA	<i>N,N</i> -dimetylformamit dimetylxetal
DMP	Dess-Martin periodinan
DMPU	<i>N,N'</i> -dimetylpropylenure
DMSO	Dimetylsulfoxit
DPBF	1,3-diphenylisobenzofuran
Dppf	1,1'- <i>bis</i> (diphenylphosphino)feroxen
EDC	<i>N</i> -(3-dimetylamino)propyl- <i>N'</i> -etylcarbodiimide hydroclorua
EDTA	Axit etylendiamintetraaxetic
Eq	Đương lượng
ESI	Ion hóa tia điện
Et	Etyl
FBS	Huyết thanh bào thai bò
H	Giờ
HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametyluroni hexafluorophosphat
HEPES	<i>N</i> -(2-hydroxyetyl)piperazin- <i>N'</i> -(axit 2-etansulfonic)
HMDS	Hexametyldisilazan
HMTA	Hexametylentetramin
HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-hydroxybenzotriazol
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
Hz	Héc (Hertz)
Imid	Imidazol
<i>i</i> -Pr	Isopropyl
<i>J</i>	Hằng số kết hợp
LAH	Lithi nhôm hydrua
LCMS	Đo phổ khối sắc ký lỏng
LDA	Lithi diisopropylamit
<i>m/z</i>	Tỷ lệ khối lượng/điện tích
M	Đa bội
mCPBA	Axit 3-cloperbenzoic
Me	Metyl
Min	Phút
MP	Polystyren độ xốp lớn
Ms	Metansulfonyl
MTBE	Metyl <i>tert</i> -butyl ete

MW	Phân tử lượng
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimit
NHS	<i>N</i> -hydroxysuccinimit
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithi
<i>n</i> -HexLi	<i>n</i> -hexyllithi
NMM	<i>N</i> -metyl morpholin
NMP	1-metyl-2-pyrolidinon
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân
Oac	Axetat
P	Bội năm
PBPB	Pyridini bromua perbromua
PBS	Nước muối được đệm phosphat
PCC	Pyridini clocromat
PDC	Pyridini dicromat
Pd/C	Paladi trên cacbon
Ph	Phenyl
PIFA	[bis(trifloaxetoxy)iodo]benzen
PMBCl	4-metoxymethyl clorua
Psi	Pao/insơ vuông
<i>p</i> -Ts	4-toluensulfonyl
PTSA	Axit <i>para</i> -toluensulfonic
Py	Pyridyl
Q	Bội bốn
Rt	Nhiệt độ trong phòng
S	Bội đơn
SEM	2-trimetylsilyl etoxymetyl
SEMCl	2-trimetylsilyl etoxymetyl clorua
SFC	Sắc ký lỏng siêu tới hạn
SM	Nguyên liệu ban đầu
T	Bội ba
T3P	2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit
TBAF	<i>n</i> -tetrabutylamoni florua
TBAI	<i>n</i> -tetrabutylamoni iodua
TBS	<i>tert</i> -butyldimetylsilyl
TBSCl	<i>tert</i> -butyldimetylsilyl clorua
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBDPSCl	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl clorua
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
TCCA	Axit tricloisoxyanuric
TEA	Trimetylamin
TFA	Axit trifloaxetic
Tf	Triflometansulfonyl

TCFH	Retrametylcloformamidini hexaflophosphat
THF	Tetrahydrofuran
TMG	Tetrametylguanidin
TMSD	Trimetylsilyldiazometan
Trisyl	2,4,6-triisopropylbenzensulfonyl
V/V	thể tích/thể tích
X-Phos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

Chất trung gian 1



Axit (1R)-6-Sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic

Bước A: Etyl (1R)-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat

Dung dịch chứa 6-benzyl 1-etyl (1R)-6-azaspiro[2.5]octan-1,6-dicarboxylat (44,6g, 141mmol) (Brown *et al. J. Med. Chem.* (2014) 57:733-758) trong metanol (400mL) được bổ sung paladi hydroxit (20% trọng lượng/trọng lượng, trên cacbon hoạt tính, 4,94g, 7,03mmol). Bình phản ứng được hút chân không và được làm đầy lại bằng hydro (khoảng 1atm) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Celite®, rửa bằng metanol, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 184,3$ [M+H].

Bước B: Etyl (1R)-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat

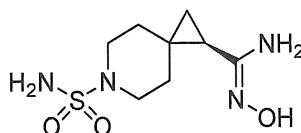
Dung dịch chứa etyl (1R)-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat (25,6g, 140mmol) trong 1,4-dioxan (400mL) được bổ sung sulfamit (40,7g, 423mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 95°C và được cho khuấy trong 18 giờ. Sulfamit (9,00g, 93,7mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 100°C và được cho khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, được rót vào dung dịch nước bão hòa chứa natri bicacbonat, và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua, được làm khô (natri

sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của metanol:diclometan – 0:100 đến 5:95 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 263,1$ $[M+H]$.

Bước C: axit (1*R*)-6-Sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic

Dung dịch chứa ethyl (1*R*)-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat (50,0g, 191mmol) trong tetrahydrofuran (270mL) và metanol (135mL) được bổ sung dung dịch nước chứa natri hydroxit (2M, 286mL, 572mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước đá (200mL) và hỗn hợp thu được được điều chỉnh từ từ đến độ pH = 5 bằng dung dịch nước chứa axit clohydric (12M) và được chiết bằng ethyl axetat (3 lần). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua, được làm khô (natri sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 235,1$ $[M+H]$.

Chất trung gian 2



(1*R*)-*N'*-Hydroxy-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamit

Bước A: (1*R*)-6-Sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxamit

Dung dịch chứa axit (1*R*)-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (chất trung gian 1) (1,20g, 2,93mmol) trong diclometan (14mL) được bổ sung HATU (1,15g, 3,02mmol), amoni clorua (0,392g, 7,32mmol), và *N*-metylmorpholin (1,13mL, 10,3mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, rửa bằng diclometan, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 234,0$ $[M+H]$.

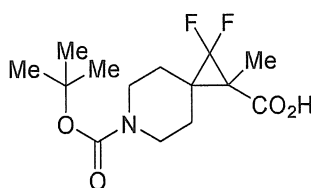
Bước B: (1*R*)-1-Xyano-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa (1*R*)-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxamit (1,84g, 7,89mmol) trong axetonitril (39mL) được bổ sung phospho oxyclorea (1,47mL, 15,8mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 80°C và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, nước được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 216,1$ [M+H].

Bước C: (1*R*)-*N*'-Hydroxy-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamit

Dung dịch chứa (1*R*)-1-xyano-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit (1,30g, 6,04mmol) trong metanol (14mL) được bổ sung dung dịch nước chứa hydroxylamin (50% trọng lượng/trọng lượng, 3,50mL, 57,1mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 60°C và được cho khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được pha loãng với dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 lần). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 249,1$ [M+H].

Chất trung gian 3



Axit 6-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2,2-diflo-1-metyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic

Bước A: 6-*tert*-Butyl 1-metyl 2,2-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-1,6-dicarboxylat

Dung dịch chứa axit 6-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,2-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (được mô tả trong Chất trung gian 10) (1,0g, 3,43mmol) trong metanol (4mL) và diclometan (20mL) được bổ sung dung dịch chứa (trimetylsilyl)diazometan trong hexan (2M, 9,44mL, 18,9mmol) và hỗn hợp phản

ứng này được cho khuấy trong 15 phút. Metanol (15mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng ete dầu mỏ:etyl axetat – 95:5, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 250,0$ [M-tBu+H].

Bước B: 6-*tert*-Butyl 1-metyl 2,2-diflo-1-metyl-6-azaspiro[2.5]octan-1,6-dicarboxylat

Dung dịch chứa 6-*tert*-butyl 1-metyl 2,2-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-1,6-dicarboxylat (200mg, 0,66mmol) và iodometan (0,85mL, 13,6mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung dung dịch chứa lithi diisopropylamit trong tetrahydrofuran và hexan (2M 0,98mL, 1,97mmol) và hỗn hợp này được cho khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 15 phút sau đó được để ấm đến nhiệt độ môi trường và được cho khuấy trong 30 phút. Dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua (3mL) và nước (5mL) được bổ sung vào và lớp nước được chiết bằng etyl axetat ($3 \times 5\text{mL}$). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng ete dầu mỏ:etyl axetat – 95:5, để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

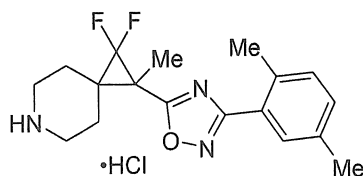
MS: $m/z = 264,0$ [M-tBu+H].

Bước C: axit 6-(*tert*-Butoxycacbonyl)-2,2-diflo-1-metyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic

Dung dịch chứa 6-*tert*-butyl 1-metyl 2,2-diflo-1-metyl-6-azaspiro[2.5]octan-1,6-dicarboxylat (130mg, 0,41mmol) trong metanol (3mL), tetrahydrofuran (3mL), và nước (1,5mL) được bổ sung natri hydroxit (163mg, 4,07mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và nước (5mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (5mL). Pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 3 bằng dung dịch nước chứa hydro clorua (2M) và được chiết bằng etyl axetat ($3 \times 10\text{mL}$). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (10mL), được làm khô (natri sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều

kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo.

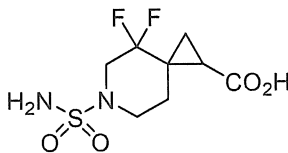
Chất trung gian 4



1-[3-(2,5-Dimethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-difluoro-1-methyl-6-azaspiro[2.5]octan hydrochlorua

Cơ bản tuân theo các quy trình được mô tả trong Chất trung gian 17, nhưng sử dụng axit 6-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,2-difluoro-1-methyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (chất trung gian 3) thay cho *tert*-butyl 2-{3-[2-(diflometoxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat và *N*-hydroxy-2,5-dimethylbenzimidamit thay cho 2-(diflometoxy)-*N*'-hydroxypyridin-4-carboximidamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 334,0$ [M+H].

Chất trung gian 5



Axit 4,4-Difluoro-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic

Bước A: *tert*-Butyl 4-[2-(benzyloxy)-2-oxoethyliden]-3,3-diflopiperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 3,3-difluoro-4-oxopiperidin-1-carboxylat (1,0g, 4,3mmol) trong toluen (20mL) được bổ sung benzyl 2-(triphenylphosphoranylidene)acetat (2,62g, 6,38mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 110°C và được cho khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được pha loãng với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua, được làm khô (magie sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần

cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 100:0 đến 75:25 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 312,1 [M-tBu+H].

Bước B: 1-Benzyl 6-*tert*-butyl 4,4-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-1,6-dicarboxylat

Hỗn hợp của natri hydrua (thẻ phân tán 60% trong dầu khoáng, 0,196g, 4,90mmol) và dimetylsulfoxit (15mL) ở nhiệt độ 10°C được bổ sung dung dịch chứa trimetylsulfoxoni iodua trong dimetylsulfoxit (5,2M, 10mL) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy ở nhiệt độ 10°C trong 2 giờ. Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-[2-(benzyloxy)-2-oxoetyliden]-3,3-diflopiperidin-1-carboxylat trong dimetylsulfoxit (6,6M, 5mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua, được làm khô (magie sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 100:0 đến 80:20 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 326,2 [M-tBu+H].

Bước C: Benzyl 4,4-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat hydroclorua

Dung dịch chứa 1-benzyl 6-*tert*-butyl 4,4-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-1,6-dicarboxylat (312mg, 0,818mmol) trong etyl axetat (2mL) được bổ sung dung dịch chứa HCl trong 1,4-dioxan (4M, 1,0mL, 4,0mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: m/z = 282,2 [M+H].

Bước D: Benzyl 4,4-diflo-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat

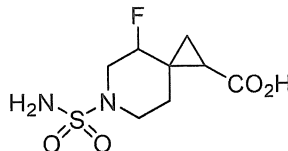
Dung dịch chứa benzyl 4,4-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat hydroclorua (255mg, 0,802mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) được bổ sung sulfamid (231mg, 2,41mmol) và trietylamin (0,168mL, 1,20mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 90°C và được cho khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để

nguội xuống nhiệt độ môi trường và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:ethyl axetat:etanol – 95:4:1 đến 50:38:12 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 361,2$ [M+H].

Bước E: axit 4,4-Diflo-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic

Bình chứa benzyl 4,4-diflo-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat (250mg, 0,694mmol) trong môi trường khí trơ được bổ sung lần lượt paladi trên cacbon hoạt tính (10% trọng lượng/trọng lượng, 74mg, 0,069mmol) và metanol (3,5mL). Hỗn hợp phản ứng được đặt trong môi trường khí hydro (khoảng 1atm) và được cho khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên tấm Celite®, rửa bằng metanol, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. MS: $m/z = 271,1$ [M+H].

Chất trung gian 6



Axit 6-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic

Bước A: *tert*-Butyl 3-flo-4-(2-metoxi-2-oxoetyliden)piperidin-1-carboxylat

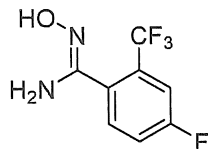
Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-flo-4-oxopiperidin-1-carboxylat (10,0g, 46,0mmol) trong toluen (115mL) trong bình để bịt kín được bổ sung metyl 2-(triphenylphosphoranyliden)axetat (26,2g, 78mmol) và bình này được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 140°C và được cho khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và hexan được bổ sung vào phần cặn. Hỗn hợp thu được được lọc, rửa bằng hexan, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:ethyl axetat – 100:0 đến 75:25 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 218,1$ [M-tBu+H].

Bước B: 6-*tert*-Butyl 1-metyl 4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-1,6-dicarboxylat

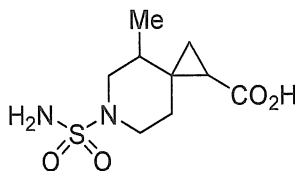
Bình chứa natri hydrua (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 2,51g, 62,7mmol) và dimetylsulfoxit (200mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung trimetylsulfoxoni iodia (14,26g, 64,8mmol) từng phần trong thời gian là 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 3 giờ. Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-flo-4-(2-metoxi-2-oxoetyliden)piperidin-1-carboxylat (6,03g, 22,1mmol) trong dimetylsulfoxit (50mL) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từ từ vào hỗn hợp của đá và dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua (225mL) và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 × 200mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua (2 × 100mL) và dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (1 × 100mL), được làm khô (magie sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 100:0 đến 60:40 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 232,1 [M-tBu+H].

Bước C: Axit 6-(*tert*-Butoxycacbonyl)-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic

Dung dịch chứa 6-*tert*-butyl 1-metyl 4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-1,6-dicarboxylat (4,86g, 16,9mmol) trong tetrahydrofuran (64mL) và metanol (20mL) được bổ sung dung dịch nước chứa natri hydroxit (1M, 34mL, 34mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 55°C và được cho khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và dung dịch nước chứa HCl (12,1M, 2,79mL, 34,0mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được làm bay hơi đồng thời với axetonitril (2 lần). Phần cặn này được hòa tan trong etyl axetat (100mL), được rửa bằng nước (15mL), được làm khô (magie sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: m/z = 218,1 [M-tBu+H].

Chất trung gian 74-Fluoro-*N*'-hydroxy-2-(trifluoromethyl)benzencarboximidamid

Dung dịch chứa 4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzonitril (15,0g, 79,3mmol) trong metanol (190mL) được bổ sung dung dịch nước chứa hydroxylamin (50% trọng lượng/trọng lượng, 48mL, 783mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 60°C và được cho khuấy trong 21 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 100:0 đến 70:30 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 223,3$ [M+H].

Chất trung gian 8Axit 4-Metyl-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylicBước A: *tert*-Butyl 3-metyl-4-metylidienpiperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-metyl-4-oxopiperidin-1-carboxylat (2,95g, 13,9mmol) trong dimetylsulfoxit (45mL) được bổ sung lần lượt metyltriphenylphosphoni bromua (7,42g, 20,8mmol) và kali *tert*-butoxit (2,33g, 20,8mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (200mL) và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 × 300mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (150mL), được làm khô (natri sulfat), và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 100:0 đến 70:30 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 212,2$ [M+H].

Bước B: 6-*tert*-Butyl 1-ethyl 4-metyl-6-azaspiro[2.5]octan-1,6-dicarboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-metyl-4-metylidienpiperidin-1-carboxylat (2,78g, 13,2mmol) trong diclometan (42mL) được bổ sung rodi(II) axetat dime (0,582g, 1,32mmol). Dung dịch chứa etyl diazoaxetat trong diclometan (2,19M, 18,0mL, 39,4mmol) được bổ sung từng giọt vào trong thời gian là 75 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (100mL) và hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan ($2 \times 100\text{mL}$). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (60mL), được làm khô (natri sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 100:0 đến 60:40 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 298,2$ [M+H].

Bước C: Etyl 4-metyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat

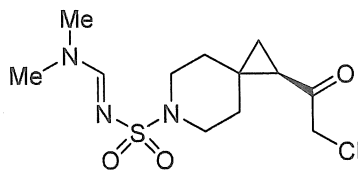
Dung dịch chứa 6-*tert*-butyl 1-ethyl 4-metyl-6-azaspiro[2.5]octan-1,6-dicarboxylat trong 1,4-dioxan (63mL) được bổ sung dung dịch chứa HCl trong 1,4-dioxan (4M, 31,5mL, 126mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước D: Etyl 4-metyl-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 4-metyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat (3,07g, 13,1mmol) trong 1,4-dioxan (50mL) được bổ sung sulfamit (3,78g, 39,3mmol) và trietylamin (2,74mL, 19,7mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 110°C và được cho khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được rót vào nước (100mL) và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat ($3 \times 150\text{mL}$). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (100mL), được làm khô (natri sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của diclometan:metanol – 100:0 đến 95:5 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 277,2$ [M+H].

Bước E: Axit 4-Metyl-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic

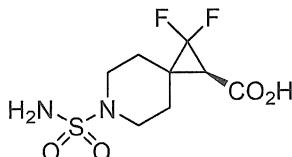
Dung dịch chứa etyl 4-metyl-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat (5,63g, 21,5mmol) trong tetrahydrofuran (36mL) và metanol (18mL) được bổ sung dung dịch nước chứa natri hydroxit (2M, 37,0mL, 74,0mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (70mL) và hỗn hợp thu được được rửa bằng dietyl ete (50mL). Lớp nước được điều chỉnh đến độ pH = 5 bằng dung dịch nước chứa axit clohydric (12M) và được chiết bằng etyl axetat (2 × 200mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (50mL), được làm khô (natri sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 249,1$ [M+H].

Chất trung gian 9(1R)-1-(Cloaxetyl)-N-[(dimethylamino)metyliden]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid

Dung dịch chứa axit (1R)-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (chất trung gian 1) (500mg, 2,13mmol) trong diclometan (5mL) và *N,N*-dimetylformamidin (0,1mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung oxalyl clorua (0,558mL, 6,51mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong axetonitril (6mL), được làm lạnh xuống 0°C, và dung dịch chứa (trimetylsilyl)diazometan (2M, 3,90mL, 7,80mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và dung dịch chứa hydro clorua trong 1,4-dioxan (4M, 2,92mL, 11,7mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 1 giờ. Dung dịch chứa natri bicarbonat chứa nước bão hòa được bổ sung vào và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3 ×

10mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 322,0$ [M+H].

Chất trung gian 10



Axit (1R)-2,2-Diflo-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic

Bước A: *tert*-Butyl 4-(2-metoxi-2-oxoetyliden)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (8,40g, 42,2mmol) trong toluen (100mL) được bổ sung metyl 2-(triphenylphosphoranylidene)axetat (17,6g, 52,7mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 110°C và được cho khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Hexan được bổ sung vào phần cặn và hỗn hợp thu được được lọc, rửa bằng hexan, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 100:0 đến 50:50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 200,1$ [M-tBu+H].

Bước B: *tert*-Butyl 4-(2-hydroxyetyliden)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(2-metoxi-2-oxoetyliden)piperidin-1-carboxylat (7,54g, 29,5mmol) trong tetrahydrofuran (60mL) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung dung dịch chứa diisobutylamoni hydrua trong tetrahydrofuran (1M, 60,0mL, 60,0mmol) từng giọt và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 0°C và khuấy trong 1 giờ. Dung dịch chứa diisobutylamoni hydrua trong tetrahydrofuran (1M, 40,0mL, 40,0mmol) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được giữ yên ở nhiệt độ 0°C trong 18 giờ. Dung dịch nước chứa muối Rochelle (0,5M) được bổ sung từ từ và hỗn hợp thu được được pha loãng với nước và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua,

được làm khô (magie sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 195,2$ [M+Na-tBu].

Bước C: *tert*-Butyl 4-(2-axetoxyetyliden)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(2-hydroxyetyliden)piperidin-1-carboxylat (5,80g, 25,5mmol) trong diclometan (100mL) được bổ sung lần lượt pyridin (4,13mL, 51,0mmol), 4-dimethylaminopyridin (0,312g, 2,55mmol), và anhydrit axetic (4,82mL, 51,0mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 100:0 đến 25:75 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 292,2$ [M+Na].

Bước D: *tert*-Butyl 2-(axetoxymetyl)-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(2-axetoxyetyliden)piperidin-1-carboxylat (3,23g, 12,0mmol) trong tetrahydrofuran (30mL) trong bình để bịt kín trong môi trường khí nitơ được bổ sung lần lượt natri iodua (0,899g, 6,00mmol) và trimetyl(triflometyl)silan (4,43mL, 30,0mmol). Bình này được bịt kín và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 90°C và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, natri iodua (0,899g, 6,00mmol) và trimetyl(triflometyl)silan (4,43mL, 30,0mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 90°C và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, được pha loãng với nước, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 100:0 đến 50:50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 264,1$ [M-tBu+H].

Bước E: *tert*-Butyl 1,1-diflo-2-(hydroxymetyl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 2-(axetoxymetyl)-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (5,68g, 17,8mmol) trong metanol (50mL) được bổ sung kali cacbonat

(7,37g, 53,4mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng metanol, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Etyl axetat và nước được bổ sung vào, các lớp được tách, và lớp nước được điều chỉnh đến độ pH = 5 và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 222,1$ [M-tBu+H].

Bước F: axit 6-(*tert*-Butoxycacbonyl)-2,2-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic

Dung dịch chứa *tert*-butyl 1,1-diflo-2-(hydroxymetyl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (4,93g, 17,9mmol) trong axetonitril (100mL) được bổ sung tuần tự 4-metylmorpholin-4-oxit hydrat (24,0g, 178mmol) và tetrapropylamoni peruthenat (0,625g, 1,78mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch nước chứa axit clohydric (1M) và được chiết bằng etyl axetat. Lớp nước được pha loãng với nước và dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua, được chiết bằng etyl axetat, và các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được lọc trên tấm Celite® và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 236,1$ [M-tBu+H].

Bước G: 1-Benzyl 6-*tert*-butyl 2,2-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-1,6-dicarboxylat

Dung dịch chứa axit 6-(*tert*-butoxycacbonyl)-2,2-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (5,18g, 17,9mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (100mL) được bổ sung lần lượt HATU (10,1g, 26,7mmol), rượu benzylic (2,77mL, 26,7mmol), và diisopropyletylamin (9,32mL, 53,3mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (magie sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 100:0 đến 50:50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 326,2$ [M-tBu+H].

Bước H: Benzyl 2,2-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat hydroclorua

Dung dịch chứa 1-benzyl 6-*tert*-butyl 2,2-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-1,6-dicarboxylat (4,70g, 12,3mmol) trong etyl axetat (25mL) được bổ sung dung dịch chứa hydro clorua trong 1,4-dioxan (4M, 12,3mL, 49,3mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 282,2$ [M+H].

Bước I: (1*R*)-Benzyl 2,2-diflo-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat

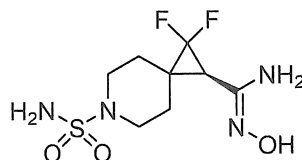
Dung dịch chứa benzyl 2,2-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat hydroclorua (3,92g, 12,3mmol) trong 1,4-dioxan (60mL) được bổ sung triethylamin (2,58mL, 18,5mmol) và sulfamit (3,56g, 37,0mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 90°C và được cho khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và sulfamit (3,56g, 37,0mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 90°C và được cho khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào phần cặn. Lốp nước được chiết bằng etyl axetat và các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (magie sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat:etanol – 100:0:0 đến 52:36:12 để thu được hợp chất raxemic nêu ở đề mục. Raxemat được phân giải bằng phương pháp SFC, sử dụng cột ChiralPak AD-H và rửa giải bằng metanol:cacbon dioxit – 40:60. Đỉnh chính để rửa giải thứ nhất là (1*R*)-benzyl 2,2-diflo-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat, hợp chất nêu ở đề mục, và đỉnh chính để rửa giải thứ hai là (1*S*)-benzyl 2,2-diflo-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat. MS: $m/z = 361,2$ [M+H].

Bước J: axit (1*R*)-2,2-Diflo-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic

Bình chứa (1*R*)-benzyl 2,2-diflo-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat (1,20g, 3,33mmol) được bổ sung paladi trên cacbon hoạt tính (10% trọng lượng/trọng lượng, 0,354g, 0,333mmol) trong môi trường khí trơ. Metanol (17mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được đặt trong môi trường khí hydro (khoảng 1atm) và được cho khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn

hợp phản ứng được lọc trên tấm Celite®, rửa bằng metanol, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 271,1$ $[M+H]$.

Chất trung gian 11



(1R)-2,2-Diflo-*N'*-hydroxy-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamit

Bước A: (1R)-2,2-Diflo-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxamit

Dung dịch chứa axit (1R)-2,2-diflo-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (chất trung gian 10) (10,8g, 40,0mmol) trong diclometan (200mL) và dimetylsulfoxit (11mL) được bổ sung lần lượt amoni clorua (6,5g, 122mmol), HATU (18,3g, 48,0mmol), và *N*-metylmorpholin (20mL, 182mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được lọc và chất kết tủa được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 270,1$ $[M+H]$.

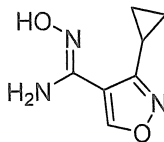
Bước B: (2R)-2-Xyano-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa (1R)-2,2-diflo-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxamit (6,16g, 22,9mmol) trong axetonitril (100mL) được bổ sung phospho oxyclorua (4,26mL, 45,8mmol) từng giọt và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 80°C và được cho khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và dung dịch nước bão hòa chứa natri bicacbonat được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 293,1$ $[M+CH_3CN+H]$.

Bước C: (1*R*)-2,2-Diflo-*N*'-hydroxy-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamit

Dung dịch chứa (2*R*)-2-xyano-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit (320mg, 1,27mmol) trong metanol (4mL) được bổ sung dung dịch nước chứa hydroxylamin (50% trọng lượng/trọng lượng, 1,00mL, 16,3mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 285,2$ [M+H].

Chất trung gian 12



3-Xyclopropyl-*N*'-hydroxyisoxazol-4-carboximidamit

Bước A: 3-Xyclopropylisoxazol-4-carboxamit

Dung dịch chứa axit 3-xyclopropylisoxazol-4-carboxylic (0,758g, 4,95mmol) trong diclometan (22mL) và dimetylsulfoxit (2,2mL) được bổ sung HATU (2,06g, 5,42mmol), amoni clorua (0,545g, 10,2mmol), và *N*-metylmorpholin (1,60mL, 14,6mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua (4 × 20mL) và dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (1 × 20mL), được làm khô (magie sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat:etanol – 100:0:0 đến 60:30:10 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 153,2$ [M+H].

Bước B: 3-Xyclopropylisoxazol-4-carbonitril

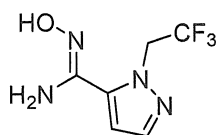
Dung dịch chứa 3-xyclopropylisoxazol-4-carboxamit (330mg, 2,17mmol) trong axetonitril (11mL) được bổ sung phospho oxycloclorua (0,404mL, 4,34mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 80°C và được cho khuấy trong 1,3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được bổ sung từ từ vào

dung dịch nước bão hòa lạnh chứa natri bicacbonat (30mL) và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat ($3 \times 30\text{mL}$). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua ($1 \times 15\text{mL}$), được làm khô (magie sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ 9,75 (s, 1 H), 2,13 – 2,06 (m, 1 H), 1,18 – 1,10 (m, 2 H), 1,03 – 0,97 (m, 2 H).

Bước C: 3-Xyclopropyl-*N'*-hydroxyisoxazol-4-carboximidamit

Dung dịch chứa 3-xyclopropylisoxazol-4-carbonitril (230mg, 1,72mmol) trong etanol (5,80mL) được bổ sung hydroxylamin (0,841mL, 13,7mmol) vào và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 80°C và được cho khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được làm bay hơi đồng thời với etanol (3 lần) và axetonitril (2 lần) để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 168,1$ $[\text{M}+\text{H}]$.

Chất trung gian 13



N'-Hydroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-5-carboximidamit

Bước A: 1-(2,2,2-Trifloetyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit

Dung dịch chứa axit 1-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxylic (388mg, 2,00mmol) trong diclometan (9,5mL) và dimetylsulfoxit (0,50mL) được bổ sung lần lượt amoni clorua (267mg, 5,00mmol), HATU (837mg, 2,20mmol), và *N*-metylmorpholin (0,660mL, 6,00mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng diclometan và các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng

phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:ethyl axetat:etanol – 96:3:1 đến 52:36:12 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 194,1$ $[M+H]$.

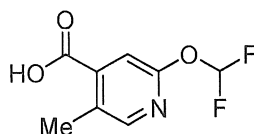
Bước B: 5-Xyano-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol

Dung dịch chứa 1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit (365mg, 1,89mmol) trong axetonitril (10mL) được bổ sung phospho oxyclorea (0,352mL, 3,78mmol) từng giọt và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 80°C và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, phospho oxyclorea (0,352mL, 3,78mmol) được bổ sung từng giọt vào, và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 85°C và được cho khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và dung dịch chứa natri bicacbonat chứa nước bão hòa được bổ sung từ từ. Hỗn hợp này được pha loãng với nước và được chiết bằng ethyl axetat (3 lần). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước C: (R)-N'-Hydroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-carboximidamit

Dung dịch chứa 5-xyano-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol (135mg, 0,771mmol) trong metanol (1,6mL) được bổ sung dung dịch nước chứa hydroxylamin (50% trọng lượng/trọng lượng, 0,400mL, 6,53mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 65°C và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 209,1$ $[M+H]$.

Chất trung gian 14



Axit 2-(Diflometoxy)-5-metylisonicotinic

Bước A: Metyl 5-bromo-2-(diflometoxy)isonicotinat

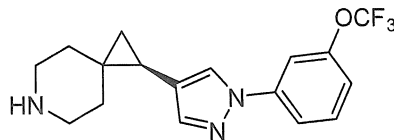
Dung dịch chứa metyl 5-bromo-2-hydroxyisonicotinat (2,00g, 8,62mmol) trong axetonitril (100mL) được bổ sung natri clodifloaxetat (4,00g, 26,2mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 90°C và được cho khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, được lọc, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 50:50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 284,0$ [M+H].

Bước B: Metyl 2-(diflometoxy)-5-metylisonicotinat

Dung dịch chứa 5-bromo-2-(diflometoxy)isonicotinat (282mg, 1,00mmol) và kali phosphat (424mg, 2,00mmol) trong 1,4-dioxan (4,50mL) và nước (0,50mL) được bổ sung 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (65,2mg, 0,100mmol) và 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (251mg, 2,00mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 100°C và được cho khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, được lọc qua tấm Celite®, rửa bằng 1,4-dioxan, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của etyl axetat:hexan – 0:100 đến 50:50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 218,1$ [M+H].

Bước C: Axit 2-(Diflometoxy)-5-metylisonicotinic

Dung dịch chứa metyl 2-(diflometoxy)-5-metylisonicotinat (110mg, 0,507mmol) trong tetrahydrofuran (1,5mL) được bổ sung dung dịch nước chứa natri hydroxit (1M, 1,52mL, 1,52mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 40°C và được cho khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được điều chỉnh đến độ pH = 1 với dung dịch nước chứa axit clohydric (1M) và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 204,1$ [M+H].

Chất trung gian 15(1R)-1-{1-[3-(Trifluoromethoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-azaspiro[2.5]octanBước A: axit (1R)-6-[(Benzyloxy)cacbonyl]-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic

Dung dịch đã khuấy chứa 6-benzyl 1-etyl (1R)-6-azaspiro[2.5]octan-1,6-dicarboxylat (Brown *et al. J. Med. Chem.* (2014) 57:733-758) (2,0g, 6,3mmol) trong ethanol (30mL) được bổ sung dung dịch nước chứa natri hydroxit (1M, 19mL, 19mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 50°C và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Nước (20mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng cách bổ sung dung dịch nước chứa axit clohydric (2M). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 × 20mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 290,0$ [M+H].

Bước B: Benzyl (1R)-1-(hydroxymetyl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa axit (1R)-6-((benzyloxy)cacbonyl)-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (100mg, 0,35mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung phức boran dimetyl sulfua trong tetrahydrofuran (10M, 0,07mL, 0,7mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ môi trường và được cho khuấy trong 1 giờ. Metanol được bổ sung từ từ cho đến khi ngừng thoát khí và hỗn hợp thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng ete dầu mỏ:etyl axetat – 50:50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 276,1$ [M+H].

Bước C: Benzyl (1R)-1-formyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa benzyl (1*R*)-1-(hydroxymetyl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (70mg, 0,25mmol) trong diclometan (3mL) được bổ sung Dess-Martin periodinan (162mg, 0,382mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Nước (5mL) được bổ sung vào và lớp nước được chiết bằng diclometan (2 × 5mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng ete dầu mỏ:etyl axetat – 75:25 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 274,1$ [M+H].

Bước D: Benzyl (1*S*)-1-(2-metoxivinyl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa (metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua (188mg, 0,55mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)amit trong tetrahydrofuran (1M, 0,531mL, 0,531mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ -78°C. Benzyl (1*R*)-1-formyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (50mg, 0,18mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ môi trường và được cho khuấy trong 1 giờ. Nước (5mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 × 5mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat), được lọc, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng ete dầu mỏ:etyl axetat – 75:25 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 302,1$ [M+H].

Bước E: *N*-[2-{(1*R*)-6-[(Benzyloxy)carbonyl]-6-azaspiro[2.5]oct-1-yl}-3-metoxyprop-2-en-1-yliden]-*N*-metylmethanaminium cacbonat

Dung dịch chứa *N,N*-dimetylformamit (0,032mL, 0,42mmol) trong cloform (1mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung phospho oxyclorua (0,039mL, 0,42mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 40°C và được cho khuấy trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống 0°C và (1*S*)-benzyl 1-(2-metoxivinyl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (25mg, 0,08mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 70°C và được cho khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống 0°C và dung dịch nước chứa kali cacbonat (0,83M, 1mL,

0,83mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (3mL) và lớp nước được chiết bằng diclometan ($2 \times 5\text{mL}$). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 357,1$ [M+H].

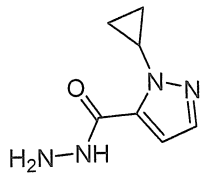
Bước F: Benzyl (1R)-1-{1-[3-(triflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa (R)-N-(2-(6-((benzyloxy)carbonyl)-6-azaspiro[2.5]octan-1-yl)-3-metoxymethylidene)-N-methylmetanamin cacbonat (150mg, 0,42mmol) trong metanol (4mL) được bổ sung 3-(triflometoxy)phenylhydrazin (806mg, 4,20mmol) và dung dịch nước chứa axit clohydric (2M, 2,10mL, 4,20mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 60°C và được cho khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ pH = 10 bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri bicacbonat và lớp nước được chiết bằng etyl axetat ($2 \times 5\text{mL}$). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng ete dầu mỏ:etyl axetat – 75:25 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 472,1$ [M+H].

Bước G: (1R)-1-{1-[3-(Triflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-azaspiro[2.5]octan

Dung dịch chứa benzyl (1R)-1-{1-[3-(triflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (150mg, 0,32mmol) trong metanol (5mL) và etyl axetat (5mL) được bổ sung paladi hydroxit trên cacbon hoạt tính (10% trọng lượng/trọng lượng, 22,3mg, 0,032mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong môi trường khí hydro (25psi-1,72bar) trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite® và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 338,1$ [M+H].

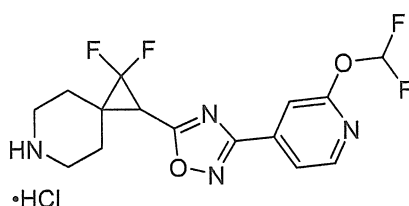
Chất trung gian 16



1-Cyclopropyl-1H-pyrazol-5-carbohydrazit

Dung dịch chứa axit 1-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (300mg, 1,97mmol) trong diclometan (4,0mL) được bổ sung dung dịch chứa oxalyl clorua trong diclometan (2M, 2,96mL, 5,92mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Diclometan (4,0mL) và metanol (0,16mL, 3,94mmol) được bổ sung tuần tự và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong etanol (2,0mL) và hydrazin (0,60mL, 19mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của diclometan: metanol – 100:0 đến 95:5 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 167,0$ [M+H].

Chất trung gian 17



2-{3-[2-(Diflometoxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan hydroclorua

Bước A: Axit 6-(tert-Butoxycarbonyl)-2,2-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic

Dung dịch chứa 1-benzyl 6-tert-butyl 2,2-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-1,6-dicarboxylat (được mô tả trong Chất trung gian 10) (500mg, 1,31mmol) trong metanol (26mL) được bổ sung paladi trên cacbon (10% trọng lượng/trọng lượng, 42mg, 0,039mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong môi trường khí hydro trong 1,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite®,

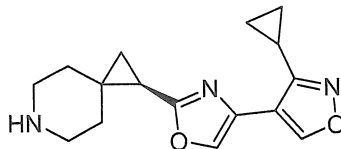
rửa bằng metanol, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 236,1$ [M-tBu+H].

Bước B: *tert*-Butyl 2-{3-[2-(diflometoxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa axit 6-(*tert*-butoxycacbonyl)-2,2-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (386mg, 1,325mmol) trong 1,2-dicloetan (12mL) và dimetylsulfoxit (1,2mL) được bổ sung 1-(3-dimetylamino)propyl-3-ethylcarbodiimide hydroclorua (330mg, 1,72mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (126mg, 0,928mmol), và 2-(diflometoxy)-*N*'-hydroxypyridin-4-carboximidamit (chất trung gian A7) (350mg, 1,72mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 100°C và được cho khuấy trong 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được rót vào dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua (20mL) và hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (3 × 25mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua (2 × 20mL) và dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (1 × 20mL), được làm khô (magie sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 100:0 đến 61:39 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 403,2$ [M-tBu+H].

Bước C: 2-{3-[2-(Diflometoxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan hydroclorua

Dung dịch chứa *tert*-butyl 2-{3-[2-(diflometoxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (393mg, 0,858mmol) trong 1,4-dioxan (4,3mL) được bổ sung dung dịch chứa HCl trong 1,4-dioxan (4M, 4,30mL, 17,2mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong dòng nitơ để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 359,2$ [M+H].

Chất trung gian 18(1R)-1-[4-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octanBước A: Benzyl (1R)-1-carbamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa axit (1R)-6-[(benzyloxy)cacbonyl]-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (được mô tả trong Chất trung gian 15) (1,95g, 6,74mmol) trong diclometan (60mL) và dimetylsulfoxit (3,0mL) được bổ sung lần lượt HATU (2,69g, 7,07mmol), *N*-metylmorpholin (2,97mL, 27,0mmol), và amoni clorua (1,44g, 26,9mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua (70mL) và hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (3 × 75mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua (3 × 75mL) và dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (1 × 75mL), được làm khô (magie sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat:etanol – 100:0:0 đến 40:45:15 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 289,2$ [M+H].

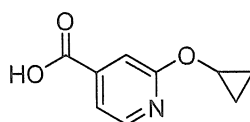
Bước B: Benzyl (1R)-1-[4-(3-xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa benzyl (1R)-1-carbamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (106mg, 0,369mmol) trong etyl axetat (2,0mL) được bổ sung lần lượt 2-bromo-1-(3-xyclopropylisoxazol-4-yl)etanon (chất trung gian E1) (76,2mg, 0,330mmol) và bạc triflometansulfonat (100mg, 0,390mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 75°C và được cho khuấy trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 100:0 đến 70:30 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 389,3$ [M+H].

Bước C: (1R)-1-[4-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan

Dung dịch chứa benzyl (1R)-1-[4-(3-xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (22mg, 0,057mmol) trong etyl axetat (1,5mL) và metanol (2mL) được bổ sung paladi hydroxit trên cacbon (20% trọng lượng/trọng lượng, 4,0mg, 5,7 μ mol). Hỗn hợp phản ứng được đặt trong môi trường khí hydro và được cho khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 255,1$ [M+H].

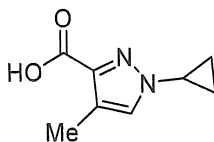
Chất trung gian 19



Axit 2-Xyclopropoxyisonicotinic

Hỗn hợp của natri hydrua (phân tán 60% trong dầu khoáng, 64,5mg, 1,61mmol) trong tetrahydrofuran (8mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung xyclopropanol (94,0mg, 1,61mmol) từng giọt và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 15 phút sau khi dùng thăng hoa khí. Metyl 2-floisonicotinat (250mg, 1,61mmol) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và nước và các lớp được tách và lớp nước được điều chỉnh đến độ pH = 1 bằng dung dịch nước chứa axit clohydric (1M). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng axetonitril:nước – 0:100 đến 95:5 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 180,0$ [M+H].

Chất trung gian 20

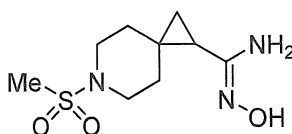


Axit 1-Xyclopropyl-4-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylicBước A: Etyl 1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 4-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (1,00g, 6,49mmol) trong 1,2-dicloetan (50mL) trong môi trường không khí được bổ sung axit xyclopropylboronic (1,11g, 13,0mmol) và natri cacbonat (1,38g, 13,0mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 70°C và 2,2'-bipyridin (1,01g, 6,49mmol) và đồng(II) axetat (1,18g, 6,49mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được cho khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được pha loãng với dung dịch nước bão hòa chứa natri bicacbonat và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua, được làm khô (natri sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 100:0 đến 50:50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 195,0$ [M+H].

Bước B: Axit 1-Xyclopropyl-4-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylic

Dung dịch chứa etyl 1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (425mg, 2,19mmol) trong tetrahydrofuran (12mL) được bổ sung dung dịch nước chứa natri hydroxit (1M, 9,00mL, 9,00mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 1,5 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ pH = 1 bằng dung dịch nước chứa axit clohydric (1M) và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 189,1$ [M+Na].

Chất trung gian 21N'-Hydroxy-6-methylsulfonyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamit

Bước A: *tert*-Butyl 1-carbamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa axit 6-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (1,50g, 5,88mmol) trong diclometan (28mL) và dimetylsulfoxit (1,4mL) được bổ sung lần lượt HATU (2,30g, 6,05mmol), amoni clorua (1,35g, 25,2mmol), và *N*-metylmorpholin (2,60mL, 23,7mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất kết tủa được rửa bằng diclometan và nước và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 255,2$ [M+H].

Bước B: 6-Azaspiro[2.5]octan-1-carboxamit

Dung dịch chứa *tert*-butyl 1-carbamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (703mg, 2,76mmol) trong 1,4-dioxan (6,0mL) và metanol (3,0mL) được bổ sung HCl trong dioxan (6,91mL, 27,6mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 155,1$ [M+H].

Bước C: 6-(Metylsulfonyl)-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxamit

Dung dịch chứa 6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxamit hydroclorua (625mg, 2,76mmol) trong diclometan (20mL) được bổ sung lần lượt trietylamin (2,30mL, 16,5mmol) và metansulfonyl clorua (0,344mL, 4,41mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat (75mL) được bổ sung vào phần cặn thu được. Hỗn hợp này được lọc, rửa bằng etyl axetat, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 233,2$ [M+H].

Bước D: 6-(Metylsulfonyl)-6-azaspiro[2.5]octan-1-carbonitril

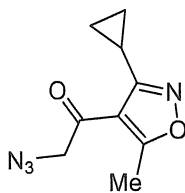
Dung dịch chứa 6-(metylsulfonyl)-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxamit (702mg, 2,75mmol) trong axetonitril (25mL) được bổ sung phospho oxycloclorua (0,940mL, 10,1mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 60°C và được cho

khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và từ từ được rót vào hỗn hợp của đá và dung dịch nước bão hòa chứa natri bicacbonat (25mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng ethyl axetat ($3 \times 35\text{mL}$). Các pha hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua ($1 \times 15\text{mL}$), được làm khô (natri sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:ethyl axetat:etanol – 100:0:0 đến 35:49:16 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 215,3$ [M+H].

Bước E: *N*-Hydroxy-6-metylsulfonyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamit

Dung dịch chứa 6-(metylsulfonyl)-6-azaspiro[2.5]octan-1-carbonitril (370mg, 1,73mmol) trong etanol (8,60mL) được bổ sung dung dịch nước chứa hydroxylamin (50% trọng lượng/trọng lượng, 0,969mL, 17,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 80°C và được cho khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được cô trong dòng nitơ để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 248,2$ [M+H].

Chất trung gian 22



2-Azido-1-(3-xyclopropyl-5-metylisoxazol-4-yl)etanon

Bước A: 3-Xyclopropyl-*N*-metoxy-*N*,5-dimetylisoxazol-4-carboxamit

Dung dịch chứa axit 3-xyclopropyl-5-metylisoxazol-4-carboxylic (995mg, 5,95mmol) trong diclometan (20mL) và dimetylsulfoxit (2,0mL) được bổ sung HATU (2,49g, 6,55mmol), 4-metylmorpholin (1,96mL, 17,8mmol), và *N,O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (639mg, 6,55mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (40mL) và hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (150mL). Các

dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (50mL), được làm khô (natri sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của diclometan:metanol – 100:0 đến 95:5 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 211,1$ [M+H].

Bước B: 1-(3-Xyclopropyl-5-metylisoxazol-4-yl)etanon

Dung dịch chứa 3-xyclopropyl-*N*-metoxy-*N*,5-dimetylisoxazol-4-carboxamit (1,04g, 4,95mmol) trong tetrahydrofuran (15mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung dung dịch chứa metylmagie bromua trong toluen và tetrahydrofuran (1,4M, 7,70mL, 9,89mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ môi trường và được rót vào dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua (30mL) và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 × 50mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (50mL), được làm khô (natri sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 100:0 đến 60:40 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 166,0$ [M+H].

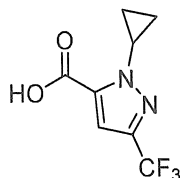
Bước C: 2-Bromo-1-(3-xyclopropyl-5-metylisoxazol-4-yl)etanon

Dung dịch chứa 1-(3-xyclopropyl-5-metylisoxazol-4-yl)etanon (682mg, 4,13mmol) trong metanol (14mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung brom (0,25mL, 4,85mmol) từng giọt và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (40mL) và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 × 100mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua, được làm khô (natri sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 100:0 đến 50:50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 244,0$ [M+H].

Bước D: 2-Azido-1-(3-xyclopropyl-5-metylisoxazol-4-yl)etanon

Dung dịch chứa 2-bromo-1-(3-xyclopropyl-5-metylisoxazol-4-yl)etanon (856mg, 3,51mmol) trong axetonitril (11mL) được bổ sung natri azit (342mg, 5,26mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (40mL) và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat ($2 \times 100\text{mL}$). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (30mL), được làm khô (natri sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 207,1$ [M+H].

Chất trung gian 23



Axit 1-Xyclopropyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-carboxylic

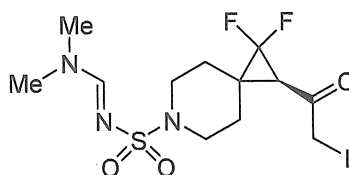
Bước A: Etyl 1-xyclopropyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (1,00g, 4,80mmol) trong 1,2-dicloetan (40mL) được bổ sung axit xyclopropylboronic (0,825g, 9,61mmol) và natri cacbonat (1,02g, 9,61mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 70°C và 2,2'-bipyridin (0,750g, 4,80mmol) và đồng(II) axetat (0,873g, 4,80mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ 70°C . Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được pha loãng với dung dịch nước bão hòa chứa natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 95:5 đến 50:50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 249,1$ [M+H].

Bước B: Axit 1-xyclopropyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-carboxylic

Dung dịch chứa ethyl 1-xyclopropyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (368mg, 1,48mmol) trong tetrahydrofuran (9mL) được bổ sung natri hydroxit chứa nước (1M, 4,5mL, 4,50mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến độ pH = 1 bằng cách bổ sung dung dịch nước chứa axit clohydric (1M) và hỗn hợp thu được được chiết bằng ethyl axetat (2 lần). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: m/z = 221,0 [M+H].

Chất trung gian 24



(2*R*)-*N*-[(Dimethylamino)metyliden]-1,1-diflo-2-(iodoaxetyl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Bước A: (1*R*)-6-{[(Dimethylamino)metyliden]sulfamoyl}-2,2-diflo-*N*-metoxy-*N*-metyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxamit

Dung dịch chứa axit (1*R*)-2,2-diflo-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (chất trung gian 10) (700mg, 2,59mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (13mL) được bổ sung lần lượt HATU (1083mg, 2,85mmol), 4-metylmorpholin (0,997mL, 9,07mmol), và *N,O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (303mg, 3,11mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Oxalyl clorua (3,11mL, 6,22mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với ethyl axetat và được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (3 lần). Lóp hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien

của hexan:etyl axetat:etanol – 100:0:0 đến 40:45:15 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 369,2$ [M+H].

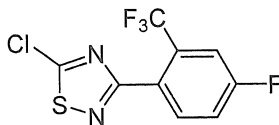
Bước B: (2R)-2-(Cloaxetyl)-N-[(dimetylamino)metyliden]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa (1R)-6-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-2,2-diflo-N-metoxi-N-metyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxamit (200mg, 0,543mmol) trong tetrahydrofuran (5,4mL) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung cloiodometan (0,162mL, 2,17mmol) và dung dịch chứa phức metyllithi lithi bromua trong tetrahydrofuran (1,5M, 1,09mL, 1,63mmol) từng giọt và tuần tự và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ -78°C . Dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được để ấm đến nhiệt độ môi trường và được cho khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp này được pha loãng với etyl axetat và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua (2 lần) và dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua, được làm khô (magie sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat:etanol – 100:0:0 đến 40:45:15 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 358,1$ [M+H].

Bước C: (2R)-N-[(dimetylamino)metyliden]-1,1-diflo-2-(iodoaxetyl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa (2R)-2-(cloaxetyl)-N-[(dimetylamino)metyliden]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit (65mg, 0,18mmol) trong axeton (0,60mL) được bổ sung natri iodua (27,2mg, 0,182mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng axeton, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong diclometan và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri bicarbonat, được làm khô (magie sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 450,1$ [M+H].

Chất trung gian 25



5-Chloro-3-[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,4-thiadiazol

Bước A: 3-[4-Flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-thiadiazol-5(4H)-on

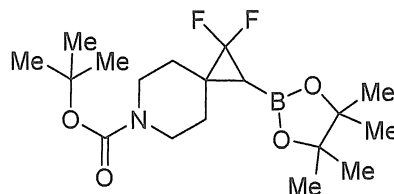
Dung dịch chứa 4-fluoro-*N*'-hydroxy-2-(trifluoromethyl)benzencarboximidamit (500mg, 2,25mmol) trong tetrahydrofuran (50mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung 1,1'-thiocarbonyldiimidazol (501mg, 2,81mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 30 phút. Nước (50mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 × 50mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (100mL), được làm khô (natri sulfat), và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong tetrahydrofuran (15mL), được làm lạnh xuống 0°C, và bo triflorua dietyl eterat (1,43mL, 11,3mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 10 phút. Nước (30mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 × 30mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (100mL), được làm khô (natri sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ:etyl axetat – 100:0 đến 72:28, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,83 (m, 1 H), 7,70 (m, 1 H), 7,54 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H).

Bước B: 5-Chloro-3-[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,4-thiadiazol

Bình chứa 3-[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,4-thiadiazol-5(4H)-on (180mg, 0,68mmol) được bổ sung phospho oxycloclorua (3,0mL, 32mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 120°C và được cho khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được hòa tan lại trong diclometan (50mL). Nước (lạnh, 50mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (2 × 50mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (50mL), được làm khô (natri sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng

phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ:etyl axetat – 100:0 đến 90:10, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,90 (m, 1 H), 7,54 (m, 1 H), 7,36 (m, 1 H).

Chất trung gian 26



tert-Butyl 1,1-difluoro-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Bước A: tert-Butyl 4-[(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)metylidene]piperidin-1-carboxylat

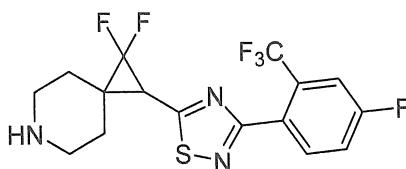
Dung dịch chứa 4,4,5,5-tetramethyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (7,03g, 45,6mmol) trong toluen (60mL) được bổ sung *tert*-butyl 4-metylenpiperidin-1-carboxylat (3,0g, 15,2mmol) và diclo[1,3-bis(2,4,6-trimetylphenyl)-2-imidazolidinyliden][[5-[(dimetylamino)sulfonyl]-2-(1-metyloxy-*O*)phenyl]metylen-*C*]rutheni(II) (0,56g, 0,76mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 90°C và được cho khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và nước (20mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 × 30mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (20mL), được làm khô (natri sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ:etyl axetat – 95:5 đến 90:10 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 224,1 [M-100+H].

Bước B: tert-Butyl 1,1-difluoro-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-((4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)metylen)piperidin-1-carboxylat (1,00g, 3,09mmol) trong tetrahydrofuran (10mL)

được bổ sung trimethyl(triflometyl)silan (4,40g, 30,9mmol) và natri iodua (0,23g, 1,6mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 120°C và được cho khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, nước (15mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 × 15mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (20mL), được làm khô (natri sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ:etyl axetat – 100:0 đến 80:20 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 359,2$ [M-tBu+CH₃CN+H].

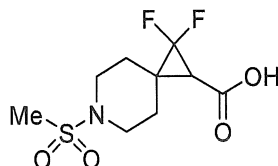
Chất trung gian 27



1,1-Difluoro-2-{3-[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,4-thiadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan

Cơ bản tuân theo các quy trình được mô tả trong Chất trung gian 35, nhưng sử dụng 5-clo-3-[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,4-thiadiazol (chất trung gian 25) thay cho 3-bromo-5-[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,4-thiadiazol, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 394,1$ [M+H].

Chất trung gian 28



Axit 2,2-Difluoro-6-(methylsulfonyl)-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic

Bước A: Benzyl 2,2-difluoro-6-(methylsulfonyl)-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat

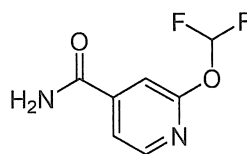
Dung dịch chứa benzyl 2,2-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat (được mô tả trong Chất trung gian 10) (2,58g, 9,17mmol) trong diclometan (30mL) được bổ sung lần lượt triethylamin (3,84mL, 27,5mmol) và metansulfonyl clorua (1,07mL,

13,8mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Nước (30mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (3 × 30mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của diclometan:ethyl axetat – 100:0 đến 90:10 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 382,1$ [M+Na].

Bước B: Axit 2,2-Diflo-6-(metylsulfonyl)-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic

Dung dịch chứa benzyl 2,2-diflo-6-(metylsulfonyl)-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat (2,9g, 8,1mmol) trong metanol (50mL) và diclometan (20mL) được bổ sung paladi trên cacbon hoạt tính (ướt, 10% trọng lượng/trọng lượng, 0,86g, 0,81mmol). Hỗn hợp phản ứng được đặt trong môi trường khí hydro (30psi-2,07bar) và được cho khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 270,0$ [M+H].

Chất trung gian 29

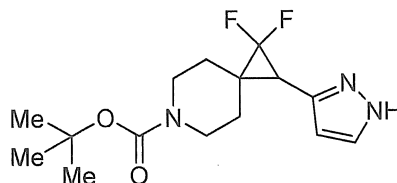


2-(Diflometoxy)pyridin-4-carboxamit

Dung dịch chứa axit 2-(diflometoxy)isonicotinic (5,0g, 26mmol) trong diclometan (48mL) và dimetylsulfoxit (4,80mL) được bổ sung HATU (10,1g, 50,4mmol), amoni clorua (5,66g, 105mmol), và N-metylmorpholin (12,2mL, 58,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được cho khuấy trong 18 giờ. Dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua (75mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (3 × 100mL). Các pha hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua (2 × 30mL) và dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (1 × 30mL), được làm khô (magie sulfat), được lọc, và dịch lọc được cô

trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:ethyl axetat – 80:20 đến 15:85 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 189,1$ $[M+H]$.

Chất trung gian 30



tert-Butyl 1,1-difluoro-2-(1H-pyrazol-3-yl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Bước A: tert-Butyl 1,1-difluoro-2-[metoxy(metyl)carbamoyl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa axit 6-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,2-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (được mô tả trong Chất trung gian 10) (4,0g, 13,7mmol) trong diclometan (50mL) được bổ sung triethylamin (5,74mL, 41,2mmol), 1,1'-cacbonyldiimidazol (4,45g, 27,5mmol) và *N,O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (2,01g, 20,6mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Nước (50mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng ethyl axetat (2 × 50mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ:ethyl axetat – 90:10 đến 75:25 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 335,1$ $[M+H]$.

Bước B: tert-Butyl 1,1-difluoro-2-propioloyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

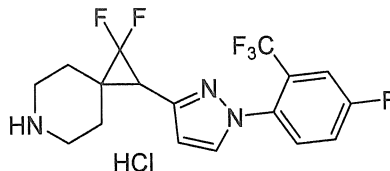
Dung dịch chứa *tert*-butyl 1,1-difluoro-2-[metoxy(metyl)carbamoyl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (2,0g, 5,98mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung dung dịch chứa etynylmagie bromua trong tetrahydrofuran (0,5M, 120mL, 59,8mmol,) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Nước (150mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng ethyl axetat (2 × 100mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất

giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ:ethyl axetat – 95:5 đến 75:25 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3,48 – 3,58 (m, 4 H), 3,37 (s, 1 H), 2,55 – 2,65 (m, 1 H), 1,51 – 1,89 (m, 4 H), 1,44 (s, 9 H).

Bước C: *tert*-Butyl 1,1-diflo-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 1,1-diflo-2-propioloyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (700mg, 2,34mmol) trong ethanol (10mL) được bổ sung hydrazin (85% trọng lượng/trọng lượng, 353mg, 9,35mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ:ethyl axetat – 90:10 đến 75:25 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 314,0 $[\text{M}+\text{H}]$.

Chất trung gian 31



1,1-Diflo-2-{1-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan hydroclorua

Bước A: *tert*-Butyl 1,1-diflo-2-{1-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

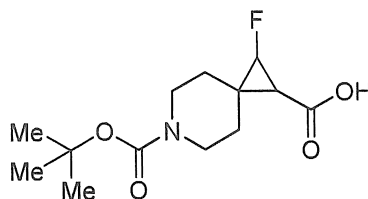
Dung dịch chứa *tert*-butyl 1,1-diflo-2-(1*H*-pyrazol-3-yl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (chất trung gian 30) (200mg, 0,64mmol) trong 1,4-dioxan (1mL) được bổ sung axit [4-flo-2-(triflometyl)phenyl]boronic (265mg, 1,28mmol), xesi cacbonat (416mg, 1,28mmol), 4-(dimetylamin)pyridin (312mg, 2,55mmol), và đồng(II) axetat (116mg, 0,64mmol) và hỗn hợp thu được được đặt trong môi trường khí oxy (15psi-1,03bar). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 50°C và được cho khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương

pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng ete dầu mỏ:etyl axetat – 75:25 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 476,0$ [M+H].

Bước B: 1,1-Diflo-2-{1-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan hydroclorua

Bình chứa *tert*-butyl 1,1-diflo-2-{1-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (30mg, 0,06mmol) được bổ sung hydro clorua trong 1,4-dioxan (4M, 2,0mL, 8,0mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 376,0$ [M+H].

Chất trung gian 32



Axit 6-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-flo-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic

Bước A: *tert*-Butyl 4-{2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]etylidene}piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(2-hydroxyetylidene)piperidin-1-carboxylat (750mg, 3,30mmol) trong diclometan (10mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung imidazol (337mg, 4,95mmol) và *tert*-butyldimetylsilan (547mg, 3,63mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (10mL) và hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (3 × 10mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ:etyl axetat – 95:5 đến 90:10, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 342,1$ [M+H].

Bước B: *tert*-Butyl 1-bromo-2-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}-1-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-{2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]ethyliden}piperidin-1-carboxylat (100mg, 0,29mmol) trong diclometan (1mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung bromodiflometan (192mg, 1,46mmol), tetrabutylamoni iodua (10,8mg, 0,0292mmol), và dung dịch nước chứa natri hydroxit (50%, 1,0mL, 0,29mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 40°C và được cho khuấy trong 12 giờ. Nước (5mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 × 5mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng ete dầu mỏ:etyl axetat – 95:5, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 351,9$ [M-100+H].

Bước C: *tert*-Butyl 1-{[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]metyl}-2-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 1-bromo-2-{[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]metyl}-1-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (50mg, 0,11mmol) trong etanol (1mL) được bổ sung kẽm (29mg, 0,44mmol) và amoni clorua (36mg, 0,66mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 70°C và được cho khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng ete dầu mỏ:etyl axetat – 95:5, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 318,0$ [M-tBu+H].

Bước D: *tert*-Butyl 1-flo-2-(hydroxymetyl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 1-{[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]metyl}-2-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (400mg, 1,07mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung dung dịch chứa tetrabutylamoni florua trong tetrahydrofuran (1M, 5,35mL, 5,35mmol) ở nhiệt độ môi trường và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (10mL) và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 × 10mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng

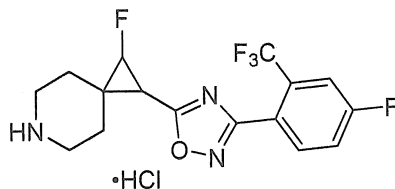
gradien của ete dầu mỏ:etyl axetat – 90:10 đến 80:20, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 204,0$ [M-tBu+H].

Bước E: *tert*-Butyl 1-flo-2-formyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

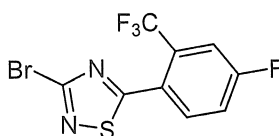
Dung dịch chứa *tert*-butyl 1-flo-2-(hydroxymetyl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (50mg, 0,19mmol) trong diclometan (2mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung Dess-Martin periodinan (164mg, 0,39mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 2 giờ. Nước (5mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (3×5 mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng ete dầu mỏ:etyl axetat – 75:25, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,75 – 9,81 (m, 1 H); 3,37 – 3,58 (m, 3 H); 3,22 – 3,34 (m, 1 H); 2,31 (brd, $J = 18,0$ Hz, 1 H); 1,64 – 1,84 (m, 3 H); 1,53 – 1,59 (m, 1 H); 1,45 (s, 9 H); 1,20 – 1,33 (m, 1 H).

Bước F: Axit 6-(*tert*-Butoxycacbonyl)-2-flo-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic

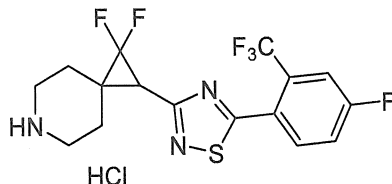
Dung dịch chứa *tert*-butyl 1-flo-2-formyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (15mg, 0,06mmol) trong *t*-BuOH (0,5mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung 2-metylbut-2-en (20mg, 0,29mmol) và dung dịch chứa natri clorit (16mg, 0,17mmol) và natri dihydrophosphat (28mg, 0,23mmol) trong nước (0,5mL) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (5mL) và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3×5 mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3,39 – 3,57 (m, 3 H); 1,96 (dd, $J_1 = 18,4$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1 H); 1,55 – 1,80 (m, 5 H); 1,46 (s, 10 H).

Chất trung gian 333-[4-Flo-2-(triflometyl)phenyl]-5-(2-flo-6-azaspiro[2.5]octan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol hydrochlorua

Cơ bản tuân theo các quy trình được mô tả trong Chất trung gian 17, nhưng sử dụng axit 6-(*tert*-butoxycacbonyl)-2-flo-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (chất trung gian 32) thay cho *tert*-butyl 2-{3-[2-(diflometoxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat và 4-flo-*N*-hydroxy-2-(triflometyl)benzencarboximidamit thay cho 2-(diflometoxy)-*N*'-hydroxypyridin-4-carboximidamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 360,0$ [M+H].

Chất trung gian 343-Bromo-5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-thiadiazol

Dung dịch chứa 3-bromo-5-clo-1,2,4-thiadiazol (60mg, 0,30mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) và nước (0,2mL) được bổ sung axit [4-flo-2-(triflometyl)phenyl]boronic (62,5mg, 0,30mmol), kali cacbonat (125mg, 0,90mmol), và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua (22,01mg, 0,03mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 100°C và được cho khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được pha loãng với nước (5mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 × 5mL), được làm khô (natri sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng ete dầu mỏ, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 326,7, 328,7$ [M+H].

Chất trung gian 35

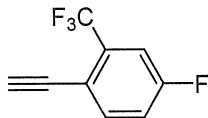
1,1-Diflo-2-{5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-thiadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan hydrochlorua

Bước A: *tert*-Butyl 1,1-diflo-2-{5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-thiadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

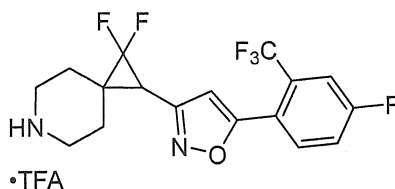
Dung dịch chứa 3-bromo-5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-thiadiazol (chất trung gian 34) (65mg, 0,20mmol) trong rượu *tert*-amylic (2mL) được bổ sung lần lượt xesi cacbonat (0,40mL, 0,60mmol), *tert*-butyl 1,1-diflo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (chất trung gian 26) (89mg, 0,24mmol), và clo{[di(1-adamantyl)-*n*-butylphosphin]-2-(2-aminobiphenyl)}paladi(II) (13,3mg, 0,0199mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 100°C và được cho khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được pha loãng với nước (5mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 × 5mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng ete dầu mỏ:etyl axetat – 90:10, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 438,1$ [$M-tBu+H$].

Bước B: 1,1-Diflo-2-{5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-thiadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan hydrochlorua

Bình chứa *tert*-butyl 1,1-diflo-2-{5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-thiadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (70mg, 0,14mmol) được bổ sung dung dịch chứa HCl trong 1,4-dioxan (4M, 10mL, 40mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 394,1$ [$M+H$].

Chất trung gian 361-Etynyl-4-flo-2-(triflometyl)benzen

Dung dịch chứa 4-flo-2-(triflometyl)benzaldehyt (1,0g, 5,2mmol) trong metanol (15mL) được bổ sung dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (1,20g, 6,25mmol) và kali cacbonat (2,16g, 15,6mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 50°C và được cho khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, nước (15mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (3 × 15mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,63 – 7,65 (m, 1 H); 7,47 – 7,40 (m, 1 H); 7,22 – 7,27 (m, 1 H); 3,35 (s, 1 H).

Chất trung gian 371,1-Diflo-2-{5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]isoxazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan trifloaxetatBước A: *tert*-Butyl 1,1-diflo-2-formyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 1,1-diflo-2-(hydroxymetyl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (được mô tả trong Chất trung gian 10) (760mg, 2,74mmol) trong diclometan (10mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung Dess-Martin periodinan (2,33g, 5,48mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 2 giờ. Dung dịch nước bão hòa chứa natri bicacbonat (20mL) được bổ sung từ từ vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (3 × 10mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết

hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ:ethyl axetat – 95:5 đến 90:10, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 220,1$ [M-tBu+H].

Bước B: *tert*-Butyl 1,1-diflo-2-[(hydroxyimino)metyl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 1,1-diflo-2-formyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (1,0g, 3,6mmol) và natri cacbonat (0,78g, 7,3mmol) trong etanol (20mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung hydroxylamin hydroclorua (0,51g, 7,3mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ:ethyl axetat – 100:0 đến 90:10, để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

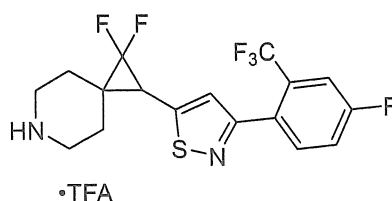
Bước C: *tert*-Butyl 1,1-diflo-2-{5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]isoxazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 1,1-diflo-2-[(hydroxyimino)metyl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (772mg, 2,66mmol) và 1-etylnyl-4-flo-2-(triflometyl)benzen (chất trung gian 36) (500mg, 1,33mmol) trong metanol (10mL) được bổ sung [bis(trifloaxetoxy)iodo]benzen (1,71g, 3,98mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 50°C và được cho khuấy trong 7 giờ. Nước (15mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng ethyl axetat (3 × 10mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (15mL), được làm khô (natri sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ:ethyl axetat – 100:0 đến 92:8, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 421,1$ [M-tBu+H].

1,1-Diflo-2-{5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]isoxazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan trifloaxetat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 1,1-diflo-2-{5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]isoxazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (50mg, 0,11mmol) trong diclometan (5mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung axit trifloaxetic (2,0mL, 26mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 377,1$ [M+H].

Chất trung gian 38



1,1-Diflo-2-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]isothiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan trifloaxetat

Bước A: *tert*-Butyl 2-etylnyl-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 1,1-diflo-2-formyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (được mô tả trong Chất trung gian 37) (210mg, 0,76mmol) trong metanol (10mL) được bổ sung kali cacbonat (210mg, 1,53mmol) và dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (293mg, 1,53mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 16 giờ. Nước (20mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 × 30mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (50mL), được làm khô (natri sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ:etyl axetat – 100:0 đến 85:15, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 257,1$ [M-tBu+CH₃CN+H].

Bước B: *tert*-Butyl 1,1-diflo-2-{3-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]isoxazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 2-etylnyl-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (500mg, 1,84mmol) và 3-flo-5-(triflometyl)benzaldehyt oxim (916mg, 4,42mmol) trong metanol (12mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung [bis(trifloaxetoxyl)iodo]benzen (2,38g, 5,52mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 60°C và được cho khuấy trong 7 giờ. Nước (15mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 × 15mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ:etyl axetat – 100:0 đến 95:5, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 421,2$ [M-tBu+H].

Bước C: *tert*-Butyl 2-{3-amino-3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]acryloyl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 1,1-diflo-2-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]isoxazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (400mg, 0,84mmol) trong etanol (25mL) trong môi trường Ar ở nhiệt độ môi trường được bổ sung Raney niken (4,93mg, 0,08mmol). Hỗn hợp phản ứng được đặt trong môi trường khí hydro (khoảng 40psi-2,76bar), được để ấm đến 40°C và được cho khuấy trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội, được sục khí nitơ tro, và được lọc qua tấm Celite®, rửa bằng etanol (100mL). Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 479,1$ [M+H].

Bước D: *tert*-Butyl 1,1-diflo-2-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]isothiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

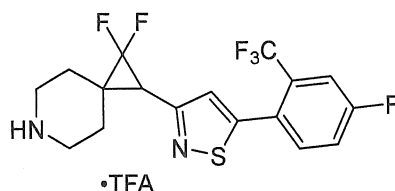
Dung dịch chứa *tert*-butyl 2-{3-amino-3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]acryloyl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (380mg, 0,79mmol) trong toluen (10mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung lần lượt phospho pentasulfua (530mg, 2,38mmol) và cloranil (586mg, 2,38mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 115°C và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và nước (5mL), etyl axetat (5mL), natri cacbonat (421mg, 3,97mmol), và di-*tert*-butyl dicacbonat (1,84mL,

7,94mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được cho khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Nước (15mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat ($3 \times 10\text{mL}$). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (15mL), được làm khô (natri sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ:etyl axetat – 100:0 đến 90:10, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 493,1$ $[M+H]$.

Bước E: 1,1-Diflo-2-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]isothiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan trifloaxetat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 1,1-diflo-2-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]isothiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (880mg, 0,50mmol) trong diclometan (10mL) được bổ sung axit trifloaxetic (3mL) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS : $m/z = 393,1$ $[M+H]$.

Chất trung gian 39



1,1-Diflo-2-{5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]isothiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan trifloaxetat

Bước A: *tert*-Butyl 1,1-diflo-2-{5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]isoxazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 1,1-diflo-2-[(hydroxyimino)metyl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (được mô tả trong Chất trung gian 37) (772mg, 2,66mmol) và 1-etynyl-4-flo-2-(triflometyl)benzen (chất trung gian 36) (500mg, 1,33mmol) trong metanol (10mL) được bổ sung [bis(trifloaxetoxy)iody]benzen (1,71g, 3,98mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 7 giờ. Nước

(15mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 × 10mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (15mL), được làm khô (natri sulfat), và được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ:etyl axetat – 100:0 đến 92:8, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 421,1$ [M-tBu+H].

Bước B: *tert*-Butyl 2-{1-amino-3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-3-oxoprop-1-en-1-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 1,1-diflo-2-{5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]isoxazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (100mg, 0,21mmol) trong etanol (10mL) trong môi trường Ar được bổ sung Raney niken (1,2mg, 0,021mmol). Hỗn hợp phản ứng được đặt trong môi trường khí hydro (khoảng 40psi-2,76bar), được để ấm đến 35°C và được cho khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội, được sục khí nitơ trơ, và được lọc qua tấm Celite®, rửa bằng etanol (100mL). Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 479,3$ [M+H].

Bước C: *tert*-Butyl 1,1-diflo-2-{5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]isothiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 2-{1-amino-3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-3-oxoprop-1-en-1-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (160mg, 0,33mmol) trong toluen (8mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung lần lượt phospho pentasulfua (223mg, 1,00mmol) và cloranil (247mg, 1,00mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 115°C và được cho khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và nước (5mL), etyl axetat (5mL), natri cacbonat (177mg, 1,67mmol), và di-*tert*-butyl dicacbonat (0,39mL, 1,67mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Nước (15mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 × 10mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (15mL), được làm khô (natri sulfat), và

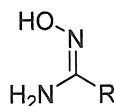
được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ:ethyl axetat – 100:0 đến 92:8, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 437,2$ [M-tBu+H].

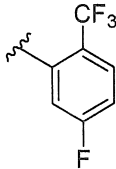
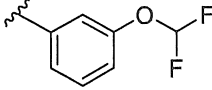
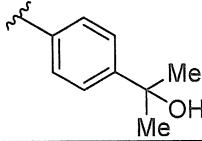
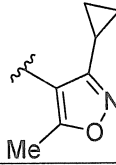
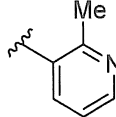
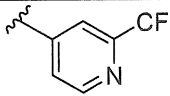
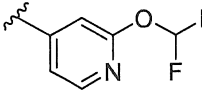
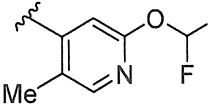
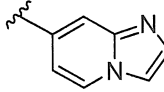
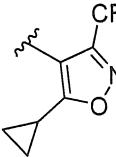
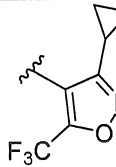
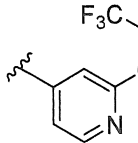
Bước D: 1,1-Diflo-2-{5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]isothiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan trifloaxetat

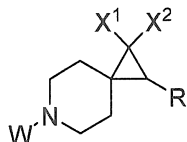
Dung dịch chứa *tert*-butyl 1,1-diflo-2-{5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]isothiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (70mg, 0,11mmol) trong diclometan (10mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung axit trifloaxetic (3mL, 38,9mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 393,1$ [M+H].

Các chất trung gian có trong các bảng dưới đây được điều chế bằng cách tương tự với các chất trung gian ở trên, như được mô tả hoặc được điều chế dưới dạng kết quả của các quy trình biến đổi tương tự với các cải biến đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các nguyên liệu ban đầu cần thiết được mô tả ở đây, có thể mua được trên thị trường, đã biết trong tài liệu khoa học, hoặc dễ dàng được tổng hợp bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các chiến lược nhóm bảo vệ nêu trên được áp dụng theo một số cách thức.

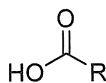
Bảng CHẤT TRUNG GIAN-A



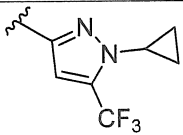
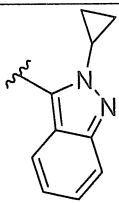
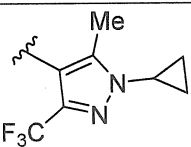
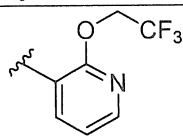
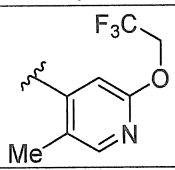
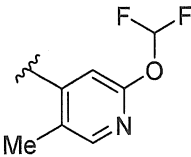
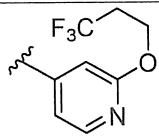
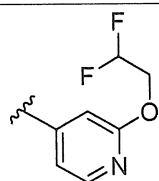
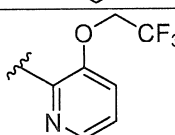
Chất trung gian	R	MS [M + H]
A1		223,0
A2		203,1
A3		195,1
A4		182,1
A5		386,2
A6		206,1
A7		204,1
A8		218,1
A9		177,0
A10		236,1
A11		236,1
A12		236,3

Bảng CHẤT TRUNG GIAN-B

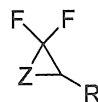
Chất trung gian	X ¹	X ²	R	W	MS [M + H]
B1	H	H		H	320,2
B2	F	F		H	359,2
B3	H	H		-SO ₂ NH ₂	249,1
B4	Cl	Cl		H	409,8
B5	Me	H		-SO ₂ NH ₂	249,0
B6	Me	Me		-SO ₂ NH ₂	263,1

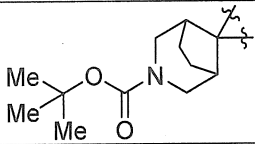
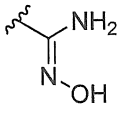
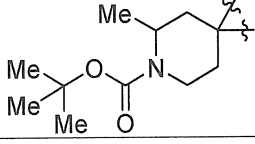
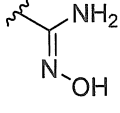
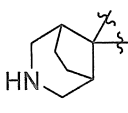
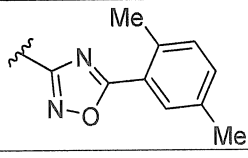
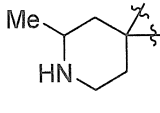
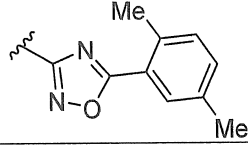
Bảng CHẤT TRUNG GIAN-C

Chất trung gian	R	MS [M + H]
C1		222,1
C2		167,0

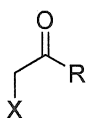
Chất trung gian	R	MS [M + H]
C3		221,1
C4		207,1
C5		235,1
C6		222,1
C7		236,1
C8		204,1
C9		236,1
C10		204,1
C11		222,1

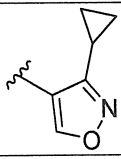
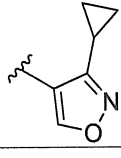
Bảng CHẤT TRUNG GIAN-D



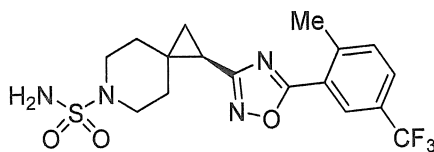
Chất trung gian	Z	R	MS [M + H]
D1			332,2
D2			264,1 [M-tBu+H]
D3			346,2
D4			334,2

Bảng CHẤT TRUNG GIAN-E



Chất trung gian	X	R	MS [M + H]
E1	Br		230,0, 232,0
E2	I		278,03

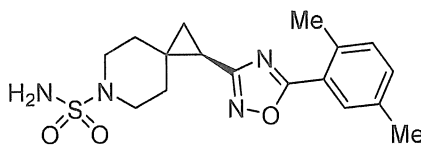
Ví dụ 1



(1R)-1-{5-[2-Metyl-5-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa axit 2-metyl-5-(triflometyl)benzoic (40,4mg, 0,198mmol) trong 1,4-dioxan (1mL) được bổ sung 1,1'-cacbonyldiimidazol (32,1mg, 0,198mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 50°C và được cho khuấy trong 2 giờ. (1*R*)-*N*'-Hydroxy-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamit (chất trung gian 2) (44,7mg, 0,18mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 110°C và được cho khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat:etanol – 96:3:1 đến 24:57:19 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 417,1$ [M+H]. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,26 (s, 1 H), 7,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,71 (s, 2 H), 3,17 – 3,09 (m, 1 H), 3,08 – 2,95 (m, 2 H), 2,85 – 2,75 (m, 1 H), 2,70 (s, 3 H), 2,28 – 2,17 (m, 1 H), 1,81 – 1,59 (m, 4 H), 1,28 – 1,17 (m, 2 H).

Ví dụ 2

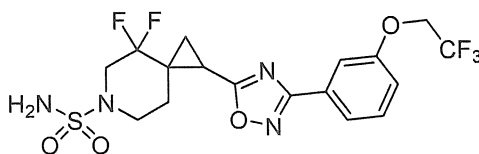


(1*R*)-1-[5-(2,5-Dimethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid

Dung dịch chứa axit 2,5-dimetylbenzoic (30,0mg, 0,200mmol) trong 1,4-dioxan (1mL) được bổ sung 1,1'-cacbonyldiimidazol (32,4mg, 0,200mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 50°C và được cho khuấy trong 2 giờ. (1*R*)-*N*'-Hydroxy-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamit (chất trung gian 2) (49,7mg, 0,200mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 100°C và được cho khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat:etanol – 96:3:1 đến 52:36:12 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 363,2$ [M+H]. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,82 (s, 1 H), 7,37 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,72 (s, 2 H), 3,12 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 3,02 (dt, $J = 15,1, 7,5$ Hz, 2 H), 2,78 (t, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 2,56 (s, 3 H),

2,36 (s, 3 H), 2,18 (dd, $J = 7,8, 6,2$ Hz, 1 H), 1,83 – 1,56 (m, 4 H), 1,19 (dd, $J = 7,5, 5,2$ Hz, 2 H).

Ví dụ 3

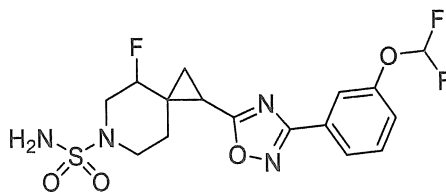


4,4-Diflo-1-{3-[3-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang C

Dung dịch chứa axit 4,4-diflo-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (chất trung gian 5) (93,0mg, 0,344mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) được bổ sung 1,1'-cacbonyldiimidazol (61,4mg, 0,379mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 50°C và được cho khuấy trong 2 giờ. *N*-Hydroxy-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzimidamit (81,0mg, 0,344mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 90°C và được cho khuấy trong 18 giờ. Sulfamit (50,0mg, 0,52mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat:etanol – 96:3:1 đến 52:36:12 để thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được phân giải bằng phương pháp SFC, sử dụng cột ChiralPak AD-H, rửa giải bằng etanol:cacbon dioxit – 20:80. Đỉnh chính để rửa giải thứ nhất là 4,4-diflo-1-{3-[3-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang A, đỉnh chính để rửa giải thứ hai là 4,4-diflo-1-{3-[3-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang B, đỉnh chính để rửa giải thứ ba là 4,4-diflo-1-{3-[3-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang C, hợp chất nêu ở đề mục, và đỉnh chính để rửa giải thứ tư là 4,4-diflo-1-{3-[3-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang D. Chất đồng phân không đối quang C: MS: $m/z =$

469,2 [M+H]. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,69 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,31 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1 H), 7,08 (s, 2 H), 4,89 (q, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 3,53 – 3,41 (m, 1 H), 3,38 – 3,23 (m, 1 H), 3,14 – 2,98 (m, 2 H), 2,92 (dd, $J = 9,1, 6,2$ Hz, 1 H), 1,99 – 1,83 (m, 2 H), 1,75 (dd, $J = 8,9, 5,5$ Hz, 1 H), 1,63 – 1,54 (m, 1 H).

Ví dụ 4



1-{3-[3-(Diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang E

Bước A: *tert*-Butyl 1-{3-[3-(diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat

Dung dịch chứa axit 6-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (chất trung gian 6) (955,6mg, 3,50mmol) trong 1,4-dioxan (18mL) trong bình dễ bịt kín được bổ sung 1,1'-cacbonyldiimidazol (854mg, 5,27mmol) và bình này được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 80°C và được cho khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và dung dịch chứa 3-(diflometoxy)-*N*'-hydroxybenzencarboximidamit (843mg, 4,17mmol) trong 1,4-dioxan (6mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 120°C và được cho khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:ethyl axetat – 100:0 đến 70:30 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 384,2$ [M-*t*Bu+H].

Bước B: 1-{3-[3-(Diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan hydroclorua

Bình chứa *tert*-butyl 1-{3-[3-(diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (1,04g, 2,32mmol) được bổ sung dung dịch

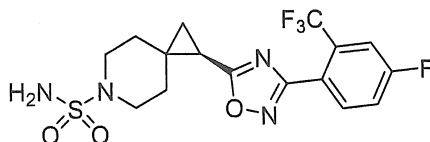
chứa HCl trong 1,4-dioxan (4M, 12mL, 48,0mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở đủ độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 340,2$ [M+H].

Bước C: 1-{3-[3-(Diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang E

Dung dịch chứa 1-{3-[3-(diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan hydroclorua (913mg, 2,31mmol) trong 1,4-dioxan (12mL) được bổ sung sulfamit (571mg, 5,94mmol) và trietylamin (0,644mL, 4,62mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 100°C và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 75:25 đến 0:100 để thu được hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được phân giải bằng phương pháp SFC, sử dụng cột ChiralPak AD-H, rửa giải bằng etanol:cacbon dioxit:amoni hydroxit – 30:70:0,2. Đỉnh chính để rửa giải thứ nhất là 1-{3-[3-(diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang A, đỉnh chính để rửa giải thứ hai là 1-{3-[3-(diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang B, đỉnh chính để rửa giải thứ ba là 1-{3-[3-(diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang C, đỉnh chính để rửa giải thứ tư là 1-{3-[3-(diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang D, đỉnh chính để rửa giải thứ năm là 1-{3-[3-(diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang E, hợp chất nêu ở đề mục, và đỉnh chính để rửa giải thứ sáu là 1-{3-[3-(diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang F. Chất đồng phân không đối quang E: MS: $m/z = 419,2$ [M+H]. ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,91 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 1

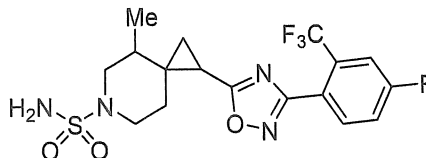
H), 6,91 (t, $J = 73,6$ Hz, 1 H), 4,39 (d, $J = 47,3$ Hz, 1 H), 3,64 – 3,55 (m, 1 H), 3,30 – 3,24 (m, 1 H), 2,75 – 2,66 (m, 1 H), 2,63 – 2,56 (m, 1 H), 2,32 – 2,24 (m, 1 H), 1,78 – 1,71 (m, 1 H), 1,71 – 1,65 (m, 1 H), 1,55 (t, $J = 5,5$ Hz, 1 H).

Ví dụ 5



(1R)-1-{3-[4-Flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa axit (1R)-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (chất trung gian 1) (5,00g, 21,3mmol) trong 1,4-dioxan (80mL) được bổ sung 1,1'-cacbonyldiimidazol (5,19g, 32,0mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 50°C và được cho khuấy trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và 4-flo-*N*'-hydroxy-2-(triflometyl)benzencarboximidamit (chất trung gian 7) (4,98g, 22,4mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 100°C và được cho khuấy trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và sulfamit (1,03g, 10,7mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 100°C và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, dung dịch chứa natri bicarbonat chứa nước bão hòa (300mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 × 700mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (300mL), được làm khô (natri sulfat), và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của diclometan:metanol – 100:0 đến 96:4. Chất rắn thu được được kết tinh từ hexan:diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 421,1$ [M+H]. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,97 – 7,86 (m, 2 H), 7,75 (td, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1 H), 6,77 (s, 2 H), 3,22 – 3,12 (m, 1 H), 3,10 – 3,01 (m, 1 H), 3,02 – 2,92 (m, 1 H), 2,69 – 2,58 (m, 1 H), 2,53 – 2,45 (m, 1 H), 1,84 – 1,78 (m, 1 H), 1,78 – 1,72 (m, 1 H), 1,72 – 1,66 (m, 1 H), 1,65 – 1,59 (m, 1 H), 1,43 (dd, $J = 8,3, 4,7$ Hz, 1 H), 1,34 (t, $J = 5,0$ Hz, 1 H).

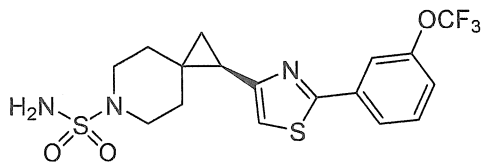
Ví dụ 6

1-{3-[4-Flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-metyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang D

Dung dịch chứa axit 4-metyl-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (chất trung gian 8) (300mg, 1,21mmol) trong 1,4-dioxan (5,0mL) được bổ sung 1,1'-cacbonyldiimidazol (206mg, 1,27mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 50°C và được cho khuấy trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và 4-flo-*N*'-hydroxy-2-(triflometyl)benzencarboximidamit (chất trung gian 7) (341mg, 1,27mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 100°C và được cho khuấy trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và sulfamit (116mg, 1,21mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 100°C và được cho khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 100:0 đến 60:40 để thu được ba đỉnh rửa giải chính, mỗi hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục. Đỉnh chính thứ nhất chứa bốn chất đồng phân, đỉnh chính thứ hai chứa hai chất đồng phân, và đỉnh chính thứ ba chứa hai chất đồng phân. Đỉnh chính để rửa giải thứ nhất từ phương pháp sắc ký silica gel được phân giải bằng phương pháp SFC, sử dụng cột ChiralPak AD-H, rửa giải bằng metanol:cacbon dioxit – 12:88. Đỉnh chính để rửa giải thứ nhất là 1-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-metyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang A, đỉnh chính để rửa giải thứ hai là 1-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-metyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang B, đỉnh chính để rửa giải thứ ba là 1-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-metyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang C, và đỉnh

chính để rửa giải thứ tư là 1-{3-[4-fluor-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-metyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang D, hợp chất nêu ở đề mục. Chất đồng phân không đối quang D: MS: $m/z = 435,2$ [M+H]. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,96 – 7,87 (m, 2 H), 7,75 (dt, $J = 8,4, 4,2$ Hz, 1 H), 6,72 (s, 2 H), 3,21 – 3,13 (m, 1 H), 3,13 – 3,05 (m, 1 H), 2,92 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 2,55 (dd, $J = 8,3, 5,7$ Hz, 1 H), 2,35 (t, $J = 10,6$ Hz, 1 H), 1,97 (t, $J = 10,7$ Hz, 1 H), 1,64 – 1,58 (m, 1 H), 1,55 (d, $J = 14,1$ Hz, 1 H), 1,43 (dd, $J = 8,3, 5,0$ Hz, 1 H), 1,26 (t, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 1,04 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H).

Ví dụ 7



(1R)-1-{2-[3-(Triflometoxy)phenyl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Bước A: (1R)-N,N-Dimetyl-N'-{[1-(2-(3-(triflometoxy)phenyl)thiazol-4-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)sulfonyl}formimidamit

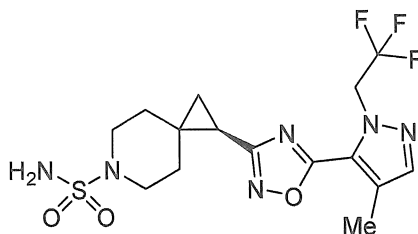
Dung dịch chứa (1R)-N'-{[1-(2-cloaxetyl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)sulfonyl}-N,N-dimetylformimidamit (chất trung gian 9) (100mg, 0,31mmol) trong etanol (1mL) được bổ sung 3-(triflometoxy)benzothioamit (68,7mg, 0,31mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 70°C và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở độ tinh khiết để sử dụng trong bước tiếp theo. MS: $m/z = 489,1$ [M+H].

Bước B: (1R)-1-{2-[3-(Triflometoxy)phenyl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa (1R)-N,N-dimetyl-N'-{[1-(2-(3-(triflometoxy)phenyl)thiazol-4-yl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)sulfonyl}formimidamit (152mg, 0,31mmol) trong etanol (2mL) được bổ sung hydrazin (0,5mL, 0,31mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống 10°C

và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước: amoni hydroxit – 48:52:0,05 đến 78:22:0,05 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 433,9$ $[M+H]$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,90 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,57 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 3,25 – 3,27 (m, 1 H), 3,02 – 3,08 (m, 1 H), 2,95 (dd, $J_1 = 7,9$ Hz, $J_2 = 3,5$ Hz, 1 H), 2,17 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 5,7$ Hz, 1 H), 1,66 – 1,75 (m, 2 H), 1,52 – 1,66 (m, 3 H), 1,21 (t, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 1,03 (dd, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 5,0$ Hz, 1 H).

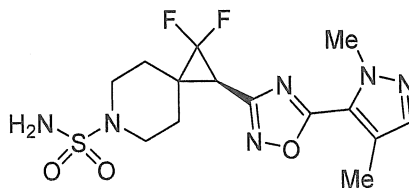
Ví dụ 8



(1R)-1-{5-[4-Metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa axit 4-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-carboxylic (30mg, 0,14mmol) trong 1,4-dioxan (2,4mL) được bổ sung 1,1'-cacbonyldiimidazol (30,4mg, 0,19mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 80°C và được cho khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống 10°C và (R)-N-hydroxy-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamit (chất trung gian 2) (53,7mg, 0,22mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 100°C và được cho khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:amoni hydroxit – 27:73:0,05 đến 57:43:0,05 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 421,0$ $[M+H]$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,62 (s, 1 H), 5,48 – 5,65 (m, 1 H), 5,29 – 5,44 (m, 1 H), 3,24 – 3,30 (m, 1 H), 3,08 – 3,23 (m, 2 H), 2,87 – 2,95 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,15 – 2,22 (m, 1 H), 1,62 – 1,89 (m, 4 H), 1,33 (t, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 1,20 – 1,27 (m, 1 H).

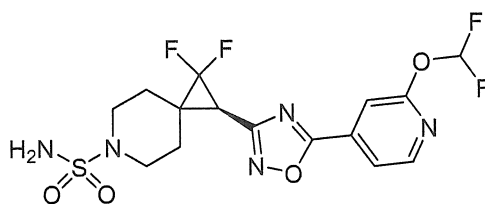
Ví dụ 9



(2R)-2-[5-(1,4-Dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa axit 1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (28,1mg, 0,201mmol) trong 1,4-dioxan (1mL) được bổ sung 1,1'-cacbonyldiimidazol (35,8mg, 0,221mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 50°C và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, (1R)-2,2-difluoro-N'-hydroxy-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamit (chất trung gian 11) (57,0mg, 0,201mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 85°C và được cho khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:ethyl axetat:etanol – 96:3:1 đến 24:57:19 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 389,3$ [M+H]. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,54 (s, 1 H), 6,79 (s, 2 H), 4,15 (s, 3 H), 3,41 – 3,25 (m, 1 H), 3,24 – 3,13M, 1 H), 3,13 – 2,98 (m, 2 H), 2,94 – 2,81 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,02 – 1,83 (m, 4 H)

Ví dụ 10

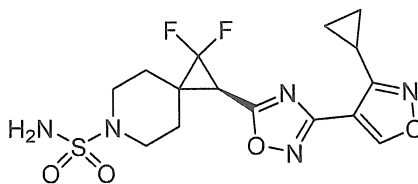


(2R)-2-[5-[2-(Diflometoxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa axit 2-diflometoxyisonicotinic (37,9mg, 0,201mmol) trong 1,4-dioxan (1mL) được bổ sung 1,1'-cacbonyldiimidazol (35,8mg, 0,221mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 50°C và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, (1R)-2,2-difluoro-N'-

hydroxy-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamit (chất trung gian 11) (57,0mg, 0,201mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 85°C và được cho khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:ethyl axetat:etanol – 96:3:1 đến 24:57:19 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 438,2 $[M+H]$. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,80 (t, J = 72 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 6,81 (s, 2 H), 3,39 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 3,22 – 3,12 (m, 1 H), 3,12 – 3,00 (m, 2 H), 2,98 – 2,88 (m, 1 H), 2,03 – 1,83 (m, 4 H).

Ví dụ 11

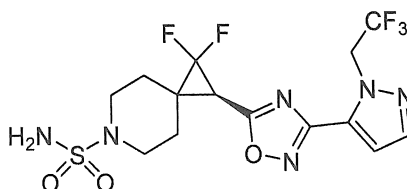


(2R)-2-[3-(3-cyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid

Dung dịch chứa axit (2R)-2,2-difluoro-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (chất trung gian 10) (54,1mg, 0,200mmol) trong 1,2-dicloetan (0,90mL) và dimetyl sulfoxit (0,10mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung lần lượt 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (13,6mg, 0,100mmol) và 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua (57,5mg, 0,300mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 15 phút. 3-cyclopropyl-N'-hydroxyisoxazol-4-carboximidamit (chất trung gian 12) (36,8mg, 0,220mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 90°C và được cho khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, được pha loãng với nước, các lớp được tách, và lớp hữu cơ được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:ethyl axetat:etanol – 96:3:1 đến 24:57:19 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 402,2 $[M+H]$. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,59 (s, 1 H), 6,80 (s, 2 H), 3,72 (d, J = 11,1

Hz, 1 H), 3,22 – 2,95 (m, 3 H), 2,90 – 2,73 (m, 1 H), 2,37 (ddd, $J = 13,3, 8,4, 5,1$ Hz, 1 H), 2,09 – 1,85 (m, 4 H), 1,15 – 1,04 (m, 2 H), 1,01 – 0,89 (m, 2 H).

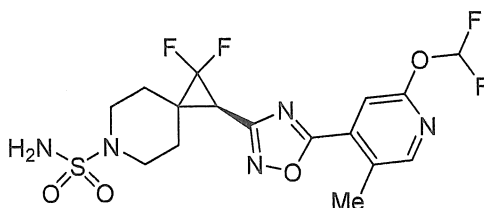
Ví dụ 12



(2R)-1,1-Diflo-2-{3-[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa axit (2R)-2,2-diflo-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (chất trung gian 10) (54,1mg, 0,200mmol) trong 1,2-dicloetan (0,90mL) và dimetyl sulfoxit (0,10mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung lần lượt 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (13,6mg, 0,100mmol) và 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimitt hydroclorua (57,5mg, 0,300mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 15 phút. *N*-Hydroxy-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-carboximidamit (chất trung gian 13) (45,8mg, 0,220mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 90°C và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, được pha loãng với nước, các lớp được tách, và lớp hữu cơ được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat:etanol – 96:3:1 đến 24:57:19 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 443,2$ [M+H]. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,85 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 6,81 (s, 2 H), 5,57 – 5,39 (m, 2 H), 3,79 (d, $J = 11,5$ Hz, 1 H), 3,22 – 3,12 (m, 1 H), 3,12 – 2,99 (m, 2 H), 2,86 – 2,72 (m, 1 H), 2,12 – 1,88 (m, 4 H).

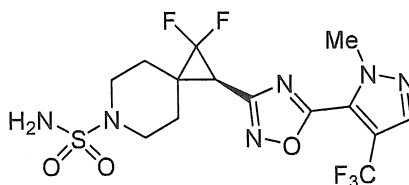
Ví dụ 13



(2R)-2-{5-[2-(Diflometoxy)-5-methylpyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa axit 2-(diflometoxy)-5-methylisonicotinic (chất trung gian 14) (50,0mg, 0,246mmol) trong 1,2-dicloetan (1,10mL) và dimethyl sulfoxit (0,12mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (33,5mg, 0,246mmol) và 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua (70,8mg, 0,369mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 15 phút. (1R)-2,2-Diflo-*N*-hydroxy-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamit (chất trung gian 11) (98,0mg, 0,345mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 90°C và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, được pha loãng với nước, các lớp được tách, và lớp hữu cơ được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:ethyl axetat:etanol – 96:3:1 đến 24:57:19 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 452,1$ [M+H]. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,44 (s, 1 H), 7,81 (t, $J = 72,7$ Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 6,80 (s, 2 H), 3,40 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 3,22 – 3,13 (m, 1 H), 3,11 – 3,00 (m, 2 H), 2,96 – 2,85 (m, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,04 – 1,84 (m, 4 H).

Ví dụ 14

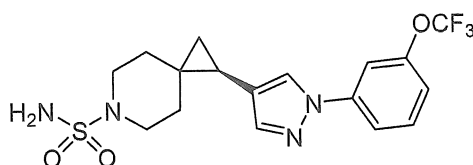


(2R)-1,1-Diflo-2-{5-[1-methyl-4-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa axit 1-methyl-4-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-carboxylic (39,0mg, 0,201mmol) trong 1,2-dicloetan (0,90mL) và dimethyl sulfoxit (0,10mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (27,3mg, 0,201mmol) và 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua (57,8mg, 0,301mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 15 phút. (1R)-2,2-Diflo-*N*-hydroxy-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamit (chất trung

gian 11) (80,0mg, 0,281mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 90°C và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, được pha loãng với nước, các lớp được tách, và lớp hữu cơ được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:ethyl axetat – 95:5 đến 25:75 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 443,2 [M+H]. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,21 (s, 1 H), 6,80 (s, 2 H), 4,24 (s, 3 H), 3,44 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 3,25 – 3,12 (m, 1 H), 3,12 – 2,99 (m, 2 H), 2,96 – 2,83 (m, 1 H), 2,04 – 1,86 (m, 4 H).

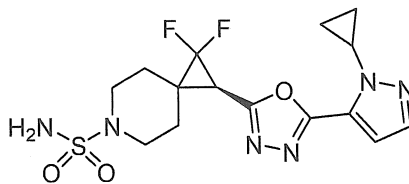
Ví dụ 15



(1R)-1-{1-[3-(Trifluoromethoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid

Dung dịch chứa (1R)-1-{1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-azaspiro[2.5]octan (chất trung gian 15) (100mg, 0,30mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) được bổ sung triethylamin (0,062mL, 0,45mmol) và sulfamid (85mg, 0,89mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 90°C và được cho khuấy trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:amoni hydroxit – 43:57:0,05 đến 73:27:0,05, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 417,1 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,67 (s, 1 H), 7,52 – 7,60 (m, 2 H), 7,44 – 7,47 (m, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,15 – 7,18 (s, 1 H), 4,29 – 4,30 (m, 2 H), 3,34 – 3,26 (m, 2 H), 3,10 – 3,15 (m, 2 H), 1,79 – 1,81 (m, 1 H), 1,60 – 1,70 (m, 2 H), 1,40 – 1,52 (m, 2 H), 0,94 – 0,96 (m, 1 H), 0,72 – 0,75 (m, 1 H).

Ví dụ 16



(2R)-2-[5-(1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Bước A: (2R)-2-({2-[(1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)cacbonyl]hydrazinyl}cacbonyl)-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa axit (1R)-2,2-diflo-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (chất trung gian 10) (80mg, 0,30mmol) trong diclometan (1,5mL) và dimetylsulfoxit (0,20mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (24mg, 0,18mmol) và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimitt hydroclorua (91mg, 0,48mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 10 phút. 1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-5-carbohydrazit (chất trung gian 16) (54mg, 0,325mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (30mL) và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 × 80mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (30mL), được làm khô (natri sulfat), được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của diclometan:metanol – 100:0 đến 95:5 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 419,2$ [M+H].

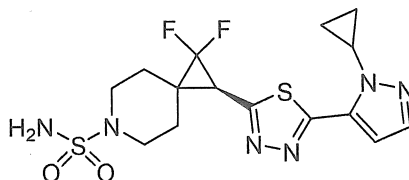
Bước B: (2R)-2-[5-(1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa (2R)-2-({2-[(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)cacbonyl]hydrazinyl}cacbonyl)-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit (50mg, 0,12mmol) trong axetonitril (1,5mL) được bổ sung phospho oxyclorua (0,022mL, 0,23mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 85°C và được cho khuấy trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được rót từ từ vào dung dịch nước bão hòa chứa natri bicacbonat (30mL) và hỗn

hợp thu được được chiết bằng etyl axetat ($2 \times 70\text{mL}$). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat), được lọc, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 100:0 đến 50:50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

MS: $m/z = 401,4$ $[M+H]$. ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ 7,62 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 6,82 (s, 2 H), 4,25 (tt, $J = 7,4, 3,9$ Hz, 1 H), 3,58 (d, $J = 11,8$ Hz, 1 H), 3,20 – 3,12 (m, 1 H), 3,12 – 3,03 (m, 2 H), 2,98 – 2,86 (m, 1 H), 2,03 – 1,87 (m, 4 H), 1,22 – 1,04 (m, 4 H).

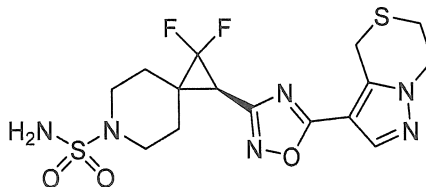
Ví dụ 17



(2S)-2-[5-(1-(Xyclopropyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa (2R)-2-({2-[(1-xyclopropyl)-1H-pyrazol-5-yl]cacbonyl}hydrazinyl)cacbonyl)-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit (được mô tả trong Ví dụ 16) (50mg, 0,115mmol) trong tetrahydrofuran (1,50mL) được bổ sung chất phản ứng Lawesson (97mg, 0,24mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 65°C và được cho khuấy trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 100:0 đến 50:50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 417,4$ $[M+H]$. ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ 7,57 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 6,98 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 6,81 (s, 2 H), 4,18 (tt, $J = 7,4, 3,9$ Hz, 1 H), 3,77 (d, $J = 12,5$ Hz, 1 H), 3,20 – 3,07 (m, 2 H), 3,07 – 2,96 (m, 1 H), 2,96 – 2,85 (m, 1 H), 2,03 – 1,80 (m, 4 H), 1,22 – 1,06 (m, 4 H).

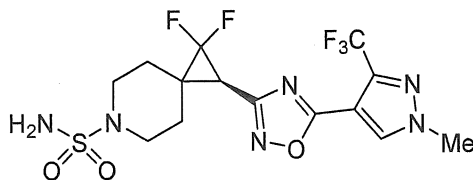
Ví dụ 18



(2R)-2-[5-(6,7-Dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]thiazin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid

Dung dịch chứa axit 6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]thiazin-3-carboxylic (36,8mg, 0,200mmol) trong 1,2-dicloetan (0,90mL) và dimetyl sulfoxit (0,10mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung lần lượt 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (27,2mg, 0,200mmol) và 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua (57,5mg, 0,300mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 15 phút. (1R)-2,2-Diflo-N'-hydroxy-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamid (chất trung gian 11) (59,7mg, 0,210mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 90°C và được cho khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, được pha loãng với nước, các lớp được tách, và lớp hữu cơ được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:ethyl axetat:etanol – 96:3:1 đến 24:57:19 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 433,2 [M+H]. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,17 (s, 1 H), 6,78 (s, 2 H), 4,43 – 4,32 (m, 2 H), 4,23 (s, 2 H), 3,28 – 3,10 (m, 4 H), 3,10 – 2,97 (m, 2 H), 2,93 – 2,82 (m, 1 H), 2,00 – 1,82 (m, 4 H).

Ví dụ 19

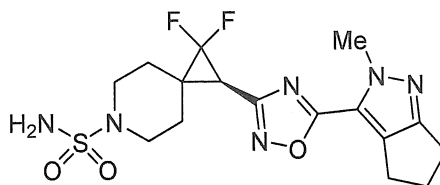


(2R)-1,1-Diflo-2-[5-[1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid

Dung dịch chứa axit 1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (38,8mg, 0,200mmol) trong 1,2-dicloetan (0,90mL) và dimetyl sulfoxit (0,10mL) ở

nhiệt độ môi trường được bổ sung lần lượt 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (27,2mg, 0,200mmol) và 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit hydroclorua (57,5mg, 0,300mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 15 phút. (1*R*)-2,2-Diflo-*N'*-hydroxy-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamit (chất trung gian 11) (59,7mg, 0,210mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 90°C và được cho khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, được pha loãng với nước, các lớp được tách, và lớp hữu cơ được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 95:5 đến 25:75 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 443,2 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,91 (s, 1 H), 6,78 (s, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 3,37 – 3,24 (m, 1 H), 3,22 – 3,09 (m, 1 H), 3,10 – 2,97 (m, 2 H), 2,95 – 2,79 (m, 1 H), 2,04 – 1,83 (m, 4 H).

Ví dụ 20

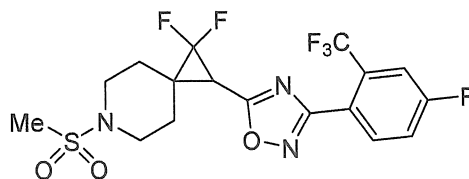


(2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(2-metyl-2,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa axit 2-metyl-2,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-carboxylic (33,2mg, 0,200mmol) trong 1,2-dicloetan (0,90mL) và dimetyl sulfoxit (0,10mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung tuần tự 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (27,2mg, 0,200mmol) và 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit hydroclorua (57,5mg, 0,300mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 15 phút. (1*R*)-2,2-Diflo-*N'*-hydroxy-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamit (chất trung gian 11) (68,2mg, 0,240mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 95°C và được cho khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, được pha loãng với nước, các lớp được tách, và lớp hữu

cơ được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:ethyl axetat – 90:10 đến 0:100 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 415,2 [M+H]. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6,79 (s, 2 H), 4,13 (s, 3 H), 3,39 – 3,26 (m, 1 H), 3,24 – 3,12 (m, 1 H), 3,11 – 2,97 (m, 2 H), 2,91 – 2,81 (m, 3 H), 2,69 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,43 (p, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,02 – 1,82 (m, 4 H).

Ví dụ 21

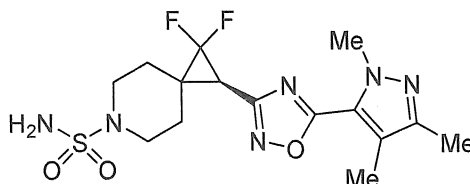


1,1-Difluoro-2-{3-[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-(methylsulfonyl)-6-azaspiro[2.5]octan

Dung dịch chứa axit 2,2-difluoro-6-(methylsulfonyl)-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (chất trung gian 28) (135mg, 0,501mmol) trong 1,2-dicloetan (2,25mL) và dimethylsulfoxit (0,25mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (77mg, 0,50mmol) sau đó đến 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua (115mg, 0,600mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 20 phút. 4-Flo-*N*-hydroxy-2-(trifluoromethyl)benzimidamit (122mg, 0,550mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 95°C và được cho khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 105°C và được cho khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được pha loãng với nước. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:ethyl axetat:etanol – 95:4:1 đến 50:38:12. Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:axit trifloaxetic– 10:90:0,1 đến 95:5:0,1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 456,2 [M+H]. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,00 – 7,91 (m, 2 H), 7,77 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 3,77 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 3,37 – 3,29 (m, 1

H), 3,28 – 3,18 (m, 2 H), 3,03 – 2,94 (m, 1 H), 2,90 (s, 3 H), 2,06 (s, 2 H), 2,02 – 1,90 (m, 2 H).

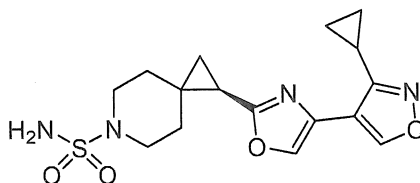
Ví dụ 22



(2R)-1,1-Difluoro-2-[5-(1,3,4-trimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid

Dung dịch chứa axit 1,3,4-trimethyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (46,2mg, 0,300mmol) trong 1,2-dicloetan (1,4mL) và dimetyl sulfoxit (0,15mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (40,8mg, 0,300mmol) và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua (86,0mg, 0,450mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 15 phút. (1R)-2,2-Difluoro-N'-hydroxy-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamid (chất trung gian 11) (102mg, 0,360mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 90°C và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, được pha loãng với nước, các lớp được tách, và lớp hữu cơ được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat:etanol – 96:3:1 đến 52:36:12 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 403,2$ [M+H]. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6,79 (s, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 3,34 (d, $J = 12,6$ Hz, 1 H), 3,23 – 3,13 (m, 1 H), 3,12 – 2,98 (m, 2 H), 2,95 – 2,81 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,02 – 1,85 (m, 4 H).

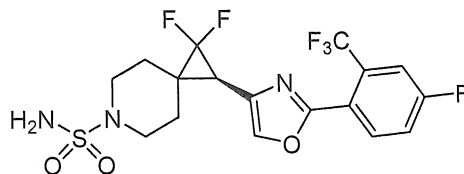
Ví dụ 23



(1*R*)-1-[4-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa (1*R*)-1-[4-(3-xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan (chất trung gian 18) (13,7mg, 0,047mmol) trong 1,4-dioxan (0,50mL) được bổ sung sulfamit (24mg, 0,25mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 100°C và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 100:0 đến 70:30 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 365,1$ [M+H]. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,07 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 6,72 (s, 2 H), 3,16 – 3,06 (m, 1 H), 3,06 – 2,91 (m, 2 H), 2,80 – 2,67 (m, 1 H), 2,18 (dd, $J = 8,5, 5,7$ Hz, 1 H), 2,10 (ddd, $J = 13,4, 8,3, 5,0$ Hz, 1 H), 1,73 – 1,50 (m, 5 H), 1,21 – 1,13 (m, 2 H), 1,07 – 0,98 (m, 2 H), 0,90 – 0,81 (m, 2 H).

Ví dụ 24



(2*R*)-1,1-Diflo-2-{2-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,3-oxazol-4-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Bước A: (2*R*)-*N*-[(Dimetylaminometyliden]-1,1-diflo-2-{2-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,3-oxazol-4-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

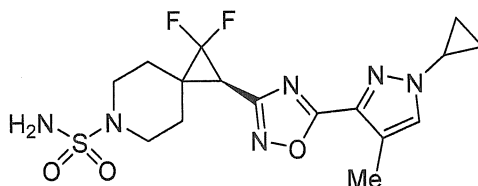
Dung dịch chứa (2*R*)-*N*-[(dimetylaminometyliden]-1,1-diflo-2-(iodoaxetyl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit (chất trung gian 24) (133mg, 0,296mmol) trong etyl axetat (1,48mL) được bổ sung 4-flo-2-(triflometyl)benzamit (77mg, 0,37mmol) và bạc triflometansulfonat (95mg, 0,37mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 60°C và được cho khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được pha loãng với dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (10mL) và etyl axetat (10mL) và hỗn hợp thu được được cho khuấy trong 3,5 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua Celite®, rửa bằng etyl axetat. Các lớp được tách

và lớp nước được chiết bằng ethyl axetat (2 lần). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa tuần tự bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri bicacbonat, dung dịch nước chứa HCl (1M), và dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua, được làm khô (natri sulfat), được lọc, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:ethyl axetat:etanol – 100:0:0 đến 40:45:15 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 511,2$ [M+H].

Bước B: (2R)-1,1-Diflo-2-{2-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,3-oxazol-4-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa (2R)-N-[(dimetylaminometyliden)-1,1-diflo-2-{2-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,3-oxazol-4-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit (72mg, 0,14mmol) trong metanol (1,41mL) được bổ sung hydrazin (0,0443mL, 1,41mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 60°C và được cho khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:ethyl axetat:etanol – 100:0:0 đến 40:45:15 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 456,2$ [M+H]. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (dd, $J = 8,6, 5,4$ Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,53 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1 H), 7,46 – 7,32 (m, 1 H), 4,35 (s, 2 H), 3,49 – 3,28 (m, 2 H), 3,19 (m, 2 H), 2,49 (d, $J = 13,7$ Hz, 1 H), 2,03 (m, 1 H), 1,89 (m, 1 H), 1,78 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H).

Ví dụ 25

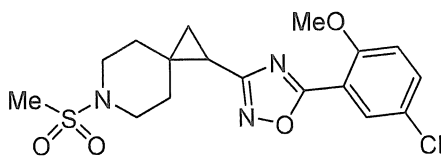


(2R)-2-[5-(1-Xyclopropyl-4-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa axit 1-xyclopropyl-4-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic (chất trung gian 20) (33,2mg, 0,200mmol) trong 1,2-dicloetan (0,90mL) và dimetyl sulfoxit (0,10mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung 1-hydroxy-7-azabenzotriazol

(30,8mg, 0,200mmol) và 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (49,8mg, 0,260mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 15 phút. (1*R*)-2,2-Difluoro-*N*-hydroxy-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamide (chất trung gian 11) (62,5mg, 0,220mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 90°C và được cho khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, được pha loãng với nước, các lớp được tách, và lớp hữu cơ được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:ethyl acetat:etanol – 96:3:1 đến 52:36:12 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 415,3$ [M+H]. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,91 (s, 1 H), 6,80 (s, 2 H), 3,91 – 3,81 (m, 1 H), 3,39 – 3,25 (m, 1 H), 3,21 – 3,10 (m, 1 H), 3,10 – 2,99 (m, 2 H), 2,91 – 2,80 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,02 – 1,84 (m, 4 H), 1,15 – 0,98 (m, 4 H).

Ví dụ 26

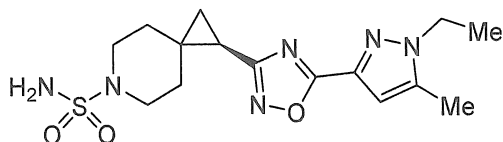


1-[5-(5-chloro-2-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-(methylsulfonyl)-6-azaspiro[2.5]octan, chất đồng phân đối ảnh A

Dung dịch chứa axit 5-chloro-5-methoxybenzoic (93,0mg, 0,501mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) được bổ sung 1,1'-carbonyldiimidazole (89,0mg, 0,550mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 50°C và được cho khuấy trong 2 giờ. *N*-Hydroxy-6-methylsulfonyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamide (chất trung gian 21) (124mg, 0,498mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 120°C và được cho khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:ethyl acetat:etanol – 96:3:1 đến 52:36:12 để thu được hợp chất racemic nêu ở đề mục. Hỗn hợp này được phân giải bằng phương pháp SFC, sử dụng cột ChiralPak AS-H, và rửa giải bằng metanol:carbon dioxide – 25:75. Đỉnh chính để rửa giải thứ nhất là 1-[5-(5-chloro-2-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-(methylsulfonyl)-6-

azaspiro[2.5]octan, chất đồng phân đối ảnh A, hợp chất nêu ở đề mục, và đỉnh chính để rửa giải thứ hai là 1-[5-(5-clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-(metylsulfonyl)-6-azaspiro[2.5]octan, chất đồng phân đối ảnh B. MS: $m/z = 398,2$ [M+H]. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,94 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,71 (dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,36 – 3,27 (m, 1 H), 3,21 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 3,11 (ddd, $J = 11,1, 7,3, 3,5$ Hz, 1 H), 2,98 (ddd, $J = 11,1, 7,0, 3,3$ Hz, 1 H), 2,87 (s, 3 H), 2,19 (dd, $J = 7,9, 6,2$ Hz, 1 H), 1,77 – 1,56 (m, 3 H), 1,26 – 1,13 (m, 2 H).

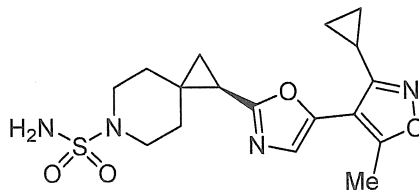
Ví dụ 27



(1R)-1-[5-(1-Ethyl-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid

Dung dịch chứa axit 1-ethyl-5-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic (31,0mg, 0,201mmol) trong 1,4-dioxan (1mL) được bổ sung 1,1'-cacbonyldiimidazol (32,7mg, 0,201mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 50°C và được cho khuấy trong 2 giờ. (1R)-N'-Hydroxy-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamit (chất trung gian 2) (50,0mg, 0,201mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 90°C và được cho khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:axit trifloaxetic – 5:95:0,1 đến 95:5:0,1, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 367,3$ [M+H]. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6,74 (s, 1 H), 6,72 (s, 2 H), 4,18 (q, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 3,13 – 3,07 (m, 1 H), 3,06 – 2,93 (m, 2 H), 2,79 – 2,72 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,17 – 2,10 (m, 1 H), 1,73 – 1,55 (m, 4 H), 1,35 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,21 – 1,12 (m, 2 H).

Ví dụ 28



(1R)-1-[5-(3-Xyclopropyl-5-metylisoxazol-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Bước A: (1R)-N-[2-(3-Xyclopropyl-5-metylisoxazol-4-yl)-2-oxoetyl]-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxamit

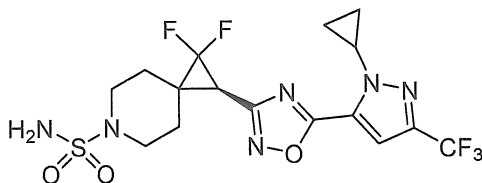
Dung dịch chứa 2-azido-1-(3-xyclopropyl-5-metylisoxazol-4-yl)etanon (chất trung gian 22) (157mg, 0,761mmol) trong tetrahydrofuran (3,0mL) được bổ sung triphenylphosphin (200mg, 0,761mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Nước (0,05mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Các sàng phân tử 4Å được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường. Axit (1R)-6-Sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic (chất trung gian 1) (0,196g, 0,837mmol), HATU (0,347mg, 0,913mmol), và 4-metylmorpholin (0,25mL, 2,274mmol) được bổ sung vào một cách tuần tự và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (50mL) và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 × 80mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (50mL), được làm khô (natri sulfat), được lọc, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của diclometan:metanol – 100:0 đến 95:5 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 397,2$ [M+H].

Bước B: (1R)-1-[5-(3-Xyclopropyl-5-metylisoxazol-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa (1R)-N-[2-(3-xyclopropyl-5-metylisoxazol-4-yl)-2-oxoetyl]-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboxamit (45mg, 0,11mmol) trong axetonitril (1mL) được bổ sung phospho oxycloclorua (0,013mL, 0,136mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 85°C và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng

được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được rót vào dung dịch nước bão hòa chứa natri bicarbonat (20mL) và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 × 40mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (20mL), được làm khô (natri sulfat), được lọc, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat – 100:0 đến 50:50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 379,1$ [M+H]. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,33 (s, 1 H), 6,73 (s, 2 H), 3,19 – 3,08 (m, 1 H), 3,07 – 2,91 (m, 2 H), 2,76 – 2,67 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,19 (dd, $J = 8,4, 5,6$ Hz, 1 H), 1,99 (ddd, $J = 13,3, 8,2, 5,0$ Hz, 1 H), 1,74 – 1,62 (m, 2 H), 1,61 – 1,47 (m, 2 H), 1,22 – 1,12 (m, 2 H), 1,01 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 2 H), 0,88 – 0,79 (m, 2 H).

Ví dụ 29

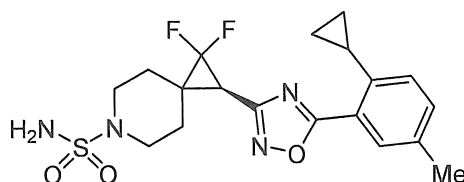


(2R)-2-{5-[1-Xyclopropyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa axit 1-xyclopropyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-carboxylic (chất trung gian 23) (66,0mg, 0,300mmol) trong 1,2-dicloetan (1,4mL) và dimetyl sulfoxit (0,15mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (40,8mg, 0,300mmol) và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimitt hydroclorua (86,0mg, 0,450mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 15 phút. (1R)-2,2-Diflo-*N*'-hydroxy-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamit (chất trung gian 11) (102mg, 0,360mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 95°C và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, được pha loãng với nước, các lớp được tách, và lớp hữu cơ được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat:etanol – 96:3:1 đến 52:36:12 để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

MS: $m/z = 469,2$ [M+H]. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,74 (s, 1 H), 6,80 (s, 2 H), 4,31 (dt, $J = 7,1, 3,6$ Hz, 1 H), 3,39 (d, $J = 11,7$ Hz, 1 H), 3,23 – 3,13 (m, 1 H), 3,11 – 3,00 (m, 2 H), 2,95 – 2,85 (m, 1 H), 2,02 – 1,87 (m, 4 H), 1,30 – 1,22 (m, 2 H), 1,22 – 1,13 (m, 2 H).

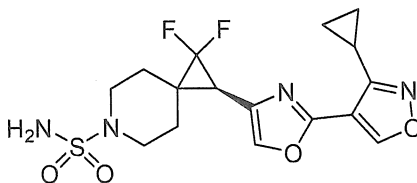
Ví dụ 30



(2R)-2-[5-(2-(Xyclopropyl)-5-metylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa axit 2-xyclopropyl-5-metylbenzoic (37,2mg, 0,211mmol) trong 1,2-dicloetan (1,6mL) và dimetylsulfoxit (0,16mL) được bổ sung lần lượt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (43,8mg, 0,229mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (19,2mg, 0,141mmol), và (1R)-2,2-diflo-*N*-hydroxy-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2.5]octan-1-carboximidamit (chất trung gian 11) (50mg, 0,18mmol) và hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 110°C và được cho khuấy trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được lọc và dịch lọc được cô trong dòng nitơ. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước – 20:80 đến 95:5 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 425,2$ [M+H]. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,76 (s, 1 H), 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,81 (s, 2 H), 3,33 (s, 1 H), 3,16 (s, 1 H), 3,11 – 3,01 (m, 2 H), 2,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 2,61 – 2,53 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 1,97 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H), 1,95 – 1,88 (m, 1 H), 0,97 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 0,70 (q, $J = 5,8$ Hz, 2 H).

Ví dụ 31



(2R)-2-[2-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-oxazol-4-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Bước A: (2R)-2-[2-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-oxazol-4-yl]-N-[(dimetylaminometyliden)-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

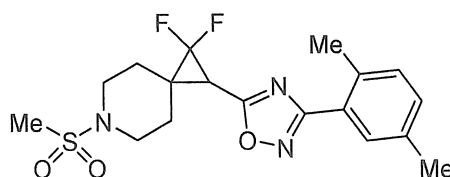
Dung dịch chứa (2R)-N-[(dimetylaminometyliden)-1,1-diflo-2-(iodoaxetyl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit (chất trung gian 24) (74,5mg, 0,166mmol) trong etyl axetat (0,83mL) được bổ sung 3-xyclopropylisoxazol-4-carboxamit (31,5mg, 0,207mmol) và bạc triflometansulfonat (53,3mg, 0,207mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 60°C và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng với dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua (10mL) và etyl axetat (10mL) và hỗn hợp này được cho khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp thu được được lọc, rửa bằng etyl axetat, các lớp chứa dịch lọc được tách, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri bicacbonat (2 lần), dung dịch nước chứa HCl (1M), và dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua, được làm khô (magie sulfat), được lọc, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của hexan:etyl axetat:etanol – 100:0:0 đến 60:30:10 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 456,3$ [M+H].

Bước B: (2R)-2-[2-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-oxazol-4-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa (2R)-2-[2-(3-xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-oxazol-4-yl]-N-[(dimetylaminometyliden)-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit (42mg, 0,092mmol) trong metanol (0,92mL) được bổ sung hydrazin (0,0289mL, 0,922mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 50°C và được cho khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradien của

hexan:etyl axetat:etanol – 100:0:0 đến 70:23:7 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 401,2$ [M+H]. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 3,45 (m, 1 H), 3,33 – 3,24 (m, 2 H), 3,11 (m, 1 H), 2,55 – 2,52 (m, 1 H), 2,49 (d, $J = 13,8$ Hz, 1 H), 1,97 (m, 2 H), 1,79 – 1,70 (m, 1 H), 1,71 – 1,63 (m, 1 H), 1,17 – 1,07 (m, 4 H).

Ví dụ 32

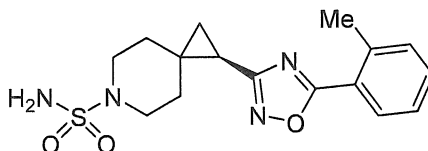


2-[3-(2,5-Dimethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1-difluoro-6-(methylsulfonyl)-6-azaspiro[2.5]octan

Cơ bản tuân theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 21, nhưng sử dụng *N*'-hydroxy-2,5-dimethylbenzencarboximidamit thay cho 4-flu-*N*'-hydroxy-2-(triflometyl)benzimidamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 398,3$ [M+H].

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,70 (s, 1 H), 7,29 (s, 2 H), 3,69 (d, $J = 11,4$ Hz, 1 H), 3,31 – 3,20 (m, 3 H), 3,10 – 3,03 (m, 1 H), 2,90 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,14 – 2,03 (m, 2 H), 2,02 – 1,91 (m, 2 H).

Ví dụ 33

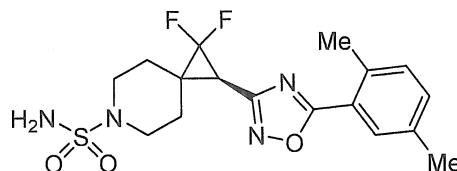


(1R)-1-[5-(2-Methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid

Cơ bản tuân theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, nhưng sử dụng axit 2-methylbenzoic thay cho axit 2-metyl-5-(triflometyl)benzoic, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 349,1$ [M+H]. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,00 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,56 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,46 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H),

6,71 (s, 2 H), 3,17 – 3,10 (m, 1 H), 3,07 – 2,98 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,19 (t, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 1,80 – 1,73 (m, 1 H), 1,72 – 1,59 (m, 3 H), 1,20 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H).

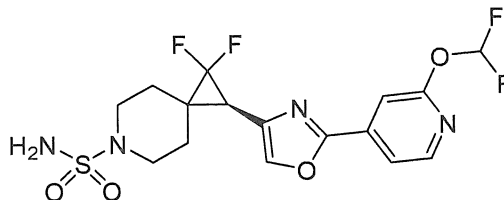
Ví dụ 34



(2R)-2-[5-(2,5-Dimethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid

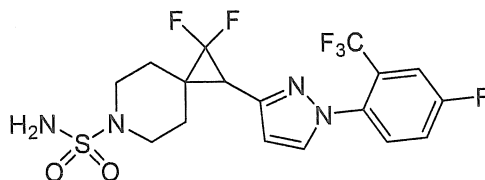
Cơ bản tuân theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 30, nhưng sử dụng axit 2,5-dimethylbenzoic thay cho axit 2-xyclopropyl-5-metylbenzoic, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 399,2$ [M+H]. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,85 (s, 1 H), 7,42 – 7,35 (m, 2 H), 6,79 (s, 2 H), 3,32 (s, 1 H), 3,20 – 3,14 (m, 1 H), 3,10 – 3,01 (m, 2 H), 2,92 – 2,85 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,03 – 1,88 (m, 4 H).

Ví dụ 35



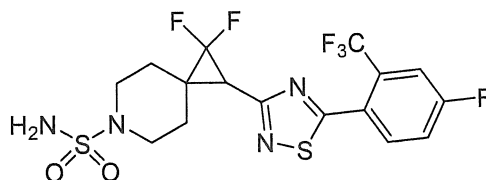
(2R)-2-{2-[2-(Diflometoxy)pyridin-4-yl]-1,3-oxazol-4-yl}-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid

Cơ bản tuân theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 24, nhưng sử dụng 2-(diflometoxy)pyridin-4-carboxamid (chất trung gian 29) thay cho 4-flo-2-(triflometyl)benzamid, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 437,2$ [M+H]. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 7,67 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,64 – 7,36 (t, $J = 74,5$ Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 3,48 – 3,44 (m, 1 H), 3,41 – 3,18 (m, 2 H), 3,14 – 3,09 (m, 1H), 2,50 (d, $J = 13,6$ Hz, 1 H), 2,04 – 1,92 (m, 2 H), 1,78 – 1,73 (m, 1 H) 1,67 – 1,60 (m, 1 H).

Ví dụ 36

1,1-Diflo-2-{1-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa 1,1-diflo-2-{1-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan hydroclorua (chất trung gian 31) (23,7mg, 0,0576mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) được bổ sung sulfamid (24,3mg, 0,253mmol) và trietylamin (0,04mL, 0,25mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 100°C và được cho khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và nước (5mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 × 5mL), được làm khô (natri sulfat), được lọc, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien của axetonitril:nước:amoni hydroxit – 36:64:0,1 đến 66:34:0,1, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $m/z = 454,9$ [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,80 (s, 1 H), 7,67 – 7,70 (m, 1 H), 7,59 – 7,60 (m, 2 H), 6,43 (s, 1 H), 3,34 – 3,35 (m, 1 H), 3,00 – 3,31 (m, 3 H), 2,63 – 2,66 (m, 1 H), 1,93 – 1,96 (m, 2 H), 1,75 – 1,79 (m, 2 H).

Ví dụ 37

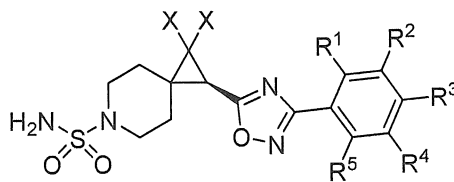
1,1-Diflo-2-{5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-thiadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit

Dung dịch chứa 1,1-diflo-2-{5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-thiadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan hydroclorua (chất trung gian 35) (61mg, 0,14mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) được bổ sung trietylamin (43,1mg, 0,43mmol)

và sulfamid (68,2mg, 0,71mmol) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 95°C và được cho khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và được pha loãng với nước (5mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng ethyl axetat (3 × 5mL). Các dịch chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô (natri sulfat), được lọc, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, rửa giải bằng ete dầu mỏ:ethyl axetat – 50:50, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: m/z = 472,8 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,71 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 5,6 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1 H), 7,40 – 7,57 (m, 1 H), 4,43 (br, 2 H), 3,39 – 3,42 (m, 1 H), 3,29 – 3,31 (m, 1 H), 3,15 – 3,18 (m, 2 H), 2,99 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 2,13 – 2,19 (m, 2 H), 1,99 – 2,01 (m, 2 H).

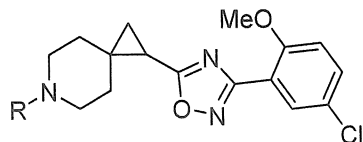
Các ví dụ có trong các bảng dưới đây được điều chế bằng cách tương tự như các ví dụ ở trên, như được mô tả hoặc được điều chế dưới dạng kết quả của các quy trình biến đổi tương tự với các cải biến đã biết người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các nguyên liệu ban đầu cần thiết được mô tả ở đây, có thể mua được trên thị trường, đã biết trong tài liệu khoa học, hoặc dễ dàng được tổng hợp bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các nhóm bảo vệ nêu trên được áp dụng theo một số cách thức.

Bảng VÍ DỤ-A

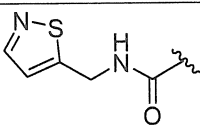
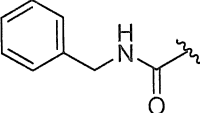
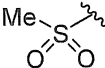


Ví dụ	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
A1	H	OMe	H	H	Cl	H	399,1
A2	F	H	H	H	H	H	371,1
A3	F	CF ₃	H	F	H	H	457,1
A4	H	CF ₃	H	H	F	H	421,1
A5	H	H	OCHF ₂	H	H	H	401,2
A6	H	H	F	H	H	H	389,2
A7	H	F	H	F	H	H	407,2
A8	H	H	H	CMe ₂ OH	H	H	429,2

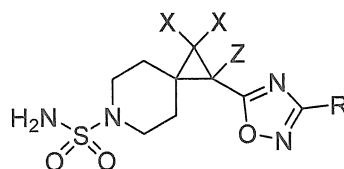
Bảng VÍ DU-B

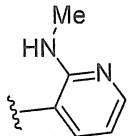
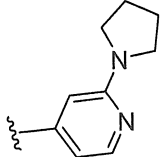
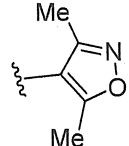
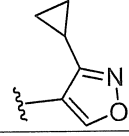
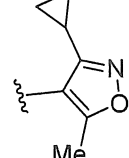
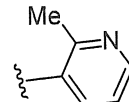


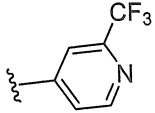
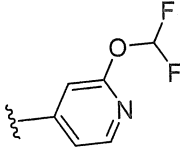
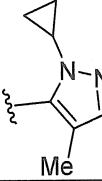
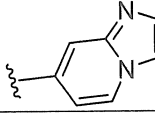
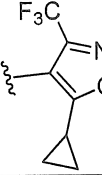
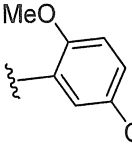
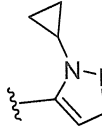
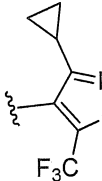
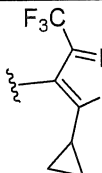
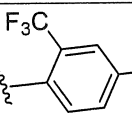
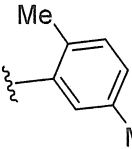
Ví dụ	R	Chú giải hóa học lập thể	MS [M + H]
B1		Raxemic	475,2
B2		Raxemic	466,2
B3		Hỗn hợp của các chất đồng phân	482,3
B4		Raxemic	464,2
B5		Raxemic	488,3
B6		Raxemic	502,2
B7		Raxemic	517,2
B8		Raxemic	482,2 [M]
B9		Raxemic	419,2
B10		Raxemic	445,3
B11		Raxemic	490,2

Ví dụ	R	Chú giải hóa học lập thể	MS [M + H]
B12		Raxemic	460,2
B13		Raxemic	453,3
B14		Raxemic	398,2

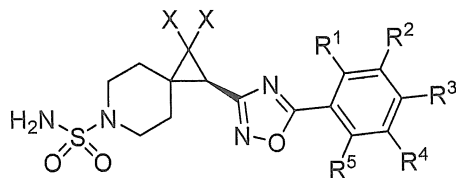
Bảng VÍ DU-C



Ví dụ	X	Z	R	Chú giải hóa học lập thể	MS [M + H]
C1	H	H		Raxemic	365,2
C2	H	H		Raxemic	405,3
C3	F	H		Raxemic	390,2
C4	H	H		R	366,1
C5	F	H		R	416,2
C6	F	H		R	377,2
C7	F	H		R	386,2

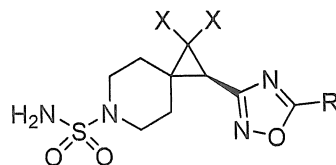
Ví dụ	X	Z	R	Chú giải hóa học lập thể ²	MS [M + H]
C8	F	H		R	440,2
C9	F	H		R	438,1
C10	F	H		R	415,2
C11	F	H		R	411,2
C12	H	H		R	434,19
C13	H	H		Raxemic	399,1
C14	F	H		R	401,3
C15	F	H		R	470,2
C16	F	H		R	470,2
C17	Cl	H		Raxemic	488,8
C18	F	Me		Raxemic	413,0

Bảng VÍ DU-D



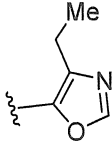
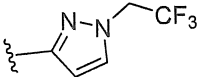
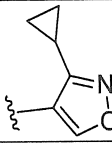
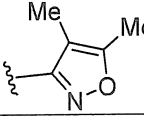
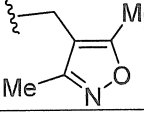
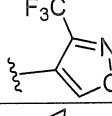
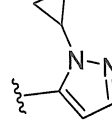
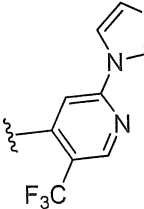
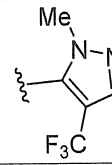
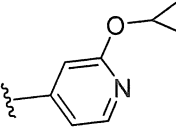
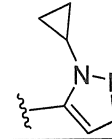
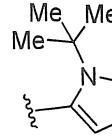
Ví dụ	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
D1	H	H	CF ₃	H	H	H	403,1
D2	H	OMe	H	H	Cl	H	399,1
D3	H	CN	H	H	H	H	360,1
D4	H	OCHF ₂	H	H	H	H	401,1
D5	H	H	H	CF ₃	H	H	403,1
D6	H	CF ₃	H	H	Br	H	483,0
D7	H	CF ₃	H	Cl		H	437,1
D8	H	H	H	H	H	H	335,2
D9	H	OCHF ₂	H	CF ₃	H	H	469,1
D10	H	OCHF ₂	H	Cl	H	H	435,1
D11	H	H	OCHF ₂	H	H	H	401,1
D12	H	F	H	H	H	CF ₃	421,1
D13	H	H	H	OMe	H	H	365,2
D14	H	H	H	OCHF ₂	H	H	401,2
D15	H	F	H	F	H	H	371,3
D16	H	CF ₃	H	F	H	H	421,2
D17	H	CF ₃	H	H	H	H	403,1
D18	H	OCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	433,1
D19	H	Me	H	Me	H	H	363,2
D20	H	OCF ₃	H	H	H	H	419,1
D21	H	OCF ₃	H	H	F	H	437,1
D22	H	OCF ₃	H	H	Cl	H	453,1
D23	H	H	H	CMe ₂ OH	H	H	393,3
D24	H	OCHF ₂	H	F	H	H	419,1
D25	H	Me	H	Me	Me	H	377,2
D26	F	cPr	H	H	H	H	411,3
D27	H	OMe	H	Cl	H	H	383,2

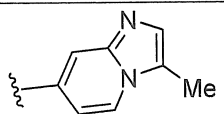
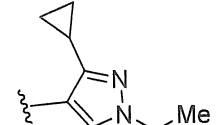
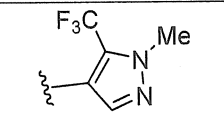
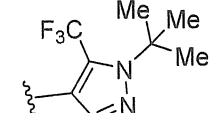
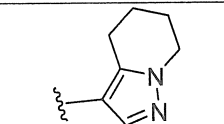
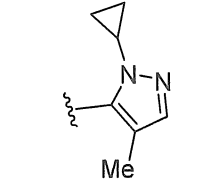
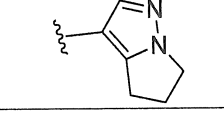
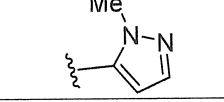
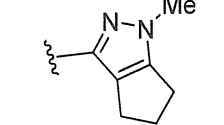
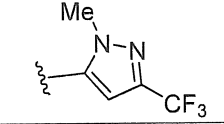
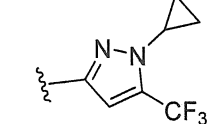
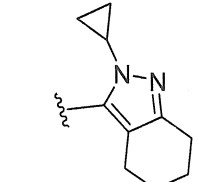
Bảng VÍ DỤ-E

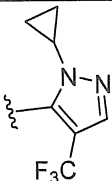
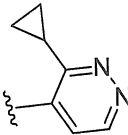
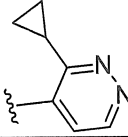
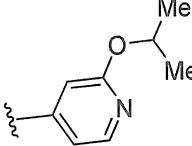
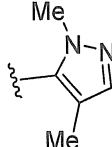
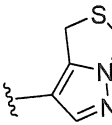
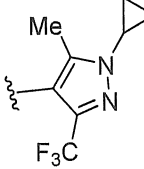
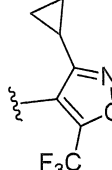
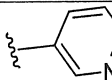
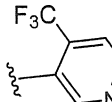
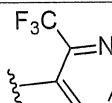


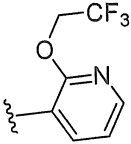
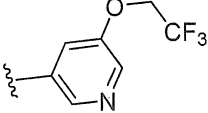
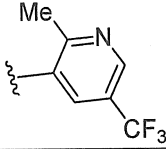
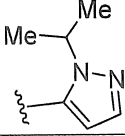
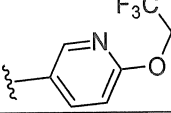
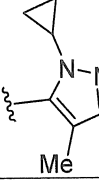
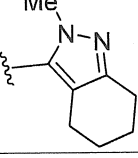
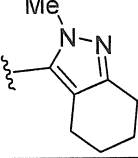
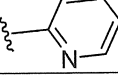
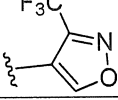
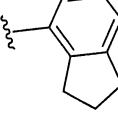
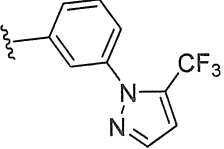
Ví dụ	X	R	Chú giải hóa học lập thể	MS [M + H]
E1	H		R	428,2
E2	H		R	350,2
E3	H		Hỗn hợp của các chất đồng phân	355,2
E4	H		R	435,1
E5	H		R	435,2
E6	H		R	377,2
E7	H		Hỗn hợp của các chất đồng phân	355,2
E8	H		Hỗn hợp của các chất đồng phân	397,1
E9	H		R	435,2
E10	H		R	425,2

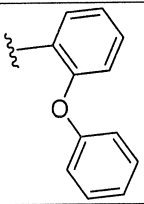
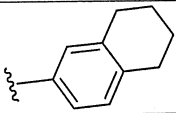
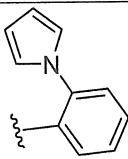
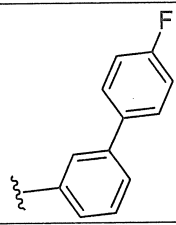
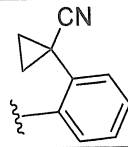
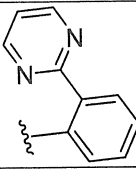
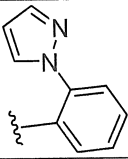
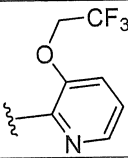
Ví dụ	X	R	Chú giải hóa học lập thể	MS [M + H]
E11	H		Hỗn hợp của các chất đồng phân	367,2
E12	H		R	435,1
E13	H		Hỗn hợp của các chất đồng phân	393,1
E14	H		R	443,2
E15	H		Hỗn hợp của các chất đồng phân	389,2
E16	H		R	364,2
E17	H		R	404,1
E18	H		R	434,2
E19	H		R	418,2
E20	H		R	353,2
E21	H		R	367,3
E22	H		R	407,2
E23	H		R	394,1

Ví dụ	X	R	Chú giải hóa học lập thể	MS [M + H]
E24	H		R	354,2
E25	H		R	407,2
E26	H		R	366,2
E27	H		R	354,2
E28	H		R	368,2
E29	H		R	394,1
E30	H		R	365,2
E31	H		R	470,2
E32	H		R	407,2
E33	F		R	428,3
E34	F		R	401,3
E35	F		R	417,2

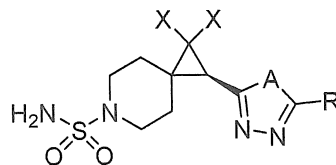
Ví dụ	X	R	Chú giải hóa học lập thể	MS [M + H]
E36	F		R	425,2
E37	F		R	429,2
E38	F		R	443,2
E39	F		R	485,2
E40	F		R	415,2
E41	F		R	415,2
E42	F		R	401,3
E43	F		R	375,2
E44	F		R	415,3
E45	F		R	443,2
E46	F		R	469,2
E47	F		R	455,2

Ví dụ	X	R	Chú giải hóa học lập thể	MS [M + H]
E48	F		R	469,2
E49	F		R	413,2
E50	H		R	377,2
E51	F		R	430,2
E52	H		R	353,0
E53	F		R	419,1
E54	F		R	483,2
E55	F		R	470,2
E56	F		R	372,2
E57	H		R	404,1
E58	H		R	404,1

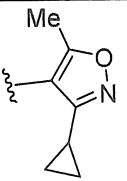
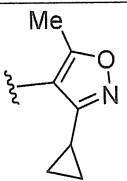
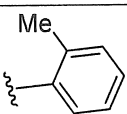
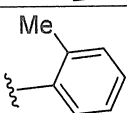
Ví dụ	X	R	Chú giải hóa học lập thể	MS [M + H]
E59	H		R	434,2
E60	H		R	434,2
E61	H		R	418,2
E62	H		R	367,3
E63	H		R	434,2
E64	H		R	379,0
E65	H		R	393,3
E66	F		R	429,2
E67	F		R	372,3
E68	F		R	430,2
E69	H		R	375,2
E70	H		R	469,1

Ví dụ	X	R	Chú giải hóa học lập thể	MS [M + H]
E71	H		R	427,1
E72	H		R	389,2
E73	H		R	400,1
E74	H		R	429,2
E75	H		R	400,1
E76	H		R	413,1
E77	H		R	401,2
E78	H		R	434,2

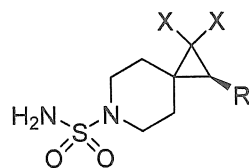
Bảng VÍ DỤ-F

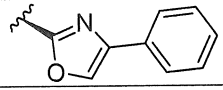
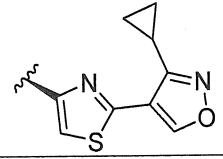
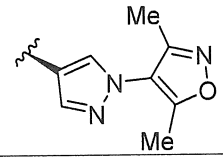
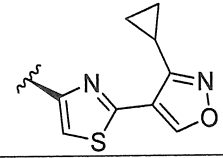
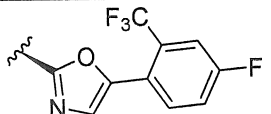


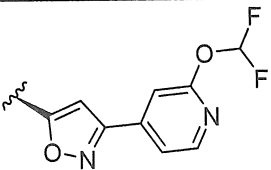
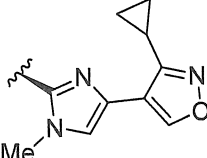
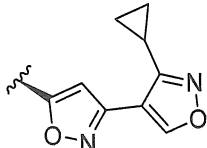
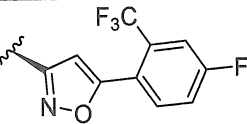
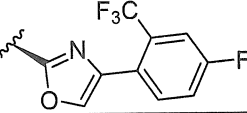
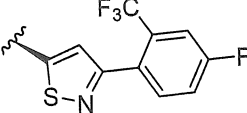
Ví dụ	X	A	R	MS [M + H]
F1	H	O		421,1
F2	H	O		403,1
F3	H	O		419,1
F4	H	S		387,1
F5	H	O		367,1
F6	H	O		433,2
F7	H	S		449,1
F8	H	S		365,2
F9	H	S		437,2
F10	H	S		417,2

Ví dụ	X	A	R	MS [M + H]
F11	H	O		380,2
F12	H	S		396,2
F13	F	O		385,1
F14	F	S		401,1

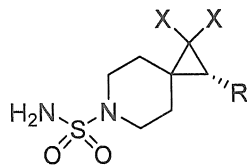
Bảng VÍ DỤ-G



Ví dụ	X	R	MS [M + H]
G1	H		334,2
G2	H		381,0
G3	H		352
G4	F		417,2
G5	F		456,1

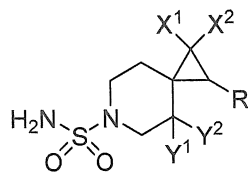
Ví dụ	X	R	MS [M + H]
G6	F		436,9
G7	F		414,0
G8	F		401,0
G9	F		456,0
G10	F		456,1
G11	F		472,0

Bảng VÍ DỤ-H

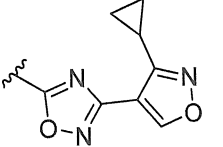
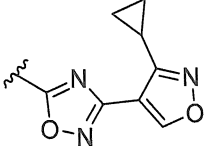
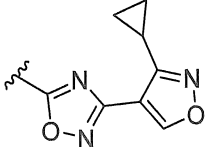
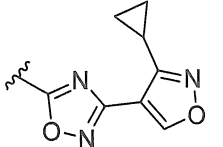
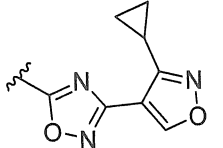
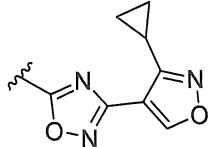
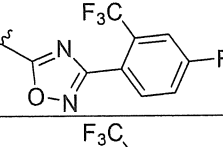
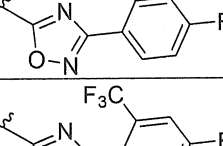
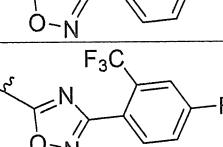
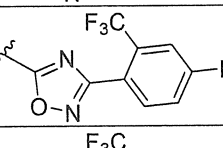
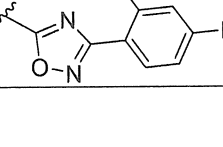
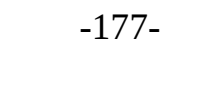


Ví dụ	X	R	MS [M + H]
H1	H		399,1
H2	F		457,1
H3	F		377,2
H4	F		389,2
H5	F		385,1
H6	F		401,1

Bảng VÍ DỤ-I

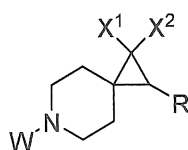


Ví dụ	X ¹	X ²	Y ¹	Y ²	R	Chú giải hóa học lập thể	MS [M + H]
I1	H	H	F	H		Chất đồng phân đơn	419,2
I2	H	H	F	H		Chất đồng phân đơn	419,2
I3	H	H	F	F		Chất đồng phân đơn	371,2
I4	H	H	F	F		Chất đồng phân đơn	399,3
I5	H	H	Me	H		Chất đồng phân đơn	448,3
I6	H	H	F	H		Chất đồng phân đơn	384,2
I7	H	H	F	H		Chất đồng phân đơn	384,1
I8	H	H	F	H		Chất đồng phân đơn	384,1

Ví dụ	X ¹	X ²	Y ¹	Y ²	R	Chú giải hóa học lập thể	MS [M + H]
I9	H	H	F	H		Chất đồng phân đơn	384,2
I10	H	H	F	H		Chất đồng phân đơn	384,2
I11	F	F	F	H		Hỗn hợp của các chất đồng phân	420,2
I12	F	F	F	H		Hỗn hợp của các chất đồng phân	420,2
I13	F	F	F	H		Chất đồng phân đơn	420,2
I14	F	F	F	H		Chất đồng phân đơn	420,1
I15	F	F	F	H		Hỗn hợp của các chất đồng phân	475,3
I16	F	F	F	H		Hỗn hợp của các chất đồng phân	475,2
I17	F	F	F	H		Hỗn hợp của các chất đồng phân	475,2
I18	F	F	F	H		Hỗn hợp của các chất đồng phân	475,2
I19	F	H	H	H		Raxemic	473,0
I20	Me	H	H	H		Hỗn hợp của các chất đồng phân	439,0

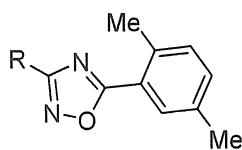
Ví dụ	X ¹	X ²	Y ¹	Y ²	R	Chú giải hóa học lập thể	MS [M + H]
I21	Me	Me	H	H		Chất đồng phân đơn	435,0
I22	F	F	H	H		Raxemic	449,2

Bảng VÍ DỤ-J



Ví dụ	X ¹	X ²	W	R	Chú giải hóa học lập thể	MS [M + H]
J1	H	H			Raxemic	398,1
J2	F	F			Raxemic	394,0

Bảng VÍ DỤ-K



Ví dụ	R	Chú giải hóa học lập thể	MS [M + H]
K1		Chất đồng phân đơn	425,2
K2		Hỗn hợp của các chất đồng phân	413,0

Độ hữu dụng các hợp chất theo sáng chế sáng chế dưới dạng chất điều biến biến cấu dương có hoạt tính của thụ thể $\alpha 7$ nicotinic axetylcholin có thể được chứng minh bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Việc hoạt hóa trực tiếp $\alpha 7$ (chủ vận), và hoạt lực của các dòng $\alpha 7$ do axetylcholin kích thích được xác định như sau:

Điện sinh lý học kẹp ráp nối tự động

Thử nghiệm chức năng (thử nghiệm A)

Điện sinh lý học kẹp ráp nối tự động được thực hiện bằng cách sử dụng IonFlux HT (Fluxion Biosciences Inc., San Francisco, CA) ở cấu hình ráp nối quần thể, tế bào nguyên vẹn. Các hợp chất thử nghiệm được đánh giá về khả năng của chúng trong việc điều biến chức năng của thụ thể $\alpha 7$ nicotinic axetylcholin cả khi có mặt, và khi vắng mặt chất chủ vận $\alpha 7$ tự nhiên axetylcholin. Dòng tế bào HEK biểu hiện một cách ổn định cả RIC-3 ở người và $\alpha 7$ ở người (PrecisION hnAChR $\alpha 7$ /RIC-3, Eurofins Pharma, St. Charles, MO) được nuôi cấy trong bình nuôi cấy mô ba lớp 175cm² đến độ hợp lưu không lớn hơn 90% trong môi trường sinh trưởng DMEM/F-12 được bổ sung huyết thanh bào thai bò bất hoạt do nhiệt 10%, axit amin không thiết yếu 1%, Puromyxin 0,625µg/mL, và Genetixin 400µg/mL. Ngay trước thử nghiệm, các tế bào được gỡ ra trước tiên bằng cách hút môi trường sinh trưởng ra, rửa bằng nước muối được đệm phosphat Dulbecco, và sau đó bổ sung 10mL Accutase (Innovative Cell Technologies, San Diego, CA) vào bình này và sau đó ủ ở nhiệt độ 37°C trong 5 phút. Sau đó, các tế bào đã gỡ được thu hồi bằng cách bổ sung 40mL môi trường không chứa huyết thanh CHO được bổ sung HEPES 25mM, và lắc nhẹ trong ống hình nón dung tích 50mL trong 20 phút trước thử nghiệm kẹp ráp nối. Sau khi thu hồi, các tế bào được tạo thành viên bằng cách ly tâm ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 1 phút trong máy ly tâm có bộ phẳng hợp khối; môi trường thu hồi được hút ra và các tế bào được tạo lại huyền phù trong dung dịch ghi ngoài (NaCl 150mM, KCl 5mM, CaCl₂ 2mM, MgCl₂ 1mM, HEPES 10mM, dextroza 12mM) đến mật độ $5,0 \times 10^6$ tế bào/mL. Hỗn dịch tế bào được bổ sung vào các giếng nạp tế bào trên đĩa ráp nối quần thể IonFlux HT đã được rửa và mỗi từ trước bằng H₂O khử ion. Các hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo dãy

trong DMSO và sau đó được tạo lại huyền phù đến nồng độ thử nghiệm cuối cùng trong dung dịch ghi ngoài, có, hoặc không có axetylcholin 40 μ M được bổ sung vào dung dịch ghi ngoài này; sau đó, các hợp chất thử nghiệm được chuyển đến đĩa ráp nối quần thể IonFlux HT. Dung dịch ghi trong (TrisPO₄ 110mM, TrisBazơ 28mM, CaCl₂ 0,1mM, MgCl₂ 2mM, EGTA 11mM, MgATP 4mM) được bổ sung vào các giếng nạp dung dịch ghi trong trên đĩa ráp nối IonFlux HT được nạp các tế bào và các hợp chất thử nghiệm từ trước, và đĩa này được nạp vào công cụ IonFlux HT. Một quy trình được thực thi trên IonFlux HT để bẫy các tế bào, phá vỡ thành các tế bào, và thiết lập cấu hình ghi tế bào nguyên vẹn; các tế bào được kẹp điện áp ở điện thế giữ bằng -60mV trong suốt thời gian thử nghiệm, tất cả các thử nghiệm đều được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng, và áp suất bơm IonFlux HT là 8psi (0,55bar) để đưa dung dịch vào. Khi thiết lập cấu hình tế bào nguyên vẹn, thì dung dịch ghi ngoài được truyền vào buồng ghi trong 120 giây và sau đó axetylcholin 40 μ M được đưa vào trong 1 giây và được rửa sạch ngay bằng dung dịch ghi ngoài trong 60 giây. Dòng $\alpha 7$ được axetylcholin kích thích 40 μ M đóng vai trò là dòng đáp ứng với các tác dụng sau đó của hợp chất thử nghiệm, khi có mặt, hoặc khi vắng mặt axetylcholin 40 μ M sẽ được định lượng so với nhau. Tiếp theo, các hợp chất thử nghiệm được đánh giá ở nhiều nồng độ về khả năng của chúng trong việc cảm ứng, hoặc điều biến các đáp ứng dòng $\alpha 7$; ba nồng độ của hợp chất thử nghiệm được đánh giá theo cách thức tăng dần liều trong mỗi lần ghi. Để đánh giá hoạt tính chủ vận của hợp chất thử nghiệm, thì hợp chất thử nghiệm đã pha loãng trong dung dịch ghi ngoài được đưa vào bắt đầu từ nồng độ thấp nhất của hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm trong dãy nồng độ, trong 58 giây; 20 giây đầu tiên trong giai đoạn 58 giây đưa hợp chất vào trùng khớp với tập hợp dữ liệu quét trong vòng 20 giây, và được tập hợp lại ở tốc độ 5000 mẫu/giây. Để đánh giá hoạt tính điều biến biến cấu dương của hợp chất thử nghiệm, thì ngay sau giai đoạn 58 giây chỉ đưa hợp chất thử nghiệm vào này, một nồng độ giống như vậy của hợp chất thử nghiệm, đã pha loãng trong dung dịch ghi ngoài chứa axetylcholin 40 μ M được đưa vào trong 1 giây; bằng cách này, hợp chất thử nghiệm và chất chủ vận của thụ thể tự nhiên axetylcholin được cùng đưa vào, và các tác dụng hoạt lực của các hợp chất thử nghiệm được quan sát. Việc đưa hợp chất thử nghiệm đã pha loãng trong dung dịch

ngoài chứa axetylcholin 40 μ M trong 1 giây trùng khớp với tập hợp dữ liệu quét trong vòng 20 giây, và được tập hợp lại ở tốc độ 5000 mẫu/giây, sau đó, chỉ có dung dịch ghi ngoài là được đưa vào trong 42 giây. Sau 42 giây này thì chỉ rửa bằng dung dịch ghi ngoài, nồng độ cao nhất tiếp theo của hợp chất thử nghiệm trong dây nồng độ được đưa vào khi không có mặt và sau đó khi có mặt axetylcholin như được mô tả trước đây, và dữ liệu được tập hợp như được mô tả trước đây. Sau khi hoạt tính chủ vận của hợp chất thử nghiệm, và hoạt tính điều biến biến cấu dương được đánh giá ở ba nồng độ tăng dần, thì thử nghiệm kết thúc và phép trừ thiếu được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm phân tích dữ liệu IonFlux HT. Cả biên độ dòng đỉnh và diện tích dưới đường cong (area under curve-AUC) đều được định lượng đối với từng dòng quét bằng cách sử dụng phần mềm độc quyền và các tác dụng của hợp chất thử nghiệm được định lượng là như sau.

Hoạt tính chủ vận của hợp chất thử nghiệm được tính là:

$$\% \text{ chủ vận} = (Y/X) \times 100$$

Hoạt tính tạo hoạt lực của hợp chất thử nghiệm được tính là:

$$\% \text{ hoạt lực} = [(Z/X) \times 100] - 100$$

X = Biên độ dòng đỉnh (hoặc AUC) được kích thích bởi axetylcholin 40 μ M

Y = Biên độ dòng đỉnh (hoặc AUC) được kích thích bởi hợp chất thử nghiệm đã pha loãng trong dung dịch ghi ngoài

Z = Biên độ dòng đỉnh (hoặc AUC) được kích thích bởi hợp chất thử nghiệm đã pha loãng trong dung dịch ghi ngoài chứa axetylcholin 40 μ M

Như vậy, các hợp chất thử nghiệm kích thích biên độ dòng giống như axetylcholin 40 μ M một mình có % chủ vận tính được là 100%. Các hợp chất thử nghiệm cùng được đưa vào với axetylcholin 40 μ M kích thích biên độ dòng 2 $\times$ dòng được kích thích từ axetylcholin 40 μ M một mình có % hoạt lực tính được là 100%, trong khi đó các hợp chất thử nghiệm được cùng đưa vào với axetylcholin 40 μ M mà kích thích biên độ dòng giống như axetylcholin 40 μ M một mình sẽ được đặc trưng dưới dạng không có hoạt lực.

Dữ liệu chủ vận và hoạt lực, thu được bởi biên độ dòng đỉnh hoặc diện tích dưới đường cong (AUC) được vẽ biểu đồ và khớp bằng cách sử dụng phương thức khớp logic 4 tham số dựa trên thuật toán Levenberg-Marquardt trong đó $y = A + ((B-A)/(1+((C/x)^D)))$ trong đó:

A = nhỏ nhất

B = lớn nhất

C = EC₅₀

D = độ dốc

x = nồng độ hợp chất thử nghiệm

y = % chủ vận hoặc % hoạt lực

Dữ liệu hoạt lực đối với các hợp chất được chọn theo sáng chế trong thử nghiệm chức năng điện sinh lý học kẹp rập nối tự động (thử nghiệm A) được trình bày trong bảng dưới đây:

Ví dụ	Hoạt lực $\alpha 7$ nAChR
1	A
2	A
3	C
4	B
5	C
6	B
7	C
8	B
9	A
10	B
11	A
12	B
13	A
14	A
15	B
16	B
17	C
18	C
19	B
20	A
21	C
22	A
23	C
24	A
25	B
26	B
27	C
28	B
29	B
30	A
31	B
32	C
33	B
34	A
35	B
36	C
37	C
A1	B
A2	B
A3	B

Ví dụ	Hoạt lực $\alpha 7$ nAChR
A4	C
A5	C
A6	B
A7	B
A8	C
B1	C
B2	C
B3	C
B4	C
B5	C
B6	C
B7	C
B8	C
B9	D
B10	C
B11	C
B12	C
B13	D
B14	C
C1	C
C2	C
C3	B
C4	C
C5	A
C6	B
C7	C
C8	C
C9	B
C10	A
C11	C
C12	B
C13	C
C14	B
C15	A
C16	A
C17	C
C18	C
D1	C
D2	A
D3	D

Ví dụ	Hoạt lực $\alpha 7$ nAChR
D4	B
D5	C
D6	B
D7	C
D8	C
D9	C
D10	A
D11	C
D12	C
D13	C
D14	C
D15	C
D16	B
D17	C
D18	B
D19	B
D20	B
D21	B
D22	B
D23	C
D24	B
D25	B
D26	A
D27	C
E1	B
E2	C
E3	C
E4	D
E5	C
E6	C
E7	C
E8	C
E9	C
E10	C
E11	C
E12	C
E13	C
E14	C
E15	C
E16	C

Ví dụ	Hoạt lực $\alpha 7$ nAChR
E17	C
E18	C
E19	B
E20	C
E21	B
E22	C
E23	C
E24	C
E25	C
E26	C
E27	C
E28	C
E29	C
E30	C
E31	C
E32	B
E33	B
E34	B
E35	B
E36	C
E37	A
E38	B
E39	B
E40	C
E41	A
E42	C
E43	B
E44	B
E45	C
E46	C
E47	B
E48	A
E49	B
E50	C
E51	C
E52	C
E53	C
E54	B
E55	A
E56	C

Ví dụ	Hoạt lực $\alpha 7$ nAChR
E57	C
E58	C
E59	B
E60	C
E61	C
E62	C
E63	C
E64	C
E65	B
E66	B
E67	C
E68	C
E69	A
E70	C
E71	B
E72	B
E73	C
E74	B
E75	D
E76	C
E77	C
E78	C
F1	C
F2	C
F3	C
F4	C
F5	B
F6	C
F7	B
F8	C
F9	C
F10	B
F11	B
F12	C
F13	B
F14	B
G1	C
G2	C
G3	C
G4	B

Ví dụ	Hoạt lực $\alpha 7$ nAChR
G5	A
G6	A
G7	C
G8	A
G9	A
G10	A
G11	B
H1	D
H2	C
H3	C
H4	C
H5	C
H6	C
I1	C
I2	C
I3	C
I4	C
I5	C
I6	C
I7	C
I8	D
I9	C
I10	C
I11	C
I12	B
I13	C
I14	B
I15	C
I16	C
I17	C
I18	B
I19	C
I20	C
I21	C
I22	C
J1	C
J2	C
K1	A
K2	B

*hoạt lực được xác định là A ($EC_{50} \leq 0,1\mu M$); B ($0,1\mu M < EC_{50} \leq 0,5\mu M$); C ($0,5\mu M < EC_{50} \leq 5\mu M$); D ($5\mu M < EC_{50} \leq 50\mu M$)

Các giá trị EC_{50} điện sinh lý học đối với các hợp chất được chọn lọc theo sáng chế trong thử nghiệm chức năng điện sinh lý học kẹp rập nối tự động (thử nghiệm A) được nêu trong bảng dưới đây:

Ví dụ	EC_{50} của $\alpha 7$ nAChR (nM)
1	98
2	82
3	1300
4	350
5	1200
6	280
7	1100
8	230
9	75
10	220
11	58
12	220
13	73
14	49
15	330
16	450
17	550
18	800
19	240
20	98
21	670
22	99
23	1400
24	90
25	210
26	480
27	4000
28	120
29	170
30	2,4
31	130
32	910
33	390

Ví dụ	EC_{50} của $\alpha 7$ nAChR (nM)
34	4,5
35	150
36	890
37	1200
A1	490
A2	320
A3	190
A4	850
A5	760
A6	140
A7	170
A8	1200
B1	2300
B3	1300
B4	3200
B5	3000
B7	3300
B9	5400
B11	3500
B12	3400
B13	5100
B14	1100
C1	3600
C3	400
C4	1100
C5	11
C6	420
C7	1100
C8	1300
C9	310
C10	82
C11	2500
C12	170

Ví dụ	EC ₅₀ của $\alpha 7$ nAChR (nM)
C14	150
C16	37
C17	2700
C18	1600
D1	520
D2	59
D3	5300
D4	190
D5	960
D7	590
D8	1300
D9	820
D10	88
D11	510
D12	1200
D13	700
D15	1200
D16	160
D17	630
D18	160
D20	200
D21	240
D22	410
D23	1400
D24	240
D25	130
D26	13
E1	310
E2	1100
E3	1900
E4	7200
E6	930
E7	3400
E8	3900
E10	3400
E11	4300
E12	3700
E13	1300
E14	2000
E15	1500

Ví dụ	EC ₅₀ của $\alpha 7$ nAChR (nM)
E16	1300
E17	1400
E18	1100
E19	290
E20	2700
E21	400
E22	3000
E23	4500
E24	3600
E25	2200
E26	570
E27	1300
E29	1600
E30	780
E31	4300
E32	330
E33	470
E34	130
E35	250
E36	1100
E37	78
E38	270
E39	150
E40	840
E41	15
E42	1100
E43	500
E45	550
E46	510
E48	60
E49	270
E50	1400
E51	530
E52	1700
E53	1200
E54	500
E55	30
E56	2600
E58	3400
E59	220

Ví dụ	EC ₅₀ của $\alpha 7$ nAChR (nM)
E60	2300
E61	1500
E62	1500
E64	520
E65	420
E66	120
E67	2100
E68	680
E70	2300
E71	360
E72	110
E73	640
E75	6300
E76	3200
E77	850
E78	1200
F1	1500
F3	700
F4	1100
F5	420
F6	590
F7	480
F8	750
F9	750
F10	450
F11	410
F12	850
F13	400
F14	290
G1	4000
G2	910
G4	110
G5	91
G6	86

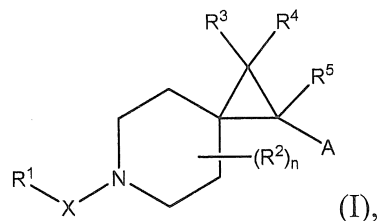
Ví dụ	EC ₅₀ của $\alpha 7$ nAChR (nM)
G7	1600
G8	16
G9	78
G10	28
G11	120
H2	2900
H3	4500
H4	1200
H6	3400
I1	750
I2	1000
I3	2300
I4	1500
I5	1200
I6	840
I7	1500
I9	3300
I10	3400
I11	820
I12	160
I13	600
I14	330
I15	1400
I16	2100
I18	320
I19	1100
I20	720
I21	1600
I22	860
J1	760
J2	1000
K1	87
K2	430

Cần phải hiểu rằng các đặc điểm và chức năng khác nhau được mô tả ở trên và các đặc điểm và chức năng khác, hoặc các dạng thay thế của chúng, có thể được mong đợi là được kết hợp vào nhiều hệ thống hoặc ứng dụng khác nhau khác. Cũng

cần hiểu rằng các thay thế, cải biến, biến thể hoặc cải thiện hiện chưa biết trước hoặc không được dự kiến trước ở đó có thể được thực hiện sau đó bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà cũng được dự định là được bao gồm trong các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

n bằng 0, 1 hoặc 2;

X là S(O)₂;

R¹ là NR^aR^b;

R^a là H;

R^b là H;

A là vòng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R, mỗi nhóm độc lập được chọn từ OH, NR⁶R⁷, CN, alkoxy, halogen, aminoalkyl, hydroxyalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl, trong đó nhóm R này được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R¹¹;

R² độc lập là halogen, (C₁-C₄)alkyl, hoặc O(C₁-C₄)alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

hoặc, hai R² khi cả hai đều là (C₁-C₄)alkyl và được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon, kết hợp với nhau để tạo thành vòng xyclopropyl, xyclobutyl, hoặc xyclopentyl hoặc, hai R² khi cả hai đều là (C₁-C₄)alkyl và không được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon, thì kết hợp với nhau và tạo thành vòng bắc cầu, trong đó xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc vòng bắc cầu này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ OH, halogen, hoặc (C₁-C₄)alkyl;

R^3 là H, halogen hoặc (C_1-C_4) alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

R^4 là H, halogen hoặc (C_1-C_4) alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

hoặc, R^3 và R^4 kết hợp với nhau để tạo thành vòng xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl trong đó vòng này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ OH, halogen, hoặc (C_1-C_4) alkyl;

R^5 là H hoặc (C_1-C_4) alkyl;

R^6 là H hoặc (C_1-C_4) alkyl;

R^7 là H hoặc (C_1-C_4) alkyl;

R^{11} là halogen, OH, oxo, CF_3 , OCF_3 , CN, (C_1-C_6) alkyl, $O(C_1-C_6)$ alkyl, $S(C_1-C_4)$ alkyl, $C=O(C_1-C_4)$ alkyl, $NR^{12}R^{13}$, $(C=O)NR^6R^7$, $(C=O)OR^6$, (C_2-C_4) alkenyl, (C_2-C_4) alkynyl, (C_3-C_6) xycloalkyl, $O(C_3-C_6)$ xycloalkyl, $C=O(C_3-C_6)$ xycloalkyl, aryl, O-aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, (C_1-C_4) alkyl, (C_3-C_6) xycloalkyl, CF_3 , OCF_3 , OCH_3 , CN, OH và oxo;

R^{12} là (C_1-C_4) alkyl, heteroxyclyl, xycloalkyl, heteroaryl, aryl, hoặc $(C=O)R^6$, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C_1-C_4) alkyl, và OH; và

R^{13} là (C_1-C_4) alkyl, heteroxyclyl, xycloalkyl, heteroaryl, aryl, hoặc $(C=O)R^6$, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C_1-C_4) alkyl, và OH.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 độc lập là metyl, etyl hoặc F.

3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là vòng heteroaryl có 5 cạnh mà được thế bằng 1 nhóm R độc lập được chọn từ OH, oxo, NR^6R^7 , CN, alkoxy, halogen, aminoalkyl, hydroxyalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl, trong đó nhóm

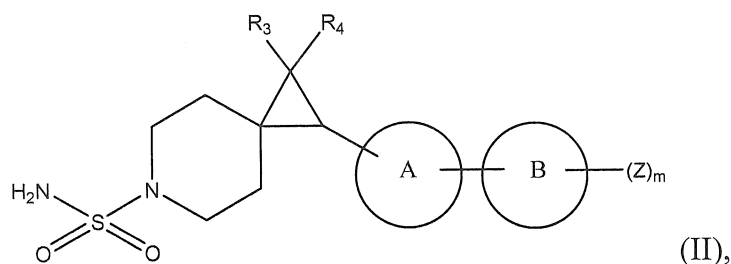
R này được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl, còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^{11} .

4. Hợp chất theo điểm 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R là alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^{11} .

5. Hợp chất theo điểm 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R là xyclohexyl, phenyl, pyrazolyl, pyridinyl hoặc isoxazolyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^{11} .

6. Hợp chất theo điểm 5, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 và R^4 độc lập được chọn từ H, F, và metyl.

7. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, có công thức (II):



trong đó:

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

Z độc lập được chọn từ F, Cl, Br, metyl, metoxy, etyl, etoxy, propyl, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, và xyclopropyl;

vòng A là oxadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, pyrazolyl hoặc imidazolyl;

vòng B là xyclohexyl, phenyl, pyrazolyl, pyridinyl hoặc isoxazolyl;

R^3 là H, F hoặc (C₁-C₄)alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen; và

R^4 là H, F hoặc (C_1-C_4) alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen.

8. Hợp chất theo điểm 7, hoặc muối được dụng của nó, có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, trong đó;

m bằng 0, 1 hoặc 2;

Z độc lập được chọn từ F, Cl, Br, methyl, metoxy, etyl, etoxy, propyl, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, và xyclopropyl;

vòng A là oxadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, hoặc thiazolyl;

vòng B là phenyl, pyrazolyl, pyridinyl hoặc isoxazolyl; và

cả R^3 và R^4 đều là H, hoặc cả R^3 và R^4 đều là F.

9. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1*R*)-1-{5-[2-Metyl-5-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(2,5-Dimetylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

4,4-Diflo-1-{3-[3-(2,2-trifloetoxi)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang C;

1-{3-[3-(Diflometoxi)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang E;

(1*R*)-1-{3-[4-Flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-{3-[4-Flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-metyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit, chất đồng phân không đối quang D;

(1*R*)-1-{2-[3-(Triflometoxi)phenyl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

- (1*R*)-1-{5-[4-Methyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;
- (2*R*)-2-[5-(1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;
- (2*R*)-2-{5-[2-(Difluoromethoxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;
- (2*R*)-2-[3-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;
- (2*R*)-1,1-Diflo-2-{3-[1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;
- (2*R*)-2-{5-[2-(Difluoromethoxy)-5-methylpyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;
- (2*R*)-1,1-Diflo-2-{5-[1-methyl-4-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;
- (1*R*)-1-{1-[3-(Trifluoromethoxy)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;
- (2*R*)-2-[5-(1-Xyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;
- (2*S*)-2-[5-(1-Xyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;
- (2*R*)-2-[5-(6,7-Dihydro-4*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]thiazin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;
- (2*R*)-1,1-Diflo-2-{5-[1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;
- (2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(2-methyl-2,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[*c*]pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamid;

- (2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(1,3,4-trimethyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[4-(3-Xcyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-1,1-Diflo-2-{2-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,3-oxazol-4-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-[5-(1-Xcyclopropyl-4-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(1-Etyl-5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(3-Xcyclopropyl-5-metylisoxazol-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-{5-[1-Xcyclopropyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-[5-(2-Xcyclopropyl-5-metylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-[2-(3-Xcyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-oxazol-4-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(2-Metylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-[5-(2,5-Dimetylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-{2-[2-(Diflometoxy)pyridin-4-yl]-1,3-oxazol-4-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- 1,1-Diflo-2-{1-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1,1-Diflo-2-{5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-thiadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[3-(5-Clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{3-[5-Flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{3-[3-(Diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-[3-(3-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-[3-(2,4-Diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-{3-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-{3-[2-(Metylamino)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-{3-[2-(Pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

2-[3-(3,5-Dimetylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[3-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-[3-(3-Xyclopropyl-5-metylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-(3-Xyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-[3-(2-metylpyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-{3-[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-{3-[2-(Diflometoxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-[3-(1-Xyclopropyl-4-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-[3-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-7-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{3-[5-Xyclopropyl-3-(triflometyl)isoxazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-[3-(5-Clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-[3-(1-Xyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-{3-[3-Xyclopropyl-5-(triflometyl)isoxazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-{3-[5-Xyclopropyl-3-(triflometyl)isoxazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1,1-Diclo-2-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[3-(Triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(5-Clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(2-Xyanophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-(Diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[4-(Triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[5-Bromo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[4-Clo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-(Diflometoxy)-4-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[4-Clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[3-(Diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-Flo-6-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(4-Metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[4-(Diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

- (1*R*)-1-[5-(2,4-Diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[4-Flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[2-(Triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[2-(2,2,2-Trifloetoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(2,4-Dimetylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[2-(Triflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[5-Flo-2-(triflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[5-Clo-2-(triflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[4-(2-Hydroxypropan-2-yl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[2-(Diflometoxy)-4-flophenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(2,4,5-Trimetylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-[5-(2-Xyclopropylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(5-Flo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

- (1*R*)-1-[5-(1-Xyclopropyl-3-metyl-1*H*-indol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(2-Metylpyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[3-(Propan-2-yl)xyclobutyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[2-Flo-6-(triflometyl)benzyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[2-Flo-5-(triflometyl)benzyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(2,6-Dimetylbenzyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(3-Metylxclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[1-(2-Clophenyl)etyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[5-Flo-2-(triflometyl)benzyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[1-(2,5-Diflophenyl)xyclobutyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(Spiro[2.5]oct-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[4-Flo-2-(triflometyl)benzyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(4-Flo-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

- (1*R*)-1-(5-{1-[3-(Triflometyl)phenyl]xyclopropyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(3-Phenylxyclobutyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(3,6-Dimethylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[6-(Triflometyl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[2-(2,2,2-Trifloetoxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[3-Metyl-6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(Spiro[3,3]hept-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(1-Etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[1-(2,2,2-Trifloetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[4-(Triflometyl)-1,3-oxazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(4-Etyl-1,3-oxazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[1-(2,2,2-Trifloetyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

- (1*R*)-1-[5-(4,5-Dimethylisoxazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[3-(Triflometyl)isoxazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(1-Xyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[2-(1*H*-Imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[1-Metyl-4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-{5-[2-(Xyclopropyloxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-[5-(1-Xyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-[5-(1-*tert*-Butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(3-metylimidazo[1,2-*a*]pyridin-7-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-[5-(3-Xyclopropyl-1-etyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-1,1-Diflo-2-{5-[1-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-{5-[1-*tert*-Butyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

- (2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-[5-(1-Xyclopropyl-4-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-[5-(5,6-Dihydro-4*H*-pyrrolo[1,2-*b*]pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(1-metyl-1,4,5,6-tetrahydroxyclopenta[*c*]pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-1,1-Diflo-2-{5-[1-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-{5-[1-Xyclopropyl-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-[5-(2-Xyclopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-indazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-{5-[1-Xyclopropyl-4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-2-[5-(3-Xyclopropylpyridazin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(3-Xyclopropylpyridazin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-1,1-Diflo-2-{5-[2-(propan-2-yloxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(1,4-Dimetyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(4*H*-pyrazolo[1,5-*c*][1,3]thiazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-{5-[1-Xyclopropyl-5-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-{5-[3-Xyclopropyl-5-(triflometyl)isoxazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(pyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[4-(Triflometyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-(Triflometyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-(2,2,2-Trifloetoxy)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[5-(2,2,2-Trifloetoxy)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[2-Metyl-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[1-(Propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-{5-[6-(2,2,2-Trifloetoxy)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(1-Xyclopropyl-4-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[5-(2-Metyl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-indazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

- (2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-indazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-1,1-Diflo-2-{5-[3-(triflometyl)isoxazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-(5-{3-[5-(Triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(2-Phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(5,6,7,8-Tetrahydronaphtalen-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[2-(1*H*-Pyrrol-1-yl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(4'-Flobiphenyl-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[2-(1-Xyanoxyclopropyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[2-(Pyrimidin-2-yl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[2-(1*H*-Pyrazol-1-yl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[3-(2,2,2-Trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

- (1*R*)-1-{5-[4-Flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[3-(Triflometyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[3-(Triflometoxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(2,5-Diflophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(5-Flo-2-metylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[2-(2,2,2-Trifloetoxo)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[2-(2,2,2-Trifloetoxo)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(2-Metylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[4-Flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-{5-[3-(Diflometoxy)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(3-Xyclopropyl-5-metylisoxazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (1*R*)-1-[5-(3-Xyclopropyl-5-metylisoxazol-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;
- (2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(2-metylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(2-methylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-(4-Phenyl-1,3-oxazol-2-yl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[2-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*R*)-1-[1-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-[2-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-{3-[2-(Diflometoxy)pyridin-4-yl]isoxazol-5-yl}-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-[4-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl]-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-2-(3'-Xyclopropyl-3,4'-biisoxazol-5-yl)-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-{4-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,3-oxazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(1*S*)-1-[3-(5-Clo-2-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*S*)-1,1-Diflo-2-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*S*)-2-(3-Xyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1,1-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*S*)-1,1-Diflo-2-[3-(3-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*S*)-1,1-Diflo-2-[5-(2-methylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

(2*R*)-1,1-Diflo-2-[5-(2-methylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-{3-[3-(Diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-{3-[3-(Diflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

4,4-Diflo-1-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-[3-(2,5-Dimethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,4-diflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

4-Metyl-1-{3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-[3-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-[3-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-[3-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-[3-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-[3-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-flo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

2-[3-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1,4-triflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

2-[3-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1,4-triflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

2-[3-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1,4-triflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

2-[3-(3-Xyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1,4-triflo-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1,1,4-Triflo-2-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1,1,4-Triflo-2-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1,1,4-Triflo-2-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1,1-Diflo-2-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-thiadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-Flo-2-{3-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1-{3-[4-Flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-2-metyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

2-{3-[4-Flo-2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1,1-dimetyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1,1-Diflo-2-{5-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]isothiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1,1-Diflo-2-[5-(piperidin-1-yl)-1,2,4-thiadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

1,1-Diflo-2-[5-(piperidin-1-yl)-1,2,4-thiadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

3'-[5-(2,5-Dimetylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2',2'-diflo-3-azaspiro[bixyclo[3,2,1]octan-8,1'-xyclopropan]-3-sulfonamit; và

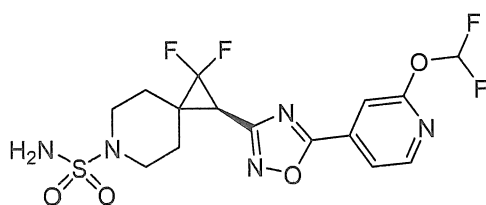
2-[5-(2,5-Dimetylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-diflo-5-metyl-6-azaspiro[2.5]octan-6-sulfonamit;

hoặc muối được dụng của chúng.

10. Dược phẩm chứa (i) chất mang dược dụng và (ii) hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 hoặc muối dược dụng của chúng.

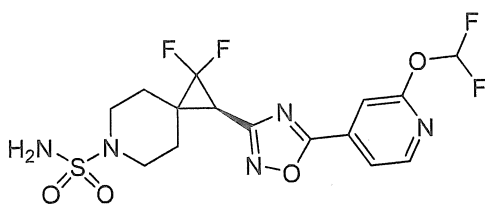
11. Dược phẩm theo điểm 10, còn chứa chất trị liệu thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế axetylcholinesteraza; các chất đối kháng của thụ thể NMDA; các chất chống loạn thần; các chất ức chế MAO-B; và levodopa.

12. Hợp chất là:

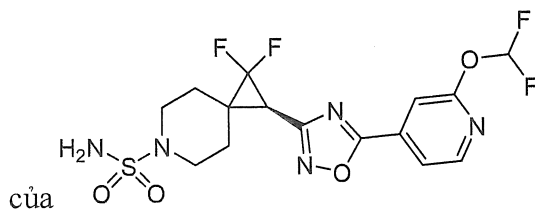


, hoặc muối dược dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất này là:

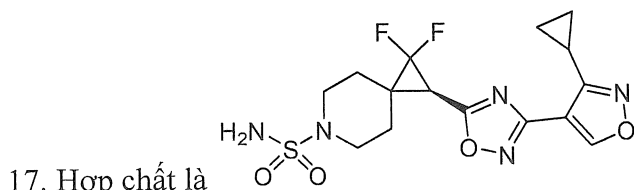


14. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất này là muối dược dụng



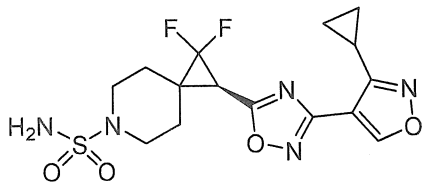
15. Dược phẩm chứa (i) chất mang dược dụng và (ii) hợp chất theo điểm 13.

16. Dược phẩm chứa (i) chất mang dược dụng và (ii) hợp chất theo điểm 14.

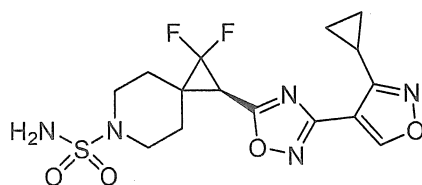


17. Hợp chất là , hoặc muối dược dụng của nó.

18. Hợp chất theo điểm 17, trong đó hợp chất này là



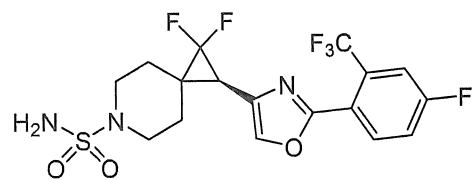
19. Hợp chất theo điểm 17, trong đó hợp chất này là muối được dụng của



20. Dược phẩm chứa (i) chất mang được dụng và (ii) hợp chất theo điểm 18.

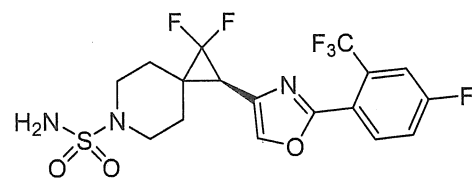
21. Dược phẩm chứa (i) chất mang được dụng và (ii) hợp chất theo điểm 19.

22. Hợp chất là:

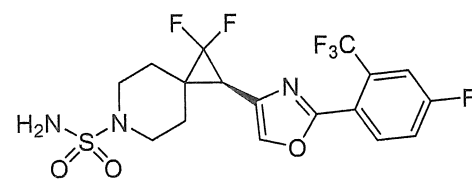


, hoặc muối được dụng của nó.

23. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất này là:



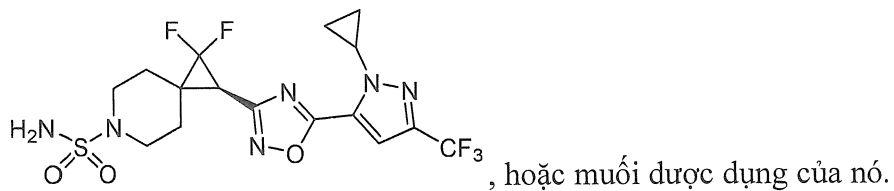
24. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất này là muối được dụng của



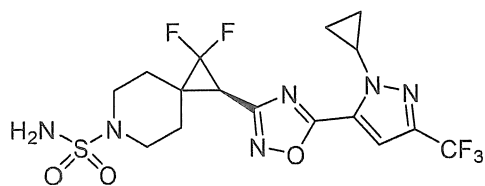
25. Dược phẩm chứa (i) chất mang được dụng và (ii) hợp chất theo điểm 23.

26. Dược phẩm chứa (i) chất mang được dụng và (ii) hợp chất theo điểm 24.

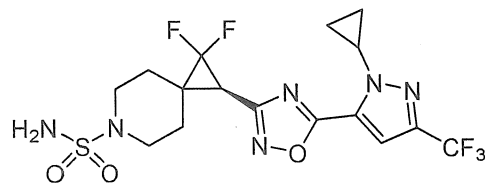
27. Hợp chất là:



28. Hợp chất theo điểm 27, trong đó hợp chất này là:



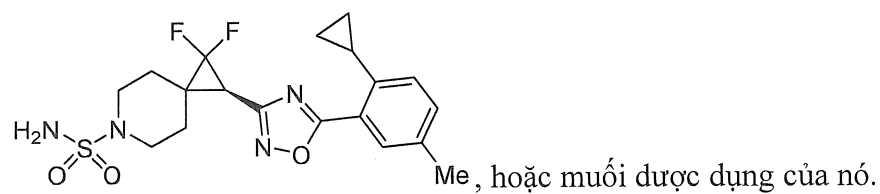
29. Hợp chất theo điểm 27, trong đó hợp chất này là muối được dụng của



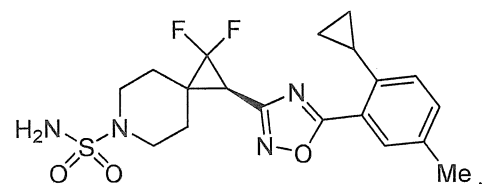
30. Dược phẩm chứa (i) chất mang được dụng và (ii) hợp chất theo điểm 28.

31. Dược phẩm chứa (i) chất mang được dụng và (ii) hợp chất theo điểm 29.

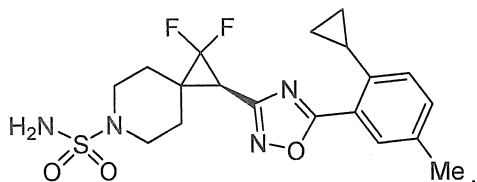
32. Hợp chất là:



33. Hợp chất theo điểm 32, trong đó hợp chất này là:



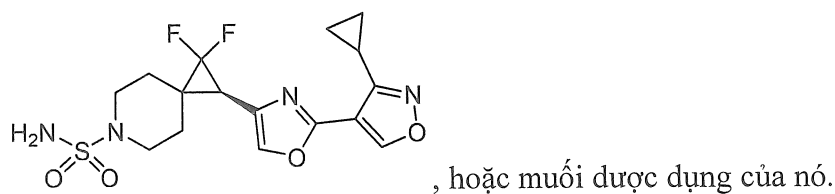
34. Hợp chất theo điểm 32, trong đó hợp chất này là muối được dụng của



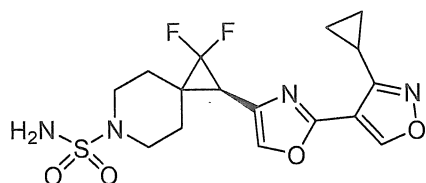
35. Dược phẩm chứa (i) chất mang dược dụng và (ii) hợp chất theo điểm 33.

36. Dược phẩm chứa (i) chất mang dược dụng và (ii) hợp chất theo điểm 34.

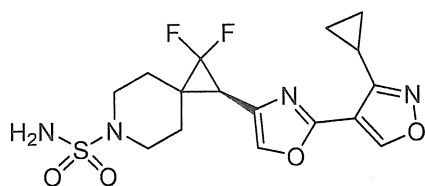
37. Hợp chất là:



38. Hợp chất theo điểm 37, trong đó hợp chất này là:



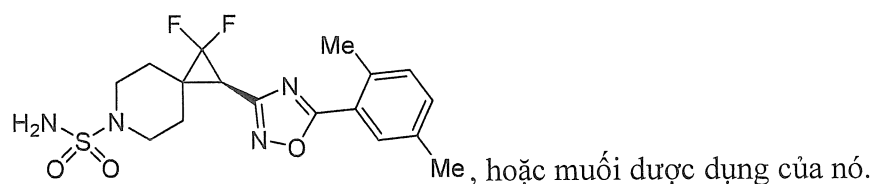
39. Hợp chất theo điểm 37, trong đó hợp chất này là muối được dụng của



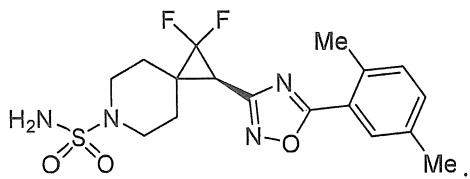
40. Dược phẩm chứa (i) chất mang dược dụng và (ii) hợp chất theo điểm 38.

41. Dược phẩm chứa (i) chất mang dược dụng và (ii) hợp chất theo điểm 38.

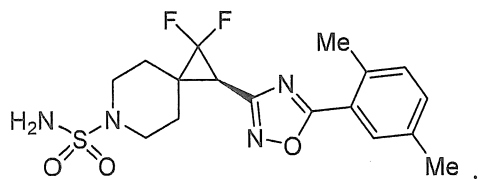
42. Hợp chất là:



43. Hợp chất theo điểm 42, trong đó hợp chất này là:



44. Hợp chất theo điểm 42, trong đó hợp chất này là muối được dụng của



45. Dược phẩm chứa (i) chất mang dược dụng và (ii) hợp chất theo điểm 43.

46. Dược phẩm chứa (i) chất mang dược dụng và (ii) hợp chất theo điểm 44.